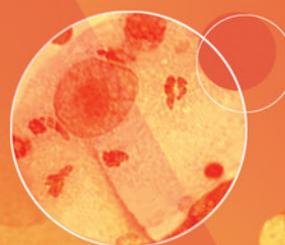


САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ
И ОПУХОЛИ КОЖИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

4 Том 13 / Vol. 13
2021

В номере:

Результаты лечения осложнений органосохранных оперативных вмешательств у больных с опухолями и опухолеподобными поражениями трубчатых костей предплечья

Разработка процесса оперативного проектирования индивидуальных нижнечелюстных имплантатов у пациентов с онкологическими заболеваниями

Эффективность применения вертлужного компонента с двойной мобильностью при выполнении эндопротезирования у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела бедренной кости

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

4

2021 • Том 13

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Софронов Денис Игоревич, к.м.н., 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 2021. Том 13. № 4. 1–48

©Восточно-Европейская группа по изучению сарком, 2021
©ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2021

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

Тираж 2000 экз.
Цена свободная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Стряковский 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rainer Kotz I., д.м.н., медицинский директор Wiener 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

2021 • Vol/ 13

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORS-COORDINATORS

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

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

Journal founders

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

Publish House "ABV-Press"

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

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

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

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

Pressa Rossii catalogue index: 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Bone and soft tissue sarcomas, tumors
of the skin 2021. Vol. 13. No 4. 1–48

©East-European Sarcoma Group, 2021
©PH "ABV-Press", 2021

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОПУХОЛИ КОЖИ

О.Э. Абрамова, Д.В. Кудрявцев, А.А. Курильчик

Роль особенностей строения лимфатической системы в комплексной оценке риска множественного субклинического поражения регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи 11

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

*И.М. Байриков, А.И. Байриков, А.Н. Николаенко, А.С. Букатый, А.С. Селиванов,
И.А. Скрипачев, О.В. Шилов, А.А. Ушаков, А.В. Колсанов*

Разработка процесса оперативного проектирования индивидуальных нижнечелюстных имплантатов у больных с онкологическими заболеваниями 16

САРКОМЫ КОСТЕЙ

И.Р. Сафин, А.Ю. Родионова, Д.В. Рукавишников, Р.Ш. Хасанов, Р.Н. Сафин

Комбинированное лечение гигантоклеточной опухоли костей 23

И.М. Михайлов, Р.М. Тихилов, Д.А. Пташников, П.В. Григорьев

Эффективность применения вертлужного компонента с двойной мобильностью при выполнении эндопротезирования у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела бедренной кости 29

КУНСТКАМЕРА

Н.И. Мехтиева, Л.Н. Любченко, А.Д. Зикирходжаев, М.В. Старкова

Сравнительный анализ метаболической активности *CYP2D6* и его влияния на результаты лечения первично операбельного рака молочной железы 39

ДЛЯ АВТОРОВ 48

CONTENTS

TUMORS OF THE SKIN

O.E. Abramova, D.V. Kudryavtsev, A.A. Kurilchik

The peculiarities of the structure of the lymphatic system in a comprehensive assessment of risk for multiple subclinical regional lymph node involvement in cutaneous melanoma 11

SOFT TISSUE SARCOMAS

I.M. Bajrikov, A.I. Bajrikov, A.N. Nikolaenko, A.S. Bukatyj, A.S. Selivanov, I.A. Skripachev, O.V. Shilov, A.A. Ushakov, A.V. Kolsanov

Development of a process for the operational design of individual mandibular implants in patients with cancer 16

BONE SARCOMAS

I.R. Safin, A.Yu. Rodionova, D.V. Rukavishnikov, R.Sh. Khasanov, R.N. Safin

Combined treatment of giant cell bone tumor 23

I.M. Mikailov, R.M. Tikhilov, D.A. Ptashnikov, P.V. Grigoryev

Evaluation of the effectiveness of the use of the double mobility in oncological hip replacement 30

REAL CLINICAL CASES

N.I. Mekhtieva, L.N. Lyubchenko, A.D. Zikiryakhodzhaev, M.V. Starkova

Comparative analysis of the *CYP2D6* metabolic activity and its effect on its effect on the treatment results of primary breast cancer. 39

FOR AUTHORS 48

Роль особенностей строения лимфатической системы в комплексной оценке риска множественного субклинического поражения регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи

О.Э. Абрамова¹, Д.В. Кудрявцев², А.А. Курильчик¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Ольга Эдуардовна Абрамова OEAbrahamova@yandex.ru

Введение. Меланома кожи – опухоль с высоким метастатическим потенциалом. Чаще всего встречается ее лимфогенное распространение. Именно поэтому оценка состояния регионарных зон лимфооттока является прогностически значимым аспектом диагностики данного заболевания.

Цель исследования – проанализировать результаты предоперационной лимфосцинтиграфии и определить ее значимость для прогнозирования множественного поражения регионарных лимфатических узлов при клинически локализованной меланоме кожи.

Материалы и методы. В исследование включены 89 пациентов с клинически локализованной меланомой кожи, которым были выполнены биопсия сторожевого лимфатического узла и регионарная лимфаденэктомия. Данные морфологического исследования сопоставлены с результатами предоперационной лимфосцинтиграфии.

Результаты. Проанализированы такие данные, как число зон лимфооттока и сторожевых лимфатических узлов в 1 анатомической зоне, а также их сочетание.

Заключение. На основании результатов предоперационной лимфосцинтиграфии пациентов с меланомой кожи невозможно точно определить риск метастатического поражения лимфатических узлов, однако полученные данные свидетельствуют о его увеличении у больных с несколькими очагами накопления радиофармпрепарата и несколькими зонами лимфооттока.

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевой лимфатический узел, лимфосцинтиграфия, микрометастаз, биопсия сторожевого лимфатического узла

Для цитирования: Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А. Роль особенностей строения лимфатической системы в комплексной оценке риска множественного субклинического поражения регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(4):11–5. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-11-15.

THE PECULIARITIES OF THE STRUCTURE OF THE LYMPHATIC SYSTEM IN A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF RISK FOR MULTIPLE SUBCLINICAL REGIONAL LYMPH NODE INVOLVEMENT IN CUTANEOUS MELANOMA

O.E. Abramova¹, D.V. Kudryavtsev², A.A. Kurilchik¹

¹A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Department of Healthcare; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia

Contacts: Olga Eduardovna Abramova OEAbrahamova@yandex.ru

Introduction. Melanoma skin is a tumor with a high metastatic potential. Often, its lymphogenous spread is realized in the first place. That is why the assessment of the state of the regional zones of lymph drainage is a prognostically significant aspect of the diagnosis of this disease.

The study objective – to estimate the possible predictive value of the results of preoperative lymphoscintigraphy for multiple regional lymph node involvement in clinically localized cutaneous melanoma.

Materials and methods. The study involved 89 patients with clinically localized cutaneous melanoma who underwent sentinel lymph node biopsy and regional lymphadenectomy. Morphological findings were compared with the results of preoperative lymphoscintigraphy.

Results. In this paper, quantitative data such as the number of lymphatic drainage areas, the number of sentinel lymph nodes in one anatomic region and their combination were considered.

Conclusion. It was impossible to determine unambiguously the number of involved lymph nodes. However, the lymphoscintigraphic findings were suggestive of a higher risk for multiple lymph node involvement in patients with several accumulation zones and several lymphatic drainage areas.

Key words: melanoma skin, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy, micrometastasis, sentinel lymph node biopsy

For citation: Abramova O.E., Kudryavtsev D.V., Kurilchik A.A. The peculiarities of the structure of the lymphatic system in a comprehensive assessment of risk for multiple subclinical regional lymph node involvement in cutaneous melanoma. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(4):11–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-11-15.

Введение

Каждое злокачественное новообразование характеризуется определенным метастатическим потенциалом. Также у некоторых заболеваний есть тропность к конкретным органам. При меланоме с учетом анатомии кожи и активного лимфатического дренажа первостепенным является лимфогенное метастазирование. В свою очередь, в соответствии с локализацией первичной опухоли можно выделить основные пути возможного регионарного лимфооттока и определить лимфатический узел (ЛУ), подвергаемый наибольшему риску метастатического поражения. Ранее в клинической практике в связи с этим аспектом рутинно выполняли регионарную лимфаденэктомию, приводившую в ряде случаев к неоправданной травме с угрозой осложнений без значимого положительного влияния на течение основного заболевания. Это было обусловлено невозможностью объективной оценки состояния регионарного лимфатического русла на основании только клинических данных. Также не учитывались возможные анатомические особенности строения лимфатической системы конкретного пациента.

Внедрение в клиническую практику концепции сторожевых ЛУ, по сути, изменило понимание тактики радикального лечения пациентов с рядом онкологических заболеваний. Ее применение позволяет учитывать все возможные аномалии строения и индивидуальные особенности лимфооттока. В первую очередь это касается пациентов с меланомой кожи, для которой лимфогенное распространение является первостепенным. Его ранняя диагностика служит залогом улучшения результатов лечения.

К настоящему времени пройден долгий научный путь от рутинного применения профилактической лимфаденэктомии до отказа от терапевтической лимфаденэктомии у пациентов с положительными сторожевыми ЛУ. Формирование концепции сторожевых ЛУ не было молниеносным. Впервые строение лимфатической системы было описано французским анатомом XIX в.

М.Р. С. Sappey в труде «Атлас анатомии лимфатического дренажа кожи», созданном на основе данных, полученных при введении ртути в кожу трупа [1]. Позднее, в 1953 г., А.И. Sherman и М. Ter-Pogossian использовали для этой цели золото (Au^{198}) и зафиксировали отток лимфы не только от кожных покровов, но и других органов [2]. Определение «сторожевой лимфатический узел» в 1977 г. ввел R.M. Cabanas. Ему удалось зафиксировать первый ЛУ на пути лимфооттока у пациентов с опухолью полового члена [3]. Автор определил сторожевой ЛУ как узел, имеющий наибольший риск метастатического поражения при лимфогенном распространении опухолевых клеток по организму. Дальнейшие изыскания в этом направлении провели E. Holmes и соавт. В результате они разработали новый подход. В 1977 г. E. Holmes успешно применил предоперационную лимфосцинтиграфию с целью детальной визуализации регионарного русла у 32 пациентов с меланомой кожи [4]. D.L. Morton и соавт. в 1992 г. для маркировки сторожевых ЛУ предложили использовать изосульфаноновый синий краситель путем его введения перитуморально во время операции [5, 6]. И наконец, J.C. Alex и D.N.K. Krag пришли к идее совместного применения предоперационной лимфосцинтиграфии и ручного гамма-детектора (интраоперационно) [7]. Данная методика применяется и в настоящее время.

В 2010 г. японские авторы предложили новый метод картирования сторожевых ЛУ. С этой целью они описали применение индоцианина зеленого, которое в связи с его зеленой флуоресценцией облегчает навигацию во время операции [8]. Также довольно новой методикой является магнитный метод определения сторожевого ЛУ. По аналогии с предыдущими методиками оксид железа вводят перитуморально. Спустя 20 мин препарат накапливается в сигнальном ЛУ и его можно выявить интраоперационно с помощью специального магнита [9].

Для лучшего понимания процесса метастазирования меланомы кожи на субклиническом уровне проведено

несколько многоцентровых исследований (MSLT-II, DeCOG-SLT), посвященных изучению морфологических характеристик как первичной опухоли, так и метастаза опухоли в сторожевой ЛУ. Однако, несмотря на наличие различных пред- и интраоперационных методов визуализации сторожевых ЛУ, клинически значимые результаты диагностического этапа в этих работах не отражены.

Из вышесказанного следует, что определение локализации сторожевого ЛУ, его удаление и последующий морфологический анализ позволяют определить тактику лечения в случае отсутствия в этом узле клеток опухоли. Однако может оставаться неясным вопрос о множественности поражения при наличии положительного сторожевого ЛУ.

Цель — проанализировать результаты предоперационной лимфосцинтиграфии и определить ее значимость для прогнозирования множественного субклинического поражения регионарных ЛУ при меланоме.

Материалы и методы

В исследование включены 89 пациентов с клинически локализованной меланомой кожи, которым с целью визуализации сторожевого ЛУ была выполнена лимфосцинтиграфия после перитуморального введения (в ряде случаев — введения рядом с послеоперационным рубцом) отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc Технефит активностью 60–80 МБк. В ходе морфологического исследования удаленного сторожевого ЛУ, локализованного при помощи ручного гамма-детектора «Радикал», у всех включенных в исследование пациентов выявлено его субклиническое метастатическое поражение.

Впоследствии всем больным проведена регионарная лимфаденэктомия. У 24 (27 %) пациентов диагностировано множественное поражение регионарных ЛУ, т. е. поражение не только сторожевого ЛУ, но и следующего за ним узла.

Результаты

Для оценки возможного прогностического значения результатов лимфосцинтиграфии в отношении множественного субклинического поражения ЛУ пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы в соответствии с числом очагов накопления радиофармпрепарата (по данным предоперационной лимфосцинтиграфии пораженного лимфоколлектора). По результатам исследования у 33 (37,1 %) из 89 больных был визуализирован 1 очаг накопления радиофармпрепарата, соответствующий сторожевому ЛУ (1-я группа), у 37 (41,6 %) — 2 очага (2-я группа) и у 19 (21,3 %) — 3 очага и более (3-я группа). В результате двухэтапного хирургического лечения у 5 (15,2 %) пациентов 1-й группы выявлено поражение сторожевого ЛУ и узла, следующего за ним. Во 2-й группе множественное по-

ражение ЛУ обнаружено у 11 (29,7 %) больных, в 3-й группе — у 8 (42,1 %) ($p < 0,1$) (рис. 1).

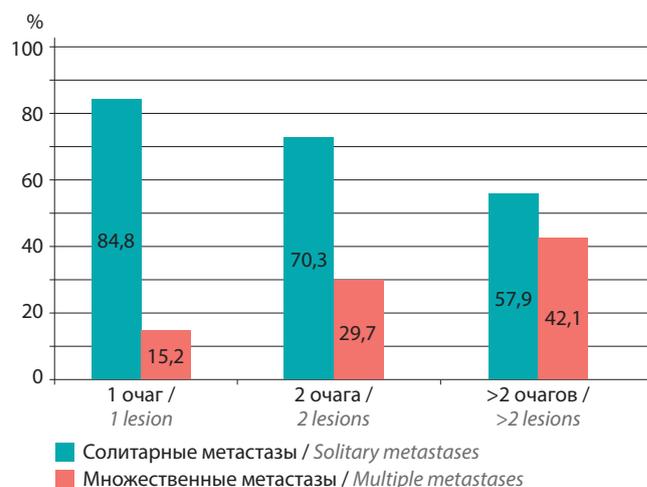


Рис. 1. Частота множественного метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в группах в зависимости от числа очагов накопления радиофармпрепарата по данным лимфосцинтиграфии

Fig. 1. The frequency of multiple metastatic lesions of regional lymph nodes in groups depending on the number of foci of accumulation of the pharmaceutical drug according to lymphoscintigraphy

Также мы проанализировали прогностическую значимость количества зон лимфооттока от участка кожи, в котором диагностирована меланоме. В нашей выборке у 59 (66,3 %) пациентов лимфоотток осуществлялся в 1 регионарную зону (1-я группа), у 27 (30,3 %) — в 2 (2-я группа), у 3 (3,4 %) — в 3 зоны (3-я группа). Множественное поражение ЛУ выявлено у 12 (20,3 %) больных с 1 зоной лимфооттока, у 12 (44,4 %) — с 2 зонами и не обнаружено у пациентов с 3 зонами ($p < 0,05$) (рис. 2).

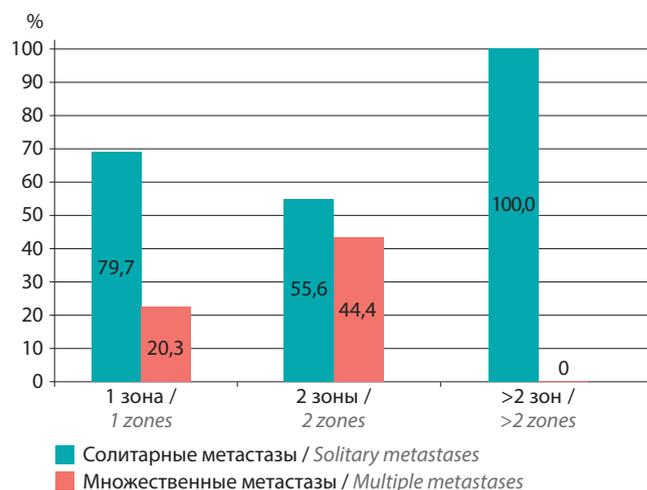


Рис. 2. Частота множественного поражения лимфатических узлов в зависимости от числа зон лимфооттока

Fig. 2. The frequency of multiple lymph node lesions depending on the number of lymph outflow zones

После получения результатов статистической оценки вышеуказанных групп мы сравнили взаимосвяз исследуемых признаков и развития множественного метастатического поражения ЛУ. В 1-ю группу были включены пациенты с 1 очагом накопления радиофармпрепарата в 1 лимфоколлекторе и с 1–3 зонами лимфооттока, во 2-ю группу – пациенты с несколькими очагами накопления радиофармпрепарата, соответствующими нескольким ЛУ в 1 зоне, в 3-ю группу – пациенты с множественными очагами накопления данного препарата в 2 зонах и более. Частота множественного поражения ЛУ в каждой из групп составила 15, 25 и 50 % соответственно ($p < 0,025$) (рис. 3).

Таким образом, на этапе подготовки к проведению биопсии сторожевого ЛУ невозможно однозначно определить число пораженных ЛУ, однако их процентное соотношение в выделенных группах свидетельствует о большем риске их множественного поражения у пациентов с несколькими очагами накопления радиофармпрепарата и несколькими зонами лимфооттока по результатам лимфосцинтиграфии. Это говорит о пользе проведения лимфаденэктомии в данном лимфатическом коллекторе у пациентов с микрометастазом в сторожевом лимфатическом узле.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что критериями оценки риска множественного

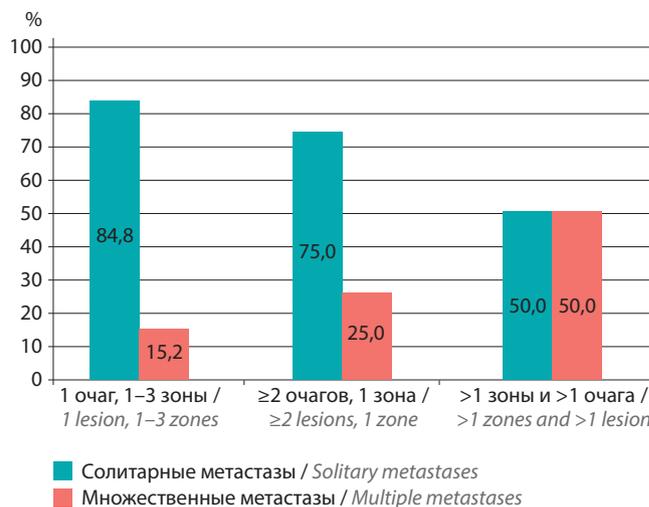


Рис. 3. Частота выявления множественного поражения регионарных лимфатических узлов при различной комбинации признаков, полученных по данным предоперационной лимфосцинтиграфии
Fig. 3. The frequency of detection of multiple metastatic lesions of regional lymph nodes with a different combination of signs obtained according to the data of preclear lymphoscintigraphy

поражения ЛУ при меланоме могут служить скорость течения лимфы, а также фактические размеры ЛУ, для подтверждения чего необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sappey M.P.C. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertébrés. Paris: A. Delahaye & E. Lacrosnier, 1874.
- Sherman A.I., Ter-Pogossian M. Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953;6(6):1238–40. DOI: 10.1002/1097-0142(195311)6:6<1238::aid-cnrcr2820060618>3.0.co;2-6.
- Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–65. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i.
- Holmes E.C., Moseley H.S., Morton D.L. et al. A rational approach to the surgical management of melanoma. *Ann Surg* 1977;186(4):481–90. DOI: 10.1097/0000658-197710000-00010.
- Morton D.L. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
- Morton D.L., Thompson J.F., Essner R.H. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230(4):453–63. DOI: 10.1097/0000658-199910000-00001.
- Alex J.C., Krag D.N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;3(2):137–43. DOI: 10.1016/0960-7404(93)90001-f.
- Kitai T., Kawashima M., Toi M. Bio-optical devices in indocyanine green fluorescence guided sentinel node biopsy for breast cancer. *Open Surg Oncol J* 2010;2:78–82.
- Петровский А.В., Афанасьева К.В. Использование различных радиофармпрепаратов при биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Радиационная онкология и ядерная медицина* 2013;1:85–90. [Petrovsky A.V., Afanasyeva K.V. The use of various radiopharmaceuticals in sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Radiacionnaya onkologiya i yadernaya medicina = Radiation Oncology and Nuclear Medicine* 2013;1:85–90. (In Russ.)].

Вклад авторов

О.Э. Абрамова: сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, разработка концепции и дизайна исследования, участие в операциях;
 Д.В. Кудрявцев: сбор и обработка материала, редактирование статьи, участие в операциях, разработка концепции и дизайна исследования;
 А.А. Курильчик: проведение операций, редактирование статьи.

Authors' contributions

O.E. Abramova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing publications on the article's theme, article writing, developing the research and concept design, participation in operations;

D.V. Kudryavtsev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article editing, participation in operations, developing the research and concept design;

A.A. Kurilchik: participation in operations, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Э. Абрамова / O.E. Abramova: <https://orcid.org/0000-0003-4695-1330>

Д.В. Кудрявцев / D.V. Kudryavtsev: <https://orcid.org/0000-0003-3654-9356>

А.А. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0000-0001-5329-8419>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 03.11.2021. **Принята к публикации:** 20.11.2021.

Article submitted: 03.11.2021. **Accepted for publication:** 20.11.2021.

Разработка процесса оперативного проектирования индивидуальных нижнечелюстных имплантатов у больных с онкологическими заболеваниями

И.М. Байриков¹, А.И. Байриков¹, А.Н. Николаенко¹, А.С. Букатый¹, А.С. Селиванов², И.А. Скрипачев², О.В. Шилов², А.А. Ушаков³, А.В. Колсанов¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;

²ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»; Россия, 445020 Тольятти, ул. Белорусская, 14;

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

Контакты: Алексей Станиславович Букатый bukaty@inbox.ru

Введение. Развитие технологий быстрого прототипирования, применение современного высокоточного металлообрабатывающего оборудования и стремительное внедрение в производство аддитивных технологий расширили возможности в области разработки биомеханических конструкций. Поэтому актуальным вопросом становится разработка методов и подходов, обеспечивающих эффективность и оперативность проектирования и изготовления индивидуальных имплантатов.

Цель исследования – разработка процесса, обеспечивающего оперативность проектирования и изготовления имплантатов в области челюстно-лицевой хирургии.

Результаты. Оперативное проектирование индивидуальных челюстных имплантатов на основе данных компьютерной томографии позволяет уменьшить время проведения операции на ~50 % (с 3–4 до 2–2,5 ч) и обеспечить одноэтапность операции, а также восстановить исходный контур лица пациента, имеющего значительное поражение костных тканей. Достигнута прочность разрабатываемых имплантатов, исключен риск усталостного разрушения биомеханической конструкции вследствие повышенных циклически изменяющихся нагрузок.

Заключение. Оперативное проектирование индивидуальных челюстных имплантатов, представленное в данной работе, позволяет обеспечить высокую производительность процесса создания индивидуальной биомеханической конструкции, а также восстановить исходный контур лица пациента, имеющего значительное поражение костных тканей нижней челюсти.

Ключевые слова: персонализированная медицина, индивидуальные челюстные имплантаты, трехмерное моделирование

Для цитирования: Байриков И.М., Байриков А.И., Николаенко А.Н. и др. Разработка процесса оперативного проектирования индивидуальных нижнечелюстных имплантатов у больных с онкологическими заболеваниями. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(4):16–22. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-16-22.

DEVELOPMENT OF A PROCESS FOR THE OPERATIONAL DESIGN OF INDIVIDUAL MANDIBULAR IMPLANTS IN PATIENTS WITH CANCER

I.M. Bajrikov¹, A.I. Bajrikov¹, A.N. Nikolaenko¹, A.S. Bukatyj¹, A.S. Selivanov², I.A. Skripachev², O.V. Shilov², A.A. Ushakov³, A.V. Kolsanov¹

¹Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

²Togliatti State University; 14 Belorusskaya St., Togliatti 445020, Russia;

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

Contacts: Alexey Stanislavovich Bukaty bukaty@inbox.ru

Introduction. The evolution of rapid prototyping technologies, novel high-precision metalworking equipment, and prompt implementation of additive technologies into practice have significantly expanded the possibilities of producing new biomechanical structures. Therefore, the development of novel methods and approaches ensuring rapid and highly effective designing and manufacturing of individual implants is highly relevant.

Objective – to develop a technology that allows rapid design and manufacturing of implants for maxillofacial surgery.

Results. In this study, we analyzed the technology of rapid design and production of individual jaw implants based on computed tomography data, which reduced the duration of surgery by ~50 % (from 3–4 h to 2–2.5 h) and allowed

one-stage surgery. We achieved high toughness of implants and excluded the risk of fatigue destruction of a biomechanical structure due to increased cyclic loads.

Conclusion. Rapid production of individual jaw implants described in this article ensured high productivity of the process of producing individual biomechanical structures and helped to restore the original contour of the patient's face with significant lesions to the mandibular bone.

Key words: personalized medicine, individual jaw implants, three-dimensional modeling

For citation: Bajrikov I.M., Bajrikov A.I., Nikolaenko A.N. et al. Development of a process for the operational design of individual mandibular implants in patients with cancer. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2021;13(4):16–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-16-22.

Введение

Лечение и реабилитация больных с дефектами челюстей в настоящее время представляет актуальную проблему челюстно-лицевой хирургии и стоматологии [1, 2]. Онкологические заболевания челюстно-лицевой области являются основной причиной образования обширных костных дефектов, поэтому актуальны разработка комплексных подходов к решению проблемы восполнения костных дефектов, а также сокращение этапов хирургической реабилитации.

«Золотым стандартом» восполнения костных дефектов челюстно-лицевой области во всем мире считается аутотрансплантация [3]. Аутологичная трансплантация сопровождается дополнительной операционной травмой, значительно усложняющей этапы реабилитации, создает трудности в ортопедическом восстановлении зубных рядов. Эта процедура приводит также к необходимости применения новых дентальных имплантатов, обладающих особыми свойствами и индивидуальными характеристиками биологической совместимости в связи с функционированием в условиях пересаженной костной ткани [4]. Поэтому для замещения костных дефектов все большую популярность приобретают хирургические имплантаты [5–10]. В настоящее время их часто изготавливают из специальных металлов. Это обусловлено уникальными свойствами ряда материалов, обеспечивающими высокую коррозионную стойкость, прочность и жесткость конструкции и удовлетворительные показатели биологической совместимости.

В области челюстно-лицевой хирургии наибольшее применение находит титановый сплав ВТ6. Благодаря легирующим добавкам его характеристики близки к свойствам нержавеющей стали. Сплав ВТ6 обладает существенно более низким удельным весом и более высоким уровнем пластичности, чем сталь. Данный сплав можно использовать для изготовления биомеханических конструкций, поскольку он имеет низкий уровень восприимчивости к резким перепадам температур, а также коррозионную стойкость в условиях работы в агрессивных средах. Это особенно важно при проектировании имплантатов в области челюстно-лицевой хирургии. Нижняя челюсть является единственной свободно-подвижной костью лица, имеющей опоры в 2 точках [11].

В связи с особенностями закрепления и нагружения элементы нижней челюсти испытывают нагрузки на растяжение, сжатие, изгиб и сдвиг. При этом костная ткань нижней челюсти испытывает высокий уровень напряжений (до 400–500 МПа) при относительно небольших фактических нагрузках. Таким образом, проектирование биомеханических конструкций в области челюстно-лицевой хирургии является важной задачей. При этом необходимо не только создать имплантат требуемых геометрических размеров и формы, но и обеспечить прочность и долговечность конструкции.

Оперативное проектирование индивидуальных челюстных имплантатов

Вследствие большого количества больных с дефектами челюстей, вызванными онкологическими заболеваниями, а также с одонтогенными специфическими и вирусными воспалительными процессами срочность оказания медицинской помощи и стремление к обеспечению одноэтапности хирургического вмешательства являются основными факторами, которые обуславливают применение в челюстно-лицевой хирургии универсальных пластин, устанавливаемых при удалении пораженных участков челюстей (рис. 1).

При использовании универсальных титановых элементов необходимо учитывать следующие факторы:

- стандартные пластины из титановых сплавов обладают большим количеством концентраторов напряжений — отверстий, выкружек, насечек, прочих элементов, предназначенных для облегчения формообразования и адаптации элемента в биомеханической конструкции (совмещение с головкой мышечного отростка, осуществление крепежа к костной ткани и др.) и являющихся концентраторами напряжений, наличие которых в биомеханических конструкциях нежелательно, а в ряде случаев и недопустимо;
- геометрические размеры пластин универсальны. Без проведения специальных расчетов прочности и жесткости сложно предположить, выдержит ли конструкция все воспринимаемые нагрузки;
- в процессе установки универсальные пластины подвергаются гибке с целью придания им формы,

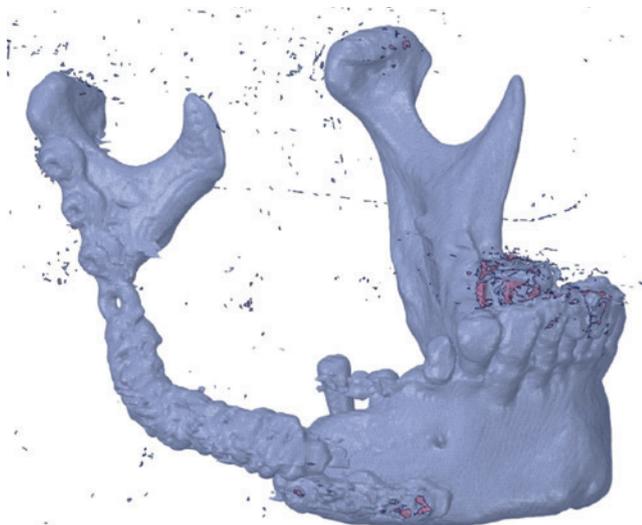


Рис. 1. Компьютерная томография: усталостное разрушение универсальной пластины из титанового сплава VT6
Fig. 1. Computed tomography: fatigue failure of a universal plate made of titanium alloy VT6



Рис. 2. Компьютерная томография: обширное опухолевидное поражение костных тканей нижней челюсти
Fig. 2. Computed tomography: extensive tumor-like lesion to the mandibular bone

аналогичной исходному контуру участка челюсти, который подлежит удалению. В результате этого пластические свойства материала исчерпываются, появляются микродефекты в вышеуказанных концентраторах напряжений, пластина разрушается, и возникают сопутствующие осложнения в виде воспалительных процессов, травмирования окружающих тканей и отторжения имплантата (пример усталостного разрушения биомеханической конструкции представлен на рис. 1).

Для исключения вышеуказанных факторов в Научно-исследовательском институте бионики и персонализированной медицины Самарского государственного медицинского университета на основе данных компьютерной томографии (КТ) разработан процесс оперативного проектирования индивидуальных челюстных имплантатов. В рамках этого проекта были поставлены следующие задачи:

- воссоздать наиболее точно исходный контур лица пациента;
- обеспечить оперативность создания индивидуальных челюстных имплантатов;
- обеспечить прочность и долговечность имплантатов;
- уменьшить время проведения операций;
- достичь одноэтапности проведения хирургического вмешательства без аутотрансплантации и минимизации сроков реабилитации.

На 1-м этапе инженеры отдела проектирования биомеханических конструкций анализировали данные КТ пациента с обширным поражением нижней челюсти (рис. 2). На основе полученных результатов была создана трехмерная модель нижней челюсти, соответствующая

исходному состоянию (до хирургического вмешательства). Затем в соответствии с рекомендациями челюстно-лицевых хирургов проводилось выделение участка челюсти, подлежащего резекции (рис. 3).

Особенностью рассматриваемого случая являлась значительная степень поражения нижней челюсти, в результате чего проблема восстановления исходного контура лица заключалась не только в замещении пораженных костных тканей, но и в воссоздании геометрических размеров и формы подбородка с одновременным обеспечением заданного межцентрового расстояния между головками нижней челюсти.

На 2-м этапе проводили моделирование основного объема проектируемого имплантата. Замещение участка нижней челюсти, подлежащего удалению, является комплексной задачей, поскольку должно учитывать ряд взаимосвязанных факторов. Первичная цель моделирования – восстановление исходного контура лица. В его процессе создается объем, идентичный по геометрическим размерам и форме удаляемому объему костной ткани. В данном случае моделирование было осложнено обширным поражением костной ткани и полным отсутствием исходного контура нижней челюсти (см. рис. 2, 3). Аналогичная ситуация создается при проектировании имплантатов в случае, если операция уже была проведена ранее и данные КТ не сохранились (см. рис. 1). Результаты моделирования показаны на рис. 4.

Необходимо отметить, что на 1-м этапе поверхности проектируемой биомеханической конструкции максимально совпадали с поверхностями, полученными по данным КТ.

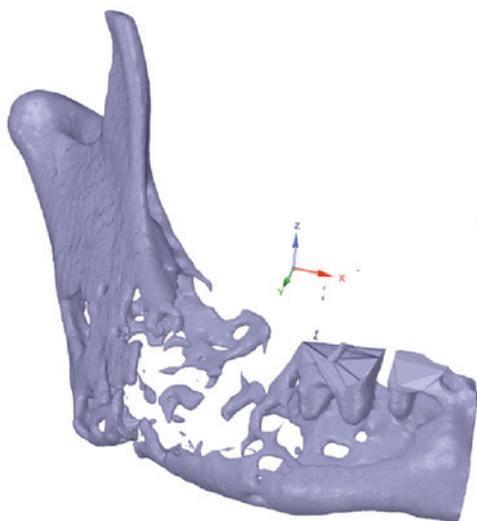


Рис. 3. Трехмерная модель удаляемого участка нижней челюсти
Fig. 3. Three-dimensional model of the mandibular portion to be removed

Специальные условия и ограничивающие факторы при проектировании аутотрансплантатов

Как было отмечено ранее, существуют факторы, существенно ограничивающие процесс проектирования имплантатов требуемых геометрических размеров и формы, в результате чего модель подвергается дополнительным корректировкам.

В ряде случаев недостаток мягких тканей приводит к необходимости уменьшения размеров поперечных сечений имплантата. В такой ситуации корректируются геометрические размеры, форма и основной контур имплантата. Реализация указанных мероприятий приводит к необходимости проведения дополнительных прочностных расчетов с целью обеспечения требуемой прочности конструкции. В рамках данной работы указанные корректировки не требовались.

С целью обеспечения оперативности проектирования и изготовления имплантата было принято решение использовать универсальную головку нижней челюсти, поскольку в соответствии с данными КТ применение головки оригинальной формы увеличивало трудоемкость механической обработки имплантата и требовало проведения дополнительных слесарных операций по доводке ее формы и шероховатости поверхности. На данном этапе удаляли объемы оригинальной головки нижней челюсти. Модель имплантата дополняли базовыми поверхностями, позволяющими спозиционировать и закрепить универсальную головку нижней челюсти (рис. 5). В зонах угла нижней челюсти и венечного отростка были сделаны отверстия для крепления мышц и связок. Венечный отросток

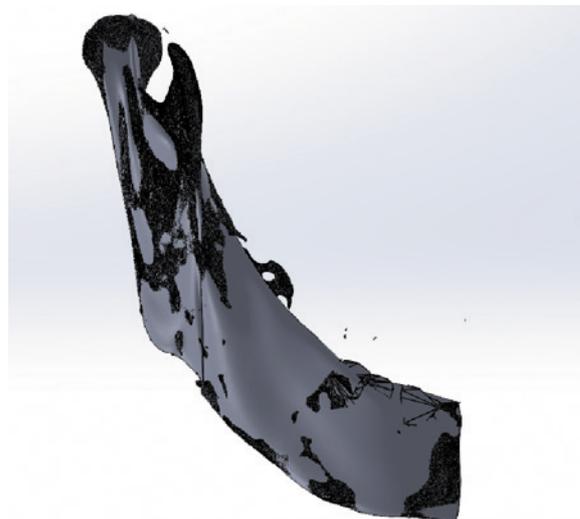


Рис. 4. Трехмерная модель проектируемого имплантата с наложением на модель, полученную по данным компьютерной томографии

Fig. 4. Three-dimensional model of the implant with superimposition on the model obtained using computed tomography

моделированию не подлежал, поскольку значительно усложнял изготовление индивидуального имплантата и увеличивал его массу.

Очень важен вопрос проработки крепления имплантата к культе нижней челюсти. В этой области необходимы дополнительные исследования с целью определения требований к количеству крепежных поверхностей и отверстий, диаметру крепежа и др. Необходимо выполнение ряда условий.

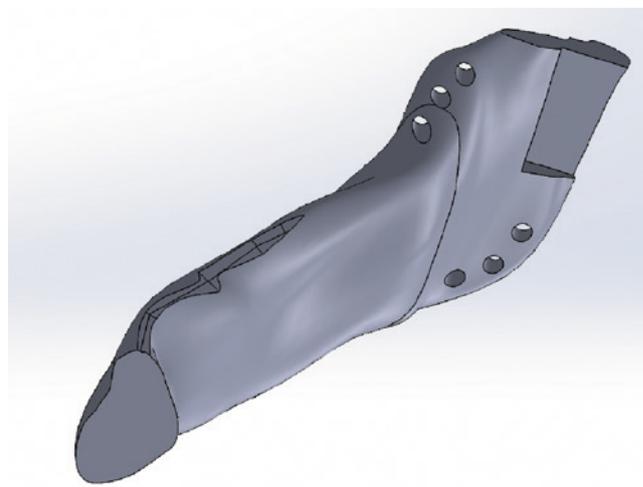


Рис. 5. Модель имплантата с крепежными отверстиями для мышц и связок в зонах угла нижней челюсти и венечного отростка
Fig. 5. Implant model with mounting holes for muscles and ligaments in the angle of the mandible and the coronal process

- Базирование имплантата, расположение крепежных плоскостей и отверстий должны обеспечивать неизменность межцентрового расстояния головок нижней челюсти. Это одно из основных требований к проектированию челюстных имплантатов. Модель нижней челюсти имеет нерегулярную форму, а форма поверхностей, на которых осуществляется базирование имплантата, зависит от того, каким образом будет проведена резекция. Зачастую в процессе хирургического вмешательства появляется необходимость смещения линии распила. Это приводит к изменению базирования имплантата, в связи с чем межцентровое расстояние может поменяться, а это недопустимо. Аналогичные результаты могут быть получены и вследствие влияния человеческого фактора, при изначально неверном позиционировании имплантата относительно нижней челюсти. Указанные моменты мы контролировали и предупреждали на этапе предварительной сборки биомеханической конструкции совместно с FDM-моделью нижней челюсти.

- Размеры (длина и диаметр) крепежных элементов, а также их количество должны иметь запас. Это очень важное требование, поскольку в ряде случаев в ходе операции появляется необходимость в увеличении удаляемого пораженного участка челюсти. В этом случае отсутствие дополнительных крепежных элементов может привести к невозможности закрепления имплантата, а это недопустимо.

- Зона нижнечелюстного нерва требует особого внимания. Крепежные элементы размещаются таким образом, чтобы сохранить сосудисто-нервный пучок, выходящий из подбородочного отверстия.

В данной работе контроль за обеспечением вышеуказанных факторов осуществляли в процессе предварительного монтажа челюстного имплантата на натурной модели нижней челюсти. С этой целью параллельно с изготовлением имплантата по данным КТ и с применением FDM-технологии (экструзия и послойное наплавление материала) из ABS-пластика делали модель нижней челюсти. Пораженную область на FDM-модели удаляли, после чего осуществляли базирование и закрепление имплантата на модели из пластика (рис. 6).

После предварительного монтажа челюстного имплантата проверяли взаимное расположение элементов полученной биомеханической конструкции относительно элементов челюсти, позиционирование крепежных элементов относительно подбородочного отверстия, а также измеряли межцентровое расстояние головок. Дополнительно проверяли возможность увеличения пораженной зоны нижней челюсти. В разрабатываемой биомеханической конструкции были предусмотрены крепежные элементы с большим количеством отверстий, чем требуется в идеальных условиях, и дополнительные отверстия.



Рис. 6. Предварительная сборка челюстного имплантата и FDM-модели нижней челюсти

Fig. 6. Preliminary assembly of the mandibular implant and FDM model of the mandible

После предварительной сборки и контроля всех ключевых параметров было сделано заключение о готовности имплантата. Затем его подвергли окончательной механической обработке.

Результаты

В ходе данного исследования разработан процесс оперативного проектирования индивидуальных челюстных имплантатов на основе данных КТ, что позволило уменьшить время проведения операции на ~50 % (с 3–4 до 2–2,5 ч) и обеспечить одноэтапность операции. Достигнута прочность разрабатываемых имплантатов, исключен риск усталостного разрушения биомеханической конструкции вследствие повышенных изменяющихся нагрузок.

Была обеспечена оперативность разработки и изготовления индивидуальных челюстных имплантатов, проведена унификация создаваемых конструкций с целью применения ее типовых элементов (головок нижней челюсти и других серийно выпускаемых элементов).

Заключение

Сконструированный в ходе данной работы имплантат позволил не только восстановить исходный контур пораженной области нижней челюсти пациента, но и смоделировать контур подбородка и мягких тканей подчелюстной области. Представленный процесс проектирования биомеханической конструкции применяется нами не только при создании имплантатов в области челюстно-лицевой хирургии, но и в других областях медицины.

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

1. Алейников А.С. Эпидемиологическая характеристика основных стоматологических заболеваний. Современное общество: проблемы, идеи, инновации 2014; 2(3):11–5. [Aleynikov A.S. Epidemiological characteristics of the main dental diseases. *Sovremennoe obshchestvo: problemy, idei, innovacii* = Modern society: problems, ideas, innovations 2014;2(3):11–5. (In Russ.)].
2. Дробышев А.Ю. Челюстно-лицевая хирургия. Под ред. А.Ю. Дробышева, О.О. Янушевича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Drobyshev A.Yu. *Maxillofacial surgery*. Ed. by A.Yu. Drobyshev, O.O. Yanushevich. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.)].
3. Дробышев А.Ю., Киселев А.А. Применение различных методов увеличения параметров альвеолярного отростка нижней челюсти. В кн.: Современные проблемы имплантологии: сборник научных трудов по материалам 7-й Международной конференции (Саратов, 25–27 мая 2004 г.). Саратов, 2004. С. 25–27. [Drobyshev A.Yu., Kiselev A.A. Application of various methods of increasing the parameters of the alveolar process of the mandible. In: *Modern Problems of Implantology: a collection of scientific papers based on the materials of the 7th International Conference* (Saratov, May 25–27, 2004). Saratov, 2004. Pp. 25–27. (In Russ.)].
4. Байриков И.М., Комлев С.С., Щербakov М.В. Ортодонтическое лечение с использованием имплантатов в условиях сочетания неблагоприятных факторов. Институт стоматологии 2017;1(74):84–5. [Bayrikov I.M., Komlev S.S., Shcherbakov M.V. Orthodontic treatment using implants in conditions of a combination of unfavorable factors. *Institut stomatologii* = Institute of Dentistry 2017;1(74):84–5. (In Russ.)].
5. Байриков И.М., Столяренко П.Ю., Дедиков Д.Н. Замещение дефектов нижней челюсти с помощью биоинженерной конструкции. В кн.: Научное пространство России: генезис и трансформация в условиях реализации целей устойчивого развития: сборник научных статей по итогам Национальной научно-практической конференции. 17–18 апреля 2020 г. Санкт-Петербург, 2020. С. 32–36. [Bayrikov I.M., Stolyarenko P.Yu., Dedikov D.N. Replacement of mandibular defects by bioengineering design. In: *The scientific space of Russia: genesis and transformation in the context of the implementation of the Sustainable Development Goals: a collection of scientific articles on the results of the National Scientific and Practical Conference*. April 17–18, 2020. Saint Petersburg, 2020. Pp. 32–36. (In Russ.)].
6. Cittens R.A., Olivares-Navarrete R., McLachlan T. et al. Differential responses of osteoblast lineage cells to nanotopographically-modified micro-roughened titanium-aluminum-vanadium alloy surfaces. *Biomaterials* 2012;33:8486–994. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.08.059.
7. Cittens R.A., Olivares-Navarrete R., Schwartz Z., Boyan B.D. Implant osseointegration and the role of mikro-roughness and nanostructures: lessons for spire implants. *Acta Biomater* 2014;10(8):3363–71. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.03.037.
8. Cittens R.A., Olivares-Navarrete R., Hyzy S.L. et al. Superposition of nanostructures in mikro-rough titanium-aluminum-vanadium alloy surfaces results in an altered integrin expression profile in osteoblast. *Connect Tissue Res* 2014;55(Suppl 1):164–8. DOI: 10.3109/0308207.2014.923881.
9. Cohen D.J., Cheng A., Kahn A. et al. Novel osteogenic Ti-6AL-4V device for restoration of dental function in patients with large bone deficiencies: design, development and implementation *Sci Rep* 2016;6:20493. DOI: 10.1038/srep20493.
10. Wang X., Gittens R.A., Song R. et al. Effects of structural properties of electrospun tio 2 nanofiber meshes on their osteogenic pjtention. *Acta Biomater* 2012;8(2):878–85. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.10.023.
11. Безруков В.М., Семкин В.А., Григорянц А.А., Рабухина Н.А. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. М.: Медицина, 2002. 46 с. [Bezrukov V.M., Semkin V.A., Grigoryants A.A., Rabukhina N.A. *Diseases of the temporomandibular joint*. Moscow: Medicine, 2002. 46 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

И.М. Байриков: разработка стратегии проектирования имплантатов, проведение лечения, научное редактирование;
 А.И. Байриков: анализ и обработка полученных данных, научное редактирование;
 А.Н. Николаенко: написание текста статьи, обработка материалов;
 А.С. Букатый: проектирование и разработка биомеханических конструкций;
 А.С. Селиванов: редактирование текста статьи, научное консультирование; обработка данных;
 И.А. Скрипачев, О.В. Шилов, А.А. Ушаков, А.В. Колсанов: научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

I.M. Bayrikov: development of implant design strategy, treatment, scientific editing;
 A.I. Bayrikov: analysis and processing of the received data, scientific editing;
 A.N. Nikolaenko: article writing, processing materials;
 A.S. Bukaty: design and development of biomechanical structures;
 A.S. Selivanov: article editing, scientific consulting; data processing;
 I.A. Skripachev, O.V. Shilov, A.A. Ushakov, A.V. Kolsanov: scientific editing, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Байриков / I.M. Bayrikov: <https://orcid.org/0000-0002-4943-2619>
 А.И. Байриков / A.I. Bayrikov: <https://orcid.org/0000-0002-4090-5918>
 А.Н. Николаенко / A.N. Nikolaenko: <https://orcid.org/0000-0001-6173-1892>
 А.С. Букатый / A.S. Bukaty: <https://orcid.org/0000-0002-8570-5370>
 А.С. Селиванов / A.S. Selivanov: <https://orcid.org/0000-0001-6944-3473>
 И.А. Скрипачев / I.A. Skripachev: <https://orcid.org/0000-0002-4056-5503>
 О.В. Шилов / O.V. Shilov: <https://orcid.org/0000-0002-1566-645X>
 А.А. Ушаков / A.A. Ushakov: <https://orcid.org/0000-0003-3563-6001>
 А.В. Колсанов / A.V. Kolsanov: <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>

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

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

Статья поступила: 02.11.2021. **Принята к публикации:** 20.11.2021.
Article submitted: 02.11.2021. **Accepted for publication:** 20.11.2021.



Комбинированное лечение гигантоклеточной опухоли костей

И.Р. Сафин^{1,2}, А.Ю. Родионова¹, Д.В. Рукавишников¹, Р.Ш. Хасанов², Р.Н. Сафин¹

¹ГАОЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан»; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

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

Контакты: Ильдар Рафаилович Сафин safin74@bk.ru

Введение. Гигантоклеточная опухоль относится к новообразованиям с неопределенным потенциалом злокачественности и имеет локально агрессивное течение. Внутриочаговые резекции, выполняемые по поводу гигантоклеточной опухоли длинных трубчатых костей, сопровождаются развитием рецидива в 30–46 % случаев. Сочетание патогенетической терапии с оперативным вмешательством позволяет снизить частоту рецидивов при операбельных опухолях после краевых и внутриочаговых резекций, а при неоперабельных новообразованиях – обеспечить локальный контроль и купировать болевой синдром.

Цель исследования – проанализировать результаты комбинированного лечения пациентов с гигантоклеточной опухолью костей.

Материалы и методы. В Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Татарстан проходят комбинированное лечение 13 пациентов с гигантоклеточной опухолью в возрасте от 20 до 63 лет. На ноябрь 2021 г. 7 больных завершили лечение.

Результаты. Шести из 7 пациентов, завершивших лечение, выполнена операция (1 пациент отказался от хирургического вмешательства). Пяти пациентам проведена внутриочаговая резекция опухоли с пластикой остеоиндуктивным материалом BoneMedic-S, 1 пациентке с гигантоклеточной опухолью седалищной кости – резекция седалищной кости без реконструкции. Один больной с распространенной опухолью (поражение крестца) получает поддерживающее лечение.

Заключение. Использование комбинированного подхода в лечении гигантоклеточной опухоли костей позволяет выполнить функционально-сберегающее, органосохранное оперативное вмешательство, а также значительно уменьшить риск развития рецидива и злокачественной трансформации новообразования.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль кости, деносумаб, внутриочаговая резекция

Для цитирования: Сафин И.Р., Родионова А.Ю., Рукавишников Д.В. и др. Комбинированное лечение гигантоклеточной опухоли костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(4):23–8. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-23-28.

COMBINED TREATMENT OF GIANT CELL BONE TUMOR

I.R. Safin^{1,2}, A.Yu. Rodionova¹, D.V. Rukavishnikov¹, R.Sh. Khasanov², R.N. Safin¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of Republic of Tatarstan; 29 Siberian Tract, Kazan 420029, Russia;

²Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Ildar Rafailovich Safin safin74@bk.ru

Introduction. Giant cell tumor refers to tumors with an uncertain malignancy potential, has a locally aggressive course. Intra-focal resections performed for a giant cell tumor of long tubular bones are accompanied by the development of relapse in 30–46 % of cases. The combination of pathogenetic therapy with surgical intervention makes it possible to reduce the frequency of relapses in operable tumors after marginal and intra-focal resections, and in inoperable tumors to provide local control and relieve pain.

Objective – to analyze the results of combined treatment of patients with giant cell bone tumor.

Materials and methods. In the conditions of Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 13 patients aged 20 to 63 years are in the process of combined treatment of a giant cell tumor. As of November 2021, 7 patients have completed treatment.

Results. Among the 7 patients who completed treatment, 6 people were operated on (1 patient refused surgery). In 5 patients, intra-focal resection of the tumor with osteoinductive material “BoneMedic-S” was performed, in 1 patient with a giant cell tumor of the sciatic bone, resection of the sciatic bone was performed without reconstruction. 1 patient with a widespread tumor (sacral lesion) receives supportive treatment.

Conclusion. The combined approach in the treatment of giant-cell bone tumor allows performing a functional-saving, organ-preserving surgical intervention, significantly reducing the risk of tumor recurrence and its malignant transformation.

Key words: giant cell tumor of bone, denosumab, intra-focal resection

For citation: Safin I.R., Rodionova A.Yu., Rukavishnikov D.V. et al. Combined treatment of giant cell bone tumor. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2021;13(4):23–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-23-28.

Введение

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) относится к новообразованиям с неопределенным потенциалом злокачественности и имеет локально агрессивное течение. В настоящее время, по классификациям Всемирной организации здравоохранения (2013) и Т.П. Виноградовой (1960), выделяют доброкачественные (61 % случаев), первично злокачественные (32,7 % случаев) и вторично злокачественные ГКО (6,3 % случаев) [1]. Во многих классификациях опухолей фигурирует отдельная клинико-морфологическая форма — доброкачественная метастазирующая ГКО, которая в структуре заболеваемости гигантоклеточной опухолью составляет около 2 %. Злокачественная ГКО представляет собой саркому низкой степени злокачественности (G_1). Ее доля среди всех ГКО равна 5–10 % [2]. Согласно концепции Р.Д. McGrath (1972) [3] злокачественная ГКО в зависимости от механизма канцерогенеза может быть первично злокачественной (синхронной), вторично злокачественной (метахронной) и эволюционно злокачественной (метахронной).

До настоящего времени основным методом лечения ГКО было хирургическое вмешательство [4]. Частота развития рецидивов заболевания после оперативного лечения, по данным различных авторов, составляет 15–30 %. В подавляющем большинстве случаев хирургические вмешательства выполнялись в объеме краевых и сегментарных резекций различных вариантов с пластикой послеоперационного дефекта ауто- и аллотрансплантатами, а также эндопротезами (модульными и индивидуальными) [5]. Реже выполняли экскохлеацию опухоли.

Частота развития рецидива зависела от радикальности хирургического вмешательства [6]. При экскохлеации опухоли она достигала 46 %, при краевой резекции — 30 %, при сегментарной резекции — 6,6 % [7]. После лучевой терапии рецидивы ГКО возникали в 22 % случаев. С целью уменьшения вероятности развития рецидива после экскохлеации опухоли в ряде клиник используют фенол, жидкий азот, электрокоагуляцию и ультразвуковую обработку ложа опухоли [8]. Это позволяет снизить частоту рецидивирования

заболевания до 6–10 %, но приводит к увеличению числа осложнений со стороны послеоперационной раны.

Изменение подходов к лечению ГКО произошло в 1997 г., когда был открыт новый механизм остеокластогенеза и определен патогенез развития этой опухоли (рис. 1). Для ГКО характерна пролиферация мезенхимальных стромальных клеток-предшественников кости, которые эффективно запускают и поддерживают остеокластогенез. Открытия ключевых сигнальных молекул, управляющих формированием остеокластов в 1997 г., а также дальнейшие исследования сформировали представление о взаимодействии клеток-предшественников кости и моноцитов/макрофагов.

В соответствии с текущими клеточными и молекулярными представлениями стромальные клетки являются основным компонентом ГКО. Резорбирующие гигантские клетки — это продукт взаимодействия стромальных клеток и моноцитов, которые впоследствии трансформируются в опухолевые остеокласты. Многоядерные гигантские клетки составляют основную массу опухоли. Клеточные маркеры дают положительную реакцию с CD45 в многоядерных гигантских клетках, что свидетельствует об их принадлежности к моноцитам/макрофагам. Также выявляется гиперэкспрессия рецепторов к лиганду активаторов ядерного фактора-В (RANKL) и стромального фактора (SDF-1). Стромальные клетки ГКО часто формируют остеонид. Они также секретируют различные хемокины, включая белки-хемоаттрактанты моноцитов и SDF-1, которые способствуют миграции моноцитов из кровеносного русла в опухолевую ткань [12]. Моноциты экспрессируют рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (RANK), стромальные клетки ГКО экспрессируют RANKL, что, в свою очередь, является необходимым для дифференцировки зрелых остеокластов и их активации в присутствии кофактора колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF). Остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки резорбируют кость, что приводит к деструкции костной ткани.

Понимание вышеописанных механизмов патогенеза позволило синтезировать и применить таргетный препарат, который ингибирует образование, активацию

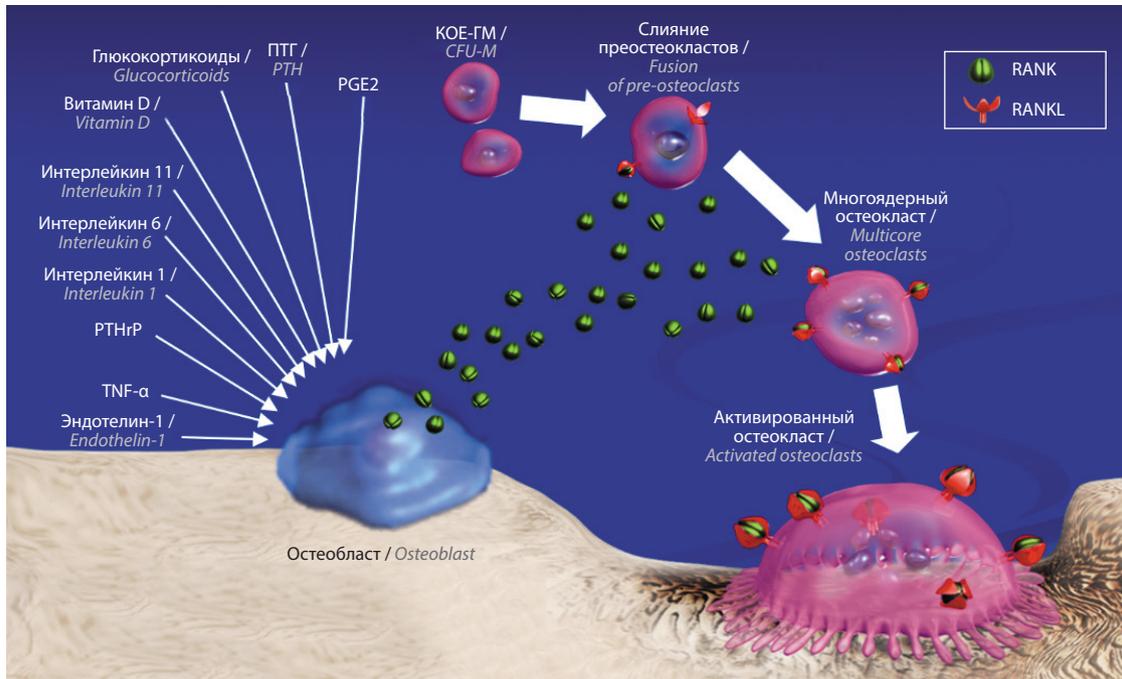


Рис. 1. Остеокластогенез. *TNF-α* – фактор некроза опухоли α; *PTHrP* – белок, связанный с паратиреоидным гормоном; *PTH* – паратиреоидный гормон; *PGE₂* – простагландин *E₂*; *RANK* – рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В; *RANKL* – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (адаптировано из [9–11])

Fig. 1. Osteoclastogenesis. *TNF-α* – tumor necrosis factor α; *PTH* – parathyroid hormone; *PTHrP* – parathyroid hormone-related protein; *PGE₂* – prostaglandin *E₂*; *RANK* – Receptor activator of nuclear factor kappa-B; *RANKL* – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (adapted from [9–11])

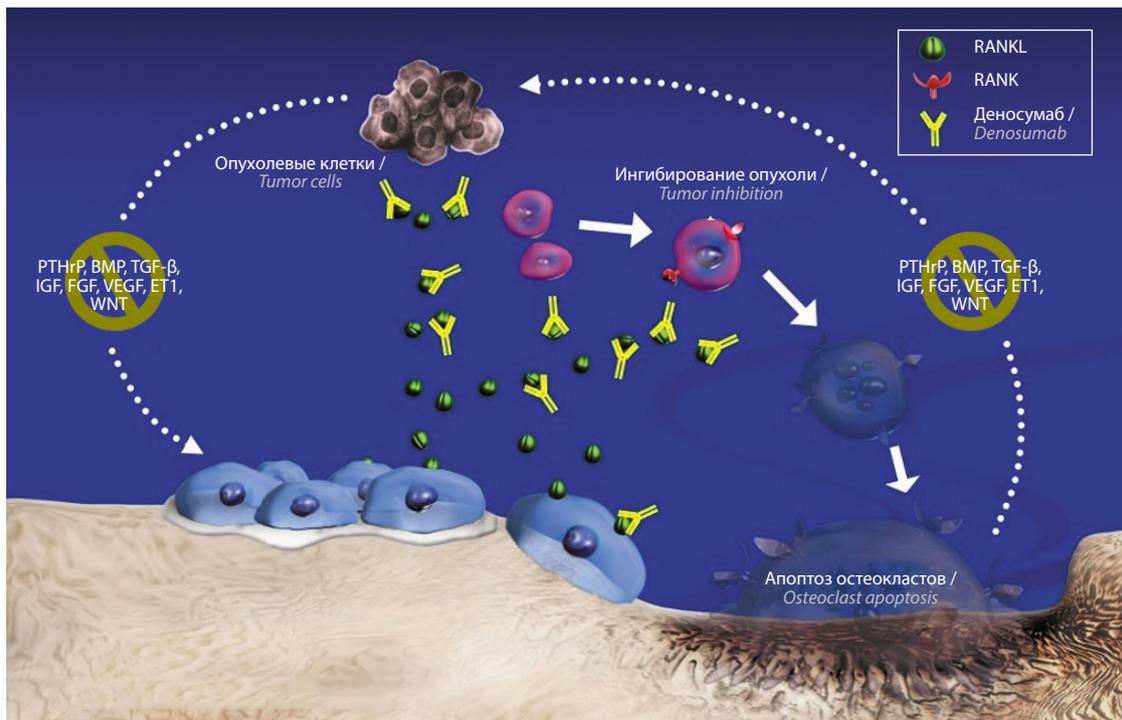


Рис. 2. Механизм действия деносумаба. *PTHrP* – белок, связанный с паратиреоидным гормоном; *BMP* – костные морфогенетические протеины; *TGF-β* – трансформирующий фактор роста β; *IGF* – инсулиноподобный фактор роста, *FGF* – фактор роста фибробластов; *VEGF* – фактор роста эндотелия сосудов; *ET1* – эндотелин-1; *RANK* – рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В; *RANKL* – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (адаптировано из [14])

Fig. 2. Mechanism of action of denosumab. *TGF-β* – transforming growth factor β; *IGF* – insulin-like growth factor; *PTHrP* – parathyroid hormone-related protein; *BMP* – bone morphogenetic proteins; *FGF* – fibroblast growth factor; *VEGF* – vascular endothelial growth factor; *ET1* – endothelin-1; *RANK* – Receptor activator of nuclear factor kappa-B; *RANKL* – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (adapted from [14])

и снижает продолжительность существования остеокластов. В 2010 г., после проведения клинических исследований, был зарегистрирован деносуаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL и препятствующее активации единственного рецептора RANKL — RANK, расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK подавляет процесс созревания, функционирования и выживания остеокластов (рис. 2). В результате деносуаб уменьшает костную резорбцию, увеличивает массу и прочность кости. По данным P. Rutkowski [13], использование этого препарата в неoadъювантном режиме позволяет снизить частоту развития местных рецидивов до 18 %.

Материалы и методы

В Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Татарстан проходят комбинированное лечение 13 пациентов с ГКО (7 женщин и 6 мужчин в возрасте от 20 до 63 лет). Таргетная терапия гигантоклеточной опухоли начата в 2017 г. На ноябрь 2021 г. 7 пациентов завершили лечение. У 1 пациентки после нерадикального оперативного вмешательства в условиях травматологического отделения возник рецидив. Во всех случаях диагноз был верифицирован в ходе выполнения открытой биопсии опухоли, кроме пациентки с рецидивом заболевания, диагноз которой был подтвержден при пересмотре гистологического материала, полученного в ходе первичной операции.

Наиболее часто встречались поражения дистальных эпиметафизов костей предплечья (6 случаев) и проксимального эпиметафиза большеберцовой кости (2 случая). Также выявлены поражения седалищной кости, проксимального эпиметафиза плечевой кости, дистального эпиметафиза бедренной кости, латеральной лодыжки малоберцовой кости, крестца (по 1 пациенту). У 1 больного с ГКО эпиметафиза большеберцовой кости имелся состоявшийся патологический перелом без смещения костных отломков.

После верификации диагноза в ходе консилиума с участием хирурга-онколога, химиотерапевта и радиотерапевта для каждого пациента был разработан план лечения. Перед началом терапии проводились рентгенография и компьютерная томография (КТ) пораженного сегмента конечности. Из данной схемы лечения исключены пациенты с ГКО длинных трубчатых костей с выраженным экстраоссальным компонентом, вовлекающим большой объем мягких тканей, а также пациенты с состоявшимся патологическим переломом кости со смещением отломков. Им проводили резекционные вмешательства с реконструктивным этапом.

Результаты

Всем 13 пациентам после постановки диагноза была начата терапия деносуабом в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций на 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни 1-го месяца терапии с последующим переходом на введение 1 раз в 28 дней в той же дозе. В течение всего срока лечения больные в обязательном порядке получали препараты кальция в дозе 500 мг/сут и витамина D3 в дозе 500 МЕ/сут (под контролем уровня Ca^{2+} в крови). Всего проводилось от 10 до 22 введений препарата.

Эффективность лечения оценивали по данным рентгенографии пораженного сегмента конечности, которую проводили 1 раз в 3 мес, и КТ, которую выполняли 1 раз в 6 мес. При анализе результативности терапии учитывали степень формирования ободка склероза вокруг очага деструкции кости, наличие изменения структуры опухоли (уплотнение) и восстановления целостности кортикального слоя (при его разрушении). Из 7 пациентов, завершивших лечение, были прооперированы 6 человек (1 пациент отказался от хирургического вмешательства). Пяти больным выполнена внутриочаговая резекция опухоли с пластикой остеоиндуктивным материалом BoneMedic-S, 1 пациентке с ГКО седалищной кости проведена резекция седалищной кости без реконструкции.

В ходе оперативного вмешательства у 4 пациентов, получивших 18 введений деносуаба, выявлено формирование плотных септ, а у 1 пациента, получившего 10 инъекций препарата, данное явление не наблюдалось. Гипокальциемии и других осложнений не было обнаружено ни у одного больного. При гистологическом исследовании удаленного препарата у всех прооперированных пациентов отмечен полный лечебный патоморфоз с элиминацией гигантских клеток. Больные находятся под динамическим наблюдением согласно приказу Минздрава России № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

Сроки наблюдения составили от 2 до 16 мес. У всех прооперированных пациентов не было отмечено признаков прогрессирования заболевания. Один больной с ГКО крестца (поражение S1–S3) находится на поддерживающей терапии (введение деносуаба 1 раз в 3 мес). У него не наблюдаются признаки прогрессирования заболевания, и при этом отмечается полное отсутствие болевого синдрома.

Ниже представлен клинический случай комбинированного лечения ГКО большеберцовой кости.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 1970 года рождения. После травмы коленного сустава в декабре 2018 г. у больной появились периодические боли в области правого коленного сустава. Обследована у травматолога: выявлено очаговое поражение правой большеберцовой кости. Данные рентгенографии



Рис. 3. Рентгенограмма пациентки П. после 18 курсов терапии деносуабом

Fig. 3. Radiograph of patient P. after 18 courses of denosumab therapy

коленного сустава при поступлении: справа в верхней трети большеберцовой кости определяется участок деструкции ячеистого характера с небольшим вздутием, довольно четкими неровными контурами размерами $\sim 6,3 \times 7,7$ см (рис. 3). 15 апреля 2019 г. в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан выполнена открытая биопсия опухоли правой большеберцовой кости. Результат планового гистологического исследования (№ 12928/2019): гигантоклеточная опухоль кости. При иммуногистохимическом исследовании (№ 2381) отмечается негативная реакция с S100 и MDM2, а также CD68-очаговая позитивная реакция в гигантских многоядерных клетках. Гистологическая картина гигантоклеточной опухоли правой большеберцовой кости. Пациентка получила 16 курсов таргетной терапии деносуабом. Каждые 3 мес проводился рентгенологический контроль.

По данным рентгенографии в динамике наблюдается нарастание ободка склероза. Клинически наблюдается отсутствие болевого синдрома. Решено продолжить терапию (до 22 курсов) с последующим КТ-контролем. По результатам серии КТ правого коленного сустава после 22 введений деносуаба: контуры костей ровные и четкие, их структура неоднородна за счет наличия в проксимальном эпиметафизе правой большеберцовой кости участка литической деструкции размерами $55 \times 65 \times 66$ мм с костными трабекулами; кость вздута, заполнена мягкотканым компонентом, распространяющимся по длине кости; мягкие ткани без видимых изменений, периостальные наслоения не выражены.

Пациентке выполнена внутриочаговая резекция (экскохлеация) опухоли верхней трети правой большеберцо-



Рис. 4. Рентгенограмма пациентки П. после оперативного лечения

Fig. 4. Radiograph of patient P. after surgical treatment

вой кости с пластикой остеоиндуктивным материалом. По результатам планового гистологического исследования удаленного препарата: полная элиминация гигантских многоядерных клеток, наличие фокусов формирования костного матрикса, обширных очагов некроза и кровоизлияний, воспалительной инфильтрации. Послеоперационный период без осложнений. Функция коленного сустава удовлетворительная. Период наблюдения — 5 мес. По данным рентгенографии (рис. 4) и КТ признаков продолженного роста опухоли не выявлено.

Заключение

Использование комбинированного подхода в лечении ГКО костей позволяет выполнить функционально-сберегающее, органосохранное оперативное вмешательство, а также значительно уменьшить риск развития рецидива и злокачественной трансформации новообразования. Побочные эффекты возникают редко и не угрожают жизни пациентов. Патологический перелом без смещения отломков при ГКО длинных трубчатых костей не является противопоказанием к терапии деносуабом в неoadьювантном режиме. Однако в случае ГКО проксимального отдела бедренной кости, осложненной патологическим переломом, вопрос о назначении неoadьювантного лечения становится дискуссионным в связи со значительным ухудшением соматического статуса пациентов данной группы из-за выраженного ограничения подвижности. В связи с вышесказанным при выборе ГКО данной локализации приоритет следует отдавать хирургическому лечению.

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

1. Виноградова Т.П. Опухоли костей. М.: Медицина, 1973. 336 с. [Vinogradova T.P. Bone tumors. Moscow: Medicine, 1973. 336 p. (In Russ.)].
2. Блудов А.Б., Неред А.С., Замогильная Я.А., Кочергина Н.В. Гигантоклеточная опухоль кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2014;1:16–34. [Bludov A.B., Nered A.S., Zamogil'naya Ya.A., Kochergina N.V. Giant cell tumor of the bone. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2014;1:16–34. (In Russ.)].
3. McGrath P.J. Giant-cell tumour of bone: an analysis of fifty-two cases. J Bone Joint Surg Br 1972;54(2):216–29.
4. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 640 с. [Zatsepin S.T. Bone pathology of adults: a guide for doctors. Moscow: Medicine, 2001. 640 p. (In Russ.)].
5. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;4:3–10. [Aliiev M.D., Sushentsov E.A. Oncoorthopedics today. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2012;4:3–10. (In Russ.)].
6. Махсон А.Н., Шулак М.Ю., Бондарев А.В. Деносуаб. Опыт применения в качестве консервативной терапии гигантоклеточной опухоли кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2014;2:31–8. [Mahson A.N., Schupak M.U., Bondarev A.V. Denosumab. Experience of conservative treatment giant cell bone tumor. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2014;2:31–8. (In Russ.)].
7. Gao Z., Yin J.-Q., Xie X.-B. et al. Local control of giant cell tumors of the long bone after aggressive curettage with and without bone cement BMC Musculoskeletal Disorders 2014;15(1):330. DOI: 10.1186/1471-2474-15-330.
8. Malawer M.M., Bickels J., Meller I. et al. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. Clin Orthop Relat Res 1999;359:176–88. DOI: 10.1097/00003086-199902000-00019.
9. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. et al. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423(6937):337–42. DOI: 10.1038/nature01658.
10. Clines G.A., Mohammad K.S., Bao Y. et al. Dickkopf Homolog 1 Mediates Endothelin-1-Stimulated New Bone Formation. Mol Endocrinol 2007;21(2):486–98. DOI: 10.1210/me.2006-0346.
11. Hofbauer L.C., Schoppet M. Create a file for external citation management software. JAMA 2004;292(4):490–5. DOI: 10.1001/jama.292.4.490.
12. Atkins G.J., Haynes D.R., Graves S.E. et al. Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors J Bone Miner Res 2000;15(4):640–9. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.4.640.
13. Rutkowski P., Gaston L., Borkowska A. et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – multicenter analysis outside clinical trial. Eur J Surg Oncol 2018;44(9):1384–90. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.03.020.
14. Roodman D. Mechanisms of bone metastasis. N Engl J Med 2004;350:1655–64. DOI: 10.1056/NEJMra030831.

Вклад авторов

И.Р. Сафин: сбор и обработка данных, написание первоначального варианта статьи;
 А.Ю. Родионова, Д.В. Рукавишников: сбор и обработка данных, анализ научной работы;
 Р.Ш. Хасанов: разработка концепции исследования;
 Р.Н. Сафин: сбор и обработка материала.

Author's contributions

I.R. Safin: data collection and processing, writing the initial version of the article;
 A.Yu. Rodionova, D.V. Rukavishnikov: data collection and processing, analysis of scientific work;
 R.Sh. Khasanov: developing the concept desing;
 R.N. Safin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Compliance with patient rights. All patients signed a written informed agreement for publication results and personal information.

Статья поступила: 08.11.2021. **Принята к публикации:** 09.12.2021.

Article submitted: 08.11.2021. **Accepted for publication:** 09.12.2021.



Эффективность применения вертлужного компонента с двойной мобильностью при выполнении эндопротезирования у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела бедренной кости

И.М. Микайлов¹, Р.М. Тихилов^{1,2}, Д.А. Пташников^{1,2}, П.В. Григорьев¹

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

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47

Контакты: Илкин Мугадасович Микайлов mim17@mail.ru

Введение. В настоящее время достижения онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава играют большую роль в лечении и реабилитации пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела бедренной кости.

Цель исследования – оценить эффективность применения вертлужного компонента с двойной мобильностью при выполнении онкологического эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материалы и методы. Были изучены исходы хирургического лечения 108 пациентов, прооперированных в отделении костной онкологии Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Минздрава России по поводу опухолевого поражения проксимального отдела бедренной кости в период с 2014 по 2019 г. Среди них 65 (60,2 %) женщин и 43 (39,8 %) мужчины. Средний возраст пациентов составил 52,1 года. Первичные злокачественные опухоли кости наблюдались в 19 (17,6 %) случаях, доброкачественные агрессивные и опухолеподобные заболевания – в 18 (16,6 %), метастатическое поражение – в 71 (65,8 %).

Пациенты, прооперированные с применением биполярных головок, были включены в группу 1Б (53 (49 %) человека), а пациенты, которым сделана операция с использованием вертлужного компонента с двойной мобильностью, – в группу 2Д (55 (51 %) человек).

Классификацию и анализ осложнений производили согласно международной системе International Society of Limb Salvage 2014 (ISOLS 2014). Функциональные результаты оценивали с помощью международной системы Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) и ортопедической шкалы Харриса (Harris Hip Score) в сроки 3, 6 и 12 мес.

Результаты. За период наблюдения с 2014 по 2020 г. осложнения были выявлены в 13 (12 %) случаях. В нашем исследовании группа осложнений типа I представлена вывихом эндопротеза (подтип IA), который обнаружен у 7 (6,4 %) пациентов, прооперированных с применением биполярных головок. При использовании вертлужного компонента с двойной мобильностью вывихов не наблюдалось ($p = 0,006$).

На основе полученных данных выполнен сравнительный анализ средних функциональных показателей в группах 1Б и 2Д. На всех сроках наблюдений как по системе MSTS, так и по шкале Харриса мы выявили статистически значимо лучшие функциональные результаты у пациентов, которым была проведена операция с использованием вертлужного компонента с двойной мобильностью ($p = 0,004$).

Пятилетняя выживаемость пациентов с агрессивными доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями составила 92 %, со злокачественными первичными опухолями – 82 %, со вторичным поражением кости – 60 %.

Заключение. На сегодняшний день онкологическое эндопротезирование тазобедренного сустава уступает по функциональным результатам первичной стандартной артропластике: количество осложнений после данного вида хирургического вмешательства по-прежнему остается выше в несколько раз. Одним из решений этой проблемы, на наш взгляд, можно считать внедрение в онкоортопедическую практику вертлужных компонентов с двойной мобильностью.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, опухоли костей, вывих эндопротеза, функциональный результат онкологического эндопротезирования, вертлужные компоненты с двойной мобильностью

Для цитирования: Микайлов И.М., Тихилов Р.М., Пташников Д.А., Григорьев П.В. Эффективность применения вертлужного компонента с двойной мобильностью при выполнении эндопротезирования у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела бедренной кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(4):29–38. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-29-38.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF THE DOUBLE MOBILITY IN ONCOLOGICAL HIP REPLACEMENT

I.M. Mikailov¹, R.M. Tikhilov^{1,2}, D.A. Ptashnikov^{1,2}, P.V. Grigoryev¹

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

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevsky prospect, Saint Petersburg 195067, Russia

Contacts: Ilkin Mugadasovich Mikailov mim17@mail.ru

Introduction. Currently, the achievements of oncological hip replacement play an important role in the treatment and rehabilitation of patients with a tumor lesion of the proximal femur.

The study objective – to evaluate the effectiveness of the use of the acetabulum component with double mobility in oncological hip replacement.

Materials and methods. Our prospective study included 108 patients operated in the Department of Bone Oncology of the R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia for a tumor lesion of the proximal femur in the period from 2014 to 2019.

There were 65 (60.2 %) women, 43 (39.8 %) men. The median age was 52.1 years. Primary malignant bone tumors were identified in 19 (17.6 %) cases; benign aggressive and tumor-like diseases in 18 (16.6 %) cases; metastatic lesion in 71 (65.8 %) cases.

Patients operated with bipolar heads were included in Group 1B – 53 (49 %). The 2D Group included 55 (51 %) patients operated with the use of the acetabulum component with dual mobility.

Classification and analysis of complications was carried out according to the international system International Society of Limb Salvage 2014 (ISOLS 2014). The functional result was evaluated using the international Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) system and the Harris Orthopedic scale (Harris Hip Score) in terms of 3, 6 and 12 months.

Results. The total number of complications detected during the follow-up period from 2014 to 2020 was 13 (12 %) cases.

Type I complications (ISOLS 2014) were represented by dislocation of the endoprosthesis – subtype IA, which was detected in 7 (6.4 %) patients operated with bipolar heads. There were no cases of dislocation of the endoprosthesis in the group operated with the use of double mobility ($p = 0.006$).

We were able to identify a statistically significantly better functional result in patients operated with using of double mobility at all follow-up periods, both on the MSTS scale and on the Harris scale ($p = 0.004$).

The five-year survival rate for aggressive benign tumors and tumor-like diseases was 92 %; for malignant primary tumors – 82 %; in patients with secondary bone lesions – 60 %.

Conclusion. Today, oncological hip replacement, is still lags behind in functional results from primary standard hip arthroplasty, and the number of complications is still several times higher. We consider that one of the solutions of this problem, is a wider use of acetabulum components with dual mobility in oncoorthopedic practice.

Key words: hip replacement, bone tumors, dislocation of the endoprosthesis, functional result of oncological endoprosthesis, double mobility

For citation: Mikailov I.M., Tikhilov R.M., Ptashnikov D.A., Grigoryev P.V. Evaluation of the effectiveness of the use of the double mobility in oncological hip replacement. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(4):29–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-29-38.

Введение

Эндопротезирование тазобедренного сустава (ТБС) при первичных и вторичных новообразованиях и опухолеподобных заболеваниях проксимального отдела бедренной кости занимает особое место в онкологии и ортопедии. Это связано с тем, что опухолевое поражение данного сегмента приводит к патологическим переломам бедренной кости более чем у трети пациентов, что, в свою очередь, лишает их возможности самостоятельно передвигаться и проходить полный комплекс обследования и предоперационного противоопухолевого лечения. В настоящее время онкологическое эндопротезирование ТБС как самостоятельная хирургическая методика и этап комбинированного лечения больных с опухолевым поражением костей

направлено на сохранение не только жизни больного, но и на восстановление функции конечности, что играет большую роль в ранней активизации, реабилитации и социализации пациентов [1–6].

Основное преимущество данного метода – это возможность радикального удаления опухоли, что является единственной допустимой тактикой лечения пациентов с первичными злокачественными новообразованиями, а при вторичном поражении кости обеспечивает лучший локальный контроль. На основе анализа современной литературы можно выделить ряд положительных моментов применения онкологического эндопротезирования ТБС на современном этапе развития, в числе которых быстрая активизация больного, ранняя полная осевая нагрузка на оперированную конечность,

восстановление амплитуды движений в ТБС, отсутствие необходимости применения дополнительных средств локального контроля [6–12]. Однако результаты таких операций в значительной степени зависят от использования рациональной оперативной техники и современных конструкций, показания к применению которых точно не определены и продолжают обсуждаться в научной литературе [13–16].

В настоящее время средняя частота осложнений после онкологического эндопротезирования ТБС составляет 5–30 % [5, 17–19]. В большинстве работ лидирующее место (15–35 %) в структуре осложнений после использования данного метода занимают вывихи эндопротеза [9, 18, 20]. К причинам их развития относят потерю большого количества мышц-стабилизаторов при удалении опухоли, а также недостаточно надежную фиксацию сохраненных мягких тканей к бедренному компоненту эндопротеза. По мнению ряда авторов, предпочтительной техникой онкологического эндопротезирования ТБС можно считать гемиартропластику (установку биполярных головок — компонента с размером головки, близким к анатомическому), при использовании которой частота возникновения вывихов эндопротеза ниже, чем при применении стандартных вертлужных компонентов [21–23]. Однако в случаях, когда биполярные головки используются на фоне дисплазии ТБС и при тотальной резекции капсулы сустава, количество вывихов эндопротеза, напротив, может оказаться довольно высоким (10–25 %) [21, 24–27].

В травматологической и ортопедической практике при эндопротезировании ТБС уже довольно давно и успешно применяют вертлужные компоненты с системой двойной мобильности [28–33]. В систематическом обзоре С. Batailler и соавт. (2016) [34] проведен комплексный анализ 176 публикаций, посвященных оценке эффективности их использования. По данным авторов, выживаемость эндопротезов с двойной мобильностью на промежуточном сроке сопоставима с выживаемостью других конструкций, применяемых для первичного эндопротезирования ТБС. При этом вывихи, износ и расшатывание протеза не характерны для новых поколений систем двойной мобильности.

Таким образом, вертлужный компонент с двойной мобильностью, обладая преимуществами тотального эндопротезирования, позволяет решить проблему дисплазии вертлужной впадины за счет позиционирования компонентов эндопротеза, а применение полиэтиленовой головки большого диаметра максимально снижает риск развития вывиха.

Однако большого опыта использования данной системы в онкоортопедии на сегодняшний день нет. В литературе встречаются лишь единичные сообщения, содержащие небольшое количество наблюдений и выводов и отражающие положительные стороны применения

данной конструкции, что и определило цель нашего проспективного исследования.

Цель исследования — оценить эффективность применения вертлужного компонента с двойной мобильностью при выполнении онкологического эндопротезирования ТБС.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 120 пациентов, прооперированных в отделении костной онкологии Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Минздрава России по поводу опухолевого поражения проксимального отдела бедренной кости с 2014 по 2019 г.

С целью формирования сопоставимых однородных групп и получения наиболее достоверных результатов были определены следующие критерии включения больных в исследование:

- наличие первичных злокачественных, агрессивных доброкачественных, опухолеподобных и метастатических поражений бедренной кости;
- проведение полихимиотерапии, согласно общепринятому протоколу, у пациентов с первичными злокачественными опухолями, требующими предоперационного консервативного лечения;
- отсутствие вторичного поражения легких у пациентов с первичными злокачественными и агрессивными доброкачественными опухолями кости;
- наличие вторичного поражения кости на фоне рака молочной железы, почки, щитовидной железы, плазмоцитомы (наиболее благоприятные нозологии с точки зрения прогноза выживаемости);
- наличие вторичного поражения кости в виде олиго- или солитарных метастазов;
- наличие обширного дефекта проксимального отдела бедренной кости;
- величина резекции кости — не менее 70 мм и не более 200 мм от центра ротации;
- удаление опухолевого очага широким краем;
- первичное эндопротезирование ТБС;
- сроки наблюдения — не менее 12 мес с момента проведения оперативного лечения;
- выполнение пациентам операций с использованием модульных онкологических и ревизионных конструкций;
- использование биполярных головок и вертлужных компонентов с двойной мобильностью;
- применение в качестве дополнительных средств фиксации мягких тканей титановой или полимерной сеток.

На момент 1-го контрольного осмотра по причине отсутствия обратной связи из наблюдения выбыли 12 пациентов. Таким образом, ближайшие и среднесрочные результаты удалось отследить у 108 пациентов

проспективной группы. В исследование вошли 65 (60,2 %) женщин и 43 (39,8 %) мужчины. Средний возраст пациентов составил 52,1 года.

Распределение пациентов по нозологиям представлено в табл. 1.

Величина резекции проксимального отдела бедренной кости составила от 70 до 200 мм (в среднем 117,9 мм). Средняя величина резекции от центра ротации до линии остеотомии в группе 1Б оказалась равной 116,5 мм (95 % доверительный интервал (ДИ) 90–157), в группе 2Д – 126,6 мм (95 % ДИ 80–180). По этому параметру статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,463$). Исходя из этого, можно сделать вывод, что величина резекции не могла повлиять на результаты исследования.

В 59 (54,6 %) случаях при хирургическом лечении были использованы модульные онкологические эндопротезы (Biomet OSS – в 14 наблюдениях; Stryker GMRS – в 26; Implantcast Mutars – в 17; Linc Megasystem-C – в 1), в 49 (45,4 %) случаях – немодульные ревизионные ортопедические бедренные компоненты (Wagner Revision Zimmer). При установке бедренного компонента применяли как цементную, так

и бесцементную технику. Цементная фиксация использовалась в 68 (63 %) случаях, бесцементная – в 40 (37 %).

Пациентам, оперированным с применением биполярных головок, устанавливали компоненты фирм Zimmer и Stryker. При выполнении тотального эндопротезирования использовали вертлужный компонент с двойной мобильностью фирмы Serf и его бесцементную фиксацию с дополнительной стабилизацией винтами. Имплантацию данного компонента осуществляли по стандартной технологии.

Для фиксации к бедренному компоненту эндопротеза сохраненных при удалении опухоли мышц в проспективной группе у 56 (51,8 %) пациентов использовали полимерную сетку (Implantcast Mutars – у 45 пациентов и Lars – у 11), а у 52 (48,2 %) – титановую сетку российского производства.

Для проведения сравнительного анализа больные были разделены на 2 группы в зависимости от типа использованного вертлужного компонента. В группу 1Б вошли 53 пациента, прооперированные с применением биполярных головок, в группу 2Д – 55 пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство

Таблица 1. Распределение пациентов по нозологиям ($n = 108$)

Table 1. Patient distribution according to nosology ($n = 108$)

Патологический процесс Pathological process	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	Всего, абс. (%) Total, abs. (%)
Первичные злокачественные опухоли кости: Primary malignant bone tumors:		
хондросаркома chondrosarcoma	15 (13,9)	19 (17,6)
остеосаркома osteosarcoma	4 (3,7)	
Метастазы в кости: Bone metastases:		
при раке молочной железы from breast cancer	37 (34,3)	71 (65,8)
при раке почки from kidney cancer	23 (21,3)	
при плазмоцитоме from plasmacytoma	2 (1,9)	
при раке щитовидной железы from thyroid cancer	9 (8,3)	
Доброкачественные опухоли кости: Benign bone tumors:		
гигантоклеточная опухоль giant-cell tumor	11 (10,2)	13 (12,0)
хондробластома chondroblastoma	1 (0,9)	
фиброзная гистиоцитоме fibrous histiocytoma	1 (0,9)	
Опухолоподобные заболевания: Tumour-like diseases:		
фиброзная дисплазия fibrous dysplasia	5 (4,6)	5 (4,6)

с применением вертлужного компонента с двойной мобильностью.

Затем проводили сравнительную оценку. Классификацию и анализ осложнений эндопротезирования ТБС выполняли согласно международной системе International Society of Limb Salvage 2014 (ISOLS 2014) [20]. Функциональные результаты оценивали с помощью международной системы Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) [35] и ортопедической шкалы Харриса (Harris Hip Score) [36]. Опрос проводили в сроки 3, 6 и 12 мес после оперативного вмешательства и далее 1 раз в год. Данные сроки были выбраны с учетом среднего времени, необходимого для выхода пациента на плато по функциональным показателям прооперированного сустава.

Статистический анализ. Статистическую обработку материала проводили с помощью операционной системы MacOS X, программного обеспечения Microsoft Excel и StatPlus (AnalystSoft). Для описательной статистики данные представлены в процентном соотношении, средних, минимальных и максимальных значениях и доверительных интервалах. В группах с неправильным распределением в качестве среднего значения использовалась медиана.

Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса и критерия Фишера. Для сравнения количественных признаков в исследуемых группах использовали односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, а для оценки выживаемости — метод множительных

оценок Каплана–Майера. Статистическая значимость установлена на уровне $p < 0,05$. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме Box & Whisker Plot.

Результаты

Общее число осложнений, выявленных за период наблюдения с 2014 по 2020 г., составило 13 (12 %) случаев. Структура осложнений после протезирования ТБС в соответствии с классификацией E. R. Henderson (2014) представлена в табл. 2.

Осложнения, связанные с мягкими тканями (тип I). В нашем исследовании группа осложнений типа I представлена вывихом эндопротеза (подтип IA), который был выявлен у 7 (6,5 %) пациентов. В общей структуре осложнений они составили 55 %.

Данное осложнение возникало в течение 1-го месяца после операции исключительно у пациентов, прооперированных с применением биполярных головок в разные сроки — от 2 сут до 8 нед после операции. Закрытое вправление эндопротеза удалось выполнить у 2 (50 %) больных на этапе госпитализации в стационаре. Пяти другим пациентам после неудачного закрытого вправления было проведено ревизионное оперативное вмешательство. В его ходе выполнялось открытое вправление с повторным восстановлением прикрепления мягких тканей к бедренному компоненту эндопротеза. С учетом сохраняющейся тенденции к вывиху эндопротеза 2 пациентам проведено ревизионное

Таблица 2. Осложнения после протезирования тазобедренного сустава в соответствии с классификацией International Society of Limb Salvage 2014 ($n = 108$)

Table 2. Complications after hip replacement according to the International Society of Limb Salvage (ISOLS) classification system ($n = 108$)

Осложнения Complications	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Механические осложнения: Mechanical complications:	
осложнения, связанные с мягкими тканями (тип I) complications associated with soft tissues (type I)	7 (подтип IA — 7, подтип IB — 0) (6,5*; 55,0**) 7 (subtype IA — 7, subtype IB — 0) (6.5*; 55.0**)
асептическая нестабильность (тип II) aseptic instability (type II)	0
разрушение конструкции эндопротеза, перелом кости (тип III) graft destruction, bone fracture (type III)	0
Немеханические осложнения: Non-mechanical complications:	
инфекция (тип IV) infection (type IV)	2 (подтип IVA — 2, подтип IVB — 0) (1,85*; 15,0**) 2 (subtype IVA — 2, subtype IVB — 0) (1.85*; 15.0**)
локальный рецидив (тип V) local recurrence (type V)	4 (подтип VA — 3, подтип VB — 1) (3,7*; 30,0**) 4 (subtype VA — 3, subtype VB — 1) (3.7*; 30.0**)
Всего, абс. (%) Total, abs. (%)	13 (12,0*)

*От всех случаев. **От общего количества осложнений.

*Of all cases. ** Of the total number of complications.

вмешательство с заменой биполярной головки на вертлужный компонент с двойной мобильностью. Рецидивирующих вывихов в исследуемой группе больных выявлено не было.

Таким образом, в группе 1Б вывихи эндопротеза возникли в 7 (13,5 %) случаях, а в группе 2Д их обнаружено не было.

В ходе сравнительного анализа вероятности вывиха при использовании биполярных головок и вертлужных компонентов с двойной мобильностью были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,006$).

Инфекция (тип IV). Перипротезная инфекция – осложнение типа IV – наблюдалась у 2 (1,85 %) пациентов (15 % всех осложнений). В обоих случаях возбудителем инфекции был *Staphylococcus epidermidis*. Срок развития осложнений – 7-й и 14-й дни соответственно.

В обоих случаях пациентам были установлены модульный бедренный компонент, вертлужный компонент с двойной мобильностью и полимерная сетка для фиксации мягких тканей. У 1 пациента на 14-е сутки после операции выявлена поверхностная инфекция в области раны на уровне подкожной жировой клетчатки. Совместно со специалистами инфекционного отделения нам удалось купировать инфекционный процесс путем хирургической обработки раны и интенсивной антибактериальной терапии без открытия ложа эндопротеза.

Пациенту с инфекционными осложнениями, возникшими на 7-е сутки после операции, выполнено ревизионное вмешательство: дебридмент раны, удаление полимерной сетки и полиэтиленовых компонентов с заменой на новые. Вместо полимерной сетки установлена титановая, модульные компоненты обработаны антисептиками и переустановлены. Ни в одном из случаев рецидива инфекции выявлено не было.

Сравнительный анализ вероятности наступления инфекционных осложнений при использовании биполярных головок и вертлужных компонентов с двойной мобильностью, а также полимерных и титановых сеток статистически значимых различий не показал ($p = 0,49$).

Локальный рецидив опухоли (тип V). Онкологические осложнения типа V выявлены в среднем через 6,5 мес. Всего наблюдались 4 (3,7 %) случая локального рецидива опухоли, что составило 30 % всех осложнений (табл. 3).

Во всех случаях рецидивы возникли у пациентов с первичным злокачественным опухолевым поражением: у 2 больных – с остеогенной саркомой G_1 , у 2 – с хондросаркомой (G_2 и G_3). Преоперационная полихимиотерапия больным не проводилась. Трем пациентам оперативное вмешательство выполнено на фоне патологического перелома проксимального отдела бедренной кости с распространением мягкотканного компонента опухоли за пределы кости.

Только 1 пациенту с хондросаркомой G_3 с учетом того, что процесс был локальным, соответствовал подтипу VB и был выявлен в срок наблюдения 13 мес после первичной операции, было проведено ревизионное хирургическое вмешательство в объеме реэндопротезирования. Выполнено удаление бедренного компонента эндопротеза широким краем, единым блоком в пределах здоровых тканей. Через 18 мес после первичной операции у пациента выявили очаг литической деструкции в противоположной подвздошной кости. Больной продолжил лечение в онкологическом стационаре. На сроке 20 мес пациент был потерян из наблюдения.

У 3 других больных локальный рецидив возник в сроки до 6 мес после первичной операции. Функциональные результаты хирургического вмешательства были оценены только через 3 мес после него. Из-за прогрессирования опухолевого процесса пациенты умерли в сроки от 6 до 13 мес после операции.

Оценка прогностической выживаемости пациентов. В исследуемой нами проспективной группе пациентов для оценки выживаемости использовался метод множительных оценок Каплана–Майера. Согласно полученным нами данным, 5-летняя выживаемость больных с агрессивными доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями составила 92 %, со злокачественными первичными опухолями – 82 %, при вторичном поражении кости – 60 % (рис. 1).

Таблица 3. Функциональные результаты онкологического эндопротезирования в группах 1Б и 2Д по шкале Musculoskeletal Tumor Society, %
Table 3. Functional results of hip replacement in groups 1B and 2E evaluated using the Musculoskeletal Tumor Society scoring system, %

Группа Group	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	Функциональные результаты через 3 мес (min–max) Functional results after 3 months (min–max)	Функциональные результаты через 6 мес (min–max) Functional results after 6 months (min–max)	Функциональные результаты через 12 мес (min–max) Functional results after 12 months (min–max)
1Б 1B	53 (49)	77,8 (60–83,3)	82,8 (56,7–90)	85,4 (60–90)
2Д 2E	55 (51)	82,1 (60–90)	86,3 (66,7–93,3)	89,9 (70–96,7)

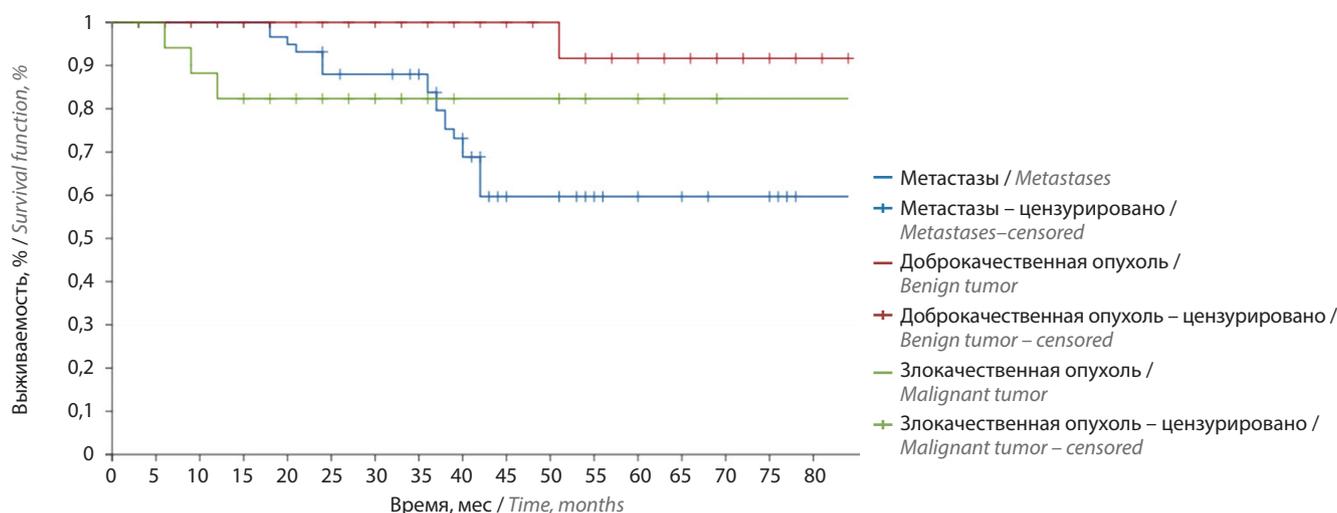


Рис. 1. Пятилетняя выживаемость больных с агрессивными доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями
Fig. 1. Five-year survival of patients with aggressive benign tumors and tumor-like diseases

Полученный нами показатель 5-летней выживаемости пациентов с вторичным поражением костей оказался значительно выше популяционного, что объясняется специфичностью выборки, обусловленной целью исследования. Данный результат ни в коем случае не должен быть воспринят как факт положительного влияния онкологического эндопротезирования ТБС на выживаемость больных.

Функциональные результаты. В ходе анализа функциональных результатов 108 пациентов, зарегистрированных на разных сроках наблюдения, мы получили следующие средние показатели по шкале MSTS: через 3 мес – 79,5 %, через 6 мес – 84,7 %, через 12 мес – 87,9 %, что соответствует хорошим и отличным функциональным результатам (рис. 2).

Средний функциональный показатель по шкале Харриса через 3 мес составил 77,5 балла (что соответствует

удовлетворительным результатам), через 6 мес – 83,4 балла и через 12 мес – 87,9 балла (что соответствует хорошим функциональным результатам) (рис. 3).

Таким образом, в исследуемой группе пациентов отмечена постепенная тенденция к улучшению функциональных результатов в период наблюдения от 3 мес до 1 года ($p < 0,001$). При этом стоит отметить, что хорошие средние функциональные результаты по шкале Харриса были выявлены уже через 6 мес после операции.

Средние функциональные результаты в группах 1Б и 2Д представлены в табл. 3 и 4.

На основе полученных данных выполнен сравнительный анализ средних функциональных показателей в группах 1Б и 2Д. Нам удалось выявить статистически значимо лучшие функциональные результаты у пациентов, прооперированных с использованием вертлужного компонента с двойной мобильностью, как по шкале

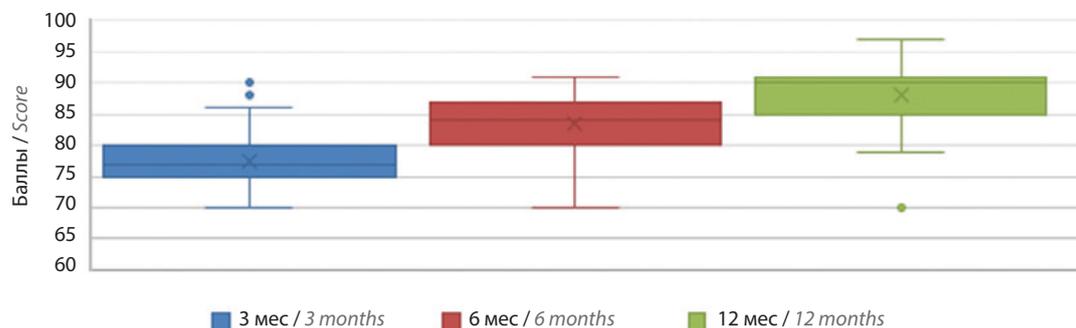


Рис. 2. Результаты лечения пациентов по шкале Musculoskeletal Tumor Society
Fig. 2. Treatment results according to the Musculoskeletal Tumor Society scoring system

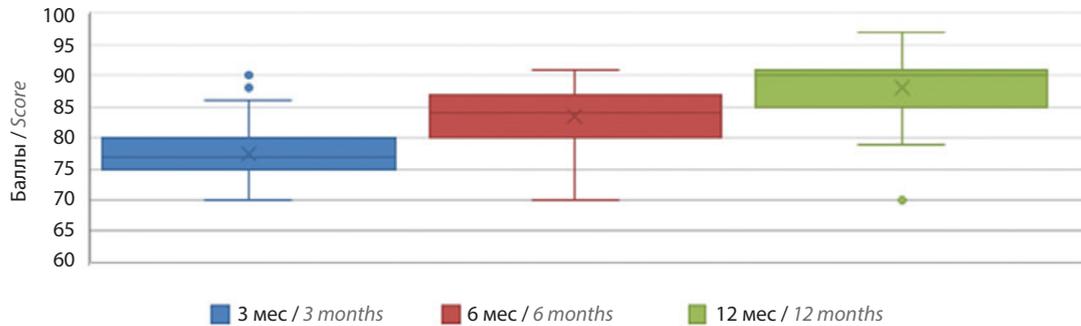


Рис. 3. Функциональные результаты лечения пациентов по шкале Харриса
Fig. 3. Functional results of treatment evaluated using the Harris scale

Таблица 4. Функциональные результаты онкологического эндопротезирования в группах 1Б и 2Д по шкале Харриса, баллы
Table 4. Functional results of hip replacement in groups 1B and 2E evaluated using the Harris scale, scores

Группа Group	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	Функциональные результаты через 3 мес (min–max) Functional results (min–max) after 3 months	Функциональные результаты через 6 мес (min–max) Functional results (min–max) after 6 months	Функциональные результаты через 12 мес (min–max) Functional results (min–max) after 12 months
1Б 1B	53 (49)	75,3 (70–88)	82,1 (70–91)	85,2 (70–92)
2Д 2E	55 (51)	79,7 (70–85)	85,8 (70–90)	89,9 (70–97)

MSTS через 3 ($p = 0,003$), 6 ($p = 0,005$) и 12 ($p = 0,001$) мес, так и по шкале Харриса через 3 ($p = 0,03$), 6 ($p = 0,04$) и 12 ($p = 0,004$) мес.

Обсуждение

В изучаемой нами группе пациентов осложнения типа I были представлены вывихом эндопротеза (подтип IA), который выявлен в 7 (6,4 %) случаях. Минимизировав количество осложнений данного типа, нам удалось снизить общее количество осложнений до 12 %.

Общепринято, что использование биполярных головок способствует снижению риска возникновения вывиха при проведении онкологического эндопротезирования ТБС [22–23]. При применении вертлужного компонента с двойной мобильностью в нашем исследовании вывихов выявлено не было. Они наблюдались исключительно при использовании биполярных головок. Анализ вероятности наступления вывиха в зависимости от использования биполярных головок или вертлужных компонентов с двойной мобильностью, проведенный при помощи критерия оценки χ^2 , позволил выявить статистически значимые различия ($p = 0,006$). При этом мощность исследования составила 80 %.

В то же время нам удалось выявить статистически значимо лучшие функциональные результаты у пациентов, прооперированных с использованием вертлужного компонента с двойной мобильностью. Клинически это проявлялось большей амплитудой движений в ТБС и меньшей выраженностью болевого синдрома при осевых нагрузках и в крайних положениях конечности.

За весь период наблюдений за исследуемой группой пациентов не было выявлено ни одного осложнения типов II и III. Это объясняется тем, что средний срок наблюдения для этой группы составил 32,5 мес, а данные типы осложнений обычно развиваются на более поздних сроках. Перипротезная инфекция – осложнения типа IV – возникла у 2 (1,85 %) пациентов. С учетом ранних сроков ее развития (до 2 нед) в обоих случаях нам удалось выполнить одноэтапную ревизию с сохранением эндопротеза.

Сравнительный анализ вероятности наступления инфекционных осложнений при использовании биполярных головок и вертлужных компонентов с двойной мобильностью статистически значимых различий не показал ($p = 0,49$).

Применение вертлужного компонента с двойной мобильностью в сочетании с дополнительными средствами фиксации мягких тканей к бедренному компоненту эндопротеза позволило получить хорошие и отличные средние функциональные результаты на сроках от 6 мес не только по онкологической (MSTS), но и по ортопедической шкале Харриса.

Таким образом, по результатам нашего исследования для снижения риска возникновения осложнений и достижения наилучших функциональных результатов оптимальным методом можно считать использование вертлужного компонента с двойной мобильностью.

Заключение

На сегодняшний день онкологическое эндопротезирование ТБС уступает по функциональным результатам первичной стандартной артропластике. Количество осложнений после данного вида хирургического вмешательства по-прежнему остается выше в несколько раз. Однако по мере совершенствования технологий и внедрения новых ортопедических конструкций отмечается положительная динамика в решении этих проблем. Одним из таких решений, на наш взгляд, можно считать внедрение в онкоортопедическую практику вертлужных компонентов с двойной мобильностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Соколовский А.В., Соколовский В.А., Алиев М.Д. Отдаленные результаты онкологического эндопротезирования области тазобедренного сустава при поражении первичными и метастатическими опухолями. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2019;11(3):5–15. [Sokolovskii A.V., Sokolovskii V.A., Aliev M.D. Long-term results of proximal femoral tumor endoprosthesis replacement after primary and metastatic tumors resection. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2019;11(3):5–15. (In Russ.)].
- Тепляков В.В., Шапошников А.А., Сергеев П.С. и др. Частота востребованности хирургического компонента в комплексном лечении метастатического поражения костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2016;1:16–28. [Tepljakov V.V., Shaposhnikov A.A., Sergeev P.S. et al. The frequency of the demand for the surgical component in the complex treatment of metastatic bone lesions. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2016;1:16–28. (In Russ.)].
- Сергеев П.С., Тепляков В.В., Шапошников В.А. и др. Современный взгляд на онкологическое эндопротезирование крупных суставов у взрослых пациентов с опухолями костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2017;1:12–9. [Sergeev P.S., Tepljakov V.V., Shaposhnikov V.A. et al. A modern view of oncological endoprosthetics of large joints in adult patients with bone tumors. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2017;1:12–9. (In Russ.)].
- Микайлов И.М., Тихилов Р.М., Пташников Д.А. и др. Долгосрочные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с опухолевым поражением проксимального отдела бедренной кости. Травматология и ортопедия России 2020;26(1):11–20. [Mikhailov I.M., Tikhilov R.M., Ptashnikov D.A. et al. Long-term results of hip replacement in patients with a tumor lesion of the proximal femur. Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia 2020;26(1):11–20. (In Russ.)].
- 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.
- Houdek M.T., Watts C.D., Wyles C.C. et al. Functional and oncologic outcome of cemented endoprosthesis for malignant proximal femoral tumors. J Surg Oncol 2016;114(4):501–6. DOI: 10.1002/jso.24339.
- Ahlmann E.R., Menendez L.R., Kermani C., Gotha H. Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb. J Bone Joint Surg Br 2006;88(6):790–5. DOI: 10.1302/0301-620X.88B6.17519.
- Potter B.K., Chow V.E., Adams S.C. et al. Endoprosthetic proximal femur replacement: metastatic versus primary tumors. Surg Oncol 2009;18(4):343–9. DOI: 10.1016/j.suronc.2008.08.007.
- Calabro T., Van Rooyen R., Piraino I. et al. Reconstruction of the proximal femur with a modular resection prosthesis. Eur J Orthop Surg Traumatol 2016;26(4):415–21. DOI: 10.1007/s00590-016-1764-0.
- 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.
- Misaghi A., Goldin A., Awad M., Kulidjian A.A. Osteosarcoma: a comprehensive review. SICOT J 2018;4:12. DOI: 10.1051/sicotj/2017028.
- Janssen S.J., Langertuijzen D.W.G. et al. Outcome after reconstruction of proximal femoral tumors: a systematic review. J Surg Oncol 2019;119(1):120–9. DOI: 10.1002/jso.25297.
- Kotz R.I. Progress in musculoskeletal oncology from 1922–2012. Int Orthop 2014;38:1113–22. DOI: 10.1007/s00264-014-2315-0.
- Bernthal N.M., Greenberg M., Heberer K. et al. What are the functional outcomes of endoprosthetic reconstructions after tumor resection. Chn Orthop Relat Res 2015;473(3):812–9. DOI: 10.1007/s11999-014-3655-1.
- Henderson E.R., Keeney B.J., Pala E. et al. The stability of the hip after the use of a proximal femoral endoprosthesis for oncological indications. Bone Joint J 2017;99-B(4):531–7. DOI: 10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-0960.R1.
- Plummer D., Passen E., Alexander J. et al. Rapid return to function and stability with dual mobility components cemented into an acetabular reconstructive cage for large osseous defects in the setting of periacetabular metastatic disease. J Surg Oncol 2019;119(8):1155–60. DOI: 10.1002/jso.25463.
- Петриченко А.В., Букреева Е.А., Романов П.А. и др. Анализ ортопедических последствий многокомпонентного лечения костных сарком у детей. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2019;7(1):57–70. [Petrichenko A.V., Bukreeva E.A., Romanov P.A. et al. Analysis of orthopedic consequences of multicomponent treatment of bone sarcomas in children. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta = Orthopedics, Trauma-tology and Reconstructive Surgery of Children 2019;7(1):57–70. (In Russ.)].
- Thambapillary S., Dimitriou R., Makridis K.G. et al. Implant longevity, complications and functional outcome

- following proximal femoral arthroplasty for musculoskeletal tumors: a systematic review. *J Arthroplasty* 2013;28(8):1381–5. DOI: 10.1016/j.arth.2012.10.024.
19. Medellin M.R., Fujiwara T., Clark R. et al. Mechanisms of failure and survival of total femoral endoprosthetic replacements. *Bone Joint J* 2019;101-B(5):522–8. DOI: 10.1302/0301-620X.101B5.BJJ-2018-1106.R1.
 20. Henderson E.R., O'Connor M.I., Ruggieri P. et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system Including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J* 2014;96-B(11):1436–40. DOI: 10.1302/0301-620X.96B11.34747.
 21. Stevenson J.D., Kumar V.S., Cribb G.L., Cool P. Hemiarthroplasty proximal femoral endoprostheses following tumour reconstruction; is acetabular replacement necessary? *Bone Joint J* 2018;100-B(1):c101–10a. DOI: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0005.R1.
 22. Jamshidi K., Mirkazemi M., Gharedaghi M. et al. Bipolar hemiarthroplasty versus total hip arthroplasty in allograft-prosthesis composite reconstruction of the proximal femur following primary bone tumour resection. *Bone Joint J* 2020;102-B(4):524–9. DOI: 10.1302/0301-620X.102B4.BJJ-2019-0925.R2.
 23. Finstein J.L., King J.J., Fox E.J. et al. Bipolar proximal femoral replacement prostheses for musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 2007;459:66–75. DOI: 10.1097/BLO.0b013e31804f5474.
 24. Drexler M., Gortzak Y., Sternheim A. et al. The radiological evaluation of the hip pint after prosthetic arthroplasty of the proximal femur in patients with a tumour using a bipolar femoral head. *Bone Joint J* 2015;97-B(12):1704–9. DOI: 10.1302/0301-620X.97B12.36366.
 25. Schiavi P., Pogliacomini F., Colombo M. et al. Acetabular erosion following bipolar hemiarthroplasty, a role for the sue of femoral head. *Injury* 2019;50(Suppl. 14):S25S21. DOI: 10.1016/j.injury.2018.11.057.
 26. Theil C., Mollenbeck B., Gosheger G. et al. Acetabular erosion after bipolar hemiarthroplasty in proximal femoral replacement for malignant bone tumors. *J Arthroplasty* 2019;34(11):2692–7. DOI: 10.1016/j.arth.2019.06.014.
 27. Stroh A., Naziri O., Johnson A.J., Mont M.A. Dual-mobility bearings: a review of the literature. *Expert Rev Med Devices* 2012;9(1):23–31. DOI: 10.1586/erd.11.57.
 28. Boyer B., Philippot R., Geringer J., Farizon F. Primary total hip arthroplasty with dual mobility socket to prevent dislocation: a 22-year follow-up of 2–10 hips. *Clin Orthop* 2012;36(3):511–8. DOI: 10.1007/s00264-011-1289-4.
 29. Grosso M.J., Danoff J.R., Murtaugh T.S. et al. Hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures in the elderly has a low conversion rate. *J Arthroplasty* 2017;32(1):150–4. DOI: 10.1016/j.arth.2016.06.048.
 30. Guyen O., Pibarot V., Vaz G. et al. Use of a dual mobility socket to manage total hip arthroplasty instability. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(2):465–72. DOI: 10.1007/s11999-008-0476-0.
 31. Zoccali C., Attala D., Scotto di Uccio A. et al. The dual mobility cup in muscular skeletal oncology: rationale and indications. *Int Orthop* 2017;41(3):447–53. DOI: 10.1007/s00264-017-3407-4.
 32. Filippo M., Driessen A., Colarossi G. et al. Bipolar versus monopolar hemiarthroplasty for displaced femur neck fractures: a metaanalysis study. *Bur J Orthop Surg Traumatol* 2020;30(3):401–10. DOI: 10.1007/s00590-019-02600-6.
 33. You D., Sepehri A., Kooner S. et al. Outcomes of total hip arthroplasty using dual mobility components in patients with femoral neck fracture: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J* 2020;102-B(7):811–21. DOI: 10.1302/0301-620X.102B7.BJJ-2019-1486.R1.
 34. Batailler C., Fary C., Verdier R. et al. The evolution of outcomes and indications for the dual-mobility cup: a systematic review. *Int Orthop* 2017;41(3):645–59. DOI: 10.1007/s00264-016-3377-y.
 35. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C. et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;286:241–6.
 36. Johnston R.C., Fitzgerald R.H., Harris W.H. et al. Clinical and radiographic evaluation of total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1990;72(2):161–8.

Вклад авторов

И.М. Михайлов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование статьи;
 Р.М. Тихилов, Д.А. Пташников: редактирование статьи;
 П.В. Григорьев: обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors's contribution

I.M. Mikhailov: development of research design, review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of the data obtained, article writing, article editing;
 R.M. Tikhilov, D.A. Ptashnikov: article editing;
 P.V. Grigoriev: review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of the data obtained, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Михайлов / I.M. Mikhailov: <https://orcid.org/0000-0002-1631-0463>
 Р.М. Тихилов / R.M. Tikhilov: <https://orcid.org/0000-0003-0733-2414>
 Д.А. Пташников / D.A. Ptashnikov: <https://orcid.org/0000-0001-5765-3158>
 П.В. Григорьев / P.V. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0003-2622-4478>

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

Финансирование. Исследование выполнено на средства государственного бюджета.
Financing. The study was carried out at the expense of the state budget.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 10.11.2021. **Принята к публикации:** 07.12.2021.
Article submitted: 10.11.2021. **Accepted for publication:** 07.12.2021.



Сравнительный анализ метаболической активности *CYP2D6* и его влияния на результаты лечения первично операбельного рака молочной железы

Н.И. Мехтиева¹, Л.Н. Любченко², А.Д. Зикирходжаев², М.В. Старкова²

¹Онкологическая клиника Азербайджанского медицинского университета, кафедра онкологии Азербайджанского медицинского университета; Азербайджанская Республика, AZ 1022 Баку, ул. Самеда Вургун, 208;

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

Контакты: Марианна Валентиновна Старкова mariannastarkova@gmail.com

Введение. Стандартом лечения гормонположительного рака молочной железы является длительная гормональная терапия. Однако эффективность лечения даже в однородных группах пациентов различна. Метаболизм тамоксифена осуществляется в печени, в результате чего образуется его активный метаболит – эндоксифен. Ферменты цитохрома P450 (*CYP2D6* и др.) играют основную роль в преобразовании тамоксифена. *CYP2D6* крайне полиморфичен и имеет более 100 аллелей, которые могут кодировать нормальную, высокую и низкую метаболическую активность или быть неактивными. Таким образом, в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма в данном гене пациентов разделяют на 3 типа: распространенные, медленные и сверхактивные метаболойзеры.

Цель исследования – анализ отдаленных результатов комплексного лечения больных ранним раком молочной железы в зависимости от вариабельности полиморфизма гена *CYP2D6*.

Материалы и методы. В исследовании проанализирована частота распространения 3 основных типов полиморфизма гена *CYP2D6* у 89 больных с гормонположительным раком молочной железы I–III стадии, принимавших в качестве адъювантной гормональной терапии тамоксифен в дозе 20 мг/сут от 6 мес до 9 лет. Носители гомозиготного дикого аллеля гена *CYP2D6* были объединены в группу пациентов с неизменным (нормальным) метаболизмом (1-я группа) (*wt CYP2D6*) ($n = 64$), а носители нефункциональных аллелей гена *CYP2D6* в гомо- и гетерозиготном состоянии – в группу пациентов с медленным метаболизмом (2-я группа) ($n = 25$).

Результаты. Прогрессирование заболевания у больных с первично операбельным гормонположительным раком молочной железы наблюдалось у 21 (23,6 %) больной: у 10 (15,6 %) – 1-й группы и у 11 (44 %) – 2-й группы; различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Прогрессирование заболевания после комбинированного лечения без применения химиотерапии отмечено у 8 (22,9 %) пациентов: у 2 (5,8 %) – с нормальным метаболизмом и у 6 (17,1 %) – с медленным метаболизмом ($p < 0,05$). Десятилетняя безрецидивная выживаемость первично операбельного рака молочной железы в 1-й группе составила 85,9 %, а во 2-й – 63,6 % ($p = 0,02$). Мы не нашли различий в показателях общей выживаемости между 2 группами, что подтверждает результаты других исследований.

Заключение. Оценка скорости метаболизма и его влияния на эффективность комплексного, комбинирования лечения больных раком молочной железы является перспективным направлением, но необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Ключевые слова: рак молочной железы, генетика, *CYP2D6*, метаболизм, гормональная терапия

Для цитирования: Мехтиева Н.И., Любченко Л.Н., Зикирходжаев А.Д., Старкова М.В. Сравнительный анализ метаболической активности *CYP2D6* и его влияния на результаты лечения первично операбельного рака молочной железы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(4):39–47. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-39-47.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE *CYP2D6* METABOLIC ACTIVITY AND ITS EFFECT ON ITS EFFECT ON THE TREATMENT RESULTS OF PRIMARY BREAST CANCER

N.I. Mekhtieva¹, L.N. Lyubchenko², A.D. Zikiryakhodzhaev², M.V. Starkova²

¹Oncology Clinic of Azerbaijan Medical University, oncology department Azerbaijan Medical University; 208 Samad Vurgun St., Baku AZ 1022, Azerbaijan Republic;

²P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Centre, Ministry of Health of Russia;

3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia

Contacts: Marianna Valentinovna Starkova mariannastarkova@gmail.com

Background. Standard treatment for hormone receptor-positive breast cancer includes long-term hormone therapy. However, treatment efficacy varies even in homogeneous groups of patients. Tamoxifen is metabolized in the liver, resulting in the production of endoxifen, its active metabolite. Cytochromes P450 (CYP2D6, etc.) play a major role in converting tamoxifen to endoxifen. The *CYP2D6* gene is extremely polymorphic and has more than 100 alleles that can encode normal, high, and low metabolic activity or be inactive. Thus, patients can be divided into three groups according to the presence or absence of *CYP2D6* gene polymorphisms, namely slow, intermediate, and rapid metabolizers. **Objective** – to analyze the long-term results of complex treatment of patients with early breast cancer depending on the variability of the polymorphism of the *CYP2D6* gene.

Materials and methods. We analyzed the frequency of 3 main polymorphisms in the *CYP2D6* gene among 89 patients with hormone receptor-positive stage I–II breast cancer who received tamoxifen at a dose of 20 mg/day as adjuvant hormone therapy for 6 months to 9 years. Homozygous carriers of wild-type *CYP2D6* allele were assigned to the group of patients with unchanged (normal) metabolism (Group 1) (wt *CYP2D6*) ($n = 64$), whereas homozygous and heterozygous carriers of non-functional *CYP2D6* alleles were included into the group of patients with slow metabolism (Group 2) ($n = 25$).

Results. Disease progression was observed in 21 (23.6 %) patients with primary operable hormone receptor-positive breast cancer, including 10 women from Group 1 (15.6 %) and 11 women from Group 2 (44 %); the difference between them was statistically significant ($p < 0.05$). Disease progression after combination therapy without chemotherapy was registered in 8 (22.9 %) patients, including 2 (5.8 %) patients with normal metabolism and 6 patients (17.1 %) with slow metabolism ($p < 0.05$). Ten-year relapse-free survival rate was 85.9 % in Group 1 and 63.6 % in Group 2 ($p = 0.02$). We found no significant difference in overall survival rates between the two groups, which confirmed the results of other studies.

Conclusion. The assessment of metabolic activity and its impact on the efficacy of combination treatment for breast cancer is a promising method; however, it requires further research in this area.

Key words: breast cancer, genetics, *CYP2D6*, metabolism, hormone therapy

For citation: Mekhtieva N.I., Lyubchenko L.N., Zikiryakhodzhaev A.D., Starkova M.V. Comparative analysis of the *CYP2D6* metabolic activity and its effect on its effect on the treatment results of primary breast cancer. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukhvoli kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(4):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-39-47.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности женщин развитых экономических стран. Ежегодно в мире выявляют не менее 1,3 млн новых случаев данного заболевания [1]. Доля гормонположительного РМЖ составляет 65–75 % всех случаев инвазивного РМЖ [2]. На сегодняшний день оптимальной длительностью гормональной терапии (ГТ) считается срок в 5 лет с возможностью дальнейшего продления лечения до 10 лет. Преимущество 10-летнего использования тамоксифена было продемонстрировано в известных исследованиях aTToM (adjuvant Tamoxifen – To offer more?) и ATLAS (Adjuvant Tamoxifen-Longer Against Shorter). Однако у некоторых больных, несмотря на иммуногистохимически подтвержденный гормонположительный статус опухоли, применение этого препарата не дает ожидаемой эффективности [3, 4].

Метаболизм тамоксифена осуществляется преимущественно в печени, где он подвергается 4-гидроксилированию, в результате чего образуется активный метаболит тамоксифена – эндоксифен, который примерно в 100 раз легче связывается с рецепторами эстрогенов [5–8]. Фармакологическая активность тамоксифена зависит от его преобразования ферментами цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19)

[9, 10]. Цитохром P450 (CYP450) – суперсемейство гемопротеинов. Ферменты метаболизма суперсемейства CYP450 участвуют в I фазе метаболизма лекарственных средств (ЛС) [11, 12].

CYP2D6 – одна из главных изоформ CYP450, играющая ключевую роль в метаболизме различных ЛС (тамоксифена, антидепрессантов, антипсихотиков, антиаритмиков, опиоидов и др.) [13, 14]. Ген *CYP2D6* крайне полиморфичен: описано более 100 его аллелей, которые могут кодировать нормальную, высокую, низкую метаболическую активность или являются неактивными. Аллелям данного гена свойственна различная частота встречаемости в популяции в зависимости от ее этнических характеристик. *CYP2D6*4* – самый распространенный неактивный аллель среди представителей европейской популяции. Его частота составляет 20–25 % [15–17]. Согласно данным, полученным при изучении российской популяции, частота распространения *CYP2D6*4* в гомо- и гетерозиготном состоянии сопоставима с таковой в европейской популяции и равна 30 % [18].

В зависимости от того, каким образом гетерозиготное/гомозиготное носительство или отсутствие полиморфизмов гена *CYP2D6* влияют на скорость биотрансформации ЛС, пациенты разделяются на следующие группы:

- распространенные метаболизеры (с нормальной скоростью биотрансформации тамоксифена, не имеют полиморфизмов);
- медленные метаболизеры (со сниженной скоростью биотрансформации тамоксифена, гомозиготы или гетерозиготы по однонуклеотидным полиморфизмам гена *CYP2D6*), у которых наблюдается сниженная активность синтеза дефектного фермента;
- сверхактивные, или быстрые, метаболизеры – носители дупликаций или мультимпликаций функционально нормальных аллелей *CYP2D6*, у которых регистрируют низкую, недостаточную для достижения терапевтического эффекта концентрацию препарата и которым необходима более высокая его доза [19].

Согласно рекомендациям Голландской фармакогенетической рабочей группы (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG), перед назначением адъювантной ГТ нужно обязательно проводить скрининг аллельных вариантов *CYP2D6*. Пациентам со сниженным уровнем метаболизма рекомендуется избегать приема ингибиторов *CYP2D6*, при наступлении постменопаузы – применять вместо тамоксифена ингибиторы ароматазы, а пациентам с низким уровнем метаболизма с учетом повышенного риска развития рецидива заболевания и при наступлении постменопаузы – назначать ингибиторы ароматазы [20, 21].

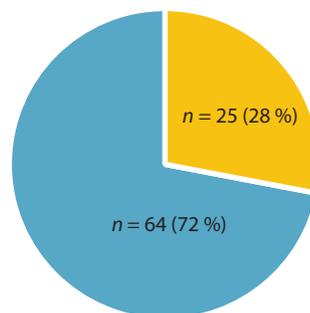
Материалы и методы

В нашем исследовании оценена частота распространения 3 основных вариантов полиморфизма гена *CYP2D6*, значимых для российской популяции: *CYP2D6*3* (делеции нуклеотида 2549А), *CYP2D6*4* (нуклеотидной замены G1846А) и *CYP2D6*6* (делеции нуклеотида 1707Т). Для проведения многофакторного анализа и выявления чувствительности к ГТ была выделена группа из 89 пациентов с гормонположительным РМЖ I–IIВ стадии, принимавших тамоксифен в дозе 20 мг/сут от 6 мес до 9 лет в качестве адъювантной ГТ. В этой группе были изучены структурные перестройки в гене *CYP2D6*, ассоциированные с чувствительностью к ГТ тамоксифеном.

Генотипирование выполнено с использованием специально разработанной оригинальной панели, включающей основные мутации в гене *CYP2D6*, отвечающие за чувствительность к тамоксифену (2549А, G1846А, 1707Т). У 64 (71,9 %) пациентов нарушение метаболической активности фермента обнаружено не было. Гетерозиготы по медленному аллелю (медленные метаболизеры) составили 21,4 % ($n = 19$), а гомозиготы по медленному аллелю с низкой ферментативной активностью – 6,7 % ($n = 6$).

Для статистической обработки данных носители гомозиготного дикого аллеля гена *CYP2D6* охарактери-

зованы как пациенты с нормальным метаболизмом (wt *CYP2D6*) ($n = 64$), а носители нефункциональных аллелей гена *CYP2D6* в гомо- и гетерозиготном состоянии объединены в группу медленных метаболизеров ($n = 25$) (рис. 1).



■ Нормальный метаболизм CYP2D6 / Normal CYP2D6 metabolism
 ■ Сниженный метаболизм CYP2D6 / Slow CYP2D6 metabolism

Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от типа метаболической активности фермента CYP2D6

Fig. 1. Distribution of patients depending on the type of CYP2D6 metabolic activity

При исследовании иммуногистохимических характеристик РМЖ оценивалась связь таких показателей, как экспрессия опухоли стероидных рецепторов эстрогена и прогестерона, рецептора эпидермального фактора роста типа 2 (HER2/neu) в зависимости от *CYP2D6*-генотипа.

Результаты

Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в группах с нормальным и со сниженным метаболизмом выявлена в 100 % случаев. Изолированная экспрессия этих рецепторов не обнаружена ни у одной больной. Из полученных данных можно сделать вывод об отсутствии взаимосвязи носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* и экспрессии опухоли стероидных рецепторов. При анализе эффективности различных методов лечения гормонположительного РМЖ учитывалась зависимость типа метаболической активности фермента *CYP2D6* от стадии заболевания, установленной на основании клинического и патоморфологического исследований (табл. 1).

При анализе проведенной адъювантной терапии обнаружено, что послеоперационная ГТ без дополнительного лечения была назначена 19 (21,3 %) больным: 15 (23,4 %) – с нормальным метаболизмом и 4 (16 %) – со сниженным метаболизмом. Химиотерапия (ХТ) с последующей ГТ была проведена 23 (25,8 %) пациенткам: 19 (29,7 %) – из 1-й группы и 4 (16 %) – из 2-й группы. Комплексное лечение в объеме ХТ с последующей лучевой (ЛТ) и ГТ выполнено 31 (34,8 %) больной:

Таблица 1. Зависимость типа метаболической активности фермента CYP2D6 от стадии рака молочной железы**Table 1.** Association between the type of CYP2D6 metabolic activity and breast cancer stage

Стадия Stage	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) (n = 64) Number of patients with normal metabolism, abs. (%) (n = 64)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) (n = 25) Number of patients with slow metabolism, abs. (%) (n = 25)
IA	23 (35,9)	8 (12,5)
IIA	29 (45,3)	14 (56,0)
IIIB	12 (18,8)	3 (12,0)

18 (28,1 %) – с нормальным метаболизмом и 13 (52 %) – со сниженным метаболизмом. Адьювантная терапия в объеме ЛТ и ГТ была выполнена 16 (18 %) пациенткам: 12 (18,8 %) – из 1-й группы и 4 (16 %) – из 2-й группы.

Варианты проведенного лечения в зависимости от стадии заболевания и типа метаболической активности представлены в табл. 2–4.

С целью определения эффективности проведенной терапии оценена частота прогрессирования заболе-

Таблица 2. Лечение пациентов с раком молочной железы I стадии в зависимости от типа метаболической активности**Table 2.** Treatment for patients with stage I breast cancer, depending on the type of metabolic activity

Лечение Treatment	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with normal metabolism, abs. (%)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with slow metabolism, abs. (%)
Операция + ХТ + ГТ Surgery + CT + HT	3 (13,0)	1 (12,5)
Операция + ЛТ + ГТ Surgery + RT + HT	5 (21,8)	1 (12,5)
Операция + ХТ + ЛТ + ГТ Surgery + CT + RT + HT	7 (30,4)	4 (50,0)
Операция + ГТ Surgery + HT	8 (34,7)	2 (25,0)
Всего Total	23 (100)	8 (100)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ХТ – химиотерапия; ГТ – гормонотерапия; ЛТ – лучевая терапия.

Note. Here and in Tables 3, 4: CT – chemotherapy; HT – hormone therapy; RT – radiation therapy.

Таблица 3. Объем лечения пациентов с раком молочной железы IIA стадии в зависимости от типа метаболической активности**Table 3.** Treatment for patients with stage IIA breast cancer, depending on the type of metabolic activity

Лечение Treatment	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with normal metabolism, abs. (%)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with slow metabolism, abs. (%)
Операция + ХТ + ГТ Surgery + CT + HT	11 (38,0)	2 (14,3)
Операция + ЛТ + ГТ Surgery + RT + HT	5 (17,2)	3 (21,4)
Операция + ХТ + ЛТ + ГТ Surgery + CT + RT + HT	7 (24,1)	7 (50,0)
Операция + ГТ Surgery + HT	6 (20,7)	2 (14,3)
Всего Total	29 (100)	14 (100)

Таблица 4. Объем лечения пациентов с раком молочной железы IIВ стадии в зависимости от типа метаболической активности

Table 4. Treatment for patients with stage IIВ breast cancer, depending on the type of metabolic activity

Лечение Treatment	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with normal metabolism, abs. (%)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with slow metabolism, abs. (%)
Операция + ХТ + ГТ Surgery + CT + HT	5 (41,7)	1 (33,3)
Операция + ЛТ + ГТ Surgery + RT + HT	2 (16,7)	0 (0)
Операция + ХТ + ЛТ + ГТ Surgery + CT + RT + HT	4 (33,3)	2 (66,7)
Операция + ГТ Surgery + HT	1 (8,3)	0 (0)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>12 (100)</i>	<i>3 (100)</i>

ваемости в зависимости от метаболической активности. Все пациентки были разделены на 2 группы: ХТ в адьювантном режиме (антрациклин- и таксансодержащие схемы и их комбинации) ($n = 54$) и без применения ХТ ($n = 35$) (табл. 5).

Прогрессирование заболевания у больных с первично операбельным гормонположительным РМЖ возникло в 21 (23,6 %) случае: у 10 (15,6 %) пациенток 1-й группы и у 11 (44 %) пациенток 2-й группы различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

При анализе группы больных, которым было проведено химиотерапевтическое лечение, прогрессирование выявлено у 13 (24 %) пациенток: у 8 (14,8 %) – с нормальным метаболизмом и у 5 (9,2 %) – с медленным метаболизмом ($p = 0,5$). Прогрессирование после комбинированной терапии без включения ХТ отмечено у 8 (22,9 %) больных: у 2 (5,8 %) – из 1-й группы и у 6 (17,1 %) – из 2-й группы ($p < 0,05$). Полученные результаты демонстрируют, что увеличение риска

прогрессирования гормонположительного РМЖ на фоне приема тамоксифена связано с носительством 3-го, 4-го и 6-го аллелей гена *CYP2D6* в гомо- и гетерозиготном состоянии, что приводит к значительному снижению эффективности ГТ и, как следствие, к необходимости проведения комплексного лечения с обязательным включением адьювантной ХТ.

Десятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) пациенток с первично операбельным РМЖ 1-й группы составила 85,9 %, пациенток 2-й группы – 63,6 % ($p = 0,02$) (рис. 2). У больных РМЖ IA стадии с нормальным метаболизмом она была равна 82,6, со сниженным метаболизмом – 54,5 % (ОР 3,9; 95 % ДИ 0,79–19,67; $p = 0,2$) (рис. 3). Десятилетняя БРВ больных РМЖ ПА стадии 1-й группы составила 85,7 %, пациенток 2-й группы – 61,1 % (ОР 3,8; 95 % ДИ 1,0–14,5; $p > 0,05$) (рис. 4), а больных с данным заболеванием IIВ стадии – 90 и 100 % соответственно (рис. 5).

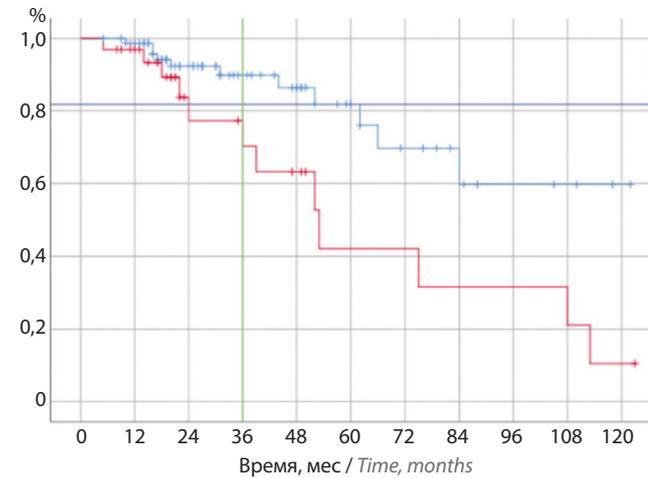
Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от объема лекарственного лечения активности

Table 5. Distribution of patients depending on their treatment

Лечение Treatment	Число пациентов с нормальным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with normal metabolism, abs. (%)	Число пациентов со сниженным метаболизмом, абс. (%) Number of patients with slow metabolism, abs. (%)
С ПХТ With PCT	37 (57,8)	17 (68,0)
Без ПХТ Without PCT	27 (42,2)	8 (32,0)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>64 (100)</i>	<i>25 (100)</i>

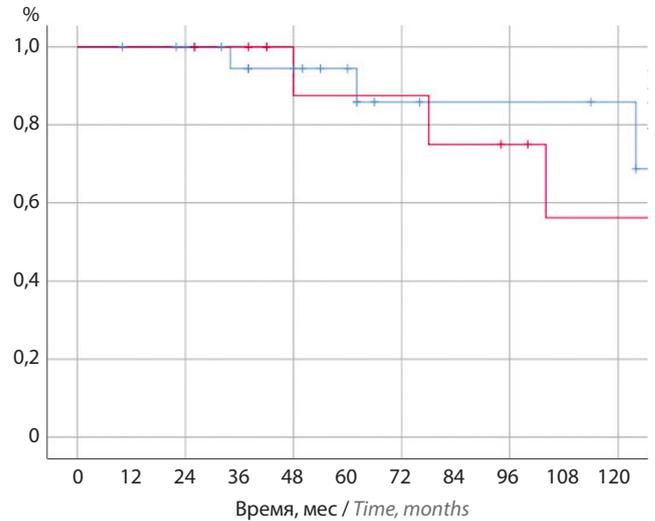
Примечание. ПХТ – полихимиотерапия.

Note. PCT – polychemotherapy.



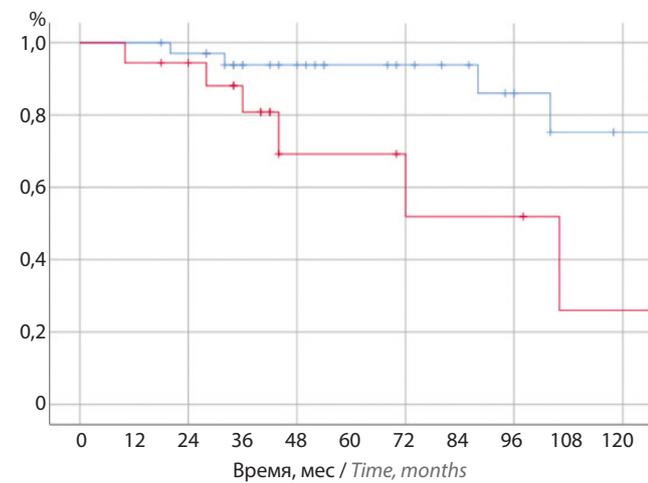
Генотип / Genotype
 — Дикий тип / Wild type
 — Медленные аллели / Slow alleles
 + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
 + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 2. Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных первично операбельным раком IA, IIA и IIB степени в зависимости от типа метаболической активности аллелей гена CYP2D6
Fig. 2. Ten-year relapse-free survival of patients with primary operable grade IA, IIA, and IIB cancers depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles



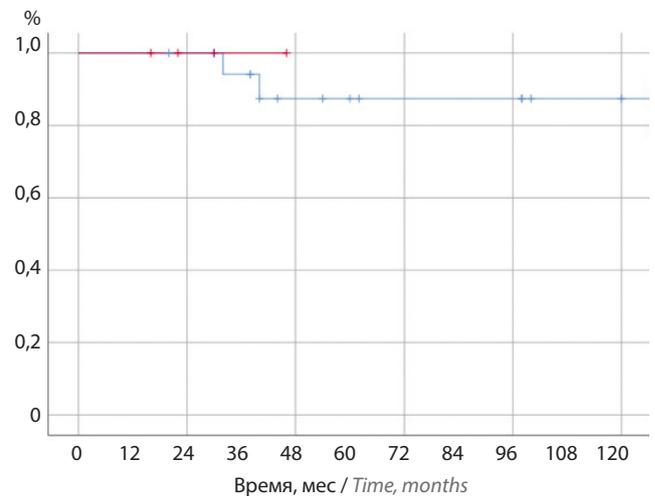
Генотип / Genotype
 — Дикий тип / Wild type
 — Медленные аллели / Slow alleles
 + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
 + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 3. Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы IA стадии в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6
Fig. 3. Ten-year relapse-free survival of patients with stage IA breast cancer depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles



Генотип / Genotype
 — Дикий тип / Wild type
 — Медленные аллели / Slow alleles
 + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
 + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы IIA стадии в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6
Fig. 4. Relapse-free survival of patients with stage IIA breast cancer depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles



Генотип / Genotype
 — Дикий тип / Wild type
 — Медленные аллели / Slow alleles
 + Дикий тип – цензурировано / Wild type–censored
 + Медленные аллели – цензурировано / Slow alleles–censored

Рис. 5. Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы IIB стадии в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6
Fig. 5. Relapse-free survival of patients with stage IIB breast cancer depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles

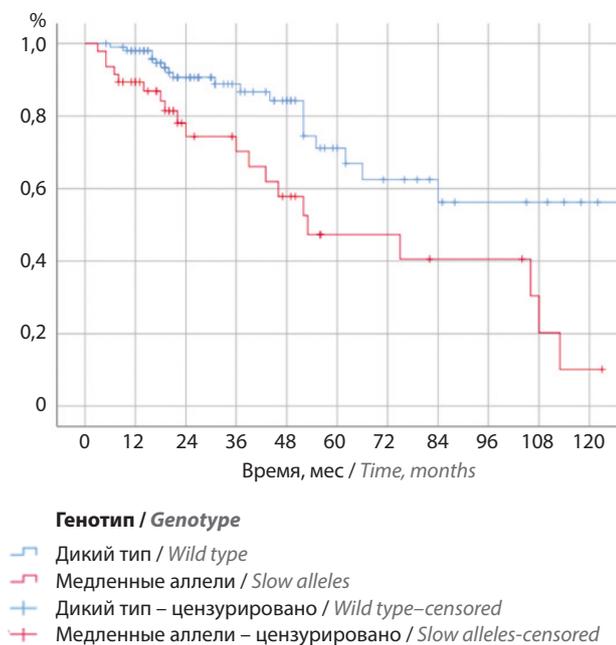


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6
Fig. 6. Relapse-free survival of breast cancer patients depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles

Полученные различия в БРВ в зависимости от типа метаболизма статистически достоверны (рис. 6).

Общая 5-летняя выживаемость в обеих группах составила 100 %, 10-летняя выживаемость в группе больных с нормальным метаболизмом – 99,03 %, в группе гетеро- и гомозигот с медленным метаболизмом – 100 %. Различия статистически незначимы. Данные об общей выживаемости пациенток с РМЖ представлены на рис. 7.

Мы не выявили различий в общей выживаемости между 1-й и 2-й группами, что подтверждает результаты других международных исследований. Таким образом, генотип CYP2D6 не влияет на общую выживаемость пациентов с РМЖ.

Для выполнения многофакторного анализа прогрессирование заболевания было выбрано как зависимая переменная. В качестве независимых факторов мы оценивали стадию, гистологическую форму РМЖ, послеоперационную терапию, длительность адъювантной ГТ, генетическую детерминацию метаболической активности фермента CYP2D6 в зависимости от носительства аллельных вариантов гена CYP2D6. Было выявлено влияние генетической детерминации метаболизма на прогрессирование заболевания на уровне статистической тенденции. Обнаружена склонность к увеличению прогрессирования РМЖ у пациентов с генетической детерминацией сниженного метаболизма ($F = 3,174; p = 0,08$). По результатам анализа данных исследования выявлено статистически

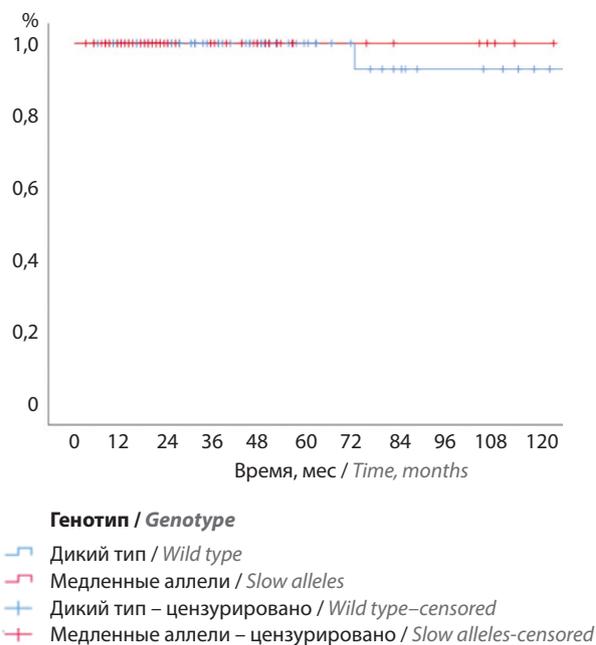


Рис. 7. Общая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от типа метаболической активности аллелей CYP2D6 % (даты по вертикали)
Fig. 7. Overall survival of breast cancer patients depending on the type of metabolic activity of CYP2D6 alleles

значимое влияние гистологической формы рака и длительности ГТ на возникновение прогрессирования заболевания ($F = 5,51, p = 0,02$). В нашем исследовании при инвазивном РМЖ без признаков специфичности прогрессирование возникало через 4 года адъювантной ГТ тамоксифеном; при инвазивном дольковом раке – в течение 5 лет данной терапии.

Выявлено статистически значимое влияние выбора адъювантной терапии на развитие прогрессирования заболевания в зависимости от генетической детерминации метаболической активности фермента CYP2D6 ($F = 5,26, p = 0,01$). У пациенток с медленным метаболизмом CYP2D6, которым была проведена ГТ тамоксифеном в сочетании с ЛТ, риск прогрессирования был значительно выше ($p = 0,01$). У больных с генетической детерминацией нормального метаболизма выбор адъювантной терапии не повлиял на прогрессирование РМЖ ($p = 0,5$).

Заключение

Одним из основных современных направлений в области молекулярно-генетической диагностики РМЖ является анализ генов семейства цитохромов, которые оказывают влияние на метаболизм тамоксифена. Так, определение полиморфизмов гена CYP2D6 позволяет оценить скорость метаболизма препарата у пациента и риски возврата заболевания. В исследование были включены 89 больных гормоночувствительным

РМЖ I–IIВ стадии, принимавших в качестве адъювантной ГТ тамоксифен. У них проанализирована частота распространения 3 основных полиморфизмов гена *CYP2D6*. Все пациентки в зависимости от полученных результатов были разделены на 2 группы: с неизменным метаболизмом ($n = 64$) и со сниженным метаболизмом ($n = 25$).

Для оценки эффективности проведенного лечения сформированы 2 группы: комплексного лечения с включением ХТ и комбинированного лечения в объеме ЛТ и ГТ. При проведении комплексной терапии показатели прогрессирования заболевания в группах сниженного и неизменного метаболизма статистически не различались ($p = 0,5$). Однако, согласно данным различных авторов, скорость метаболизма влияет на эффективность ХТ и ЛТ. На сегодняшний день этот вопрос остается открытым, так как нет единого мнения в связи с отсутствием многоцентровых исследований,

посвященных данной теме. При анализе комбинированного лечения было выявлено статистически значимое различие показателя прогрессирования заболевания: в группе медленного метаболизма он был в 8 раз выше, чем в группе нормального метаболизма.

Полученные результаты не противоречат данным мировой литературы. Кроме того, в настоящее время широко обсуждается вопрос эффективности лечения больных с HER2/неу-позитивным типом РМЖ, обладающих быстрым метаболизмом. Согласно данным многих исследований, именно у этой группы пациентов отмечают снижение риска рецидива заболевания.

Оценка скорости метаболизма и его влияния на эффективность комплексного, комбинированного лечения больных РМЖ является перспективным направлением, но необходимы дальнейшие исследования в этой области.

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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. С. 239. [The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.)].
2. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133–44. DOI: 10.1093/annonc/mdm271.
3. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Adjuvant tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial *Lancet* 2013;381(9869):805–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
4. Gray R.G., Rea D., Handley K. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(18S):5.
5. Crewe H.K., Ellis S.W., Lennard M.S., Tucker G.T. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1997;53(2):171–8. DOI: 10.1016/S0006-2952(96)00650-8.
6. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55(5):471–8. DOI: 10.1007/s00280-004-0926-7.
7. Murdter T.E., Schroth W., Bacchus-Gerybadze L. et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):708–17. DOI: 10.1038/clpt.2011.27.
8. Wu X., Hawse J.R., Subramaniam M. et al. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009;69(5):1722–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3933.
9. De Vries Schultink A.H., Zwart W., Linn S.C. et al. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. *Clin Pharmacokinet* 2015;54(8):797–810. DOI: 10.1007/s40262-015-0273-3.
10. Mwinyi J., Vokinger K., Jetter A. et al. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(6):1181–8. DOI: 10.1007/s00280-014-2453-5.
11. Gonzalez F.J., Mackenzie P.I., Kimura S., Nebert D.W. Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. *Gene* 1984;29(3):281–92. DOI: 10.1016/0378-1119(84)90057-x.
12. Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J. et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA* 1987;6(1):1–11. DOI: 10.1089/dna.1987.6.1.
13. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2001;3(2):229–43. DOI: 10.1517/14622416.3.2.229.
14. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005;5(1):6–13. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500285.
15. Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J. et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9312–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3266.
16. Sim S.C., Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Human Genomics* 2010;4(4):278–81. DOI: 10.1186/1479-7364-4-4-278.
17. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004;369(1):23–37. DOI: 10.1007/s00210-003-0832-2.
18. Arvanitidis K., Ragia G., Iordanidou M. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *J Clin Pharmacol*

- 2003;59(4):303–12.
DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00510.x.
19. Maximov P.Y., McDaniel R.E., Fernandes D.J. et al. Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes. *Br J Pharmacol* 2014; 171(24):5624–35. DOI: 10.1111/bph.12864.
20. Goetz M.P., Sangkuhl K., Guchelaar H.J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103(5):770–7. DOI: 10.1002/cpt.1007.
21. Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Pharmacogenetic Guidelines [Internet]. Netherlands. Tamoxifen – CYP2D6 [Cited May 2021]. Available at: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166181721>.

Вклад авторов

Н.И. Мехтиева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Л.Н. Любченко: разработка дизайна исследования;
А.Д. Зикиряходжаев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
М.В. Старкова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.I. Mekhtieva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
L.N. Lyubchenko: developing the research design;
A.D. Zikiryakhodzaev: developing the research design, analysis of the obtained data;
M.V. Starkova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing publications on the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.И. Мехтиева / N.I. Mekhtieva: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>
Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9157-3589>
А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
М.В. Старкова / M.V. Starkova: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Compliance with patient rights. All patients signed a written informed agreement for publication results and personal information.

Статья поступила: 03.11.2021. **Принята к публикации:** 02.12.2021.

Article submitted: 03.11.2021. **Accepted for publication:** 02.12.2021.

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.

