

# Опыт лечения первично-множественных злокачественных опухолей (ретинобластомы и остеосаркомы): разбор клинического случая

А.А. Загидуллина<sup>1</sup>, В.Х. Харбедия<sup>2</sup>, Д.В. Нисиченко<sup>2</sup>, А.З. Дзампаев<sup>2</sup>, С.Н. Михайлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Вахтанг Хвичевич Харбедия [kharbediya1992@mail.ru](mailto:kharbediya1992@mail.ru)

**Введение.** Ретинобластома – злокачественное внутриглазное новообразование, формирующееся из нейроэктодермы сетчатки и встречающееся преимущественно у детей раннего возраста. При этой патологии высок риск возникновения первично-множественных злокачественных опухолей после проведенного лечения.

Первично-множественные злокачественные опухоли – это развитие 2 и более независимых друг от друга новообразований у 1 пациента. Лечение этого заболевания представляет сложную проблему для врачей-онкологов.

**Цель исследования** – оценить влияние факторов риска на эффективность лечения первично-множественных злокачественных опухолей и проанализировать результаты терапии.

**Материалы и методы.** У мальчика в возрасте 2 лет была диагностирована билатеральная ретинобластома, стадия: OD – T3bN0M0, OS – T3cN0M0. Получал специальное лечение в период с сентября 2005 по ноябрь 2006 г. В 2012 г. ребенку выполнены операции по поводу катаракты: удален хрусталик, установлена интраокулярная линза, проведена лазерная дисцизия задней капсулы хрусталика. Спустя 6 лет, в августе 2018 г., у пациента была диагностирована остеосаркома. Мальчик получал комбинированную органосохраняющую терапию согласно протоколу лечения остеосаркомы EURAMOS-1. В ходе лечения у ребенка развилось вторичное новообразование – остеобластный вариант остеосаркомы. Наследственность пациента отягощена: у него, как и у отца, обнаружена мутация в гене *RB1*.

**Результаты.** В настоящий момент состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Находится в состоянии ремиссии в течение 2 лет.

**Заключение.** На возникновение вторых опухолей влияют генетическая предрасположенность, вид лечения первичного злокачественного новообразования и воздействие факторов окружающей среды. Вот почему крайне важно оценить риск возникновения первично-множественных злокачественных опухолей в момент установления первичной ретинобластомы и, основываясь на полученных данных, выбрать правильную тактику лечения.

**Ключевые слова:** ретинобластома, остеосаркома, новообразование, эндопротез, лучевая терапия

**Для цитирования:** Загидуллина А.А., Харбедия В.Х., Нисиченко Д.В. и др. Опыт лечения первично-множественных злокачественных опухолей (ретинобластомы и остеосаркомы): разбор клинического случая. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(2):36–43. DOI: 10.17650/2070-9781-2021-13-2-36-43.

## EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PRIMARY MALIGNANT TUMORS (RETINOBLASTOMA AND OSTEOSARCOMA): ANALYSIS OF THE CLINICAL CASE

A.A. Zagidullina<sup>1</sup>, V.Kh. Kharbediya<sup>2</sup>, A.Z. Dzampaev<sup>2</sup>, D.V. Nisichenko<sup>2</sup>, S.N. Mikhailova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117049, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Vakhtang Hvichevich Kharbedia [kharbediya1992@mail.ru](mailto:kharbediya1992@mail.ru)

**Background.** Retinoblastoma is a malignant intraocular tumor developing from the retinal neuroectoderm and diagnosed primarily in young children. This type of cancer is associated with a high risk of multiple primary tumors emerging after treatment completion.

Multiple primary tumors are two or more independent tumors developing in one patient. Treatment of this disease is challenging.

**Objective** – to evaluate the impact of risk factors on the efficacy of therapy for multiple primary tumors and to analyze treatment outcomes.

**Materials and methods.** A 2-year-old boy was diagnosed with bilateral retinoblastoma (OD – stage T3bN0M0 and OS – stage T3cN0M0). He received special treatment from September 2005 to November 2006. In 2012, the patient underwent cataract surgery: the lens was removed, then an intraocular lens was installed, and laser dissection of the posterior capsule of the lens was performed. Six years later, in August 2018, the patient was diagnosed with osteosarcoma. The boy received combination organ-sparing therapy according to the EURAMOS-1 treatment protocol for osteosarcoma. During therapy, he developed a secondary tumor, namely osteoblastic osteosarcoma. Both the boy and his father were found to have a mutation in the *RB1* gene.

**Results.** Currently, patient's condition is satisfactory; he has no complains. The boy is in remission for 2 years.

**Conclusion.** The development of secondary tumors depends on the genetic factors, type of treatment for primary tumor, and environmental factors. Therefore, it is extremely important to assess risk factors for multiple primary tumors at the moment of primary retinoblastoma detection. The results of such assessment will help to choose an optimal treatment strategy.

**Key words:** retinoblastoma, osteosarcoma, neoplasm, endoprosthesis, radiotherapy

**For citation:** Zagidullina A.A., Kharbediya V.Kh., Dzampaev A.Z. et al. Experience in the treatment of primary malignant tumors (retinoblastoma and osteosarcoma): analysis of the clinical case. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(2):36–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2021-13-2-36-43.

## Введение

Ретинобластома (РБ) является наиболее распространенной врожденной внутриглазной злокачественной опухолью и встречается в среднем в 1 случае на 15 тыс. новорожденных. В 60 % случаев РБ развивается в 1-й год жизни. Все двусторонние и мультифокальные односторонние формы РБ наследственные и в связи с генетической предрасположенностью являются фактором риска развития неоплазм. Примерно у 10–15 % детей с односторонней РБ наблюдаются мутации в гене белка *RB1*. Для минимизации возникновения вторых опухолей у больных с РБ по возможности не следует применять лучевую терапию (ЛТ). Высокие показатели смертности у пациентов с РБ связаны с поздней диагностикой заболевания, метастазированием и развитием вторых опухолей, главным образом сарком [1].

Первично-множественными злокачественными опухолями (ПМЗО) называют развитие 2 и более независимых друг от друга новообразований у 1 пациента. Существование нескольких злокачественных новообразований в организме больного является важной проблемой для врачей-онкологов. Основоположником изучения этого феномена считается Т. Бильрот, который в 1869 г. ввел критерии определения ПМЗО: опухоли должны располагаться в разных органах и иметь различную морфологическую структуру; у каждой опухоли могут быть собственные метастазы [2].

Приведем клинический случай лечения метакронного варианта ПМЗО, возникших после успешного лечения РБ.

## Клинический случай

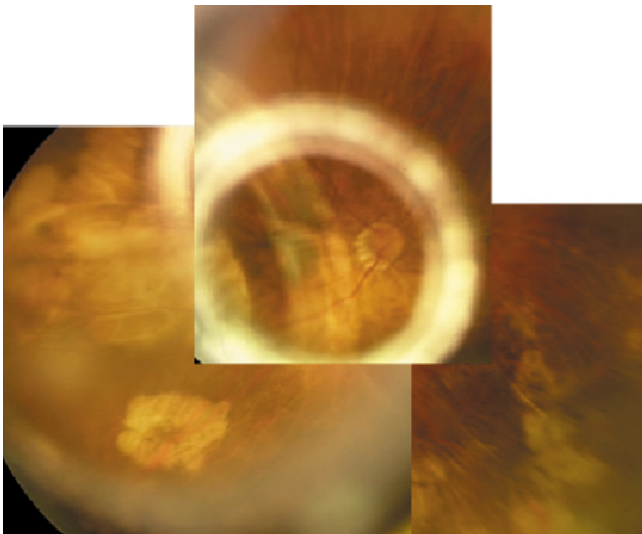
**Пациент Ш.,** 27.05.2003 года рождения. Родился доношенным от 1-й беременности, протекавшей без осложнений. Вес при рождении – 3200 г, рост – 54 см.

*Раннее развитие без особенностей. У офтальмолога не наблюдался. У отца в возрасте 8 мес диагностирована билатеральная РБ, состояние после энуклеации левого глаза, химиотерапии (ХТ) и ЛТ. У матери двусторонняя врожденная колобома радужки, дистрофия сетчатки, высокая миопия. У бабушки по материнской линии (со слов родителей пациента) были дистрофия сетчатки и миопия высокой степени.*

*В августе 2005 г. родители заметили отсутствие у ребенка зрения в левом глазу, в связи с чем обратились в медицинское учреждение по месту жительства (в Казани). Оттуда они были направлены в Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца, где ребенку был поставлен диагноз: билатеральная РБ, стадия: OD – T3bN0M0, OS – T3cN0M0. По месту жительства проведено 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) (карбоплатин, винкристин). Через 4 нед после последнего курса ПХТ (последнее введение – 29.12.2005) зарегистрированы стабилизация опухолевого роста в левом глазу и неполная его регрессия в правом глазу. Затем ребенок был направлен в Московский национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина. В сентябре 2006 г. пациенту были выполнены энуклеация левого глаза и (с учетом наличия мультифокальной опухоли с явлениями неполной регрессии) ЛТ на правый глаз (суммарная очаговая доза (СОД) – 46 Гр). Параллельно проведен курс ПХТ с использованием препаратов 2-й линии (винкристин, циклофосфан, доксорубицин). Всего пациент получил 8 курсов ПХТ 2-й линии. Лечение завершено в ноябре 2006 г. Была достигнута полная регрессия опухоли. С учетом наследственного варианта РБ всем родственникам 1-й степени родства было проведено исследование с целью определения мутаций в супрессорном гене *RB1*. Были выполнены SSCP-анализ (Single-strand Conformation Polymorphism Analysis – анализ*

однопочечного конформационного полиморфизма) кодирующей последовательности гена *RB1* (1–27-й экзоны), микросателлитный анализ и секвенирование кодирующей области гена *RB1*. В ДНК лейкоцитов периферической крови выявлена герминальная мутация сдвига рамки считывания во 2-м экзоне гена *RB1*: р. E72FS. Аналогичная мутация была обнаружена у отца мальчика.

После окончания специальной терапии в феврале 2008 г. у ребенка выявлена начальная лучевая катаракта, по поводу чего он был дважды прооперирован в Межотраслевом научно-техническом комплексе «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова: в декабре 2009 г. удален хрусталик и установлена интраокулярная линза, а в феврале 2013 г. выполнена лазерная дисцизия задней капсулы



**Рис. 1.** Артифакция. Глазное дно с явлениями хориоретинальной атрофии без признаков активной опухоли. Офтальмоскопия глазного дна от 2018 г. (Фото из личного архива Т.Л. Ушаковой)  
**Fig. 1.** Artiphakia. The fundus of the eye with symptoms of chorio-retinal atrophy without active tumor's signs. Ophthalmoscopy of the fundus from 2018 (Photo from T.L. Ushakova)

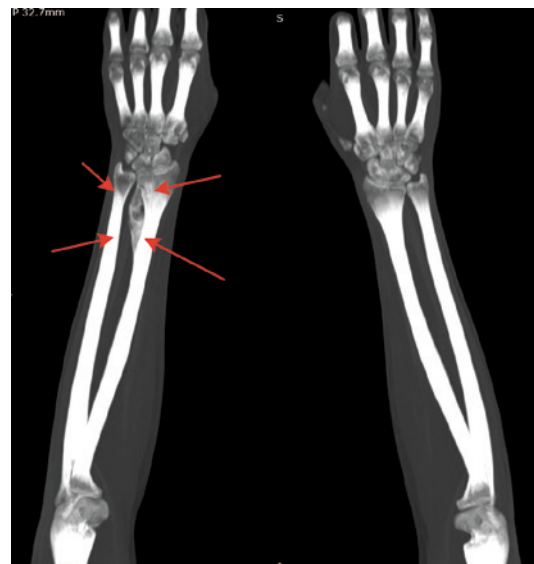
хрусталика (рис. 1). К моменту выписки после 2-й операции острота зрения с коррекцией составила 0,3.

Спустя 5,5 года, в августе 2018 г., появились жалобы на боли в правом предплечье. Проведено комплексное обследование. По данным рентгенографии, МРТ и рентген-компьютерной томографии (РКТ) выявлены признаки опухоли правой лучевой кости (рис. 2–4). В дистальном метадиафизе правой лучевой кости определяется участок литической деструкции протяженностью 6 см с фрагментарным разрушением коркового слоя по медиальной поверхности. Признаки внекостных компонентов обнаружены не были. Другие отделы скелета — без деструктивных и периостальных изменений.

В ходе радионуклидного исследования выявлено опухолевое поражение правой лучевой кости. Для уточнения

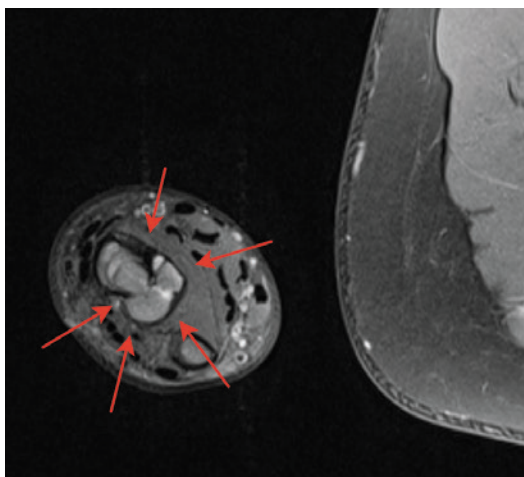


**Рис. 2.** Рентгенография правого предплечья (прямая проекция). Опухоль дистального отдела правой лучевой кости (до лечения)  
**Fig. 2.** X-ray image of the right forearm (frontal view). Tumor of the distal part of the right radius (before treatment)



**Рис. 3.** Рентген-компьютерная томография в режиме максимальной интенсивности (разрезы через 32 мм). Стрелки указывают на опухоль дистального отдела правой лучевой кости на момент выявления новообразования  
**Fig. 3.** X-ray-computed tomography image, maximum intensity projection (32 mm step). Arrows indicate the tumor of the distal part of the right radius at the time of its detection





**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография правого предплечья (аксиальная проекция). Стрелки указывают на мягкотканый компонент опухоли до лечения

**Fig. 4.** Magnetic resonance imaging of the right forearm, axial projection. The arrows indicate the soft tissue component of the tumor before the treatment

диагноза выполнена биопсия. По данным гистологического исследования биоптата поставлен диагноз «остеосаркома, остеобластный вариант».

Проведены 2 курса ПХТ (адриамицин, цисплатин, метотрексат) по внутреннему протоколу ОС-2014. 03.07.2019 было выполнено хирургическое лечение: резекция дистального отдела правой лучевой кости с замещением дефекта эндопротезом лучезапястного сустава (рис. 5–11). Ранний послеоперационный период протекал



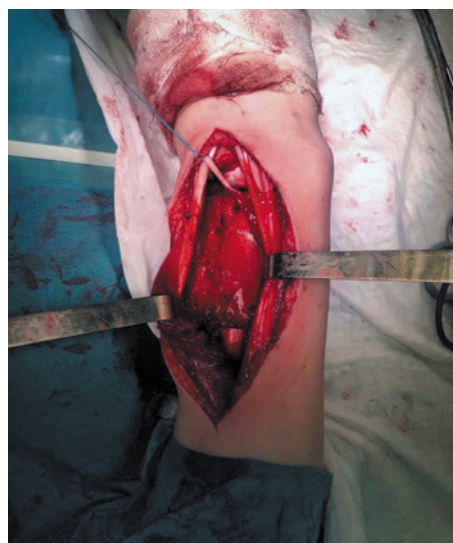
**Рис. 5.** Планируемый разрез с иссечением постбиопсийного рубца правого предплечья

**Fig. 5.** Planned incision with excision of the post-biopsy scar of the right forearm



**Рис. 6.** Ход операции: интактные ткани, сухожилия плечелучевой мышцы и мышц поверхностного сгибателя пальцев взяты на держалки

**Fig. 6.** Surgery: intact tissues, tendons of the brachioradialis muscle, and flexor digitorum superficialis are on holders



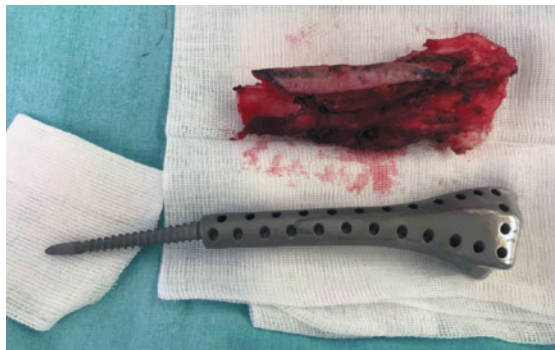
**Рис. 7.** Резекция дистального отдела правой лучевой кости. Внешний вид после радикального удаления новообразования лучевой кости

**Fig. 7.** Resection of the distal part of the right radius. Appearance after radical tumor removal



**Рис. 8.** Эндопротез правой лучевой кости, выполненный из сплава титана методом 3D-печати

**Fig. 8.** Titanium alloy graft of the right radius made by 3D printing



**Рис. 9.** Резецированный участок пораженного дистального отдела правой лучевой кости в сравнении с эндопротезом правой лучевой кости

**Fig. 9.** Resected section of the affected distal part of the right radius in comparison with the graft of the right radius



**Рис. 10.** Вид эндопротеза, установленного в ложе удаленной опухоли

**Fig. 10.** Graft installed in the bed of the removed tumor

гладко. Далее проведено 4 курса адъювантной ХТ. Лечение завершено в октябре 2019 г.

Функциональная активность конечности после органосохраняющей операции по шкале *Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)* составила 96 % [3, 4]. По данным гистологического исследования послеоперационного материала: остеосаркома дистального метафиза лучевой кости с признаками лечебного патоморфоза IV степени, а также очаги некроза, фиброзная ткань, реактивная кость с остеобластами и бесклеточный остеоид. Саркоматозные клетки не выявлены. В крае опиала диафиза лучевой кости опухоль не обнаружена.

Терапия проводилась по протоколу ОС-2014. Специальное лечение завершено в сентябре 2019 г. Пациент находится в стадии ремиссии в течение 2 лет.



**Рис. 11.** Рентгенография (прямая и боковая проекции) правого предплечья (послеоперационное исследование). Виден эндопротез дистального отдела правой лучевой кости

**Fig. 11.** X-ray images (frontal and lateral views) of the right forearm (postoperative examination). Graft of the distal part of the right radius is visible

## Обсуждение

Этиология вторых опухолей, как правило, генетически детерминирована. В число неблагоприятных факторов, способствующих их возникновению, входят тип лечения первичного злокачественного новообразования (химиолучевая терапия), влияние окружающей среды, а также присутствие двух этих факторов. В ходе изучения клинических признаков ПМЗО было выявлено, что вторые первичные неоплазии развиваются у 1,8 % пациентов [5]. Проведенное в ряде исследований сравнение частоты возникновения вторых первичных новообразований показало, что наиболее часто они возникают в щитовидной железе (30,2 %), костной (20,1 %), кроветворной тканях (17,2 %) и молочной железе (8,7 %).

Частота возникновения ПМЗО варьирует в широких пределах: от 1,5 до 35 % случаев по клиническим данным и от 7 до 20 % случаев по результатам исследования патолого-анатомического материала. Локализация новообразований в 3 областях встречается в 5–8 % случаев, а в 4 и более областях — реже [6]. По результатам многолетних клинических наблюдений за пациентами, излеченными в детстве от онкологических заболеваний, частота вторых опухолей составляет 3,5–8 % [6–9]. Принято считать, что основными причинами роста заболеваемости ПМЗО являются высокая интенсивность канцерогенного воздействия, включая ЛТ и цитотоксическую ХТ,



а также увеличение выживаемости после успешного лечения онкологических заболеваний.

Среди злокачественных опухолей у детей доля РБ составляет 2,5–4,5 %. В 80 % случаев это заболевание диагностируется в возрасте до 3–4 лет. Двусторонняя РБ составляет 20–40 % случаев всех РБ. Пик заболеваемости при односторонней РБ отмечается в возрасте 24–29 мес, при двусторонней — в первые 12 мес жизни [2].

В большинстве случаев двусторонней РБ и в 15 % случаев односторонней формы этого заболевания при выполнении молекулярно-генетического исследования диагностируются мутации в гене *RB1*. Наследственная РБ чаще представлена мультифокальной и/или двусторонней опухолью с ранним возрастом манифестации (до 12 мес). Спорадическая РБ составляет 60 % всех случаев заболевания и диагностируется в более позднем возрасте как одностороннее монофокальное поражение. ДНК-диагностика позволяет проводить скрининг членов семей с целью определения риска развития РБ, индивидуализации лечебных и профилактических подходов, а также планирования семьи и деторождения. В более старшем возрасте для носителей герминальных мутаций в гене *RB1* высок риск развития других злокачественных опухолей, включая первично-множественные [10].

В ходе исследования было выявлено несколько случаев развития вторых опухолей у пациентов в отдаленном периоде наблюдения после лечения РБ карбоплатином, винкристином и этопозидом [11]. Интересен тот факт, что применение химиолучевой терапии повышает риск возникновения злокачественной опухоли. В исследованиях J.R. Wong и соавт. было показано, что при проведении ХТ без последующей ЛТ в отдаленных сроках наблюдения у пациентов осложнений не было.

Возникновение ПМЗО в отдаленные сроки наблюдения является одним из наиболее важных факторов риска. Кумулятивный риск составляет около 32 % [12, 13]. В случае РБ наиболее часто встречаются такие вторые опухоли, как саркомы (особенно остеосаркомы) [14]. Риск возникновения ПМЗО наиболее высок в раннем возрасте, а также в случае двусторонней РБ [14]. В основном он связан с проводимой ранее ЛТ. J.D. Rotary и соавт. выяснили, что кумулятивный риск для таких пациентов составил 35 %, а для тех, кто не получал ЛТ, — 5,8 % [15]. Вторые опухоли костей возникают в области проводимой ЛТ, однако не редки случаи возникновения ПМЗО и в других костях, расположенных вне зоны облучения. Злокачественные опухоли костей у детей, как правило, развиваются в препубертатном и пубертатном возрасте, когда происходит интенсивный рост костей скелета [16]. Для лечения остеосарком применяют хирургический, лучевой и лекарственный методы, а также их комбинации

[17]. В ходе анализа данных литературы было отмечено, что единственным абсолютным противопоказанием для проведения органосохраняющей хирургической операции является прогрессирование заболевания на фоне неoadъювантной ХТ [18].

Риск развития ПМЗО у пациентов с первичной РБ составляет 11,2 % против 3,3 % для пациентов с другими солидными опухолями ( $p = 0,009$ ), что может быть связано с мутациями в гене *RB1*. Кроме того, ПМЗО костей занимают 2-е место ( $n = 21$ , 20,1 % среди всех вторых опухолей и 26,3 % среди вторичных солидных опухолей) по частоте встречаемости в когорте пациентов, наблюдавшихся с 1998 по 2012 г. в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Мутации в гене *RB1* негативно влияют на онкогенез остеосаркомы. Этот ген кодирует белок ретинобластомы (pRb) — регуляторный белок клеточного цикла. Мутации в гене *RB1* вызывают инактивацию pRb, что ведет к потере контроля клеточного цикла остеобластов и способствует начальному росту опухоли [15, 19]. В исследованиях Т. Fujiwara и соавт. [20] 4 пациентам с новообразованием конечности были проведены широкая резекция опухоли, неoadъювантная и высокодозная адъювантная ХТ на основе метотрексата. Из них 3 (75 %) пациента хорошо отреагировали на ХТ и выжили без признаков заболевания (средний период наблюдения составил 17,3 года). Авторы пришли к выводу, что клинические исходы остеосаркомы, возникающей в конечности у выживших больных с РБ, могут быть более благоприятными, чем у больных с обычной (первичной) остеосаркомой. Кроме того, в ходе исследований немецко-австрийско-швейцарской группы по изучению остеосаркомы (COSS — Cooperative Osteosarcoma Study Group) было обнаружено, что комбинированное лечение и первичной остеосаркомы, и остеосаркомы как второй опухоли (хирургическое лечение и ПХТ (метотрексат, доксорубин, цисплатин)) приводит к одинаковым результатам [12, 21, 22].

### Заключение

В случае обнаружения первичной РБ крайне важно оценить риск развития ПМЗО и в зависимости от этого подобрать правильную тактику лечения. Важно обратить внимание на генетическую обусловленность патологии (мутации в гене *RB1*), оценить эффективность применяемой терапии по шкалам TESS, MSTs, детально изучить анамнез пациента и учесть возможность отдаленных осложнений (следует продолжать наблюдение за пациентом в течение 10 лет).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В. и др. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиатрия* 2018;5(1):51–69. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V. et al. A new era of organ-preserving treatment of children with intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. *Onkopediatrija = Oncopediatrics* 2018;5(1):51–69. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/onco.v5i1.1866.
- Глеков И.В., Горовцова О.В., Долгополов И.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ретинобластомы у детей. М., 2014. Доступно по: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/9d.pdf>. [Glekov I.V., Gorovtsova O.V., Dolgoplov I.S. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of retinoblastoma in children. Moscow, 2014. Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/9d.pdf>. (In Russ.)].
- Tahasilidar N., Goni V., Bhagwat K. et al. Ewing's sarcoma as second malignancy following a short latency in unilateral retinoblastoma. *J Orthop Traumatol* 2011;12(3):167–71. DOI: 10.1007/s10195-011-0152-0.
- Uehara, K., Ogura K., Akiyama T. et al. Reliability and validity of the musculoskeletal tumor society scoring system for the upper extremity in Japanese patients. *Orthop Relat Res* 2017;475(9):2253–9. DOI: 10.1007/s11999-017-5390-x.
- Noone A.M., Howlader N., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2015.
- Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E. et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973–2000. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05–5302. Bethesda, MD, 2006. Available at: <https://seer.cancer.gov/publications/mpmono/>.
- Мерабишвили В.М., Попова С.П., Щепин О.Ф., Юрин А.Г. Регистрация и учет больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями. *Вопросы онкологии* 2000;46(1):40–3. [Merabishvili V.M., Popova S.P., Shchepin O.F., Yurin A.G. Registration and accounting of patients with primary multiple malignant neoplasms. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2000;46(1):40–3. (In Russ.)].
- Михайлова С.Н., Казубская Т.П., Козлова В.М. и др. Спорадические и наследственные формы первично-множественных злокачественных опухолей у детей. *Вопросы онкологии* 2019;65(4):565–73. [Mikhailova S.N., Kazubskaya T.P., Kozlova V.M. et al. Sporadic and hereditary forms of primary multiple malignant tumors in children. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2019;65(4):565–73. (In Russ.)].
- Соркин В.М. К вопросу о регистрации и учете больных с первично-множественными новообразованиями. *Онкология* 2001;3(2–3):136–8. [Sorkin V.M. On the issue of registration and registration of patients with primary multiple neoplasms. *Onkologiya = Oncology* 2001;3(2–3):136–8. (In Russ.)].
- Важенин А.В., Шаназаров Н.А., Шунько Е.Л. Сравнительный анализ особенностей развития вторых опухолей после химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии первой опухоли. *Фундаментальные исследования* 2015;1(8):1539–43. [Vazhenin A.V., Shanazarov N.A., Shunko E.L. Comparative analysis of the features of the development of second tumors after chemotherapy, radiation therapy and chemoradiotherapy of the first tumor. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research* 2015;1–8:1539–43. (In Russ.)].
- Turaka K., Shields C.L., Meadows A.T. et al. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(1):121–5. DOI: 10.1002/pbc.23278.
- Jlalia Z., Zaier A., Kacem S., Smida M. Retinoblastoma and second bone sarcomas: a pediatric case report. *Ann Clin Case Rep* 2016;1:1190.
- Marees T., Moll A.C., Imhof S.M. et al. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(24):1771–9. DOI: 10.1093/jnci/djn394.
- Lee S.H., Kim D.J., Oh J.H. et al. Validation of a functional evaluation system in patients with musculoskeletal tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2003;411:217–26. DOI: 10.1097/01.blo.0000069896.31220.33.
- Rotary J.D., Mc Lean I.W., Zimmerman L.E. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology* 1988;11:1583–7.
- Нисиченко Д.В., Хестанов Д.Б., Михайлова Е.В. и др. Субтотальная резекция большеберцовой кости в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2017;1:52–8. [Nisichenko D.V., Khestanov D.B., Mikhailova E.V. et al. Subtotal resection of the tibia in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Ministry of Health of Russia. *Sarkomy kostej mjagkih tkanej i opuholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2017;1:52–8. (In Russ.)].
- Дзампаев А.З., Нисиченко Д.В., Хестанов Д.Б. Органосохраняющие операции как приоритетное направление в комбинированном лечении пациентов с саркомками. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020;7(4):82–6. [Dzampaev A.Z., Nisichenko D.V., Khestanov D.B. Organ-preserving operations as a priority in the combined treatment of patients with sarcomas. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020;7(4):82–6. (In Russ.)]. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-82-85.
- Загидуллина А.А., Харбедия В.Х., Дзампаев А.З. и др. Методы реконструкции послеоперационных дефектов при саркомах костей предплечья у детей. *Разбор клинических случаев. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2021;13(1):41–54. [Zagidullina A.A., Harbediya V.Kh., Dzampaev A.Z. et al. Methods of reconstruction of postoperative defects in sarcomas of the forearm bones in children. Analysis of clinical cases *Sarkomy kostej mjagkih tkanej i opuholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2021;13(1):41–54]. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2021-13-1-00-00.
- Sagerman R.H., Sagerman R.H., Cassady J.R. Radiation Induced neoplasia following external beam therapy for children with retinoblastoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969;105(3):529–35. DOI: 10.2214/ajr.105.3.529.
- Fujiwara T., Fujiwara M., Numoto K. et al. Second primary osteosarcomas in patients with retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2015;45(12):1139–45. DOI: 10.1093/jco/hyv140.
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Heise U. Combined modality treatment for osteosarcoma occurring as a second malignant disease. Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1164–74. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.4.1164.
- Wong J.R., Morton L.M., Tucker M.A. et al. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3284–90. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.7844.

**Вклад авторов**

А.А. Загидуллина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.Х. Харбедия: идея и концепция исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Д.В. Нисиченко: идея и концепция исследования;

А.З. Дзампаев: редактирование статьи;

С.Н. Михайлова: идея и концепция исследования, редактирование статьи.

**Authors' contribution**

A.A. Zagidullina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

V.Kh. Kharbediya: the idea and concept of the study, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

D.V. Nisichenko: idea and developing the study design;

A.Z. Dzampaev: editing of the article;

S.N. Mikhailova: idea and developing the study design, editing of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.А. Загидуллина / A.A. Zagidullina: <https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>

В.Х. Харбедия / V.Kh. Kharbediya: <https://orcid.org/0000-0001-7574-335X>

Д.В. Нисиченко / D.V. Nisichenko: <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

А.З. Дзампаев / A.Z. Dzampaev: <https://orcid.org/0000-0002-6530-246X>

С.Н. Михайлова / S.N. Mikhailova: <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

**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.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

**Статья поступила:** 01.06.2021. **Принята к публикации:** 30.06.2021.

**Article submitted:** 01.06.2021. **Accepted for publication:** 30.06.2021.