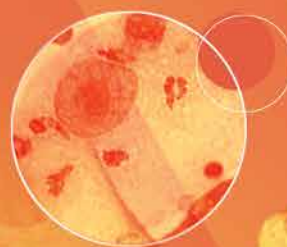


САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ
И ОПУХОЛИ КОЖИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 Том 14 / Vol. 14
2022

В номере:

Таргетная терапия сарком мягких тканей и десмоидных опухолей

Отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с первичными и метастатическим опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших эндопротезирование

Роль позитронной-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в диагностике сарком мягких тканей

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

4

2022 • Том 14

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКТОРЫ-КООРДИНАТОРЫ

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

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

Учредители

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

Издательство

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

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

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

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими

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

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022. Том 14. № 4. 1–84

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

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

Тираж 2000 экз.
Цена свободная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

Богоутдинова Анна Владимировна, к.м.н., врач-онколог отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томский НИМЦ РАН) (Томск, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Хусейнов Зафар Хабибуллоевич, д.м.н., профессор, 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 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

2022 • Vol/ 14

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORS-COORDINATORS

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

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

Journal founders

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

Publish House "ABV-Press"

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

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

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

The journal is indexed in RSCI
(Russian Science Citation Index)
https://elibrary.ru/title_about.asp?id=31931
If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Bone and soft tissue
sarcomas, tumors of the skin".
The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors' point
of view given in the articles may not
coincide with the opinion of the editorial
board.

Pressa Rossii catalogue index: 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Bone and soft tissue sarcomas, tumors
of the skin 2022. Vol. 14. No 4. 1–84

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

Printed at the Mediicolor LLC.
19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.
2,000 copies. Free distribution.

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Choinzonov Evgeniy L., 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

Н.Е. Конопля, А.Г. Жуковец, Ю.М. Богдаев, А.В. Жилиев

Таргетная терапия сарком мягких тканей и десмоидных опухолей 13

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Д.Д. Цыренов, Е.Б. Цыренова, С.Ю. Сысоев

Кардиоонкология: современное состояние проблемы, междисциплинарное взаимодействие 22

ОПУХОЛИ КОЖИ

М.Б. Сайфутдинова

Роль лучевой терапии рака кожи у пациентов-долгожителей (старше 90 лет) 26

САРКОМЫ КОСТЕЙ

В.А. Соколовский, А.В. Соколовский, А.А. Тарарыкова, А.В. Федорова, А.Б. Блудов

Отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших эндопротезирование 33

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

И.А. Горошинская, И.В. Каплиева, С.А. Сагателян, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, Ю.А. Погорелова, Л.А. Немайкалова, Т.В. Аушева, П.В. Черногоров, Л.К. Третицаки, Е.А. Шейко, О.В. Пандова

Инсулиноподобные факторы роста и их белок-переносчик в крови больных с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей 45

Д.Ш. Полатова, Г.К. Боттиралиева, Д.М. Коновалов, Б.Х. Бабанов, А.С. Шарлай, А.Н. Муратов, С.А. Хайитбоев, М.А. Жахонгирова, А.В. Савкин, Н.К. Асамединов, А.И. Нуржабов

Исследование статуса киназы анапластической лимфомы при рабдомиосаркомах: корреляция с клинико-патологическими данными 54

КУНСТКАМЕРА

Е.С. Королева, А.И. Пронин, А.И. Михайлов, А.А. Оджарова, Е.А. Сушенцов, Б.Ю. Бохан, А.С. Крылов

Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в диагностике сарком мягких тканей 63

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

V Юбилейный международный форум онкологии и радиотерапии 71

Академику Михаилу Ивановичу Давыдову — 75 лет! 73

Академику Ахлиману Тапдыговичу Амирасланову — 75 лет! 77

Академику Евгению Лхамцыреновичу Чойнзонову — 70 лет! 79

Календарь мероприятий—2023 81

ДЛЯ АВТОРОВ 83

CONTENTS

EDITORIAL

N.E. Konoplya, A.G. Zhukovets, Yu.M. Bogdayev, A.V. Zhilyaev

Targeted therapies for soft tissue sarcomas and desmoid tumors 13

REVIEWS

D.D. Tsyrenov, E.B. Tsyrenova, S.Yu. Sysoev

Cardiooncology: current status of the issue, interdisciplinary interaction 22

TUMORS OF THE SKIN

M.B. Sayfutdinova

The role of radiation therapy for skin cancer in long-lived patients (over 90 years old) 26

BONE SARCOMAS

V.A. Sokolovskii, A.V. Sokolovskii

Long-term oncological results of patients with primary and metastatic tumors of the musculoskeletal system who underwent arthroplasty 33

SOFT TISSUE SARCOMAS

I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva, S.A. Sagatelyan, E.M. Frantsiyants, L.N. Vashchenko, Yu.A. Pogorelova, L.A. Nemashkalova, T.V. Ausheva, P.V. Chernogorov, L.K. Trepitaki, E.A. Sheiko, O.V. Pandova

Insulin-like growth factors and their transfer protein in the blood of patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas 45

D.Sh. Polatova, G.K. Botiralieva, D.M. Konovalov, B.X. Babanov, A.S. Sharlay, A.N. Muratov, S.A. Khayitboev, M.A. Zhakhongirova, A.V. Savkin, N.K. Asamedinov, A.I. Nurzhabov

Analysis of anaplastic lymphoma kinase status in rhabdomyosarcomas: correlation with clinicopathological findings 54

REAL CLINICAL CASES

E.S. Koroleva, A.I. Pronin, A.I. Mikhailov, A.A. Odzharova, E.A. Sushentsov, B.Y. Bokhyan, A.S. Krylov

The role of positron emission tomography combined with computed tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of soft tissue sarcomas 63

CHRONICLES

V Anniversary International Forum on Oncology and Radiotherapy 71

Academician Mikhail Ivanovich Davydov is 75! 73

Academician Alikhman Tapdygovich Amiraslanov is 75! 77

Academician Evgeny Lkhamatsyrenovich Choinozov is 70! 79

Plan of scientific events in 2023 81

FOR AUTHORS 83



Таргетная терапия сарком мягких тканей и десмоидных опухолей

Н.Е. Конопля¹, А.Г. Жуковец², Ю.М. Богдаев¹, А.В. Жилияев¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, Минский район, 223040 аг. Лесной;

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. Петруся Бровки, 3, корп. 3

Контакты: Антон Викторович Жилияев zhilyaevanton1988@gmail.com

Саркомы мягких тканей – группа редких злокачественных опухолей, характеризующихся высокими частотой рецидивов и летальностью. За последние десятилетия достигнут незначительный прогресс в лечении данной патологии. Хирургическое лечение с адъювантной/неoadъювантной лучевой терапией или без нее по-прежнему является терапией 1-й линии при локализованных саркомах мягких тканей, а химиотерапия – дополнительным вариантом для пациентов с высоким риском развития рецидива болезни. Тем не менее не у всех больных с распространенными или метастатическими саркомами мягких тканей наблюдается эффект от традиционной химиотерапии. Саркомы мягких тканей характеризуются высокой гетерогенностью биологического поведения и разнообразием генетических мутаций, что указывает на перспективность персонализированного лечения на основе гистотипа опухоли, генетических и молекулярных характеристик и новых малых молекул-ингибиторов сигнальных путей. В данной статье представлен обзор исследований, посвященных эффективности таргетной терапии наиболее часто встречающихся сарком мягких тканей и десмоидных опухолей.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, десмоидная опухоль, таргетная терапия, клинические испытания, ингибиторы тирозинкиназ

Для цитирования: Конопля Н.Е., Жуковец А.Г., Богдаев Ю.М., Жилияев А.В. Таргетная терапия сарком мягких тканей и десмоидных опухолей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):13–21. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-13-21

TARGETED THERAPIES FOR SOFT TISSUE SARCOMAS AND DESMOID TUMORS

N.E. Konoplya¹, A.G. Zhukovets², Yu.M. Bogdayev¹, A.V. Zhilyaev¹

¹N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology; ag. Forest 223040, Minsk, District Republic of Belarus;

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Bld. 3, 3 Petrus Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus

Contacts: Anton Viktorovich Zhilyaev zhilyaevanton1988@gmail.com

Soft tissue sarcomas are a group of rare malignant tumors with a high recurrence and mortality rate. Little progress has been made in the treatment of this pathology over the past decades. Surgery with or without adjuvant/neoadjuvant radiotherapy is still the first-line therapy for localized soft tissue sarcomas, and chemotherapy is an additional option for high-risk patients. However, not all patients with advanced or metastatic soft tissue sarcomas benefit from conventional chemotherapy. Soft tissue sarcomas are characterized by high heterogeneity of biological behavior and a variety of genetic mutations, which indicates the perspective of personalized therapy based on tumor histotype, genetic and molecular characteristics, and new small molecule inhibitors of signaling pathways. This article provides an overview of studies on the effectiveness of targeted therapy for the most common soft tissue sarcomas and desmoid tumors.

Keywords: soft tissue sarcomas, desmoid tumors, molecular targeting therapies, clinical trial, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Konoplya N.E., Zhukovets A.G., Bogdayev Yu.M., Zhilyaev A.V. Targeted therapies for soft tissue sarcomas and desmoid tumors. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(4):13–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-13-21

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу редких и гетерогенных опухолей, возникающих из мезенхимальных клеток. На их долю приходится 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в США ежегодно выявляют более 13 тыс. СМТ, при этом около 5000 пациентов погибают от прогрессирования опухоли [1]. В Республике Беларусь каждый год СМТ диагностируют примерно у 350 пациентов [2]. Саркомы мягких тканей представляют собой сложную группу злокачественных новообразований, демонстрирующих различные клиническое поведение и прогноз. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 5-й редакции (2020) выделяют более 70 гистологических подтипов злокачественных опухолей мягких тканей и опухолей с неопределенным потенциалом (местно-агрессивных и редко метастазирующих).

В настоящее время при большинстве подтипов СМТ в случае наличия местно-распространенного, нерезектабельного или метастатического процесса в 1-й линии широко применяют монокимиотерапию (доксорубин, эпирубин, дакарбазин, ифосфамид) или комбинированные режимы на основе антрациклинов с ифосфамидом и/или дакарбазином [3, 4]. Однако медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с такими формами заболевания при использовании традиционной химиотерапии составляет чуть больше 1 года [5].

В связи с редкостью и неоднородностью СМТ отсутствуют крупномасштабные исследования эффективности лечения данной патологии, что, в свою очередь, препятствует совершенствованию терапии при определенных гистологических подтипах.

На основе генетических и молекулярных характеристик саркомы можно разделить на 2 основные группы: с простыми и повторяющимися молекулярными событиями (синовиальная саркома, миксоидная липосаркома, хорошо дифференцированная/дифференцированная липосаркома) и с изменчивыми, сложными генетическими изменениями. Саркомы со сложной геномикой чаще всего включают веретенноклеточные/плеоморфные опухоли, такие как лейомиосаркома, миксофибросаркома, плеоморфная липосаркома, плеоморфная рабдомиосаркома и недифференцированная плеоморфная саркома [6]. С учетом ограниченного потенциала обычной химиотерапии при распространенных стадиях СМТ существует острая необходимость в разработке новых терапевтических опций для повышения эффективности лечения. Перспективным направлением лечения местно-распространенных нерезектабельных или метастатических СМТ является таргетная терапия [7].

В качестве вспомогательного подхода к диагностике СМТ используют молекулярно-генетическое тестирование, поскольку многие типы сарком содержат характерные генетические aberrации, включая однонуклеотидные полиморфизмы, делеции, амплификации и транслокации. Для проведения ДНК-диагностики

Повторяющиеся генетические aberrации при саркомах мягких тканей

Frequent genetic aberrations in soft tissue sarcomas

Гистологический подтип Genetic subtype	Цитогенетические изменения Cytogenetic changes	Генные нарушения Genetic abnormalities
Высокодифференцированная/дифференцированная липосаркома Well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma	Кольцевая 12-я хромосома Ring chromosome 12	Амплификация региона 12q14-15, включая <i>MDM2</i> , <i>CDK4</i> , <i>HMG2</i> , <i>SAS</i> , <i>GLI</i> 12q14-15 region amplification including <i>MDM2</i> , <i>CDK4</i> , <i>HMG2</i> , <i>SAS</i> , <i>GLI</i>
Миксоидная/круглоклеточная липосаркома Muxoid/round cell liposarcoma	t(12;16)(q13;p11), t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS-DDIT3</i> , <i>EWSRI-DDIT3</i>
Плеоморфная липосаркома Pleomorphic liposarcoma	Делеция 13q14.2-5 13q14.2-5 deletion	Делеция Rb/TP53 Rb/TP53 deletion
Синовиальная саркома Synovial sarcoma	t(X;18)(p11;q11), t(X;18) (p11;q11), t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18-SSX1</i> , <i>SS18-SSX2</i> , <i>SS18-SSX4</i>
Лейомиосаркома Leiomyosarcoma	Делеции (10q11-21.2), (13q14.3-21.1) (10q11-21.2), (13q14.3-21.1) deletions	Делеция RB/PTEN RB/PTEN deletion
Десмоидная опухоль Desmoid tumor	Трисомия 8 или 20, потеря 5q21 Trisomy 8 or 20, loss of 5q21	Мутация <i>CTNNB1</i> или <i>APC</i> <i>CTNNB1</i> or <i>APC</i> mutation

используют флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), полимеразную цепную реакцию (ПЦР), а также методы, основанные на секвенировании нового поколения (next generation sequencing, NGS). Повторяющиеся генетические аберрации при наиболее часто встречающихся гистологических подтипах СМТ и десмоидной опухоли приведены в таблице.

Липосаркома

Липосаркома (ЛПС) – наиболее распространенный гистологический тип, составляющий 20 % всех СМТ и включающий 5 вариантов [8]. Как правило, ЛПС имеют относительно низкую степень злокачественности по сравнению с другими подтипами сарком. Большую часть ЛПС составляют высокодифференцированный и дедифференцированный варианты данной патологии, в целом характеризующиеся невысокой чувствительностью к стандартной химиотерапии. Так, у пациентов с местно-распространенной и метастатической формами ЛПС медиана ОВ при монотерапии эрибулином достигает 15,6 мес, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении трабектедина – 4,2 мес [9, 10].

Во второй половине 2000-х годов было выявлено, что при этих подтипах ЛПС наблюдается сверхэкспрессия белка CDK4, что приводит к аберрации клеточного цикла [11–13]. Применение ингибитора CDK4 палбоциклиба у пациентов с высокодифференцированным и дедифференцированным вариантами ЛПС, наличием амплификации CDK4 и экспрессии гена *RB* позволяет в 66 % случаев достичь ВБП в 12 нед (медиана 17,9 нед) [14]. Аналогичные результаты получены в ходе еще одного клинического исследования с применением палбоциклиба: в 57,2 % случаев ВБП составила 12 нед (медиана 17,9 нед) [15]. Более благоприятные результаты наблюдались при лечении пациентов с прогрессирующей дедифференцированной ЛПС ингибитором CDK4 абемациклибом. Так, в 76 % случаев ВБП составила 12 нед (медиана 30 нед) [16]. Кроме того, доказана эффективность антиангиогенной терапии при ЛПС. S.T. Mahmood и соавт. сообщили, что у 82 % пациентов с рецидивом или рефрактерной ЛПС при лечении ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGFR) и эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGFR) сунитинибом малатом через 6 нед была достигнута стабилизация роста опухоли [17].

При использовании еще одного мультикиназного ингибитора – пазопаниба – у 68,3 % пациентов с нерезектабельным и метастатическим вариантами ЛПС, у 74,1 % – с миксоидной ЛПС дедифференцированного варианта и у 66,7 % – с круглоклеточной ЛПС дедифференцированного варианта не отмечалось прогрессирования заболевания в течение 12 нед [18].

Также изучалась эффективность в лечении метастатических СМТ нового перорального низкомолекулярного ингибитора рецепторных тирозинкиназ анлотиниба (разработан Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co., Ltd., Китай), который нацелен на VEGFR1 (vascular endothelial growth factor receptor 1), VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) / KDR, VEGFR3 (vascular endothelial growth factor receptor 3), c-Kit, PDGFR- α (platelet-derived growth factor α) и рецепторы фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) и fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)). Кроме того, он может ингибировать как ангиогенез опухоли, так и пролиферацию опухолевых клеток.

Анлотиниб способен ингибировать больше мишеней, чем другие ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, включая сорафениб, сунитиниб и пазопаниб. Доклинические исследования показали, что этот препарат ингибирует миграцию клеток и образование капилляроподобных трубок, индуцированных VEGF (vascular endothelial growth factor) / PDGF-BB (platelet-derived growth factor BB) / FGF2 (fibroblast growth factor 2) в эндотелиальных клетках. Кроме того, анлотиниб значительно подавляет VEGF/PDGF-BB/FGF2-индуцированный ангиогенез *in vitro* и *in vivo*. Исследование возможных механизмов показало, что данное лекарственное средство ингибирует активацию VEGFR2, PDGFR- β (platelet-derived growth factor β) и FGFR1, а также последующую передачу сигналов ERK. Антиангиогенная активность анлотиниба выше, чем у трех других антиангиогенных препаратов, включая сунитиниб, сорафениб и нинтеданиб. Так, у 63 % пациентов с ЛПС ВБП составила 12 мес (медиана 5,6 мес) [19]. Вместе с тем регорафениб, ингибирующий подобные мишени, не показал улучшения бессобытийной выживаемости при рефрактерных ЛПС [20].

Крайне интересным и волнующим является ожидание результатов клинических исследований других ингибиторов тирозинкиназ, в том числе ситраватиниба (NCT02978859: Sitravatinib In Advanced Liposarcoma And Other Soft Tissue Sarcomas), ленватиниба (NCT03526679: Lenvatinib and Eribulin in Advanced Soft Tissue Sarcoma (LEADER)) и итацитиниба (NCT03670069: Itacitinib in Treating Patients with Refractory Metastatic/Advanced Sarcomas).

Синовиальная саркома

Синовиальная саркома (СС) – высокозлокачественный подтип СМТ. В 90 % случаев СС имеет патогномническую транслокацию t(X;18) (p11.2;q11.2), вызывающую слияние гена *SS18* (ранее *SYT*) на 18-й хромосоме с одним из генов *SSX* на хромосоме X (обычно *SSX1* или *SSX2*) и приводящую к образованию *SS18-SSX* химерного онкогена, что, в свою очередь, способствует увеличению транскрипции [21]. Примерно в 50 % случаев

при СС на момент первичной диагностики выявляют метастазы. Пятилетняя ОВ пациентов этой группы невысока и составляет 15 % [22]. По сравнению с другими подтипами сарком СС являются более чувствительными к некоторым химиотерапевтическим агентам. Так, комбинированная терапия ифосфамидом с доксорубицином в 1-й линии лечения является стандартом [23, 24].

В настоящее время единственным таргетным препаратом, одобренным для лечения СМТ (включая СС) после неэффективной стандартной цитостатической терапии, остается пазопаниб. В первом исследовании с пазопанибом у 49 % пациентов с СС ВБП составила 3 мес, что превысило показатели выживаемости при остальных гистоподтипах [25]. Исследование PALETTE (NCT00753688: Pazopanib For Metastatic Soft-Tissue Sarcoma: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial), на основании которого был одобрен пазопаниб при СМТ, включало в общей сложности 369 больных, 12 % из которых составляли больные с СС. Пациенты были рандомизированы в 2 группы в соотношении 2 : 1: пазопаниба в дозе 800 мг 1 раз в день перорально и плацебо. Медиана ВБП была значительно выше в группе пазопаниба, чем в группе плацебо: 4,6 и 1,6 мес соответственно (отношение рисков (ОР) 0,31; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,40; $p < 0,0001$), хотя значимой разницы в медиане ОВ обнаружено не было (12,5 и 10,7 мес соответственно (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,67–1,11; $p = 0,25$)). У 6 % больных, получавших пазопаниб, наблюдались частичные ремиссии, у 67 % – стабилизация заболевания. У пациентов с СС показатели ВБП и ОВ были выше по сравнению с пациентами с другими гистологическими подтипами, но из-за относительно небольшого количества случаев СС статистически значимого различия выявлено не было [26].

На сегодняшний день доказана клиническая эффективность при СС еще одного мультикиназного ингибитора VEGFR/PDGFR – регорафениба. В исследовании REGOSARC тестировался регорафениб в дозе 160 мг 1 раз в день в течение 21 дня по сравнению с плацебо в 4 когортах пациентов с СМТ, предварительно получавших доксорубицин, включая когорту пациентов с СС [27]. В группе СС ВБП составила 5,6 мес (95 % ДИ 1,4–11,6) с регорафенибом по сравнению с 1,0 мес (95 % ДИ 0,8–1,4) с плацебо (ОР 0,10; 95 % ДИ 0,03–0,35; $p < 0,0001$). Исследование N. Kotecki и соавт. подтвердило эти результаты при более длительном наблюдении пациентов [28].

Обнадеживающими оказались результаты применения 2 разработанных в Китае ингибиторов тирозинкиназы – анлотиниба и лапатиниба – при лечении рефрактерной метастатической СС. Так, Chi Y. и соавт. сообщили, что при использовании анлотиниба медианы ВБП и ОВ составили 7,7 и 12 мес соответственно [19]. Ретроспективное исследование эффективности

лапатиниба, проведенное L. Xie и соавт., показало, что в 36,5 % случаев ВБП составила 6 мес, медиана продолжительности ответа – 5,2 мес [29]. В противоположность этому мультикиназный ингибитор сорафениб показал ограниченную клиническую эффективность [30, 31]. Циксутумумаб (человеческое моноклональное антитело IgG1, направленное против рецептора человеческого инсулиноподобного фактора роста-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1R)) в нескольких исследованиях II фазы также не продемонстрировал обнадеживающих результатов [32, 33]. Испытания III фазы, направленные на изучение эффективности циксутумумаба, никогда не проводились.

Рандомизированное исследование EORTC (NCT02808247: Phase II Nintedanib vs. Ifosfamide in Soft Tissue Sarcoma (ANITA)), в котором сравниваются пероральный ингибитор ангиогенеза нинтеданиб и ифосфамид во 2-й линии терапии, было преждевременно прекращено из-за плохих результатов лечения нинтеданибом. Так, медиана ОВ составила 13,7 мес (95 % ДИ 9,4–23,4) у пациентов, получавших нинтеданиб, и 24,1 мес (95 % ДИ 10,9 – нет данных) – при назначении ифосфамида (ОР 1,65; 95 % ДИ 0,89–3,06; $p = 0,111$). Интересными представляются результаты исследований, в которых совместно применяли таргетные препараты и химиотерапию. В одноцентровом открытом исследовании II фазы перорального применения сорафениба с внутривенным введением дакарбазина была достигнута медиана ВБП 13,4 нед, частота ответов по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) составила 14 %, по критериям Choi – 51 %, медиана ОВ – 13,2 мес. Результаты представляются обнадеживающими, однако анализ эффективности терапии проводился на неселективной группе больных с включением, помимо пациентов с СС, больных с ЛМС и злокачественными опухолями из оболочек периферических нервов. Также исследование было нерандомизированным [34].

В исследовании Ib–II фазы анализировалась эффективность комбинации оларатумаба (человеческого IgG1-антитела, блокирующего PDGFR α) с доксорубицином. В данном испытании было достигнуто значительное повышение медианы ОВ (на 11,8 мес), что предполагало потенциальный прогресс в лечении СМТ [35]. Однако исследование III фазы ANNOUNCE показало, что эта комбинация не увеличивает показатели выживаемости пациентов с СМТ: медиана ОВ в экспериментальной группе составила 20,4 мес, в контрольной – 19,8 мес (ОР 1,04; $p = 0,69$) [36].

В целом в большинстве исследований, касающихся СС, анализировалась эффективность лекарственных средств, относящихся к ингибиторам тирозинкиназы. Пока многообещающих результатов продемонстрировано не было. В связи с этим изучаются другие классы таргетных лекарственных средств: ингибиторы мише-

ни рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) (NCT02601209: Sapanisertib or Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Sarcoma), сигнального пути JAK-STAT (NCT03670069: Itacitinib in Treating Patients With Refractory Metastatic/Advanced Sarcomas), CDK4 (NCT03009201: Ribociclib and Doxorubicin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Soft Tissue Sarcomas That Cannot Be Removed by Surgery).

Еще одна исследуемая группа препаратов – эпигенетические регуляторы. Ингибитор EZH2 таземетостат (селективный низкомолекулярный ингибитор гена гистон-лизинметилтрансферазы EZH2) в настоящее время является наиболее изученным препаратом для лечения СС. Активность таземетостата усиливается в *INI1*-отрицательных опухолях, в которых его потеря позволяет EZH2 стать онкогенным драйвером в опухолевых клетках. Дефицит *INI1* специфически связан с наличием хромосомной транслокации SS18-SSX1 [37, 38]. Первые результаты исследования II фазы эффективности таземетостата в лечении СС и *INI1*-отрицательных опухолей были представлены на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в 2017 г. (NCT02601950: A Phase II, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects With *INI1*-Negative Tumors or Relapsed/Refractory Synovial Sarcoma) [39]. У 33 пациентов с СС, получивших терапию этим препаратом, после 2 предшествующих линий системного лечения лучшим ответом была стабилизация заболевания, которая составила 33 % (у 11 из 33 пациентов). У 5 больных стабилизация длилась более 16 нед. Критерий успеха, определенный протоколом, не был достигнут. Исследования эффективности таземетостата в настоящее время продолжают.

Недифференцированная плеоморфная саркома

Недифференцированная плеоморфная саркома (НПС), ранее классифицируемая как злокачественная фиброзная гистиоцитома, представляет собой один из распространенных типов СМТ. Опухоль развивается из фибробластов. Стандартные схемы химиотерапии на основе антрациклинов по-прежнему являются предпочтительными при лечении НПС. Однако клинические исходы у пациентов с распространенными НПС остаются неудовлетворительными: медиана ОВ составляет всего 11 мес [4]. В литературе имеются отдельные сообщения о применении таргетных препаратов. Так, согласно результатам исследования эффективности и безопасности мультикиназного ингибитора анлотиниба, проведенного Y. Chi и соавт., у 58 % пациентов с рефрактерной метастатической НПС ВБП достигла 12 нед (медиана 4,1 мес) [19].

Лейомиосаркома

Лейомиосаркома (ЛМС) занимает 3-е место среди всех впервые диагностированных СМТ (10–20 % случаев). Данная патология представляет собой злокачественную мезенхимальную опухоль, состоящую из клеток, имеющих черты гладкомышечных клеток. По локализации ЛМС подразделяются на внematочные и маточные (примерно равное число случаев) [40]. Комбинированная химиотерапия с применением гемцитабина и доцетаксела стала наиболее популярной схемой лечения распространенного и рецидивирующего заболевания. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям при ЛМС отмечены частые делеции в длинном плече 10-й хромосомы, что может привести к нарушению гена-супрессора *PTEN*, которое активирует путь PI3K/AKT и mTOR.

Одно из первых сообщений о клинической активности высокоспецифичного ингибитора mTOR темсиролимуса у ряда пациентов с прогрессирующими ЛМС опубликовано в 2010 г. [41]. Позже были проведены клинические исследования монотерапии темсиролимусом и рифафоролимусом. Использование ингибиторов mTOR улучшает клинические исходы у пациентов с запущенными саркомами [42, 43]. Комбинация ингибитора mTOR с ингибитором IGF-1R, к сожалению, показала терапевтическую пользу в основном только при саркомах костей, при ЛМС она не была эффективной [44]. В то же время сочетание ингибитора mTOR с обычными химиотерапевтическими агентами (липосомальным доксорубицином, гемцитабином) дало более многообещающие результаты [45, 46]. В настоящее время проводятся клинические исследования, изучающие эффективность ингибиторов mTOR в комбинации с ингибитором MEK селуметинибом (NCT01206140: Selumetinib with or without Temozolomide in Treating Patients with Metastatic, Recurrent, or Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma That Cannot Be Removed By Surgery) и ингибитором CDK4/6 палбоциклибом (NCT03114527: Phase II Trial of Ribociclib and Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS)).

На сегодняшний день доказана относительная клиническая эффективность группы мультикиназных ингибиторов. У 44 % пациентов с ЛМС, получавших пазопаниб, ВБП составила 12 нед (медиана 91 день) [25]. Результатом последующего исследования сунитиниба стало достижение медиан ВБП и ОВ 3,7 и 9,2 мес соответственно [17]. При применении сорафениба в 35 % случаев ВБП составила 6 мес, медиана ВБП и ОВ – 4,9 и 12,5 мес соответственно [47]. Исследование II фазы анлотиниба, проведенное Y. Chi и соавт., показало, что у 75 % пациентов с ЛМС ВБП составила 12 нед (медиана 11 мес) [19].

В вышеупомянутом исследовании REGOSARC тестировался регорафениб в дозе 160 мг 1 раз в день в течение 21 дня, включая когорту пациентов с ЛМС [27].

В группе больных ЛМС, получавших регорафениб и плацебо, ВБП составила 3,7 мес (95 % ДИ 2,5–5,0) и 1,8 мес (95% ДИ 1,0–2,8) соответственно.

Десмоидная опухоль

Десмоидная опухоль (ДО), также известная как агрессивный фиброматоз десмоидного типа, является инвазивной нематастазирующей СМТ, происходящей из мезенхимальных клеток-предшественников. Существуют 2 основных типа ДО, основанных на этиологии: спорадический и ассоциированный с семейным аденоматозным полипозом (синдром Гарднера). Хотя прогноз при ДО относительно благоприятный, клиническое течение процесса может сильно варьировать, что требует мультидисциплинарного подхода к принятию клинических решений.

Молекулярные события, приводящие к образованию ДО, полностью не изучены. Однако все больше данных указывают на участие гена *APC* и β -катенина (компонентов сигнального пути Wnt) в молекулярном патогенезе ДО как при синдроме Гарднера, так и при спорадической форме этой патологии. Десмоиды при семейном аденоматозном полипозе возникают в результате инактивации *APC* и последующего накопления β -катенина в клетках [48]. Напротив, мутации *APC* редко наблюдаются у спорадических десмоидов, которые обычно возникают в результате мутаций в гене β -катенина *CTNNB1* [49]. В этом гене встречаются 3 специфические мутации: T41A, S45F и S45P. По крайней мере, некоторые данные свидетельствуют о том, что мутации S45F связаны с более высокой частотой рецидивов после хирургической резекции первичной десмоидной опухоли, хотя другие свидетельства не подтверждают статистически значимую разницу в риске развития рецидива в зависимости от статуса мутации в *CTNNB1* или конкретной мутации в *CTNNB1*.

Мутации в *CTNNB1* и *APC* являются взаимоисключающими. С учетом заинтересованности сигнального пути Wnt/ β -катенин в патогенезе данной опухоли предполагается, что ингибитор β -катенина тегавивинт может иметь терапевтическую пользу, и в настоящее время проводится исследование I фазы (NCT03459469: Tegavivint for the Treatment of Recurrent or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas and Desmoid Tumors). Кроме того, было установлено, что сигнальный путь Notch является важным регулятором эмбрионального развития. Несколько ингибиторов γ -секретазы, нацеленных на Notch, продемонстрировали обнадеживающие результаты лечения пациентов с ДО [50, 51]. Есть новые доказательства концепции, согласно которой нарушение mTOR может играть большую роль в биологии опухоли, когда путь APC/ β -катенин нарушен. Сиrolimus — препарат, ингибирующий mTOR, — в настоящее время оценивается как противораковое средство при различных типах опухолей, в том числе при ДО

(NCT01265030: A Pilot Study Evaluating the Use of mTor Inhibitor Sirolimus in Children and Young Adults With Desmoid-Type Fibromatosis). Иматиниб был первым ингибитором тирозинкиназ, использованным для лечения прогрессирующей ДО. Он показал благоприятные результаты (частота ответа опухоли составила 10–15 % с контролем заболевания до 70 % в течение 6 мес). Этот препарат оказался более эффективен при наличии мутации S45F в гене *CTNNB1* [52].

Лучшие результаты лечения ДО показал сорафениб. Активность этого препарата в отношении данной патологии первоначально была подтверждена в ретроспективном исследовании с участием 26 пациентов, получавших его в дозе 400 мг в день, в 11 случаях — в качестве системной терапии 1-й линии. У 23 из 26 пациентов перед включением в исследование зафиксировано рентгенологическое прогрессирование заболевания. Частичный ответ опухоли на лечение был установлен у 6 (25 %) больных, у 17 больных наблюдалась стабилизация роста опухоли [53]. Эффективность сорафениба была подтверждена в последующем рандомизированном исследовании III фазы, в котором результаты применения данного препарата в дозе 400 мг в день сравнивали с результатами использования плацебо у 87 пациентов с нерезектабельными прогрессирующими и симптоматическими ДО. При медиане наблюдения 27,2 мес объективный ответ отмечен у 16 (33 %) из 49 больных, получавших сорафениб, и у 7 (20 %) из 35 больных, получавших плацебо. Двухлетняя ВБП была значительно выше при использовании сорафениба (81 % против 36 %) [54].

В случаях распространенных ДО более высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности по сравнению с химиотерапией продемонстрировал пазопаниб [55, 56]. В открытом исследовании II фазы DESMOPAZ 72 пациента с прогрессирующими ДО рандомно получали пазопаниб в дозе 800 мг ежедневно или химиотерапию в следующем режиме: метотрексат в дозе 30 мг/м² внутривенно и винбластин в дозе 5 мг/м² еженедельно в течение 6 мес, затем каждые 2 нед в течение еще 6 мес. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания и возникновения неприемлемой токсичности, максимум до 1 года. После того, как медиана наблюдения составила 23 мес, применение пазопаниба привело к увеличению доли пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования в течение 6 мес по сравнению с химиотерапией (84 % против 45 %), с незначительной тенденцией к повышению объективных ответов (37 % против 25 % в отношении частичных ответов и 59 % против 50 % в отношении стабилизации). Показатели изменения дозы из-за токсичности были одинаковыми в обеих группах (73 % против 77 %). Из-за токсичности лечение прекратили 8 % пациентов, принимавших пазопаниб, и 23 % пациентов, получавших химиотерапию. Примерно 3/4 больных

группы пазопаниба потребовалась модификация дозы в связи с его токсичностью, что свидетельствует о том, что уменьшение дозы препарата является клинически эффективным [57]. Однако для подтверждения этого вывода необходимы дальнейшие исследования.

Начальная терапия сунитинибом может быть предпочтительным вариантом по сравнению с гормональной терапией с нестероидными противовоспалительными препаратами или без них из-за более частых и длительных ответов ДО, наблюдавшихся в рандомизированном исследовании II фазы. В нем 32 пациентам с прогрессирующими, рецидивирующими и симптоматическими ДО были случайным образом назначены сунитиниб в дозе 52 мг в день перорально или комбинация тамоксифена и мелоксикама. По предварительным результатам при медиане наблюдения 27 мес сунитиниб улучшил показатели объективного ответа по сравнению с тамоксифеном и мелоксикамом (75 % против 0 %) и 2-летней ВВП (81 % против 36 %). Токсичность чаще развивалась у пациентов, получавших сунитиниб, но при снижении дозы препарата до 37,5 мг отмечалось уменьшение токсичности [57].

Заключение

Несмотря на то, что СМТ изначально и в конечном счете во многих случаях устойчивы к стандартной химиотерапии, появление таргетной терапии как нового системного метода лечения может дать надежду многим пациентам. В настоящее время отмечаются определенные успехи данного лечения при некоторых гистологических подтипах СМТ. Однако в клинической практике пока не удалось получить многих ожидаемых результатов: применение таргетной терапии позволило достичь кратковременной пользы лишь у относительно небольшого числа пациентов. Тем не менее в течение следующего десятилетия, вероятно, удастся повысить эффективность лечения. Кроме того, одним из новых направлений является применение комбинированной терапии, сочетающей таргетную терапию с химиотерапией или иммунотерапией. Этот подход показал более

высокую эффективность по сравнению с монотерапией. Недавно 2 комбинации — ниволумаб + сунитиниб и акситиниб + пембролизумаб — продемонстрировали впечатляющую частоту объективного ответа при нескольких подтипах прогрессирующих СМТ. Однако точные показания, стандартный протокол, временные рамки и соответствующие дозы для каждого типа СМТ еще предстоит изучить как на доклиническом, так и на клиническом уровнях.

Из-за редкости и гетерогенности СМТ требуются проспективные и многоцентровые исследования, проведение которых в «ультрабольших» группах пациентов является сложной задачей как для врачей-исследователей, так и для фармацевтической промышленности. Решение этой проблемы, по-видимому, возможно в рамках парадигмы прецизионной медицины. На основе данной концептуальной схемы независимо от количества случаев заболевания могут быть разработаны лекарственные средства, направленные на конкретную мутацию или иную мишень отдельных опухолей. В рамках реализации этой парадигмы для СМТ наряду с общепринятыми крупномасштабными рандомизированными клиническими исследованиями можно более широко использовать «корзинные» и «зонтичные» дизайны испытаний. В связи с этим требуются дополнительные усилия по изучению молекулярного патогенеза СМТ, а также улучшение качества морфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики СМТ.

Кроме того, в настоящее время представляется, что в улучшении прогноза этой группы заболеваний огромное значение имеют организация и контроль качества оказания специализированной помощи пациентам с СМТ.

Лечение данной патологии в специализированных стационарах позволит не только уменьшить число случаев неадекватной терапии, но и быстро внедрить в практику результаты завершенных клинических исследований, в том числе с применением новых лекарственных средств, утвержденных государственными регулирующими органами, по показаниям, не упомянутым в инструкциях по применению (off-label).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. Под ред. С.Л. Полякова. Минск: Национальная библиотека Беларуси, 2020. 298 с. Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. et al. Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2010–2019. Edited by S.L. Polyakov. Minsk: National Library of Belarus, 2020. 298 p. (In Russ.).
- Young R.J., Natukunda A., Litière S. et al. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials. *Eur J Cancer* 2014;50(18):3178–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.004
- Savina M., Le Cesne A., Blay J.Y. et al. Patterns of care and outcomes of patients with metastatic soft tissue sarcoma in a real-life setting: the metasarc observational study. *BMC Med* 2017;15(1):78. DOI: 10.1186/s12916-017-0831-7
- Judson I., Verweij J., Gelderblom H. et al. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line

- treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):415–23. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4
6. Wunder J.S., Nielsen T.O., Maki R.G. et al. Opportunities for improving the therapeutic ratio for patients with sarcoma. *Lancet Oncol* 2007;8(6):513–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70169-9
 7. Juan J., Li X., Yu S. Molecular targeted therapy for advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer Control* 2021;28:10732748211038424. DOI: 10.1177/10732748211038424
 8. Crago A.M., Brennan M.F. Principles in management of soft tissue sarcoma. *Adv Surg* 2015;49(1):107–22. DOI: 10.1016/j.yasu.2015.04.002
 9. Schöffski P., Chawla S., Maki R.G. et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10028):1629–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01283-0
 10. Demetri G.D., von Mehren M., Jones R.L. et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2016;34(8):786–93. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4734
 11. Konecny G.E. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for women's cancer treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28(1):42–8. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000243
 12. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
 13. Binh M.B., Sastre-Garau X., Guillou L. et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol* 2005;29(10):1340–7. DOI: 10.1097/01.pas.0000170343.09562.39
 14. Dickson M.A., Tap W.D., Keohan M.L. et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2024–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.5476
 15. Dickson M.A., Schwartz G.K., Keohan M.L. et al. Progression-free survival among patients with well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma treated with CDK4 inhibitor palbociclib: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(7):937–40. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0264
 16. Dickson M.A., Koff A., Sandra P. et al. Phase 2 study of the CDK4 inhibitor abemaciclib in dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl. 15):11004. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15 suppl.11004
 17. Mahmood S.T., Agresta S., Vigil C.E. et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *Int J Cancer* 2011;129(8):1963–9. DOI: 10.1002/ijc.25843
 18. Samuels B.L., Chawla S.P., Somaiah N. et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with advanced intermediate-grade or high-grade liposarcoma. *Cancer* 2017;123(23):4640–7. DOI: 10.1002/cncr.30926
 19. Chi Y., Fang Z., Hong X. et al. Safety and efficacy of anlotinib, a multi-kinase angiogenesis inhibitor, in patients with refractory metastatic soft-tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2018;24(21):5233–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-376
 20. Riedel R.F., Ballman K.V., Lu Y. et al. Double-blind, placebo-controlled, phase II study of regorafenib versus placebo in advanced/metastatic, treatment-refractory liposarcoma: results from the SARC024 study. *Oncologist* 2020;25(11):e1655–62. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0679
 21. Thway K., Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol* 2014;18(6):369–80. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2014.09.002
 22. Guillou L., Benhattar J., Bonichon F. et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4040–50. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.093
 23. Judson I., Verweij J., Gelderblom H. et al. Doxorubicin alone vs. intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):415–23. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4
 24. Vlentier M., Litiere S., Rizzo E. et al. Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: review of 15 clinical trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity. *Eur J Cancer* 2016;58:62–72. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.002
 25. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organization for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62,043). *J Clin Oncol* 2009;27(19):3126–32. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3223
 26. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879–86. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60651-5
 27. Mir O., Brodowicz T., Italiano A. et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1732–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30507-1
 28. Kotecki N., Brodowicz T., Le Cesne A. et al. Post-cross-over activity of regorafenib (RE) in soft tissue sarcoma: analysis from the REGOSARC trial. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11052. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11052
 29. Xie L., Guo W., Wang Y. et al. Apatinib for advanced sarcoma: results from multiple institutions' off-label use in China. *BMC Cancer* 2018;18(1):396. DOI: 10.1186/s12885-018-4303-z
 30. Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3133–40. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4495
 31. Vincenzi B., Silletta M., Schiavon G. et al. Sorafenib and dacarbazine in soft tissue sarcoma: a single institution experience. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(1):1–7. DOI: 10.1517/13543784.2013.742886
 32. Schöffski P., Adkins D., Blay J.Y. et al. An open-label, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the anti-IGF-1R antibody cixutumumab in patients with previously treated advanced or metastatic soft-tissue sarcoma or ewing family of tumours. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3219–28. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.010
 33. Pappo A.S., Vassal G., Crowley J.J. et al. A phase 2 trial of R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R), in patients with recurrent or refractory rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, synovial sarcoma, and other soft tissue sarcomas: results of a Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration study. *Cancer* 2014;120(16):2448–56. DOI: 10.1002/cncr.28728
 34. D'Adamo D.R., Dickson M.A., Keohan M.L. et al. A phase II trial of sorafenib and dacarbazine for leiomyosarcoma, synovial sarcoma, and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist* 2019;24(6):857–63. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0160
 35. Tap W.D., Jones R.L., Van Tine B.A. et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10043):488–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6
 36. Tap W.D., Wagner A.J., Papai Z. et al. ANNOUNCE: A randomized, placebo (PBO)-controlled, double-blind, phase (Ph) III trial of doxorubicin (dox) + olaratumab versus dox + PBO in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS). *J Clin Oncol* 2019;37(18). DOI: 10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA3
 37. Kadoch C., Crabtree G.R. Reversible disruption of mSWI/SNF (BAF) complexes by the SS18-SSX oncogenic fusion in synovial sarcoma. *Cell* 2013;153(1):71–85. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.036
 38. Kawano S., Grassian A.R., Tsuda M. et al. Preclinical evidence of anti-tumor activity induced by EZH2 inhibition in human models of synovial sarcoma. *PLoS One* 2016;11(7):e0158888. DOI: 10.1371/journal.pone.0158888
 39. Schöffski P., Agulnik M., Stacchiotti S. et al. Phase 2 multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults with synovial sarcoma (NCT02601950). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11057. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11057

40. Roberts M.E., Aynardi J.T., Chu C.S. Uterine leiomyosarcoma: a review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol* 2018;151(3):562–72. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.09.010
41. Italiano A., Kind M., Stoeckle E. et al. Temeirolium in advanced leiomyosarcomas: patterns of response and correlation with the activation of the mammalian target of rapamycin pathway. *Anticancer Drugs* 2011;22(5):463–7. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283442074
42. Chawla S.P., Staddon A.P., Baker L.H. et al. Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2012;30(1):78–84. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6329
43. Okuno S., Bailey H., Mahoney M.R. et al. A phase 2 study of temsirolimus (CCI-779) in patients with soft tissue sarcomas: a study of the Mayo phase 2 consortium (P2C). *Cancer* 2011;117(15):3468–75. DOI: 10.1002/cncr.25928
44. Schwartz G.K., Tap W.D., Qin L.X. et al. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):371–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70049-4
45. Martin-Liberal J., López-Pousa A., Martínez-Trufero J. et al. Phase II study of gemcitabine plus sirolimus in previously treated patients with advanced soft-tissue sarcoma: a spanish group for research on sarcomas (GEIS) study. *Target Oncol* 2018;13(1):81–7. DOI: 10.1007/s11523-017-0539-9
46. Trucco M.M., Meyer C.F., Thornton K.A. et al. A phase II study of temsirolimus and liposomal doxorubicin for patients with recurrent and refractory bone and soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 2018;8:21. DOI: 10.1186/s13569-018-0107-9
47. Santoro A., Comandone A., Basso U. et al. Phase II prospective study with sorafenib in advanced soft tissue sarcomas after anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2013;24(4):1093–8. DOI: 10.1093/annonc/mds607
48. Escobar C., Munker R., Thomas J.O. et al. Update on desmoid tumors. *Ann Oncol* 2012;23(3):562–9. DOI: 10.1093/annonc/mdr386
49. Li C., Bapat B., Alman B.A. Adenomatous polyposis coli gene mutation alters proliferation through its beta-catenin-regulatory function in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Am J Pathol* 1998;153(3):709–14. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65614-3
50. Messersmith W.A., Shapiro G.I., Cleary J.M. et al. A Phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral γ -secretase inhibitor PF-03084014. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):60–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0607
51. Kummar S., O’Sullivan Coyne G., Do K.T. et al. Clinical activity of the γ -secretase inhibitor PF-03084014 in adults with desmoid tumors (aggressive fibromatosis). *J Clin Oncol* 2017;35(14):1561–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.1994
52. Penel N., Le Cesne A., Bui B. et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(2):452–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq341
53. Gounder M.M., Lefkowitz R.A., Keohan M.L. et al. Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):4082–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3322
54. Gounder M.M., Mahoney M.R., Van Tine B.A. et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med* 2018;379(25):2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1805052
55. Szucs Z., Messiou C., Wong H. Pazopanib, a promising option for the treatment of aggressive fibromatosis. *Anticancer Drugs* 2017;28(4):421–6. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000474
56. Toulmonde M., Pulido M., Ray-Coquard I. et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1263–72. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30276-1
57. Miano S.T., Francini G., Civitelli S. et al. Clinical outcomes of sunitinib (Su) for patients (pts) with desmoid tumors (DT). *J Clin Oncol* 2019;37:11052. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11052

Вклад авторов

Н.Е. Конопля: обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;
А.Г. Жуковец: обзор литературы по теме статьи, редактирование;
Ю.М. Богдаев, А.В. Жилиев: сбор и обработка материала, редактирование.

Authors' contributions

N.E. Konoplya: literature review on the topic of the article, article writing;
A.G. Zhukovets: literature review on the topic of the article, editing;
Yu.M. Bogdaev, A.V. Zhilyaev: collection and processing of material, editing.

ORCID авторов/ ORCID of authors

Н.Е. Конопля / N.E. Konoplya: <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>
А.Г. Жуковец / A.G. Zhukovets: <https://orcid.org/0000-0001-5946-9100>
Ю.М. Богдаев / Yu.M. Bogdayev: <https://orcid.org/0000-0002-3885-1148>
А.В. Жилиев / A.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-5696-9481>

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

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

Статья поступила: 10.09.2022. **Принята к публикации:** 15.10.2022.
Article submitted: 10.09.2022. **Accepted for publication:** 15.10.2022.

Кардиоонкология: современное состояние проблемы, междисциплинарное взаимодействие

Д.Д. Цыренов, Е.Б. Цыренова, С.Ю. Сысоев

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

Контакты: Дамба Дамдинович Цыренов d.tsyrenov@ronc.ru

Современные методы лечения онкологической патологии значительно улучшили показатели выживаемости и увеличили продолжительность жизни пациентов. Вместе с тем лечение злокачественных новообразований приводит к развитию нежелательных явлений, которые снижают его эффективность и негативно влияют на качество жизни и выживаемость. Выявлено, что краткосрочные и долгосрочные сердечно-сосудистые осложнения оказывают значительное влияние на результат терапии.

В статье представлены данные актуальных научных исследований в области кардиоонкологии, затрагивающих проблемы кардиотоксичности, сопутствующих заболеваний, кардиореабилитации и качества жизни онкологических больных. Обосновывается важность междисциплинарного подхода в контексте нивелирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений при проведении противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, качество жизни, междисциплинарный подход

Для цитирования: Цыренов Д.Д., Цыренова Е.Б., Сысоев С.Ю. Кардиоонкология: современное состояние проблемы, междисциплинарное взаимодействие. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):22–5. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-22-25

CARDIOONCOLOGY: CURRENT STATUS OF THE ISSUE, INTERDISCIPLINARY INTERACTION

D.D. Tsyrenov, E.B. Tsyrenova, S.Yu. Sysoev

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

Contacts: Damba Damdinovich Tsyrenov d.tsyrenov@ronc.ru

Current methods of treatment of oncological pathology significantly increase survival rates and patients' lifespan. However, treatment of malignant tumors leads to development of adverse reactions decreasing its effectiveness and negatively affecting quality of life and survival. It was shown that short- and long-term cardiovascular complications significantly affect the results of therapy.

The article presents data on current scientific research in cardio-oncology touching on the problems of cardiotoxicity, concomitant cardiological disorders in oncological patients, cardiac rehabilitation, and patients' quality of life. The importance of multidisciplinary approach in the context of reducing the risk of cardiovascular complications is demonstrated.

Keywords: cardiooncology, cardiotoxicity, quality of life, interdisciplinary approach

For citation: Tsyrenov D.D., Tsyrenova E.B., Sysoev S.Yu. Cardiooncology: current status of the issue, interdisciplinary interaction. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(4):22–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-22-25

Введение

Достижения в области скрининга, раннего выявления и лечения рака привели к повышению показателей выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Вместе с тем в связи с терапией данной патологии стали чаще развиваться

нежелательные явления и повысилась смертность из-за них (в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений) [1–3]. Многие противоопухолевые средства могут вызывать серьезные сердечно-сосудистые побочные эффекты, включая токсическую кардиомиопатию и сердечную недостаточность. Масштабы этой

проблемы остаются неясными, она недостаточно изучена, особенно это касается пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [2].

Необходимо подчеркнуть важность соблюдения баланса между риском недостаточного лечения ЗНО, с одной стороны, и возможным провоцированием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) вследствие противоопухолевого лечения, с другой [4]. Следовательно, общая выживаемость пациентов с ЗНО зависит также от эффективного управления факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии (например, артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца и др.) [5–6], которые влияют на частоту возникновения ССО во время лечения рака и в отдаленном периоде [5–6].

Кардиотоксичность

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются 2-й по значимости причиной смерти излечившихся от рака пациентов [7–9]. Традиционная химиотерапия и таргетная терапия связаны с повышенным риском развития ССО: повреждения миокарда, включая дисфункцию левого желудочка и сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, вазоспастическую ишемию, тромбэмболические осложнения, нарушения ритма сердца, в том числе повреждение проводящей системы и потенциальное удлинение интервала QTc, которые могут быть жизнеугрожающими. Накоплены данные о побочных эффектах различных групп противоопухолевых препаратов. Наиболее изучены в данном аспекте антрациклиновые антибиотики, фторпиримидины, моноклональные антитела, воздействующие на рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (human epidermal growth factor receptor, HER2), ингибиторы тирозинкиназы [9–11].

Появляются сведения о кардиотоксичности, связанной с ингибиторами иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitors, ICIs), клеточной терапии с использованием цитотоксических лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T), биоспецифическими T-клеточными агентами [12].

Согласно данным базы Medicare (США) (по пациентам в возрасте 65 лет и старше), у 40 % больных раком зарегистрировано по крайней мере 1 сопутствующее хроническое заболевание, а у 15 % – 2 и более, причем самыми распространенными среди них являются ССЗ, ожирение и нарушения обмена веществ, психические заболевания, патология опорно-двигательного аппарата [13].

Наличие у пациентов с ЗНО других хронических заболеваний вносит существенные коррективы в тактику лечения и влияет на результаты терапии как рака, так и сопутствующих патологий [13–14].

Большинство клинических рекомендаций не учитывают сложную взаимосвязь рака и сопутствующих заболеваний и используют подход, основанный на лечении одной патологии. В связи с узкой специализацией в медицине и хирургии врачи зачастую не имеют навыков терапии широкого спектра различных заболеваний, которые могут присутствовать у онкологических пациентов, что потенциально негативно сказывается на результатах их лечения [13–16].

Психосоциальные факторы развития сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных

Одним из известных факторов риска кардиальных событий является психологический. В ходе крупного проспективного исследования, в которое вошли 6576 пациентов, было выявлено, что риск возникновения ССЗ повышается в зависимости от наличия психологического стресса в моделях с поправкой на возраст и пол (отношение рисков (ОР) 1,54; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,09–2,18; $p = 0,013$) [17]. У мужчин присутствие этого стресса было ассоциировано с увеличением частоты развития ишемической болезни сердца (отношение шансов (ОШ) 1,83; 95 % ДИ 1,5–2,3) и патологических изменений по данным электрокардиографии (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,1–2,1) [18].

С развитием кардиоонкологии, а также с учетом знаний о психологическом стрессе как факторе риска патогенеза ССЗ в общей популяции увеличивается внимание к коморбидности и, в частности, к психологическому фактору риска возникновения данной патологии у онкологических больных [4, 6, 19–26].

Примерно у 15–25 % пациентов с ЗНО наблюдается депрессия [15]. Вместе с тем оценка психологического статуса пациентов нередко отходит на второй план. Только 20 % больных раком, которые испытывают тревогу и/или депрессию, признаются страдающими психическим расстройством и получают соответствующее лечение [16]. Кроме того, некоторые онкологические пациенты (особенно с ЗНО головы и шеи, у которых наблюдается наиболее высокая частота самоубийств) подвержены высокому риску развития депрессии в качестве сопутствующего заболевания [27]. Также исследователи отмечают выраженность психических нарушений при наличии кардиоваскулярной патологии у женщин с раком груди [28].

Кардиореабилитация

В современной научной литературе отмечается увеличение показателей выживаемости среди онкологических пациентов, прошедших курс кардиореабилитации [29, 30]. Также исследователи акцентируют внимание на образе жизни как важном факторе, влияющем на выживаемость и тяжесть коморбидной кардиоваскулярной патологии у больных с ЗНО.

Выявлено, что улучшение образа жизни снижает смертность, выраженность сопутствующих заболеваний (например, ССЗ) и некоторые проявления онкологической патологии (например, усталость и психологические проблемы) [31].

Современные программы кардиореабилитации направлены на ограничение психологического и физиологического стресса, снижение риска смертности по причине ССЗ и улучшение сердечно-сосудистой функции, чтобы помочь пациентам достичь более высокого уровня качества жизни [32]. Эти программы должны включать консультирование больных по вопросам питания (для оценки своего состояния и управления массой тела), физической активности и специальных упражнений, контроль за артериальным давлением, уровнем липидов, лечение диабета, отказ от курения, улучшение психосоциальной ситуации [32].

Качество жизни онкологических пациентов с кардиоваскулярной патологией

В современной научной литературе важным также является вопрос о качестве жизни онкологических пациентов. Исследователи полагают, что знание специфического профиля сопутствующих заболеваний больного, перенесшего рак, позволяет получить представление о параметрах связанного со здоровьем качества жизни, которые могут быть нарушены в процессе противоопухолевого лечения, в то время как понимание общей тяжести сопутствующих патологий (независимо от конкретных состояний) проливает свет на общее качество жизни. Эта информация может быть использована при формировании программ комплексной реабилитации онкологических пациентов [33].

В когортном клиническом исследовании, которое проводилось в Гамбурге с августа 2017 г. по октябрь 2020 г., изучена взаимосвязь качества жизни онкологических пациентов, проходящих химиотерапию, и клинических кардиальных параметров. Пятьдесят девять больных с ЗНО

(лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, рак молочной железы) в возрасте 18–80 лет были обследованы до химиотерапии и в динамике с оценкой биомаркеров, клинического и функционального статуса с использованием Европейского опросника оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D), опросника The Short Form-36 (SF-36), эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца (cardiac magnetic resonance imaging, CMR). Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия клинической и субклинической кардиотоксичности, необходимости или отсутствия показаний к кардиопротективной терапии, снижения фракции выброса левого желудочка или глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка по сравнению с соответствующим исходным значением до химиотерапии более чем на 5 %. Проводился анализ взаимосвязи между показателями качества жизни и вышеуказанными параметрами.

Согласно результатам такой параметр, как наличие показаний к кардиопротективной терапии, показал статистически значимую связь с показателями качества жизни (ментальным компонентом по опроснику SF-36; $p = 0,012$). Исследователи делают вывод о том, что пациенты с низким качеством жизни относятся к группе риска и требуют более тщательного наблюдения [34].

Заключение

Современные исследования указывают на высокий риск возникновения и широкую распространенность кардиоваскулярной патологии среди пациентов, получивших противоопухолевое лечение [35]. Проблемы кардиотоксических эффектов химиотерапии, методов профилактики и лечения, коморбидности и качества жизни онкологических больных с ССО являются чрезвычайно актуальными и одновременно недостаточно изученными, что требует проведения дальнейших исследований в области кардиоонкологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Clark R.A., Marin T.S., Berry N.M. et al. Cardiotoxicity and cardiovascular disease risk assessment for patients receiving breast cancer treatment. *Cardiooncology* 2017;3(6):1–10. DOI: 10.1186/s40959-017-0025-7
- Eschenhagen T., Force T., Ewer M.S. et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the heart failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13(1):1–10. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq213
- Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(9):547–58. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.65
- Schoormans D., Pedersen S.S., Dalton S. et al. Cardiovascular co-morbidity in cancer patients: the role of psychological distress. *Cardiooncology* 2016;2(1):9. DOI: 10.1186/s40959-016-0019-x
- Mehta L.S., Watson K.E., Barac A. et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(8):30–66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
- Jones L.W., Haykowsky M.J., Swartz J.J. et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1435–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.037
- Howlander N., Ries L.A.G., Mariotto A.B. et al. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(20):1584–98. DOI: 10.1093/jnci/djq366
- Bowles E.J., Wellman R., Feigelson H.S. et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(17):1293–305. DOI: 10.1093/jnci/djs317
- Curigliano G., Cardinale D., Dent S. et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 2016;66(4):309–25. DOI: 10.3322/caac.21341

10. Swain M.S., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869–79. DOI: 10.1002/cncr.11407
11. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(9):547–58. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.65
12. Stein-Merlob A.F., Rothberg M.V., Ribas A., Yang E.H. Cardiotoxicities of novel cancer immunotherapies. *Heart* 2021;107(21):1694–703. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318083
13. Edwards B.K., Noone A.M., Mariotto A.B. et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975–2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer* 2014;120(9):1290–314. DOI: 10.1002/cncr.28509
14. Lloyd-Williams M., Friedman T. Depression in palliative care patients – a prospective study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001;10(4):270–4. DOI: 10.1046/j.1365-2354.2001.00290.x
15. Henriksson M.M., Isometsä E.T., Hietanen P.S. et al. Mental disorders in cancer suicides. *J Affect Disord* 1995;36(1–2):11–20. DOI: 10.1016/0165-0327(95)00047-x
16. Bodurka-Beyers D., Basen-Engquist K., Carmack C.L. et al. Depression, anxiety, and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78(3, Pt. 1):302–8. DOI: 10.1006/gyno.2000.5908
17. Hamer M., Molloy G.J., Stamatakis E. Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2156–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.057
18. Stephen A.S., Rebecca F., Martin J.S. et al. Psychological distress as a risk factor for coronary heart disease in the Whitehall II. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):248–55. DOI: 10.1093/ije/31.1.248
19. Sogaard M., Thomsen R.W., Bossen K.S. et al. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol* 2013;5(Suppl. 1):3–29. DOI: 10.2147/CLEP.S47150
20. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2016;19(1):9–42. DOI: 10.1002/ejhf.654
21. Koroukian S.M., Murray P., Madigan E. Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2304–10. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.1567
22. Lee L., Cheung W.Y., Atkinson E., Krzyzanowska M.K. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumours: a systematic review. *J Clin Oncol* 29(1):106–17. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.3049
23. Bellizzi K.M., Rowland J.H. The role of comorbidity, symptoms and age in the health of older survivors following treatment for cancer. *Future Med Aging Health* 2007;3(5):625–35. DOI: 10.2217/1745509X.3.5.625
24. Sarfati D., Koczwara B., Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatments. *CA Cancer J Clin* 2016;66(4):337–50. DOI: 10.3322/caac.21342
25. Piccirillo J.F., Feinstein A.R. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer* 1996;77(5):834–42. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960301)77:5<834::AID-CNCR5>3.0.CO;2-E
26. Monica I., Rama V., Deepa J. et al. Impact of comorbidities on quality of life in breast cancer patients. *Ind J Cardiovasc Dis Women WINCARS* 2016;1(4):25–8. DOI: 10.1055/s-0038-1656491
27. Friedland C.J. Head and neck cancer: identifying depression as a comorbidity among patients. *Clin J Oncol Nurs* 2019;23(1):99–102. DOI: 10.1188/19.CJON.99-102
28. Shen Q., Anna Jöud A., Schelin M.E.C. et al. Psychiatric disorders and cardiovascular diseases during the diagnostic workup of potential breast cancer: a population-based cohort study in Skåne, Sweden. *Breast Cancer Res* 2019;21(1):139. DOI: 10.1186/s13058-019-1232-y
29. Laukkanen J.A., Kunutsor S.K. Cardiac rehabilitation improves prognosis among patients with co-existing cancer and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2021;15;345:109–10. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.10.143
30. Williamson T., Moran C., Chirico D. et al. Cancer and cardiovascular disease: the impact of cardiac rehabilitation and cardiorespiratory fitness on survival. *Int J Cardiol* 2021;343:139–45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.09.004
31. Lahousse A., Roose E., Leysen L. et al. Lifestyle and pain following cancer: state-of-the-art and future directions. *J Clin Med* 2021;11(1):195. DOI: 10.3390/jcm11010195
32. Tessler J., Bordoni B. Cardiac rehabilitation. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537196/>
33. Siembida E., Smith A.W., Potosky A.L. et al. Examination of individual and multiple comorbid conditions and health-related quality of life in older cancer survivors. *Qual Life Res* 2021;30(4):1119–29. DOI: 10.1007/s11136-020-02713-0
34. Geršak B., Kuček A., Steen H. et al. Relationship between quality of life indicators and cardiac status indicators in chemotherapy patients. *Zdr Varst* 2021;60(4):199–209. DOI: 10.2478/sjph-2021-0028
35. Bikomeye J., Beyer A.M., Kwarteng J.L. et al. Greenspace, inflammation, cardiovascular health, and cancer: a review and conceptual framework for greenspace in cardio-oncology research. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(4):2426. DOI: 10.3390/ijerph19042426

Вклад авторов

Д.Д. Цыренов: обработка и интерпретация данных, написание текста статьи;

Е.Б. Цыренова: редактирование, написание текста статьи;

С.Ю. Сысоев: сбор материала, редактирование.

Authors' contribution

D.D. Tsyrenov: data processing and interpretation, article writing;

E.B. Tsyrenova: editing, article writing;

S.Yu. Sysoev: collecting material, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Е.Б. Цыренова / E.B. Tsyrenova: <https://orcid.org/0000-0002-4853-308X>

С.Ю. Сысоев / S.Yu. Sysoev: <https://orcid.org/0000-0003-3703-6296>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Проект реализуется при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-013-00573).

Funding. The project is being implemented with the support of the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 20-013-00573).

Статья поступила: 25.09.2022. **Принята к публикации:** 24.10.2022.

Article submitted: 25.09.2022. **Accepted for publication:** 24.10.2022.

Роль лучевой терапии рака кожи у пациентов-долгожителей (старше 90 лет)

М.Б. Сайфутдинова

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

Контакты: Мунфиза Бурхоновна Сайфутдинова detochka1984@bk.ru

Введение. Рак кожи относится к числу распространенных форм злокачественных новообразований в Среднеазиатском регионе и в основном встречается у лиц пожилого и старческого возраста. Нередко данная патология диагностируется и у пациентов-долгожителей. К сожалению, у некоторых долгожителей выбор адекватных методов лечения представляет особые трудности в связи с наличием у них сопутствующих заболеваний, сложного психоэмоционального состояния и ожидаемых осложнений. Невозможность проведения специфического противоопухолевого лечения по традиционным программам приводит к прогрессированию опухолевого процесса и значительному снижению качества жизни пациентов.

Цель исследования – определить значимость лучевой терапии в лечении рака кожи у пациентов-долгожителей (старше 90 лет).

Материалы и методы. В исследование вошли 32 пациента – 21 (65,62 %) мужчина и 11 (34,38 %) женщин. Все больные при первичном обращении в специализированное лечебное учреждение были старше 90 лет. Некоторые из них находились под наблюдением и лечились в течение нескольких лет в непрофильных учреждениях, им проводили различную терапию по поводу продолженного роста, рецидивов и метастазов. Опухоли локализовались в разных анатомических областях. С учетом морфологических и общеклинических данных у 5 (15,62 %) больных выявлен рак кожи стадии T1N0M0, у 6 (18,79 %) – T2N0M0, у 14 (43,79 %) – T3N0–1M0–1, у 7 (21,87 %) – T4N0–1M0–1, что свидетельствует о позднем обращении к онкологам, несмотря на визуальную локализацию рака кожи. Исключительно хирургическое вмешательство было проведено 5 (15,62 %) из 32 пациентов, телегамматерапия (ТГТ) как самостоятельный вид лечения – 5 пациентам с заболеванием стадии T1–2N0M0. Больные с раком стадии T3–4N0–1M0–1 получали ТГТ в монорежиме, вероятно, в связи с наличием противопоказаний или невозможностью использования других методов лечения. Полихимиотерапия в самостоятельном варианте проведена 1 пациенту, комбинированная терапия (ТГТ + операция) – 9 (28,12 %), химиолучевое лечение – 3 (9,37 %), комплексная терапия (ТГТ + операция + полихимиотерапия) – 3 (9,37 %) больным.

Результаты. Многочисленные научные исследования, посвященные раку кожи, убедительно доказывают, что он преимущественно встречается у пациентов пожилого и старческого возраста (60–75 лет). Наш опыт лечения 1049 больных с данной патологией подтверждает этот факт. Для лечения различных форм рака кожи разработаны стандартные подходы, и клиницисты достигают неплохих результатов на ранних стадиях заболевания. Принято считать возраст пациента относительным, а в некоторых случаях – абсолютным противопоказанием для проведения противоопухолевой терапии. Оценка риска развития рака кожи показала, что он нередко встречается и у долгожителей (лиц старше 90 лет) и составляет 3,05 % от общего числа заболевших. Достоверно часто рак кожи у пациентов-долгожителей локализовался в области головы и шеи (40,63 % случаев) и нижних конечностей (28,12 % случаев). Следует отметить, что у 4 из 9 больных опухоль развивалась на фоне различных травм и заболеваний кожи. Большинство пациентов (21 (65,62 %) из 32 больных), несмотря на визуальную локализацию опухоли, обратились к онкологам поздно, когда уже возникли местно-распространенный процесс или метастазы (T3–4N0–1M0–1). Комбинированная и комплексная терапия была малорезультативной. При этом в ближайшие сроки после лечения признаки остаточной опухоли были выявлены у 6 (28,51 %) из 21 пациента, рецидивы – у 4 (19,04 %), метастазирование в отдаленные лимфатические узлы – у 3 (14,28 %). Вероятно, агрессивное течение рака кожи у больных-долгожителей объясняется не только биологическими особенностями заболевания, но и физиологическими особенностями организма. Вопреки существующим мнениям большинство пациентов-долгожителей с раком кожи могут перенести комбинированную и комплексную терапию, включая неоднократные курсы лучевой терапии при адекватном их применении.

Заключение. Несмотря на преклонный возраст, наличие сопутствующих заболеваний, ограниченные физические возможности, пациенты-долгожители нуждаются в проведении адекватных методов специализированного лечения. Возраст старше 90 лет не является абсолютным противопоказанием для противоопухолевой терапии, наоборот, ее адекватный выбор значительно улучшает качество жизни больных. При появлении рецидивов и метастазов рака кожи у пациентов-долгожителей можно проводить комбинированную и комплексную противоопухолевую терапию после тщательной оценки их состояния.

Ключевые слова: рак кожи, долгожители, лучевое лечение, качество жизни

Для цитирования: Сайфутдинова М.Б. Роль лучевой терапии рака кожи у пациентов-долгожителей (старше 90 лет). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):26–32. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-26-32

THE ROLE OF RADIATION THERAPY FOR SKIN CANCER IN LONG-LIVED PATIENTS (OVER 90 YEARS OLD)

M.B. Sayfutdinova

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

Contacts: Munfiza Burkhonovna Sayfutdinova detochka1984@bk.ru

Introduction. Skin cancer is one of the most common forms of malignant tumors in the Central Asian region and is frequently found in elderly and senile people. Often this pathology is also diagnosed in long-lived patients. Unfortunately, for long-lived patients the choice of adequate treatment methods presents particular difficulties due to the presence of concomitant diseases, a complex psycho-emotional state and expected complications. The inability to carry out specific antitumor treatment according to traditional programs leads to the progression of the tumor process and a significant decrease in the quality of life of patients.

Aim. To determine the importance of radiation therapy in the treatment of skin cancer in long-lived patients (over 90 years old).

Materials and methods. The study included 32 patients – 21 (65.62 %) men and 11 (34.38 %) women, all patients at the initial admission to a specialized medical institution were over the age of 90 years. Some patients were monitored and treated for several years in non-core institutions, they underwent various therapies for continued growth, relapses and metastases. Tumors affected various anatomical areas. Taking into account morphological and general clinical data, 5 (15.62 %) patients were diagnosed with skin cancer of stage T1N0M0, 6 (18.79 %) – T2N0M0, 14 (43.79 %) – T3N0–1M0–1, 7 (21.87 %) – T4N0–1M0–1, which indicates late treatment of patients to oncologists, despite the visual localization of skin cancer. Only 5 (15.62 %) of 32 patients underwent exclusively surgical intervention, telegamma-therapy (TGT) as an independent type of treatment – 5 patients with disease in T1–2N0M0 stage. Patients with stage T3–4N0–1M0–1 disease received TGT in a single mode, probably due to the presence of contraindications or the inability to use other methods of treatment. Polychemotherapy in an independent variant was performed to 1 patient, combination therapy (TGT + surgery) – 9 (28.12 %), chemoradiotherapy – 3 (9.37 %), complex therapy (TGT + surgery + polychemotherapy).

Results. Numerous scientific studies devoted to skin cancer, convincingly prove that this pathology mainly occurs in patients in the elderly and senile age (60–75 years). Our experience of treatment in 1049 patients with skin cancer confirms this fact. Standard approaches have been developed for the treatment of various forms of skin cancer, and clinicians achieve good results in the early stages of the disease. It is considered that the patient's age is relative, and in some cases absolute, a contraindication for antitumor therapy. The assessment of the risk of skin cancer showed that it often occurs in long-lived patients (people over 90 years old) and accounts for 3.05 % of the total number of cases. During the treatment protocols of patients of this group, we were convinced of the reliably frequent localization of skin cancer in long-lived patients in the head and neck (40.63 % of cases) and lower extremities (28.12 % of cases). It should be noted that in 4 out of 9 patients, the tumor developed against the background of various injuries and diseases. The majority of patients (21 (65.62 %) out of 32 patients), despite the visual localization of the tumor, turned to oncologists late when they had a locally advanced process or metastases (T3–4N0–1M0–1). The treatment in the form of combined and complex therapy was ineffective. At the same time, in the near term after treatment, signs of a residual tumor were detected in 6 (28.51 %) of 21 patients, relapses – in 4 (19.04 %), and metastasis to distant lymph nodes – in 3 (14.28 %). Probably, the aggressive course of skin cancer in long-lived patients is explained not only by the biological features of the disease, but also by the physiological characteristics of the body. Contrary to existing opinions, the majority of long-lived patients can undergo combined and complex therapy, including repeated courses of radiation therapy with their adequate use.

Conclusion. Despite the advanced age, the presence of concomitant diseases, limited physical abilities, long-lived patients need adequate methods of specialized treatment. Age over 90 years is not an absolute contraindication for anti-tumor therapy, on the contrary, its adequate choice significantly improves the quality of life of patients. When relapses and metastases of skin cancer appear in long-lived patients, combined and complex antitumor therapy can be performed after a thorough assessment of their condition.

Keywords: skin cancer, centenarians, radiation treatment, quality of life

For citation: Sayfutdinova M.B. Possibilities of radiation therapy for skin cancer in long-lived patients (over 90 years old). Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022; 14(4):26–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-26-32

Введение

В доступной литературе широко обсуждаются проблемы лечения пациентов пожилого и старческого возраста со злокачественными новообразованиями кожи [1]. Это связано с трудностями использования специальных методов терапии, которые могут негативно отразиться на качестве жизни больных [2–5]. Решение о проведении противоопухолевой терапии у долгожителей (лиц старше 90 лет) требует большого профессионализма от клиницистов. Работ, посвященных проблемам лечения рака кожи у больных старше 90 лет, в литературе недостаточно из-за отсутствия достоверного клинического материала. Безусловно, многие пациенты-долгожители соматически не готовы к проведению длительных курсов химиолучевой терапии или применению комбинированных и комплексных методов лечения. Остается нерешенной и проблема переносимости лучевой терапии (ЛТ) больными старше 90 лет.

Цель исследования – определить значимость ЛТ в лечении рака кожи у пациентов-долгожителей.

Материал и методы

В исследование вошли 32 пациента – 21 (65,62 %) мужчина и 11 (34,38 %) женщин. Все больные при первом обращении в специализированное лечебное учреждение были в возрасте старше 90 лет. Некоторые пациенты находились под наблюдением и лечились в течение нескольких лет в непрофильных учреждениях.

Известны несколько общепринятых возрастных классификаций, в том числе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Б. Урланиса, которая легла в основу всех современных вариаций такой типологии. Принятая в 1962 г. в СССР (на Ленинградской конференции по геронтологии совместно со специалистами ВОЗ по социально-демографическим вопросам) классификация принципиально близка названным выше. Согласно ей выделяют следующие возрастные периоды: от 45 до 59 – зрелый возраст, от 60 до 74 – преклонный возраст; от 75 до 90 лет – старческий возраст, от 90 лет и выше – долгожительство. При проведении исследования мы использовали классификацию ВОЗ (рис. 1), в соответствии с которой к долгожителям относятся лица старше 90 лет [6].

Выбор адекватных подходов к терапии 32 пациентов-долгожителей осуществлялся после их тщательно обследования согласно разработанному алгоритму диагностических мероприятий, включающему осмотр кожных покровов, пальпацию регионарных лимфатических узлов, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, ультразвуковое (УЗИ), цитоморфологическое и общеклинические лабораторные исследования [7]. Кроме того, пациенты консультировались с врачами-терапевтами, эндокринологами, а при необходимости и с другими специалистами. Лечащие врачи сообщали больным и их родственникам

Старше 90 лет / Older than 90 years	Долгожители / Long-livers
75 лет / 75 years	Старческий возраст / Senile age
60 лет / 60 years	Пожилой возраст / Elderly age
44 года / 44 years	Средний возраст / Middle age
18 лет / 18 years	Молодой возраст / Young age

Рис. 1. Деление взрослых людей на возрастные группы (по классификации Всемирной организации здравоохранения)

Fig. 1. Classification of adults into age groups (per the World Health Organization classification)

о возможных побочных действиях и осложнениях противоопухолевой терапии.

Радиохирургическое лечение проводилось с использованием аппарата “SURGITRON” (Ellman International, США), дистанционная ЛТ – с помощью аппарата “TERAGAM” (Чехия). Хирургическое иссечение опухоли кожи и биопсии выполняли по традиционным методикам, при необходимости привлекали анестезиологов и смежных специалистов.

Результаты

Пациенты-долгожители были тщательно обследованы по рекомендации специалистов. Некоторые больные находились под наблюдением и лечились в течение нескольких лет в непрофильных учреждениях, им проводили различную терапию по поводу продолженного роста опухоли, рецидивов и метастазов. Рак кожи у пациентов-долгожителей локализовался в разных анатомических областях (табл. 1).

У 13 (40,63 %) из 32 пациентов опухоль локализовалась в области головы и шеи: неороговевающий плоскоклеточный рак был диагностирован у 2 (6,25 %) больных, ороговевающий – у 3 (9,37 %). Базальноклеточный рак в области головы и шеи выявлен у 8 (25,0 %) пациентов. Установлено, что часто опухоли локализовались в коже волосистой части головы (у 4 больных), век (у 4 больных), ушной раковины (у 2 больных), носа (у 1 больного) и лба (у 1 больного). В 9 (28,12 %) случаях они располагались в области нижних конечностей: в 3 из них обнаружен плоскоклеточный неороговевающий рак, в 6 (18,75%) – базальноклеточный рак кожи. Верхние конечности поражались реже – в 5 (15,63%) случаях (в 3 – базальноклеточный, в 2 – плоскоклеточный рак). На туловище рак кожи встречался у 5 (15,63 %) пациентов: у 2 – неороговевающий плоскоклеточный рак, у 3 – базальноклеточный [8]. У 5 (15,63 %) больных наибольший размер опухоли составлял 2 см, у 6 (18,75 %) – от 2 до 5 см, у 14 (43,75 %) – от 5 до 10 см, у 7 (21,87 %) – 15 см и более.

С целью выбора адекватных и щадящих методов лечения мы распределили пациентов-долгожителей по стадиям заболевания согласно классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM). С учетом морфологических

Таблица 1. Локализация рака кожи у пациентов-долгожителей в зависимости от гистологической структуры опухолей ($n = 32$), абс. (%)
Table 1. Skin cancer location in long-living patients depending on histological structure of the tumors ($n = 32$), abs. (%)

Локализация Location	Плоскоклеточный рак [8] Squamous cell carcinoma [8]		Базальноклеточный рак [8] Basal cell carcinoma [8]	Всего пациентов Total number of patients
	неороговевающий nonkeratinizing	ороговевающий keratinizing		
Голова и шея Head and neck	2 (6,25)	3 (9,37)	8 (25,0)	13 (40,63)
Туловище Trunk	1 (3,13)	2 (6,25)	2 (6,25)	5 (15,63)
Верхние конечности Upper limbs	2 (6,25)	–	3 (9,37)	5 (15,63)
Нижние конечности Lower limbs	3 (9,37)	–	6 (18,75)	9 (28,12)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>8 (25,0)</i>	<i>5 (15,63)</i>	<i>19 (59,38)</i>	<i>32 (100)</i>

и общеклинических данных у 5 (15,62 %) больных выявлен рак кожи стадии T1N0M0, у 6 (18,79 %) – T2N0M0, у 14 (43,79 %) – T3N0–1M0–1, у 7 (21,87 %) – T4N0–1M0–1, что свидетельствует о позднем обращении к онкологам, несмотря на визуальную локализацию рака кожи.

При выборе методов лечения консилиум врачей учитывал морфологическую структуру, локализацию опухо-

ли, стадии заболевания, соматическое состояние пациентов и применял индивидуальный подход (табл. 2).

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что исключительно хирургическое вмешательство было проведено только 5 (15,62 %) из 32 пациентов, телегамматерапия (ТГТ) как самостоятельный вид лечения – 5 пациентам с заболеванием стадии T1–2N0M0. Больные с заболеванием стадии T3–4N0–1M0–1

Таблица 2. Методы лечения рака кожи, применяемые у больных старше 90 лет, в зависимости от стадии заболевания ($n = 32$), абс. (%)
Table 2. Treatment methods for skin cancer used in patients older than 90 years old depending on disease stage ($n = 32$), abs. (%)

Метод лечения Treatment method	T1N0M0	T2N0M0	T3N0–1M0–1	T4N0–1M0–1	Итого Total
Операция Surgery	2 (6,25)	1 (3,13)	2 (6,25)	–	5 (15,62)
ТГТ TGT	2 (6,25)	3 (9,37)	3 (9,37)	2 (6,25)	10 (31,25)
ПХТ PCT	–	–	1 (3,13)	–	1 (3,12)
ТГТ + операция TGT + surgery	1 (3,13)	2 (6,25)	4 (12,5)	2 (6,25)	9 (28,13)
ТГТ + ПХТ TGT + PCT	–	–	1 (3,13)	2 (6,25)	3 (9,38)
ТГТ + операция + ПХТ TGT + surgery + PCT	1 (3,13)	–	2 (6,25)	–	3 (9,38)
Отказ от лечения Refusal of treatment	–	–	1 (3,13)	–	1 (3,12)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>6 (18,75)</i>	<i>6 (18,75)</i>	<i>14 (43,75)</i>	<i>6 (18,75)</i>	<i>32 (100)</i>

Примечание. ТГТ – телегамматерапия; ПХТ – полихимиотерапия; TNM – Tumor, Nodules and Metastasis
Note. TGT stands for telegamma therapy; PCT – polychemotherapy; TNM – Tumor, Nodules and Metastasis

получали ТГТ в монорежиме, вероятно, в связи с наличием противопоказаний или невозможностью использования других методов лечения. Полихимиотерапия в самостоятельном варианте проведена 1 пациенту, комбинированная терапия (ТГТ + операция) – 9 (28,12%); химиолучевое лечение – 3 (9,37 %); комплексная терапия (ТГТ + операция + полихимиотерапия) – 3 (9,37 %).

Клиническое наблюдение

Больной С. (история болезни № 1163), 1918 г.р. (98 лет), обратился в Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в 2016 г. с жалобами на наличие язвы в области мочки левой ушной раковины (рис. 2), сухость во рту, общую слабость.



Рис. 2. Пациент С., 98 лет. Общий вид новообразования в области мочки левой ушной раковины
Fig. 2. Male patient S., 98 years. General view of the tumor on the left earlobe

Обследован в условиях стационара. Имеющиеся изменения со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем соответствовали возрасту пациента.

Status localis: кожная поверхность имеет множество пигментных образований, которые появились с возрастом и не беспокоили пациента. Тургор кожи снижен. На мочке левой ушной раковины в области межкозелковой вырезки определяется образование с язвенной поверхностью до 2 см в диаметре (в наибольшем измерении). Образование имеет экзофитный характер и локализовано только на передней поверхности мочки левой ушной раковины, не поражает другие анатомические структуры.



Рис. 3. Пациент С., 98 лет. Экзофитное кровоточащее новообразование в области мочки левой ушной раковины
Fig. 3. Male patient S., 98 years. Exophytic bleeding tumor on the left earlobe

Границы опухоли нечеткие, кожа вокруг гиперемирована. При дотрагивании образование кровоточит (рис. 3). Пальпаторно периферические лимфатические узлы области головы и шеи не увеличены.

Проведены УЗИ области головы и шеи, органов грудной клетки, общеклинические исследования, биопсия. Морфологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак кожи, G2 (рис. 4).

Диагноз: плоскоклеточный рак кожи мочки левой ушной раковины, T2N0M0. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь II стадии, варикозная болезнь нижних конечностей.

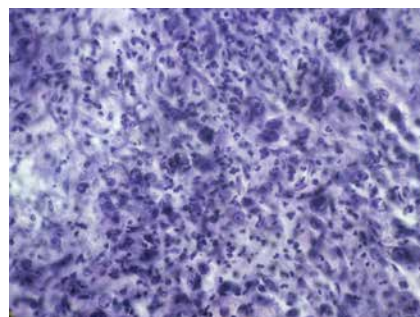


Рис. 4. Морфологическое исследование плоскоклеточного неороговевающего рака кожи. Опухолевые клетки содержат ядра различной величины и окраски, в которых обнаруживаются 1–2 ядрышка.
Fig. 4. Morphological examination of squamous cell nonkeratinizing skin cancer. Tumor cells contain nuclei of varying sizes and color with 1–2 nucleoli. Hematoxylin and eosin staining, ×60

Решением консилиума рекомендована ЛТ. После предлучевой подготовки начат курс дистанционной ТГТ на аппарате "TERAGAM" по схеме: разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 40 Гр. Лучевую терапию больной перенес удовлетворительно. Отмечены незначительное покраснение кожи и отек ушной раковины. Во время перерыва (в 18 дней) по рекомендации специалистов пациент получал симптоматическую терапию, включая иммуностимулятор тимощин. Поля облучения обрабатывали 5 % метилурациловой мазью и облепиховым маслом. Затем пациент продолжил курс ТГТ в режиме: РОД 3 Гр ежедневно в течение 10 дней (до СОД 30 Гр). В результате были достигнуты хорошие результаты, больной выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Контрольный осмотр проведен через 1 мес после выписки: отмечают незначительный отек кожи ушной раковины, рубцевание язвенной поверхности; опухоль значительно уменьшилась в размерах.

Повторно пациент обратился в Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в 2019 г. с жалобами на наличие «язвы» на месте той же опухоли левой ушной раковины (рис. 5). Больному был 101 год.



Рис. 5. Пациент С., 101 год. Общий вид «язвы» на месте предыдущей опухоли левой ушной раковины

Fig. 5. Male patient S., 101 years. General view of the "ulcer" in place of previous tumor of the left earlobe

На основании результатов клинко-морфологического обследования диагностирован рецидив рака кожи

левой ушной раковины. Распространения опухоли не установлено. После всесторонней оценки общего состояния пациента и сопутствующих заболеваний ему проведен повторный курс ЛТ на аппарате "TERAGAM" по схеме: РОД 2 Гр, СОД 30 Гр.

Терапия была эффективной: рецидивное экзофитное образование размером 0,5 × 0,5 см излечено полностью (рис. 6). Пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии.

На контрольный осмотр больной явился в 2022 г. в возрасте 104 лет. Со слов онколога по месту жительства, рецидива и метастазов рака кожи не обнаружено. Пациент находится под диспансерным наблюдением.



Рис. 6. Пациент С., 101 год. Состояние после лучевой терапии: экзофитное образование размером 0,5 × 0,5 см (рецидив) излечено полностью

Fig. 6. Male patient S., 101 years. Condition after radiotherapy: exophytic tumor of size 0.5 × 0.5 cm (recurrence) fully cured

Заключение

Несмотря на преклонный возраст, наличие сопутствующих заболеваний, ограниченные физические возможности, пациенты-долгожители нуждаются в проведении адекватных методов специализированного лечения. Возраст старше 90 лет не является абсолютным противопоказанием для противоопухолевой терапии, наоборот, ее адекватный выбор значительно улучшает качество жизни больных. При появлении рецидивов и метастазов рака кожи у пациентов-долгожителей можно проводить комбинированную и комплексную противоопухолевую терапию после тщательной оценки их состояния.

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

1. Онкогеронтология: Руководство для врачей. Под ред. В.Н. Анисимова, А.М. Беляева. СПб.: Изд-во АННМО «Вопросы онкологии», 2017. 512 с.
Oncogerontology. Manual for physicians. Ed. by V.N. Anisimov, A.M. Belyaev. Saint Petersburg: ANNMO Publishing House "Issues of oncology", 2017. 512 p. (In Russ.).
2. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А., Байкалова О.И. Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи. Вопросы онкологии 2019;65(1):7–15.
Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Radjabova Z.A., Baikalova O.I. Review of modern methods of treatment in squamous cell skin cancer. Voprosi onkologii = Oncology issues 2019;65(1):7–15. (In Russ.).
3. Drucker A., Adam G.P., Langberg V. et al. Treatments for basal cell and squamous cell carcinoma of the skin. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2017;17(18):EHC033–EF.
4. Ганцев Н.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи. Практическая онкология 2012;13(2):80–91.
Gantsev N.Kh., Yusupov A.C. Squamous cell carcinoma of the skin. Prakticheskaja onkologija = Practical oncology 2012;13(2):80–91 (In Russ.).
5. Петровский В.Ю., Титова В.А. Фотодинамическая терапия в лечении первичного и рецидивного рака кожи. Лазерная медицина 2012;16(3):11–3.
Petrovski V.Yu., Titova V.A. Photodynamic therapy in the treatment of primary and recurrent skin cancer. Lazernaja medicina = Laser medicine 2012;16(3):11–3. (In Russ.).
6. Возрастные категории людей по годам в России и мире. Таблица группы по ВОЗ, 2022. Доступно по: <https://healthperfect.ru/vozrastnye-kategorii-lyudey.html>.
Age categories of people by year in Russia and the world. Table of the WHO Group, 2022. Available at: <https://healthperfect.ru/vozrastnye-kategorii-lyudey.html>. (In Russ.).
7. Кубанов А.А., Сысоева Т.А., Галлямова Ю.А. Алгоритм обследования пациентов с новообразованиями кожи. Лечащий врач 2018;3:83.
Kubanov A.A., Sisoeva T.A., Gallyamova Yu.A. Investigation algorithm in the patients with skin tumours. Lechaschii vrach = Attending physician 2018;3:83. (In Russ.).
8. Гистологическая классификация опухолей кожи Всемирной организации здравоохранения. Под ред. Р.Е. Дж. тен Селдам, Е.Б. Хелвиг. Пер. с англ. М.: Медицина, 1980.
Histological classification of skin tumours by WHO. Ed. by J. R.E. ten Seldam, E.B. Helwig. Moscow: Medicina, 1980. (Translat. into Russ.).

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

Финансирование. Статья выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The article was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.
Patient signed informed consent for publication of his data.

Compliance with principles of bioethics and patient rights

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republic Oncological Scientific Center, Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan.

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

Статья поступила: 15.06.2022. **Принята к публикации:** 20.07.2022.
Article submitted: 15.06.2022. **Accepted for publication:** 20.07.2022.

Отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших эндопротезирование

В.А. Соколовский, А.В. Соколовский, А.А. Тарарыкова, А.В. Федорова, А.Б. Блудов

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

Контакты: Анатолий Владимирович Соколовский avs2006@mail.ru

Введение. Первичные злокачественные новообразования костной системы в большинстве случаев возникают у людей молодого и среднего возраста. Заболеваемость в этой возрастной группе варьирует от 75 до 80 %. В связи с низкой выживаемостью пациентов, погибавших в течение первых 5 лет в основном от метастазов первичных злокачественных опухолей, основной акцент в их лечении был сделан на продление продолжительности жизни, изучение и разработку новых режимов консервативной терапии. Поэтому до начала 1970-х годов ампутационная хирургия оставалась общепризнанным стандартом хирургического вмешательства. Полученные положительные онкологические результаты потребовали пересмотра хирургической концепции лечения данной группы пациентов. Эта задача была решена за счет активного развития онкологического эндопротезирования, начавшегося во второй половине 1970-х годов, что способствовало окончательному оформлению онкоортопедии в отдельную онкологическую специальность.

Цель исследования – изучить долгосрочные онкологические результаты лечения больных с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших онкологическое эндопротезирование.

Материалы и методы. В исследование включены 1292 пациента с первичными саркомами костей, мягких тканей, а также с метастатическими и доброкачественными опухолями костей, которым с января 1992 г. по январь 2020 г. выполнены 1200 резекций/экстирпаций костей различного объема с замещением дефекта эндопротезом. В общей группе больных, перенесших эндопротезирование, число мужчин и женщин оказалось примерно равным: 677 (52,4 %) и 615 (47,6 %) соответственно. На момент проведения операции возраст пациентов общей группы варьировал от 10 лет до 81 года. Средний возраст больных составил 34,7 года. Наиболее часто эндопротезирование выполнялось пациентам от 21 до 30 лет (в 29 % случаев). Онкологическое эндопротезирование проведено 814 (67,8 %) пациентам с первичными злокачественными опухолями, 143 (11,9 %) – с метастатическим поражением длинных трубчатых костей и 243 (20,3 %) – с доброкачественными новообразованиями. Средний период наблюдения после эндопротезирования различных сегментов кости составил 82,8 мес (от 0 до 335,7 мес).

Результаты. За 27-летний период наблюдения общая частота рецидивов после эндопротезирования при различных локализациях опухоли (осложнение типа V по системе International society of limb salvage (2013) (ISOLS 2013)) составила 8,8 % (86/979), из них рецидив опухоли в кости (осложнение типа VA) выявлен в 1,7 % случаев (17/979), рецидив в мягких тканях (осложнение типа VB) – в 7,0 % (69/979). Проведение первичного эндопротезирования по причине рецидива после предыдущего хирургического лечения различного объема повышает риск развития этого осложнения в 2,2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повторный рецидив опухоли значительно повышает риск появления рецидива в мягких тканях и достоверно не влияет на риск развития рецидива опухоли в кости. Выявлено, что наиболее часто рецидив опухоли возникал у больных с недифференцированной плеоморфной саркомой (15,4 % случаев), хондросаркомой (15,0 % случаев) и паростальной остеосаркомой (14,3 % случаев). Частота развития рецидивов у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости и аневризмальной костной кистой составила 4,0 и 3,8 % соответственно. При рецидиве опухоли после эндопротезирования чаще всего выполняли ампутацию конечности – в 33,7 % (28/83) случаев. В настоящем исследовании рецидив в основном возникал при резекции бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава – в 45,8 % (38/83) случаев. Частота онкологических осложнений у пациентов с саркомами костей, перенесших эндопротезирование, составила 31,9 % (283/886). В общей группе пациентов за 27-летний период у 25,3 % (224/886) больных выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов. Местный рецидив опухоли сочетался с метастазированием в 6,7 % (59/886) случаев.

Заключение. Снижение частоты развития местного рецидива опухоли зависит от эффективности комплексного подхода к терапии этой группы заболеваний. Изменение хирургической техники эндопротезирования при опухолях различной степени дифференцировки позволило добиться значимой радикальности проводимого лечения. Риск прогрессирования сарком костей, степень ответа на специализированную терапию и, как следствие, прогноз пациента зависят от наличия эпигенетических, генетических, молекулярных и хромосомных нарушений.

Ключевые слова: опухоль кости, саркома, онкоортопедия, онкологическое эндопротезирование, рецидив, метастазы в кости, осложнения эндопротезирования

Для цитирования: Соколовский В.А., Соколовский А.В. Отдаленные онкологические результаты лечения пациентов с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших эндопротезирование. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):33–44. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-33-44

LONG-TERM ONCOLOGICAL RESULTS OF PATIENTS WITH PRIMARY AND METASTATIC TUMORS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM WHO UNDERWENT ARTHROPLASTY

V.A. Sokolovskii, A.V. Sokolovskii

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

Contacts: Anatoly Vladimirovich Sokolovsky avs2006@mail.ru

Introduction. Primary malignant tumors of the skeletal system mostly develop in young and middle-aged people. Morbidity in this age group amounts to between 75 and 80 % of overall morbidity. Due to low survival caused by patient death in the first 5 years mostly because of metastases of primary malignant tumors, the main focus of treatment was on prolongation of life, study and development of new methods of conservative therapy. Therefore, until the early 1970 amputation surgery was the generally accepted standard of surgical intervention. Positive oncological results required revision of the surgical concept of treatment in this patient group. This problem was solved through active development of oncological endoprosthesis started in the second half of the 1970s and led to shaping of orthopedic oncology into a separate oncological specialty.

The study objective is to study long-term oncological results of treatment of patients with primary and metastatic tumors of the locomotor system after oncological endoprosthesis.

Materials and methods. The study included 1292 patients with primary sarcomas of the bones, soft tissues and patients with metastatic and benign bone tumors who underwent 1200 bone resections/extirpations of varying scale with endoprosthetic replacement between January of 1992 and January of 2020. In the total group of patients who underwent endoprosthesis, the number of men and women was approximately the same: 677 (52.4 %) and 615 (47.6 %), respectively. At the time of surgery, age of the patients in the total group varied between 10 and 81 years. Mean patient age was 34.7 years. Most commonly, endoprosthetic replacement was performed in patients between the ages of 21 and 30 years (in 29 % of cases). Oncological endoprosthetic replacement was performed in 814 (67.8 %) patients with primary malignant tumors, 143 (11.9 %) patients with metastatic lesions in long bones, and 243 (20.3 %) patients with benign neoplasms. Mean follow-up period after endoprosthesis of different bone segments was 82.8 months (between 0 and 335.7 months).

Results. In 27 years of observations, total frequency of recurrences after endoprosthesis for various tumor locations (type V complication per the International Society of Limb Salvage system (2013) (ISOLS 2013)) was 8.8 % (86/979); among them recurrence in the bone (type VA complication) was observed in 1.7 % (17/979) of cases, recurrence in the soft tissues (type VB complication) in 7.0 % (69/979) of cases. Primary endoprosthetic replacement due to recurrence after previous surgical treatment leads to 2.2-time increase in the risk of development of this complication. The obtained results show that repeat recurrence significantly increases the risk of recurrence in soft tissues and does not affect the risk of recurrence in the bone. The most recurrences developed in patients with non-differentiated pleomorphic sarcoma (15.4 % of cases), chondrosarcoma (15.0 % of cases) and parosteal osteosarcoma (14.3 % of cases). Frequency of recurrences in patients with giant cell bone tumors and aneurysmal bone cysts was 4.0 and 3.8 %, respectively. In cases of tumor recurrence after endoprosthesis, limb amputation was the most common treatment: 33.7 % (28/83) of cases. In this study, recurrence mostly developed after femur resection with knee joint endoprosthesis: in 45.8 % (38/83) of cases. Frequency of oncological complications in patients with bone sarcomas who underwent endoprosthetic replacement was 31.9 % (283/886). In the total patient group in 27 years of observations, in 25.3 % (224/886) of patients disease progression in the form of metastases was observed. Local tumor recurrence was accompanied by metastases in 6.7 % (59/886) of cases.

Conclusion. Decreased risk of development of local recurrences depends on the effectiveness of complex approach to therapy in this disease group. Changes in surgical endoprosthesis techniques in tumors of varying differentiation levels allowed to achieve significant radicalness of treatment. Progression risk for bone sarcomas, level of response to specialized therapy and, as a result, patient's prognosis depend on the presence of epigenetic, genetic, molecular and chromosomal abnormalities.

Keywords: bone tumor, sarcoma, onco-orthopedics, oncological endoprosthetics, recurrence, bone metastases, complications of endoprosthetics

For citation: Sokolovskii V.A., Sokolovskii A.V. Long-term oncological results of patients with primary and metastatic tumors of the musculoskeletal system who underwent arthroplasty. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(4):33–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-33-44

Введение

Первичные злокачественные новообразования костной системы в большинстве случаев возникают у лиц молодого и среднего возраста. Заболеваемость в этой возрастной группе варьирует от 75 до 80 %. У людей 20–30 лет она составляет 3 случая на 100 тыс. населения, у людей старше 30 лет – 0,2 случая на 100 тыс. населения.

Около 29 % опухолей возникают у пациентов в возрасте до 20 лет, 15,4 % – от 20 до 34 лет, 10,5 % – от 35 до 44 лет, 13,0 % – от 45 до 54 лет, 11,4 % – от 55 до 64 лет, 8,3 % – от 65 до 74 лет, 9,1 % – от 75 до 84 лет, 3,5 % – старше 85 лет [1].

В связи с низкой выживаемостью пациентов, погибавших в течение первых 5 лет в основном от метастазов первичных злокачественных опухолей, основной акцент в их лечении сделан на продление продолжительности жизни, изучение и разработку новых режимов консервативной терапии. Поэтому до начала 1970-х годов ампутационная хирургия оставалась общепризнанным стандартом хирургического вмешательства [2].

Радикальные изменения подходов к химиотерапии (ХТ), появление новых препаратов, схем лечения, изучение осложнений используемых лекарственных средств, разработка оптимальной сопроводительной терапии позволили интенсифицировать дозы препаратов при высокоагрессивных саркомах костей. Внедрение в клиническую практику в начале 1970-х годов адьювантного блока ХТ позволило значительно уменьшить число местных рецидивов и случаев метастазирования, улучшить показатели 5-летней ОВ пациентов [3]. До внедрения комбинированных методов лечения в 1980-х годах лечение сводилось в лучшем случае к монохимиотерапии и ампутационной хирургии; выживаемость при этом составляла до 40 % [4]. Полученные положительные онкологические результаты потребовали пересмотра хирургической концепции лечения этой группы пациентов.

Первыми реконструктивными операциями, направленными на сохранение конечности, были:

- резекция кости с использованием аллографтов;
- резекция с формированием артрореза;
- ротационная артропластика;
- резекция с использованием аутографта [3, 5, 6].

Однако все перечисленные выше способы реконструкции имели существенные технические ограничения, кроме того, не решали задачи снижения времени восстановления пациентов после операции, их социализации и зачастую не могли обеспечить оптимальные функциональные результаты. Эти задачи были решены благодаря активному развитию онкологического эндопротезирования (ЭП), начавшегося во второй половине 1970-х годов, что позволило с 1980-х годов внедрять ЭП как перспективный способ реконструктивных органосохраняющих операций и способствовало

окончательному оформлению онкоортопедии в отдельную онкологическую специальность.

Наиболее распространенным поражением костей являются метастазы. Скелет – 3-я по частоте возникновения локализация метастазов различных первичных опухолей после легких и печени.

Достижения в консервативном лечении онкологических заболеваний, появление новых химиотерапевтических препаратов и режимов их использования, а также таргетной терапии как перспективного направления лекарственного лечения позволили улучшить прогноз пациентов с метастазами в костную систему. Успехи ХТ наряду с появлением современных видов лучевой терапии, таких как гамма-нож и кибернож, изменение технологий проведения стандартной лучевой терапии способствовали актуализации хирургического этапа лечения этой группы больных, повышению его уровня.

Цель исследования – изучить долгосрочные онкологические результаты лечения больных с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата, перенесших онкологическое ЭП.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института клинической онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 1992 г. по январь 2020 г. (27 лет). В результате был собран значительный ретроспективный и проспективный клинический материал по выполнению органосохраняющих операций с использованием онкологических эндопротезов для замещения пострезекционных дефектов различных локализаций при поражении длинных трубчатых костей первичными и метастатическими опухолями.

В исследование включены 1292 пациента с первичными саркомами костей, мягких тканей, а также метастатическими и доброкачественными опухолями костей, которым с января 1992 г. по январь 2020 г. выполнены 1200 резекций/экстирпаций костей различного объема с замещением дефекта эндопротезом.

В общей группе пациентов, перенесших ЭП, число мужчин и женщин оказалось примерно равным: 677 (52,4 %) и 615 (47,6 %) соответственно. На момент проведения операции возраст больных общей группы варьировал от 10 лет до 81 года. Средний возраст пациентов составил 34,7 года. Наиболее часто ЭП выполнялось больным в возрасте от 21 до 30 лет (в 29 % случаев).

Онкологическое ЭП проведено 814 (67,8 %) пациентам с первичными злокачественными опухолями, 143 (11,9 %) – с метастатическим поражением длинных трубчатых костей и 243 (20,3 %) – с доброкачественными новообразованиями. Средний период наблюдения после

ЭП различных сегментов кости составил 82,8 мес (от 0 до 335,7 мес).

В группе первичных злокачественных опухолей с поражением костей с 1992 г. по 2020 г. ЭП выполнено 396 (33,0 %) пациентам с остеосаркомой, 152 (12,67 %) – с хондросаркомой, 80 (6,67 %) – с недифференцированной плеоморфной саркомой, 75 (6,25 %) – с саркомой Юинга, 49 (4,08 %) – с паростальной остеосаркомой, 19 (1,58 %) – с периостальной остеосаркомой. При других нозологических формах первичных сарком кости ЭП проведено менее 1 % больных.

В группе метастатического поражения костей верхних и нижних конечностей с 1992 г. по 2020 г. ЭП пострезекционных дефектов различных локализаций проведено у 80 (6,67 %) больных с метастазами рака почки, у 35 (2,92 %) – с метастазами рака молочной железы. При других нозологических формах метастатического поражения костей ЭП выполнено менее 1 % пациентов.

В группе доброкачественных опухолей костей верхних и нижних конечностей в исследуемый период у пациентов с гигантоклеточной опухолью выполнена 221 (18,42 %) операция. При других нозологических формах доброкачественных опухолей костей ЭП проведено менее 1 % больных.

Высоко- и умеренно дифференцированные формы сарком костей (G_{1-2}) наблюдались у 22,2 % больных, включенных в исследование, высокоагрессивные формы (G_{3-4}) были верифицированы у большинства пациентов (в 77,8 % случаев).

В группе исследования наиболее часто ЭП пострезекционного дефекта выполнялось при локализации опухоли в дистальном отделе бедренной кости (в 479 (40,0 %) случаях) и проксимальном отделе большеберцовой кости (в 236 (19,7 %) случаях) (табл. 1).

Для обеспечения достоверности результатов статистического анализа данных при изучении онкологических

Таблица 1. Частота эндопротезирования в зависимости от локализации опухоли

Table 1. Frequency of endoprosthesis depending on tumor location

Область эндопротезирования Area of endoprosthesis	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Эндопротезирование коленного сустава после резекции дистального отдела бедренной кости Knee joint endoprosthesis after resection of the distal femur	479 (40,0)
Эндопротезирование коленного сустава после резекции проксимального отдела большеберцовой кости Knee joint endoprosthesis after resection of the proximal tibia	236 (19,7)
Эндопротезирование тазобедренного сустава после резекции проксимального отдела бедренной кости Hip joint endoprosthesis after resection of the proximal femur	177 (14,8)
Эндопротезирование плечевого сустава после резекции проксимального отдела плечевой кости Shoulder joint endoprosthesis after resection of the proximal humerus	175 (14,6)
Тотальное эндопротезирование бедренной кости после экстирпации бедренной кости Total femur endoprosthesis after femur extirpation	58 (4,8)
Эндопротезирование голеностопного сустава после резекции дистального отдела большеберцовой кости Ankle joint endoprosthesis after resection of the distal tibia	20 (1,7)
Эндопротезирование локтевого сустава после резекции дистального отдела плечевой кости и проксимального отдела локтевой кости Elbow joint endoprosthesis after resection of the distal humerus and proximal ulna	13 (1,1)
Эндопротезирование диафиза бедренной кости Endoprosthesis of the femur diaphysis	10 (0,8)
Тотальное эндопротезирование плечевой кости после экстирпации лучевой кости Total humerus endoprosthesis after radius extirpation	9 (0,75)
Эндопротезирование диафиза плечевой кости Endoprosthesis of the tibia diaphysis	7 (0,6)
Эндопротезирование после резекции дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости Endoprosthesis after resection of the distal femur and proximal tibia	6 (0,5)

Окончание табл. 1
End of table 1

Область эндопротезирования Area of endoprosthesis	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Эндопротезирование лучезапястного сустава после резекции дистального отдела лучевой кости Wrist joint endoprosthesis after resection of the distal radius	5 (0,4)
Тотальное эндопротезирование большеберцовой кости после экстирпации большеберцовой кости Total endoprosthesis of the tibia after tibia extirpation	3 (0,25)
Эндопротезирование диафиза большеберцовой кости и I пястной кости кисти Endoprosthesis of the tibia diaphysis and first metacarpal bone of the wrist	2 (0,17)

осложнений ЭП период наблюдения был разделен на 4 пропорциональных временных интервала, в каждом из которых определялось осложнение типа V по системе International society of limb salvage (2013) (ISOLS 2013).

Ниже представлен клинический случай лечения рецидива остеосаркомы дистального отдела левой бедренной кости.

Клинический случай

Пациентка П., 20 лет, диагноз: остеосаркома дистального отдела левой бедренной кости (pT2G3N0M0, ПВ стадия). Состояние после комбинированного лечения, проведенного в 2021–2022 гг. Рецидив: R1.

Со слов пациентки, впервые симптомы заболевания — боли в нижней трети левого бедра — появились в январе 2021 г. Их возникновение в этой области больная с травмой не связывала. Обратилась в травмпункт по месту

жительства, где по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена опухоль левой бедренной кости. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России 20.02.2021 выполнена трепанобиопсия опухоли. По данным гистологического исследования от 01.03.21 № 4585/2 изменения в препаратах соответствуют остеосаркоме G₃.

С 23.03.2021 г. по 04.07.2021 г. проведены 4 курса полихимиотерапии по схеме AP: цисплатин в дозе 100 мг/м², адрибластин в дозе 75 мг/м².

По данным МРТ от 28.08.2021 (по сравнению с данными МРТ-исследования от 19.05.2021) отмечена положительная динамика: размеры внескостного компонента опухоли сократились примерно на 0,5–1 см, во внескостной части опухоли и интрамедуллярно образовались оссификаты, их контуры стали более четкими, уменьшился кистозный компонент (рис. 1).

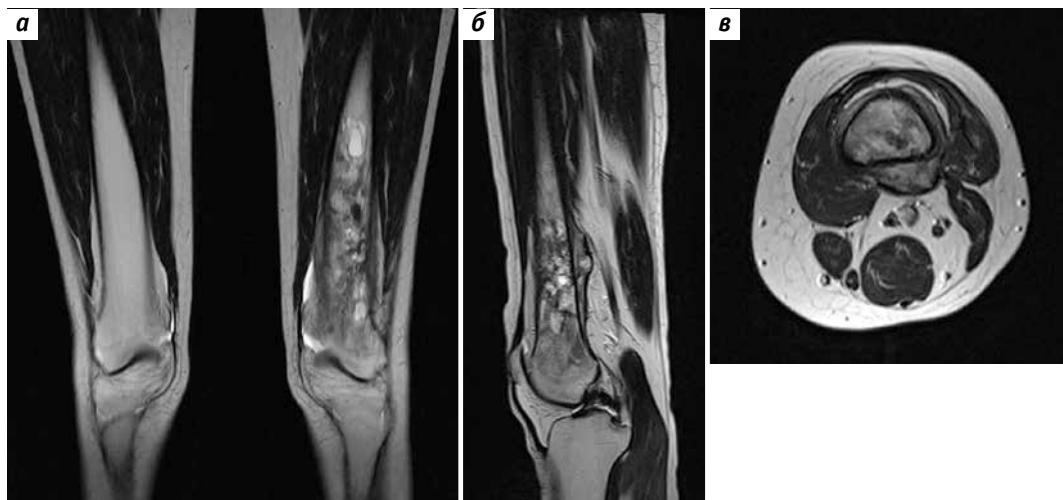


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография левого бедра перед операцией: а – прямая проекция; б – боковая проекция; в – аксиальная проекция

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the left hip prior to surgery: а – frontal projection; б – lateral projection; в – axial projection

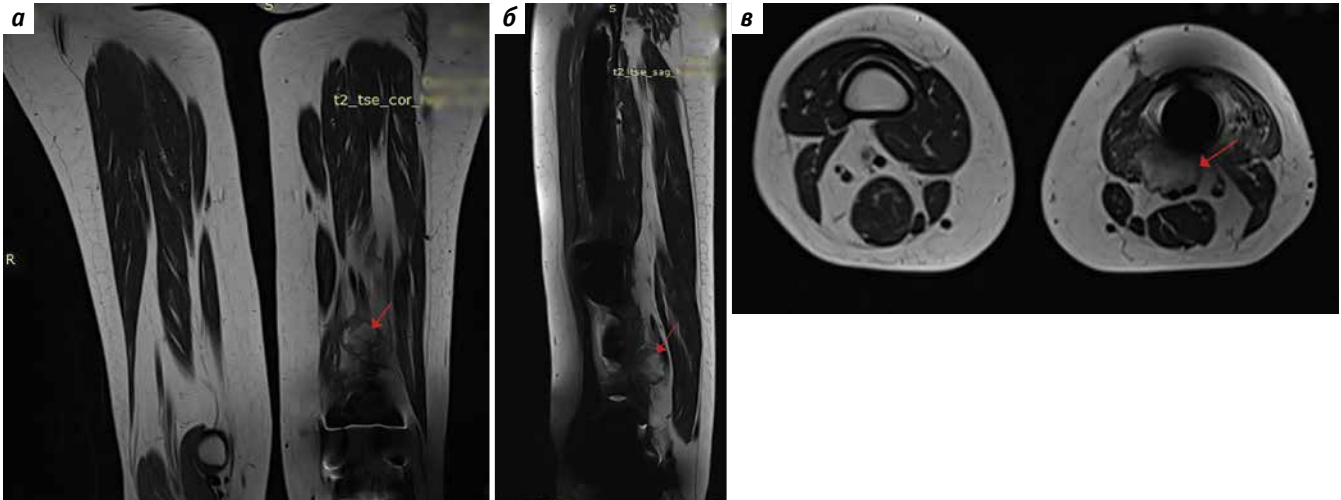


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография левого бедра после выявления рецидива: а – прямая проекция; б – боковая проекция; в – аксиальная проекция

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the left hip after recurrence diagnosis: a – frontal projection; б – lateral projection; в – axial projection

По данным гистологического исследования: остеосаркома G₃.

С 03.08.2021 г. по 18.08.2021 г. проведен 5-й неoadъювантный курс ХТ по схеме HD MTX: метотрексат в дозе 10 000 мг/м² (суммарная доза 15 000 мг) внутривенно на фоне водной нагрузки. 22.09.2021 выполнена резекция дистального отдела левой бедренной кости с ЭП коленного сустава. Установлен цементный стальной модульный эндопротез фирмы Stryker (США).

С 18.10.2021 г. по 10.04.2022 г. проведены 6 курсов полихимиотерапии по схеме HD I.

В ходе позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, от 07.06.2022 на момент исследования в мягких тканях левого бедра обнаружена патологическая опухолевая ткань с гиперметаболической активностью ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы. По данным МРТ от 26.06.2022 выявлен опухолевый узел, расположенный по задней поверхности в нижней трети левого бедра, прилежащий к бедренной артерии и вене (рис. 2).

Удаление рецидива опухоли в мягких тканях левого бедра выполнено 11.07.2022. По данным гистологического исследования: рецидив остеосаркомы G₃.

Результаты

В настоящем исследовании за 27-летний период наблюдения общая частота развития рецидивов после ЭП при различных локализациях опухоли (осложнение типа V, по ISOLS 2013) составила 8,8 % (86/979). Рецидив в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) выявлен в 1,7 % (17/979) случаев, в мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) – в 7,0 % (69/979).

В группе пациентов, которым выполнено ЭП в связи с верифицированным рецидивом первичной опухоли после предыдущего хирургического лечения, общая частота

осложнений типа V составила 19,7 % (13/66). Рецидив опухоли в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) выявлен в 1,5 % случаев (1/66), в мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) – в 18,2 % (12/979).

Проведение первичного ЭП при рецидиве опухоли после предыдущего хирургического лечения различного объема было сопряжено с повышением в 2,2 раза риска возникновения этого осложнения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повторный рецидив опухоли значительно повышает риск появления рецидива в мягких тканях и достоверно не влияет на риск развития рецидива опухоли в кости.

В настоящем исследовании при сохранении кортикального слоя кости и отсутствии внекостного компонента опухоли на момент проведения ЭП ($n = 49$) не было выявлено ни одного случая возникновения рецидива опухоли. В контрольной группе ($n = 495$) общая частота рецидивирования составила 10,7 % (53/495). Рецидив опухоли в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) возник в 1,4 % (7/495) случаев, в мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) – в 9,3 % (46/495). Полученные данные свидетельствуют о том, что сохранность кортикального слоя является важным благоприятным прогностическим критерием отсутствия рецидива опухоли после ЭП (осложнение типа V).

В настоящем исследовании проанализировано влияние изменения степени агрессивности опухоли (G) после операции на риск развития рецидива. В группе пациентов, у которых в ходе исследования операционного морфологического материала степень агрессивности опухоли была изменена при сохранении дооперационного морфологического диагноза, общая частота возникновения рецидивов (осложнение типа V)

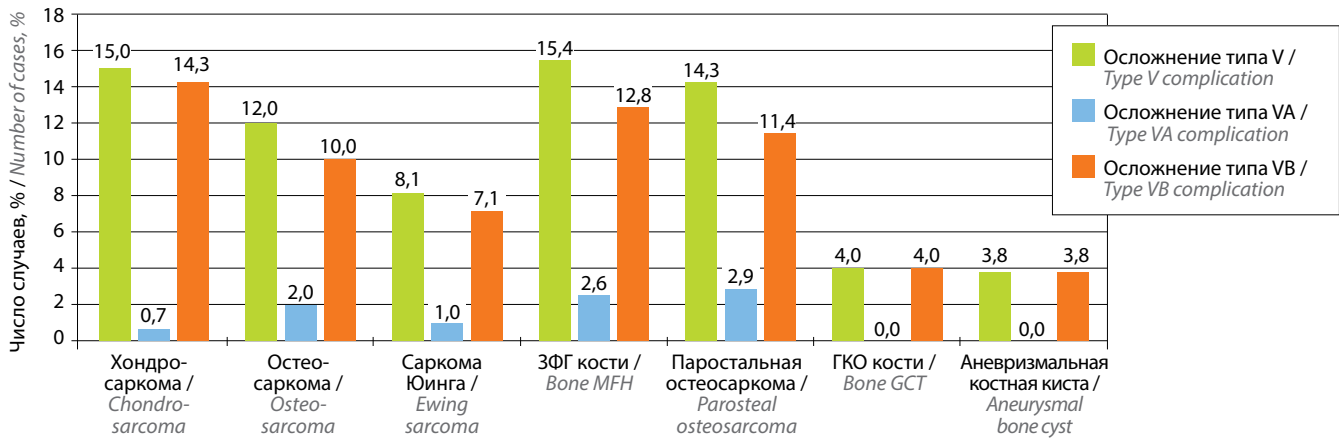


Рис. 3. Частота развития рецидивов в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) и мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) в зависимости от морфологического типа опухоли. ЗФГ – злокачественная фиброзная гистиоцитома; ГКО – гигантоклеточная опухоль
Fig. 3. Frequency of bone metastases (type VA complication per the ISOLS 2013) and soft tissue metastases (type VB complication per the ISOLS 2013) depending on tumor morphological type. MFH – malignant fibrous histiocytoma; GCT – giant cell tumor

составила 16,7 % (7/42). У этих больных был диагностирован только рецидив опухоли в мягких тканях. В контрольной группе (у пациентов, у которых степень агрессивности опухоли не была изменена) общая частота рецидивирования оказалась равной 9,0 % (60/669), при этом частота развития рецидивов опухоли в кости составила 1,2 % (8/669), в мягких тканях – 7,8 % (52/669). Согласно полученным данным изменение степени агрессивности опухоли в 1,9 раза повышает риск развития рецидива преимущественно за счет возникновения рецидива в мягких тканях. Повышение риска рецидивирования в этой группе обусловлено вынужденным проведением терапии вне утвержденного протокола лечения сарком.

Изучена частота развития рецидивов первичных сарком костей за весь период наблюдения в зависимости от морфологической формы опухоли. В контрольную группу были включены пациенты с гигантоклеточными опухолями костей и аневризмальной костной кистой.

Выявлено, что наиболее часто рецидив опухоли возникал у больных недифференцированной плеоморфной саркомой (15,4 % случаев), хондросаркомой (15,0 % случаев) и паростальной остеосаркомой (14,3 % случаев). Частота рецидивирования у пациентов с гигантоклеточными опухолями кости и аневризмальной костной кистой была примерно одинаковой и составила 4,0 и 3,8 % соответственно (рис. 3).

Проанализирована частота развития рецидива первичных сарком костей в зависимости от степени агрессивности опухоли за весь период наблюдения (рис. 4). В контрольную группу были включены пациенты с доброкачественными и злокачественными новообразованиями. Выявлено, что наиболее часто рецидив возникал у пациентов со степенью агрессивности опухоли G_2 (в 17,0 % случаев). Значительно реже рецидивы опухоли развивались у больных со степенью агрессивности опухоли G_3 (11,3 %). В контрольной группе частота рецидивирования составила 3,9 %.

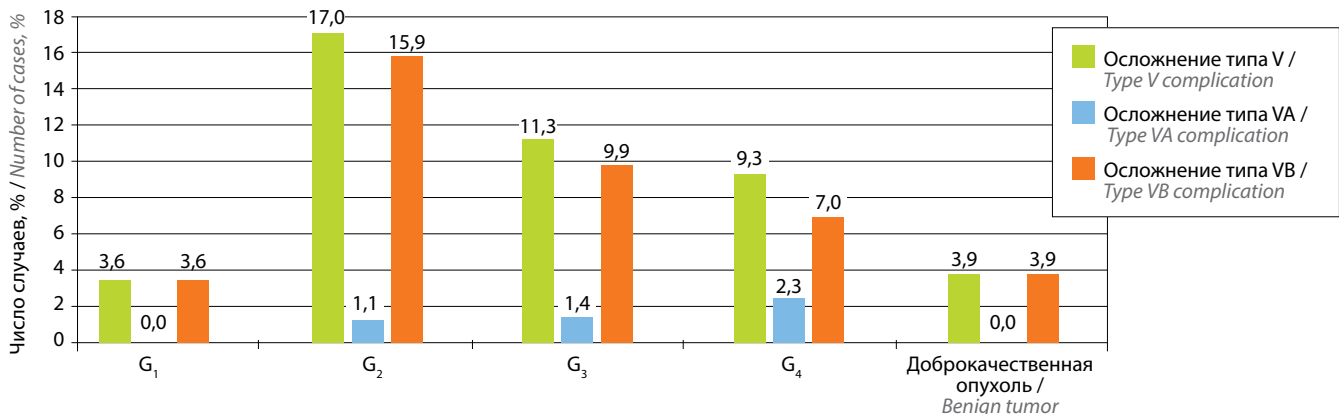


Рис. 4. Частота развития рецидивов опухоли в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) и мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) в зависимости от степени агрессивности опухоли
Fig. 4. Frequency of bone metastases (type VA complication per the ISOLS 2013) and soft tissue metastases (type VB complication per the ISOLS 2013) depending on tumor aggressiveness

В настоящем исследовании рецидив опухоли наиболее часто возникал при резекции бедренной кости с ЭП коленного сустава (в 45,8 % (38/83) случаев от общего количества выявленных рецидивов). Данный сегмент ЭП являлся единственным, где выполнялось реэндопротезирование как метод лечения этого осложнения. Частота развития рецидивов (осложнений типа V, по ISOLS 2013) после ЭП плечевого сустава составила 18,1 % (15/83), коленного сустава при сегментарной резекции большеберцовой кости – 9,6 % (8/83), тазобедренного сустава – 10,8 % (38/83), голеностопного сустава – 6,0 % (5/83), локтевого сустава, коленного сустава при резекции бедренной и большой берцовой костей – по 2,4 % (2/83). После тотального ЭП плеча и диафиза бедренной кости и в том, и в другом случаях рецидивирование наблюдалось у 1,2 % (1/83) пациентов.

Вне зависимости от сегмента ЭП в настоящем исследовании наиболее частым методом выбора лечения пациентов при выявлении рецидива опухоли была ампутиация.

Для установления онкологического прогноза в группах больных с рецидивом опухоли, регионарными и отдаленными метастазами, рецидивом и метастазами с помощью метода Каплана–Мейера определены показатели общей выживаемости (ОВ). В группе пациентов с верифицированным рецидивом опухоли ОВ через 5 лет после начала лечения составила $85,0 \pm 5,0$ %; через 10 лет после начала лечения – $80,8 \pm 6,3$ %; в группе больных с метастатическим процессом – $27,4 \pm 3,1$ % и $22,2 \pm 3,0$ % соответственно, в группе пациентов с выявленным рецидивом опухоли и метастазированием – $17,1 \pm 5,1$ % и $4,9 \pm 4,1$ % соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее неблагоприятный онкологический прогноз после ЭП наблюдается у пациентов с выявленным местным рецидивом и метастазами и у пациентов только с метастатическим процессом: 10-летняя ОВ в этих группах составила $4,9 \pm 4,1$ % и $22,2 \pm 3,0$ % соответственно.

Анализ частоты развития рецидива опухоли в кости и мягких тканях после ЭП за 27-летний период показал значимое снижение этого показателя. Так, частота рецидива опухоли в кости и мягких тканях за указанный период времени уменьшилась на 5,3 и 21,4 % и составила 0,3 и 6,4 % соответственно. Тем не менее за период наблюдения (1992–2019) выявлено, что рецидивирование (осложнение типа V, по ISOLS 2013) было наиболее частым осложнением ЭП (9,5 % случаев). Вне зависимости от интервала времени наблюдения рецидив опухоли в мягких тканях всегда возникал более чем в 3 раза чаще, чем в кости (рис. 5).

В интервалах наблюдения между 1992–1998 гг. и 2006–2012 гг. средний срок до появления рецидива опухоли в кости (осложнение типа VA) увеличился более чем в 2,2 раза: с $13,0 \pm 5,0$ до $28,8 \pm 12,2$ мес. Одновременно наблюдалось снижение частоты возникновения этого осложнения. Полученные результаты свидетельствуют о выработке оптимальной хирургической техники удаления опухолей кости, что позволило повысить радикальность операций. В интервале наблюдения между 2013 г. и 2019 г. выявлен всего 1 случай рецидива опухоли в кости, вследствие чего достоверно оценить этот параметр не представляется возможным. Средний срок до развития рецидива опухоли в мягких тканях в интервалах наблюдения между 1992 г. и 1998 г. и между 1999 г. и 2005 г.

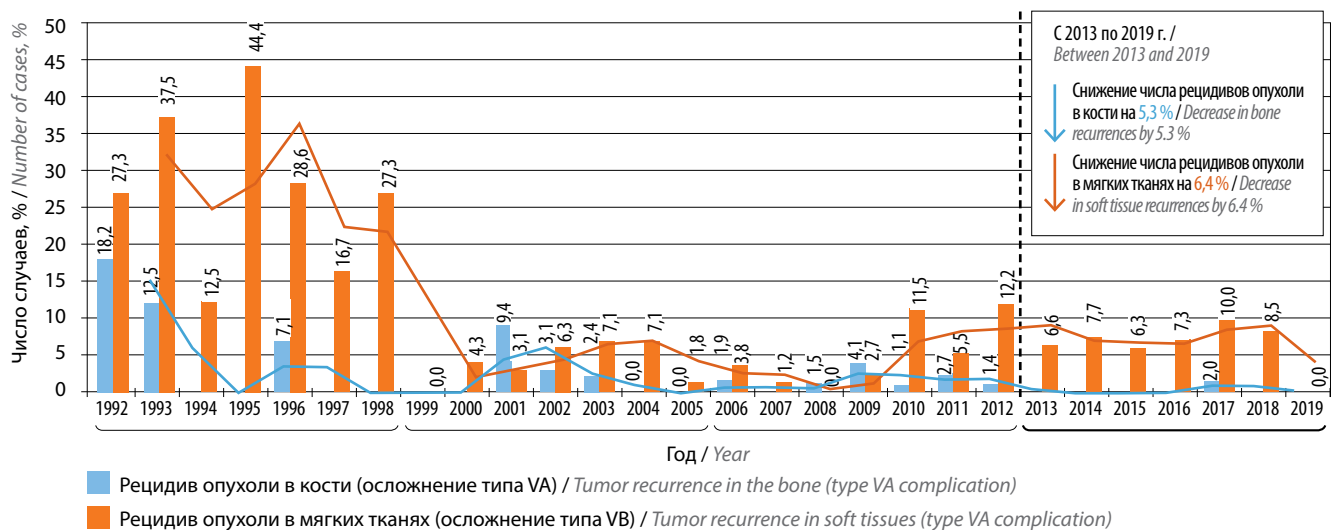


Рис. 5. Частота развития рецидивов опухоли в кости (осложнение типа VA, по ISOLS 2013) и мягких тканях (осложнение типа VB, по ISOLS 2013) в различные периоды наблюдения после эндопротезирования

Fig. 5. Frequency of bone metastases (type VA complication per the ISOLS 2013) and soft tissue metastases (type VB complication per the ISOLS 2013) in different follow-up periods after endoprosthesis

увеличился более чем в 7,2 раза на фоне уменьшения частоты возникновения этого осложнения. Представленные результаты были получены благодаря улучшению технологии радикальности удаления опухоли, изменению стратегии лечения пациентов с высоким риском прогрессирования, разработке и внедрению в 2005 г. в клиническую практику протокола ХТ с использованием ифосфамида, высоких доз метотрексата.

В настоящем исследовании общая частота онкологических осложнений у пациентов с саркомами кости, перенесших ЭП, составила 31,9 % (283/886). Проведена оценка структуры прогрессирования заболевания, определена его частота. В общей группе пациентов за 27-летний период у 25,3 % (224/886) пациентов выявлено прогрессирование заболевания в виде развития метастазов. Местный рецидив опухоли сочетался с метастазированием в 6,7 % (59/886) случаев. Прогрессирование заболевания в виде возникновения метастазов наблюдалось в 18,6 % (165/886) случаев.

Была определена безрецидивная и бессобытийная выживаемость у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями, метастатическим процессом с поражением костей неосевого скелета за 27-летний период наблюдения с помощью метода Каплана–

Майера (рис. 6, 7). У пациентов с доброкачественными опухолями безрецидивная выживаемость через 5 лет после начала лечения составила $91,2 \pm 3,0$ %; через 10 лет – $88,9 \pm 3,7$ %; через 15 лет – $88,9 \pm 3,7$ %; через 20 лет – $88,9 \pm 3,7$ %; у пациентов с различными первичными злокачественными опухолями костей – $63,1 \pm 3,0$ %; $58,4 \pm 3,4$ %; $57,1 \pm 3,5$ % и $57,1 \pm 3,5$ % соответственно. У больных с метастатическим поражением костей неосевого скелета этот показатель через 5 лет после начала терапии оказался равен $85,9 \pm 9,3$ %; через 10 лет – $75,2 \pm 12,9$ %; через 15 лет – $75,2 \pm 12,9$ %.

У пациентов с доброкачественными опухолями бессобытийная выживаемость через 5 лет после начала лечения составила $85,9 \pm 9,3$ %; через 10 лет – $75,2 \pm 12,9$ %; через 15 лет – $75,2 \pm 12,9$ %; через 20 лет – $75,2 \pm 12,9$ %; у пациентов с различными первичными злокачественными опухолями костей – $40,5 \pm 2,5$ %; $35,4 \pm 2,6$ %; $34,5 \pm 2,7$ % и $34,5 \pm 2,7$ % соответственно. У больных пациентов с метастатическим поражением костей неосевого скелета различными опухолями этот показатель через 5 лет после начала лечения оказался равен $24,5 \pm 6,4$ %; через 10 лет – $17,4 \pm 6,3$ %; через 15 лет – $17,4 \pm 6,3$ %.

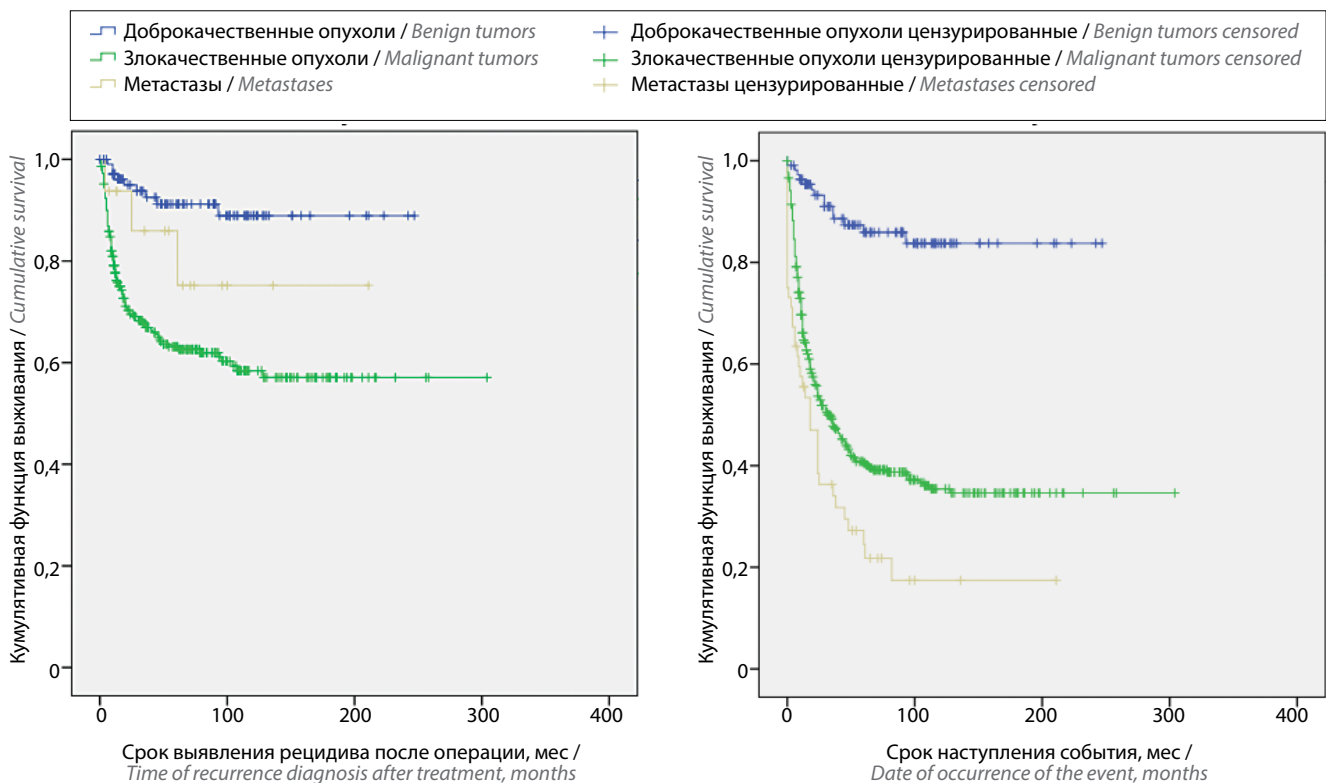


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость пациентов с доброкачественными, первичными злокачественными и метастатическими опухолями костей

Fig. 6. Recurrence-free survival of patients with benign, primary malignant and metastatic bone tumors

Рис. 7. Бессобытийная выживаемость пациентов с доброкачественными, первичными злокачественными и метастатическими опухолями костей

Fig. 7. Event-free survival of patients with benign, primary malignant and metastatic bone tumors

Данные о бессобытийной выживаемости у пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями, а также метастатическим процессом с поражением костей неосевого скелета представлены на рис. 7.

В ходе исследования были определены предельные сроки выявления любых признаков прогрессирования заболевания. У пациентов с доброкачественными опухолями они обнаружены в срок до 93 мес (~8 лет), у пациентов с первичными злокачественными опухолями – в срок до 128 мес (~11 лет).

Также с помощью метода Каплана–Майера определены показатели ОВ у больных с доброкачественными, злокачественными опухолями и метастатическим процессом с поражением костей неосевого скелета за 27-летний период наблюдения.

Наилучшие показатели ОВ за 5, 10 и 15 лет достигнуты у пациентов с доброкачественными опухолями, наихудшие – у пациентов с метастатическим процессом, что соответствует данным литературы (табл. 2).

Изменения в лечении пациентов с саркомами костей позволили улучшить онкологические результаты, что можно объективно проследить по динамике ОВ пациентов за 5 и 10 лет. Для этого 27-летний период исследования был разделен на 2 интервала: с 1992 г. по 2005 г. (в котором 5- и 10-летняя выживаемость составила $65,9 \pm 2,9\%$ и $63,2 \pm 3,0\%$ соответственно) и с 2006 г. по 2019 г. (в котором 5- и 10-летняя выживаемость составила $81,1 \pm 2,2\%$ и $79,6 \pm 2,4\%$ соответственно).

Обсуждение

Несмотря на достижения в диагностике опухолей за последние 2 десятилетия (появление новых химиотерапевтических препаратов и режимов их введения, изменения техники хирургического лечения пациентов с первичными костными саркомами), развитие рецидивов опухолей остается значимой проблемой [7].

В результате проведения статистического анализа 40 источников литературы, освещающих разные сегменты ЭП у пациентов с различными опухолями за 49 лет (с 1969 г. по 2018 г.), выявлено, что среднее значение частоты осложнений V типа (по ISOLS 2013) составило 9,4 % и варьировало от 0,5 % ($n = 186$) при резекции бедренной кости с ЭП коленного сустава (в исследовании A.J. Schwartz и соавт. [8]) до 17,4 % ($n = 2174$) при ЭП различных сегментов длинных трубчатых костей (в исследовании E.R. Henderson и соавт. [9]).

По данным С.С. Wu и соавт., в общей структуре первичных опухолей костей остеосаркомы занимают 1-е место, составляя 35 % всех сарком костей, и наблюдаются у 84 % [10] пациентов со степенью анаплазии опухоли G₃. Хондросаркомы составляют 25 % [8] всех сарком костей, при этом у 90 % больных этой группы наблюдается анаплазия G₁ и G₂, которая имеет гораздо меньший потенциал к рецидивированию [11].

С учетом того, что пациенты с остеосаркомами G₃ составляют значительную долю в структуре сарком кости, результаты комбинированного и хирургического лечения этих больных оказывают значительное влияние на общий показатель частоты развития рецидивов. Средняя частота рецидивирования после ЭП различных сегментов длинных трубчатых костей у пациентов с остеосаркомами составила 10 % [12–20].

В общей структуре осложнений V типа (по ISOLS 2013) были выявлены корреляция с периодом исследования, диагнозом и степенью агрессивности саркомы кости и отсутствие корреляции с сегментом ЭП.

С 1972 г. по 2003 г. средняя частота рецидивов опухоли в кости и мягких тканях для всех локализаций составила 12,8 % и варьировала от 1,7 % ($n = 230$) при ЭП различных костных сегментов (в исследовании R.G. Grimer и соавт. [21]) до 15,1 % ($n = 669$) при резекции костей области коленного сустава с ЭП (в исследовании P. Ruggieri и соавт. [22]).

При сравнении полученных данных с результатами более поздних периодов наблюдения (с 2000 г. по 2014 г.) выявлено снижение средней частоты возникновения осложнений V типа более чем в 2 раза. Так, за период наблюдения с 2000 г. по 2014 г. средняя частота развития рецидивов составила 5,7 % и варьировала от 2 % ($n = 41$) при ЭП пострезекционных дефектов различных локализаций опухоли (в исследовании J. Venevenia и соавт. [23]) до 9,3 % ($n = 108$) при ЭП различных сегментов области коленного сустава (в исследовании С. Zhang и соавт. [24]). Несмотря на полученные результаты, у 20–40 % пациентов с остеосаркомами были выявлены местный рецидив или отдаленные метастазы [25].

Выявление местного рецидива в течение 1-го года после ЭП чаще всего связано с нерадикальностью хирургического вмешательства, что может сопровождаться резистентностью опухоли к консервативному лечению [26].

Заключение

Снижение частоты онкологических осложнений ЭП у пациентов с высокозлокачественными опухолями, наблюдающееся в последнее десятилетие, происходит одновременно с интенсификацией доз проводимой ХТ и появлением новых химиопрепаратов. Сокращение числа случаев развития местных рецидивов опухоли зависит от эффективности комплексного подхода к лечению этой группы заболеваний. Изменение хирургической техники ЭП при опухолях различной степени дифференцировки позволило добиться значимой радикальности лечения. Тем не менее риск прогрессирования сарком костей, степень ответа на специализированную терапию и, как следствие, прогноз зависят от наличия у пациентов эпигенетических, генетических, молекулярных и хромосомных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Franchi A. Epidemiology and classification of bone tumors. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012;9(2):92–5.
- Marcove R.C. En bloc resection for osteogenic sarcoma. *Can J Surg* 1977;20(6):521–8.
- Hwang J.S., Mehta A.D., Yoon R.S., Beeb K.S. From amputation to limb salvage reconstruction: evolution and role of the endoprosthesis in musculoskeletal oncology. *J Orthop Traumatol* 2014;15(2):81–6. DOI: 10.1007/s10195-013-0265-8
- Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н. и др. Процесс и перспективы развития методов лечения сарком костей. Российский онкологический журнал 1999;3:21–5. Трапезников Н.Н., Aliyev M.D., Soloviev Yu.N. et al. The process and prospects for the development of methods of treatment of bone sarcomas. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology* 1999;3:21–5. (In Russ.).
- Simon M.A., Aschilman M.A., Thomas N. et al. Limb-salvage treatment *versus* amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(9):1331–7.
- Colangeli M., Donati D., Benedetti M.G. et al. Total knee replacement *versus* osteochondral allograft in proximal tibia bone tumours. *Int Orthop* 2007;31(6):823–9. DOI: 10.1007/s00264-006-0256-y
- Takeuchi A., Lewis V.O., Satcher R.L. et al. What are the factors that affect survival and relapse after local recurrence of osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(10):3188–95. DOI: 10.1007/s11999-014-3759-7
- Schwartz A.J., Kabo J.M., Eilber F.C. et al. Cemented distal femoral endoprostheses for musculoskeletal tumor. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(8):2198–210. DOI: 10.1007/s11999-009-1197-8
- Henderson E.R., Groundland J.S., Pala E. et al. Failure mode classification for tumor endoprostheses: retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(5):418–29. DOI: 10.2106/JBJS.J.00834
- Wu C.C., Henshaw R.M., Pritsch T. et al. Implant design and resection length affect cemented endoprosthesis survival in proximal tibial reconstruction. *J Arthroplasty* 2008;23(6):886–93. DOI: 10.1016/j.arth.2007.07.007
- Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Харатишвили Т.К. и др. Хондросаркома кости. М.: ИНФРА-М, 2006. С. 11–55. Aliyev M.D., Soloviev Yu.N., Kharatishvili T.K. et al. Chondrosarcoma of the bone. Moscow: INFRA-M, 2006. Pp. 11–55. (In Russ.).
- Bacci G., Ferrari S., Mercuri M. et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 240 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 1998;69(3):230–6. DOI: 10.3109/17453679809000921
- Bacci G., Forni C., Longhi A. et al. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol* 2007;96(2):118–23. DOI: 10.1002/jso.20628
- Brosjo O. Surgical procedure and local recurrence in 223 patients treated 1982–1997 according to two osteosarcoma chemotherapy protocols: the Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand Suppl* 1999;285:58–61.
- Fuchs N., Bielack S.S., Epler D. et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol* 1998;9(8):893–9. DOI: 10.1023/a:1008391103132
- Nathan S.S., Gorlick R., Bukata S. et al. Treatment algorithm for locally recurrent osteosarcoma based on local disease-free interval and the presence of lung metastasis. *Cancer* 2006;107:1607–16. DOI: 10.1002/cncr.22197
- Picci P., Sangiorgi L., Rougraff B.T. et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *Clin Oncol* 1994;12(12):2699–705. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2699
- Rodriguez-Galindo C., Shah N., McCarville M.B. et al. Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970–2000). *Cancer* 2004;100:1928–35. DOI: 10.1002/cncr.20214
- Weeden S., Grimer R.J., Cannon S.R. et al. The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37(1):39–46. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00362-2
- Takeuchi A., Lewis V.O., Satcher R.L. et al. What are the factors that affect survival and reapse after local recurrence of osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(10):3188–95. DOI: 10.1007/s11999-014-3759-7
- Grimer R.J., Aydin B.K., Wafa H. et al. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. *Bone Joint J* 2016;98-B(6):857–64. DOI: 10.1302/0301-620X.98B6.37417
- Ruggieri P., Bosco G., Pala E. et al. Local recurrence, survival and function after total femur resection and megaprosthesis reconstruction for bone sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2860–6. DOI: 10.1007/s11999-010-1476-4
- Outcomes of a modular intercalary endoprosthesis as treatment for segmental defects of the femur, tibia, and humerus. *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(2):539–48. DOI: 10.1007/s11999-015-4588-z
- Zhang C., Hu J., Zhu K. et al. Survival, complications and functional outcomes of cemented megaprotheses for high-grade osteosarcoma around the knee. *Int Orthop* 2018;42(4):927. DOI: 10.1007/s00264-018-3770-9
- Hung G.Y., Yen H.J., Yen C.C., Wu P.K. Improvement in high-grade osteosarcoma survival: results from 202 patients treated at a single institution in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(15):e3420. DOI: 10.1097/MD.0000000000003420
- Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Брага Э.А. Длинные некодирующие РНК как конкурентные эндогенные РНК при остеосаркоме. *Молекулярная биология* 2020;54(5):776–801. Kushlinsky N.E., Fridman M.V., Braga E.A. Long non-coding RNAs as competitive endogenous RNAs in osteosarcoma. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2020;54(5):776–801.

Вклад авторов

В.А. Соколовский: разработка идеи, концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, научное редактирование;
 А.В. Соколовский: разработка концепции, дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
 А.А. Тарарыкова: научное редактирование;
 А.В. Федорова, А.Б. Блудов: проведение и описание рентгенодиагностических исследований, научное редактирование.

Author's contributions

V.A. Sokolovsky: development of the idea, concept and design of the study, article writing, scientific editing;
 A.V. Sokolovsky: development of the concept, design of the study, review of the literature on the topic of the article, collection and processing of material, article writing;
 A.A. Tararykova: scientific editing;
 A.V. Fedorova, A.B. Bludov: conducting and describing X-ray diagnostic studies, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Соколовский / V.A Sokolovsky: <https://orcid.org/0000-0003-0558-4466>

А.В. Соколовский / A.V. Sokolovsky: <https://orcid.org/0000-0002-8181-019X>

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

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

А.Б. Блудов / A.B. Bludov: <https://orcid.org/0000-0003-0558-4466>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 10.09.2022. **Принята к публикации:** 17.10.2022.

Article submitted: 10.09.2022. **Accepted for publication:** 17.10.2022.

Инсулиноподобные факторы роста и их белок-переносчик в крови больных с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей

И.А. Горошинская, И.В. Каплиева, С.А. Сагателян, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, Ю.А. Погорелова, Л.А. Немашкалова, Т.В. Аушева, П.В. Черногоров, Л.К. Трепитаки, Е.А. Шейко, О.В. Пандова

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

Контакты: Ирина Александровна Горошинская igor17@mail.ru

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к группе редких заболеваний, однако характерные для них склонность к рецидивированию и высокая смертность обуславливают необходимость поиска прогностических биомаркеров, позволяющих выявлять пациентов с риском развития рецидивов. Интерес в этом плане представляет система инсулиноподобных факторов роста (insulin-like growth factor, IGF) и их белков-переносчиков (insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP), поскольку установлено, что нарушение регуляции системы IGF приводит к пролиферации раковых клеток, их миграции и устойчивости к химиотерапии.

Цель исследования – изучить особенности содержания компонентов системы IGF в крови у больных с первичными и рецидивными СМТ.

Материалы и методы. Были обследованы 54 больных с СМТ, T2bN0M0: 12 мужчин и 12 женщин с первичными СМТ, 10 мужчин и 20 женщин с рецидивами СМТ, а также здоровые доноры (10 мужчин и 10 женщин). Средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 0,9$ года. В крови, взятой до лечения, методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost (Германия) исследовали уровни инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1), инсулиноподобного фактора роста 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) и белок 2, связывающий инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor-binding protein 2, IGFBP2). Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10 и непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты. При первичных СМТ выявлено снижение уровня IGF1 у мужчин с опухолями G₃₋₄ и у всех женщин в 14 и 20 раз соответственно по сравнению с донорами. Также отмечено незначительное снижение уровня IGF2 у мужчин и уменьшение соотношения IGF1/IGF2 в 8,8 раза у мужчин с опухолями G₃₋₄ и в 24,3 раза у женщин. При рецидивах содержание IGF1 снижалось на 40 % у мужчин и на 78–85,5 % у женщин, тогда как содержание IGF2 у мужчин с опухолями G₃₋₄ уменьшалось на 19 %, а у женщин – увеличивалось на 21–58 % относительно доноров. В крови женщин с первичными СМТ и рецидивами при опухолях G₃₋₄ был выше и уровень IGFBP2. У мужчин при опухолях G₃₋₄ изменение уровня IGFBP2 оказалось менее выражено и имело противоположную направленность по сравнению с женщинами.

Заключение. Процесс рецидивирования СМТ сопровождается дисбалансом компонентов IGF в крови, максимально выраженным у пациентов обоих полов с опухолями G₃₋₄. Зависимость повышения уровня IGFBP2 при СМТ от клинических характеристик заболевания, особенно при рецидивных процессах, указывает на прогностическую значимость данного показателя.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, инсулиноподобный фактор роста 1, инсулиноподобный фактор роста 2, белок-переносчик инсулиноподобного фактора роста 2, рецидивирование опухолей, степень дифференцировки опухолей

Для цитирования: Горошинская И.А., Каплиева И.В., Сагателян С.А. и др. Инсулиноподобные факторы роста и их белок-переносчик в крови больных с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):45–53. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-45-53

INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS AND THEIR TRANSFER PROTEIN IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT SOFT TISSUE SARCOMAS

I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva, S.A. Sagatelyan, E.M. Frantsiyants, L.N. Vashchenko, Yu.A. Pogorelova, L.A. Nemashkalova, T.V. Ausheva, P.V. Chernogorov, L.K. Trepitaki, E.A. Sheiko, O.V. Pandova

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

Introduction. Soft tissue sarcomas (STS) are rare diseases but their characteristic tendency for recurrence and high mortality dictate the need for the search for prognostic biomarkers for identification of patients with the risk of recurrence. In this context, the system of insulin-like growth factors (IGF) and their insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBP) is of interest because it was shown that disruption of the IGF system regulation leads to cancer cell proliferation and migration and chemotherapy resistance.

The study objective is to investigate the levels of the IGF system components in blood of patients with primary and recurrent STS.

Materials and methods. In total, 54 patients with STS, T2bN0M0, were examined: 12 men and 12 women with primary STS, 10 men and 20 women with recurrent STS, as well as healthy donors (10 men and 10 women). Mean patient age was 63.1 ± 0.9 years. In blood sampled prior to treatment, the levels of insulin-like growth factor 1 (IGF1), insulin-like growth factor 2 (IGF2) and insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP2) were measured by ELISA using Mediagnost kits (Germany). Statistical analysis was performed using Statistica 10 software and non-parametric Mann-Whitney test.

Results. In primary STS, the levels of IGF1 in men with G₃₋₄ tumors and all women decreased 14- and 20-fold, respectively, compared to healthy donors. Additionally, an insignificant decrease of IGF2 level in men and a decrease of IGF1/IGF2 ratio by the factor of 8.8 in men with G₃₋₄ tumors and by the factor of 24.3 in women were observed. In recurrences, IGF1 level decreased by 40 % in men and by 78–85.5 % in women, while IGF2 level in men with G₃₋₄ tumors decreased by 19 %, in women increased by 21–58 % compared to donors. In women with primary STS and recurrences of G₃₋₄ tumors, IGFBP2 was also elevated. In men with G₃₋₄ tumors, changes in IGFBP2 levels were less significant and had an opposite trend compared to women.

Conclusion. STS recurrence is accompanied by imbalance of IGF system components in blood, especially in patients of both sexes with G₃₋₄ tumors. Correlation between increased IGFBP2 level in STS and clinical characteristics of the disease, especially in recurrence, suggest prognostic significance of this molecule.

Keywords: soft tissue sarcomas, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2, insulin-like growth factor-binding protein 2, tumor recurrence, degree of tumor differentiation

For citation: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Sagatelyan S.A. et al. Insulin-like growth factors and their transfer protein in the blood of patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2022;14(4):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-45-53

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к группе редких заболеваний мезенхимального происхождения и составляют всего 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых. Эти опухоли имеют более 100 гистологических подтипов и характеризуются различным клиническим течением, что затрудняет разработку стандартизированного подхода к их лечению. Несмотря на проводимую терапию, СМТ рецидивируют и часто становятся метастатическими при средней или высокой степени злокачественности [1, 2].

Высокая смертность при данной патологии обуславливает необходимость поиска прогностических биомаркеров, позволяющих выявлять пациентов с риском развития рецидивов [3]. Определенный интерес в этом плане представляет система инсулиноподобных факторов роста (insulin-like growth factor, IGF) и их белков-переносчиков (insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP), поскольку известно, что гормональные предшественники IGF, к которым относят пролактин и гормон роста, активно участвуют в канцерогенезе [4]. Динамика уровней тех или иных факторов роста в крови является важным информативным показателем прогрессирования злокачественного процесса [5]. Установлено, что нарушение регуляции системы IGF приводит к пролиферации раковых клеток, их миграции и устойчивости к химиотерапии [6].

Данные литературы свидетельствуют о роли IGF в развитии злокачественных новообразований различных локализаций: при раке легкого, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, колоректальном раке [7], а также раке яичников [8]. Обсуждается вопрос о важности системы IGF для оценки риска развития рака молочной железы [9] и прогноза его течения [10]. Однако данные о роли IGF и связывающих их белков при различных злокачественных патологиях довольно противоречивы, что свидетельствует о необходимости более детального изучения IGF-оси при онкологических заболеваниях.

Как следует из обзора С. Mancarella и соавт. (2021), по результатам доклинических исследований большие надежды возлагались на возможности таргетной терапии, направленной на блокирование системы IGF, однако клинический эффект был выявлен только в отношении СМТ в связи с их исключительной зависимостью от IGF-управляемых процессов. При этом ограниченная клиническая польза наблюдалась у меньшинства пациентов с СМТ, что объясняют сложностью регуляции оси IGF и множественностью ее взаимодействий с другими путями, ассоциированными с раком, которые либо потенцируют, либо компенсируют молекулярную передачу сигналов, опосредованную системой IGF [6]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования динамики компонентов этой

системы при разных вариантах течения СМТ, тем более что IGF являются важными показателями, связанными с мутациями, определяющими подтипы СМТ [11].

Неизученной остается зависимость содержания компонентов системы IGF от пола больных СМТ. При этом при разных видах экспериментальных опухолей выявлена половая специфика в динамике инсулиноподобных факторов роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) и инсулиноподобных факторов роста 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) в крови и тканях [12–14].

Цель исследования – изучение особенностей содержания компонентов системы IGF в крови пациентов обоего пола с первичными и рецидивными СМТ.

Для ее достижения были поставлены следующие задачи: 1) определить специфику содержания IGF1 и IGF2, их соотношение и уровень белка-переносчика IGFBP2 (белка 2, связывающего инсулиноподобный фактор роста) в крови у пациентов обоего пола с первичными СМТ; 2) выявить общие признаки динамики компонентов системы IGF в крови больных обоего пола с рецидивами СМТ; 3) определить половые особенности сывороточных уровней компонентов системы IGF в крови у пациентов с рецидивами СМТ.

Материалы и методы

Для проведения исследований была использована кровь 54 больных (22 мужчин и 32 женщин) с СМТ конечностей (в 96 % случаев – с липосаркоммами). Были отобраны больные, возраст которых превышал 45 лет. Средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 0,9$ года (от 48 до 75 лет). В исследование были включены больные с первичными СМТ (T2bN0M0) – 12 мужчин от 54 до 74 лет (средний возраст $64,3 \pm 1,3$ года) и 12 женщин от 48 до 75 лет (средний возраст $64,4 \pm 2,3$ года), а также больные, у которых наблюдались рецидивы после ранее проведенного комбинированного лечения по поводу первичных СМТ (оперативного и лучевого, закончившегося более 1 года назад) или не более 2 рецидивов СМТ (T2bN0M0) – 10 мужчин от 52 до 72 лет (средний возраст $61,4 \pm 2,0$ года) и 20 женщин от 55 до 72 лет (средний возраст $62,6 \pm 1,4$ года). Высокодифференцированные опухоли (G_1) отмечены у 27 (50 %) из 54 пациентов, в каждой из вышеперечисленных групп на них приходилось 50 % случаев. У остальных больных наблюдались низкодифференцированные (G_3) и недифференцированные (G_4) опухоли. В контрольную группу вошли 10 мужчин и 10 женщин аналогичного возраста без онкологических заболеваний (условно здоровые).

В крови пациентов, взятой до начала лечения методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Mediagnost (Германия), исследовали содержание IGF1, IGF2 и IGFBP2.

Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет программ Statistica 10 и непараметрический критерий Манна–Уитни с учетом

поправки Бонферрони. При сравнении 3 групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,017$, при сравнении 4 групп – при $p < 0,0085$.

Результаты

Полученные данные представлены в виде таблиц (табл. 1 и 2); указаны медианы и значения нижнего и верхнего квартилей.

По содержанию в крови IGF1 значимых различий между мужчинами и женщинами без онкологической патологии выявлено не было ($p = 0,881$). Медиана значений уровня IGF2 условно здоровых мужчин была выше, чем женщин, на 12,6 % ($p = 0,001$), а соотношение IGF1/IGF2 значимо не различалось ($p = 0,333$).

Данные о содержании IGF1, IGF2 и их соотношении в крови мужчин представлены в табл. 1.

У мужчин зрелого и пожилого возраста с первичными СМТ уровень IGF1 был ниже, чем у доноров: у больных с низкодифференцированными и недифференцированными опухолями – в 14 раз. У пациентов с высокодифференцированными опухолями содержание IGF1 было ниже, чем у доноров, лишь на 25,8 % и превышало уровень в группе $G_{3,4}$ в 10,3 раза. У мужчин с рецидивами СМТ медиана содержания IGF1 также была меньше, чем у доноров, на 40,4 %. При этом разброс данных в группе рецидивов оказался незначительным, и зависимости от степени дифференцировки опухолей не наблюдалось.

Уровень IGF2 у мужчин с первичными СМТ был также ниже, чем у доноров, но не в такой степени, как уровень IGF1: медиана оказалась меньше, чем у доноров, на 21,9 % ($p = 0,004$) и не зависела от степени дифференцировки опухоли. Иная картина наблюдалась у мужчин с рецидивами СМТ. При высокодифференцированных опухолях содержание IGF2 было выше на 9,4 %, чем у доноров ($p = 0,002$), и на 40,0 %, чем у пациентов с первичными СМТ ($p = 0,002$). Однако при низкодифференцированных и недифференцированных опухолях наблюдалось снижение этого показателя на 19,3 % ($p = 0,003$) относительно группы доноров, как и у больных с первичными СМТ. Вычисление коэффициента соотношения IGF1 и IGF2 подтвердило правильность разделения пациентов на группы в зависимости от выраженности и направленности изменений IGF при СМТ и их рецидивах. У мужчин с первичными СМТ соотношение IGF1/IGF2 было ниже, чем у доноров, почти в 9 раз только при низкодифференцированных и недифференцированных опухолях. При рецидивах СМТ оно оказалось ниже по сравнению с донорами при опухолях G_1 на 55,6 % ($p = 0,0002$), а при опухолях G_{3-4} – на 28,9 %, что было лишь на уровне тенденции к статистической значимости.

У женщин с первичными СМТ содержание IGF1 также сильно варьировало: у 4 больных наблюдались высокие значения (медиана 36,34 нг/мл), у остальных

Таблица 1. Содержание инсулиноподобных факторов роста в крови мужчин с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, Me [Q1; Q2]

Table 1. Levels of insulin-like growth factors in blood of men with soft tissue sarcomas and their local recurrences, Me [Q1; Q2]

Группа исследуемых Studied group	IGF1, нг/мл		IGF2, нг/мл		IGF1/IGF2	
	G ₁	G ₃₋₄	G ₁	G ₃₋₄	G ₁	G ₃₋₄
Доноры Donors	98,75 [81,4; 110,8] (n = 10)		436,4 [421,6; 448,1] (n = 10)		0,225 [0,19; 0,25] (n = 10)	
Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcomas	73,30 ¹ [62,12; 84,43] (n = 6) p ₁ = 0,0414	7,12 ^{1,3} [5,4; 13,36] (n = 6) p ₁ = 0,0000; p ₃ = 0,0051	340,8 ¹ [242,1; 416,8] (n = 12) p ₁ = 0,0037		0,25 [0,16; 0,34] (n = 6) p ₁ = 0,4467	0,0255 ^{1,3} [0,016; 0,035] (n = 6) p ₁ = 0,0014; p ₃ = 0,0049
Рецидивы Recurrences	58,88 ^{1,2} [45,77; 65,25] (n = 10) p ₁ = 0,0001; p ₂ (G ₁) = 0,0505; p ₂ (G ₃) = 0,0014		477,4 ^{1,2} [459,3; 502,2] (n = 5) p ₁ = 0,0017; p ₂ = 0,0019	352,1 ^{1,3} [304,1; 356,9] (n = 5) p ₁ = 0,0027; p ₂ = 0,95; p ₃ = 0,0012	0,10 ^{1,2} [0,098; 0,126] (n = 5) p ₁ = 0,0002; p ₂ = 0,0137	0,16 ² [0,15; 0,18] (n = 5) p ₁ = 0,0721; p ₂ = 0,0081; p ₃ = 0,0216

¹Значимость различий по сравнению с донорами. ²Значимость различий по сравнению с группой первичных сарком: p₂(G₁) – по сравнению с первичными больными с опухолью G₁; p₂(G₃) – по сравнению с первичными больными с опухолью G₃. ³Значимость различий показателей при опухолях G₃ и G₁.

Примечание. G – степень дифференцировки опухолей. Различия считали статистически значимыми при p₁ < 0,05; p₂ < 0,017; p₃ < 0,0085.

¹Significance of differences compared to donors. ²Significance of differences compared to the primary sarcomas group: p₂(G₁) – compared to primary patients with G₁ tumors; p₂(G₃) – compared to primary patients with G₃ tumors. ³Significance of differences for G₃ and G₁ tumors.

Note. G – tumor differentiation grade. Differences were considered statistically significant at p₁ < 0.05; p₂ < 0.017; p₃ < 0.0085.

Таблица 2. Содержание инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (IGF1, IGF2) в крови женщин с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, Me [Q1; Q2]

Table 2. Levels of insulin-like growth factors 1 and 2 (IGF1, IGF2) in blood of women with soft tissue sarcomas and their local recurrences, Me [Q1; Q2]

Группа исследуемых Studied group	IGF1, нг/мл	IGF2, нг/мл	IGF1/IGF2
Доноры Donors	83,70 [63,23; 120,96] (n = 10)	387,5 [288,5; 400,4] (n = 10)	0,28 [0,16; 0,33] (n = 10)
Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcomas	4,14 ¹ [2,24; 34,85] (n = 12) p ₁ = 0,0001 Подгруппа с высоким уровнем IGF1: 36,34 [34,8; 37,8] (n = 4) p ₁ = 0,0317 A subgroup with a high level of IGF 1: 36,34 [34,8; 37,8] (n = 4) p ₁ = 0,0317 Подгруппа с низким уровнем IGF1: 2,24 [1,97; 4,14] (n = 8) p ₁ = 0,0001 A subgroup with low IGF1 levels: 2,24 [1,97; 4,14] (n = 8) p ₁ = 0,0001	287,3 [243,8; 310,4] (n = 12) p ₁ = 0,1208	0,0115 ¹ [0,010; 0,09] (n = 12) p ₁ = 0,0001
Рецидивы: Recurrences:			
быстро прогрессирующие fast progressing	18,27 ¹ [4,61; 34,88] (n = 10) p ₁ = 0,0003; p ₂ = 0,0915	468,5 ^{1,2} [430,4; 476,1] (n = 10) p ₁ = 0,0051; p ₂ = 0,0004	0,020 ¹ [0,010; 0,080] (n = 10) p ₁ = 0,0003; p ₂ = 0,8570

Окончание табл. 2
End of table 2

Группа исследуемых Studied group	IGF1, нг/мл	IGF2, нг/мл	IGF1/IGF2
медленно прогрессирующие slow progressing	12,14 ¹ [6,96; 19,24] (n = 10) $p_1 = 0,0002; p_2 = 0,4801; p_3 = 0,3008$	611,7 ^{1,2} [350,3; 700,2] (n = 10) $p_1 = 0,0413;$ $p_2 = 0,0037;$ $p_3 = 0,1306$	0,0235 ¹ [0,021; 0,036] (n = 10) $p_1 = 0,0002;$ $p_2 = 0,4465;$ $p_3 = 0,9682$

¹Значимость различий по сравнению с группой доноров. ²Значимость различий по сравнению с группой первичных сарком.

³Значимость различий показателей группы медленно прогрессирующего рецидивирования по сравнению с показателями группы быстро прогрессирующего рецидивирования.

Примечание. С учетом многомерности различия считали статистически значимыми при $p_1 < 0,05; p_2 < 0,017; p_3 < 0,0085$.

¹Significance of differences compared to donors. ²Significance of differences compared to the primary sarcomas group. ³Significance of differences between the slowly progressing recurrence and fast progressing recurrence.

Note. Taking into account multidimensionality, differences were considered statistically significant at $p_1 < 0.05; p_2 < 0.017; p_3 < 0.0085$.

8 больных медиана составила 2,24 нг/мл. В отличие от мужчин, у женщин с СМТ зависимости от злокачественности (степени дифференцировки) опухоли не выявлено. У всех пациенток с данной патологией медиана уровня IGF1 в крови была ниже, чем у доноров (в среднем в 20,2 раза). У пациенток с рецидивами уровень IGF1 в среднем был в 5,5 раза меньше, чем у доноров.

Мы попытались проанализировать зависимость уровня IGF1 от времени развития рецидивов. Больные были разделены на 2 подгруппы по 10 человек. При быстром процессе рецидивирования (от 1 года до 3 лет включительно) содержание IGF1 оказалось ниже, чем у доноров, в 4,6 раза, при медленном рецидивировании (>3 лет) – в 6,9 раза ($p < 0,001$ в обоих случаях), однако статистически значимых различий между подгруппами не было. Уровень IGF2 у женщин с первичными саркомами существенно не изменился, в то время как при рецидивах СМТ наблюдалось его увеличение. При быстром рецидивировании уровень IGF2 был выше, чем у доноров, на 20,9 %, при медленном – на 57,8 % ($p < 0,05$ в обоих случаях), по сравнению с первичными саркомами – на 63,1 и 112,9 % соответственно ($p < 0,004$). Соотношение IGF1/IGF2 оказалось в несколько раз ниже по сравнению со значением данного коэффициента у доноров: при первичных СМТ – в 24,3 раза, при рецидивах – в 14 и 11,9 раза (при быстром и медленном рецидивировании соответственно), что отражает выраженную разнонаправленность изменения уровней IGF1 и IGF2 в крови женщин с СМТ. Интересно, что при медленном процессе рецидивирования выраженность как снижения содержания IGF1, так и увеличения содержания IGF2 была сильнее, чем при более раннем появлении рецидивов.

Данные о содержании белка-переносчика IGF (IGFBP2) представлены в табл. 3.

В отличие от IGF, уровень IGFBP2 в крови мужчин был в 2,5 раза выше, чем у женщин ($p = 0,0001$). При этом следует отметить, что именно IGFBP2 является вторым (после IGFBP3) по распространенности в крови и внеклеточной жидкости переносчиком IGF1 и IGF2 [15].

У мужчин с первичными СМТ в случае высокодифференцированных опухолей уровень IGFBP2 не отличался от этого показателя у доноров, а при низкодифференцированных и недифференцированных опухолях он превосходил его на 52 % ($p = 0,017$). При рецидивах же СМТ статистически значимо более высокое содержание IGFBP2 было характерно для высокодифференцированных опухолей. При саркомах G₃₋₄ уровень IGFBP2 в крови мужчин с рецидивами был ниже на 58,1 %, чем при саркомах G₁, и на 58,5 %, чем при первичных СМТ с той же степенью дифференцировки опухолей ($p = 0,001$ в обоих случаях).

У женщин с первичными СМТ наблюдалось более чем трехкратное превышение содержания IGFBP2 относительно доноров у всех обследованных больных вне зависимости от степени дифференцировки опухоли. Наиболее интересные изменения уровня белка-переносчика наблюдались в крови пациенток с рецидивами СМТ. Его повышение было характерно для всех больных, но выраженность зависела не только от степени дифференцировки опухоли, но и от времени появления рецидивов. При быстром рецидивировании медиана содержания IGFBP2 была в 2,6 раза выше, чем при медленном рецидивировании ($p = 0,0001$). В группах быстрого и медленного рецидивирования этот показатель оказался выше, чем в группе доноров, в 3,7 и 1,4 раза соответственно. Увеличение степени

Таблица 3. Содержание IGF-связывающего белка-переносчика IGFBP2 в крови мужчин и женщин с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, Me [Q1; Q2]**Table 3.** Levels of IGF-binding protein 2 in blood of men and women with soft tissue sarcomas and their local recurrences, Me [Q1; Q2]

Группа исследуемых Studied group	Мужчины Men		Женщины Women			
	G ₁	G ₃₋₄	G1	G3-4	БП	МП
Доноры Donors	376,4 [273,6; 526,4] (n = 10)		152,4 [139,3; 170,4] (n = 10)			
Саркомы мягких тканей Soft tissue sarcomas	398,4 [373,6; 422,8] (n = 6) p ₁ = 0,97	572,0 ¹ [532,0; 608,8] (n = 6) p ₁ = 0,0172	559,0 ¹ [511,6; 702,0] (n = 12) p ₁ = 0,0001		—	—
Рецидивы Recurrences	566,4 ^{1,2} [488,4; 622,0] (n = 5) p ₁ = 0,0232; p ₂ = 0,0053	237,2 ^{2,3} [176,8; 389,6] (n = 5) p ₁ = 0,2567; p ₂ = 0,0012; p ₃ = 0,0012	247,4 ² [68,0; 319,6] (n = 10) p ₁ = 0,2123; p ₂ = 0,0009	549,2 ^{1,3} [498,4; 590,0] (n = 10) p ₁ = 0,0014; p ₂ = 0,7423; p ₃ = 0,0051	567,2 ¹ [511,5; 590,0] (n = 10) p ₁ = 0,0000; p ₂ = 0,3877	215,8 ^{2,4} [156,2; 293,0] (n = 10) p ₁ = 0,0973; p ₂ = 0,0003; p ₄ = 0,0001

¹Значимость различий по сравнению с группой доноров. ²Значимость различий по сравнению с группой первичных сарком.

³Значимость различий показателей при опухолях G₃ и G₄. ⁴Значимость различий показателей группы медленно прогрессирующего рецидивирования по сравнению с показателями группы быстро прогрессирующего рецидивирования.

Примечание. G – степень дифференцировки опухолей; IGF – инсулиноподобный фактор роста. С учетом многомерности различия считали статистически значимыми при p₁ < 0,05; p₂ < 0,017; p₃ и p₄ < 0,0085.

¹Significance of differences compared to donors. ²Significance of differences compared to the primary sarcomas group. ³Significance of differences between G₃ and G₄. ⁴Significance of differences between the slowly progressing recurrence and fast progressing recurrence.

Note. G – tumor differentiation grade; IGF – insulin-like growth factor. Taking into account multidimensionality, differences were considered statistically significant at p₁ < 0.05; p₂ < 0.017; p₃ и p₄ < 0.0085.

злокачественности опухоли также сопровождалось повышением уровня IGFBP2 в крови женщин: при опухолях G₁ медиана была лишь незначительно больше, чем у доноров, а при опухолях G₃₋₄ – в 3,6 раза. Содержание белка-переносчика у больных с опухолями G₃₋₄ было в 2,2 раза выше, чем при опухолях G₁ (p = 0,005).

При анализе полученных результатов следует учитывать, что ось IGF является многоуровневой системой и состоит из лигандов IGF1 и IGF2, рецепторов IGFR1, IGFR2, 6 IGF-связывающих белков (IGFBP1–6) и 4 связанных с белком инсулиноподобного фактора роста пептидов IGFBP-Rp1–4. IGFBP3, связывающий около 75 % циркулирующего IGF1, менее проницаем для капилляров, в связи с чем быстро оборачивающийся пул IGFBP, включающий IGFBP1 и IGFBP2, считается крайне важным для модуляции биоактивности IGF [6, 16, 17]. Было показано, что, в отличие от IGFBP3, IGFBP2 способствует онкогенезу, метастазированию, экспансии раковых стволовых клеток и ангиогенезу опухоли [15]. С высокой экспрессией IGFBP2 связывают химиорезистентность рака легкого, а также рака простаты. При этом показано, что экспрессия IGFBP2

является биомаркером плохого прогноза для больных немелкоклеточным раком легкого [15]. Также установлено, что высокая экспрессия IGFBP2 коррелирует с тяжестью опухолевого процесса при детской рабдомиосаркоме [18].

По нашим данным, как у мужчин, так и у женщин с СМТ более выраженные изменения характерны для содержания IGF1 по сравнению с уровнем IGF2, что представляет особый интерес, поскольку выявлена связь между онкогенезом и нарушением регуляции именно IGF1 [17]. Высокозначимое увеличение уровня IGFBP2 было установлено в крови женщин как с первичными СМТ, так и с их рецидивами. При этом максимальная медиана этого показателя была характерна для больных с быстрым процессом рецидивирования. Результаты в этой группе не сильно различались, что свидетельствует о повышенной экспрессии белка-переносчика у всех пациенток. Таким образом, у женщин с СМТ наблюдается повышение уровня IGFBP2, а зависимость величины этого повышения от скорости процесса рецидивирования и степени злокачественности опухоли свидетельствует о том, что данный показатель может

рассматриваться в качестве биомаркера плохого прогноза, как это было постулировано при других видах злокачественной патологии [15, 18]. По мнению китайских ученых [15], IGFBP2 может благоприятствовать прогрессированию рака в связи с тем, что он, вероятно, является одним из аутокринных гормонов, активирующих передачу других сигналов (особенно фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), способствующего ангиогенезу), может регулировать эпителиально-мезенхимальный переход и играет большую роль в миграции и инвазии опухоли.

При анализе показателей системы IGF были отмечены некоторые половые различия: у мужчин наблюдалась зависимость их уровня от степени дифференцировки опухоли, тогда как у женщин уровень компонентов системы инсулиноподобных факторов роста не зависел от злокачественности новообразования. Только у мужчин при высокодифференцированных опухолях (G_1) уровни IGF1, IGF2 и IGFBP2 были статистически значимо выше, чем при опухолях G_{3-4} . Интересно, что при исследовании системы VEGF у тех

же больных была выявлена аналогичная закономерность: уровни VEGF-C и рецептора 3 васкуло-эндотелиального фактора роста (soluble vascular endothelial growth factor receptor, 3sVEGFR3) в крови мужчин зрелого и пожилого возраста с рецидивными СМТ оказались выше у пациентов с высокодифференцированными опухолями [19].

Заключение

У мужчин с опухолями G_{3-4} и всех женщин с первичными СМТ наблюдался низкий уровень IGF1 в крови. Содержание IGF2 у мужчин было ниже, а содержание IGFBP2 у женщин выше по сравнению с донорами. Для всех пациентов с рецидивами СМТ были характерны низкие уровни IGF1 в крови. У мужчин с рецидивами более высокий, чем у женщин, уровень IGF1 в крови сочетался с более низкими уровнями IGF2 и IGFBP2 при рецидивных опухолях G_{3-4} . У женщин с рецидивами максимально низкое содержание IGF1 сочеталось с повышением уровня IGF2 и более низким, чем у мужчин, уровнем IGFBP2 в крови при опухолях G_1 .

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gambo A.C., Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: an update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin* 2020;70(3):200–29. DOI: 10.3322/caac.21605
- Roszik J., Mustachio L.M., Livingston J.A. et al. Landscape of immune-related markers and potential therapeutic targets in soft tissue sarcoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(20):5249. DOI: 10.3390/cancers13205249
- Pillozzi S., Bernini A., Palchetti I. et al. Soft tissue sarcoma: an insight on biomarkers at molecular, metabolic and cellular level. *Cancers (Basel)* 2021;13(12):3044. DOI: 10.3390/cancers13123044
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. *Фундаментальные исследования* 2013;7(3):560–4. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. The level of sex hormones and prolactin in the tissue of malignant breast tumors in patients of different ages. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research* 2013;7(3):560–4. (In Russ.).
- Франциянц Е.М., Саманева Н.Ю., Владимиров Л.Ю. и др. Содержание факторов роста и прогрессирования в крови больных местно-распространенным раком молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии. *Южно-российский онкологический журнал* 2021;2(3):6–12. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-1 Frantsiyants E.M., Khamaneva N.Yu., Vladimirova L.Yu. et al. The content of growth and progression factors in the blood of patients with locally advanced breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *Yuzhno-rossijskij onkologicheskij zhurnal = South Russian Journal of Oncology* 2021;2(3):6–12. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-1
- Mancarella C., Morrione A., Scotlandi K. Unraveling the IGF system interactome in sarcomas exploits novel therapeutic options. *Cells* 2021;10(8):2075. DOI: 10.3390/cells10082075
- Cao J., Yee D. Disrupting insulin and IGF receptor function in cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):555. DOI: 10.3390/ijms22020555
- Majchrzak-Baczmajska D., Malinowski A., Glowacka E., Wilczyński M. Does IGF-1 play a role in the biology of ovarian cancer? *Ginekologia Polska* 2018;89(1):13–9. DOI: 10.5603/GPa.2018.0003
- Rodríguez-Valentín R., Torres-Mejía G. et al. Energy homeostasis genes modify the association between serum concentrations of IGF-1 and IGFBP-3 and breast cancer risk. *Sci Rep* 2022;12(1):1837. DOI: 10.1038/s41598-022-05496-1
- Kalldesøe L., Dragsted L.O., Hansen L. et al. The insulin-like growth factor family and breast cancer prognosis: A prospective cohort study among postmenopausal women in Denmark. *Growth Horm IGF Res* 2019;4:33–42. DOI:10.1016/j.ghir.2018.12.003
- Damerell V., Pepper M.S., Prince S. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):246. DOI: 10.1038/s41392-021-00647-8
- Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V. et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the heart in rats in experimental diabetes mellitus, growing Guerin's carcinoma and under their combination. *Cardiometry* 2021;18:138–44. DOI: 10.18137/cardiometry.2021.18.138144
- Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В. и др. Инсулиноподобные факторы роста и их белки-переносчики в печени крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте аденокарциномы тела матки и их сочетании. *Бюллетень сибирской медицины* 2022;21(2):129–36. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-129-136 Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V. et al. Insulin-like growth factors and their carrier proteins in the liver of rats with experimental diabetes, malignant growth of uterine adenocarcinoma and their combination. *Byulleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine* 2022;21(2):129–36. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-129-136
- Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В. и др. Инсулиноподобные факторы роста и их белки-переносчики в почках крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте

- и их сочетании. Бюллетень сибирской медицины 2022;21(3):112–9. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-3-112-119
- Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V. et al. Insulin-like growth factors and their carrier proteins in kidneys of rats with experimental diabetes, malignant tumor, and their combination. Byulleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine 2022;21(3):112–9. (In Russ.). DOI: /10.20538/1682-0363-2022-3-112-119
15. Tang D., Yao R., Zhao D. et al. Trichostatin A reverses the chemoresistance of lung cancer with high IGFBP2 expression through enhancing autophagy. *Sci Rep* 2018;8:3917. DOI: 10.1038/s41598-018-22257-1
16. Kashyap M.K. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers. *Tumour Biol* 2015;36(11):8247–57. DOI: 10.1007/s13277-015-3972-3
17. Pohlman A.W., Moudgalya H., Jordano L. et al. The role of IGF-pathway biomarkers in determining risks, screening, and prognosis in lung cancer. *Oncotarget* 2022;13:393–407. DOI: 10.18632/oncotarget.28202
18. Tombolan L., Orso F., Guzzardo V. et al. High IGFBP2 expression correlates with tumor severity in pediatric rhabdomyosarcoma. *Am J Pathol* 2011;179:2611–24. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.07.018.
19. Каплиева И.В., Жукова Г.В., Сагателян С.А. и др. Особенности содержания некоторых компонентов системы сосудистых эндотелиальных факторов роста в крови мужчин зрелого и пожилого возраста с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. *Современные проблемы науки и образования* 2022;3:96.
- Kaplieva I.V., Zhukova G.V., Sagatelyan S.A. et al. Features of the content of some components of the vascular endothelial growth factor system in the blood of mature and elderly men with primary and recurrent soft tissue sarcomas. *Modern problems of science and education* 2022;3:96. (In Russ.).

Вклад авторов

И.А. Горошинская: анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.В. Каплиева: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
С.А. Сагателян: сбор материала для исследования, предоставление информации о больных;
Е.М. Франциянц: редактирование;
Л.Н. Ващенко: диагностика, определение плана лечения больных;
Ю.А. Погорелова: выполнение иммуноферментативного анализа;
Л.А. Немашкалова: подготовка проб для исследования;
Т.В. Аушева: проведение операций, послеоперационное курирование больных;
П.В. Черногоров: проведение операций, послеоперационное курирование больных;
Л.К. Трепитаки: статистическая обработка результатов;
Е.А. Шейко: сбор данных по инсулиноподобным факторам при раке;
О.В. Пандова: сбор данных, определение неврологического статуса больных.

Authors' contribution

I.A. Goroshinskaya: analysis and interpretation of the results obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;
I.V. Kaplieva: development of the concept and design of the study, editing;
S.A. Sagatelyan: collecting material for research, providing information about patients;
E.M. Frantsiyants: editing;
L.N. Vashchenko: diagnosis, determination of the treatment plan for patients;
Yu.A. Pogorelova: performing enzyme immunoassay;
L.A. Nemashkalova: preparation of samples for research;
T.V. Ausheva: conducting operations, postoperative supervision of patients;
P.V. Chernogorov: conducting operations, postoperative supervision of patients;
L.K. Trepitaki: statistical processing of results;
E.A. Sheiko: data collection on insulin-like factors in cancer;
O.V. Panova: data collection, determination of the neurological status of patients.

ORCID авторов / ORCIDofauthors

И.А. Горошинская / I.A. Goroshinskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>
И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>
С.А. Сагателян / S.A. Sagatelyan: <https://orcid.org/0000-0003-2854-8716>
Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>
Л.Н. Ващенко / L.N. Vashchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>
Ю.А. Погорелова / Yu.A. Pogorelova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>
Л.А. Немашкалова / L.A. Nemashkalova: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>
Т.В. Аушева / T.V. Ausheva: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>
П.В. Черногоров / P.V. Chernogorov: <https://orcid.org/0000-0002-1202-497X>
Л.К. Трепитаки / L.K. Trepitaki: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>
Е.А. Шейко / E.A. Sheiko: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>
О.В. Пандова / O.V. Pandova: <https://orcid.org/0000-0003-2218-9345>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.09.2022. **Принята к публикации:** 05.10.2022.

Article submitted: 01.09.2022. **Accepted for publication:** 05.10.2022.

Исследование статуса киназы анапластической лимфомы при рабдомиосаркомах: корреляция с клинико-патологическими данными

Д.Ш. Полатова¹, Г.К. Ботиралиева², Д.М. Коновалов³, Б.Х. Бабанов², А.С. Шарлай³, А.Н. Муратов², С.А. Хайитбоев², М.А. Жахонгирова⁴, А.В. Савкин¹, Н.К. Асамединов¹, А.И. Нуржабов¹

¹Ташкентский государственный стоматологический институт; Республика Узбекистан, 100047 Ташкент, ул. Махтумкули, 103;

²ООО "Ipsum pathology"; Республика Узбекистан, 100058 Ташкент, ул. Богистон, 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁴Ташкентская медицинская академия; Республика Узбекистан, 100109 Ташкент, ул. Фароби, 2

Контакты: Гулрух Камилжановна Ботиралиева gulrukhbotiralieva@gmail.com

Введение. Рабдомиосаркома (РМС) – опухоль высокой степени злокачественности, встречающаяся в основном у детей. Несмотря на то, что мультимодальная терапия является многообещающей, у пациентов с высоким риском (по стратификационной шкале) наблюдаются низкие показатели выживаемости. Возникает потребность в изучении новых возможностей лечения данной категории больных. На сегодняшний день большой интерес вызывают ингибиторы киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK).

Цель исследования – изучение экспрессии ALK в тканях РМС как потенциального таргетного маркера.

Материалы и методы. Изучены 202 гистологических блока РМС. Экспрессия ALK качественно оценивалась иммуногистохимическим методом, также определялась ее корреляция с гистологическим подтипом опухоли и клиническими данными пациентов.

Результаты. Экспрессия ALK в образцах альвеолярной РМС наблюдалась в 68 % (41/60) случаев, эмбриональной – в 30 % (26/87), веретенноклеточной/склерозирующей – в 7 % (1/14), эпителиоидной (ЭпРМС) – в 100 % (2/2). Исследование показало корреляцию экспрессии ALK с альвеолярным типом РМС ($p < 0,05$). Во всех случаях альвеолярной РМС с фокальной экспрессией ALK D5F3 наблюдался преимущественно низкий или умеренный уровень активности против анти-миогенина и MyoD1. Реже ALK-положительные образцы встречались в группе эмбриональной и веретенноклеточной/склерозирующей РМС.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ALK является многообещающей мишенью для лечения пациентов с РМС. Планируется дальнейшее изучение дополнительных генетических aberrаций ALK, которое, возможно, послужит трамплином для обоснования применения таргетной терапии.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, экспрессия киназы анапластической лимфомы, ALK, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Полатова Д.Ш., Ботиралиева Г.К., Коновалов Д.М. и др. Исследование статуса киназы анапластической лимфомы при рабдомиосаркомах: корреляция с клинико-патологическими данными. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):54–62. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-54-62

ANALYSIS OF ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE STATUS IN RHABDOMYOSARCOMAS: CORRELATION WITH CLINICOPATHOLOGICAL FINDINGS

D.Sh. Polatova¹, G.K. Botiralieva², D.M. Kononov³, B.X. Babanov², A.S. Sharlay³, A.N. Muratov², S.A. Khayitboev², M.A. Zhakhongirova⁴, A.V. Savkin¹, N.K. Asamedinov¹, A.I. Nurzhabov¹

¹Tashkent State Dental Institute; Republic of Uzbekistan, 103 Makhtumkuli St., Tashkent 100047, Republic of Uzbekistan;

²LLC "Ipsum pathology"; 1 Bogiston St., Tashkent 100058, Republic of Uzbekistan;

³Dmitry Rogachev National Medical Research center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samora Mashela St., Moscow 117997, Moscow, Russia;

⁴Tashkent Medical Academy; 2 Farobi St., Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan

Contacts: Gulrukh Kamilzhanovna Botiralieva gulrukhbotiralieva@gmail.com

Introduction. Rhabdomyosarcoma (RMS) is a highly malignant tumor occurring mostly in children. Multimodal therapy is currently promising, however, in patients with high risk (per the stratification scale) low survival rates are observed. There remains a necessity for new possibilities in treatment of this category of patients. Currently, anaplastic lymphoma kinase (ALK) is of considerable interest.

Aim. To study expression of ALK as a potential target marker in RMS tissues.

Materials and methods. In total, 202 histological RMS blocks were studied. ALK expression was qualitatively measured using immunohistochemistry, and its correlation with histological tumors subtype and patient's clinical data was evaluated.

Results. ALK expression in samples of alveolar RMS was observed in 68 % (41/60) of cases, samples of embryonal RMS in 30 % (26/87) cases, samples of spindle cell/sclerosing RMS in 7 % (1/14) of cases, samples of epithelioid RMS (EpiRMS) in 100 % (2/2) of cases. The study showed correlation between ALK expression and alveolar RMS subtype ($p < 0.05$). In all cases of alveolar RMS with focal ALK D5F3 expression, primarily low or moderate activity levels against anti-myogenin and MyoD1 were observed. ALK-positive samples in the embryonal and spindle cell/sclerosing RMS samples were rarer.

Conclusion. The results show that ALK is a promising target for treatment of patients with RMS. Further study of additional genetic aberrations of ALK is planned which could serve as a springboard for development of targeted therapy.

Keywords: rhabdomyosarcoma, anaplastic lymphoma kinase expression, ALK, immunohistochemistry

For citation: Polatova D.Sh., Botiralieva G.K., Konovalov D.M. et al. Analysis of anaplastic lymphoma kinase status in rhabdomyosarcomas: correlation with clinicopathological findings. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2022;14(4):54–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-54-62

Введение

Рабдомиосаркома (РМС) — опухоль высокой степени злокачественности, развивающаяся из предшественников мезенхимальной ткани, участвующих в дифференциации скелетных мышц. Данное новообразование составляет 40 % мягкотканых опухолей, возникающих в детском возрасте, и встречается в 4,5 случая на 1 млн человек в год [1].

По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в зависимости от морфологических и прогностических свойств РМС подразделяют на эмбриональную (ЭРМС), альвеолярную (АРМС), плеоморфную (ПРМС) и веретенноклеточную/склерозирующую (ВРМС). Также отмечается эпителиоидный вариант РМС, который еще не вошел в классификацию ВОЗ, но описан и определяется как отдельная нозологическая форма РМС [2]. Наиболее агрессивным типом, имеющим неблагоприятный прогноз, является АРМС. Эта опухоль характеризуется специфической хромосомной $t(2,13)$ или $t(1,13)$ транслокацией, в результате чего образуются химерные транскрипты *PAX3-FOXO1* или *PAX7-FOXO1*. Эмбриональная РМС обычно не имеет специфической транслокации, за исключением потери гетерозиготности на локусе 11p15, и характеризуется благоприятным течением, сходным с течением АРМС, при которой наблюдается транскрипция *PAX3-FOXO1* [3, 4].

Несмотря на то, что стандартная агрессивная химиотерапия с применением режима VAC (винкристин, актиномицин-D, циклофосфамид) и лучевая терапия дают хорошие результаты, у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания наблюдаются низкие показатели выживаемости (5-летняя

выживаемость составляет 30 %) по сравнению с большими диссеминированными формами других типов опухолей мягких тканей [5–7]. В связи с этим возникает потребность в поиске новых терапевтических опций.

На сегодняшний день определение потенциальных молекулярных таргетов для лечения злокачественных опухолей является приоритетным направлением исследований. Их определение позволит не только повысить эффективность терапии, но и снизить токсичность химиотерапии и лучевой терапии.

Киназа анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK) представляет собой трансмембранный рецептор, тирозинкиназу, относящуюся к суперсемейству инсулиновых рецепторов. Ген *ALK* может проявлять онкогенное действие в результате реаранжировки с соседними генами. Такого рода альтерации наблюдаются при анапластической крупноклеточной лимфоме, ALK-положительной В-клеточной лимфоме, воспалительной миофибробластной опухоли, а также при некоторых карциномах легкого и почки, нейробластомах и опухолях щитовидной железы [8–15].

Клиническая значимость альтераций в гене *ALK* продемонстрирована несколькими клиническими исследованиями. Ингибитор ALK — кризотиниб — характеризуется выраженным ответом и хорошими показателями контроля над заболеванием у пациентов с транслокацией в гене *ALK*, например при немелкоклеточном раке легкого [16].

С учетом важности дальнейшей возможности проведения таргетной терапии в случаях *ALK*-мутации у больных рабдомиосаркомой, **цель** данного **исследования** — анализ экспрессии ALK в опухолевой ткани и

выявление ассоциации гистологического строения опухоли с клиническими данными пациентов.

Материалы и методы

Были отобраны гистологические образцы 202 пациентов, у которых за период с 2013 по 2020 г. верифицирован диагноз «рабдомиосаркома». Клинические данные были получены из архивных сопроводительных документов. В отобранных случаях отмечались положительная реакция на десмин и миорегуляторные протеины – миогенин и *myoD1* (на один или оба).

Для проведения рутинной окраски гематоксилином и эозином и иммуногистохимического (ИГХ) исследования применяли методику создания тканевых матриц (tissue microarrays, TMA) [17]. Для изготовления TMA предварительно были созданы табличные карты поверхности матрицы в двухмерной системе координат ($x - y$), в которых каждому исследовательскому и контрольному образцу был присвоен порядковый номер, состоящий из буквы (ряд) и цифры (столбец) (рис. 1). Помимо этого, дополнительно с использованием MS Excel 2016 (Microsoft, США) сформирована электронная база данных для всех TMA, в которой отражались сведения о каждом опухолевом образце и необходимая информация о пациенте.

Техническую часть исследования осуществляли с помощью автоматизированной системы для создания TMA на блоках-реципиентах EverBio AutoTiss 10C (EverBio Technology Inc., Тайвань). Диаметр используемого панчера (core) составил 2 мм, расстояние между тканевыми образцами – 1 мм.

По каждой TMA с помощью ротационного микротомы Leica RM 2245 (Leica, Германия) изготовлены серии микросрезов толщиной 3–4 мкм, которые были

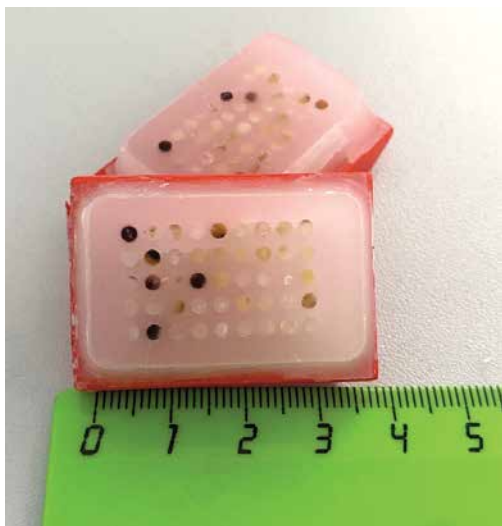


Рис. 1. Готовые блоки тканевых матриц
Fig. 1. Prepared blocks of tissue matrices

помещены на высокоадгезивные предметные стекла (SuperFrost). Первый срез окрашивали гематоксилином и эозином, остальные срезы использовали для проведения ИГХ-исследований.

Для окраски срезов гематоксилином и эозином стекла предварительно помещали в дистиллированную воду, после чего выдерживали в течение 2–5 мин в растворе гематоксилина Эрлиха. Срезы промывали дистиллированной водой. Контроль окраски осуществляли под микроскопом. Окрашивание считалось удовлетворительным, если ядра имели интенсивный красно-фиолетовый цвет, внутри ядер визуализировались ядрышки и глыбки хроматина, а цитоплазма при этом не окрашивалась. Затем срезы промывали подщелоченной водой до их посинения (20–30 с). Окрашенные гематоксилином и промытые водой срезы помещали в дистиллированную воду на 3–5 мин. Для окраски цитоплазмы клеток срезы погружали на 0,5–2 мин в раствор эозина. Процедура считалась успешной, если срез имел равномерный желтовато-розовый цвет, на фоне которого отчетливо визуализировались окрашенные в синий цвет ядра. После окраски в растворе эозина срезы промывали дистиллированной водой, обезжировали спиртом, просветляли в ксилоле и заключали в консервирующую среду.

Депарафинирование и регидратация материала, демаскировка антигена, а также непосредственно ИГХ-реакции с антителом ALK (D5F3 и p80) проводили в автоматизированном режиме с применением автостейнера Ventana BenchMark Ultra (Ventana Medical Systems, США). Детекцию выполняли с помощью DAB-хромогена в составе ultraView Universal DAB Detection (Ventana Medical Systems, США) с последующей окраской гематоксилином.

После завершения автоматизированного этапа срезы заключали в консервирующую среду (под покровное стекло). Готовые препараты исследовали с помощью светового микроскопа Nikon Eclipse 80i (Nikon, Япония), для оцифровки гистологических стекол использовали микроскоп, сканирующий Aperio ScanScope (Leica Microsystems, США).

Результаты ИГХ-реакции для ALK, клонов D5F3 и p80 показывали характер экспрессии: диффузный или фокальный.

Результаты

Диагноз «рабдомиосаркома» верифицирован у 88 (44 %) пациентов женского пола и у 114 (56 %) – мужского пола (соотношение женщин и мужчин 1 : 1,3) в возрасте от 16 дней до 44 лет (медиана возраста 5,6 года).

В группу исследования вошли 10 детей в возрасте до 1 года, 190 детей – от 1 года до 18 лет и 2 взрослых пациента (32 и 44 года) (рис. 2). Клинико-патологическая характеристика больных РМС представлена в табл. 1.

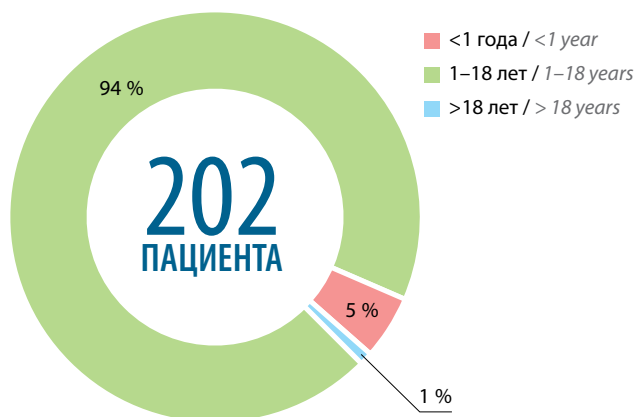


Рис. 2. Возрастное соотношение пациентов исследуемой группы
Fig. 2. Age distribution in patients of the studied group

Наиболее часто первичная опухоль локализовалась в области головы и шеи (у 69 пациентов), урогенитальном тракте (у 44 пациентов), мягких тканях нижних и верхних конечностей (у 22 и 16 пациентов соответственно). Другие анатомические области – туловище, грудная клетка, брюшная полость, забрюшинное пространство и таз – были вовлечены реже. В 7 случаях опухоль затрагивала несколько анатомических областей, в 11 – ее локализация была неизвестна.

Эмбриональная РМС диагностирована в 118 случаях, АРМС – в 65, ВРМС – в 16, эпителиоидная РМС (ЭпРМС) – в 2. У 1 пациента вследствие недостаточного количества гистологического материала не удалось точно верифицировать вариант РМС, в связи с чем опухоль классифицирована как РМС без дополнительных уточнений.

Наиболее частыми локализациями ЭРМС были урогенитальный тракт (31 % случаев) и область головы и шеи (39 % случаев). У 25 % пациентов АРМС располагалась в области головы и шеи, у 17 – в верхних конечностях, у 20 – в нижних конечностях. Для ВРМС характерными локализациями оказались область головы и шеи (31 % случаев), верхние конечности (19 % случаев) и урогенитальный тракт (19 % случаев). У 1 пациента ЭпРМС располагалась в области головы и шеи, еще у 1 больного наблюдалось вовлечение в патологический процесс нескольких анатомических областей. Локализация РМС представлена в табл. 1.

С гистологической точки зрения группа ЭРМС в данном исследовании оказалась довольно мономорфной (рис. 3). Все образцы характеризовались наличием примитивных мезенхимальных клеток (от звездчатых с амфифильной цитоплазмой до удлиненных с яркой эозинофильной цитоплазмой), количество рабдомиобластов варьировало внутри группы. В некоторых случаях наблюдались признаки терминальной дифференцировки в виде многоядерных клеток с поперечной

Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика пациентов с рабдомиосаркомой (РМС)

Table 1. Clinical and pathological characteristics of patients with rhabdomyosarcoma (RMS)

Характеристика Characteristic	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.
Возраст, лет: Age, years:	
<1	10
1–18	190
>18	2
Пол: Sex:	
мужской male	114
женский female	88
Локализация опухоли: Tumor locations:	
область головы и шеи head and neck	69
верхняя конечность upper limb	16
нижняя конечность lower limb	22
туловище trunk	3
грудная клетка thoracic cage	3
забрюшинное пространство retroperitoneal space	7
область таза pelvis	8
урогенитальный тракт urogenital tract	44
брюшная полость abdominal cavity	12
несколько анатомических областей several anatomical regions	7
локализация неизвестна unknown location	11
Вариант РМС: RMS variant:	
ЭРМС ERMS	118
АРМС ARMS	65
ВРМС SRMS	16
ЭпРМС EpiRMS	2
БДУ NS	1

Примечание. ЭРМС – эмбриональная РМС; АРМС – альвеолярная РМС; ВРМС – веретенчатая/склерозирующая РМС; ЭпРМС – эпителиоидная РМС; БДУ – без дополнительных уточнений.

Note. ERMS – embryonic RMS; ARMS – alveolar RMS; SRMS – spindle cell/sclerosing RMS; EpiRMS – epithelioid RMS; NS – not specified.

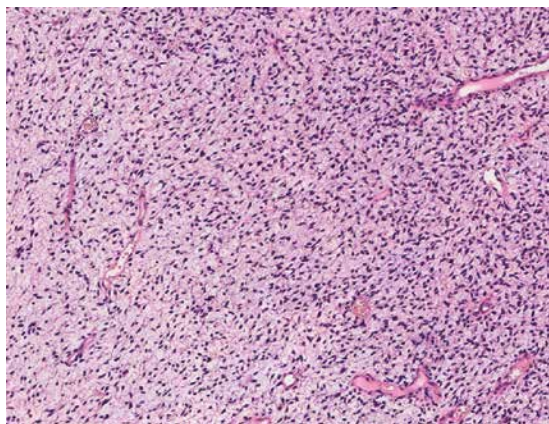


Рис. 3. Эмбриональная рабдомиосаркома. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. Ткань опухоли представлена примитивными мезенхимальными клетками, находящимися на разных стадиях миогенеза. Клеточный состав опухоли варьирует от звездчатых клеток со скудной амфифильной цитоплазмой до продолговатых с цитоплазматической эозинофилией. Клетки располагаются посреди миксоидной стромы

Fig. 3. Embryonic rhabdomyosarcoma. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$. Tumor tissue is represented by primitive mesenchymal cells at different stages of myogenesis. Tumor cell composition varies from stellate cells with scant amphiphilic cytoplasm to elongated cells with cytoplasmic eosinophilia. Cells are located inside myxoid stroma

исчерченностью. Содержание миксоидной стромы было разным: от незначительного до среднего уровня.

Группа АРМС представлена 2 гистологическими вариантами: солидным и альвеолярным, при этом преобладал 1-й вариант (рис. 4). По сравнению с ЭРМС группа АРМС характеризовалась высокой клеточ-

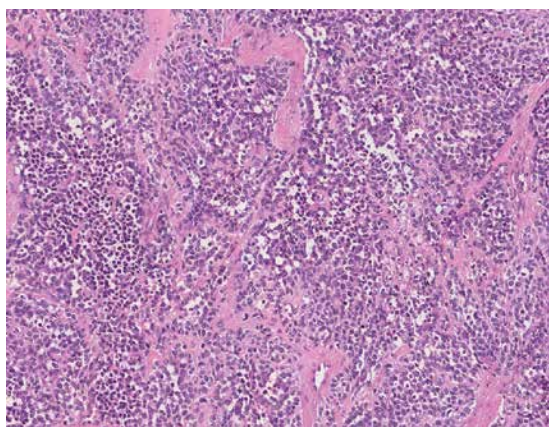


Рис. 4. Альвеолярная рабдомиосаркома. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. Неопластическая ткань представлена мономорфными округлыми клетками с гиперхромными округлыми ядрами, цитоплазма отграничена слабо. Клетки опухоли организованы в гнезда, разделенные фиброваскулярными септами

Fig. 4. Alveolar rhabdomyosarcoma. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$. Neoplastic tissue with monomorphic round cells with hyperchromic round nuclei, cytoplasm is almost indiscernible. Tumor cells are organized into nests separated by fibrovascular septums

ностью и минимальной цитологической вариабельностью. Сольный вариант был представлен гиперклеточными пластами мономорфных круглых клеток, фиброваскулярная строма отсутствовала. Классический вариант строения АРМС — альвеолярный — характеризовался наличием большого количества фиброваскулярной стромы, формирующей септы, которые разделяли опухолевые клетки на гнезда, с формированием «частокола» вдоль фиброваскулярной перегородки.

Несмотря на немногочисленность группы ВРМС, в исследование вошли как образцы с веретеноклеточным, так и со склерозирующим строением. Веретеноклеточный вариант был представлен длинными пересекающимися пучками мономорфных веретеновидных клеток с удлинением ядра, незначительной атипией и светлой нечеткой цитоплазмой. Морфология склерозирующей рабдомиосаркомы отличалась наличием ярко выраженной гиалинизации и склероза стромы, при этом опухолевые клетки имели тенденцию к формированию тяжей, гнезд и трабекул (рис. 5).

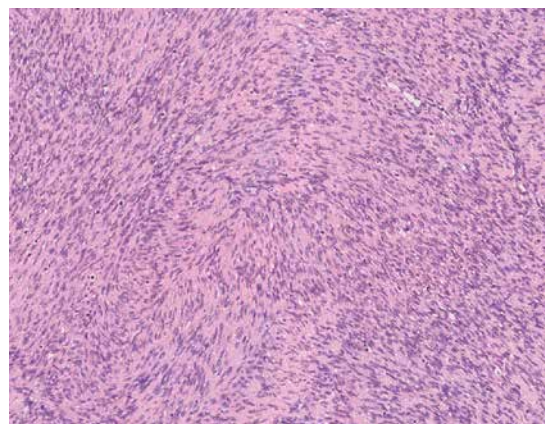


Рис. 5. Веретеноклеточная/склерозирующая рабдомиосаркома. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. Ткань опухоли представлена веретеновидными клетками, формирующими разнонаправленные пучки. Ядра клеток овоидной формы с тонкодисперсным хроматином и 1 крупным ядрышком, цитоплазма с четкими контурами, слабо эозинофильная

Fig. 5. Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$. Tumor tissue is represented by spindle-like cells forming multidirectional bundles. Cell nuclei have ovoid shape with thin dispersed chromatin and 1 large nucleolus, cytoplasm with sharp outline, weakly eosinophilic

В нашем исследовании были всего 2 пациента с ЭРМС в возрасте 32 и 44 лет. У них опухоль имела схожее гистологическое строение. Ткань состояла из эпителиоидных клеток одинакового размера с обильной амфифильной цитоплазмой, крупным везикулярным ядром с несколькими ядрышками (рис. 6). Отмечалось большое количество митозов с множеством атипичных форм. В обоих случаях в ткани присутствовали поля некроза.

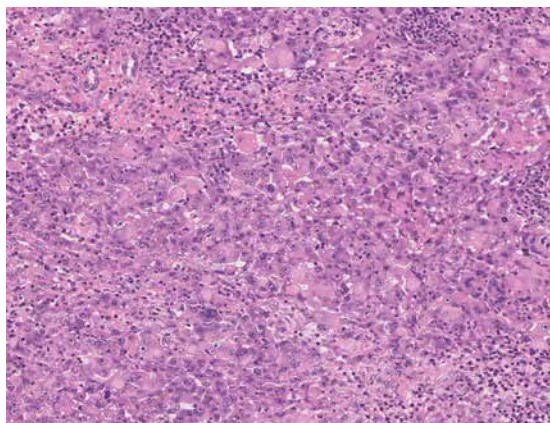


Рис. 6. Эпителиоидная рабдомиосаркома. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. Ткань опухоли состоит из полей и гнезд умеренно полиморфных клеток округлой или неправильной формы. Ядра округлой формы содержат крупноглыбчатый и вакуолизированный хроматин и 1–2 крупных ядрышка. Цитоплазма с четкими контурами, эозинофильная, в некоторых клетках эксцентричная. Обращает на себя внимание крайне высокая митотическая активность

Fig. 6. Epithelioid rhabdomyosarcoma. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$. Tumor tissue consists of fields and nests of moderately polymorphic cells of round or irregular shape. Nuclei are round with coarse lumpy and vacuolized chromatin and 1–2 large nucleoli. Cytoplasm with sharp outline, eosinophilic, in some cases eccentric. High mitotic activity is notable

При ИГХ-исследовании экспрессии ALK (p80) по разным причинам были потеряны 6 % образцов АРМС и 16 % образцов ЭРМС. Все образцы ЭпРМС и ВРМС сохранились и были доступны для проведения исследования. Доля потери материала при исследовании экспрессии ALK (D5F3) для образцов АРМС составила 8 %, ЭРМС – 15 %, ВРМС – 12,5 %.

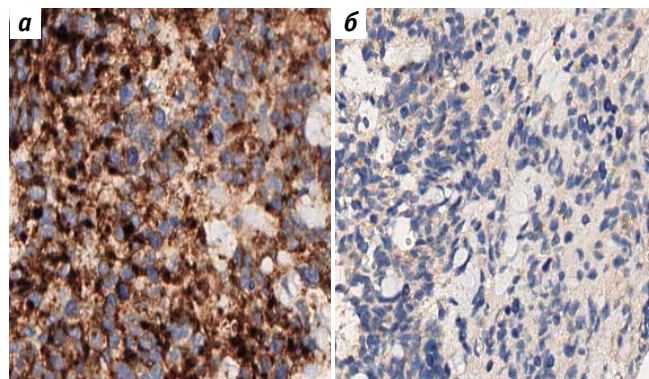


Рис. 7. Иммуногистохимическая картина экспрессии киназы анапластической лимфомы в ткани рабдомиосаркомы: а – клон D5F3; б – клон p80

Fig. 7. Immunohistochemical measurement of anaplastic lymphoma kinase expression in rhabdomyosarcoma tissue: a – D5F3 clone; б – p80 clone

Экспрессию ALK оценивали качественным методом для обоих клонов (p80 и D5F3). Клон ALK D5F3 показал более интенсивную реакцию по сравнению с клоном p80 (рис. 7).

Экспрессия ALK D5F3 в образцах АРМС наблюдалась в 68 % (41/60) случаев, причем в 42 % (25/60) случаев она имела диффузный характер, а в 26 % (16/60) был отмечен фокальный паттерн экспрессии. В остальных образцах положительной реакции с антителом D5F3 обнаружено не было. В то же время экспрессия ALK p80 отмечена лишь в 11 % (7/61) образцов. Из них в 6 % (4/61) случаев она имела диффузный характер, а в 5 % (3/61) – фокальный.

В образцах ЭРМС экспрессия ALK D5F3 выявлена в 30 % случаев: в 23 % она имела фокальный характер, в 7 % – диффузный. При этом экспрессия ALK p80

Таблица 2. Результаты иммуногистохимического исследования характера экспрессии киназы анапластической лимфомы (ALK) в ткани рабдомиосаркомы (РМС), n

Table 2. Results of immunohistochemical study of anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in rhabdomyosarcoma tissue (RMS), n

Тип РМС RMS type	Количество образцов с фокальной/диффузной экспрессией ALK Number of samples with focal/diffuse ALK expression	
	Клон D5F3 D5F3 clone	Клон p80 p80 clone
ЭРМС ERMS	20/6	5/1
АРМС ARMS	16/25	3/4
ВРМС SRMS	1/0	0/0
ЭпРМС EpiRMS	0/2	0/2

Примечание. ЭРМС – эмбриональная РМС; АРМС – альвеолярная РМС; ВРМС – веретенноклеточная/склерозирующая РМС; ЭпРМС – эпителиоидная РМС.

Note. ERMS – embryonic RMS; ARMS – alveolar RMS; SRMS – spindle cell/sclerosing RMS; EpiRMS – epithelioid RMS.

наблюдалась лишь в 6 % образцов и в основном имела фокальный характер: 5 % (5/99) против 1 % (1/99).

В образцах ткани ВРМС уровни экспрессии обоих клонов антитела к ALK оказались низкими. Положительная реакция с анти-ALK D5F3 выявлена в 1 (7 %) случае из 14 и имела фокальный характер. Положительной реакции с анти-ALK p80 не наблюдалось ни в одном из 16 исследованных образцов. Экспрессия ALK D5F3 и ALK p80 отмечена в 100 % (2/2) случаев ЭпРМС.

Наибольшее количество случаев с положительной реакцией (независимо от варианта РМС) было обнаружено при использовании клона D5F3. Разница чувствительности к экспрессии ALK при применении клона D5F3 и клона p80 оказалась статистически значимой ($p < 0,05$).

Отмечена как диффузная, так и фокальная экспрессия ALK в ткани РМС. При АРМС и ЭРМС фокальная экспрессия встречалась примерно в 1/3 образцов с положительной реакцией (табл. 2). В ткани ВРМС такая экспрессия отмечена лишь в 1 случае, а в образцах ЭпРМС она не выявлена.

Обсуждение

Среди всех исследуемых aberrантных ИГХ-маркеров наиболее интересным с терапевтической точки зрения является ALK. Вклад ALK в онкогенез злокачественных новообразований велик, в связи с чем в настоящий момент разработаны эффективные таргетные препараты — тирозинкиназные ингибиторы, которые потенциально могут быть использованы в терапии РМС [18, 19]. Для выявления ALK-положительных РМС мы использовали 2 клон анти-ALK: p80 и D5F3. Было показано, что определение экспрессии ALK с помощью клона D5F3 позволяет лучше визуализировать и выявлять большое количество положительных образцов ($p < 0,05$).

Также была обнаружена корреляция экспрессии ALK с альвеолярным типом РМС ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено, что для АРМС характерна устойчивая связь между уровнем экспрессии ALK D5F3 и миогенных транскрипторных факторов. Во всех случаях АРМС с фокальной экспрессией ALK D5F3 наблюдалась (преимущественно слабо или умеренно) положительная реакция на миогенин и MyoD1. В группах ЭРМС и ВРМС ALK-положительные образцы встречались реже. Полученные нами данные согласуются с результатами многочисленных исследований экспрессии ALK в образцах РМС [20]. Стоит отметить, что гиперэкспрессия ALK на протеомном уровне, которую можно выявить с помощью ИГХ-метода, как правило, связана с одним из таких генетических событий, как перестройка гена *ALK*, амплификация, увеличение копий гена или точечные мутации в нем [21]. Результатов одного ИГХ-исследования недостаточно для назначения тирозинкиназных ингибиторов, поскольку их терапевтической мишенью является химерный транскрипт, образованный в результате перестройки гена *ALK*, который, в свою очередь, можно достоверно детектировать лишь с помощью молекулярно-генетических методов [17–19]. В мировой литературе сообщается, что для РМС наиболее характерна гиперэкспрессия ALK в результате увеличения копий гена, намного реже встречаются амплификации и точечные мутации [21].

Заключение

В образцах АРМС, ЭРМС и ВРМС отмечена равномерная экспрессия ALK. При этом экспрессия ALK D5F3 более характерна для АРМС. Настоящее исследование может послужить обоснованием для проведения таргетной терапии у пациентов с РМС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ognjanovic S., Linabery A.M., Charbonneau B., Ross J.A. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975–2005. *Cancer* 2009;115(18):4218–26. DOI: 10.1002/cncr.24465
- Jo V.Y., Fletcher C.D.M. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology* 2014;46(2):95–104. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000050
- Joshi D., Anderson J.R., Pappas C. et al. Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(1):64–73. DOI: 10.1002/pbc.10441
- Raney R.B., Anderson J.R., Barr F.B. et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatric Hematol Oncol* 2001;23(4):215–20. DOI: 10.1097/00043426-200105000-00008
- Maurer H.M., Gehan E.A., Beltangady M. et al. The intergroup rhabdomyosarcoma study II. *Cancer* 1993;71(5):1904–22. DOI: 10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1904::aid-cncr2820710530>3.0.co;2-x
- Meza J.L., Anderson J., Pappo A.S. et al. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3844–51. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3801
- Zhang X., Zhang S., Yang X. et al. EML4 and *ALK* is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer* 2010;9:188. DOI: 10.1186/1476-4598-9-188
- Salido M., Pijuan L., Martinez-Aviles L. et al. Increased *ALK* gene copy number and amplification are frequent in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6(1):21–7. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181fb7cd6
- Coffin C.M., Hornick J.L., Fletcher C.D. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):509–20. DOI: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7

10. Cessna M.H., Zhou H., Sanger W.G. et al. Expression of ALK1 and p80 in inflammatory myofibroblastic tumor and its mesenchymal mimics: a study of 135 cases. *Mod Pathol* 2002;15(9):931–8. DOI: 10.1097/01.MP.0000026615.04130.1F
11. De Brouwer B.S., De P.K., Kumps C. et al. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed *ALK* mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clin Cancer Res* 2010;16(17):4353–62. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2660
12. Chen Y., Takita J., Choi Y.L. et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 2008;455(7215):971–4. DOI: 10.1038/nature07399
13. Mosse Y.P., Laudenslager M., Longo L. et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008;455(7215):930–5. DOI: 10.1038/nature07261
14. Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugieres L. et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 2008;455(7215):967–70. DOI: 10.1038/nature07398
15. Берешкеева Л.В., Анучина И.В., Персидский М.А., Калининкова М.О. Анализ частоты встречаемости мутации в гене *ALK* при немелкоклеточном раке легкого у пациентов БУ «Окружная клиническая больница» Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации* 2019;4. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-chastoty-vstrechaemosti-mutatsii-v-gene-alk-pri-nemelkokletochnom-rake-legkogo-u-patsientov-bu-okruzhnaya-klinicheskaya-bolnitsa>. Bereshkeeva L.V., Anuchina I.V., Persidskiy M.A., Kalinnikova M.O. Analysis of the frequency of mutation in the *ALK* gene in non-small cell lung cancer in patients of the District Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. *Zdravoohranenie Yugry: opyt i innovacii* = Ugra Healthcare: Experience and Innovations 2019;4. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-chastoty-vstrechaemosti-mutatsii-v-gene-alk-pri-nemelkokletochnom-rake-legkogo-u-patsientov-bu-okruzhnaya-klinicheskaya-bolnitsa>.
16. Шарлай А.С., Ботиралиева Г.К., Друй А.Е. и др. Распространенность аномалий гена *FOXO1* в группе круглоклеточных рабдомиосарком с альвеолярной морфологией. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(4):82–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87
17. Шарлай А.С., Ботиралиева Г.К., Друй А.Е. et al. Prevalence of FOXO1 gene abnormalities in a group of round-cell rhabdomyosarcomas with alveolar morphology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2020;19(4):82–7. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87
18. Yoshida A., Shibata T., Wakai S. et al. Anaplastic lymphoma kinase status in rhabdomyosarcomas. *Mod Pathol* 2013;26(6):772–81. DOI: 10.1038/modpathol.2012.222
19. Van Erp A.E.M., Hillebrandt-Roeffen M.H.S., van Houdt L. et al. Targeting anaplastic lymphoma kinase (ALK) in rhabdomyosarcoma (RMS) with the second-generation *ALK* inhibitor ceritinib. *Targeted Oncol* 2017;12(6):815–26. DOI: 10.1007/s11523-017-0528-z
20. Ботиралиева Г.К., Шарлай А.С., Рошин В.Ю. и др. Рабдомиосаркомы: структурное распределение и анализ иммуногистохимического профиля. *Архив патологии* 2020;82(5):33–41. DOI: 10.17116/patol20208205133
21. Botiralieva G.K., Sharlai A.S., Roshchin V.Yu. et al. Rhabdomyosarcomas: structural distribution and analysis of an immunohistochemical profile. *Arkhiv patologii* = Pathology Archive 2020;82(5):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20208205133
22. Wierdl M., Tsurkan L., Chi L. et al. Targeting ALK in pediatric RMS does not induce antitumor activity in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(2):251–63. DOI: 10.1007/s00280-018-3615-7

Вклад авторов

Д.Ш. Полатова: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
 Г.К. Ботиралиева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
 Д.М. Коновалов: разработка концепции и дизайна исследования;
 Б.Х. Бабанов: написание текста статьи;
 А.С. Шарлай: статистическая обработка данных, написание текста статьи;
 А.Н. Муратов, С.А. Хайитбоев, А.В. Савкин: статистическая обработка данных;
 М.А. Жахонгирова, Н.К. Асамединов, А.И. Нуржабов: сбор и обработка материала.

Authors' contribution

D.Sh. Polatova: development of the concept and design of the study, editing;
 G.K. Botiralieva: development of the concept and design of the study, collection and processing of the material, article writing;
 D.M. Konovalov: development of the concept and design of the study;
 B.H. Babanov: article writing;
 A.S. Sharlay: statistical data processing, article writing;
 A.N. Muratov, S.A. Khayitboev, A.V. Savkin: statistical data processing;
 M.A. Zhakhongirova, N.K. Asamedinov, A.I. Nurzhobov: collection and processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Полатова / D.Sh. Polatova: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>
 Г.К. Ботиралиева / G.K. Botiralieva: <https://orcid.org/0000-0001-6384-7645>
 Д.М. Коновалов / D.M. Konovalov: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
 Б.Х. Бабанов / B.Kh. Babanov: <https://orcid.org/0000-0002-6760-0997>
 А.С. Шарлай / A.S. Sharlay: <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>
 А.Н. Муратов / A.N. Muratov: <https://orcid.org/0000-0001-6034-627>
 С.А. Хайитбоев / S.A. Khayitboev: <https://orcid.org/0000-0001-7470-2572>
 М.А. Жахонгирова / M.A. Zhakhongirova: <https://orcid.org/0000-0002-7106-7128>
 А.В. Савкин / A.V. Savkin: <https://orcid.org/0000-0002-3416-5837>
 Н.К. Асамединов / N.K. Asamedinov: <https://orcid.org/0000-0001-5225-1539>
 А.И. Нуржабов / A.I. Nurzhobov: <https://orcid.org/0000-0002-8026-9944>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике Ташкентского государственного стоматологического института.
Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Tashkent State Dental Institute.
The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 30.08.2022. **Принята к публикации:** 01.10.2022.
Article submitted: 30.08.2022. **Accepted for publication:** 01.10.2022.

Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в диагностике сарком мягких тканей

Е.С. Королева¹, А.И. Пронин¹, А.И. Михайлов², А.А. Оджарова¹, Е.А. Сушенцов¹, Б.Ю. Бохян¹, А.С. Крылов¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Елена Сергеевна Королева len.kor2020@mail.ru

Саркомы мягких тканей – это редкие гетерогенные злокачественные новообразования, представляющие сложность в диагностике, лечении и последующем наблюдении. Правильное диагностическое планирование позволяет своевременно принять решение о дальнейшей тактике ведения каждого пациента. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с биологическим аналогом глюкозы ^{18}F -фтордезоксиглюкозой представляет собой инструмент визуализации, измеряющий метаболическую активность опухоли, и широко используется в клинической практике для оценки первичной опухолевой ткани, стадирования, контроля эффективности лечения и как метод раннего выявления рецидивов. Данный обзор литературы посвящен анализу результативности применения позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, на разных этапах диагностического контроля пациентов с саркомами мягких тканей.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, саркомы мягких тканей, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

Для цитирования: Королева Е.С., Пронин А.И., Михайлов А.И. и др. Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в диагностике сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):63–70. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-63-70

THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY COMBINED WITH COMPUTED TOMOGRAPHY WITH ^{18}F -FLUORODEOXYGLUCOSE IN THE DIAGNOSIS OF SOFT TISSUE SARCOMAS

E.S. Koroleva¹, A.I. Pronin¹, A.I. Mikhailov², A.A. Odzharova¹, E.A. Sushentsov¹, B.Y. Bokhyan¹, A.S. Krylov¹

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

²S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia; 5 2nd Botkinskij proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Elena Sergeevna Koroleva len.kor2020@mail.ru

Soft tissue sarcoma are here, heterogeneous malignant neoplasms that present difficulties in diagnosis, treatment and follow-up. High-quality diagnostic planning allows timely decision-making on further tactics of patient management in a particular case. Positron emission tomography with a biological analogue of glucose – ^{18}F -fluorodeoxyglucose, combined with computed tomography, is an imaging tool that measures the metabolic activity of a tumor and is increasingly used in clinical practice to assess primary tumor tissue, staging, monitoring the effectiveness of treatment and as a method of early detection of relapses. This literature review is aimed at evaluating the usefulness of positron emission tomography combined with computed tomography at different stages of diagnostic control in patients with soft tissue sarcomas.

Keywords: positron emission tomography combined with computed tomography, soft tissue sarcomas, ^{18}F -fluorodeoxyglucose

For citation: Koroleva E.S., Pronin A.I., Mikhailov A.I. et al. The role of positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the diagnosis of soft tissue sarcomas. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(4):63–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-63-70

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) – это редкая разнородная группа опухолей внескелетной соединительной ткани человека, опухоли связок, сухожилий, мышц и жировой ткани, происходящие преимущественно из примитивной мезодермы. По статистическим данным эпидемиологического надзора SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), опухоли мягких тканей (ОМТ) составляют около 0,7 % всех онкологических заболеваний [1]. Распространенность СМТ в России за 2021 г. составила 22,4 % случаев на 100 тыс. населения. Показатель летальности в течение года с момента установки диагноза достиг 19,8 % (в данные статистического анализа были включены: злокачественные новообразования периферических нервов и вегетативной нервной системы, а также соединительной и мягких тканей) [2].

К наиболее часто встречающемуся типу сарком относится лейомиосаркома: она составляет 23 % всех СМТ. Заболеваемость ОМТ увеличивается с возрастом и достигает пика на 6-м десятилетии жизни. Некоторые гистологические типы СМТ, такие как эмбриональная рабдомиосаркома и альвеолярная рабдомиосаркома, отмечаются преимущественно у детей. Наблюдается тенденция к снижению заболеваемости в более зрелом возрасте [3]. Наиболее часто (59 % случаев) ОМТ локализируются в конечностях, в 19 % случаев – в туловище. Реже встречаются ретроперитонеальные, интраперитонеальные образования (15 % случаев) и СМТ области головы и шеи (7 % случаев) [4].

По биологическим и клиническим особенностям помимо групп доброкачественных и злокачественных СМТ дополнительно выделяют промежуточную группу опухолей, в которую входят местно-агрессивные ОМТ, характеризующиеся местными рецидивами

без признаков метастазирования, и редко метастазирующие ОМТ (до 2 % случаев), дающие отдаленные метастазы в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и легкие. В зависимости от гистологического типа и степени пролиферативной активности злокачественные СМТ обладают высоким риском отдаленного метастазирования (20–100 % случаев) и агрессивным местным ростом [5].

При определении стадии СМТ учитывают степень злокачественности опухоли. Система стадирования ОМТ Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 8-го издания и Национальной федерации центров по борьбе с саркомами (Federation Nationale des Center de Lutte Contre le Cancer Sarcoma Group, FNCLCC) предлагает использовать для оценки степени злокачественности балльные критерии, включающие степень дифференцировки, митотическую активность и количество некрозов в опухолевой ткани [6]. В дополнение к общепринятым критериям FNCLCC Национальный онкологический институт рака США (National Cancer Institute, NCI) рекомендует учитывать количество клеток в поле зрения и полиморфизм в клетках опухоли [7] (см. таблицу). Степень злокачественности опухолевой ткани оценивается в баллах: 2–3 балла соответствуют G₁, 4–5 баллов – G₂, 6–8 баллов – G₃.

Прогностически благоприятными являются высокодифференцированные опухоли с митотическим индексом <10 и отсутствием спонтанных некрозов (соответствует G₁). Общая 5-летняя выживаемость в этих случаях составляет 83 %. У пациентов с неблагоприятным прогнозом при высокой степени атипичности клеток, митотическом индексе >10 и наличии спонтанных некрозов (соответствует G₂₋₃) общая 5-летняя выживаемость не превышает 31 % [8].

Определение степени злокачественности сарком мягких тканей
Determination of soft tissue sarcoma malignancy grade

Баллы Score	Степень дифференцировки опухоли Tumor differentiation grade	Количество митозов (в 10 полях зрения при большом увеличении), n Number of mitoses (in 10 fields of view with high magnification), n	Количество некрозов (в гистологических срезах), % Number of necroses (in histological sections), %
1	Саркомы, схожие с нормальной зрелой мезенхимальной тканью Sarcomas similar to normal mature mesenchymal tissue	0–9	Нет некрозов No necroses
2	Саркомы с точно определенным гистологическим типом Sarcomas of certain histological type	10–19	Менее 50 Less than 50
3	Недифференцированные, эмбриональные саркомы и саркомы сомнительного типа Poorly differentiated, embryonal sarcomas and sarcomas of uncertain type	Более 20 More than 20	Более 50 More than 50

Трудности в диагностике СМТ обусловлены большим числом гистологических форм, различным клиническим течением заболевания и вариабельностью локализации опухоли.

Диагностика сарком мягких тканей

Основными целями диагностического алгоритма на этапе планирования лечения являются оценка размеров первичной опухоли, расположения, отношения к окружающим структурам, однородности образования, а также определение возможности радикального хирургического лечения и выявление регионарного и отдаленного метастазирования.

В последующем с помощью неинвазивных диагностических методов можно оценить эффективность терапевтического лечения и дифференцировать жизнеспособную опухолевую ткань от рубцовой после хирургического вмешательства и лучевой терапии. Важно, чтобы при подозрении на СМТ ОМТ были направлены на первоначальное ультразвуковое сканирование в специализированные центры [9]. Ультразвуковое исследование на основе комбинации ультразвуковых методик позволяет дифференцировать доброкачественное образование с точностью 80–90 % и агрессивные поражения с чувствительностью и специфичностью 84 % [10].

Высокоэффективным методом в диагностике первичной ОМТ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Она служит методом выбора для оценки объемных образований мягких тканей из-за высокой мягкотканной контрастности и играет большую роль в дооперационной и послеоперационной оценках ОМТ [11].

Компьютерная томография (КТ) для исследования первичной опухоли используется редко, в основном для навигации при проведении биопсии глубоко расположенных опухолей и выявления инвазии в кости. При этом оценивают признаки периостальной и эндостальной реакций или разрушения кортикального слоя. При подозрении на отдаленное метастазирование в легкие наиболее информативна динамическая визуализация — КТ органов грудной клетки (КТ ОГК) [11]. В протоколах наблюдения пациентов с установленным диагнозом СМТ любой степени злокачественности КТ ОГК проводится непосредственно при постановке диагноза, через 3–4 мес, 6 и 12 мес при динамическом наблюдении [12].

В настоящее время одним из важнейших диагностических инструментов, используемых для обнаружения опухоли, оценки стадирования опухолевого процесса, эффективности терапии и прогноза общей выживаемости, является позитронная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Около 95 % ПЭТ-КТ проводится с биологическим аналогом глюкозы ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Позитронная

эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с КТ, с ^{18}F -ФДГ — метод молекулярной визуализации, широко применяемый для неинвазивной количественной оценки гликолитического метаболизма опухолей *in vivo* [13]. Важным параметром ПЭТ-КТ является максимальная стандартизированная величина поглощения (standardized uptake value, SUV_{max}), отражающая отношение концентрации активности радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) в опухолевой ткани к концентрации его активности во всем организме [14]. Появляется все больше исследований о возможности использования ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики и оценки ОМТ [15, 16].

Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в оценке первичной саркомы мягких тканей

Существуют более 70 разнообразных подтипов СМТ, кроме того, многие поражения имеют неспецифические морфологические особенности, поэтому определение различий между доброкачественными и злокачественными образованиями с использованием стандартных методов визуализации является сложной задачей и нередко приводит к неправильной интерпретации результатов [17]. Оценка метаболических показателей первичной опухоли с помощью ПЭТ-КТ до лечения помогает косвенно судить о злокачественности опухоли с чувствительностью 96 %, специфичностью 77 % и точностью 88 % [18]. В метаанализе М.Н. Younis было показано, что доброкачественные образования мягких тканей имели средний показатель SUV_{max} 2,52, тогда как злокачественные образования характеризовались средним уровнем SUV_{max} 6,81 [15].

В ретроспективном исследовании R.E. Macpherson и соавт., включающем пациентов с различными гистологическими подтипами СМТ, высокозлокачественные опухоли (G_2 и G_3) также коррелировали с высоким уровнем $\text{SUV}_{\text{max}} > 5,00$ [19]. Это согласуется с результатами исследования R. Rakheja и соавт., согласно которым корреляция между значением SUV_{max} и степенью агрессивности опухоли составила при G_1 3,0; при G_2 — 5,2 и при G_3 — 10,0 [20]. В большинстве случаев высокозлокачественные опухоли были более метаболически активны, чем низкозлокачественные и доброкачественные. При этом для надежной идентификации степени злокачественности СМТ ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ не может быть рекомендована из-за широкого диапазона предлагаемых пороговых значений SUV_{max} . Также с помощью данного метода сложно дифференцировать низкозлокачественные и доброкачественные опухоли. Ложноотрицательные результаты низкозлокачественных сарком обусловлены невысокой скоростью их метаболизма, тогда как ложноположительные результаты доброкачественных новообразований зачастую связаны с наличием сопутствующего воспаления [21].

Точный гистологический диагноз дает тщательно спланированная прицельная биопсия. Ее гистологическая точность составляет 80 %, но в 15–20 % случаев возникает необходимость в проведении повторного исследования. Из-за гетерогенности состава большинства разновидностей ОМТ существует риск ошибочного отбора проб [18, 22]. Неправильный выбор зоны биопсии, когда образец берется не из злокачественного участка опухолевого узла, может занижать степень агрессивности опухоли [23]. Как говорилось ранее, при определении степени агрессивности новообразования необходимо учитывать количество митозов в опухолевом узле [7]. Зоны с повышенной митотической активностью в опухолевой ткани коррелируют с высоким значением SUV_{max} [20]. S.F. Nain и соавт. отмечают целесообразность проведения прицельной биопсии из участков опухолевого узла с высокой метаболической активностью [24]. Следует отметить, что исследования в области планирования прицельной биопсии с помощью ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ ограничены единичными ретроспективными отчетами.

Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в оценке регионарного и отдаленного метастазирования саркомы мягких тканей

При достоверно диагностированном злокачественном новообразовании для определения дальнейшей тактики ведения пациента необходимо выявить наличие регионарного и отдаленного метастазирования на этапе первичного стадирования. В 12 % случаев по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ стадия заболевания оказывается больше, что связано в основном с обнаружением метастазов в костях, мышцах и висцеральных органах. Чувствительность этого метода при выявлении экстраторакальных метастазов составляет 96 %, тогда как чувствительность КТ и МРТ – 54 % [20, 25]. В исследовании A. Annovazzi в ходе ПЭТ-КТ выявлены метастазы в костях. Чувствительность, специфичность и точность этого метода составили 100 %, тогда как чувствительность, специфичность и точность КТ – 69, 94 и 66 % соответственно [26]. Наиболее часто (в 75–80 % случаев) СМТ метастазирует гематогенным путем в легкие [27]. Использование ПЭТ-КТ для выявления отдаленных метастазов в легких не имеет преимуществ по сравнению с КТ ОГК. Ретроспективный анализ D. Roberge и соавт. показал, что метастазы СМТ в легких в 98 % случаев характеризуются повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ, но в рутинной практике ПЭТ-КТ не превосходит КТ ОГК и не меняет подхода к лечению, поскольку очаги поражения <5 мм в большинстве случаев не накапливают ^{18}F -ФДГ [28]. В исследовании T. Nagi и соавт. чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ при выявлении легочных метастазов размером <5 мм составили 13 и 38 % соответственно, при выявлении легочных узелков >5 мм – 95 и 94 % соответственно [29].

Поражение ЛУ встречается крайне редко (в среднем в 1,6–12 % случаев). Частота метастазирования в ЛУ различна и зависит от гистологии опухоли. Высокий процент поражения ЛУ наблюдается у пациентов с мелкоклеточной, светлоклеточной и эпителиоидной саркомой [30]. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с ^{18}F -ФДГ имеет преимущество: с ее помощью можно выявить вторично пораженные ЛУ (несмотря на их неизменные размеры и структуру) с чувствительностью 96 %, специфичностью 50 % и точностью 82 %, тогда как чувствительность, специфичность и точность КТ составляют 56, 10 и 42 % соответственно [26]. В исследовании H.M. Fuglo и соавт. сообщается о высоком показателе ложноположительных результатов в выявлении регионарных метастазов (положительная прогностическая ценность – 27 %), что отражается в активном захвате РФЛП воспалительно-реактивными ЛУ, при этом прогностическая ценность отрицательных результатов составляет 100 % [25].

Использование ПЭТ-КТ для оценки первичного стадирования может быть оправдано при подозрении на регионарное и внелегочное отдаленное метастазирование, но при метастатическом поражении легких «золотым стандартом» остается динамическое наблюдение с помощью КТ ОГК.

Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в оценке ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию

При доказанной метастатической болезни или больших размерах первичного новообразования показана химиотерапия (ХТ). Ее применение на предоперационном этапе – неoadьювантная ХТ – дает явные преимущества в лечении таких пациентов. Гистопатологический ответ на химиотерапевтическое лечение коррелирует с низкой частотой местных рецидивов и более высокими показателями общей выживаемости [31]. Своевременная оценка эффективности неoadьювантной ХТ является ключевым моментом для выбора дальнейшей тактики ведения пациентов. Несколько исследований показали, что изменение размеров опухоли слабо коррелирует с посттерапевтическим опухолевым ответом. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours 1.1, RECIST 1.1) не учитывают кистозных изменений и кровотечения в опухолевой ткани, которые могут привести к увеличению размеров образования даже в случае истинного гистопатологического ответа на терапию [32, 33].

Динамическое МР-исследование с контрастированием в зависимости от скорости накопления и выведения контрастного вещества (кривые накопления/выведения) позволяет судить о наличии жизнеспособной опухолевой ткани после проведенного неoadьювантного

лечения [34]. Также определить эффект терапии и спланировать последующую тактику ведения пациента можно, проанализировав изменение метаболической активности в опухолевой ткани в процессе предоперационного лечения или после его завершения. M.R. Benz и соавт. провели проспективное исследование 56 пациентов с СМТ и пришли к выводу, что снижение SUV_{max} после 1 цикла неoadьювантной ХТ более чем на 35 % от исходного уровня может быть критерием раннего метаболического ответа с чувствительностью и специфичностью 100 и 67 % соответственно [35]. В другом исследовании была выявлена корреляция между исходным значением SUV_{max} и значением SUV_{max} после 3 циклов неoadьювантной ХТ. У пациентов со снижением гликолитической активности в опухолевой ткани (более чем на 40 % от первоначальных значений SUV_{max}) риск рецидива заболевания после комплексного лечения был ниже, чем у пациентов со снижением поглощения ^{18}F -ФДГ менее чем на 40 % [36]. В исследовании V. Evilevitch и соавт. уменьшение SUV_{max} после завершения терапии более чем на 60 % от исходного уровня считалось критерием гистопатологического ответа опухоли на неoadьювантное лечение. На основе данных ПЭТ/КТ можно более точно оценить ответ опухолевой ткани на лечение, чем при использовании критериев, основанных на изменении размеров опухоли (RECIST 1.1) [37]. Сравнение метаболической активности в опухолевой ткани на любом этапе предоперационной терапии может указывать на гистопатологический ответ, тем самым предоставляя возможность раннего определения группы пациентов, не ответивших на неoadьювантную ХТ, для своевременного изменения плана лечения.

Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в оценке местных рецидивов сарком мягких тканей

Частота выявления местных рецидивов СМТ варьирует от 6 до 25 % [38]. К гистологическим подтипам с повышенным риском возникновения локорегионарного рецидива относят ангиосаркому, лейомиосаркому и недифференцированную плеоморфную саркому [39]. Оценка местного статуса с помощью стандартных методов визуализации затруднена по причине наличия постоперационных/постлучевых изменений, которые достоверно неотличимы от рецидивирующей или остаточной опухолевой ткани. Визуальная и метаболическая оценки изображений ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ могут предоставить более полную информацию о состоянии рубцовых изменений [23]. В частности, в исследовании E. Pipekova ПЭТ-КТ показаны более высокие чувствительность (100 %) и специфичность (96 %) в выявлении местного рецидива по сравнению с КТ (чувствительность 97 %, специфичность 63 %) [40].

В исследовании A. Annovazzi с помощью ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ были выявлены 79 из 88 локорегионарных рецидивов заболевания и исключен местный рецидив у 19 из 25 пациентов, что было подтверждено морфологическим исследованием [26]. Однако ограничением данного метода является высокий показатель ложноположительных результатов, что обусловлено посттерапевтическим воспалением. Таким образом, при положительных результатах ПЭТ-КТ рекомендуется дальнейшее обследование пациента с включением в диагностический план прицельной биопсии [41].

Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в оценке общей и безрецидивной выживаемости пациентов с саркомами мягких тканей

Медиана общей выживаемости пациентов с метастатическими СМТ составляет в среднем 12 мес [42]. Большое внимание в настоящее время уделяют прогностическим факторам, влияющим на прогноз общей и безрецидивной выживаемости больных с мягкоткаными опухолями, главными из которых являются гистологический тип и подтип СМТ, локализация и размер опухоли, наличие регионарного, отдаленного метастазирования, локальных рецидивов и состояние края резекции. В нескольких работах было показано, что по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ можно прогнозировать выживаемость пациентов с СМТ. Вероятно, это связано с тем, что высокоагрессивные опухоли наиболее активно накапливают РФЛП, а это, в свою очередь, является прогностически значимым фактором [31]. В наблюдении H.M. Fuglø и соавт. общая 5-летняя выживаемость пациентов с $SUV_{max} > 10,00$ составила 33 %, с $SUV_{max} < 10,00$ – 81 % [25]. В отличие от SUV_{max} такие полуколичественные показатели гликолитической активности, как метаболический объем опухоли (metabolik tumor volume, MTV) и общий гликолиз опухоли (total lesion glycolysis, TLG), основаны на метаболизме всего объема опухолевого узла, могут более точно отображать состояние мягкотканного образования и, следовательно, являться дополнительными факторами, влияющими на выживаемость [43]. Ретроспективное исследование E.S. Choi и соавт. показало, что TLG с пороговым значением отсечки фона 250,0 является независимым и вторым по важности прогностическим фактором прогрессирования заболевания после наличия метастазов при постановке диагноза, при этом SUV_{max} и MTV не имели прогностической значимости [44]. Согласно данным S. Hong и соавт., значения объемных параметров первичной опухолевой ткани не являются предикторами выживаемости, возможно, из-за того, что в данное исследование вошли 87 % пациентов с некрозом опухоли. Выше было сказано, что обширный некроз в опухолевой ткани является признаком наиболее злокачественного течения заболевания

и предиктором низкой выживаемости пациентов с СМТ. В данном исследовании некроз опухоли привел к центральному гипометаболизму, что, возможно, снизило значения MTV и TLG [45]. Это не согласуется с данными K.J. Chang и соавт., согласно которым объемные полуколичественные показатели ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненной до лечения, коррелировали с общей выживаемостью пациентов. Значения $\text{SUV}_{\text{max}} < 6,10$, $\text{TLG} < 691,7$ и $\text{MTV} < 166,2 \text{ см}^3$ в первичной опухолевой ткани были связаны с большей продолжительностью жизни [46]. Следует отметить, что необходимы дальнейшие исследования корреляции между объемными полуколичественными показателями ПЭТ-КТ и прогнозом выживаемости у пациентов с СМТ.

Заключение

Данные о метаболической активности опухолевой ткани, полученные с помощью ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, включающие SUV_{max} , MTV и TLG, дают информацию о степени злокачественности опухоли, ее ответа на неoadьювантную ХТ, позволяют определить прогноз

общей выживаемости пациентов с СМТ и выявить больных с повышенным риском развития рецидивов и отдаленного метастазирования, которым необходимы более агрессивное лечение и тщательное наблюдение. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ, очень полезна при первичном стадировании при СМТ с высокой вероятностью метастазирования в кости и забрюшинное пространство, а также при саркомах с большим риском поражения ЛУ. Высокий уровень поглощения ^{18}F -ФДГ указывает на наиболее активный, т. е. наиболее злокачественный, участок опухолевой ткани, который лучше всего подходит для биопсии. Что касается динамического наблюдения на постоперационном этапе, повышенное значение SUV_{max} в рубцовой ткани может свидетельствовать о местном рецидиве заболевания. Тем не менее для определения клинической ценности ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при конкретном подтипе СМТ и необходимости использования гибридного метода визуализации в диагностическом плане у пациентов с ОМТ необходимы более крупные проспективные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rebecca L., Siegel M.H., Kimberly D. et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of “NMIC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.).
- Toro J.R., Travis L.B., Wu H.J. et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978–2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119(12):2922–30. DOI: 10.1002/ijc.22239
- Coindre J.M., Terrier P., Guillou L. et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas. *Cancer* 2001;91(10):1914–26. DOI: 10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1914::aid-cnrcr1214>3.0.co;2-3
- Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. *Практическая онкология* 2004;5:231–6.
Frank G.A. Problems of morphological classification and diagnosis of soft tissue tumors. *Practicheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2004;5:231–6. (In Russ.).
- Cates J.M.M. The AJCC 8th edition staging system for soft tissue sarcoma of the extremities or trunk: a cohort study of the SEER database. *J Natl Compr Cancer Netw* 2018;16(2):144–52. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7042
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных саркомой мягких тканей. Клинические рекомендации Общероссийского союза общественных объединений Ассоциации онкологов России. 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sarkoma_mjagkih_tkanej.pdf.
Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma. Clinical recommendations of the All-Russian Union of Public. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sarkoma_mjagkih_tkanej.pdf.
- Skytting B., Meis-Kindblom J.M., Larsson O. et al. Synovial sarcoma – identification of favorable and unfavorable histologic types: a Scandinavian sarcoma group study of 104 cases. *Acta Orthop Scand* 1999;70(6):543–54. DOI: 10.3109/17453679908997840
- Improving outcomes for people with sarcoma. Guidance NICE. 2006. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/csg9>.
- Nagano S., Yahiro Y., Yokouchi M. et al. Doppler ultrasound for diagnosis of soft tissue sarcoma: efficacy of ultrasound-based screening score. *Radiol Oncol* Mar 2015;49(2):135–40. DOI: 10.1515/raon-2015-0011
- Vibhakar A.M., Cassels J.A., Botchu R. et al. Imaging update on soft tissue sarcoma. *J Clin Orthop Trauma* 2021;22:101568. DOI: 10.1016/j.jcot.2021.101568
- Roberts C.C., Kransdorf M.J., Beaman F.D. et al. ACR appropriateness Criteria follow-up of malignant or aggressive musculoskeletal tumors. *J Am Coll Radiol* 2016;13(4):389–400. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.12.019
- Bar-Shalom R., Valdivia A.Y., Blaufox M.D. et al. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000;30(3):150–85. DOI: 10.1053/snuc.2000.7439
- Sarikaya I., Sarikaya A. Assessing PET parameters in oncologic ^{18}F -FDG studies. *J Nucl Med Technol* 2020;48(3):278–82. DOI:10.2967/jnmt.119.236109
- Younis M.H., Abu-Hijleh H.A., Aldahamsheh O.O. et al. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of primary bone and soft tissue sarcomas by ^{18}F -FDG-PET. *Med Princ Pract* 2020;29(5):465–72. DOI: 10.1159/000505651
- Chen L., Wu X., Ma X. et al. Prognostic value of ^{18}F -FDG PET-CT-based functional parameters in patients with soft tissue sarcoma: a meta-analysis. *Medicine* 2017;96(6):5913. DOI: 10.1097/MD.0000000000005913

17. Hui J.Y. Epidemiology and etiology of sarcomas. *Surgical clinics* 2016;96(5):901–14. DOI: 10.1016/j.suc.2016.05.005
18. Etchebehere E.C., Hobbs B.P., Milton D.R. et al. Assessing the role of ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis of soft tissue musculoskeletal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(5):860–70. DOI: 10.1007/s00259-015-3242-z
19. Macpherson R.E., Pratap S., Tyrrell H. et al. Retrospective audit of 957 consecutive ¹⁸F-FDG PET-CT scans compared to CT and MRI in 493 patients with different histological subtypes of bone and soft tissue sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2018;8:9. DOI:10.1186/s13569-018-0095-9
20. Rakheja R., Makis W., Skamene S. et al. Correlating metabolic activity on ¹⁸F-FDG PET/CT with histopathologic characteristics of osseous and soft-tissue sarcomas: a retrospective review of 136 patients. *Am J Roentgenol* 2012;198(6):1409–16. DOI:10.2214/ajr.11.7560
21. Katal S., Gholamrezanezhad A., Kessler M. et al. PET in the diagnostic management of soft tissue sarcomas of musculoskeletal origin. *PET Clin* 2018;13(4):609–21. DOI:10.1016/j.pcpet.2018.05.011
22. Schulte M., Brecht-Krauss D., Hamer B. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumors: is noninvasive determination of biological activity possible? *Eur J Nucl Med* 1999;26(6):599–605. DOI: 10.1007/s002590050427
23. Gabriel M., Rubello D. ¹⁸F-FDG PET-CT in soft tissue sarcomas. *Nucl Med Commun* 2015;37(1):3–8. DOI:10.1097/mnm.0000000000000407
24. Hain S.F., O'Doherty M.J., Bingham J. et al. Can FDG PET be used to successfully direct preoperative biopsy of soft tissue tumours? *Nucl Med Commun* 2003;24(11):1139–43. DOI: 10.1097/00006231-200311000-00003
25. Fuglø H.M., Jørgensen S.M., Loft A. et al. The diagnostic and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(9):1416–24. DOI: 10.1007/s00259-012-2159-z
26. Annovazzi A., Rea S., Zoccali C. et al. Diagnostic and clinical impact of ¹⁸F-FDG PET/CT in staging and restaging soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk: mono-institutional retrospective study of a sarcoma referral center. *J Clin Med* 2020;9(8):2549. DOI: 10.3390/jcm9082549
27. Noebauer-Huhmann I.M., Weber M.A., Lalam R.K. et al. Soft tissue tumors in adults: ESSR-approved guidelines for diagnostic imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015;19(5):475–82. DOI: 10.1055/s-0035-1569251
28. Roberge D., Vakilian S., Alabed Y.Z. et al. FDG PET/CT in initial staging of adult soft-tissue sarcoma. *Sarcoma* 2012;2012:960194. DOI:10.1155/2012/960194
29. Hagi T., Nakamura T., Sugino et al. Is FDG-PET/CT useful for diagnosing pulmonary metastasis in patients with soft tissue sarcoma? *Anticancer Res* 2018;38(6):3635–9. DOI: 10.21873/anticancer.12638
30. Keung E.Z., Chiang Y.J., Voss R.K. et al. Defining the incidence and clinical significance of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(1):170–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.11.014
31. Lim H.J., Johnny Ong C.A., Tan J.W. et al. Utility of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in the evaluation of sarcomas: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;143:1–13. DOI:10.1016/j.critrevonc.2019.07.002
32. Tanaka K., Ogawa G., Mizusawa J. et al. Prospective comparison of various radiological response criteria and pathological response to preoperative chemotherapy and survival in operable high-grade soft tissue sarcomas in the Japan Clinical Oncology Group study JCOG0304. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):1–8. DOI: 10.1186/s12957-018-1462-y
33. Gui C., Morris C.D., Meyer C.F. et al. Characterization and predictive value of volume changes of extremity and pelvis soft tissue sarcomas during radiation therapy prior to definitive wide excision. *Radiat Oncol J* 2019;37(2):117–26. DOI: 10.3857/roj.2018.00549
34. Блудов А.Б., Замогильная Я.А., Неред А.С. и др. Основы методики контрастной МРТ в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных с саркомами костей и мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2011;4:41–50. Bludov A.B., Zamogilnaya Ya.A., Nered A.S. et al. Basic principles of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of the preoperative chemotherapy in patients with bone and soft tissue sarcomas. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2011(4):41–50. (In Russ.).
35. Benz M.R., Czernin J., Allen-Auerbach M.S. et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clinic Cancer Res* 2009;15(8):2856–63. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-2537
36. Schuetz S.M., Rubin B.P., Vernon C. et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103(2):339–48. DOI: 10.1002/cncr.20769.
37. Evilevitch V., Weber W.A., Tap W.D. et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008;14(3):715–20. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-1762
38. Ezuddin N.S., Pretell-Mazzini J., Yehieli R.L. et al. Local recurrence of soft-tissue sarcoma: issues in imaging surveillance strategy. *Skeletal Radiol* 2018;47(12):1595–606. DOI: 10.1007/s00256-018-2965-x
39. Benz M.R., Crompton J.G., Harder D. PET/CT variants and pitfalls in bone and soft tissue sarcoma. *Semin Nucl Med* 2021;51(6):584–92. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2021.06.009.
40. Piperkova E., Mikhaeil M., Mousavi A. et al. Impact of PET and CT in PET/CT studies for staging and evaluating treatment response in bone and soft tissue sarcomas. *Clin Nucl Med* 2009;34(3):146–50. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181966f9d
41. Ibraheem A.L., Buck A.K., Benz M.R. et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of recurrent bone and soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013;119(6):1227–34. DOI: 10.1002/cncr.27866
42. Ranieri G., Mammi M., Donato E. Pazopanib a tyrosine kinase inhibitor with strong anti-angiogenic activity: a new treatment for metastatic soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89(2):322–39. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.012
43. Larson S.M., Erdi Y., Akhurst T. et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999;2(3):159–71. DOI: 10.1016/s1095-0397(99)00016-3
44. Choi E.S., Ha S.G., Kim H.S. et al. Total lesion glycolysis by ¹⁸F-FDG PET/CT is a reliable predictor of prognosis in soft-tissue sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(12):1836–42. DOI: 10.1007/s00259-013-2511-y
45. Hong S., Lee S.E., Choi Y.L. et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with soft tissue sarcoma: comparisons between metabolic parameters. *Skeletal Radiology* 2014;43(5):641–8. DOI:10.1007/s00256-014-1832-7
46. Chang K.J., Lim I., Park J.Y. et al. The role of ¹⁸F-FDG PET/CT as a prognostic factor in patients with synovial sarcoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49(1):33–41. DOI: 10.1007/s13139-014-0301-5

Вклад авторов

Е.С. Королева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.И. Пронин, А.И. Михайлов, А.А. Оджарова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование;
Е.А. Сушенцов, Б.Ю. Бохян, А.С. Крылов: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Authors' contribution

E.S. Koroleva: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing;
A.I. Pronin, A.I. Mikhailov, A.A. Odzharova: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, editing;
E.A. Sushentsov, B.Y. Bokhyan, A.S. Krylov: review of publications on the topic of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Королева / E.S. Koroleva: <https://orcid.org/0000-0002-2416-9826>
А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>
А.И. Михайлов / A.I. Mikhailov: <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>
А.А. Оджарова / A.A. Odzharova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>
Е.А. Сушенцов / E.A. Sushentsov: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>
Б.Ю. Бохян / B.Y. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-1396-3434>
А.С. Крылов / A.S. Krylov: <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 12.09.2022. **Принята к публикации:** 10.10.2022.

Article submitted: 12.09.2022. **Accepted for publication:** 10.10.2022.

V Юбилейный международный форум онкологии и радиотерапии

19–23 сентября 2022 г. в Москве состоялся V Юбилейный международный форум онкологии и радиотерапии ForLife – знаковое событие для специалистов, чья профессиональная деятельность связана с оказанием помощи онкологическим пациентам.

«В век прорывных технологий и впечатляющих открытий особую роль приобретает тесное профессиональное общение в кругу друзей и единомышленников, ведь онкологические заболевания по-прежнему остаются проблемой глобального масштаба. Практически во всех странах число онкологических больных бьет все рекорды, а согласно статистике Всемирной организации здравоохранения к 2040 г. онкозаболеваемость будет выше еще на 47 %. Это серьезный вызов для нашей службы, требующий максимального объединения усилий, получения новых знаний и повышения уровня подготовки в непрерывном режиме», — отметил генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, президент Ассоциации онкологов России, академик РАН Андрей Дмитриевич Каприн.



Директор НМИЦ радиологии Минздрава России академик РАН Андрей Дмитриевич Каприн приветствует участников форума

В рамках форума прошло торжественное вручение премии им. академика А.И. Савицкого, учрежденной в знак признания выдающихся заслуг медицинских специалистов, лечебных учреждений и общественных организаций в борьбе с онкологическими заболеваниями.

В номинации «Хирург года» победу одержала Оксана Александровна Саприна (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Победителем в номинации «Химиотерапевт года» стала Татьяна Дмитриевна Барболина (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина).



Номинанты премии им. академика А.И. Савицкого в номинации «Хирург года»

В номинации «Радиотерапевт года» победила Екатерина Валерьевна Федорова, в номинации «Онкогематолог года» — Любовь Саттаровна Аль-Ради.

Победителем в номинации «Диагност года» стала Елена Николаевна Ежова, «Молодой онколог года» — Дмитрий Дмитриевич Кудрявцев, «Медицинская сестра года» — Валерия Викторовна Ткачук.

В номинации «Научно-образовательный проект года» победил проект Самарского государственного медицинского университета Минздрава России, в номинации «Социальный проект» — Казанский государственный медицинский университет и Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан, в номинации «Проект года» — НМИЦ гематологии Минздрава России.

Еще одним важным событием стали VI Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Современные методы диагностики и лечения в онкологии», участники которых обсудили перспективы использования высоких технологий во врачебной практике и пути решения проблемы поздней постановки диагноза и несвоевременного начала терапии.

Впервые были проведены дискуссии и обучающие семинары по эпидемиологии и профилактике рака, фармакоэкономике в онкологии, молекулярной диагностике и иммунотерапии, реабилитации и паллиа-

тивной медицине, психологии, офтальмоонкологии и правовым аспектам в онкологии.

В формате узкотематических конгрессов 22 сентября 2022 г. состоялась секция «Саркомы костей и мягких тканей» с участием Восточно-Европейской группы по изучению сарком (European Sarcoma Group, EESG), на которой видные деятели российской онкологии и иностранные спикеры обсудили ключевые аспекты профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при опухолях костей и мягких тканей.



Председатели секции «Саркомы костей и мягких тканей» (слева направо): проф. А.Н. Махсон, проф. Г.И. Гафтон, академик РАН М.Д. Алиев, д.м.н. А.В. Бухаров

В конференции приняли участие специалисты разных специальностей: онкологи, нейрохирурги, радиологи, рентгенологи, генетики, детские онкологи, занимающиеся опухолями костей и мягких тканей. Гости

прибыли со всех регионов России, а также из стран ближнего зарубежья – Узбекистана, Казахстана, Таджикистана, Азербайджана, Армении.

На научной сессии обсуждались вопросы эпидемиологии опухолей костей и мягких тканей в республиках, лучевой и морфологической диагностики, современных методов хирургического лечения сарком различных локализаций, в том числе с применением аддитивных технологий, аспекты лучевой терапии, стереотаксической радиохирургии, а также подходы к лечению опухолей опорно-двигательного аппарата.

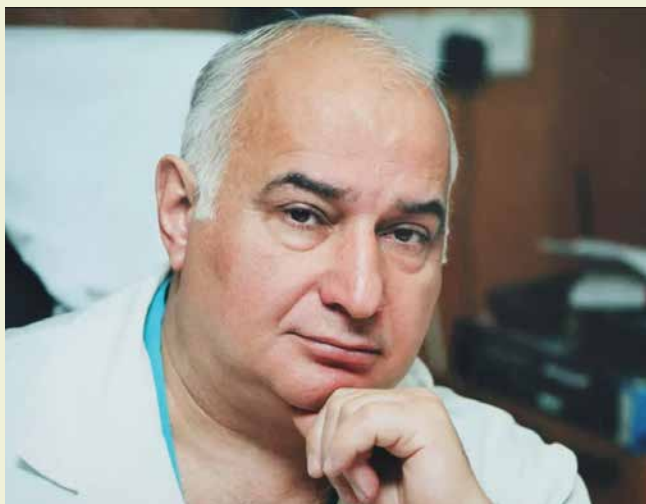
В рамках заседания EESG объявлен старт проекта по разработке клинических рекомендаций по лечению доброкачественных опухолей костей.



Участники конференции

Академику Михаилу Ивановичу Давыдову — 75 лет!

11 октября 2022 г. исполнилось 75 лет выдающемуся хирургу, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, профессору Михаилу Ивановичу Давыдову.



М.И. Давыдов родился 11 октября 1947 г. в городе Конотопе Сумской области Украинской ССР. Учился в Киевском Суворовском военном училище и после его окончания был призван на службу в Воздушно-десантные войска. Михаил Иванович еще в детстве отличался сильным характером и лидерскими качествами. В школе и армии он профессионально занимался спортом и стал мастером спорта СССР по боксу. Сразу после окончания срочной службы М.И. Давыдов решил, что будет врачом, и поступил в Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. Уже на первых курсах у него возник интерес к хирургии, он стал лаборантом кафедры оперативной хирургии.

Вся профессиональная жизнь М.И. Давыдова связана с Российским онкологическим научным центром (ныне — НМИЦ им Н.Н. Блохина Минздрава России). Он прошел путь от ординатора до директора. Свою трудовую деятельность М.И. Давыдов начал, когда центр возглавлял академик Николай Николаевич Блохин, которого он считает своим учителем. Это было время активных творческих поисков и новаторских прорывов в медицинской науке.

В 1980 г. М.И. Давыдов защитил кандидатскую диссертацию по теме «Комбинированные резекции и гастрэктомии при раке проксимального отдела желудка». В 1986 г. он стал ведущим научным сотрудником торакального отделения. В 1988 г. М.И. Давыдов

защитил докторскую диссертацию по теме «Одномоментные операции в комбинированном и хирургическом лечении рака пищевода». В этом же году он стал профессором и руководителем хирургического отделения торакоабдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии, а в 1992 г. — заместителем директора онкологического научного центра по научной работе и директором НИИ клинической онкологии.

Созданная Н.Н. Блохиным школа заложила основу для стремительного и мощного развития онкологии, начавшегося в 2001 г., в период, когда центр возглавил Михаил Иванович Давыдов. За 16 лет его руководства это учреждение стало одним из лучших не только в России, но и в Европе. Направления его деятельности включают все основные проблемы современной онкологии. Под руководством М.И. Давыдова центр получил мировое признание, а научные и клинические исследования, которые проводятся российскими учеными, высоко оцениваются зарубежными коллегами. В стенах Российского онкологического центра проведены тысячи уникальных операций, которые и по сей день выполняются только в этом учреждении. Большая часть из них осуществлена академиком М.И. Давыдовом.

М.И. Давыдов — один из ведущих мировых специалистов в области торакоабдоминальной онкологии, первоклассный клиницист, по оценкам международных экспертов, он входит в пятерку лучших хирургов мира. За свою жизнь Михаил Иванович сделал более 20 тыс. операций. Его считают первопроходцем в хирургии: многие из проведенных им операций новаторские, до него их не делали ни в нашей стране, ни в мире. М.И. Давыдов разработал новые и усовершенствовал существующие методы оперативного лечения опухолей легкого, пищевода, желудка и средостения.

М.И. Давыдов разрабатывал приоритетные направления фундаментальных медицинских исследований в онкологии. Его исследования в области физиологии и онкологии посвящены созданию новых методов диагностики и лечения различных патологий. М.И. Давыдов является основоположником современной клинической школы врачей и школы торакоабдоминальной хирургии, которая по сей день служит основой для развития хирургических и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей грудной и брюшной полостей. Широко известны его принципиально

новые научные исследования закономерностей развития и метастазирования рака пищевода, желудка и легкого, прогностического значения биомолекулярных маркеров, характеризующих апоптоз и пролиферацию, а также цикл клинико-экспериментальных работ в области иммунотерапии рака.

М.И. Давыдов – инициатор и организатор широкой образовательной программы послевузовского образования. Долгое время он был заведующим кафедрой онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Научная и практическая деятельность М.И. Давыдова посвящена разработке новых и совершенствованию существующих методов оперативного лечения опухолей легких, трахеи, бронхов, средостения, пищевода, желудка, поджелудочной железы и почек. М.И. Давыдов внедрил в клиническую практику метод расширенных хирургических вмешательств при раке желудка. Разработанная им техника позволяет при проведении операций по удалению злокачественных новообразований III–IV стадии одновременно максимально убрать метастазы.

М.И. Давыдов первым в онкохирургии стал проводить операции с пластикой полой вены, легочной артерии и аорты. Он разработал метод комбинированной резекции пищевода с циркулярной резекцией и пластикой трахеи при раке пищевода, осложненном пищеводно-трахеальным свищом. М.И. Давыдов – один из первых авторов методики хирургического лечения пациентов с опухолями верхней апертуры торакса и серьезными сопутствующими заболеваниями.

М.И. Давыдов создал принципиально новую методику внутривенных желудочно-пищеводных и пищеводно-кишечных анастомозов, которая отличается оригинальностью технического выполнения, абсолютной безопасностью и высокой физиологичностью. Также он разработал оперативные вмешательства с использованием медиастинальной и ретроперитонеальной лимфодиссекции, которые улучшили результаты лечения рака пищевода, легкого, желудка, обогатил арсенал бронхо- и ангио-бронхопластической хирургии.

М.И. Давыдов впервые разработал 3-зональные операции с выполнением абдомино-медиастинальной и шейно-надключичной лимфодиссекции, что позволило повысить радикализм хирургического и комбинированного методов лечения злокачественных опухолей пищевода. Под непосредственным руководством ученого в клиническую практику были внедрены расширенные операции при раке желудка и эффективно решены вопросы хирургического лечения осложненного рака желудка.

Блестящая хирургическая техника – одно из главных профессиональных качеств этого выдающегося специалиста. По мнению М.И. Давыдова, при выполнении любой операции хирургу следует неукоснительно

соблюдать принципы онкологической адекватности, рациональной тактики, максимальной безопасности и высокой функциональности. Михаил Иванович всегда был и остается сторонником активного подхода к лечению онкохирургических больных. Ярким примером такого подхода является созданный им алгоритм обследования и выбора оперативной тактики последовательного вмешательства у пациентов с сочетанной онкологической и сосудистой патологией. М.И. Давыдов первым в отечественной онкохирургии стал решать вопрос о выполнении неклассифицируемых высокоагрессивных операций с пластикой магистральных сосудов (аорты и ее ветвей, полых вен, легочной артерии). Он разработал методики расширенных оперативных вмешательств при распространенном раке почки, осложненном тромбозом полой вены. Академик М.И. Давыдов внедрил технологию, связанную с удалением массивных опухолевых тромбов из нижней полой вены и правого предсердия, разработал методику магистральной сосудистой пластики, в том числе после экстирпации облитерированной опухолевым тромбом нижней полой вены. Этот подход позволил в значительной степени улучшить результаты лечения и качество жизни больных.

Многогранный талант М.И. Давыдова как клинициста и виртуозного хирурга проявился и в совершенствовании метода хирургии неорганных забрюшинных опухолей и опухолей надпочечника. Многолетнее успешное применение таких операций в клинической практике и их эффективность доказывают выдающиеся способности Михаила Ивановича.

Особое место в профессиональной деятельности М.И. Давыдова занимает развитие реконструктивно-пластической хирургии в онкологии. Под его руководством были разработаны и усовершенствованы методы предоперационной подготовки и послеоперационного интенсивного ведения онкологических больных торако-абдоминального профиля. М.И. Давыдов внедрил в клиническую практику методики предоперационной системной и внутриартериальной регионарной хирургии. В его исследованиях большое внимание уделяется разработке методических аспектов и показаний к хирургическому и комбинированному лечению опухолей верхней апертуры.

Новые хирургические технологии, предложенные М.И. Давыдовым, основанные на изучении закономерностей физиологии и патологии при злокачественных опухолях, позволили значительно улучшить результаты лечения и повысить качество жизни онкологических больных. Разработанные им уникальные методы ведения операций сейчас используются во всем мире, в том числе в лучших зарубежных клиниках.

Хирургический талант и выдающиеся способности Михаила Ивановича Давыдова нашли применение и в детской онкологии. Он не раз спасал жизни малень-

ких пациентов НИИ детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

За выдающиеся научные достижения в 1999 г. М.И. Давыдов избран член-корреспондентом РАМН, а позже — в 2003 г. — академиком РАМН. С 2006 по 2011 г. Михаил Иванович был президентом РАМН. В этот период своей деятельности он являлся инициатором и автором проектов, направленных на решение важных задач российского здравоохранения, а также социально-экономических вопросов. На протяжении своей профессиональной деятельности М.И. Давыдов всегда отстаивал конституционное право граждан России на бесплатную, доступную, квалифицированную медицинскую помощь. По его мнению, к ключевым проблемам отечественной онкологии, требующим незамедлительного решения, относятся доступность онкологической, лекарственной и высокотехнологичной медицинской помощи на всей территории России, ликвидация дефицита профессиональных кадров, создание единого канцер-регистра, разработка и внедрение скрининговых программ для раннего выявления онкологических заболеваний, единых стандартов лечения больных со злокачественными новообразованиями, контроль за качеством оказания медицинских услуг. Он отстаивал четкую позицию в отношении построения системы онкологической службы в стране и предпринимал шаги по реализации приоритетных национальных проектов в российском здравоохранении. М.И. Давыдову принадлежит идея создания Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями, которая была принята Правительством РФ.

Несколько лет М.И. Давыдов был главным внештатным онкологом Минздрава России, главой Ассоциации онкологов России и Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгено радиологии стран СНГ и Евразии, главным онкологом Медицинского центра Управления делами Президента РФ, членом президиума Московского онкологического общества, сопредседателем общественного движения «Равное право на жизнь».

Многoletняя плодотворная научная, клиническая, организационная работа М.И. Давыдова, его огромный вклад в российскую медицинскую науку отмечены высокими наградами. В 1997 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ», в 2001 г. он стал лауреатом Государственной премии в области науки и техники за цикл работ «Хирургическое лечение сочетанных сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний». Также ему присуждена премия имени Т.И. Ерошевского за лучшую медицинскую работу в области медицинской геронтологии и гериатрии. В 2002 г. М.И. Давыдов награжден орденом Почета, в 2003 г. ему присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники за цикл работ «Разработка

и реализация современной стратегии и хирургической реабилитации больных в онкопроктологии».

В 2006 г. М.И. Давыдов награжден Золотой медалью имени Б.В. Петровского «Выдающемуся хирургу мира» за большой вклад в развитие онкологии, а также памятной медалью «50 лет НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН» за большой личный вклад в развитие хирургии сердца и сосудов. В 2007 г. ему присвоен орден «За заслуги перед Республикой Башкортостан» за выдающиеся заслуги в области медицины и в деле укрепления мира, дружбы и сотрудничества между Россией и Республикой Башкортостан. В 2008 г. М.И. Давыдов стал лауреатом премии «Триумф — наука» (в номинации «Науки о жизни, медицина»). В 2009 г. он награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени за особый вклад в развитие украинско-российских взаимоотношений в области медицины, плодотворную научную и практическую деятельность, в 2010 г. — орденом «За честь, доблесть, созидание, милосердие» и дипломом международной премии «Профессия — жизнь» в номинации «За выдающийся вклад в развитие клинической медицины в области онкологии» орденом «Звезда экономики России», в 2011 г. — Золотой медалью им. А.Н. Бакулева, дипломом и премией им. А.Н. Бакулева «За выдающиеся достижения в онкологии и новаторские работы в лечении интерактивной (сердечно-сосудистой) патологии». В 2012 г. решением мэрии Тбилиси академику М.И. Давыдову присвоено звание «Почетный гражданин города Тбилиси» за особый вклад в развитие российско-грузинских взаимоотношений в области медицины, организацию и развитие онкологической службы Грузии, подготовку высококвалифицированных врачей-онкологов, плодотворную научную и практическую деятельность.

В 2013—2017 гг. М.И. Давыдов был членом Президиума РАН, избирался членом бюро Отделения физиологических наук РАН, членом Формулярного комитета РАМН. В 2013 г. Михаил Иванович стал почетным членом Академии художеств России, в 2014 г. — лауреатом российской премии Людвиг Нобеля. В 2015 г. избран почетным доктором Института экспериментальной медицины за выдающиеся достижения в онкологии. М.И. Давыдов — член Международной коллегии хирургов, Американского и Европейского онкологических обществ, Нью-Йоркской академии наук, международного консорциума по изучению рака легкого и почки, опухолей верхних дыхательных и пищеварительных органов, а также международного консорциума по изучению генома злокачественных опухолей. С 2017 г. он возглавляет направление «онкология» в Группе компаний «Медси».

М.И. Давыдов создал школу хирургов-онкологов, занимающихся вопросами уточнения диагностики и совершенствования лечения злокачественных опухолей. Под его руководством защищены более 100 канди-

датских и 70 докторских диссертаций, созданы 6 научно-методических фильмов: «Рак легкого», «Хирургическое пособие при раке пищевода с формированием свищей», «Успехи и неудачи молекулярной хирургии рака легкого» и др. М.И. Давыдов является автором и соавтором более 1000 научных работ, включая 34 монографии и 9 научно-методических фильмов, 20 изобретений и рационализаторских предложений.

Михаил Иванович Давыдов – выдающийся врач, клиницист, высококвалифицированный хирург-онколог, профессионал, новатор, широко образованный ученый

и требовательный, принципиальный организатор. Он пользуется непререкаемым авторитетом как среди своих коллег, так и в медицинских кругах России и у мировых экспертов в области онкологии. Многолетний самоотверженный труд на благо онкологических пациентов, умение увлекать единомышленников личным примером беззаветного служения людям и отечественной медицинской науке, постоянная готовность оказать помощь снизили Михаилу Ивановичу Давыдову огромное уважение коллег, сотрудников и учеников, безграничную любовь и благодарность больных.

Редакция журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» и коллектив Восточно-Европейской группы по изучению сарком сердечно поздравляют Михаила Ивановича Давыдова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в работе!

Академику Ахлиману Тапдыговичу Амирасланову — 75 лет!

17 ноября 2022 г. исполнилось 75 лет академику Национальной академии наук (НАН) Азербайджана, иностранному члену РАН Ахлиману Тапдыговичу Амирасланову.



В 1974 г. А.Т. Амирасланов поступил в аспирантуру Всесоюзного онкологического научного центра (ВОНЦ) при Академии медицинских наук (АМН) СССР (отделение общей онкологии под руководством академика Н.Н. Трапезникова). В 1977 г. он досрочно защитил кандидатскую диссертацию по теме «Реабилитация больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей нижних конечностей», и ему была присвоена ученая степень кандидата медицинских наук.

Более 20 лет А.Т. Амирасланов проработал в стенах онкологического центра: с 1977 г. занимал должность младшего научного сотрудника в отделении общей онкологии, с 1981 г. — старшего научного сотрудника того же отделения, а с 1984 г. — главного научного сотрудника ВОНЦ АМН СССР.

В 70–80-е годы XX в. руководил Всесоюзной школой по реабилитации и лечению больных с опухолями опорно-двигательного аппарата и неоднократно был

награжден золотыми медалями на Выставке достижений народного хозяйства СССР. Успешно продолжив научные поиски, в 1984 г., в возрасте 36 лет, ученый защитил докторскую диссертацию на тему «Комплексное лечение больных остеогенной саркомой».

В 1985 г. плодотворная деятельность А.Т. Амирасланова нашла отражение в оригинальной монографии «Саркомы костей», за которую он получил премию АМН СССР им. Н.Н. Петрова. В 1986 г. стал лауреатом Государственной премии СССР в области науки и техники за научно-технологический цикл работ по теме «Разработка методов лечения онкологических больных и их применение в клинической практике».

В 1989 г. А.Т. Амирасланов стал профессором. Он продолжал работать в ВОНЦ до 1992 г. За период деятельности в Москве Ахлиман Тапдыгович стал научным руководителем 12 кандидатов и 5 докторов медицинских наук. В 1991 г. академик А.Т. Амирасланов за подготовку высококвалифицированных медицинских кадров, а также за заслуги в развитии медицинской науки и здравоохранения был удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Азербайджана».

В 1992 г. А.Т. Амирасланов переезжает в Баку и начинает свою деятельность в качестве ректора Азербайджанского медицинского университета им. Н. Нариманова. Он проработал в этой должности 23 года. Именно в период его ректорства в Азербайджанском медицинском университете были осуществлены важные реформы: значительно усовершенствована работа по подготовке высококвалифицированных медицинских кадров, созданы онкологическая, стоматологическая, терапевтическая и хирургическая клиники, применена кредитная система, университет присоединился к Болонской системе образования. А.Т. Амирасланов заложил основы новых проектов, усовершенствовал подготовку кадров.

С 1993 г. А.Т. Амирасланов руководит кафедрой онкологии и в то же время является директором онкологической клиники Азербайджанского медицинского университета. Неоднократно избирался в Национальное собрание Азербайджана (Милли Меджлис) и в настоящее время является председателем Комитета по здравоохранению.

Академик А.Т. Амирасланов — блестящий врач, сохранивший жизнь тысячам онкологических пациентов,



Академик М.И. Давыдов вручает А.Т. Амирасланову Золотую медаль им. Н.Н. Блохина. 2016 г.

превративший ремесло хирурга в искусство. Он является автором около 500 научных работ, в том числе 18 монографий, 16 изобретений и рационализаторских предложений, 31 учебника, учебных и методических пособий. Большинство его работ изданы во многих странах мира авторитетных журналах и сборниках.

Академик А.Т. Амирасланов уделяет особое внимание связям с Россией и странами СНГ. Является членом Восточно-Европейской группы по изучению сарком с момента ее основания (2009 г.). Входит в редакционный совет журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи». Регулярно принимает участие в международных научных мероприятиях.

Академик А.Т. Амирасланов является членом Всемирной ассоциации ортопедов-травматологов и онкологов, обществ онкологов Греции, Чехии и Венгрии, Европейской ассоциации органосохраняющей хирургии (ISOLS), действительным членом НАН Азербайджана, Российской академии естественных наук, Российской академии наук, Польской академии наук и Американского клинического общества онкологии.

Гуманность, заботливость, доброжелательность и патриотизм ученого были высоко оценены народом и руководством Азербайджана. Академик А.Т. Амирасланов в 2000 г. награжден орденом «Шохрат» («Слава») Азербайджанской Республики, в 2001 г. по рекомендации академика Н.Н. Трапезникова стал иностранным членом РАМН и НАН Азербайджана, а в 2006 г. — членом президиума Комитета ЮНЕСКО по биоэтике, этике научных знаний и технологий. Также Ахлиман Тапдыгович является экспертом ЮНЕСКО. В 2007 г. академик А.Т. Амирасланов был удостоен Золотой медали им. Н.Н. Блохина. В 2011 г. он стал действительным членом Европейского общества медицинской онкологии. 18 июля 2014 г. Указом Президента Азербайджанской Республики А.Т. Амирасланов избран членом Попечительского совета фонда «Знание» при Президенте, 25 ноября 2015 г. — председателем Комитета здравоохранения Милли Меджлиса Азербайджанской Республики, а 29 июня 2016 г. — председателем Азербайджанского национального комитета по биоэтике, науке и этике технологий ЮНЕСКО.

Уважаемый Ахлиман Тапдыгович!

Примите сердечные поздравления в связи с 75-летним юбилеем.

Желаем крепкого здоровья, успехов в профессиональной деятельности и творчестве и благополучия Вам и Вашим близким, а также дальнейшей созидательной работы!

С уважением, редакция журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» и коллектив Восточно-Европейской группы по изучению сарком

Академику Евгению Лхамациреновичу Чойнзонову – 70 лет!

14 декабря 2022 г. исполнилось 70 лет известному отечественному ученому-клиницисту, директору НИИ онкологии Томского НИМЦ, д.м.н., профессору, академику РАН Евгению Лхамациреновичу Чойнзонову.



После окончания лечебного факультета Томского медицинского института, клинической ординатуры на кафедре оториноларингологии Е.Л. Чойнзонов был приглашен в Сибирский филиал Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР на должность младшего научного сотрудника отделения опухолей головы и шеи. В 1984 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение больных раком полости рта и его влияние на показатели системы иммунитета» и стал старшим научным сотрудником центра. После защиты в 1995 г. докторской диссертации на тему «Рак верхних отделов дыхательного и пищеварительного трактов (эпидемиологические и иммуновирологические аспекты, оценка эффективности лечения)» Е.Л. Чойнзонов становится ведущим научным сотрудником отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии.

В 2002 г. Евгению Лхамациреновичу присвоено звание профессора по специальности «онкология». В этом же году он стал директором НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН. С 2004 г. Е.Л. Чойнзонов заведует отделением опухолей головы и шеи этого института. В 2005 г. он избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «онкология», а в 2011 г. — академиком РАМН. С 2002 по 30 июня 2016 г. Е.Л. Чойнзонов

был директором Томского НИИ онкологии, с 1 июля 2016 по 14 декабря 2018 г. — директором Томского национального исследовательского медицинского центра (НИМЦ). С 19 декабря 2018 г. по сей день он занимает должность директора НИИ онкологии Томского НИМЦ. Возглавляемый им ранее Томский национальный исследовательский медицинский центр сегодня является одним из самых крупных и авторитетных научных учреждений медицинского профиля в России, интегрированных в мировое научное пространство в таких областях, как онкология, кардиология, детская кардиология, медицинская генетика, фармакология, психиатрия, акушерство и гинекология.

Основные направления научной деятельности Е.Л. Чойнзонова связаны с разработкой методов ранней диагностики, органосохраняющего и реконструктивно-пластического хирургического лечения, комбинированной терапии, реабилитации больных со злокачественными новообразованиями области головы и шеи с изучением механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии. С целью повышения эффективности лечения и функциональных результатов у пациентов с опухолями челюстно-лицевой области и гортани Евгений Лхамациренович разработал и внедрил в клиническую практику оригинальные хирургические операции с использованием одномоментного замещения послеоперационных дефектов эндопротезами из пористого никелида титана и микрохирургической ауто-трансплантации тканей. Чойнзонов предложил новые подходы к лечению рака щитовидной, околоушной желез, полости носа и околоносовых пазух на основе органосохраняющих операций в сочетании с интраоперационной электронной и дистанционной нейтронной терапией, а также разработал современные подходы к восстановлению голосообразующей функции у больных после комбинированной терапии злокачественных новообразований гортани, органов полости рта и ротоглотки, при парезах и параличах гортани с применением биологической обратной связи на основе математического моделирования. Он создал оригинальную программу комбинированного лечения пациентов с раком гортани и гортаноглотки, полости рта и ротоглотки с использованием противоопухолевой химиотерапии и фотонной терапии в режиме мультифракционирования дозы.

Академик РАН Е.Л. Чойнзон — крупный ученый, хирург-онколог высшей категории, успешно развивающий перспективные направления, связанные с фундаментальными аспектами патогенеза опухолей и трансляции достижений в медицинскую практику. Под его руководством проведены широкомасштабные эпидемиологические исследования в Сибири и на Дальнем Востоке, подготовлены практические рекомендации по выявлению риска и профилактике злокачественных новообразований с учетом территориальной и этнической гетерогенности населения региона. Е.Л. Чойнзон получил приоритетные фундаментальные данные, открывающие перспективы разработки инновационных подходов в персонализированной терапии онкологических больных. Фундаментальные проблемы, разрабатываемые под его руководством, касаются изучения роли иммунной системы и онкогенных вирусов в генезе опухолевого роста. В процессе изучения эндогенных и экзогенных этиологических факторов рака получены приоритетные данные о вовлечении вирусов папилломы человека в формирование опухолей головы и шеи, а также о влиянии полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков на риск возникновения рака гортани. Благодаря исследованиям Е.Л. Чойнзона получены новые сведения о механизмах формирования резистентности опухолевых клеток к свободно-радикальному повреждению, выявлены клинико-эпидемиологические особенности первично-множественных опухолей головы и шеи.

Будучи одним из ведущих онкологов России, Евгений Лхамцыренович является главным редактором «Сибирского онкологического журнала», членом редколлегии журналов «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «Вопросы онкологии», «Онкохирургия», «Опухоли головы и шеи», «Бюллетень СО РАМН», членом редакционных советов журналов «Annals of Oncology. Новые подходы в онкологии», «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», «Бюллетень сибирской медицины», «Сибирский медицинский журнал», а также представителем РФ в Международной федерации специалистов по опухолям головы и шеи (International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, IFHNOS, США) и Евразийском сообществе специалистов по опухолям головы и шеи (EASHNO).

Е.Л. Чойнзон является автором более 1000 печатных трудов, в том числе 30 монографий, 1 пособия для врачей, 1 методического пособия, 13 клинических рекомендаций, 337 статей в российских и зарубежных периодических изданиях. Имеет 53 патента на изобретения и 25 свидетельств о государственной регистрации программных продуктов, 5 лицензионных соглашений. Под его руководством выполнены и защищены 16 докторских диссертаций и 21 кандидатская.

Многолетняя плодотворная научная, научно-организаторская и педагогическая деятельность Евгения Лхамцыреновича получила высокую оценку и признание. За вклад в развитие онкологии он награжден нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения» (2004), юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), Почетной грамотой Государственной думы Томской области (2004), Почетной медалью Р. Вирхова (2005), Почетной грамотой профсоюза работников здравоохранения (2009). Е.Л. Чойнзон имеет благодарности Департамента здравоохранения Томской области (2011), полномочного представителя Президента РФ в Сибирском федеральном округе (2012) и Президента РФ (2012). Награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2015), удостоен звания Кавалера Золотого Почетного знака «Достояние Сибири» в номинации «Экология. Здоровье. Спорт» за совершенствование системы медицинского обслуживания населения на территории Сибири, знаком отличия «За заслуги в развитии науки» (ФАНО России, 2017), медалями имени основателя отечественной онкологии профессора Н.Н. Петрова «За выдающиеся заслуги в онкологии» (2021) и имени П.А. Герцена «За особо выдающиеся заслуги в развитии онкологии» (2022). Е.Л. Чойнзону присвоено Почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» (2017). Он является лауреатом Государственной премии РФ в области науки и технологий 2020 г. за создание фундаментального междисциплинарного биомедицинского подхода к лечению, реконструкции и реабилитации при опухолях органов головы и шеи (2021), почетным гражданином Томской области (2022), заслуженным деятелем науки РФ (2022).

*Редакция журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» желает
Евгению Лхамцыреновичу профессионального и творческого долголетия, благополучия,
неиссякаемой энергии и новых достижений на научном и общественном поприще!*

2023

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

20 января	VII Конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Меланома и другие опухоли кожи Москва, Россия	rosoncowedb.ru
20–22 марта	Конгресс по саркоме и редким видам рака Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) Лугано, Швейцария	www.esmo.org/meetings
22–23 марта	Конференция Британской группы сарком (British Sarcoma Group, BSC) Великобритания, Ньютаун	britishsarcomagroup.org.uk/events
20–23 апреля	XIX конгресс Европейской ассоциации дерматоонкологии (European Association of Dermato-Oncology, EADO) Рим, Италия	www.eado.org
15–16 мая	XVII Международная конференция по онкологии и ортопедической хирургии (International Conference on Oncology and Orthopaedic Surgery, ICOOS) Белград, Сербия	waset.org/oncology-and-orthopaedic-surgery-conference-in-may-2023-in-belgrade
19–20 мая	XII Съезд онкологов России Самара, Россия	oncology-association.ru
19–20 мая	Конференция памяти академика Н.Н. Трапезникова с участием EESG Самара, Россия	eesg.ru
24–26 мая	Ежегодный конгресс Европейской федерации национальных ассоциаций ортопедии и травматологии (European federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology, EFORT) Вена, Австрия	congress.efort.org
31 мая – 3 июня	Global Spine congress Прага, Чехия	gsc.org
2–6 июня	Ежегодное собрание Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) Чикаго, Иллинойс, США	conferences.asco.org/am/attend
Июнь	Евразийский ортопедический форум (Eurasian Orthopedic Forum, EOF) Москва, Россия	www.eoforum.ru
Июнь	Съезд Российской ассоциации хирургов-вертебрологов (Russian Association of Spine Surgeons, RASS) Россия	

2023 КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

25 июня – 1 июля	Онкологический форум «Белые ночи» Санкт-Петербург, Россия	www.forum-onco.ru
29 июля – 1 августа	Азиатско-Тихоокеанский онкологический конгресс Мальдивы	www.asiapacificcancercongress.com
11–15 сентября	VI Международный форум онкологии и радиотерапии Москва, Россия	www.forum-forlife.ru
Сентябрь	Международный форум «Инновационная онкология» Москва, Россия	inno-onco.ru
4–6 октября	Eurospine–2023 Франкфурт-на-Майне, Германия	www.eurospine.org
20–24 октября	Конгресс ESMO Мадрид, Испания	www.esmo.org/meeting-calendar
25–27 октября	42-й Конгресс Европейского общества хирургической онкологии (European Society of Surgical Oncology, ESSO) Флоренция, Италия	esso42.org
26–27 октября	Вреденовские чтения Санкт-Петербург, Россия	www.vredenreadings.org
Октябрь	35-й Конгресс Европейского общества костно-мышечной онкологии (European Musculo-Skeletal Oncology Society, EMSOS) Брюссель, Бельгия	www.emsos.org
1–4 ноября	Ежегодное собрание Общества по лечению опухолей соединительной ткани (Connective Tissue Oncology Society, CTOS) Дублин, Ирландия	www.ctos.org
14–16 ноября	XXVII Российский онкологический конгресс RUSSCO Москва, Россия	rosoncoweb.ru
Ноябрь	43-й Международный ортопедический конгресс Международного общества ортопедической хирургии и травматологии (International Society of Orthopedic Surgery and Traumatology, SICOT) Каир, Египет	www.sicot.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 journaleesg@yandex.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.