



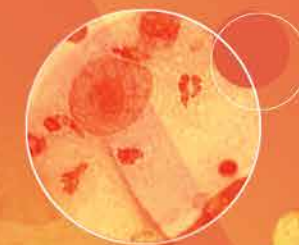
East-European Sarcoma Group

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

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

САРКОМЫ

костей, мягких тканей
и опухоли кожи



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1 Том 15 / Vol. 15
2023

В номере:

95 лет со дня
рождения академика
Н.Н. Трапезникова

Отдаленные результаты
применения метода изолированной
перфузии с гипертермией
у больных с меланомой
конечностей

Эффективность и безопасность
длительной и непрерывной
терапии деносумабом
при неоперабельной
или распространенной
гигантоклеточной опухоли кости

ПОСТАВКА МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ И РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

www.darmedrech.ru

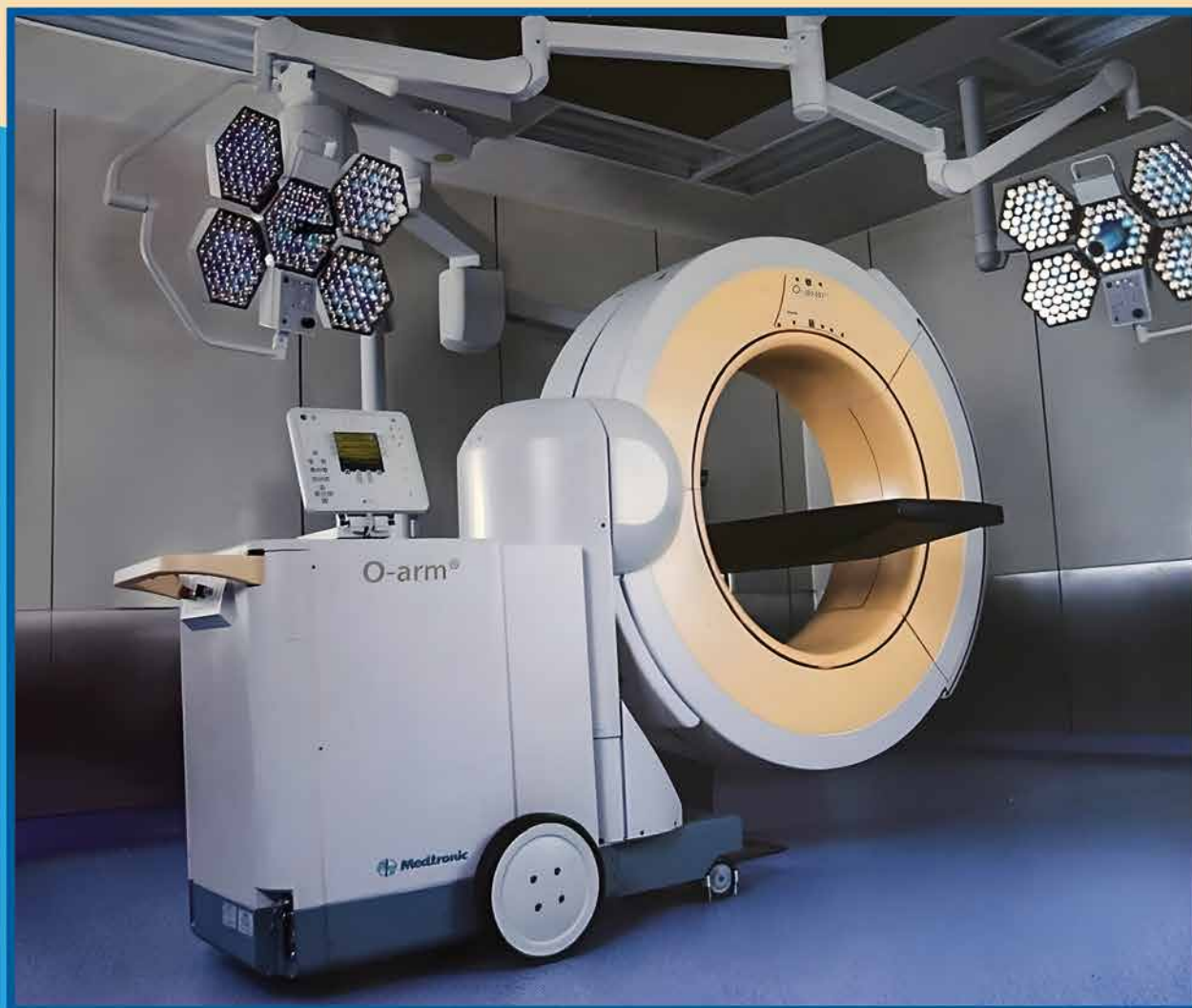


Дармедтех

Оборудование для ортопедии, травматологии, хирургии,
реанимации, отоларингологии, нейрохирургии

Расходные материалы для анестезиологии и реанимации

Шовный материал



САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

1

2023 • Том 15

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКТОРЫ-КООРДИНАТОРЫ

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

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

Учредители

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

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 обязатель-
ному рецензированию ведущими российскими

специалистами. Редакция не несет от-
ветственности за содержание рекламных
материалов. Использование материалов
журнала допускается только по согласо-
ванию с редакцией. При перепечатке ма-
териалов 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 2023. Том 15. № 1. 1–00

©Восточно-Европейская группа
по изучению сарком, 2023
©ООО «Издательский дом
«АБВ-пресс», 2023

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

Тираж 2000 экз.
Цена свободная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дзампаев Аслан Зелимханович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №3 опухолей опорно-двигательного аппарата отдела общей онкологии НИИ 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 ФGAOУ 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 Илкин Мугадасович, к.м.н., врач травматолог-ортопед ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» (НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Вывра 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 Алиарович, д.м.н., профессор, главный врач Ташкентского онкологического диспансера, заведующий кафедрой онкологии Ташкентского института усовершенствования врачей (Ташкент, Республика Узбекистан)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

1

2023 • Vol/ 15

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORS-COORDINATORS

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

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

Journal founders

East-European Sarcoma Group (EESG),
N.N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology, Ministry of Health
of Russia,
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 2023. Vol. 15. No 1. 1–00

©East-European Sarcoma Group, 2023
©PH "ABV-Press", 2023

Printed at the Mediachrom 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

95 лет со дня рождения академика Н.Н. Трапезникова	13
--	----

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

<i>А.В. Яриков, С.Ф. Кузнецов, А.О. Дубских, А.П. Фраерман, О.А. Перльмуттер, Р.М. Кабардаев, В.В. Хиновкер</i>	
Современные подходы к лечению онкологической боли: хирургия	17

ОПУХОЛИ КОЖИ

<i>О.Э. Абрамова, Д.В. Кудрявцев, А.А. Курильчик, С.А. Иванов</i>	
Регионарная лимфаденэктомия в лечении больных меланомой кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах	28
<i>Н.С. Петроченко, Т.К. Харатишвили, А.К. Валиев, Ю.В. Буйденко, С.М. Каспиш, Е.И. Грибкова, А.Г. Сальков</i>	
Отдаленные результаты применения метода изолированной перфузии с гипертермией у больных с меланомой конечностей	38

САРКОМЫ КОСТЕЙ

<i>Е.В. Козлова, И.В. Булычева, А.В. Федорова, Е.А. Сушенцов, О.В. Ковалева, Н.Е. Кушлинский</i>	
Дедифференцированная хондросаркома	44
<i>А.А. Тарарыкова, А.А. Феденко, Э.Р. Мусаев, А.К. Валиев, К.А. Борзов, Е.А. Сушенцов, Д.И. Софронов, А.В. Соколовский, К.А. Дзампаев</i>	
Эффективность и безопасность длительной и непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли кости	57

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>М.М. Замилов, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.В. Султанбаев, И.А. Шарифгалиев, С.В. Осокин, В.С. Чалов</i>	
Клинический случай лечения вторичной хондросаркомы кости, развившейся на фоне болезни Олье	66

ДЛЯ АВТОРОВ	72
-------------------	----

CONTENTS

EDITORIAL

95 years since the birth of academician N.N. Trapeznikov	13
--	----

REVIEWS

*A.V. Yarikov, S.F. Kuznetsov, A.O. Dubskikh, A.P. Fraerman, O.A. Perlmutter,
R.M. Kabardaev, V.V. Khinovker*

Modern approaches in the treatment of oncological pain: surgical treatment	17
--	----

TUMORS OF THE SKIN

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

Regional lymphadenectomy in the treatment of patients with melanoma skin with metastases in the sentinel lymph nodes	28
---	----

*N.S. Petrochenko, T.K. Kharatishvili, A.K. Valiev, Yu.V. Buydenok, S.M. Kaspshik,
E.I. Gribkova, A.G. Salkov*

Long-term results of isolated limb perfusion with hyperthermia in patients with limb melanoma	38
--	----

BONE SARCOMAS

E.V. Kozlova, I.V. Bulycheva, A.V. Fedorova, E.A. Sushentsov, O.V. Kovaleva, N.E. Kushlinskii

Differentiated chondrosarcoma, variants of transformation of the sarcomatous component of the tumor	44
--	----

*A.A. Tararykova, A.A. Fedenko, E.R. Musaev, A.K. Valiev, K.A. Borzov, E.A. Sushentsov,
D.I. Sofronov, A.V. Sokolovskii, K.A. Dzampaev*

Safety and effectiveness of continuous denosumab for unresectable or advanced giant cell tumor	57
---	----

REAL CLINICAL CASES

*M.M. Zamilov, K.V. Menshikov, Sh.I. Musin, A.V. Sultanbayev, I.A. Sharifgaliev,
S.V. Osokin, V.S. Chalov*

Clinical case of treatment of secondary chondrosarcoma developed due to Ollier disease	66
--	----

FOR AUTHORS	72
-------------------	----

95 лет со дня рождения академика Н.Н. Трапезникова

95 YEARS SINCE THE BIRTH OF ACADEMICIAN N.N. TRAPEZNIKOV

Николай Николаевич Трапезников (1928–2001) – академик Российской академии наук и Российской академии медицинских наук, лауреат Государственных премий СССР и РФ.



Н.Н. Трапезников родился 21 мая 1928 г. в Горьком. Отец – Николай Иванович, инженер, лауреат Сталинской премии, заместитель министра коммунального хозяйства РСФСР, мать – Елизавета Николаевна, преподаватель немецкого языка. В 1936 г. Н.Н. Трапезников стал учеником горьковской средней школы № 1. В 1943 г. он окончил 7-й класс и перевелся в специальную среднюю школу Военно-воздушных сил № 5. Прыгал с парашютом, учился стрелять, осваивал ратную науку. В конце 1945 г. Н.Н. Трапезников вновь перевелся в общеобразовательную школу, которую окончил в 1946 г. с золотой медалью. В 1946 г. поступил на лечебно-профилактический факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова и вскоре стал самым ярким его студентом. Имя Николая Трапезникова знали все: педагоги – как круглого отличника, студенты – как самого активного члена институтского комитета комсомола, спортсмены – как капитана баскетбольной команды, выигравшей чемпионат по баскетболу Горького.

В 1952 г. Н.Н. Трапезников с отличием окончил лечебный факультет Горьковского государственного медицинского института им. С.М. Кирова. Вскоре заведующий кафедрой онкологии этого института Н.Н. Блохин пригласил его к себе в ординатуру в Институт экспериментальной патологии и терапии рака, который базировался в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ).

В стенах Института экспериментальной и клинической онкологии Академии медицинских наук СССР (АМН СССР) (ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) произошло становление Н.Н. Трапезникова как врача и ученого. Здесь он работал младшим и старшим научным сотрудником, ученым секретарем. В 1956 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сравнительная оценка материалов для хирургических швов и лигатур».

В этот период у Н.Н. Трапезникова появился интерес к той области онкологии, развитию которой была посвящена вся его дальнейшая научная деятельность: к опухолям костей и мягких тканей. Под его руководством началась работа по поиску новых подходов к терапии этих злокачественных новообразований, основным методом лечения которых тогда было хирургическое вмешательство. Николай Николаевич разработал принципы применения внутриартериальной химиотерапии при саркомах конечностей, что позволило значительно увеличить выживаемость больных.

Наиболее сложным разделом клинической онкологии и по сей день остается хирургическое лечение первичных и метастатических злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата. Эволюция методов диагностики и лечения сарком костей, произошедшая во второй половине XX в., очевидна. До наступления эры химиотерапии ситуация в лечении злокачественных новообразований костей была сложной. В этот период слова «саркома» и «ампутация» считались синонимами. Попытки сохранения конечностей чаще всего заканчивались неудачно. Даже после блестяще выполненных операций появлялись местные рецидивы, и наступало дальнейшее прогрессирование болезни. Несмотря на выполнение тяжелых, инвалидизирующих вмешательств, судьба большинства пациентов была печальной: в течение 1,5–2 лет они погибали от прогрессирования опухолевого процесса. Стало понятно, что терапия этих злокачественных новообразований должна быть комбинированной и предусматривать помимо локального лечения также системное воздействие на отдаленные микрометастазы. Попытки системного воздействия на опухолевый процесс предпринимались с 60-х годов XX в., однако име-

вшие в то время противоопухолевые препараты в целом были малоэффективными.

Полученные в результате комплексной клинико-экспериментальной работы первые положительные результаты лечения злокачественных новообразований костей были обобщены и изложены Н.Н. Трапезниковым в 1964 г. в докторской диссертации на тему «Лечение первичных опухолей костей». В 1965 г. он возглавил отделение общей онкологии Российского онкологического научного центра (РОНЦ) (ныне НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) и с этого времени бессменно руководил им. В 1967 г. Н.Н. Трапезникову присвоено звание профессора по специальности «онкология».

С середины 70-х годов XX в., когда появились новые антрациклиновые антибиотики, в отделении общей онкологии НИИ клинической онкологии РОНЦ началось активное изучение роли лекарственной терапии сарком костей высокой степени злокачественности. Уже к 1981 г. появились первые результаты, которые свидетельствовали о высокой эффективности комбинированного подхода. Выживаемость более 30 % больных превысила 5 лет, в то время как после только хирургического или лучевого лечения этот показатель достигал лишь 7 %. Под руководством и при непосредственном участии академика Н.Н. Трапезникова были разработаны показания к проведению сохраненных операций при новообразованиях костей. Были убедительно показаны возможности химиотерапии при лечении метастазов остеосаркомы.

Большинство схем радикального лечения злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата обязательно включает выполнение обширных операций, часто калечащих и приводящих к инвалидности. В многочисленных работах коллектива под руководством Н.Н. Трапезникова были разработаны принципы восстановительного лечения больных с данной патологией. Коллектив Клиники общей онкологии разработал и внедрил методики экспресс-протезирования после ампутаций и эндопротезирования суставов. До цикла этих исследований проведение протезирования крупных суставов при онкологической патологии практически не применялось. Такой подход значительно ускорил процесс реабилитации пациентов и во многих случаях позволил восстановить их трудоспособность. Под руководством академика Н.Н. Трапезникова были разработаны оригинальные отечественные титановые эндопротезы коленного, плечевого и тазобедренного суставов, которые полностью восстанавливали функцию конечности. Оригинальность ряда созданных конструкций подтверждена авторскими свидетельствами на изобретения.

Приоритетность, актуальность и высокая эффективность исследований и разработок, выполненных под руководством Н.Н. Трапезникова, были высоко оценены научно-медицинской общественностью страны. В 1974 г. он избран членом-корреспондентом АМН

СССР, а в 1978 г. — действительным членом (академиком) АМН СССР (с 1992 г. — РАН).

В 1977 г. Н.Н. Трапезникову с группой соавторов за работу по экспериментальному обоснованию, клинической разработке и внедрению в практику метода крупных костных аллотрансплантатов человека присуждена Государственная премия СССР. Академик Е.И. Чазов вспоминает: «Н.Н. Трапезников был выдающийся онколог, который очень активно развивал в нашей стране целое направление в медицине. Помню, присутствовал при обсуждении вопроса о присуждении Николаю Николаевичу Государственной премии СССР по костной онкологии. Это было его направление, его работа. Получить Государственную премию в те времена — это была большая заслуга, и Комитет тогда проголосовал именно за премию Трапезникову с большим перевесом голосов». В дальнейшем успешное развитие этого направления онкологии было дважды отмечено премиями АМН СССР им. Н.Н. Петрова (в 1980 и 1987 г.).

Н.Н. Трапезникову было свойственно стремление к проведению широкомасштабных и мультидисциплинарных исследований в области онкологии. В конце 1970-х — начале 1980-х годов появился ряд работ в области иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунохимиотерапии опухолей. К наиболее важным разделам этого направления относятся специфическая и неспецифическая иммунотерапия злокачественных опухолей, иммунохимиотерапия и профилактика метастазирования при меланоме кожи, иммунотерапия активированными лимфоцитами больного. В этот период использование интерлейкинов было совершенно новым подходом в терапии рака. Николай Николаевич возглавил исследования эффективности различных методов лечения меланомы кожи и сарком.

Достижения в клинико-экспериментальной области онкологии стали основанием для избрания Н.Н. Трапезникова в 1997 г. академиком Российской академии наук по отделению физиологии.

В последние годы Николай Николаевич руководил исследованиями по эндопротезированию костей и суставов у больных с костными опухолями. Широкое применение получили эндопротезы коленного и тазобедренного суставов, диафиза бедренной кости, проксимального конца плеча из нового изопластического материала, что позволило решить ряд проблем стабильной фиксации имплантатов. Разрабатывались сохраненные операции у пациентов с первичными и рецидивными опухолями костей таза. Проанализирована эффективность лечения сарком мягких тканей, проводившегося по различным схемам на протяжении длительного периода работы отделения общей онкологии. Показана целесообразность применения комплексного подхода к терапии с использованием органосохраняющих оперативных вмешательств, высокоактивных противоопухолевых препаратов, лучевой терапии, воздействия на иммунный

статус организма. Использование современных схем химиотерапии при проведении сохранных операций по поводу остеосарком позволило повысить показатели 5-летней выживаемости больных с 10–12 до 50 %.

Среди внедренных разработок Н.Н. Трапезникова был новаторский метод внеочагового, компрессионно-дистракционного остеосинтеза спицестержневыми аппаратами типа Илизарова для терапии патологических переломов трубчатых костей. Успешно внедрены методы костной, мышечной и сосудистой пластики при хирургическом лечении сарком костей и мягких тканей. При инициативной поддержке Н.Н. Трапезникова были заложены основы вертебральной и тазовой хирургии при опухолях костей.

За исследование «Разработка и внедрение в клиническую практику комбинированных методов лечения остеосаркомы» в 1999 г. авторскому коллективу под руководством Н.Н. Трапезникова была присуждена Государственная премия РФ.

В 1988 г. академик Н.Н. Блохин принял решение уйти с поста директора Всесоюзного онкологического научного центра (ныне НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) и передать руководство им Н.Н. Трапезникову, который являлся учеником и продолжателем его дела и последние 10 лет фактически руководил центром. Тогда Николай Николаевич не мог себе и представить, какие трудные времена наступают. До сих пор остается загадкой, как ему в 90-х годах XX в., когда все государственное устройство рухнуло и в стране началась полная неразбериха, удалось сохранить от развала крупнейший в мире научный онкологический центр и его коллектив. В этот сложный период Н.Н. Трапезников в полную силу проявил свои талант дипломата и навыки руководителя.

Из воспоминаний академика М.И. Давыдова: «Онкоцентр попал в очень сложное положение, которое было связано с неадекватным финансированием и полным развалом всей управленческой структуры в стране. Многие учреждения в тот период просто погибали. На самом высоком уровне начались разговоры о том, что надо разделить институты, пустить их в самостоятельное плавание. Но он сумел не допустить этого и сохранил центр как единую, уникальную структуру, какой нет нигде в мире. Нигде нет такого, чтобы в одно учреждение входили два института, закрывающие все разделы клинической онкологии, и два фундаментальных института, которые в полном объеме в органической связи находились между собой». Сегодня абсолютно очевидно, что Николай Николаевич совершил настоящий подвиг, сохранив уникальный научный центр.

Как руководитель крупнейшего в России и Европе онкологического центра Н.Н. Трапезников не мог стоять в стороне от решения методических вопросов, связанных с организацией борьбы с раком. Годы работы в Международном противораковом союзе, тесные контакты с коллегами из стран Европы и США,

прекрасное знание ситуации с онкологической заболеваемостью и работой онкологической сети в России привели его к мысли о необходимости создания Российского противоракового общества. Оно было образовано в 1994 г. как независимая и непрофессиональная организация, ставящая целью привлечь широкую общественность к решению проблем лечения онкологических заболеваний. Были определены главные приоритеты в организации противораковой борьбы, позволяющие довольно быстро снизить показатели заболеваемости и смертности. Основное внимание уделялось первичной профилактике злокачественных опухолей, в том числе борьбе с курением и антиникотиновой пропаганде.

Большое значение академик Н.Н. Трапезников придавал и вторичной профилактике (раннему выявлению рака путем проведения скрининговых программ), поддержке фундаментальной науки, связанной с установлением причин и механизмов развития опухоли, дальнейшему совершенствованию методов диагностики и лечения онкологических больных, вопросам информационного обеспечения и подготовки кадров для онкологической сети России. Данные приоритеты перечислены по значимости вклада, который они, по мнению Н.Н. Трапезникова, вносили в улучшение показателей заболеваемости и выживаемости больных.

Большое место в жизни Н.Н. Трапезникова занимала и педагогическая деятельность. С 1975 г. он заведовал находящейся на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина кафедрой онкологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. По традиции каждый учебный год начинался с его вводной лекции о достижениях и перспективах развития онкологии. Тысячи выпускников академии впервые знакомились с онкологией именно на этой кафедре, а для некоторых она определила всю дальнейшую жизнь — студенты стали онкологами.

Н.Н. Трапезников уделял много внимания воспитанию и подготовке специалистов и научных кадров. Ежегодно в хирургическом отделении общей онкологии проходили и проходят обучение в ординатуре и аспирантуре молодые врачи из многих регионов России и стран СНГ. Николай Николаевич был региональным руководителем и научным координатором деятельности Европейской школы по онкологии в России и странах СНГ.

Н.Н. Трапезников обладал незаурядными организаторскими способностями и проводил большую научно-организационную работу. Он был руководителем онкологического направления ГНТП «Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении», председателем Межведомственного научного совета по проблеме «Злокачественные новообразования», членом президиума Всероссийского научного общества онкологов, главным онкологом Медицинского центра Управления делами Президента РФ, членом ряда медицинских, хирургических и онкологических обществ и фондов стран Европы и США.

Под руководством Н.Н. Трапезникова в 1990 г. был создан научно-практический журнал «Вестник РОНЦ РАМН», главным редактором которого он был до последних дней своей жизни. Николай Николаевич являлся также членом редакционных советов множества отечественных и зарубежных журналов (Cancer, European Journal of Cancer и др.), вице-президентом Международного противоракового союза (Union for International Cancer Control, UICC), одним из создателей Международного меланомного комитета Всемирной организации здравоохранения, руководителем Координационного центра по онкологии Совета экономической взаимопомощи.

В сложный период после распада СССР, когда разрушились прежние связи, академик Н.Н. Трапезников стал инициатором создания сначала Совета директоров, а в январе 1994 г. — Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии (АДИОР СНГ и Евразии), целями которой были и остаются восстановление, поддержание и развитие на постсоветском пространстве системы координации научных исследований, подготовка профессиональных кадров, обмен научной информацией в области диагностики и лечения онкологических больных, организация противораковой борьбы и профилактика злокачественных новообразований. Более 1000 участников 1-го Съезда онкологов стран СНГ, состоявшегося в декабре 1996 г., избрали академика Н.Н. Трапезникова президентом этого научного форума. Под его руководством в 2000 г. в Киеве был проведен и 2-й Съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Несмотря на распад СССР, удалось сплотить онкологический мир СНГ вокруг онкологического центра им. Н.Н. Блохина. Уже после кончины Николая Николаевича АДИОР СНГ и Евразии продолжает деятельность и проводит совместные мероприятия. Из воспоминаний академика РАН М.Р. Личиницера: «Можно было бы в тот период, когда СССР не стало, продолжать заниматься своим центром. Ведь нет сообщества физиков или математиков, физиологов СНГ, а сообщество онкологов СНГ есть. Мог ли потратить свои силы и время на создание сообщества кто-то другой? Наверное, да. Но сделал это именно Николай Николаевич Трапезников и никто другой. Мы оцениваем людей не по их проектам, а по делам».

Николай Николаевич Трапезников — автор 10 монографий, учебника по онкологии для студентов медицинских институтов, а также около 400 научных публикаций.

Заслуги Н.Н. Трапезникова в области организации противораковой борьбы и достижения в клинической

деятельности были отмечены высокими государственными наградами: орденами Октябрьской Революции (1989), Трудового Красного Знамени (1981), Дружбы народов (1994), «За заслуги перед Отечеством» III степени (1998), многими медалями и зарубежными наградами.

В 2018 г. НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина присвоено имя академика Н.Н. Трапезникова.

Дело Николая Николаевича Трапезникова на современном этапе получило достойное продолжение, научную школу онкоортопедии сейчас возглавляет академик М.Д. Алиев. Основанное в 1965 г. отделение общей онкологии, которым до последних дней руководил Николай Николаевич, преобразовано в отдел общей онкологии. Благодаря научной школе онкоортопедии, основанной академиком Н.Н. Трапезниковым, врачи-онкологи имеют большой опыт лечения пациентов с опухолевыми поражениями опорно-двигательного аппарата в России и странах СНГ (более 10 тыс.). Коллектив отдела общей онкологии был удостоен Гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ в 1997, 2000, 2003, 2006, 2010, 2012 гг. По инициативе академика М.Д. Алиева в 2009 г. была создана «Восточно-Европейская группа по изучению сарком» (East-European Sarcoma Group, EESG), основными задачами которой являются улучшение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным саркомами костей, мягких тканей, а также научная и образовательная деятельность в этой сфере. В EESG входят ведущие специалисты научно-исследовательских институтов онкологии России, Украины, Беларуси, Азербайджана, Армении, Грузии, Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, Киргизии. Многие онкологические институты и клиники этих стран возглавляют ученики и верные последователи Николая Николаевича Трапезникова.

Вспоминая Н.Н. Трапезникова, академик М.Д. Алиев отмечает, что профессию врача выбирают не просто так. В ней больше альтруизма, чем в какой-либо иной. Профессия врача предполагает служение государству и Родине, военную дисциплину. У Николая Николаевича были черты и дипломата, и военного, и патриота, и учителя, в нем все это органично сочеталось. И, наверное, именно эти качества привели его в профессию, и благодаря им он вписал свое имя золотыми буквами в историю медицины.

*Главный редактор журнала
«Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»
академик РАН М.Д. Алиев*

Современные подходы к лечению онкологической боли: хирургия

А.В. Яриков¹⁻³, С.Ф. Кузнецов⁴, А.О. Дубских⁵, А.П. Фраерман³, О.А. Перльмуттер³, Р.М. Кабардаев⁴, В.В. Хиновкер⁶⁻⁸

¹ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 603001 Нижний Новгород, наб. Нижне-Волжская, 2;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; Россия, 603022 Нижний Новгород, проспект Гагарина, 23;

³ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39»; Россия, 603028 Нижний Новгород, Московское шоссе, 144;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁶ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26, корп. 2;

⁷ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, Красноярский край, 662971 Железногорск, ул. Кирова, 5;

⁸ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Станислав Федорович Кузнецов kuzstas@gmail.com

В данной работе на основе анализа современной литературы представлены хирургические подходы к лечению хронического болевого синдрома (ХБС) у онкологических больных, даны определение и классификация ХБС, описана его патофизиология. Показаны частота встречаемости данной патологии в популяции и ее зависимость от стадии и локализации злокачественного новообразования. Для практического использования представлены алгоритм диагностики ХБС и основные принципы его терапии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает трехступенчатую систему лечения боли (лестница обезболивания). В качестве дополнительной ступени лестницы обезболивания ВОЗ предлагает рассматривать хирургические методы терапии ХБС. В статье описаны 2 основных вида оперативных вмешательств (нейромодулирующие и нейродеструктивные), представлены показания и противопоказания к их применению.

Ключевые слова: деструкция зоны входа дорсальных корешков в спинной мозг, хордотомия, интратекальная опиоидная терапия, нейромодуляция, нейростимуляция, эпидуральный порт, хронический болевой синдром, онкологическая боль

Для цитирования: Яриков А.В., Кузнецов С.Ф., Дубских А.О. и др. Современные подходы к лечению онкологической боли: хирургия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):17–27. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-17-27

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL PAIN: SURGICAL TREATMENT

A.V. Yarikov¹⁻³, S.F. Kuznetsov⁴, A.O. Dubshikh⁵, A.P. Fraerman³, O.A. Perlmutter³, R.M. Kabardaev⁴, V.V. Khinovker⁶⁻⁸

¹Privolzhsky District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 2 Nizhnevolzhskaya Emb., Nizhny Novgorod 603001, Russia;

²National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; 23 Gagarina prospekt, Nizhny Novgorod 603022, Russia;

³City Clinical Hospital No. 39; 144 Moskovskoe Shosse, 603028 Nizhny Novgorod, Russia;

⁴N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboлева St., Yekaterinburg 620036, Russia;

⁶Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 2, 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

⁷Federal Siberian Research and Clinical Center, Clinical Hospital No. 51; 5 Kirova St., Krasnoyarsk Region, Zheleznogorsk 662971, Russia;

⁸Prof. V.F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizan Zheleznaya St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Stanislav Fedorovich Kuznetsov kuzstas@gmail.com

Based on the analysis of modern literature, surgical approaches to the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients are presented. The definition and classification of chronic pain syndrome is given, its pathophysiology is described. The frequency of occurrence in the population and its dependence on the stage and localization of malignant neoplasm is shown. For practical use, an algorithm for the diagnosis of chronic pain syndrome and the basic principles of its therapy are presented. As the 4th step of the World Health Organization pain relief ladder, surgical methods for the treatment of chronic pain syndrome are separately considered. Three main types of surgical interventions (neuro-modulating, neurodestructive and anatomical) are described, indications and contraindications to their use are indicated.

Keywords: dorsal root entry zone lesioning procedure, chordotomy, intrathecal opioid therapy, neuromodulation, neurostimulation, epidural port, chronic pain syndrome, oncological pain

For citation: Yarikov A.V., Kuznetsov S.F., Dubskikh A.O. et al. Modern approaches in the treatment of oncological pain: surgical treatment. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2023;15(1):17–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-17-27

Введение

На начальном этапе злокачественного новообразования (ЗНО) хронический болевой синдром (ХБС) беспокоит около 50 % больных, при прогрессировании заболевания — 75 %, а в терминальной стадии — до 90 % [1–3]. Данный синдром в терминальной стадии не выполняет защитной роли, а приводит к дезадаптации и снижению качества жизни [4].

Наиболее часто ХБС наблюдается при ЗНО, локализующихся в голове и шее (67–91 % случаев), предстательной железе (56–94 %), матке (30–90 %), мочеполовой системе (58–90 %), молочной (40–89 %) и поджелудочной (72–85 %) железах [5].

Главной задачей противоболевой помощи при ЗНО является борьба с ХБС [6–8]. У 20 % пациентов с ХБС на вершине лестницы обезболивания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сохраняется болевой синдром (БС) [9, 10]. При этом вопрос о терапии при прогрессировании боли на 3-й ступени данной лестницы при неэффективности предложенного лечения не имеет однозначного ответа [11]. На дополнительной ступени лестницы обезболивания ВОЗ в ее современном представлении находятся нейродеструктивные и нейромодулирующие методики [12, 13].

Причинами неполного контроля за ХБС могут быть ошибки:

- в оценке интенсивности ХБС;
- интерпретации этиологии ХБС;
- определении ведущего патофизиологического механизма;
- оценке характера, объема и эффективности предыдущей болеутоляющей терапии;
- выборе и текущем назначении анальгетика(ов) и адъювантных средств;
- достижении положительного комплаенса относительно режима приема препаратов и использования немедикаментозных методов контроля ХБС [14, 15].

Патогенез ХБС у больных с ЗНО весьма сложен, а патофизиологическая классификация довольно условна [16, 17]. Принято выделять следующие виды ХБС при онкологическом заболевании: ноцицептивный (со-

матический и висцеральный), нейропатический и психогенный [18–20]. Ноцицептивный ХБС возникает в ответ на воздействие алгогенов, раздражающих ноцицепторы и изменяющих их биоэлектрический потенциал. В основе нейропатического ХБС лежит поражение сенсорных афферентных путей периферической или центральной нервной (ЦНС) системы [21, 22].

Диагностический алгоритм обследования больных с тяжелым невропатическим ХБС должен включать определение неврологического статуса, использование шкал (вербальной рейтинговой, визуально-аналоговой (ВАШ), числовой рейтинговой, графической рейтинговой шкал, шкалы оценки уменьшения боли), болевого опросника Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ), перекрестно-модального метода, метода составления болевых карт Древалю, турникетного болевого теста, а также оценку психического статуса, уровня депрессии и тревоги (по шкалам депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD), тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), самооценки тревожности Занга (Zung Self-Rating Anxiety Scale, SAS) и самооценки депрессии Занга (Zung Self-Rating Depression Scale, SDS)) [21, 23, 24].

Хирургическое лечение ХБС в настоящее время представлено 2 основными видами оперативных вмешательств [25–27]:

- 1) нейромодуляцией;
- 2) нейродеструктивными методами.

Нейромодуляция

Нейромодуляция — это способы электрического или медиаторного воздействия на периферическую нервную систему и/или ЦНС, которые модулируют двигательные и сенсорные реакции путем перестройки нарушенных механизмов саморегуляции ЦНС [28, 29]. Нейромодуляция подразделяется на:

- дозированное интраспинальное введение лекарственных препаратов при помощи программируемых помп;
- нейростимуляцию — электрическую стимуляцию периферических нервов, спинного (СМ) и головного мозга;

Инtrateкальная опиоидная терапия. Массовое распространение имплантируемых программируемых помп привело к расширению спектра анальгетиков, пригодных для хронической инtrateкальной опиоидной терапии (ИОТ). Кроме известных препаратов, таких как морфин, гидроморфон и бупивакаин, было показано успешное инtrateкальное применение клонидина (клофелина), фентанила и зиконотида. Последнее лекарственное средство используется исключительно как анальгетик для инtrateкального применения и было разрешено к применению в клинической практике в США (в 2004 г.) и Европе (в 2005 г.) [30–32]. Наркотические анальгетики, вводимые интраспинально, в первую очередь оказывают влияние на пресинаптические и постсинаптические рецепторы в желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга (СМ). При этом вызванная анальгезия не влияет на тактильные ощущения, моторные функции или симпатические рефлексы [33, 34]. Основным преимуществом данной технологии перед обычными анальгетиками, используемыми перорально или трансдермально, является не-

значительное системное воздействие на организм человека, характерное для инtrateкального введения. Помпы с программным управлением нецелесообразно применять у лиц с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни. Основными путями интраспинального введения опиоидов являются эпидуральный и инtrateкальный [35]. К потенциальным преимуществам эпидурального введения относят соответствующую локализацию, отсутствие риска вытекания ликвора и постпункционного головного болевого синдрома. Диапазон препаратов для данного пути введения более широк, что позволяет применять для усиления анальгетического эффекта средства, не относящиеся к классу опиоидов. При эпидуральном использовании нет возможности значительно снизить дозу препарата по сравнению с инъекционным и пероральным приемами. Инtrateкальное введение анальгетиков (на примере морфина) позволяет значительно уменьшить дозу препарата (до 300 раз) по сравнению с их системным приемом [36, 37]. В табл. 1 представлены показания и противопоказания к ИОТ [38].

Таблица 1. Показания и противопоказания к инtrateкальной опиоидной терапии

Table 1. Indications and contraindications for intrathecal opioid therapy

Показания Indications	Противопоказания Contraindications
Неэффективность предшествующей обезболивающей терапии: трамадол в суточной дозе 400 мг и более, трансдермальная терапевтическая система фентанила (50 мкг/ч и более), морфин в дозе 90 мг перорально, морфин в дозе 30 мг/сут внутримышечно и другие опиоидные анальгетики в суточной дозе, эквивалентной 30 мг морфина внутримышечно. Ineffectiveness of previous pain relief therapy: tramadol 400 mg daily and higher, transdermal therapeutic fentanyl system (50 µg/h and higher), morphine 90 mg orally, morphine 30 mg/day intramuscularly, and other opioid analgesics at daily dose equivalent to 30 mg of morphine intramuscularly. Интенсивность болевого синдрома: от 60 до 100 % по визуально-аналоговой шкале. Pain syndrome intensity from 60 to 100 % per the Visual Analogue Scale. Общее физическое состояние от 40 до 100 % по шкале Карновского. Performance status between 40 and 100 % per the Karnofsky scale. Предполагаемый срок жизни >3 мес. Assumed life span >3 months. Локализация болевого синдрома ниже позвонка Th1. Location of pain syndrome below Th1 vertebra. Положительный морфиновый тест Positive morphine test	Отрицательный морфиновый тест на 300 мкг морфина (менее 30 % редукции болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале). Negative morphine test on 300 µg of morphine (less than 30 % reduction of pain syndrome per the Visual Analogue Scale). Спинальный объемный процесс или рубцово-спаечный фиброз, которые препятствуют свободному пассажу ликвора. Significant predominance of neuropathic and psychogenic components of pain syndrome above nociceptive component. Значительное преобладание невропатического и психогенного компонентов болевого синдрома над ноцицептивным. Intraspinal expansive process or cicatricial fibrosis preventing free spinal fluid flow. Тяжелые побочные явления при морфиновой пробе с минимальной дозой морфина. Severe side effects for morphine probe with minimal morphine dose. Гипертермия. Hyperthermia. Первичные заболевания головного мозга, повышенное внутричерепное давление; алкоголизм. Primary disorders of the brain, elevated intracranial pressure, alcoholism. Тяжелые формы сахарного диабета. Severe diabetes mellitus. Кахексия (масса тела <50 кг). Cachexia (body weight <50 kg). Невозможность выполнения люмбальной пункции (тромбоцитопения, деформации позвоночника и др.). Impossibility of performing lumbar puncture (thrombocytopenia, spinal deformation, etc.). Гипопротеинемия (общий белок менее 60 г/л). Hypoproteinemia (total protein below 60 g/L). Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы. Simultaneous use of monoaminooxidase inhibitors. Наличие пролежней, эрозий и гнойных заболеваний кожи в области установки помпы или катетера, способных негативно влиять на послеоперационный период Presence of bedsores, erosions and purulent diseases of the skin in the area of pump and catheter installation that can negatively affect postoperative period

В контролируемом исследовании Т. Smith и соавт., выполненном в 2002 г., 202 пациента с ХБС онкологического генеза были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы получали комплексную анальгетическую терапию согласно лестнице обезболивания ВОЗ, во 2-й группе выполнялась ИОТ. Клинический ответ фиксировался при снижении ХБС более чем на 20 % или редукции менее чем на 20 %, но с исчезновением лекарственной токсичности. Ответ зарегистрирован у 84,5 % лиц после ИОТ и у 70,8 % после комплексной терапии ХБС. При использовании комплексной терапии ХБС интенсивность боли по ВАШ снизилась в среднем с 7,81 до 4,76 % (на 39 %), тогда как при ИОТ — с 7,57 до 3,67 % (на 52 %). В 1-й группе токсичность сократилась на 17 %, во 2-й — на 50 %. В группе ИОТ было зафиксировано гораздо меньше побочных эффектов. Выживаемость больных через 6 мес в 1-й группе составила 37,2 %, во 2-й — 53,9 % [39].

В ходе многоцентрового открытого клинического исследования (2003) R. Rauck и соавт. оценили результативность ИОТ (морфин) у 199 пациентов с ЗНО, имевших резистентный ХБС или неконтролируемые побочные эффекты. Интенсивность ХБС снизилась в среднем с 6,1 до 4,2 % по ВАШ в течение 13 мес ($p < 0,05$). Отмечено статистически значимое уменьшение токсичности ИОТ по сравнению с пероральной анальгезией [40].

Из вышесказанного следует, что ИОТ по сравнению с инъекционной и пероральной обезболивающей терапией обладает лучшим контролем над уровнем БС и уменьшает побочные эффекты препаратов из-за снижения их дозы.

Установка эпидуральных портов. Продленная анальгезия в настоящее время стала возможна благодаря появлению новых устройств, а именно портов для эпидурального введения препаратов и приспособлений для длительной непрерывной поддержки анальгезии (эластическая помпа) [41, 42]. Имплантируемая порт-система осуществляет доступ к эпидуральному пространству и обеспечивает длительный, быстрый и надежный ввод анестетика в эпидуральное пространство [43]. Устройство состоит из катетера, помещенного в просвет эпидурального пространства, и соединенной с ним головки порта. Вся система располагается подкожно, а отсутствие контакта с внешней средой определяет снижение риска инфицирования порт-системы, что позиционирует ее для длительного использования [44, 45]. Эластическая помпа, или эластомерное инфузионное устройство, позволяет вводить необходимое лекарственное средство за счет сокращения внутренней эластичной мембраны после заполнения помпы [46]. Препарат по удлинительной линии с заданной скоростью поступает в организм. Подбор дозы препарата первоначально проводится индивидуально [47].

Стимуляция спинного мозга (spinal cord stimulation, SCS). Данную методику можно использовать и у пациентов с ЗНО [48]. Она основана на воздействии высокочастотного электрического тока на структуры заднего рога, что приводит к блокированию проведения потенциалов действия [49–51]. Это возможно из-за того, что у многих пациентов ЗНО протекает как хроническое заболевание и вопросы облегчения БС, сохранения хорошего качества жизни выходят на первый план [52]. Пациенты со злокачественными новообразованиями малого таза и органов грудной клетки, последствиями хирургического лечения и лучевой терапии (особенно при поражении плечевого сплетения), страдающие от нейропатического БС, могут попасть в группу имплантации системы SCS после получения хорошего результата при тестовой SCS (рис. 1) [53, 54].

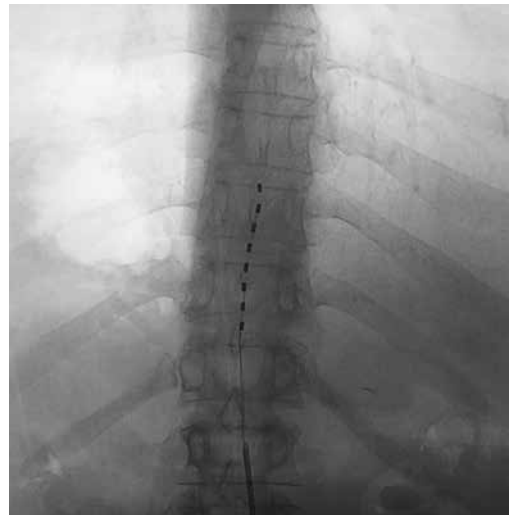


Рис. 1. Установка электрода для стимуляции спинного мозга
Fig. 1. Installation of an electrode for spinal cord stimulation

Большое значение при отборе больных имеет ожидаемая продолжительность жизни [55]. Самой точной шкалой для определения продолжительности жизни пациентов с ЗНО является модель TEACHN (type of cancer, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, age, prior palliative chemotherapy, prior hospitalizations, hepatic metastases) (табл. 2, 3) [52]. Для отбора пациентов для SCS эта модель наиболее объективна.

Нейродеструктивные операции

Хордотомия. Этот метод заключается в прерывании спиноталамического пути в переднебоковом квадранте, который является основным восходящим ноцицептивным путем СМ [56]. Хордотомию проводят открытым и перкутанным способами. Ее выполняют в шейном отделе на уровне C_1 – C_2 — в месте, где волокна бокового спиноталамического пути концентрируются

Таблица 2. Модель TEACHH (type of cancer, Eastern Cooperative Oncology Group (EGOS) performance status, age, prior palliative chemotherapy, prior hospitalizations, hepatic metastases)**Table 3.** TEACHH (type of cancer, Eastern Cooperative Oncology Group (EGOS) performance status, age, prior palliative chemotherapy, prior hospitalizations, hepatic metastases) model

Показатель Parameter	0 баллов 0 points	1 балл 1 point
Локализация опухоли Tumor location	Молочная, предстательная железы Breast, prostate	Легкое и другие органы Lung and other organs
Статус по EGOS EGOS status	0–1	2–4
Возраст, лет Age, years	<60	>60
Предшествующая паллиативная химиотерапия, количество курсов Prior palliative chemotherapy, number of courses	0–2	>2
Предшествующая госпитализация за последние 3 мес с целью лечения злокачественного образования, количество раз Prior hospitalization in the last 3 months for treatment of malignant tumor, times	0	≥1
Метастазы в печень Liver metastases	Нет Absent	Есть Present

Таблица 3. Разделение пациентов на группы (A, B, C) согласно модели TEACHH (type of cancer, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, age, prior palliative chemotherapy, prior hospitalizations, hepatic metastases)**Table 4.** Patient stratification into groups (A, B, C) per the TEACHH (type of cancer, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, age, prior palliative chemotherapy, prior hospitalizations, hepatic metastases) model

Показатель Parameter	A	B	C
Сумма баллов Total score	0–1	2	>3
Ожидаемая продолжительность жизни, мес Life expectancy, months	19,9	5,0	1,7

в переднебоковом квадранте, что позволяет точно воздействовать на нужные участки (волокна, исходящие от пояснично-крестцовых сегментов расположены в заднебоковом квадранте, тогда как волокна грудных и шейных нервов – вентральнее) [48]. Хордотомию проводят без наркоза; пациент помогает нейрохирургу осуществлять постоянный контроль за положением электрода в СМ. Сначала в субарахноидальное пространство вводят контрастное вещество для визуализации его верхней и нижней границ, а также зубчатой связки. В последнее время получила распространение методика выполнения хордотомии под контролем компьютерной томографии. Идеальный кандидат на хордотомию – пациент с односторонним БС ниже области шеи с ожидаемой продолжительностью жизни 3–12 мес,

без дыхательных и когнитивных нарушений и зависимости от опиоидных препаратов. Противопоказаниями служат двусторонний БС и БС, выходящий выше уровня позвонка C₅ при ожидаемой продолжительности жизни более 1 года, а также нарушение легочной функции и наличие вертебральных и эпидуральных метастазов. Выполнение чрескожной хордотомии часто сопровождается развитием серьезных осложнений. При осуществлении воздействия слишком близко от пирамидального пути возникает риск двигательных расстройств.

A. Raslan и соавт. в 2008 г. представили опыт хордотомии 41 пациента [57]. Сразу после операции у 98 % больных отмечался полный регресс БС, но уже через 6 мес их число уменьшилось и составило 80 %. Кроме

снижения БС с 8–9 до 1–1,2 балла по ВАШ, у пациентов повышаются показатели по шкале Карновского, увеличивается время сна.

А. Kanpolat и соавт. в 2009 г. анонсировали результаты хордотомии у 193 пациентов с терминальной стадией ЗНО [58]. В 83,5 % случаев отмечен полный регресс БС.

Деструкция входной зоны задних корешков спинного мозга. При отсутствии эффективности консервативной терапии в течение 6 мес вариантом хирургического лечения является микрохирургическая деструкция апикальных отделов задних рогов СМ, так называемая DREZ-томия (DREZ – dorsal root entry zone) [21, 59]. Входная зона задних корешков спинного мозга состоит из 3 структур, включая центральную часть дорсальных корешков, медиальную часть тракта Лиссауэра и дорсальные слои дорсального рога СМ [60]. Эта зона выполняет функции интеграции и модуляции поступающих ноцицептивных сигналов от периферической нервной системы. Для коррекции БС в верхней конечности, связанной с ЗНО верхней апертуры грудной клетки с инфильтративным ростом в направлении плечевого сплетения (чаще это рак Панкоста), при неэффективности консервативных методов лечения БС используется DREZ-томия [62–63]. Данный метод основан на термодеструкции элементов ноцицептивной системы СМ без повреждения двигательных и соматических чувствительных путей [64]. Патогенетическим обоснованием этой операции послужила теория воротного контроля, согласно которой ингибирование ноцицептивной импульсации осуществляется в системе афферентного входа на сегментарном уровне тормозными интернейронами желатинозной субстанции [65]. Интернейроны активируются импульсами, поступающими с периферии по толстым миелинизированным волокнам, и нисходящими влияниями супраспинальных отделов, начиная с коры головного мозга через тракт Лиссауэра [21]. Впервые DREZ-томия была применена в 1975 г. B.S. Nashold у пациентов с травматической авульсией корешков шейного утолщения. S.M. Zeidman в 1993 г. и M.J. Teixeira в 2007 г. продемонстрировали эффективность и безопасность этой операции в качестве хирургического лечения резистентных БС, ассоциированных с повреждением плечевого сплетения лучевой терапией. Существуют несколько модификаций операции в проекции задних рогов СМ в зависимости от вида разрушающего фактора и контроля разрушения. B.S. Nashold, который описал самую большую серию клинических случаев, использовал высокочастотную коагуляцию на глубину 2 мм под углом 25° относительно задней поверхности СМ [66].

Основные варианты технологии — радиочастотная деструкция, лазерная коагуляция и микротермодеструкция. DREZ-томия используется для выключения одностороннего БС в конечности (при поражении ЗНО корешков, иннервирующих конечность с грубым нарушением ее функции) [67]. Основаниями для принятия

решения о проведении такой операции являются наличие явного нейропатического БС, четкой связи БС с определенными корешками СМ, интенсивность БС ≥ 7 баллов по ВАШ, неэффективность других видов лечения, отсутствие у больного признаков психогенного компонента БС. Процедура существенно более эффективна при четкой локализации зоны БС, чем при диффузном БС. В техническом плане данный вид хирургического вмешательства представляет собой четкую последовательность действий: гемиламинэктомия над заинтересованным сегментом СМ, продольное рассечение твердой мозговой оболочки, обнаружение зоны входа чувствительных корешков и собственно деструкция. Существуют варианты DREZ-томии, когда помимо целевой деструкции в зоне желатинозной субстанции выполняется также деструкция тракта Лиссауэра, что может повысить эффективность операции, но сопровождается увеличением рисков повреждения кортикоспинальных трактов (рис. 3, 4).

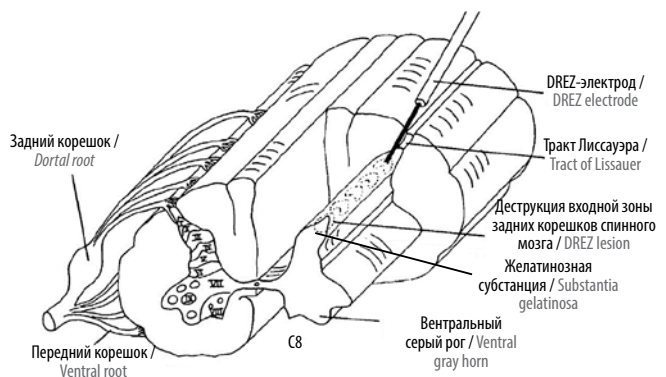


Рис. 2. Схема выполнения DREZ-томии (DREZ – dorsal root entry zone, зона входа дорсальных корешков)

Fig. 2. Diagram of DREZ-tomy (DREZ – dorsal root entry zone)



Рис. 3. Микрокоагуляция входной зоны задних корешков спинного мозга у пациента с неоперабельным раком Панкоста и нейропатическим болевым синдромом в верхней конечности

Fig. 3. Microclotting of the entrance area of the spinal dorsal roots in a patient with inoperable Pancoast tumor and neuropathic pain syndrome in the upper limb

Эффективность DREZ-томии, по данным современной научной литературы, при различных заболеваниях представлены в табл. 4.

Таблица 4. Эффективность DREZ-томии (DREZ – dorsal root entry zone, зона входа дорсальных корешков)**Table 5.** Effectiveness of DREZ-tomy (DREZ – dorsal root entry zone)

Источник Source	Диагноз Diagnosis	Число пациентов, n Number of patients, n	Срок наблюде- ния, мес Follow-up period, months	Исход Outcome
M. Sindou и С. Lapras (1982) [19] M. Sindou and C. Lapras (1982) [19]	Опухоль Панкоста Pancoast tumor	13	1–30	У 10 из 11 пациентов получены хорошие результаты, 2 пациента умерли In 10 of 11 patients good results were obtained, 2 patients died
S. Esposito и соавт. (1988) [17] S. Esposito et al. (1988) [17]	Онкологический болевого синдром Oncological pain syndrome	8	—	Хорошие результаты Good results
M.J. Teixeira и соавт. [16], 2007 M.J. Teixeira et al. [16], 2007	Индукцированная лучевой терапией брахиоплексопатия Radion-induced brachial plexus neuropathy	7	2–36	У 6 пациентов отмечен полный регресс БС (у 1 – после повторной операции), у 1 – снижение интенсивности БС In 6 patients full PS regression was observed (in 1 after repeat surgery), in 1 – decreased PS intensity
Y. Kanpolat и соавт. (2008) [5] Y. Kanpolat et al. (2008) [5]	Опухолевая инфильтра- ция, нейропатический болевого синдром Tumor infiltration, neuropathic pain syndrome	7	—	У 60 % пациентов БС исчез или отмечалось снижение его интенсивности In 60 % of patients PS disappeared or decreased in intensity

После DREZ-томии возможны осложнения в виде нарушения проприоцептивной чувствительности на стороне вмешательства, нижнего монопареза, гиперестезии с гиперпатическим компонентом в гомолатеральной половине грудной клетки, тазовых расстройств, БС на противоположной стороне операции, которые обычно носят временный характер и регрессируют в течение нескольких недель [71]. Данное хирургическое вмешательство является методом выбора для пациентов с ЗНО, вызывающими хорошо локализованный сегментарный невропатический ХБС.

Заключение

Нет никаких сомнений в том, что лечение боли при ЗНО – это междисциплинарная работа.

За последние 2 десятилетия способность справляться с БС с помощью опиоидных и неопиоидных анальгетиков значительно возросла, а использование внутриспинальных опиоидов улучшило качество жизни онкологических больных. Интратекальная опиоидная терапия по сравнению с SCS обладает значительно меньшей избирательностью. Стимуляция СМ эффективна только при нейропатическом ХБС, в то время как ИОТ является довольно результативной практически для всех типов БС (онкологическая боль, неонкологическая, нейропатическая и ноцицептивная боль), за исключением дисфункционального БС. Также невозможно использовать данный метод при лицевом и головном хронических БС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Кирсанова О.Н. и др. Имплантируемые морфиновые помпы в терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных. Первый клинический опыт. Фарматека 2013;17(270):34–9.
Zaitsev A.M., Abuzarova G.R., Kirsanova O.N. et al. Implantable morphine pumps in the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. The first clinical experience. Farmateka = Pharmateca 2013;17(270):34–9. (In Russ.).
2. Люлин С.В., Ивлиев Д.С., Балаев П.И. и др. Результаты хирургического лечения метастатических поражений позвоночника с применением малоинвазивных методов лечения, в том числе 3D-видеоэндоскопических технологий. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2021;85(4):49–57.
Lyulin S.V., Ivliev D.S., Balaev P.I. et al. Results of surgical treatment of metastatic spinal lesions using minimally invasive methods of treatment, including 3D-video endoscopic technologies. Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko = Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko 2021;85(4):49–57. (In Russ.).
3. Роздобара М.В., Халиков А.Д., Соловьев И.А. и др. Полностью имплантируемая спинальная порт-система для пролонгированного обезболивания при хроническом болевом синдроме у онкологического больного. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2017;1(57):64–7.
Rozdobara M.V., Khalikov A.D., Soloviev I.A. et al. Fully implantable spinal port system for prolonged anesthesia in chronic pain syndrome in cancer patients. Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2017;1(57):64–7. (In Russ.).
4. Зотов П.Б., Куцева Т.В. Медико-правовые аспекты лечения хронических болей у онкологических больных. Вестник Тюменского государственного университета 2003;2:106–8.
Zotov P.B., Gutseva T.V. Medical and legal aspects of the treatment of chronic pain in cancer patients. Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Tyumen State University 2003;2:106–8. (In Russ.).
5. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Невзорова Д.В. и др. Персонализированная терапия как новая стратегия лечения хронической боли в онкологии. Российский журнал боли 2021;19(1):46–55.
Abuzarova G.R., Alekseeva G.S., Nevzorova D.V. and others Personalized therapy as a new strategy for the treatment of chronic pain in oncology. Rossiiskii zhurnal boli = Russian Journal of Pain 2021;19(1):46–55. (In Russ.).
6. Яриков А.В., Кузнецов С.Ф., Фраерман А.П. и др. Современные подходы к лечению онкологической боли: интервенционное лечение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(3):57–69.
Yarikov A.V., Kuznetsov S.F., Fraerman A.P. et al. Modern approaches in the treatment of oncological pain: interventional treatment. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(3):57–69. (In Russ.).
7. Яриков А.В., Ермолаев А.Ю., Смирнов И.И. и др. Метастатическое поражение позвоночника: диагностика и тактика хирургического лечения. Поволжский онкологический вестник 2019;10(3):16–27.
Yarikov A.V., Ermolaev A.Yu., Smirnov I.I. et al. Metastatic spinal lesion: diagnosis and tactics of surgical treatment. Povolzhskii onkologicheskii vestnik = Oncology bulletin of the Volga region 2019;10(3):16–27. (In Russ.).
8. Голанов А.В., Костюченко В.В., Антипина Н.А. и др. Радиохирургическая гипофизэктомия в лечении фармакорезистентной онкологической боли. Обзор литературы и описание клинического случая. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2020;84(5):102–9.
Golanov A.V., Kostyuchenko V.V., Antipina N.A. et al. Radiosurgical hypophysectomy in the treatment of pharmacoresistant oncological pain. Literature review and clinical case description. Anesteziologiya i reanimatologiya = Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko 2020;84(5):102–9. (In Russ.).
9. Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Кобылецкая Т.М. и др. Длительная интратекальная опиоидная терапия с применением имплантированной микроинфузионной помпы у пациента с хордой крестца: клиническое наблюдение. Pallium: паллиативная и хосписная помощь 2020;1(6):5–9.
Zaitsev A.M., Abuzarova G.R., Kobyletskaya T.M. et al. Long-term intrathecal opioid therapy using an implanted microinfusion pump in a patient with sacral chordoma: clinical observation. Pallium: palliativnaya i khospisnaya pomoshch' = Pallium: Palliative and Hospice Care 2020;1(6):5–9. (In Russ.).
10. Ермолаев А.Ю., Яриков А.В., Алейник А.Я. и др. Роль хирургического лечения при метастатическом поражении позвоночника. Нейрохирургия 2022;24(2):78–93.
Ermolaev A.Yu., Yarikov A.V., Aleinik A.Ya. et al. The role of surgical treatment in metastatic spinal injury. Neirokhirurgiya = Neurosurgery 2022;24(2):78–93. (In Russ.).
11. Ивлиев Д.С., Люлин С.В., Балаев П.И. Метастатические поражения позвоночника. Современные аспекты диагностики и лечения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(1):32–43.
Ivliev D.S., Lyulin S.V., Balaev P.I. Spinal metastases: current trends at solving problems. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(1):32–43. (In Russ.).
12. Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Куржупов М.И., Сарманаева Р.Р. и др. Длительная интратекальная опиоидная терапия с использованием имплантируемых программируемых устройств в лечении резистентного хронического болевого синдрома. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2016;5(4):77–82.
Zaitsev A.M., Abuzarova G.R., Kurzhupov M.I., Sarmanaeva R.R. et al. Long-term intrathecal opioid therapy using implantable programmable devices in the treatment of resistant chronic pain syndrome. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen 2016;5(4):77–82. (In Russ.).
13. Зеелигер А., Мельник Н.Ю. Длительная непрерывная интратекальная инфузия опиоидов как метод лечения хронического болевого синдрома. Вестник Тамбовского университета 2008;8(64):26–31.
Zeeliger A., Melnik N.Yu. Long-term continuous intrathecal infusion of opioids as a method of treatment of chronic pain syndrome. Vestnik Tambovskogo universiteta = Bulletin of Tambov University 2008;8(64):26–31. (In Russ.).
14. Зотов П.Б. Хроническая боль в паллиативной онкологии: клинические аспекты оценки интенсивности алгий. Тюменский медицинский журнал 2015;17(4):35–41.
Zotov P.B. Chronic pain in palliative oncology: clinical aspects of assessing the intensity of algias. Tyumenskii meditsinskii zhurnal = Tyumen Medical Journal 2015;17(4):35–41. (In Russ.).
15. Зотов П.Б. Хроническая боль в паллиативной онкологии. Часть I: оценка интенсивности. Академический журнал Западной Сибири 2020;16(5):26–34.
Zotov P.B. Chronic pain in palliative oncology. Part I: Intensity assessment. Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri = Academic Journal of Western Siberia 2020;16(5):26–34. (In Russ.).
16. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли 2021;11(3S2–2):167–86.
Kogonia L.M., Novikov G.A., Orlova R.V. et al. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2021;11(3S2–2):167–86. (In Russ.).
17. Кудряшова Л.Н., Кудряшов А.А., Петрова О.М. Лечение хронического болевого синдрома у инкурабельных онкологических больных. Креативная хирургия и онкология 2013;4:65–9.

- Kudryashova L.N., Kudryashov A.A., Petrova O.M. Treatment of chronic pain syndrome in incurable cancer patients. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya* = Creative Surgery and Oncology 2013;4:65–9. (In Russ.).
18. Протасова Т.П., Гончарова А.С., Жукова Г.В. и др. Проблема хронической боли в онкологии и возможные пути ее преодоления. *Южно-Российский онкологический журнал* 2020;1(1):32–42. Protasova T.P., Goncharova A.S., Zhukova G.V. et al. The problem of chronic pain in oncology and possible ways to overcome it. *Yuzhno-Rossiiskii onkologicheskii zhurnal* = South Russian Journal of Oncology 2020;1(1):32–42. (In Russ.).
 19. Зотов П.Б. Системная фармакотерапия хронического болевого синдрома при распространенном раке у больных пожилого возраста. *Научный форум. Сибирь* 2016(2):56–62. Zotov P.B. Systemic pharmacotherapy of chronic pain syndrome in advanced cancer in elderly patients. *Nauchnyi forum. Sibir* = Scientific Forum. Siberia 2016(2):56–62. (In Russ.).
 20. Корячкин В.А., Спасова А.П., Хинюк В.В. и др. Современная терминология хронической боли. *Региональная анестезия и лечение острой боли* 2021;15(1):9–17. Koryachkin V.A., Spasova A.P., Khinovker V.V. et al. Modern terminology of chronic pain. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli* = Regional Anesthesia and Acute Pain Treatment 2021;15(1):9–17. (In Russ.).
 21. Любимая К.В., Древал О.Н., Кузнецов А.В., Шишкина Л.В. Высокочастотная сулькомиелотомия (DREZ) у больных с пре- и постганглионарным поражением корешков спинного мозга. *Российский журнал боли* 2016;1(49):60–4. Lyubimaya K.V., Dreval O.N., Kuznetsov A.V., Shishkina L.V. High-frequency sulcomyotomy (DREZ) in patients with pre- and postganglionic lesions of the spinal cord roots. *Rossiiskii zhurnal boli* = Russian Journal of Pain 2016;1(49):60–4. (In Russ.).
 22. Хинюк В.В., Спасова А.П., Корячкин В.А., Заболотский Д.В. Хроническая боль, связанная со злокачественным новообразованием. Современные термины и классификация. *Медицинская наука и образование Урала* 2021;22(1):146–51. Khinovker V.V., Spasova A.P., Koryachkin V.A., Zabolotsky D.V. Chronic pain associated with malignant neoplasm. Modern terms and classification. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala* = Medical Science and Education of the Urals 2021;22(1):146–51. (In Russ.).
 23. Любимая К.В., Древал О.Н., Кузнецов А.В. Нейрохирургическое лечение тяжелых фармакорезистентных болевых синдромов. *Российский журнал боли* 2019;17(1):5–8. Lyubimaya K.V., Dreval O.N., Kuznetsov A.V. Neurosurgical treatment of severe pharmacoresistant pain syndromes. *Rossiiskii zhurnal boli* = Russian Journal of Pain 2019;17(1):5–8. (In Russ.).
 24. Пилипенко П.И., Войццкий В.Е., Добреско Ю.А. Проблемы ранней диагностики химиоиндуцированной периферической нейропатии. *Сибирский медицинский вестник* 2021;1:34–9. Pilipenko P.I., Voitsitsky V.E., Dobresko Yu.A. Problems of early diagnosis of chemo-induced peripheral neuropathy. *Sibirskii meditsinskii vestnik* = Siberian Medical Bulletin 2021;1:34–9. (In Russ.).
 25. Шабалов В.А., Исагулян Э.Д. Нейромодуляция – современные методы хирургии боли. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2008;1(31):16–21. Shabalov V.A., Isagulyan E.D. Neuromodulation – modern methods of pain surgery. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* = Pacific Medical Journal 2008;1(31):16–21. (In Russ.).
 26. Сафин А.В., Кузовлев О.П. Нейростимуляция спинного мозга – новый метод лечения болевых и спастических синдромов. *Клиническая практика* 2011;3(7):85–90. Safin A.V., Kuzovlev O.P. Spinal cord neurostimulation is a new method of treating pain and spastic syndromes. *Klinicheskaya praktika* = Clinical Practice 2011;3(7):85–90. (In Russ.).
 27. Джафаров В.М., Дмитриев А.Б., Денисова Н.П. Стимуляция моторной коры головного мозга в лечении хронической нейропатической боли. *Неврология Сибири* 2018;2(4):97. Jafarov V.M., Dmitriev A.B., Denisova N.P. Stimulation of the motor cortex of the brain in the treatment of chronic neuropathic pain. *Nevrologiya Sibiri* = Neurology of Siberia 2018;2(4):97. (In Russ.).
 28. Яриков А.В., Смирнов И.И., Павлова Е.А. и др. Нейромодуляция при лечении хронического болевого синдрома. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова* 2021;13(2):59–66. Yarikov A.V., Smirnov I.I., Pavlova E.A. et al. Neuromodulation in the treatment of chronic pain syndrome. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. professora A.L. Polenova* = The Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov 2021;13(2):59–66. (In Russ.).
 29. Яриков А.В., Фраерман А.П., Мухин А.С. и др. Принципы организации мультидисциплинарных клиник и центров лечения боли. *Авиценна* 2021;89:20–8. Yarikov A.V., Fraerman A.P., Mukhin A.S. et al. Principles of organization of multidisciplinary clinics and pain treatment centers. *Avicenna* = Avicenna 2021;89:20–8. (In Russ.).
 30. Переверзев Д.И., Погорелов В.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Опыт применения длительной интратекальной опиоидной терапии в лечении фармакорезистентного нейропатического болевого синдрома. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2018;69:93–6. Pereverzev D.I., Pogorelov V.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. Experience in the use of long-term intrathecal opioid therapy in the treatment of pharmacoresistant neuropathic pain syndrome. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration 2018;69:93–6. (In Russ.).
 31. Алексеев В.В., Лихачев С.А., Наумовская Н.А., Боярчик В.П. Хроническое интратекальное введение анальгетиков (литературный обзор, клинический пример). *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа* 2020;10(4):597–605. Alekseev V.V., Likhachev S.A., Naumovskaya N.A., Boyarchik V.P. Chronic intrathecal administration of analgesics (literature review, clinical example). *Neurology and neurosurgery. Nevrologiya i neurokhirurgiya. Vostochnaya Evropa* = Eastern Europe 2020;10(4):597–605. (In Russ.).
 32. Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Кирсанова О.Н. Длительная интратекальная опиоидная терапия резистентных хронических болевых синдромов с применением имплантируемых программируемых устройств. *Нейрохирургия* 2016;1:104. Zaitsev A.M., Abuzarova G.R., Kirsanova O.N. Long-term intrathecal opioid therapy of resistant chronic pain syndromes using implantable programmable devices. *Neirokhirurgiya* = Neurosurgery 2016;1:104. (In Russ.).
 33. Зеелигер А., Берснев В.П. Катетерная гранулема как редкое осложнение при проведении нейроаксиальной терапии. Описание клинического случая. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2007;4:33–5. Zeeliger A., Bersnev V.P. Catheter granuloma as a rare complication during neuroaxial therapy. Description of the clinical case. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* = Palliative Medicine and Rehabilitation 2007;4:33–5. (In Russ.).
 34. Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Кисарьев С.А. и др. Интратекальные методы в лечении хронического болевого синдрома у онкологических пациентов (обзор методики и собственный опыт). *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова* 2021;13(1):139–40. Zaitsev A.M., Abuzarova G.R., Kisarev S.A. et al. Intrathecal methods in the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients (review of the methodology and own experience). *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal im. professora A.L. Polenova* = Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov 2021;13(1):139–40. (In Russ.).
 35. Балашова Т.В., Мнацаканян Л.А., Андреева Н.А. и др. Эпидемиология и половые особенности боли. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2013;1(51):16–20. Balashova T.V., Mnatsakanyan L.A., Andreeva N.A. et al. Epidemiology and sexual characteristics of pain. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* = Pacific Medical Journal 2013;1(51):16–20. (In Russ.).
 36. Яриков А.В., Шпагин М.В., Павлова Е.А. и др. Принципы организации мультидисциплинарных клиник и центров лечения боли (анализ современной литературы и собственный опыт). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии* 2022;4:287–303. Yarikov A.V., Shpagin M.V., Pavlova E.A. et al. Principles of organization of multidisciplinary clinics and pain treatment centers (analysis

- of modern literature and own experience). *Vestnik nevrologii, psikiatrii i neirokhirurgii* = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery 2022;4:287–303. (In Russ.).
37. Зеелигер А., Мельник Н.Ю. Оценка эффективности длительной интратекальной терапии резистентных болевых синдромов. Украинский нейрохирургический журнал 2008;2:56–60. Zeeliger A., Melnik N.Yu. Evaluation of the effectiveness of long-term intrathecal therapy of resistant pain syndromes. *Ukrainskii neirokhirurgicheskii zhurnal* = Ukrainian Neurosurgical Journal 2008;2:56–60. (In Russ.).
 38. Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Куржупов М.И. и др. Имплантируемые морфиновые помпы в терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных. Российский журнал боли 2014;1(42):81–2. Zaitsev A.M., Abuzarova G.R., Kurzupov M.I. et al. Implantable morphine pumps in the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *Rossiiskii zhurnal boli* = Russian Journal of Pain 2014;1(42):81–2. (In Russ.).
 39. Smith T.J., Staats P.S., Deer T. et al. Implantable Drug Delivery Systems Study Group. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4040–9. DOI: 10.1200/jco.2002.02.118
 40. Rauck R.L., Cherry D., Boyer M.F. et al. Longterm intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain* 2003;4(8):441–7. DOI: 10.1067/s1526–5900(03)00730–2
 41. Шерстнов М.Ю., Красносельский К.Ю., Ширинбеков Н.Р. и др. Эпидуральные порты и эластомерные помпы в клинической практике. Клиническая больница 2013;4(6):39–41. Sherstnov M.Yu., Krasnoselsky K.Yu., Shirinbekov N.R. et al. Epidural ports and elastomer pumps in clinical practice. *Klinicheskaya bol'nitsa* = Clinical Hospital 2013;4(6):39–41. (In Russ.).
 42. Газенкамф А.А., Хиновкер В.В., Пелипецкая Е.Ю., Пожарицкая Д.В. Организация лечения хронического болевого синдрома на примере Испанской системы здравоохранения. Сибирское медицинское обозрение 2019;3(117):16–23. Gazenkampf A.A., Khinovker V.V., Pelipetskaya E.Yu., Pozharitskaya D.V. Organization of treatment of chronic pain syndrome on the example of the Spanish healthcare system. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* = Siberian Medical Review 2019;3(117):16–23. (In Russ.).
 43. Копцов С.В., Гарбузов Е.Ю., Шербак С.Г. Симуляционное обучение установкам спинальных (эпидуральных) порт-систем. Виртуальные технологии в медицине 2021;3(29):139. Koptsov S.V., Garbuzov E.Yu., Shcherbak S.G. Simulation training of spinal (epidural) port systems installation. *Virtual'nye tekhnologii v meditsine* = Virtual Technologies in Medicine 2021;3(29):139. (In Russ.).
 44. Хиновкер В.В., Хиновкер Е.В., Корячкин В.А. Диагностика и лечение хронической боли в Сибири. Регионарная анестезия и лечение острой боли 2022;16(2):161–6. Khinovker V.V., Khinovker E.V., Koryachkin V.A. Diagnosis and treatment of chronic pain in Siberia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli* = Regional Anesthesia and Treatment of Acute Pain 2022;16(2):161–6. (In Russ.).
 45. Фролов А.С., Дубовик П.Л., Фазиллов А.В., Васильев А.В. Методика подкожного туннелирования эпидурального катетера. Тольяттинский медицинский консилиум 2012;3–4:87–9. Frolov A.S., Dubovik P.L., Fazilov A.V., Vasiliev A.V. The technique of subcutaneous tunneling of the epidural catheter. *Tol'yatinskii meditsinskii konsilium* = Togliatti Medical Council 2012;3–4:87–9. (In Russ.).
 46. Тимербаев В.Х., Генов П.Г., Смирнова О.В. Интратекальное введение опиоидов – ситуация в мире и в России. Анестезиология и реаниматология 2015;60(3):70–5. Timerbaev V.H., Genov P.G., Smirnova O.V. Intrathecal administration of opioids – the situation in the world and in Russia. *Anesteziologiya i reanimatologiya* = Anesthesiology and Resuscitation 2015;60(3):70–5. (In Russ.).
 47. Горячева К.В., Портнягин И.В. Катетерные техники интервенционного лечения боли. Паллиативная медицина и реабилитация 2022;4:32–41. Goryacheva K.V., Portnyagin I.V. Catheter techniques of interventional pain treatment. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* = Palliative medicine and rehabilitation 2022;4:32–41. (In Russ.).
 48. Яриков А.В., Дубских А.О., Смирнов И.И. и др. Современные подходы в лечении онкологической боли. Поволжский онкологический вестник 2021;12(3):8–23. Yarikov A.V., Dubskikh A.O., Smirnov I.I. et al. Modern approaches in the treatment of oncological pain. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik* = Oncology bulletin of the Volga region 2021;12(3):8–23. (In Russ.).
 49. Дунд П.В., Пак О.И., Елицкий А.С., Горбаренко Р.С. Опыт применения хронической эпидуральной стимуляции спинного мозга. Тихоокеанский медицинский журнал 2012;3(49):88–91. Dunts P.V., Pak O.I., Yelitsky A.S., Gorbarenko R.S. Experience in the use of chronic epidural stimulation of the spinal cord. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* = Pacific Medical Journal 2012;3(49):88–91. (In Russ.).
 50. Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Кирсанова О.Н. и др. Имплантируемые морфиновые помпы в терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных. Первый клинический опыт. Фарматека 2013;17(270):34–9. Zaitsev A.M., Abuzarova G.R., Kirsanova O.N. et al. Implantable morphine pumps in the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. The First Clinical Experience. *Farmateka* = Pharmateca 2013;17(270):34–9. (In Russ.).
 51. Зеелигер А., Мельник Н.Ю. Малоинвазивные технологии в лечении тяжелых хронических болей. Вестник Тамбовского университета 2008;7(63):43–9. Zeeliger A., Melnik N.Yu. Minimally invasive technologies in the treatment of severe chronic pain. *Vestnik Tambovskogo universiteta* = Bulletin of Tambov University 2008;7(63):43–9. (In Russ.).
 52. Суфиянов А.А., Чуркин С.В., Шапкин А.Г. Стимуляция спинного мозга при хронических нейропатических болевых синдромах. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова 2013;5(4):69–73. Sufianov A.A., Churkin S.V., Shapkin A.G. Spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain syndromes. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A.L. Polenova* = Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov 2013;5(4):69–73. (In Russ.).
 53. Исагулян Э.Д., Томский А.А., Макашова Е.С., Салова Е.М. Критерии подбора пациентов для проведения нейростимуляции в лечении болевых синдромов. Поликлиника 2017;1–1:39–42. Isagulyan E.D., Tomsy A.A., Makashova E.S., Salova E.M. Criteria for selecting patients for neurostimulation in the treatment of pain syndromes. *Poliklinika* = Polyclinic 2017;1–1:39–42. (In Russ.).
 54. Дорохов Е.В., Исагулян Э.Д., Исаев П.А. и др. Возможности нейростимуляции при постлучевом поражении плечевого сплетения. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2016;61(5):80–4. Dorokhov E.V., Isagulyan E.D., Isaev P.A. et al. Possibilities of neurostimulation in post-radiation injury of the brachial plexus. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety 2016;61(5):80–4. (In Russ.).
 55. Балаев П.И., Люлин С.В., Демидов С.М. и др. Влияние известных факторов прогноза на показания к хирургическому лечению и его результаты у больных с метастатическим поражением позвоночника (литературный обзор). Вестник Уральского государственного медицинского университета 2020;4:31–4. Balaev P.I., Lyulin S.V., Demidov S.M. et al. Influence of known prognostic factors on indications for surgical treatment and its results in patients with metastatic spinal lesion (literature review). *Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = Bulletin of the Ural State Medical University 2020;4:31–4. (In Russ.).
 56. Джафаров В.М., Дмитриев А.Б., Денисова Н.П. и др. Возможности нейрохирургического лечения «тяжелой» хронической нейропатической боли. Российский журнал боли 2019;17(1):26–33.

- Jafarov V.M., Dmitriev A.B., Denisova N.P. et al. Possibilities of neurosurgical treatment of "severe" chronic neuropathic pain. *Rossiiskii zhurnal boli* = Russian Journal of Pain 2019;17(1):26–33. (In Russ.).
57. Raslan A. Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of upper spinal cord pain pathway for cancer related pain. *Operative Neurosurgery* 2008;62(1):226–234. DOI: 10.1227/01.neu.0000317397.16089.f5
58. Kanpolat Y., Ugur H., Ayten M. et al. Computed tomography-guided percutaneous cordotomy for intractable pain in malignancy. *Operative Neurosurgery* 2009;64(1):187–94. DOI: 10.1227/01.neu.0000335645.67282.03
59. Kanpolat Y., Tuna H., Bozkurt M., Elhan A. Spinal and nucleus caudalis dorsal root entry zone operations for chronic pain. *Neurosurgery* 2008;62(3, Suppl. 1):235–44. DOI: 10.1227/01.neu.0000317398.93218.e0
60. Gadgil N., Viswanathan A. Drezotomy in the treatment of cancer pain: a review. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012;90(6):356–60. DOI: 10.1159/000341072
61. Любимая К.В., Глухов Д.С., Древал О.Н., Кузнецов А.В. Хирургическое лечение невропатического болевого синдрома при лучевых поражениях плечевого сплетения. *Российский журнал боли* 2019;17(2):20–3. Lyubimaya K.V., Glukhov D.S., Dreval O.N., Kuznetsov A.V. Surgical treatment of neuropathic pain syndrome in radiation lesions of the brachial plexus. *Rossiiskii zhurnal boli* = Russian Journal of Pain 2019;17(2):20–3. (In Russ.).
62. Древал О.Н., Рябыкин М.Г. Хронические болевые синдромы при поражениях периферической нервной системы. *Нейрохирургия* 2002;4:4–8. Dreval O.N., Ryabykin M.G. Chronic pain syndromes in lesions of the peripheral nervous system. *Neirokhirurgiya* = Neurosurgery 2002;4:4–8. (In Russ.).
63. Пятко В.Э. Терапия хронической боли в онкологии. *Дальневосточный медицинский журнал* 2001;54:34–40. Pyatko V.E. Therapy of chronic pain in oncology. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal* = Far Eastern Medical Journal 2001;54:34–40. (In Russ.).
64. Любимая К.В., Древал О.Н., Кузнецов А.В. Хирургическое лечение фармакорезистентных болевых синдромов при поражении корешков спинного мозга (обзор литературы). *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова* 2018;10(3–4):88–97.
- Lyubimaya K.V., Dreval O.N., Kuznetsov A.V. Surgical treatment of pharmacoresistant pain syndromes in spinal cord root lesions (literature review). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A.L. Polenova* = Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov 2018;10(3–4):88–97. (In Russ.).
65. Древал О.Н., Акатов О.В., Кривицкая Г.Н., Рябыкин М.Г. Патогенетическое обоснование противоболевых операций деструкции входных зон задних корешков при поражениях корешков спинного мозга. *Боль* 2003;1(1):34–7. Dreval O.N., Akatov O.V., Krivitskaya G.N., Ryabykin M.G. Pathogenetic substantiation of analgesic operations of destruction of the entrance zones of the posterior roots in spinal cord root lesions. *Bol'* = Pain 2003;1(1):34–7. (In Russ.).
66. Nashold J.R.B. The surgical technique of the DREZ operation. In: *The DREZ operation*. Ed. by B.S. Nashold, R.D. Pearlstein. AANS, Park Ridge, Illinois, 1996. Pp. 73–94.
67. Древал О.Н., Акатов О.В., Рябыкин М.Г. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения тяжелых хронических болевых синдромов при авульсии корешков плечевого сплетения и постганглионарных поражениях нервных структур, формирующихся из корешков спинного мозга. *Нейрохирургия* 2003;2:18–22. Dreval O.N., Akatov O.V., Ryabykin M.G. Comparative analysis of the results of surgical treatment of severe chronic pain syndromes with avulsion of the roots of the brachial plexus and postganglionic lesions of nerve structures formed from the roots of the spinal cord. *Neirokhirurgiya* = Neurosurgery 2003;2:18–22. (In Russ.).
68. Sindou M., Lapras C. Neurosurgical treatment of pain in the Pancoast-Tobias syndrome: selective posterior rhizotomy and open antero-lateral C2-cordotomy. In: *Advances in pain research and therapy: management of superior pulmonary sulcus syndrome*. Ed. by J. Bonica et al. Vol 4. New York, Raven Press, 1982. Pp. 199–209.
69. Esposito S., Delitala A., Nardi P.V. Microsurgical DREZ-lesion in the treatment of deafferentation pain. *J Neurosurg Sci* 1998;32:113–5.
70. Teixeira M.J., Fonoff E.T., Montenegro M.C. Dorsal root entry zone lesions for treatment of pain related to radiation-induced plexopathy. *Spine* 2007;32(10):E316–9. DOI: 10.1097/01.brs.0000261541.97749.e7
71. Зеелигер А., Берснев В.П. Методы нейромодуляции в лечении хронических болевых синдромов. *Хирургия позвоночника* 2008;1:46–50. Zeeliger A., Bersnev V.P. Neuromodulation methods in the treatment of chronic pain syndromes. *Khirurgiya pozvonochnika* = Spine Surgery 2008;1:46–50. (In Russ.).

Вклад авторов

А.В. Яриков: написание текста статьи, сбор и обработка материала, редактирование;
С.Ф. Кузнецов, А.О. Дубских, Р.М. Кабардаев, А.П. Фраерман, О.А. Перльмуттер, А.С. Мухин, В.В. Хиновкер, И.В. Гункин: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

A.V. Yarikov: article writing, reviewing of publications of the article's theme, scientific editing;
S.F. Kuznetsov, A.O. Dubskikh, R.M. Kabardaev, A.P. Fraerman, O.A. Perlmutter, A.S. Mukhin, V.V. Khinovker, I.V. Gunkin: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Яриков / A.V. Yarikov: <https://orcid.org/0000-0002-4437-4480>
С.Ф. Кузнецов / S.F. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0003-2877-5759>
А.О. Дубских / A.O. Dubskikh: <https://orcid.org/0000-0003-4796-1768>
А.П. Фраерман / A.P. Fraerman: <https://orcid.org/0000-0003-3486-6124>
О.А. Перльмуттер / O.A. Perlmutter: <https://orcid.org/0000-0002-7934-1437>
Р.М. Кабардаев / R.M. Kabardaev: <https://orcid.org/0000-0003-4146-1513>
В.В. Хиновкер / V.V. Khinovker: <https://orcid.org/0000-0002-3162-6298>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 02.02.2023. **Принята к публикации:** 05.03.2023.

Article submitted: 02.02.2023. **Accepted for publication:** 05.03.2023.

Регионарная лимфаденэктомия в лечении больных меланомой кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах

О.Э. Абрамова¹, Д.В. Кудрявцев², А.А. Курильчик¹, С.А. Иванов¹

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 OEABramova@yandex.ru

Регионарные рецидивы являются одним из наиболее частых первых проявлений прогрессирования клинически локализованной меланомы кожи. Их причиной служат субклинические метастазы в лимфатические узлы. Биопсия сторожевых лимфатических узлов — наиболее эффективный метод выявления скрытых регионарных метастазов. Она позволяет своевременно расширить объем хирургического лечения до лимфаденэктомии пораженного лимфатического коллектора и провести адъювантную терапию наиболее эффективными лекарственными препаратами. Это, в свою очередь, способствует значительному улучшению регионарного и системного контроля над заболеванием и в целом отдаленных результатов лечения.

Данные, полученные в ряде рандомизированных исследований, посвященных определению эффективности лимфаденэктомии у пациентов с метастазом в сторожевом лимфатическом узле, показали, что данная процедура действительно значительно улучшает регионарный контроль заболевания, но не влияет на отдаленные результаты лечения. В то же время в ряде работ показано, что возложение ответственности за регионарный контроль на адъювантную терапию не оправдывает ожиданий. Таким образом, наиболее эффективным методом регионарного контроля над меланомой кожи остается хирургия. Из вышесказанного следует, что необходимы критерии выделения группы больных с высоким риском поражения несторожевых лимфатических узлов, которым лимфаденэктомия необходима для обеспечения регионарного контроля заболевания и обеспечения наилучших условий для проведения адъювантной системной терапии. Для этого нужно выявить предикторы множественного поражения регионарных лимфатических узлов, которые могли бы обосновать показания к радикальной лимфаденэктомии. Исследования в этом направлении ведутся, но их результаты неоднозначны и порой противоречивы.

Цель работы — оценить эффективность биопсии сторожевых лимфатических узлов и радикальной лимфаденэктомии у больных меланомой кожи с субклиническим поражением сторожевого лимфатического узла.

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

Для цитирования: Абрамова О.Э., Кудрявцев Д.В., Курильчик А.А., Иванов С.А. Регионарная лимфаденэктомия в лечении больных меланомой кожи с метастазами в сторожевых лимфатических узлах. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):28–37. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-28-37

REGIONAL LYMPHADENECTOMY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA SKIN WITH METASTASES IN THE SENTINEL LYMPH NODES

O.E. Abramova¹, D.V. Kudryavtsev², A.A. Kurilchik¹, S.A. Ivanov¹

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

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

Contacts: Olga Eduardovna Abramova OEABramova@yandex.ru

Regional recurrences are one of the most common first manifestations of progression of clinically localized cutaneous melanoma. They are caused by subclinical metastases in the lymph nodes. Biopsy of the sentinel lymph nodes is the most effective method of detection of hidden regional metastases. It allows to appropriately increase the volume of surgical treatment prior to dissection of the affected lymph collector and perform adjuvant therapy with the most effective

drugs. This, in its turn, allows for significant improvement of regional and systemic control of the disease and long-term treatment outcomes.

Data obtained in several randomized trials on the effectiveness of lymph node dissection in patients with sentinel lymph node metastasis showed that this procedure significantly improves regional control of the disease but does not affect long-term treatment outcomes. Additionally, some studies showed that assignment of responsibility for regional control to adjuvant therapy does not meet the expectations. Therefore, the most effective method of regional control of cutaneous melanoma is surgery. All of these studies show that it is necessary to develop criteria for identification of patients with high risk of metastases in the non-sentinel lymph nodes who require lymph node dissection for regional disease control and creation of the best conditions for adjuvant systemic therapy. This requires identification of predictors of multiple involvement of regional lymph nodes justifying indications for radical lymph node dissection. Studies in this area are being performed but their results are ambiguous and sometimes contradictory.

Aim. To evaluate the effectiveness of lymph node biopsy and radical lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma and subclinical involvement of the sentinel lymph node.

Keywords: melanoma skin, sentinel lymph node, micrometastasis, sentinel lymph node biopsy, lymphadenectomy

For citation: Abramova O.E., Kudryavtsev D.V., Kurilchik A.A., Ivanov S.A. Is there a place for regional lymphadenectomy with a positive sentinel lymph node in the era of modern adjuvant therapy in cutaneous melanoma? Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2023;15(1):28–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-28-37

Введение

Меланома кожи — одна из самых агрессивных опухолей, обладающая высоким метастатическим потенциалом [1]. Важно отметить, что, в отличие от других нозологий, варианты лечения метастатической меланомы крайне ограничены, поскольку данная опухоль и ее метастазы отличаются большой резистентностью к консервативным методам лечения [2–4].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость меланомой кожи за последние 50 лет возросла в 7 раз. В 2020 г. зарегистрированы 324 635 вновь выявленных случаев данной патологии в мире, 12 231 из которых — на территории РФ [5]. Прирост заболеваемости меланомой кожи в России за период с 2009 по 2019 г. составил 31,15 % [6]. Среди всех злокачественных опухолей в мире эта патология занимает 2-е место по абсолютному приросту заболеваемости, уступая лишь раку легкого. По прогнозу ВОЗ к 2025 г. в мире заболеваемость меланомой кожи увеличится на 25 %. Несмотря на внедрение в практику новых системных методов терапии, смертность населения от данной патологии также растет. Например, в 2019 г. этот показатель составил 2,45 случая на 100 тыс., а его прирост по сравнению с аналогичным показателем 2009 г. — 6,53 % [6].

Несмотря на то, что в разных странах доля больных меланомой кожи клинически локализованной стадии в среднем составляет около 80 %, процентное соотношение пациентов с заболеванием I и II стадий среди них значимо различается. В нашей стране в 41,9 % случаев данная патология преимущественно диагностируется на II стадии [6], тогда как, например, в Германии — не более чем в 19 % [7], а в Испании — в 9,6 %. Таким образом, большинству пациентов с первичной меланомой кожи необходима биопсия сторожевых

лимфатических узлов (БСЛУ), поскольку у них есть значимый риск их субклинического поражения.

Развитие методов регионарного контроля над заболеванием

В эру до биопсии сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) и профилактической лимфаденэктомии (ЛАЭ) после хирургического иссечения первичной меланомы регионарные рецидивы были наиболее частым проявлением рецидива заболевания (50–80 % случаев прогрессирования болезни) [8–11]. В свою очередь, прогноз у таких пациентов катастрофически ухудшался [12, 13].

Таким образом, сформировалось представление, что истинное состояние регионарного лимфатического коллектора у больных клинически локализованной меланомой кожи является значимым прогностическим фактором [14, 15], ведь регионарные метастазы служат прямым свидетельством приобретения опухолевыми клетками способности к метастазированию, в том числе с большой вероятностью к гематогенному [16].

В попытке решения проблемы регионарных рецидивов после лечения первичной меланомы кожи с 70-х и до начала 90-х годов XX в. всем пациентам при заболевании клинически локализованной стадии выполняли профилактическую ЛАЭ предполагаемого регионарного лимфоколлектора. В результате рутинного применения такого объема лечения у 22–39 % больных с клинически интактными лимфатическими узлами (ЛУ) диагностировали скрытые метастазы в них [17–20]. Однако, несмотря на значимо лучший регионарный контроль, ожидаемого улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) у пациентов с меланомой кожи в большинстве исследований достигнуто не было [21, 22]. При этом в результате рутинного применения

ЛАЭ отмечено увеличение частоты ятрогенных осложнений, таких как лимфогенные отеки конечностей и хронический болевой синдром [23].

Одной из вероятных причин отсутствия эффективности расширения хирургического пособия было то, что выбор лимфоколлектора для ЛАЭ осуществляли на основании опыта хирурга. Однако, как показали последующие исследования по лимфосцинтиграфии (ЛСГ), зачастую такие решения были неверны. Согласно полученным результатам при локализации меланомы в области туловища выбор регионарного бассейна для лимфодиссекции, основанный на опыте хирурга, ошибочен более чем в 50 % случаев [24], не говоря уже о том, что не учитывалась возможность многонаправленного оттока лимфы, что наблюдается у 30–48 % больных. Также тогда не подозревали о наличии ЛУ с атипичным расположением или атипичным направлением лимфооттока [25]. Эти данные ставят под сомнение результаты многочисленных исследований, направленных на оценку влияния профилактической ЛАЭ на отдаленные результаты лечения, если выбор лимфоколлектора не осуществлялся на основании ЛСГ [23, 26–28].

Несмотря на отсутствие ожидаемого улучшения отдаленных результатов лечения, по итогам исследований применения профилактической ЛАЭ были получены важные практические данные и теоретические знания о процессах лимфогенного метастазирования, в частности, о наличии такого фактора, как субклиническое поражение ЛУ, а также о частоте встречаемости этого явления в зависимости от характеристик первичной опухоли. Полученные сведения показали необходимость дальнейших научных изысканий и стали базой для них, что привело к формированию концепции, а в дальнейшем — и к развитию метода БСЛУ [29, 30, 31].

Биопсия СЛУ позволяет визуализировать путь оттока лимфы от участка кожи, на котором расположена опухоль, до ЛУ 1-го порядка, через который проходит наибольший объем оттекающей от места расположения опухоли лимфы, вследствие чего наблюдается высокий риск метастатического поражения этого узла. Термин «сторожевой лимфатический узел» был введен практически на заре становления этого метода. Еще в 1960 г. Е.А. Gould и соавт. показали, что при опухолях слюнной железы без поражения ЛУ в области слияния лицевых вен не бывает метастазов в другие ЛУ. Именно этот узел они и называли “sentinel” (пер. с англ. «страж») [32]. Позже, в 1974 г., R.M. Cabanas и соавт. на основании данных лимфореентгенографии и лимфореентгеноскопии обнаружили первый ЛУ (“lymph node center”) на пути лимфооттока у пациентов с опухолью полового члена. Если данный ЛУ не был поражен, то не наблюдалось метастазов и в других регионарных ЛУ при этой локализации опухоли [32]. В 1977 г. E. Holmes успешно применил предоперационную ЛСГ

с целью детальной визуализации регионарного русла у 32 пациентов с меланомой кожи [33]. Позднее D.L. Morton и соавт. для маркировки СЛУ предложили прокрашивать лимфатические сосуды и ЛУ с помощью изосульфганового синего путем его перитуморального введения непосредственно перед операцией [30]. И, наконец, J.C. Alex и D.N. Krag пришли к идее совместного применения предоперационной ЛСГ и интраоперационной навигации ручным гамма-детектором с целью биопсии СЛУ [34]. В таком виде методика с периодическими технологическими усовершенствованиями применяется по настоящее время.

Применение БСЛУ позволяет выявить скрытые метастазы в регионарных ЛУ до момента их клинической манифестации. По нашим данным, а также по результатам отечественных и зарубежных исследований, частота скрытых регионарных метастазов у пациентов с первичной клинически локализованной меланомой кожи составляет 14–23 % [35–38].

Одной из важных работ, продемонстрировавших значимость проведения БСЛУ для достижения регионарного контроля при меланоме кожи, стало проспективное рандомизированное исследование MLST I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I). В него вошел 1661 больной с первичной меланомой. Рандомизирование на группы было случайным. Пациентам 1-й группы выполняли широкое иссечение меланомы с последующим наблюдением за регионарным ЛУ, а при рецидиве — регионарную ЛАЭ. Больным 2-й группы проводили БСЛУ наряду с широким иссечением меланомы и при выявлении их метастатического поражения осуществляли радикальную ЛАЭ (рЛАЭ) пораженного лимфоколлектора. У пациентов с промежуточными меланомами показатель 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) составил $71,3 \pm 1,8$ % в группе БСЛУ, а в группе наблюдения — $64,7 \pm 2,3$ % (отношение риска (ОР) рецидива или метастазирования 0,76; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,62–0,94; $p = 0,01$). У больных толстыми меланомами данные показатели составили $50,7 \pm 4,0$ и $40,5 \pm 4,7$ % соответственно (ОР рецидива или метастазирования 0,70; 95 % ДИ 0,50–0,96; $p = 0,03$). Таким образом, 10-летнее наблюдение показало, что проведение БСЛУ значимо повышает показатели БРВ. Кроме того, в группе БСЛУ значимо лучше по сравнению с группой наблюдения были и показатели специфической выживаемости: $62,1 \pm 4,8$ % против $41,5 \pm 5,6$ % (коэффициент риска смерти от меланомы 0,56; 95 % ДИ 0,37–0,84; $p = 0,006$) [15].

Появление метода, позволяющего выявлять скрытое поражение регионарных лимфоколлекторов, предоставило возможность морфологически обоснованно разделить пациентов с меланомой кожи локализованных стадий и больных с регионарными метастазами в ЛУ, т. е. с заболеванием III стадии. Последняя группа имеет значимо худший прогноз в связи с более высокой

вероятностью развития регионарных и отдаленных метастазов [19, 31, 39–41]. Диагностирование меланомы кожи III стадии по данным БСЛУ позволяет своевременно, за годы до возникновения потенциального регионарного рецидива, расширить объем хирургического лечения до рЛАЭ и назначить наиболее эффективную адъювантную терапию. Эти действия потенциально способны обеспечить лучшие ожидаемые отдаленные результаты лечения, что в целом и продемонстрировало исследование MSLT I, но только по показателям БРВ [19, 42].

С целью определения влияния рЛАЭ при положительном СЛУ на результаты лечения/показатели выживаемости у больных меланомой кожи было инициировано еще более крупное проспективное рандомизированное исследование — MLST II (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II). В него включен 3531 пациент в возрасте от 18 до 75 лет с диагностированным субклиническим метастатическим поражением СЛУ. Рандомизацию прошли 1939 больных. Пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли больные, которым проводили рЛАЭ пораженного лимфоколлектора и динамическое наблюдение, во 2-ю группу — больные, за которыми только динамически наблюдали [32]. Показатель 3-летней специфической выживаемости в обеих группах был сравним и составил $86 \pm 1,3$ и $86 \pm 1,2$ % соответственно ($p = 0,42$) при медиане наблюдения 43 мес, несмотря на то, что в группе рЛАЭ частота регионарных рецидивов была значимо ниже и составила только 6 % против 23 % в группе наблюдения, а 3-летний показатель выживаемости без регионарного рецидива — $92,0 \pm 1,0$ против $77,0 \pm 1,5$ % соответственно [43]. В результате были сделаны следующие выводы: выполнение ЛАЭ пациентам с положительным СЛУ обеспечивает значимо лучший регионарный контроль, но при этом не оказывает влияния на меланом-специфическую выживаемость.

Таким образом, по результатам этих 2 исследований может сложиться впечатление, что БСЛУ не имеет клинической ценности как элемент хирургического лечения меланомы кожи. Однако при небольшом смещении акцентов в интерпретации данных этих работ мы можем сделать несколько иные выводы. Биопсия СЛУ с последующей рЛАЭ у больных меланомой кожи с положительным СЛУ как стратегия регионарного контроля с высоким уровнем эффективности решает основную задачу этих методов — обеспечивает гарантированный регионарный контроль над заболеванием, что создает благоприятные условия для последующей адъювантной системной терапии. Данная терапия проводится в связи с тем, что большая часть пациентов с патоморфологически подтвержденной по результатам БСЛУ меланомой кожи III стадии имеет болезнь в скрытой IV стадии. В свою очередь, адъювантное лекарственное лечение должно влиять на показатели меланом-

специфической выживаемости, воздействуя на системную составляющую онкологического процесса. Следовательно, перекладывание ответственности за низкую эффективность средств системного контроля над заболеванием на высокоэффективные методы регионарного контроля, которыми являются БСЛУ и последующая рЛАЭ, по определению неспособные воздействовать на системную составляющую онкологического процесса, представляется необоснованным.

Концепцию, аналогичную концепции MSLT II, имело исследование DeCOG-SLT, в которое были включены 473 больных в возрасте от 18 до 75 лет с опухолью толщиной ≥ 1 мм по Breslow и наличием микрометастаза в СЛУ. Также в него вошли 22 пациента с опухолью толщиной < 1 мм и микрометастазом в СЛУ. Медиана времени наблюдения составила 72 мес. При анализе 5-летней общей (отношение риска (ОР) 0,99; 90 % ДИ 0,74–1,31; $p = 0,93$) и безрецидивной (ОР 1,01; 90 % ДИ 0,8–1,28; $p = 0,94$) выживаемости, так же как и в MLST II, не было продемонстрировано значимого влияния завершающей ЛАЭ на показатели ОВ. При этом отмечена более низкая эффективность рЛАЭ в отношении обеспечения регионарного контроля над заболеванием. Развитие регионарных рецидивов наблюдалось у 10,8 % пациентов группы рЛАЭ и 16,3 % пациентов группы наблюдения ($p = 0,11$) [44]. Следует отметить, что последние показатели сильно отличаются от результатов других приводимых здесь исследований, что, возможно, говорит о методических проблемах в исследовании DeCOG-SLT.

Наряду с флагманскими исследованиями в этом направлении необходимо отметить результаты других крупных, хотя и ретроспективных исследований, что ни в коем случае не умаляет их научной ценности. Данные одного из них сообщены Z.M. Vamboat и соавт. (2019). В него были включены 495 больных меланомой с метастазами в СЛУ. Часть пациентов находилась под наблюдением, остальным выполнена полная лимфодиссекция. В этом исследовании, как и в MSLT II, продемонстрирован лучший регионарный контроль в группе лимфодиссекции по сравнению с группой наблюдения: частота рецидивов составила 6 и 15 % соответственно ($p = 0,002$). Также значимо лучше была и БРВ: 34,5 мес против 20,9 мес ($p = 0,02$), что неоспоримо свидетельствует о значительном вкладе совместного применения БСЛУ и последующей ЛАЭ в регионарный контроль у больных меланомой кожи с положительным СЛУ [45].

В другом, еще более крупном исследовании, результаты которого сообщены N.D. Klemen и соавт. (2019), сравнивалось применение у пациентов с положительным СЛУ полной лимфодиссекции ($n = 831$) и БСЛУ без рЛАЭ ($n = 122$). Метастазы в ЛУ выявлены в материале ЛАЭ у 17 % больных. Отмечается, что эти пациенты имели значимо худший прогноз по сравне-

нию с пациентами, у которых был поражен только 1 СЛУ, что неудивительно и показано в более ранних исследованиях [46]. Так же как и в предыдущей работе, в группе без ЛАЭ у 18 % больных развились регионарные рецидивы заболевания. В исследовании не выявлено различий в выживаемости в группах ЛАЭ и без нее, а также в группах положительной ЛАЭ и регионарных рецидивов. Таким образом, было показано, что не всем пациентам с положительным СЛУ необходимо расширять хирургическое пособие. Нужно выявить предикторы поражения несторожевых ЛУ (НСЛУ), на основании чего можно выделить группу больных, для которых ЛАЭ будет носить лечебный характер.

Как и в рассмотренных выше исследованиях (MLST II, DeCOG-SLT), здесь мы видим, что сочетание БСЛУ и ЛАЭ при положительном СЛУ обеспечивает значимо лучший регионарный контроль над заболеванием, предоставляя наиболее благоприятные условия для проведения последующей адъювантной системной терапии. Отсутствие различий в выживаемости в исследуемых группах свидетельствует о том, что метастазы в ЛУ, даже субклинические, являются самым значимым прогностическим фактором в отношении развития отдаленных метастазов и прогноза заболевания в целом, нивелируя все остальные прогностические факторы. Это можно продемонстрировать на примере наших исследований, выполненных в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии». Так, например, риск развития транзитных метастазов меланомы кожи был одинаковым в группах субклинического поражения СЛУ, клинически определяемых регионарных метастазов и в группе регионарных рецидивов, по поводу которых проводили рЛАЭ, и составил 20–21 % против 5 % в группах без поражения регионарных ЛУ [47].

Следует отметить, что неблагоприятный прогноз при множественном поражении ЛУ — давно известный факт. Так, по данным, полученным ранее в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», в группе больных меланомой кожи, которым выполнялась профилактическая или рЛАЭ в связи с клиническим поражением регионарных ЛУ, 10-летняя специфическая выживаемость пациентов с субклиническими метастазами (находка при исследовании материала профилактической ЛАЭ) составила 37,0 %, с клинически определяемым поражением — 24,4 % (что сравнимо с группой регионарных рецидивов: 24,1 % против 74,2 % при отсутствии поражения регионарных ЛУ). Значимое влияние на прогноз оказывало число пораженных ЛУ. Так, при поражении 1 ЛУ показатель специфической 10-летней

выживаемости составил 43,2 %, в то время как при поражении 2 и более ЛУ — только 14,7 % [46].

Неблагоприятный прогноз у больных меланомой кожи с метастазами в НСЛУ продемонстрирован еще в одном крупном исследовании, в котором 3989 пациентам с клинически локализованной опухолью было проведено широкое иссечение опухоли с БСЛУ. Всего у 329 (8,2 %) больных был верифицирован микрометастаз в СЛУ. У 79 (24 %) пациентов наряду с поражением СЛУ после рЛАЭ выявлено поражение и НСЛУ, которое было ассоциировано с ухудшением показателей выживаемости. Так, 5-летняя БРВ оказалась выше в группе метастаза только в СЛУ ($p < 0,001$). Медиана ОВ составила 178 мес в группе с солитарным поражением СЛУ и 42,2 мес — в группе положительного НСЛУ, а общая 5-летняя выживаемость — 72,3 и 46,4 % соответственно ($p < 0,001$) [48].

Интересные результаты получены в ретроспективном исследовании M.R. Woeste и соавт., в котором проанализированы результаты лечения 2305 пациентов с меланомой кожи стадии IIIA за период с 2010 по 2016 г. Было показано, что количество ЛУ с субклиническими метастазами не влияет на показатель ОВ в группе без последующей ЛАЭ ($p = 0,59$). И, напротив, у пациентов, которым была проведена ЛАЭ в связи с наличием положительного СЛУ, показатель ОВ оказался выше у больных с поражением только СЛУ ($p = 0,0009$) [38].

В метаанализе Falk Delgados, включавшем 4 рандомизированных контролируемых исследования, также выполнено сравнение характера течения заболевания у больных меланомой кожи с положительным СЛУ в случае проведения рЛАЭ и в случае наблюдения и последующей ЛАЭ при рецидиве заболевания [49]. Выявлено, что меланом-специфическая выживаемость была выше в группе с последующей рЛАЭ по сравнению с группой с ЛАЭ, проводимой по поводу регионарного рецидива заболевания (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,35–0,74; $p = 0,0004$). Согласно представленным данным имеются значимые противоречия в оценке роли выполнения рЛАЭ при положительном СЛУ у больных меланомой кожи. Примерно у 18–24 % пациентов с метастазами в СЛУ наблюдается поражение и НСЛУ; выполнение рЛАЭ в таком случае обеспечивает значимо лучшие показатели регионарного контроля над заболеванием. Однако данные зарубежной литературы о влиянии этого фактора на отдаленные результаты терапии противоречивы. Так, несмотря на наличие определенных противоречий по результатам MLST II, в клинических рекомендациях по лечению пациентов с метастазами в СЛУ в настоящее время говорится о возможности отказа от проведения ЛАЭ; при этом главная роль в системном и регионарном контроле над заболеванием отводится адъювантной системной терапии.

Роль адъювантной терапии меланомы

Вследствие крайне неблагоприятного прогноза у больных меланомой кожи III стадии из-за высокого риска развития отдаленных метастазов адъювантной терапии данного контингента пациентов всегда уделялось значительное внимание. Применялись различные препараты цитостатической терапии и иммунотерапии, однако ни одна из ранее предложенных схем не улучшила показатели специфической выживаемости. Обнадёживающие результаты исследования E 1684, посвященного высокодозной терапии интерфероном $\alpha 2b$ [50], на основании которых Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование высокодозной интерферонотерапии в адъювантном лечении меланомы [51], впоследствии не были подтверждены ни проверочным исследованием E1690, ни крупным рандомизированным исследованием North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), ни метаанализами рандомизированных исследований по интерферонотерапии [52–54]. В настоящее время всем пациентам с резектабельной меланомой кожи III стадии рекомендованы адъювантное системное лечение препаратами иммунотерапии «контрольных точек» (ингибиторы белка программируемой клеточной гибели 1, iPD-1) и комбинация таргетных препаратов – ингибиторов BRAF (iBRAF) и MEK (iMEK) [55–57].

Так, в исследовании Checkmate-238 участвовали пациенты с меланомой кожи IIIB/C стадии, которым выполнено радикальное хирургическое лечение, а также пациенты с резектабельным солитарным отдаленным метастазом меланомы (IV стадия заболевания). Больным исследуемой группы проводили адъювантную терапию ниволумабом, контрольной группы – адъювантную терапию ипилимумабом, который в свое время показал свое преимущество над высокодозной интерферонотерапией. Показатели 4-летней БРВ в группе ниволумаба составили 51,7 %, в группе ипилимумаба – 41,2 % ($p = 0,0003$); медиана БРВ – 52,4 мес (95 % ДИ 42,5 – нет данных) и 24,1 мес соответственно (95 % ДИ 16,6–35,1; $p = 0,0003$). При этом 4-летняя ОВ в группе ниволумаба оказалась равной 77,9 % (95 % ДИ 73,7–81,5), а в группе ипилимумаба – 76,6 % (72,2–80,3 %) (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,66–1,14; $p = 0,31$). Прогрессирование заболевания было отмечено у 27 % пациентов, получавших ниволумаб, и у 22 % пациентов, принимавших ипилимумаб [58].

Плацебо-контролируемое исследование Keynote-054 было посвящено оценке эффективности применения другого iPD-1 – пембролизумаба, применявшегося в адъювантном режиме после радикального хирургического лечения пациентов с меланомой кожи стадии IIC–IIIA. В исследование включены 1019 больных, которых разделили на 2 равные группы: исследуемую

(пембролизумаба) и контрольную (плацебо). В исследуемой группе пембролизумаб вводили внутривенно в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. Аналогичный режим введения плацебо был и в контрольной группе. Лечение проводили до 18 введений, развития прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Медиана наблюдения составила 42,3 мес. Безрецидивная выживаемость в группе пембролизумаба оказалась равной 59,8 %, в группе плацебо – 41,4 % ($p < 0,001$), выживаемость без отдаленного метастазирования – 65,3 % (95 % ДИ 60,9–69,5 %) и 49,4 % (95 % ДИ 44,8–53,8%) соответственно. Прогрессирование заболевания на фоне лечения зарегистрировано у 21 % пациентов исследуемой группы и у 35 % пациентов контрольной группы [59]. В данном исследовании эффективность адъювантной терапии iPD-1 кажется более высокой за счет применения в группе контроля плацебо, а не препарата иммунотерапии контрольных точек 1-го поколения (iCTLA4), как было в случае с ниволумабом.

В свою очередь, в исследовании COMBI-AD изучена эффективность применяемой в адъювантном режиме комбинации таргетных препаратов дабрафениба и траметиниба. В него были включены 870 пациентов с меланомой III стадии с мутацией $BRAF^{V600}$ после радикального хирургического лечения, из которых 438 в течение 12 мес в качестве адъювантной терапии получали эти лекарственные средства, 432 вошли в контрольную группу и принимали плацебо. Неожиданностью стала продолжительность эффекта комбинации дабрафениба и траметиниба: она была выше, чем в случае метастатической меланомы. На фоне терапии прогрессирование отмечено у 5 % пациентов исследуемой группы и у 41 % группы плацебо. Спустя 5 лет наблюдения БРВ в группе таргетной терапии составила 52 % (95 % ДИ 48–58), в группе плацебо – 36 % (95 % ДИ 35–41) [60]. Доля пациентов, которые были живы без отдаленных метастазов, после комбинированного лечения составила 65 % (95 % ДИ 61–71), в контрольной группе – 54 % (95 % ДИ 49–60).

Таким образом, применение в адъювантном режиме iPD-1 и iBRAF в комбинации с iMEK при местнораспространенной меланоме кожи позволило значимо увеличить эффективность лечения и выйти на новый уровень оказания медицинской помощи данному контингенту пациентов.

Однако не стоит забывать, что только до 40 % больных с метастатической меланомой могут ответить на лечение iPD-1 и чуть более 50 % будут иметь длительный ответ на комбинированную таргетную терапию iBRAF + iMEK [61]. Кроме того, у данных видов терапии есть существенный недостаток – ее высокая стоимость. Поэтому их применение должно осуществляться в оптимальных условиях, обеспечивающих наибольшую эффективность, которая в значительной степени определяется как опухолевой нагрузкой, так

и состоянием макроорганизма, его способностью быть резистентным к побочным эффектам проводимой системной терапии. Благоприятные условия относительно терапевтической тактики включают надежный локорегионарный контроль над заболеванием, зависящий от адекватного объема хирургического этапа лечения, основной задачей которого является максимально возможная циторедукция, в том числе выполнение рЛАЭ у больных меланомой кожи с метастазами в СЛУ, имеющих высокий риск скрытого поражения НСЛУ. Как было показано выше, для пациентов с метастазами в НСЛУ, т. е. имеющих множественное поражение ЛУ, характерен более неблагоприятный прогноз, что обусловлено высоким риском наличия скрытого метастатического процесса. Именно это, а не риск развития регионарных метастазов, является основной причиной назначения длительного и дорогостоящего адъювантного лекарственного лечения.

По результатам MLST II было инициировано исследование, посвященное оценке эффективности лечения пациентов с микрометастазом в СЛУ без последующей ЛАЭ. В него вошли 177 больных, у которых по данным БСЛУ подтверждено его метастатическое поражение; из них 66 (37 %) больных получали адъювантную терапию (iPD-1/iBRAF + iMEK/ипилимумаб) (1-я группа), а 111 — находились под динамическим наблюдением (2-я группа). Медиана наблюдения составила 24 мес, средняя продолжительность адъювантного лечения — 11,5 мес. Частота регионарных рецидивов в группе адъювантной терапии была равна 9 % (6/66), в группе динамического наблюдения — 6 % (7/111) ($p = 0,45$). В итоге частота рецидивов в регионарном лимфоколлекторе в исследуемых группах оказалась сопоставима, что показало неэффективность данной адъювантной системной терапии в отношении регионарного контроля над заболеванием [62]. Следовательно, хирургический метод, в частности рЛАЭ, был и остается наиболее надежным и актуальным сред-

ством обеспечения регионарного контроля у больных меланомой кожи III стадии.

Заключение

Таким образом, по вопросу, выполнять ли рЛАЭ у больных меланомой кожи с метастазами в СЛУ, есть несколько противоречивых выводов. Первое: у каждого 5-го пациента есть метастазы в НСЛУ, которые в случае отказа от рЛАЭ манифестируют регионарным рецидивом заболевания. Соответственно, у 80 % больных этих метастазов нет, и выполнение рЛАЭ избыточно и даже вредно. Второе: выполнение рЛАЭ после положительной БСЛУ обеспечивает значимо лучший регионарный контроль и лучшие условия для проведения адъювантной терапии. Третье: рЛАЭ не влияет на показатели специфической выживаемости, по данным одних авторов, и влияет, по данным других исследователей. Четвертое: выполнение ЛАЭ часто приводит к осложнениям, таким как лимфогенные отеки и хронический болевой синдром, а также к функциональному ограничению конечности. Пятое: даже современная системная терапия имеет недостаточную эффективность как средство регионарного контроля над меланомой кожи.

Разрешить эти противоречия, по мнению ряда зарубежных исследователей, мнение которых мы полностью разделяем, можно только путем выявления предикторов множественного поражения ЛУ у больных меланомой кожи с метастазами в СЛУ. Это позволит выделить когорту пациентов, которым действительно необходимо выполнение рЛАЭ, и определить показания к ней. Исследования в этом направлении уже проводились ранее и проводятся в настоящее время. Однако их результаты довольно противоречивы, а спектр изучаемых предикторов разносторонен, в связи с чем проанализировать и обобщить их в рамках представленного обзора не представляется возможным. Однако ясно, что окончательных результатов в этом направлении еще нет, что подчеркивает актуальность дальнейших изысканий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lawrenz B., Jauckus J., Kupka M.S. et al. Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques. Arch Gynecol Obstet 2010;283(3):651–6. DOI: 10.1007/s00404-010-1772-y
2. Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Афанасьева Е.В., Гладков Е.В. Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов BRAF и MEK для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF*V600. Качественная клиническая практика 2018;2:13–28. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041
Belousov D.Yu., Cheberda A.E., Afanasyeva E.V., Gladkov O.A. Clinico-economic analysis of PD-1 inhibitors and combinations of BRAF and MEK inhibitors for the treatment of metastatic melanoma with a *BRAF*V600 gene mutation. Good clinical practice = Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2018;2:13–28. (In Russ.) DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10041
3. Жуковец А.Г. Современные принципы и перспективы лечения меланомы кожи. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия 2015;9(4):69–76.
Zhukovets A.G. Current concepts and prospects for skin melanoma management. Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2015;9(4):69–76. (In Russ.).
4. Корман Д.Б. Эволюция лекарственной терапии меланомы. Вопросы онкологии 2017;63(3):358–67. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-3-358-367

- Korman D.B. Evolution of drug therapy for melanoma. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2017;63(3):358–67. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-3-358–67
5. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of deaths in 2020, World, both sexes, all ages. Available at: <https://gco.iarc.fr/>.
 6. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). 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 "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.).
 7. Malignant melanoma of the skin. Zentrum Für Krebsregisterdaten. Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Melanoma/melanoma_node.html.
 8. Reintgen D., Cruse C.W., Wells K. et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220(6):759–67. DOI: 10.1097/0000658-199412000-00009
 9. Leiter U., Buettner P.G., Eigentler T.K. et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German central malignant melanoma registry. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:37–45. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.772
 10. Meyers M.O., Yeh J.J., Frank J. et al. Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):941–7. DOI: 10.1245/s10434-008-0238-y
 11. Tas F., Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors. *Melanoma Res* 2017;27(2):134–9. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000332
 12. Трапезников Н.Н., Рабен А.С., Яворский В.В. и др. Пигментные невусы и новообразования кожи. М.: Медицина, 1976. 177 с. Trapeznikov N.N., Raben A.S., Yavorsky V.V. et al. Pigmented nevi and skin neoplasms. Moscow: Medicine, 1976. 177 p.
 13. Karakousis C.P., Seddiq M.K., Moore R. Prognostic value of lymph node dissection in malignant melanoma. *Arch Surg* 1980;115(6):719–22. DOI: 10.1001/archsurg.1980.01380060021006
 14. Ulmer A., Dietz K., Hodak I. et al. Quantitative measurement of melanoma spread in sentinel lymph nodes and survival. *PLoS Med* 2014;11(2):e1001604. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001604
 15. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370(7):599–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460
 16. Eiriksson L.R., Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? *BJOG* 2012;119(2):129–33. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03134.x
 17. Ariel I.M. Malignant melanoma of the trunk: a retrospective review of 1128 patients. *Cancer* 1982;49(6):1070–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19820315)49:6<1070::aid-cnrcr2820490603>3.0.co;2-q
 18. Jimenez R.E., Panageas K., Busam K.J. et al. Prognostic implications of multiple lymphatic basin drainage in patients with truncal melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23(3):518–24. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.075
 19. Roses D.F., Harris M.N., Gumpert S.L. Surgical management for malignant melanoma of the trunk. *Arch Surg* 1981;116(3):315–7. DOI: 10.1001/archsurg.1981.01380150043011
 20. Slingluff C.L., Stidham K.R., Ricci W.M. et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994;219(2):120–30. DOI: 10.1097/0000658-199402000-00003
 21. Sim F.H., Taylor W.F., Ivin J.C. et al. A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. Preliminary results. *Cancer* 1978;41(3):948–56. DOI: 10.1002/1097-0142(197803)41:3<948::aid-cnrcr2820410324>3.0.co;2-z
 22. Sim F.H., Nelson T.E., Pritchard D.J. Malignant melanoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1997;72(6):565–9. DOI: 10.4065/72.6.565
 23. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A. et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3324–9. DOI: 10.1245/s10434-010-1203-0
 24. Norman J., Cruse W., Ruas E. et al. The expanding role of lymphoscintigraphy in the management of cutaneous melanoma. First Place Winner: Conrad Jobst award. *Am Surg* 1989;55(12):689–94.
 25. Lock-Andersen J., Rossing N., Drzewiecki K.T. Preoperative cutaneous lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Cancer* 1989;63(1):77–82. DOI: 10.1002/1097-0142(19890101)63:1<77::aid-cnrcr2820630113>3.0.co;2-2
 26. Maccauro M., Villano C., Aliberti G. et al. Lymphoscintigraphy with intraoperative gamma probe sentinel node detection: clinical impact in patients with head and neck melanomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49(3):245–51.
 27. Tiffet O., Perrot J.L., Soler C. et al. Recherche des métastases ganglionnaires des mélanomes malins après isolement du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie préopératoire et détection radio-isotopique peropératoire. Résultats préliminaires [Detection of lymphatic metastasis from malignant melanoma after identification of the sentinel node by preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative radioisotopic detection]. *Ann Chir* 2000;125(1):32–9. (In French).
 28. Uren R.F., Howman-Giles R.B., Shaw H.M. et al. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993;34(9):1435–40.
 29. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
 30. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005
 31. Van Akkooi A.C., Nowecki Z.I., Voit C. et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008;248(6):949–55. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818fefe0
 32. Delgado A.F., Zommorodi S. Sentinel lymph node biopsy and complete lymph node dissection for melanoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):54. DOI: 10.1007/s11912-019-0798-y
 33. 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
 34. Alex J.C., Krag D.N. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(1):33–41.
 35. Kachare S.D., Brinkley J., Wong J.H. et al. The influence of sentinel lymph node biopsy on survival for intermediate-thickness melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(11):3377–85. DOI: 10.1245/s10434-014-3954-5
 36. Bartlett E.K., Peters M.G., Blair A. et al. Identification of patients with intermediate thickness melanoma at low risk for sentinel lymph node positivity. *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):250–6. DOI: 10.1245/s10434-015-4766-y
 37. Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменечка Ю.В. и др. Биопсия сторожевых лимфатических узлов в профилактике регионарных рецидивов у больных с локализованной меланомой кожи. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2017;98(6):303–9. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-6-303-309
Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Gumenetskaya Yu.V. et al. Sentinel lymph node biopsy in preventing regional relapses in patients with locally advanced cutaneous melanoma. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2017;98(6):303–9. (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-6-303-309
 38. Woeste M.R., Mcmasters K.M., Egger M.E. et al. Stage IIIA melanoma and impact of multiple positive lymph nodes on survival. *J Am Coll Surg* 2021;232(4):517–24. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.11.015

39. Abu-Rustum N.R., Neubauer N., Sonoda Y. et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):261–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.002
40. Семиглазов В.Ф. Новое направление в сберегательном и органосохраняющем хирургическом лечении злокачественных опухолей. *Медицинский вестник* 2009;35(504):12–24.
41. Semiglazov V.F. A new direction in the saving and organ-preserving surgical treatment of malignant tumors. *Meditsinskii vestnik = Medical Bulletin* 2009;35(504):12–24. (In Russ.).
42. Augustinus P. T. Van der Ploeg A.P.T. et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. *Eur J Cancer* 2014;50(1):111–20. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.023
43. Morton D.L., Cochran A.J. The case for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of primary melanoma. *Br J Dermatol* 2004;151(2):308–19. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06133.x
44. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210
45. Leiter U., Stadler R., Mauch C. Final analysis of DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2019;37(32):3000–8. DOI: 10.1200/JCO.18.02306
46. Bamboat Z.M., Konstantinidis I.T., Kuk D. et al. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(9):3117–23. DOI: 10.1245/s10434-014-3758-7
47. Кудрявцев Д.В., Мардынский Ю.С., Кудрявцева Г.Т., Туркин О.И. Клиническое значение метастазов меланомы кожи в лимфатических узлах: Результаты 30-летнего исследования комбинированного и комплексного лечения. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2009;20(1):22–8.
48. Kudryatsev D.V., Mardynsky Yu.S., Kudryatseva G.T., Turkin O.I. Clinical significance of skin melanoma metastases in lymph nodes: Results of a 30-year study of combined and complex treatment. *Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences* 2009;20(1):22–8. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. (In Russ.).
49. Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Гуменецкая Ю.В. и др. Непосредственные и отдаленные результаты биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных локализованной меланомой кожи. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2019;11(3):16–27.
50. Kudryatsev D.V., Kudryatseva G.T., Gumenetskaya Yu.V. et al. Short-term and long-term results of sentinel lymph node biopsy in patients with localized cutaneous melanoma. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2019;11(3):16–27. (In Russ.).
51. Leung A.M., Morton D.L., Ozao-Choy J. et al. Staging of regional lymph nodes in melanoma: a case for including nonsentinel lymph node positivity in the American Joint Committee on Cancer staging system. *JAMA Surg* 2013;148(9):879–84. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.3044
52. Delgado A.F., Delgado A.F. Complete lymph node dissection in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2017;37(12):6825–9. DOI: 10.21873/anticancer.12143
53. Kirkwood J.M., Resnick G.D., Cole B.F. Efficacy, safety, and risk-benefit analysis of adjuvant interferon alfa-2b in melanoma. *Semin Oncol* 1997;24(1 Suppl. 4):S16–23.
54. Sabel M.S., Sondak V.K. Is there a role for adjuvant high-dose interferon-alpha-2b in the management of melanoma? *Drugs* 2003;63(11):1053–8. DOI: 10.2165/00003495-200363110-00001
55. Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(5):1670–7. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-1103-3
56. Keilholz U., Punt C.J., Gore M. et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6747–55. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.202
57. Punt C.J., Eggermont A.M. Adjuvant interferon-alpha for melanoma revisited: news from old and new studies. *Ann Oncol* 2001;12(12):1663–6. DOI: 10.1023/a:1013592219007
58. Шаров С.В., Леонов М.Г. Перспективы лекарственного лечения меланомы кожи. *Эффективная фармакотерапия* 2018;25:50–3.
59. Sharov S.V., Leonov M.G. Prospects for melanoma of the skin drug treatment. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2018;25:50–3. (In Russ.).
60. Coit D.G., Thompson J.A., Albertini M.R. et al. Cutaneous melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(4):367–402. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0018
61. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1884–901. DOI: 10.1093/annonc/mdz411
62. Alexander M.M., Eggermont M.D., Blank C.U. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):643–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00065-6
63. Eggermont A.M.M., Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer* 2017;86:101–5. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.014
64. Dummer R., Hauschild A., Santinami M. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage iii melanoma. *N Engl J Med* 2020;383(12):1139–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2005493
65. Amaral T., Seeber O., Mersi E. et al. Primary resistance to PD-1-based immunotherapy — a study in 319 patients with stage IV melanoma. *Cancers (Basel)* 2020;12(4):1027. DOI: 10.3390/cancers12041027
66. Broman K.K., Bettampadi D., Pérez-Morales et al. Surveillance of sentinel node-positive melanoma patients who receive adjuvant therapy without undergoing completion lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2021;28(12):6978–85. DOI: 10.1245/s10434-021-10570-5

Вклад авторов

О.Э. Абрамова: сбор данных для анализа, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, написание текста статьи;

Д.В. Кудрявцев: сбор данных для анализа, анализ данных, обзор литературы по теме статьи, редактирование;

А.А. Курильчик, С.А. Иванов: редактирование.

Authors' contribution

O.E. Abramova: collecting data for analysis, data analysis, literature review on the topic of the article, article writing;

D.V. Kudryavtsev: collecting data for analysis, data analysis, literature review on the topic of the article, editing;

A.A. Kurilchik, S.A. Ivanov: 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/0001-9222-6186>

С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 22.11.2022. **Принята к публикации:** 23.12.2022.

Article submitted: 22.11.2022. **Accepted for publication:** 23.12.2022.

Отдаленные результаты применения метода изолированной перфузии с гипертермией у больных с меланомой конечностей

Н.С. Петроченко, Т.К. Харатишвили, А.К. Валиев, Ю.В. Буйденко, С.М. Каспшик, Е.И. Грибкова, А.Г. Сальков
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия,
115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Николай Сергеевич Петроченко Petrochenko_nikolay@rambler.ru

Введение. У пациентов с локальными рецидивами меланомы или транзитными метастазами этой опухоли, расположенными дистальнее подмышечной впадины и паховой области, в качестве одного из эффективных вариантов лечения рассматривается применение изолированной регионарной перфузии конечностей.

Цель исследования – оценка отдаленных результатов лечения пациентов с меланомой конечностей с помощью метода изолированной регионарной перфузии конечностей.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения и наблюдения 72 пациентов (12 мужчин и 60 женщин) с меланомой конечностей. Медиана возраста больных составила 56,7 года (от 25 до 78 лет). Всем пациентам проводили изолированную регионарную перфузию с гипертермией с использованием мелфалана в дозах 10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности. Оценивали показатели 5-летней выживаемости, частоту возникновения рецидивов и метастазов меланомы, а также частоту выполнения ампутации конечности.

Результаты. Частота полного ответа на лечение составила 13,9 %; в большинстве случаев (в 72,2 %) наблюдалась частичная регрессия. Не было отмечено ответа на лечение лишь у 13,9 % больных. Рецидив транзитных метастазов в течение 5 лет развился у 52 (72,2 %) пациентов. Ампутация была выполнена только в 11,1 % случаев. Однолетняя выживаемость составила 91,7 %, 5-летняя выживаемость больных меланомой, которым проводилась изолированная регионарная перфузия, – 55,6 %.

Заключение. Изолированная регионарная перфузия с гипертермией с использованием мелфалана является эффективным и безопасным методом лечения меланомы в отношении отдаленных результатов, обеспечивающим 5-летнюю выживаемость больных на уровне 55,6 %, а также низкую частоту ампутаций и метастазирования.

Ключевые слова: меланома, химиотерапия, изолированная перфузия конечности, мелфалан, выживаемость, метастазирование, фактор некроза опухоли

Для цитирования: Петроченко Н.С., Харатишвили Т.К., Валиев А.К. и др. Отдаленные результаты применения метода изолированной перфузии с гипертермией у больных с меланомой конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):38–43. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-38-43

LONG-TERM RESULTS OF ISOLATED LIMB PERFUSION WITH HYPERTHERMIA IN PATIENTS WITH LIMB MELANOMA

N.S. Petrochenko, T.K. Kharatishvili, A.K. Valiev, Yu.V. Buydenok, S.M. Kaspshik, E.I. Gribkova, A.G. Salkov

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

Contacts: Nikolay Sergeevich Petrochenko Petrochenko_nikolay@rambler.ru

Introduction. In patients with local recurrences of melanoma or with transit metastases of this tumor located distal to the axilla and inguinal region, the use of isolated regional limb perfusion is considered as one of the effective treatment options.

Aim. To evaluate the long-term results of treatment extremities melanoma using the method of isolated regional perfusion of the extremities.

Materials and methods. An analysis of the treatment and observation results of 72 patients (12 men and 60 women) with melanoma of the extremities was carried out, the median age was 56.7 years (from 25 to 78 years). All patients underwent isolated regional perfusion with hyperthermia using melphalan at doses of 10 mg/l volume for the lower

limb and 13 mg/l volume for the upper limb. Patient survival for 5 years, the incidence of relapses and metastases of melanoma, as well as the frequency of limb amputation were assessed.

Results. The rate of complete response to treatment was 13.9 %, in the vast majority of cases there was a partial regression – in 72.2 % of cases. There was no response to treatment in only 13.9 % of patients.

Recurrence of transit metastases within 5 years developed in 52 (72.2 %) patients. Amputation was performed only in 11.1 % of cases. The 1-year survival rate was 91.7 %, the 5-year survival rate for melanoma patients who underwent isolated regional perfusion was 55.6 %.

Conclusion. Isolated regional perfusion under conditions of hyperthermia with melphalan is an effective and safe method of treatment in terms of long-term results of melanoma treatment, providing a 5-year patient survival rate of 55.6 %, a low rate of amputations and metastasis.

Keywords: melanoma, chemotherapy, isolated limb perfusion, melphalan, survival, metastasis, tumor necrosis factor

For citation: Petrochenko N.A., Kharatishvili T.K., Valiev A.K. et al. Long-term results of isolated limb perfusion with hyperthermia in patients with limb melanoma. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(1):38–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-38-43

Введение

Меланома занимает 5-е место по распространенности среди всех злокачественных опухолей. Зачастую она диагностируется только на IV стадии. Прогноз при поздних стадиях заболевания неблагоприятный: 5-летняя выживаемость при меланоме стадии IIIA составляет менее 30 % [1, 2]. До 10 % меланом могут рецидивировать с формированием локальных и регионарных поражений, которые нередко представляют собой транзитные метастазы (опухолевые узлы, расположенные в коже на расстоянии >2 см от первичной опухоли) [3, 4].

В 8-м издании руководства Американского объединенного комитета по раку (American Joint Commission on Cancer, AJCC) по стадированию меланомы транзитные метастазы (метастазы, расположенные в коже и мягких тканях на расстоянии >5 см от первичной опухоли, между меланомой и ее регионарным лимфоколлектором) отнесены к микросателлитным поражениям (МСП). Наличие МСП говорит как минимум о стадии N1c и общей стадии IIb и выше. При образованиях N2 и N3 наличие МСП повышает стадию до N2c и N3c соответственно. В зависимости от клинической картины заболевания существуют различные варианты лечения транзитных метастазов. При небольших одиночных метастазах можно ограничиться хирургическим иссечением очага, однако при крупных опухолях одного хирургического вмешательства недостаточно.

В клинической практике наблюдаются сложные ситуации, при которых стандартные методы локальной терапии в отношении локальных очагов меланомы неэффективны [3]. В ряде случаев не является результативной и системная химиотерапия, например, при распространенных рецидивах меланомы в конечности. Эффективность лучевой терапии в подобных клинических ситуациях также невысока [4].

В качестве эффективного метода лечения при локальных рецидивах меланомы или транзитных метастазах, расположенных дистальнее подмышечной впадины

и паховой области, рассматривается изолированная региональная химиотерапия. Этот подход применяется в случаях, когда хирургическая резекция не дала результатов или выполнить ее не представляется возможным [5–7]. Одним из наиболее распространенных методов является изолированная регионарная перфузия (ИРП) конечности, которая была разработана в 1958 г. О. Creech и соавт. и используется для лечения крупных и/или мультифокальных поражений. Изолированная регионарная перфузия — это метод противоопухолевого воздействия, позволяющий провести высокодозную химиотерапию (концентрация цитостатиков в 15–25 раз выше, чем при системном введении) в изолированной конечности. Этот метод используется при местно-распространенных опухолях, при которых невозможно выполнить хирургическое лечение в связи с распространенностью процесса, в том числе при саркомах мягких тканей и меланоме [8, 9].

Стандартным препаратом, применяемым при ИРП, является мелфалан (4-[бис(хлорэтил)амино]фенилаланин), который наиболее широко используется благодаря высокой эффективности и умеренной токсичности [10–13].

Ни один из препаратов, которые обычно применяют для лечения меланомы с использованием метода ИРП, не продемонстрировал столь высокой эффективности, как мелфалан, ни при изолированном использовании, ни в комбинации с другими лекарственными средствами. При этом практически отсутствуют сведения об отдаленных результатах лечения меланомы с применением ИРП.

Цель исследования — оценка отдаленных результатов лечения пациентов с меланомой конечностей с помощью ИРП конечностей.

Материалы и методы

Выполнен анализ результатов лечения и наблюдения 72 пациентов с меланомой конечностей, прошедших

лечение в Национальном медицинском исследовательском центре им. Н.Н. Блохина с 2010 по 2021 г. Всем больным проведены полное клиническое обследование и гистологическая верификация заболевания.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- гистологическое подтверждение меланомы конечностей;
- местная распространенность опухолевого процесса;
- низкая эффективность или полное отсутствие ответа на лекарственную и лучевую терапию;
- невозможность выполнения органосохраняющего радикального хирургического лечения;
- общее состояние больного по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1 балл, активность по шкале Карновского 80–100 %.

Критериями не включения в исследование являлись:

- наличие признаков системного процесса;
- наличие отдаленных метастазов во внутренних органах.

Всем пациентам в связи с прогрессированием меланомы кожи проводили ИРП в виде локального распространения в пределах 1 анатомической области.

Медиана возраста больных, включенных в исследование (12 мужчин и 60 женщин), составила 56,7 года (от 25 до 78 лет). При этом больше всего было пациентов старше 50 лет: в возрасте 51–60 лет – 26 (44,4 %) человек, старше 60 лет – 26 (36,1 %).

Оценка локализации опухоли показала, что у 2 (2,8 %) пациентов диагностирована меланома

верхней конечности, у 70 (97,2 %) – меланома нижней конечности.

Анализ распределения больных по варианту предшествующего лечения показал, что всем проводилась различная терапия. Чаще всего (48 (66,7 %) пациентам) после хирургического вмешательства назначали адъювантную химиотерапию (см. таблицу). В 8 (11,1 %) случаях на 1-м этапе была проведена неoadъювантная химиотерапия, после чего выполнялась операция.

У всех пациентов опухоль была гистологически верифицирована.

В ходе анализа распространенности неопластического процесса у 48 (66,6 %) пациентов выявлены транзитные метастазы. Данные метастазы с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов обнаружены у 24 (33,3 %) больных.

Только ИРП проведена 48 (66,6 %) больным, ИРП с регионарной лимфаденэктомией – 24 (33,4 %).

Расчет дозы цитостатика мелфалана и ИРП проводили в соответствии с алгоритмом, подробно описанным в наших предыдущих сообщениях (10 мг/л объема для нижней конечности и 13 мг/л объема для верхней конечности) [5, 6]. Системную токсичность процедуры оценивали в первую очередь по изменениям показателей крови.

Через 2–3 нед после ИРП все больные прошли тщательные объективное и лабораторно-инструментальное исследования. Локальный контроль проводился при помощи ультразвукового исследования пораженного участка конечности и зоны регионарного

Распределение пациентов с меланомой по варианту предшествующего лечения ($n = 72$)

Distribution of patients with melanoma per type of previous treatment ($n = 72$)

Лечение Treatment	Число пациентов Number of patients	
	Абс. Abs.	%
Не проводилось No treatment	2	2,8
Операция Surgery	2	2,8
Химиотерапия Chemotherapy	4	5,6
Неoadъювантная химиотерапия → операция Neoadjuvant chemotherapy → surgery	8	11,1
Неoadъювантная химиотерапия → операция → адъювантная химиотерапия Neoadjuvant chemotherapy → surgery → adjuvant chemotherapy	2	2,8
Неoadъювантная химиотерапия → операция → лучевая терапия Neoadjuvant chemotherapy → surgery → radiotherapy	6	8,3
Операция → адъювантная химиотерапия Surgery → adjuvant chemotherapy	48	66,7

метастазирования, а также визуальной оценки транзитных метастазов сегмента конечности, пораженного опухолью. Всем больным выполнена фотофиксация опухолевого поражения до и после проведения ИРП. Критерием эффективности процедуры было уменьшение размеров опухоли. Для оценки результатов ИРП применяли критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1, RECIST 1.1).

Оценивали 5-летнюю выживаемость пациентов, частоту возникновения рецидивов и метастазов меланомы, а также частоту выполнения ампутации конечности.

Статистическую обработку полученных данных оценивали с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. При этом рассчитывали частотные показатели в абсолютных величинах и процентах. Выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана–Майера.

Результаты

Согласно данным, полученным в ходе обследования пациентов, полный ответ на лечение наблюдался в 10 (13,9 %) случаях, частичная регрессия — в 52 (72,2 %). У 10 (13,9 %) больных ответа на терапию отмечено не было.

Наблюдение за пациентами, которым была выполнена ИРП, проводившееся в течение 5 лет, показало, что рецидив опухоли развился у 52 (72,2 %) больных. Ампутация выполнена в 8 (11,1 %) случаях, отдаленные метастазы диагностированы в 10 (13,9 %) случаях. Всего в течение периода наблюдения зафиксированы 32 (44,4 %) летальных исхода.

Однолетняя выживаемость пациентов с меланомой, которым проводили ИРП, составила 91,7 %, при этом через 2 года значение данного показателя снизилось до 83,3 % (см. рисунок). Трехлетняя выживаемость не-

значительно отличалась от показателя 1-летней выживаемости и составила 77,8 %. В дальнейшем наблюдалось более выраженное снижение этого показателя: до 63,9 % через 4 года. Пятилетняя выживаемость больных меланомой, которым проводили ИРП, составила 55,6 %.

Изолированная регионарная перфузия направлена на увеличение качества жизни пациентов за счет сохранения конечности. Анализ наших данных показал, что использование этого метода не оказывает отрицательного влияния на выживаемость пациентов и значительно улучшает показатели качества жизни.

Обсуждение

На сегодняшний день результаты применения метода ИРП при меланоме варьируют в широких пределах, предположительно, в зависимости от популяции пациентов и используемых препаратов. В одноцентровых исследованиях сообщалось об общей частоте ответа на лечение на уровне 81–100 %, частоте полного ответа на уровне 39–82 % [13–15]. Согласно результатам многоцентрового исследования ACOSOG Z0020, частота полного ответа составила 25 %, что существенно ниже значений этого показателя, полученных в ходе ранее проведенных исследований [15].

Результаты нашего исследования показали высокую эффективность применения ИРП конечностей у пациентов с местно-распространенной формой меланомы кожи. Частота полного ответа на лечение составила 13,9 %, в абсолютном большинстве случаев (у 72,2 % больных) наблюдалась частичная регрессия. Не было отмечено ответа на лечение лишь у 13,9 % больных.

Рецидив транзитных метастазов в течение 5 лет развился у 52 (72,2 %) больных. Ампутация выполнена только в 11,1 % случаев. Однолетняя выживаемость составила 91,7 %, 5-летняя выживаемость больных меланомой, которым проводилась ИРП, — 55,6 %.

Результаты, полученные другими авторами, значительно расходятся. Так, по данным D.J. Grunhagen и соавт. (2004), частота развития рецидивов после гипертермической ИРП в течение 1 года составила 50–60 %, а общая 5-летняя выживаемость оставалась в пределах 30–40 % [16].

Было показано, что частота рецидивов транзитных метастазов после ИРП составляет около 50 % [17].

В исследовании M. Madu и соавт. (2017) выполнен ретроспективный анализ данных 91 пациента, которым в 2000–2016 гг. проведена изолированная перфузия конечности по поводу транзитных метастазов меланомы стадии ППВ/С. Авторы оценили исходные показатели пациентов и характеристики режимов лечения, выживаемость без локальных рецидивов и опухоль-специфическую выживаемость. Общая частота ответа составила 81 %, при этом полный ответ наблюдался в 47 % случаев. Выживаемость без локальных рецидивов также не отличалась и составила у пациентов с полным



Общая выживаемость пациентов с меланомой
Overall survival of patients with melanoma

ответом в среднем около 16 мес. Медиана опухоль-специфической выживаемости была равна 38 мес [9].

L.A. Dossett и соавт. (2016) провели ретроспективный обзор данных пациентов, которым в качестве первичной терапии по поводу транзитных метастазов меланомы была выполнена изолированная инфузия (ИИК) или ИРП конечности. Выраженность клинического ответа определялась спустя 3 мес после лечения. Всего в исследование были включены 203 пациента: в группу ИИК вошли 94 больных, в группу ИРП — 109. Группы были сопоставимы по возрасту и полу пациентов. Общий ответ на лечение зарегистрирован у 53 % пациентов, которым выполняли ИИК, и у 80 % пациентов после ИРП ($p < 0,001$). Медиана общей выживаемости больных группы ИИК составила 46 мес, группы ИРП — 40 мес ($p = 0,31$) [18].

Систематический обзор с участием более 2000 пациентов, которым была выполнена ИРП, показал, что медиана частоты объективного ответа (общая эффективность терапии, процентное соотношение количества пациентов с полным и частичным ответами и общего количества пациентов) составила 90 %, а медиана полного ответа — 58 %, при этом добавление фактора некроза опухоли α (ФНО α) сопровождалось увеличением эффективности лечения [17]. Согласно результатам рандомизированного исследования, в которое вошли 64 пациента, получавших мелфалан (контрольная группа), комбинацию мелфалана с ФНО α или комбинацию

мелфалана с ФНО α /интерфероном γ (ИФН γ), частота объективного ответа на мелфалан, мелфалан/ФНО α и мелфалан/ФНО α /ИФН γ составила 78, 91 и 100 % соответственно [19].

Установлено, что ответ на ИРП при меланоме конечностей зависит от стадии заболевания. В частности, лучший ответ был зарегистрирован у пациентов с транзитными метастазами и отсутствием поражения лимфатических узлов. При вовлечении в патологический процесс лимфатических узлов эффективность ИРП была ниже; минимальная эффективность метода наблюдалась у пациентов с заболеванием IV стадии. Сопоставимые результаты были получены и в других исследованиях, что объясняется агрессивностью меланомы [20–24]. Показано, что при повторном проведении ИРП частота ответа составляет от 72 до 96 % [24].

Заключение

В целом проведенное исследование показало высокую эффективность метода ИРП в отношении отдаленных результатов лечения меланомы. Его применение позволяет значительно снизить частоту ампутации конечностей у пациентов с этой патологией. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования и оценки результатов использования ИРП у больных с местно-распространенными онкологическими заболеваниями, для лечения которых исчерпаны возможности применения стандартных методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472–92. DOI: 10.3322/caac.21409
- Pawlik T.M., Ross M.I., Johnson M.M. et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):587–96. DOI: 10.1245/ASO.2005.05.025
- Testori A., Faries M.B., Thompson J.F. et al. Local and intralesional therapy of in-transit melanoma metastases. *J Surg Oncol* 2011;104(4):391–6. DOI: 10.1002/jso.22029
- Hong A., Fogarty G. Role of radiation therapy in cutaneous melanoma. *Cancer J* 2012;18(2):203–7. DOI: 10.1097/PRO.0b013e31824b241a
- Петроченко Н.С. Изолированная регионарная перфузия в комбинированном лечении пациентов с меланомой кожи конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2015;2:12–6. Petrochenko N.S. Isolated regional perfusion in combined treatment of patients with extremity skin melanoma. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors = Sarkomy kostej, myagkih tkanej i opuholi kozhi* 2015;2:12–6. (In Russ.).
- Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С., Буйденко Ю.В., Алиев М.Д. Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с меланомой кожи конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2016;3:34–40. Haratishvili T.K., Petrochenko N.S., Bujdenok Yu.V., Aliev M.D. Comparative study of the clinical efficacy and safety of the method of isolated perfusion of limbs with hyperthermia in patients with melanoma of the skin of the limbs. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors = Sarkomy kostej, myagkih tkanej i opuholi kozhi* 2016;3:34–40. (In Russ.).
- Koon H.M., Huismans A., Waugh R.C. et al. Isolated limb infusion: technical aspects. *J Surg Oncol* 2014;109(4):352–6. DOI: 10.1002/jso.23540
- Creech O., Krementz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958;148(4):616–32. DOI: 10.1097/0000658-195810000-00009
- Madu M.F., Deken M.M., van der Hage J.A. et al. Isolated limb perfusion for melanoma is safe and effective in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 2017;24(7):1997–2005. DOI: 10.1245/s10434-017-5803-9
- Nieweg O.E., Kroon B.B. Isolated limb perfusion with melphalan for melanoma. *J Surg Oncol* 2014;109(4):332–7. DOI: 10.1002/jso.23558
- Grunhagen D.J., Kroon H.M., Verhoef C. Perfusion and infusion for melanoma in-transit metastases in the era of effective systemic therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;e528–34. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e528
- Sanki A., Kam P.C., Thompson J.F. Long-term results of hyperthermic, isolated limb perfusion for melanoma: a reflection of tumor biology. *Ann Surg* 2007;245(4):591–6. DOI: 10.1097/01.sla.0000251746.02764.fc

13. Di Filippo F., Giacomini P., Rossi C.R. et al. Prognostic factors influencing tumor response, locoregional control and survival, in melanoma patients with multiple limb in-transit metastases treated with TNF-alpha-based isolated limb perfusion. *In Vivo* 2009;23(2):347–52.
14. Raymond A.K., Beasley G.M., Broadwater G. et al. Current trends in regional therapy for melanoma: lessons learned from 225 regional chemotherapy treatments between 1995 and 2010 at a single institution. *J Am Coll Surg* 2011;213(2):306–16. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.013
15. Cornett W.R., McCall L.M., Petersen R.P. et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4196–201. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.5152
16. Grunhagen D.J., Brunstein F., Graveland W.J. et al. One hundred consecutive isolated limb perfusions with TNF-alpha and melphalan in melanoma patients with multiple in-transit metastases. *Ann Surg* 2004;240(6):939–47. DOI: 10.1097/01.sla.0000146147.89667.ed
17. Moreno-Ramirez D., de la Cruz-Merino L., Ferrandiz L. et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010;15(4):416–27. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0325
18. Dossett L.A., Ben-Shabat I., Olofsson Bagge R., Zager J.S. Clinical response and regional toxicity following isolated limb infusion compared with isolated limb perfusion for in-transit melanoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23(7):2330–5. DOI: 10.1245/s10434-016-5150-2
19. Lienard D., Eggermont A.M., Koops H.S. et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res* 1999;9(5):491–502. DOI: 10.1097/00008390-199910000-00009
20. Kroon H.M., Coventry B.J., Giles M.H. et al. Australian multicenter study of isolated limb infusion for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1096–103. DOI: 10.1245/s10434-015-4969-2
21. Noorda E.M., Vrouenraets B.C., Nieweg O.E. et al. Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities. *Arch Surg* 2004;139(11):1237–42. DOI: 10.1001/archsurg.139.11.1237
22. Hoekstra H.J., Veerman K., van Ginkel R.J. Isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: melphalan or TNF-melphalan perfusion? *J Surg Oncol* 2014;109(4):338–47. DOI: 10.1002/jso.23552
23. Deroose J.P., Grunhagen D.J., van Geel A.N. et al. Long-term outcome of isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha for patients with melanoma in-transit metastases. *Br J Surg* 2011;98(11):1573–80. DOI: 10.1002/bjs.7621
24. Grunhagen D.J., van Etten B., Brunstein F. et al. Efficacy of repeat isolated limb perfusions with tumor necrosis factor alpha and melphalan for multiple in-transit metastases in patients with prior isolated limb perfusion failure. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):609–15. DOI: 10.1245/ASO.2005.03.060

Вклад авторов

Н.С. Петроченко: разработка дизайна исследования;
Т.К. Харатишвили, А.К. Валиев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Ю.В. Буйденко, М.С. Каспшик: написание текста статьи;
Е.И. Грибкова, А.Г. Сальков: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

N.S. Petrochenko: research design development;
T.K. Kharatishvili, A.K. Valiev: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;
Yu.V. Buydenok, M.S. Kaspshik: article writing;
E.I. Gribkova, A.G. Salkov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Петроченко / N.S. Petrochenko: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>
Т.К. Харатишвили / T.K. Kharatishvili: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>
А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>
Ю.В. Буйденко / Yu.V. Buydenok: <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>
М.С. Каспшик / S.M. Kaspshik: <https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>
Е.И. Грибкова / E.I. Gribkova: <https://orcid.org/0000-0003-4965-5799>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 22 от 12.11.2009 г.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 22 of 12.11.2009).

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

Статья поступила: 23.12.2022. **Принята к публикации:** 16.01.2023.

Article submitted: 23.12.2022. **Accepted for publication:** 16.01.2023.

Дедифференцированная хондросаркома

Е.В. Козлова, И.В. Булычева, А.В. Федорова, Е.А. Сушенцов, О.В. Ковалева, Н.Е. Кушлинский

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

Контакты: Ирина Владиславовна Булычева irena@boulytcheva.com

Введение. Принято считать, что дедифференцированная хондросаркома является результатом трансформации хондросарком низкой степени злокачественности (I и II степеней) в саркому с выраженными признаками клеточно-тканевой анаплазии с более агрессивным клиническим течением. При морфологическом исследовании дедифференцированных хондросарком удается обнаружить присутствие предсуществующей ткани хондросаркомы низкой степени злокачественности. Дедифференцированная хондросаркома составляет около 10 % всех хондросарком. Наиболее часто эта опухоль локализуется в бедренной кости, костях таза и плечевой кости. Нередким клиническим осложнением дедифференцированной хондросаркомы является возникновение патологического перелома. Для данного заболевания характерно более агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом по сравнению с конвенциональными вариантами хондросаркомы.

Цель исследования – детальное изучение данных лабораторного, клинического, лучевого и морфологического обследований пациентов с различными вариантами хондросаркомы для детализации алгоритма обследования и диагностики дедифференцированной хондросаркомы.

Материалы и методы. За период с 2008 по 2022 г. были проанализированы данные 160 пациентов с хондросаркомами различных локализаций с разной степенью дифференцировки. Диагноз «хрящевая опухоль» был поставлен всем больным по результатам клинического и лучевого обследований, а также предоперационной биопсии. Диагноз «дедифференцированная хондросаркома» установлен 30 пациентам. Лучевое исследование включало несколько методов (рентгенографию, рентгеновскую компьютерную и магнитно-резонансную томографию) и режимов обследования пациентов. Морфологическая диагностика включала применение рутинных методов гистологического исследования с режимами щадящей декальцинации и последующим применением иммуногистохимического (PD-L1, RU-1, CD8, CD20, Ki67, CD34) и генетического исследований (*IDH1/IDH2*).

Результаты. Из 160 больных на этапе предоперационной биопсии диагноз «дедифференцированная хондросаркома» верифицирован лишь у 6 больных. У 4 пациентов заподозрена возможность трансформации хондросаркомы в низкодифференцированную саркому нехрящевой структуры. На этапе исследования послеоперационного материала диагноз «дедифференцированная хондросаркома» подтвержден у 4 больных с подозрением на более злокачественную трансформацию опухоли и вновь установлен еще у 20 пациентов. Незначительно преобладали пациентки женского пола (19/11). Средний возраст больных составил 59 лет. Патологический перелом на предоперационном этапе выявлен у 6 пациентов. Практически в трети случаев (36 %) отмечалось понижение степени дифференцировки хондросарком по сравнению с предоперационной биопсией. Для тактики ведения данных пациентов также немаловажно, что приблизительно в 13 % случаев хондросарком наблюдается рецидивирование с понижением степени дифференцировки опухоли.

Заключение. Стандартом лечения хондросаркомы остается радикальная хирургическая резекция, эффективность лучевой и химиотерапии ограничена, но чрезвычайно важна при дедифференцированном варианте заболевания. Данные обстоятельства привели к использованию иммунотерапии опухолей, нацеленной на поиск потенциального применения иммунного ответа для распознавания и гибели клеток различных злокачественных новообразований, в том числе дедифференцированной хондросаркомы. В связи с этим перспективным направлением исследований является определение значения макрофагов, ассоциированных с опухолью, а также опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов как проопухолевых факторов и биомаркеров, влияющих на клинико-морфологические характеристики различных онкологических заболеваний.

Ключевые слова: трансформация опухоли, недифференцированная плеоморфная саркома, гены *IDH1* и *IDH2*, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, опухолевое поле

Для цитирования: Козлова Е.В., Булычева И.В., Федорова А.В. и др. Дедифференцированная хондросаркома. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):44–56. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-44-56

DIFFERENTIATED CHONDROSARCOMA, VARIANTS OF TRANSFORMATION OF THE SARCOMATOUS COMPONENT OF THE TUMOR

E.V. Kozlova, I.V. Bulycheva, A.V. Fedorova, E.A. Sushentsov, O.V. Kovaleva, N.E. Kushlinskii

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

Contacts: Irina Vladislavovna Bulycheva irena@bulytcheva.com

Introduction. It is generally accepted that dedifferentiated chondrosarcomas are a result of transformation of low-grade (grade I and II) malignant chondrosarcomas into sarcoma with marked signs of cellular and tissue anaplasia with more aggressive clinical progression. Morphological examination of dedifferentiated chondrosarcomas allows to detect presence of pre-existent low-grade malignant chondrosarcoma tissue. Dedifferentiated chondrosarcomas comprise about 10 % of all chondrosarcomas. Most frequently, this tumor is located in the femur, pelvic bones, and humerus. A common clinical complication of dedifferentiated chondrosarcomas is pathological fracture. This disease is characterized by more aggressive progression with unfavorable prognosis compared to conventional types of chondrosarcomas.

Aim. To study in detail the data of laboratory, clinical, radiological and morphological examinations of patients with different chondrosarcoma types for refinement of the algorithm of dedifferentiated chondrosarcoma examination and diagnosis.

Materials and methods. Between 2008 and 2022, data of 160 patients with chondrosarcomas of varying locations and differentiation were analyzed. Diagnosis of "cartilaginous tumor" was made in all patients after clinical and radiological exams, as well as preoperative biopsy. Diagnosis of "dedifferentiated chondrosarcoma" was made in 30 patients. Radiological exam included several methods (X-ray, X-ray computed tomography, and magnetic resonance imaging) and modes of patient examination. Morphological diagnosis included routine techniques of histological analysis with gentle decalcification and subsequent immunohistochemical (PD-L1, PU-1, CD8, CD20, Ki67, CD34) and genetic analyses (*IDH1/IDH2*).

Results. Among 160 patients, preoperative biopsy verified the diagnosis of "dedifferentiated chondrosarcoma" only in 6 patients. In 4 patients, the possibility of chondrosarcoma transformation into poorly differentiated sarcoma of non-cartilaginous structure was suspected. At the stage of postoperative material examination, diagnosis of "dedifferentiated chondrosarcoma" was confirmed in 4 patients with suspicion of more malignant tumor transformation and newly made in 20 more patients. Female patients were a little more common (19/11). Mean patient age was 59 years. Pathological fracture at the preoperative stage was observed in 6 patients. In almost one third of the cases (36 %), decreased differentiation of chondrosarcoma compared to preoperative biopsy was observed. It is important for management of these patients that in approximately 13 % of chondrosarcoma cases, recurrence with decreased tumor differentiation is observed.

Conclusion. Radical surgical resection remains the standard treatment of chondrosarcoma as the effectiveness of radio- and chemotherapy is limited though it remains important in dedifferentiated type of the disease. These circumstances lead to the use of tumor immunotherapy targeted at the search for potential use of the immune response for recognition and killing of various malignant cells including dedifferentiated chondrosarcoma. Consequently, a promising research direction is determination of the significance of tumor-associated macrophages, as well as tumor-infiltrating lymphocytes as antitumor factors and biomarkers affecting clinical and morphological characteristics of oncological diseases.

Keywords: tumor transformation, undifferentiated pleomorphic sarcoma, *IDH1* and *IDH2* gene, programmed death ligand-1, tumor tissue environment

For citation: Kozlova E.V., Bulycheva I.V., Fedorova A.V. et al. Differentiated chondrosarcoma, variants of transformation of the sarcomatous component of the tumor. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2023;15(1):44–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-44-56

Введение

Хондросаркома — злокачественная опухоль, характеризующаяся наличием хондрогенной дифференцировки. В большинстве случаев (у 75 % пациентов) встречается первичная центральная хондросаркома. Реже (15 % случаев) новообразование развивается на фоне предсуществующей остеохондромы (вторичная периферическая хондросаркома). Помимо обычной формы выделяют несколько редких подтипов хондросаркомы, таких как периостальная, светлоклеточная, мезенхимальная и дедифференцированная

хондросаркома. Последний подтип составляет менее 10 % всех хондросарком и морфологически характеризуется 2 компонентами: высокодифференцированной злокачественной хондрогенной опухолью и низкодифференцированным злокачественным «нехрящевым» новообразованием [1]. Вид опухоли представлен на рис. 1.

Компонент высокой степени злокачественности чаще всего имеет морфологические признаки недифференцированной плеоморфной/веретенноклеточной саркомы или остеосаркомы высокой степени злокачественности

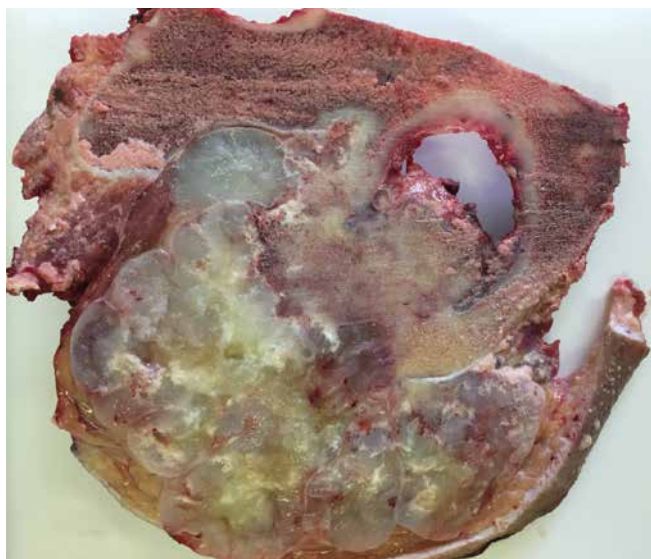


Рис. 1. Дедифференцированная хондросаркома костей таза. Макропрепарат. Синей стрелкой указаны фокусы хрящевого строения, красной – элементы низкодифференцированной саркомы
Fig. 1. Dedifferentiated chondrosarcoma of the pelvic bones. Gross specimen. Blue arrow shows cartilaginous foci, red arrow shows elements of poorly differentiated sarcoma

[2–4]. Редко сообщалось о наличии рабдомиосаркоматозной, лейомиосаркоматозной и ангиосаркоматозной дифференцировок [1–3]. Предыдущие исследования показали, что оба компонента имеют одно и то же изменение гена *IDH1*, указывающее на наличие общей клетки-предшественницы с ранним отклонением 2 компонентов [5, 6]. Аберрации гена *IDH1*, по-видимому, встречаются примерно в 50 % случаев. Дедифференцированная хондросаркома у пожилых пациентов чаще локализуется в бедренной кости и тазе и связана с худшим прогнозом по сравнению с обычными вариантами данной опухоли [7, 8].

Дедифференцированная хондросаркома представляет собой высокозлокачественный вариант хондросаркомы. Гистологически эта опухоль состоит из хрящевого компонента различной степени злокачественности в сочетании с одним из вариантов низкодифференцированной саркомы. Как правило, при тщательном гистологическом исследовании удается установить четкую границу между 2 вариантами опухоли. Хрящевой компонент в дедифференцированной хондросаркоме может составлять очень небольшую долю, поэтому диагностика данной патологии включает тщательное гистологическое исследование всей площади опухолевого узла.

Приблизительно 10 % хондросарком могут дедифференцироваться (трансформироваться) в более анаплазированные поражения. В большинстве случаев дедифференцированными компонентами данного варианта хондросаркомы являются плеоморфная не-

дифференцированная саркома и остеосаркома. Далее по частоте встречаемости следуют фибросаркома и иные варианты веретенноклеточных сарком (рис. 2).

Споры о том, происходят ли дедифференцированные и хрящевые компоненты из общей клетки-предшественницы или они представляют собой отдельные генотипические линии (коллизонная опухоль), продолжаются. Недавние исследования продемонстрировали убедительные доказательства того, что оба компонента получены из 1 предшественника. В этих работах компонент хондросаркомы низкой степени дифференцировки и компонент дедифференцированной хондросаркомы высокой степени дифференцировки из одних и тех же случаев были разделены, а затем исследованы с использованием анализа потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH), сравнительной геномной гибридизации (comparative genomic hybridization, CGH) и анализа *p53*. В обоих компонентах выявлены гиперэкспрессия *p53* и идентичная соматическая делеция 6 п.о. в 7-м экзоне гена *p53*. Результаты CGH и LOH показали, что оба компонента потеряли одну и ту же копию 13-й хромосомы. Эти исследования подтвердили, что нехрящевой компонент высокой степени злокачественности возникает из предыдущего хрящевого компонента [7, 9, 10].

Хотя 2 компонента дедифференцированной хондросаркомы имеют моноклональное происхождение и сходные генетические и молекулярные изменения, некоторые генотипические трансформации не являются

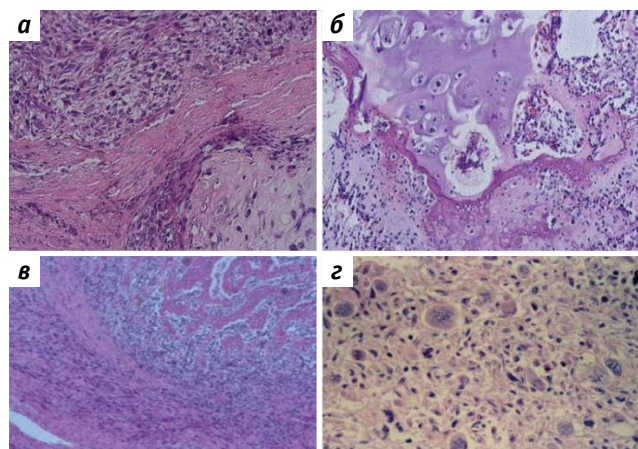


Рис. 2. Гистологические препараты: а – бифазный компонент опухоли, «соседствующие» структуры с хрящевой дифференцировкой и веретенноклеточной саркомой; б – микрофокусы костеобразования на фоне хрящевой дифференцировки с активацией клеточных элементов опухолевого поля; в – структуры патологического остеогенеза как один из вариантов трансформации опухоли; г – многоядерные гигантские клетки в опухоли
Fig. 2. Histological specimens: a – biphasic tumor component, neighboring structures with cartilaginous differentiation and spindle-cell sarcoma; b – microfoci of osteogenesis among cartilaginous differentiation with activation of tumor field cellular elements; v – structures of pathological osteogenesis as one type of tumor transformation; z – multinuclear giant cells in the tumor

общими. При хондросаркоме наиболее часто наблюдаются структурные aberrации в 1-й и 9-й хромосомах и трисомия или тетрасомия 7-й хромосомы, также отмечается метилирование *p16IK4* и Е-кадгерина. Подобные изменения можно наблюдать и в высокозлокачественном компоненте. Однако для анапластического компонента высокой степени злокачественности характерны выраженная анеуплоидия, ЛОН в дополнительных локусах, а также амплификация и делеция нескольких частей хромосом. Значительные генетические изменения в анапластическом компоненте включают сверхэкспрессию *p53*, *Rb* и *FHIT*, а также мутацию *H-ras*. Эти изменения могут быть ответственны за прогрессирование хондросаркомы низкой степени злокачественности в анапластическую саркому высокой степени злокачественности.

Несмотря на радикальное хирургическое лечение, прогноз дедифференцированной хондросаркомы неблагоприятный: 5-летняя выживаемость составляет 10 %, а адъювантная химиотерапия не улучшает прогноз [10]. В связи с этим изучение параметров контрольных точек иммунного ответа играет большую роль для разработки дополнительных современных методов иммунотерапии [11].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа произвели революцию в лечении многих видов злокачественных опухолей. Данные препараты представлены моноклональными антителами (mAb), предотвращающими иммуносупрессию и/или активирующими цитотоксическую активность иммунных клеток в опухоли. Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при саркомах костей пока неоднозначны, что требует проведения дальнейших клинических исследований [3, 12, 13].

Термин «микроокружение опухолей костей» описывает сложную структурную систему, которая содержит гемопоэтические и мезенхимальные клетки, синусоидальное кровоснабжение, строму костного мозга и костный внеклеточный матрикс. Клетки костного микроокружения включают в себя непосредственно костные клетки (остеокласты, остеобласты и остециты), а также другие типы клеток, такие как миелоидные клетки, тромбоциты, эндотелиальные и гемопоэтические клетки костного мозга и мезенхимальные стволовые клетки. Все они в той или иной степени могут участвовать в процессах развития и прогрессии опухолей [14–16].

Имеются данные о составе опухоль-ассоциированного иммунного микроокружения хондросаркомы, полученные при помощи иммуногистохимического метода [17]. Мы оценили экспрессию лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) в 12 образцах опухолевой ткани, полученных от пациентов с хондросаркомой. Результаты исследования показали, что в 40 % (5/7) исследованных образцов ткани была отмечена экспрессия маркера в клетках опухоли, а также в Т-клетках опухолевого поля (рис. 3).

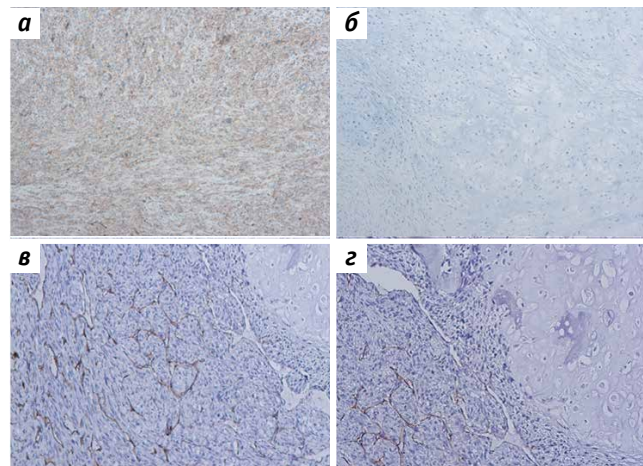


Рис. 3. Экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и CD34 в образцах хондросаркомы: а – экспрессия PD-L1 на мембранах опухолевых клеток дедифференцированного компонента хондросаркомы; б – отсутствие экспрессии в хрящевом компоненте; в, г – экспрессия маркера CD34 на границе 2 структурных компонентов в ткани дедифференцированной хондросаркомы

Fig. 3. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and CD34 in chondrosarcoma specimens: а – PD-L1 expression on the membranes of tumor cells of dedifferentiated chondrosarcoma component; б – absence of expression in the cartilaginous component; в, г – CD34 marker expression at the border between 2 structural components in the tissue of dedifferentiated chondrosarcoma

Цель исследования — детальное изучение данных лабораторного, клинического, лучевого и морфологического обследований пациентов с различными вариантами хондросаркомы для детализации алгоритма обследования и диагностики дедифференцированной хондросаркомы.

Стандартом лечения при хондросаркоме остается радикальная хирургическая резекция, эффективность лучевой и химиотерапии ограничена. Риск развития локального рецидива и отдаленного метастазирования вероятен при хондросаркоме и особенно высок у больных с дедифференцированной хондросаркомой. Данные обстоятельства привели к использованию иммунотерапии опухолей, нацеленной на поиск потенциального применения иммунного ответа для распознавания и гибели клеток различных злокачественных новообразований. Для уклонения от распознавания иммунной системой опухолевая ткань может использовать сигнальный путь PD-1 (рецептор программируемой клеточной гибели 1) / PD-L1, который препятствует активации опухолеспецифических Т-лимфоцитов. Применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 препятствует инактивированию Т-регуляторных и цитотоксических клеток, тем самым преодолевая иммунную супрессию.

Несмотря на то, что препараты против PD-1/PD-L1 были одобрены и эффективно применяются при лечении многих злокачественных новообразований, возможность использования ингибиторов контрольных

точек иммунного ответа при дедифференцированной хондросаркоме остается до конца не определенной. Ограниченность сведений связана с малым количеством наблюдений. Некоторые авторы сообщают, что положительная экспрессия PD-L1 коррелирует с худшим прогнозом у больных с дедифференцированным вариантом хондросаркомы.

Материалы и методы

За период с 2008 по 2022 г. мы проанализировали данные 160 пациентов с хондросаркомами различных локализаций с разной степенью дифференцировки. Диагноз «хрящевая опухоль» был поставлен всем пациентам по результатам клинического и лучевого обследований, а также предоперационной биопсии. Диагноз «дедифференцированная хондросаркома» был установлен 30 пациентам.

Проведено сопоставление данных клинического, лучевого и морфологического исследований всех пациентов с детальным анализом результатов серологических тестов и различных методов и режимов лучевой диагностики. Для морфологической диагностики применяли рутинные методы гистологического исследования с последующим применением иммуногистохимического (PD-L1, PU-1, CD8, CD20, Ki67, CD34) и генетического исследований (*IDH1/IDH2*).

Результаты

Из 160 больных на этапе предоперационной биопсии диагноз «дедифференцированная хондросаркома» верифицирован лишь у 6 больных. У 4 пациентов заподозрена возможность трансформации хондросаркомы в низкодифференцированную саркому нехрящевой структуры.

На этапе исследования послеоперационного материала диагноз «дедифференцированная хондросаркома» подтвержден у 4 больных с подозрением на более злокачественную трансформацию опухоли и вновь установлен еще у 20 пациентов. Таким образом, в нашем наблюдении доля дедифференцированной хондросаркомы оказалась несколько выше, чем описано в литературе, — 20 % (30/160). Это связано с изучением дополнительных случаев данной патологии, выявленных в других клиниках. Незначительно преобладали пациентки женского пола (19/11). Средний возраст больных составил 59 лет. Патологический перелом на предоперационном этапе выявлен у 6 пациентов.

Таким образом, по нашим данным практически в трети случаев (36 %) отмечается изменение степени дифференцировки хондросарком по сравнению с предоперационной биопсией. Во всех случаях степень дифференцировки понижалась. Это говорит о том, что для более корректного планирования объема оперативного вмешательства на этапе предоперационного ведения пациентов недостаточно просто выполнить биопсию и подтвердить наличие хрящевой опухоли. Необходимо также провести биопсию из определенного места опухоли, имеющего, предположительно, наименьшую степень дифференцировки. В выборе наименее дифференцированного участка опухоли врачу-клиницисту может помочь врач-рентгенолог.

Определение степени злокачественности хрящеобразующей опухоли на этапе первичной диагностики является наиболее значимым прогностическим фактором и решающим критерием для выбора тактики лечения данных пациентов, поскольку непосредственно определяет частоту локорегионарного рецидивирования и отдаленного метастазирования [18, 19]. С понижением степени дифференцировки хондросаркомы повышаются риски рецидивирования и метастазирования, а также увеличиваются показатели смертности [20].

При адекватном объеме хирургического вмешательства прогноз пациентов довольно благоприятный. По данным A.G. Huvos [20], 5-летняя выживаемость больных со злокачественными хрящевыми опухолями вне зависимости от объема операции составляет 79 %, 10-летняя — 76 %, по данным клиники Мейо [20] — 77 и 66 % соответственно. Степень дифференцировки опухоли коррелирует с выживаемостью пациентов.

Для тактики ведения данных пациентов также немаловажно, что приблизительно в 13 % случаев хондросарком наблюдается рецидивирование с понижением степени дифференцировки опухоли [20].

На сегодняшний день мы зарегистрировали 30 случаев дедифференцированной хондросаркомы с преобладанием плеоморфной недифференцированной саркомы (89 % случаев; 24/30) в качестве 2-го саркоматозного компонента опухоли (см. таблицу). Ниже представлено клиническое наблюдение лечения пациентки с дедифференцированной хондросаркомой, демонстрирующее трудности и ошибки, возникающие на разных этапах диагностики и терапии этого заболевания.

Общая характеристика пациентов с хондросаркомами
General characteristics of patients with chondrosarcomas

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Локализация опухоли Tumor location	Размер опухоли, см Tumor size, cm	Хрящевой компонент, степень гистологической дифференцировки опухоли Artilaginous component, tumor histological differentiation grade	Саркоматозный компонент Sarcomatous component	Химио- терапия Chemo- therapy	Лучевая терапия Radio- therapy	Результат Outcome
1	67	Ж F	Бедренная кость Femur	8,0	G ₁	НПС UPS	+	–	Умерла от заболевания Died of the disease
2	72	Ж F	Кости таза Pelvic bones	12,0	G ₁	НПС UPS	+	–	Умерла от заболевания Died of the disease
3	64	М	Грудина Sternum	7,5	G ₁₋₂	НПС UPS	+	+	Умерла от заболевания Died of the disease
4	58	М M	Бедренная кость Femur	6,5	G ₁₋₂	НПС UPS	+	–	Н/д N/a
5	76	Ж F	Кости таза Pelvic bones	11,0	G ₂	НПС UPS	+	–	Н/д N/a
6	58	М M	Плечевая кость Humerus	8,0	G ₁	НПС UPS	–	–	Умерла от заболевания Died of the disease
7	64	М M	Бедренная кость Femur	7,5	G ₁	НПС UPS	–	–	Местный рецидив Local recurrence
8	56	Ж F	Бедренная кость Femur	7,0	G ₁	НПС UPS	Н/д N/a	–	Н/д N/a
9	56	М M	Кости таза Pelvic bones	12,5	G ₁	ОС OS	–	+	Рецидив Recurrence
10	72	Ж F	Кости таза Pelvic bones	16,0	G ₂	НПС UPS	+	+	Метастазы в легких Lung metastases
11	38	Ж F	Кости таза Pelvic bones	11,0	Н/д	ОС OS	+	–	Умерла от заболевания Died of the disease
12	47	Ж F	Плечевая кость Humerus	8,0	G ₁	НПС UPS	Н/д N/a	Н/д N/a	Метастазы в легких Lung metastases
13	46	М M	Лопатка Scapula	6,0	G ₁	НПС UPS	+	+	Умерла от заболевания Died of the disease
14	64	Ж F	Бедренная кость Femur	10,0	G ₂	НПС UPS	+	+	Рецидив Recurrence
15	65	М M	Кости таза Pelvic bones	12,0	G ₁	ОС OS	Н/д N/a	Н/д N/a	Умерла от заболевания Died of the disease

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Локализация опухоли Tumor location	Размер опухоли, см Tumor size, cm	Хрящевой компонент, степень гистологической дифференцировки опухоли Articular component, tumor histological differentiation grade	Саркоматозный компонент Sarcomatous component	Химио- терапия Chemo- therapy	Лучевая терапия Radio- therapy	Результат Outcome
16	71	Ж F	Большеберцовая кость Tibia	6,0	G ₁₋₂	НПС UPS	+	-	Умерла от заболевания Died of the disease
17	67	Ж F	Бедренная кость Femur	8,5	G ₂	Н/д N/a	+	-	Н/д N/a
18	87	М M	Бедренная кость Femur	Н/д	Н/д	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a
19	47	Ж F	Кости таза Pelvic bones	13,5	G ₁	НПС UPS	+	+	Умерла от заболевания Died of the disease
20	72	М M	Плечевая кость Humerus	7,0	G ₁₋₂	НПС UPS	+	-	Н/д N/a
21	67	Ж F	Таз Pelvis	Н/д N/a	G ₁	Веретенклеточная саркома Spindle-cell sarcoma	+	+	Н/д N/a
22	61	Ж F	Бедренная кость Femur	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	+	Н/д N/a	Н/д N/a
23	77	М M	Бедренная кость Femur	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	+	Н/д N/a	Нет данных No data
24	79	М M	Лопатка Scapula	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	+	+	Метастазы в легких Lung metastases
25	48	Ж F	Большеберцовая кость Tibia	Н/д N/a	G ₁₋₂	Телангиэктатическая остеосаркома Telangiectatic osteosarcoma	+	-	Умерла от заболевания Died of the disease
26	72	Ж F	Кости таза Pelvic bones	Н/д N/a	G ₁₋₂	НПС UPS	+	-	Умерла от заболевания Died of the disease

Окончание табл. 1
End of table 1

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Локализация опухоли Tumor location	Размер опухоли, см Tumor size, cm	Хрящевой компонент, степень гистологической дифференцировки опухоли Articular component, tumor histological differentiation grade	Саркоматозный компонент Sarcomatous component	Химио- терапия Chemo- therapy	Лучевая терапия Radio- therapy	Результат Outcome
27	81	Ж F	Кости таза Pelvic bones	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a
28	48	Ж F	Бедренная кость Femur	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a
29	51	М M	Бедренная кость Femur	Н/д N/a	G ₁₋₂	НПС UPS	+	Н/д N/a	Н/д N/a
30	60	Ж F	Бедренная кость Femur	27,0	G ₂	НПС UPS	+	+	Без рецидива No recurrence

Примечание. М — мужской; Ж — женский; НПС — недифференцированная плеоморфная саркома; ОС — остеосаркома; н/д — нет данных.
Note. M — male; F — female; UPS — undifferentiated pleomorphic sarcoma; OS — osteosarcoma; n/a — not available.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 32 лет, предъявляла жалобы на боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, тазобедренных суставах, правой голени, общую слабость, снижение роста, деформацию костей скелета. При передвижении нуждалась в дополнительной опоре (ходунках). Со слов пациентки впервые почувствовала болевые ощущения в области правого тазобедренного сустава в октябре 2018 г. Обратилась к врачу по месту жительства. Получала неспецифическое лечение. В декабре 2018 г. после обследования под контролем компьютерной томографии (КТ) выполнена биопсия образования правой подвздошной кости. Пациентка направлена в поликлинику Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

В этом наблюдении данных стандартной рентгенографии оказалось достаточно для постановки диагноза и предположения дифференциально-диагностического ряда (рис. 4). Однако для планирования дальнейшего хирургического лечения нужны были и другие исследования. Для более точной оценки локализации и размеров опухолевого процесса, состояния коркового слоя и наличия внекостного компонента, а также взаимосвязи элементов опухоли с окружающими анатомическими структурами проведена рентгеновская КТ. Этот метод диагностики также необходимо использовать при планировании опилов и положения проектируемого имплантата на индивидуальных 3D-моделях зоны интереса (рис. 5).

В данном наблюдении рентгеновская КТ, несомненно, дала больше информации о структуре и распространенности опухоли, чем рентгенография, однако наиболее чувствительным методом для оценки данных параметров является магнитно-резонансная томография (МРТ) (рис. 6).



Рис. 4. Рентгенография области таза
Fig. 4. X-ray of the pelvis



Рис. 5. Рентгеновская компьютерная томография: а – аксиальная проекция; б – коронарная реконструкция
Fig. 5. X-ray computed tomography: а – axial projection; б – coronal reconstruction

По данным МРТ дополнительной информации относительно распространенности опухоли выявлено не было. Использование этого метода позволило уточнить структуру опухоли: основной объем представлен узлами хрящевой структуры, что подтвердило предполагаемый диагноз «хондросаркома».

Внекостный компонент, а также отдельные участки опухоли между хрящевыми узлами были представлены тканью иной, солидной, структуры. Данные находки позволили на этапе лучевого обследования предположить, что опухоль является не просто высокозлокачественной хондросаркомой, а дедифференцированным вариантом хондросаркомы. Однако по результатам предоперационной биопсии это предположение не подтвердилось.

Этот клинический случай был обсужден на мультидисциплинарном консилиуме. С учетом клинической картины, морфологического заключения и распространенности опухолевого процесса пациентке предложено органосохраняющее лечение в объеме резекции костей таза с одномоментной реконструкцией индивидуальным имплантатом.

На основании данных КТ и МРТ совместно с биоинженерами были определены границы резекции, спроектирован дизайн имплантата и выбран метод его фиксации (рис. 7).

В ходе гистологического исследования операционного материала установлено, что опухоль правой подвздошной кости имеет строение дедифференцированной хон-

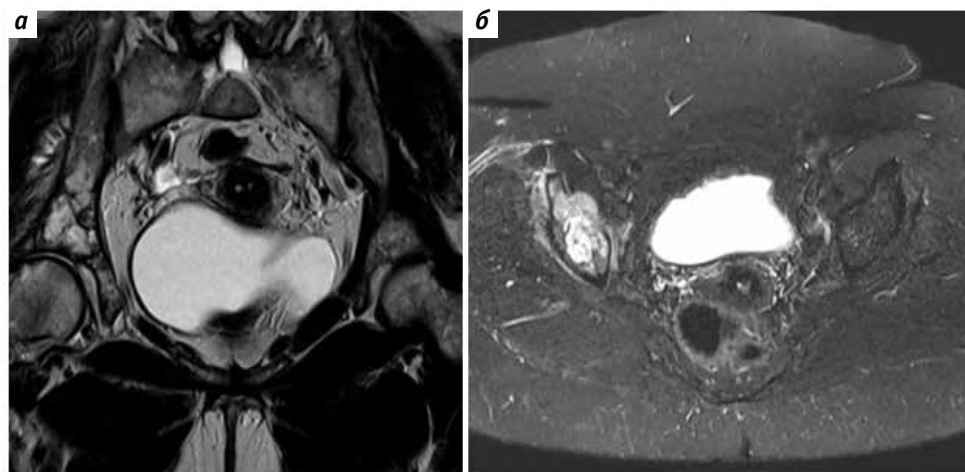


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография области таза: а – коронарная проекция в режиме T2; б – аксиальная проекция с жироподавлением после введения контраста

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the pelvis: а – T2-weighted coronal projection; б – axial projection with fat suppression after contrast administration



Рис. 7. Резекции костей таза с одномоментной реконструкцией индивидуальным имплантатом

Fig. 7. Pelvic bones resection with immediate reconstruction using an individual implant

дросаркомы. В области опиала крыла подвздошной и седалищной костей, между костными балками, определяется наличие элементов внутрикостного компонента новообразования. Визуализируется опухоль бифазного строения. Один компонент представлен хондросаркомой различной степени злокачественности, другой — недифференцированной плеоморфной саркомой. Оба компонента прилежат друг к другу, но не переплетаются и формируют таким образом четкую границу (рис. 8). В нашем случае у пациентки в анамнезе имелась хондросаркома низкой степени злокачественности, а 2 года спустя

в том же месте выявлена плеоморфная недифференцированная веретеноклеточная саркома высокой степени злокачественности. Следовательно, у больной явно была дедифференцированная хондросаркома, хотя результаты биопсии после обширного забора материала не показали остаточной низкодифференцированной опухоли.

Через 6 мес после хирургического вмешательства пациентке выполнена контрольная рентгеновская КТ зоны операции (рис. 9).

Вокруг металлоконструкции выявлены множественные дополнительные узлы мягкой тканной структуры, сливающиеся в единый конгломерат протяженностью до 25 см. Основной объем узлов обнаружен в полости таза и мягких тканях по переднемедиальной поверхности верхней трети правого бедра. В структуре узлов не выявлено оссификатов, что позволяет предположить дедифференцированную природу узлов, однако морфологическая верификация в данном случае не проводилась. При этом признаков нестабильности металлоконструкции выявлено не было.

Практически в те же сроки была выполнена МРТ области таза (рис. 10).

Вокруг элементов металлоконструкции выявлены множественные солидные опухолевые узлы, вовлекающие сосуды и органы таза, сохранные мышцы. Структура узлов (не соответствуют хрящевой ткани, солидные) подтверждает дедифференцированный характер рецидива [21].

В данном наблюдении для выявления рецидива опухоли после операции выполнено более информативное исследование — МРТ. Однако большой размер рецидивных узлов визуализировался уже в ходе рентгеновской КТ.

С учетом прогрессирования заболевания пациентке рекомендована химиотерапия по схеме АР (доксорубицин + цисплатин). Проведены 2 курса химиотерапии,

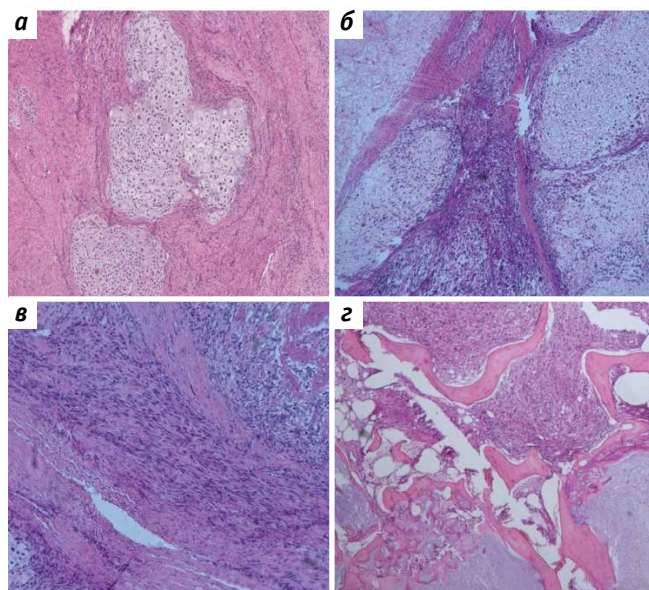


Рис. 8. Гистологические препараты: а — фокусы бифазного строения опухоли. В центре препарата островки хондросаркомы, по периферии — очаги веретеноклеточной саркомы; б — граница 2 компонентов опухоли, дольчатые фокусы хондросаркомы и пограничные с ними очаги недифференцированной плеоморфной саркомы; в — сочетание 2 гистологических компонентов опухоли. В левом нижнем углу — структуры хондросаркомы, в правом верхнем — очаги патологического остеогенеза; з — инфильтративный характер роста опухоли с разрушением предсуществовавших костных структур. Различные поля зрения опухоли бифазного строения: очаги хрящевой дифференцировки, фокусы веретеноклеточного строения и структуры патологического остеогенеза

Fig. 8. Histological specimens: а — foci of biphasic tumor structure. At the center of the specimen, islets of chondrosarcoma; on the periphery, spindle-cell sarcoma lesions; б — border between 2 tumor components, lobular chondrosarcoma foci and adjacent foci of undifferentiated pleiomorphic sarcoma; в — combination of 2 histological tumor components. In the bottom left corner, chondrosarcoma structures; in the top right, lesions of pathological osteogenesis; з — infiltrative character of tumor growth with destruction of pre-existing bone structures. Different fields of view for biphasic structure: foci of cartilaginous differentiation, foci of spindle-cell structure and pathological osteogenesis structures

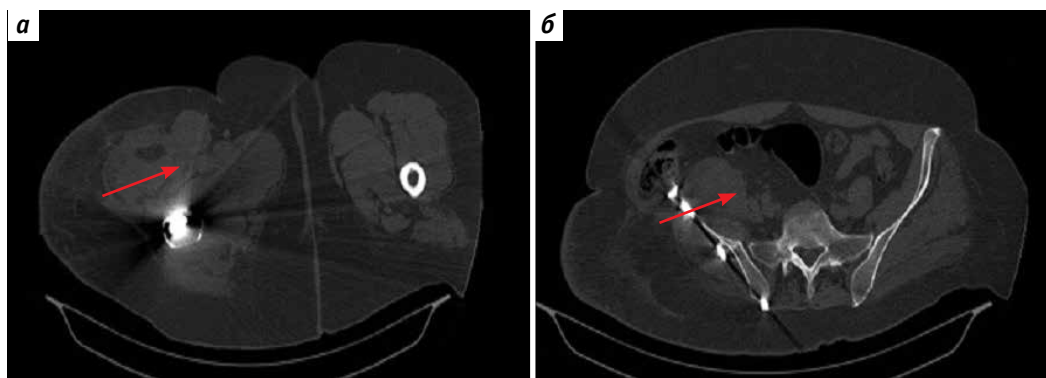


Рис. 9. Рентгеновская компьютерная томография области таза в аксиальной проекции на различных уровнях: а – аксиальная проекция; б – прямая проекция. Рост опухоли вокруг металлоконструкции. Множественные узлы вокруг металлоконструкции (указаны красными стрелками)

Fig. 9. X-ray computed tomography of the pelvis in the axial projection at different levels: а – axial projection; б – frontal projection. Tumor growth around metal structure. Multiple nodes around metal structure (red arrows)

на фоне которых отмечалось дальнейшее прогрессирование. Схема лекарственного лечения изменена: назначены эндоксан + метотрексат. На фоне проводимой терапии наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания, от которого пациентка скончалась через 10 мес после операции.

В данном клиническом наблюдении отмечается диагностическая ошибка морфологической верификации опухоли, в результате чего была выбрана только

хирургическая тактика лечения, характерная для центральных хондросарком в соответствии с предоперационной гистологией (хондросаркома G₂). В случае предоперационной верификации дедифференцированной хондросаркомы пациентке назначена комбинированная терапия, включающая предоперационную химиотерапию с последующей оценкой ее эффективности и выполнением инвалидизирующей операции в объеме межподвздошно-брюшной резекции без реконструкции тазового кольца или межподвздошно-брюшного вычленения с проведением курсов адъювантной химиотерапии.

Обсуждение

Дедифференцированная хондросаркома – редкое новообразование, составляющее примерно 10–15 % центральных хондросарком [1]. Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения [1], это высокозлокачественный вариант хондросаркомы, характеризующийся двухфазной гистологической картиной с областями хондросаркомы высокой степени злокачественности, расположенными рядом с нехондрогенной саркомой низкой степени злокачественности. Дедифференцированный компонент высокой степени злокачественности обычно имеет черты недифференцированной плеоморфной веретеноклеточной саркомы или остеосаркомы [2–5]. Сообщалось о редких случаях гетерологичной рабдомиосаркоматозной, лейомиосаркоматозной и ангиосаркоматозной дифференцировки [2–5].

Прогноз дедифференцированной хондросаркомы неблагоприятный: 5-летняя выживаемость составляет от 7 до 24 % [5]. Широкая или радикальная хирургическая резекция является методом выбора, в то время как химиотерапия и лучевая терапия, по-видимому, не улучшают показатели выживаемости.

У 86 % (23/30) пациентов через 3–9 мес после первоначальной резекции развился локальный рецидив;

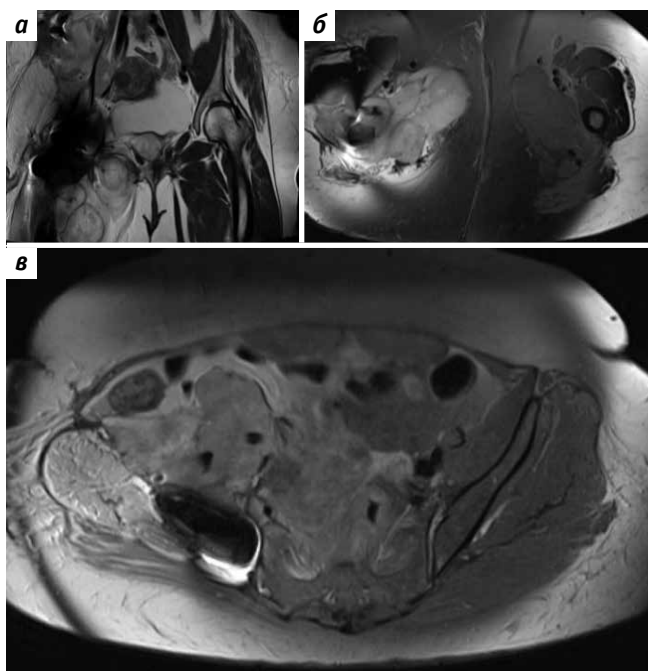


Рис. 10. Магнитно-резонансная томография области таза: а – режим T2, коронарная проекция; б, в – режим PD (аналог жироподавления) в аксиальной проекции на разных уровнях

Fig. 10. Magnetic resonance imaging of the pelvis: а – T2-weighted, coronal projection; б, в – PD mode (fat suppression equivalent) in the axial projection at different levels

метастазы обнаружены у 56 % (17/30) больных. Параллельное секвенирование дедифференцированного компонента показало мутацию в 4-м экзоне гена *IDH1* (в кодоне R132), приводящую к замене аргинина на серин у 6 из 11 пациентов. У 19 больных исследования мутации *IDH1/IDH2* не представлены. Эти данные коррелируют с результатами недавних работ, показывающими, что мутации генов *IDH1* и *IDH2* наблюдаются примерно у 50 % пациентов с центральной и дедифференцированной хондросаркомами [10, 22]. Результаты исследования экспрессии PD-L1 подтверждают наличие опухолеассоциированного иммунного микроокружения в ткани хондросаркомы. Данный факт подлежит дальнейшему изучению.

Заключение

Стандартом лечения хондросаркомы остается радикальная хирургическая резекция, эффективность лучевой и химиотерапии ограничена, но чрезвычайно важна при дедифференцированном варианте заболевания. Данные обстоятельства привели к использованию иммунотерапии опухолей, нацеленной на поиск потенциального применения иммунного ответа для

распознавания и гибели клеток различных злокачественных новообразований, в том числе дедифференцированной хондросаркомы [3].

Несмотря на то, что препараты против PD-1/PD-L1 были одобрены и эффективно применяются при лечении многих злокачественных новообразований, возможность использования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при дедифференцированной хондросаркоме остается до конца не определенной. Ограниченность сведений связана с оценкой малого количества наблюдений. Детальное исследование поможет выявить перспективность применения иммунотерапии в этой группе пациентов как дополнительной опции лечения. Кроме того, неизвестна роль компонентов опухолевой стромы, в частности макрофагов, на течение и прогноз сарком костей. В связи с этим перспективным направлением исследований является определение значения макрофагов, ассоциированных с опухолью, а также опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов как проопухолевых факторов и биомаркеров, влияющих на клинико-морфологические характеристики различных онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Inwards C., Hogendorn P.C.W. Dedifferentiated chondrosarcoma. In: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Ed. by C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendorn, F. Mertens. IARC Press, Lyon, 2002. Pp. 388–389.
- Bovée J.V., Cleton-Jansen A.M., Rosenberg C. et al. Molecular genetic characterization of both components of a dedifferentiated chondrosarcoma, with implication for its histogenesis. *J Pathol* 1999;189(4):454–62. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199912)189:4<454::AID-PATH467>3.0.CO;2-N
- Ropke M., Boltze C., Neumann H.W. et al. Genetic and epigenetic alterations in tumor progression in a dedifferentiated chondrosarcoma. *Pathol Res Pract* 2003;199(6):437–44. DOI: 10.1078/0344-0338-00443
- Amary M.F., Bacs K., Maggiani F. et al. *IDH1* and *IDH2* mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumors. *J Pathol* 2011;224(3):334–43. DOI: 10.1002/path.2913
- Vigorita V.J. Orthopaedic Pathology, Lippincott Williams and Wilkins, 2008. Pp. 421–422.
- Radhi J.M., Loewy J. Dedifferentiated chondrosarcoma with features of telangiectatic osteosarcoma. *Pathology* 1999;31(4):428–30. DOI: 10.1080/003130299104873
- Cross W., Lyskjær I., Leslyes T. et al. A genetic model for central chondrosarcoma evolution correlates with patient outcome. *Genome Med* 2022;14(1):99. DOI: 10.1186/s13073-022-01084-0
- Zhu G.G., Nafa K., Agaram N. et al. Genomic profiling identifies association of *IDH1/IDH2* mutation with longer relapse-free and metastasis-free survival in high-grade chondrosarcoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(2):419–27. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4212
- Staals E.L., Bacchini P., Bertoni F. Dedifferentiated central chondrosarcoma. *Cancer* 2006;106(12):2682–91. DOI: 10.1002/cncr.21936
- Yan H., Parsons D.W., Jin G. et al. *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:765–73. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710
- Richert I., Gomez-Bouchet A., Du Bouexic De Pinieux G. et al. The immune landscape of chondrosarcoma – potential for therapeutic targeting of CSFR1+ macrophages. *Elsevier. J Bone Oncol* 2019;20:100271. DOI: 10.1016/j.jbo.2019.100271
- Aigner T., Unni K.K. Is dedifferentiated chondrosarcoma a 'de-differentiated' chondrosarcoma? *J Pathol* 1999;189(4):445–7. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199912)189:4<445::AID-PATH468>3.0.CO;2-M
- Bridge J.A., DeBoer J., Travis J. et al. Simultaneous interphase cytogenetic analysis and fluorescence immunophenotyping of dedifferentiated chondrosarcoma. Implications for histopathogenesis. *Am J Pathol* 1994;144(2):215–20.
- Sakamoto A., Oda Y., Adachi T. et al. H-ras oncogene mutation in dedifferentiated chondrosarcoma: polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *Mod Pathol* 2001;14(4):343–9. DOI: 10.1038/modpathol.3880313
- O'Malley D.P., Opheim K.E., Barry T.S. et al. Chromosomal changes in a dedifferentiated chondrosarcoma: a case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;124(2):105–11. DOI: 10.1016/S0165-4608(00)00335-6
- Dickey I.D., Rose P.S., Fuchs B. et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(11):2412–8.
- Nota S.P.F.T., Al-Sukaini A., Patel S.S. et al. HLA, and Immune Checkpoint Expression in Conventional High-Grade and Dedifferentiated Chondrosarcoma and Poor Clinical Course of the Disease. *Front Oncol* 2021;11:598001. DOI: 10.3389/fonc.2021.598001

18. Huvo G.H. Bone tumors diagnosis, treatment and prognosis. 3rd ed. Philadelphia: WB, Saunders, 1995.
19. Wold L.E., Unni K.K., Sim F.H. et al. Atlas of orthopedic pathology. 3rd edn. Saunders, 2008. Pp. 313–318.
20. Huvo A.G. Surgical pathology of bone sarcomas. World J Surg 1988;12(3):284–98. DOI: 10.1007/BF01655660
21. Pring M.E., Weber K.L., Unni K.K., Sim F.H. Chondrosarcoma of the pel-vis. A review of sixty-four cases. J Bone Joint Surg Am 2001;83(11):1630–42.
22. Lucas C.G., Grenert J.P., Horvai A. Targeted next-generation sequencing identifies molecular and genetic events in dedifferentiated chondrosarcoma. Arch Pathol Lab Med 2021;145(8):1009–17. DOI: 10.5858/arpa.2020-0379-OA

Вклад авторов

Е.В. Козлова: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
И.В. Булычева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
А.В. Федорова: сбор и обработка материала, редактирование;
Е.А. Сушенцов: статистическая обработка данных;
О.В. Ковалева, Н.Е. Кушлинский: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование.

Authors' contribution

E.V. Kozlova: collection and processing of material, article writing;
I.V. Bulycheva: development of the concept and design of the study, collection and processing of the material, article writing;
A.V. Fedorova: collection and processing of material, editing;
E.A. Sushentsov: statistical data processing;
O.V. Kovaleva, N.E. Kushlinskii: development of the concept and design of the study, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Булычева / I.V. Bulycheva: <https://orcid.org/0000-0001-7592-4249>
А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-4516-3255>
Е.А. Сушенцов / E.A. Sushentsov: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>
О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>
Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 20.12.2022. **Принята к публикации:** 02.02.2023.

Article submitted: 20.12.2022. **Accepted for publication:** 02.02.2023.

Эффективность и безопасность длительной и непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли кости

А.А. Тарарыкова¹, А.А. Феденко², Э.Р. Мусаев³, А.К. Валиев¹, К.А. Борзов¹, Е.А. Сушенцов¹, Д.И. Софронов¹, А.В. Соколовский¹, К.А. Дзампаев⁴

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

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

³ГБУЗ «Московская государственная онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская обл., Красногорский р-н, п/о Степановское, пос. Истра, 27;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Анастасия Алексеевна Тарарыкова anastasiatararykova@gmail.com

Введение. Гигантоклеточная опухоль кости является относительно редким местно-агрессивным остеолитическим образованием костей скелета неопределенного характера течения: частота рецидивов достигает 70 %, а отдаленные метастазы развиваются в 2–6 % случаев. В настоящее время применение деносумаба является терапией выбора для пациентов с нерезектабельным или распространенным заболеванием. Однако эффективность, продолжительность, схема введения и прежде всего безопасность непрерывного введения этого препарата до сих пор не установлены.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной гигантоклеточной опухоли кости или метастатическом поражении, в том числе с переходом на терапию 1 раз в 3 мес.

Материалы и методы. В исследование в период с 2005 по 2020 г. включены 40 пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Средний возраст больных составил $33,6 \pm 13,1$ года (18–64 года), соотношение женщин и мужчин – около 2,1 : 1. Наиболее часто опухоль локализовалась в длинных костях нижних конечностей (22,5 %), крестце (22,5 %), длинных костях верхних конечностей (17,5 %), позвоночнике (17,5 %), тазе (10%) и других областях. Анатомически сложные локализации встречались в 70 % случаев, из них первичные опухоли – в 27,5 %. У 37,5 % пациентов наблюдались метастазы в легкие. Для оценки эффекта лечения каждые 3 мес в течение первых 2–3 лет, а затем 1 раз в 6 мес выполняли компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию контрольной зоны. Терапия деносумабом проводилась по схеме: 120 мг подкожно в 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни 1-го месяца и далее 1 раз в 28 дней. После 2 лет ежемесячного лечения и подтвержденной стабилизации заболевания назначалась поддерживающая терапия 1 раз в 3 мес. Все пациенты ежедневно дополнительно получали кальций и витамин D.

Результаты. Средний срок наблюдения составил $52,8 \pm 41,3$ мес (3–219 мес). Среднее количество инъекций деносумаба было равно 25 ± 16 (4–85). Стабилизация эффекта на основании клинко-рентгенологических данных наступала в среднем через 12 ± 8 (4–32) инъекций. Гипокальциемия зарегистрирована в 1 (2,5 %) случае. Отмечалось значительное улучшение состояния по шкале Карновского, визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и Watkins ($p < 0,001$). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 70,1 % (95 % доверительный интервал 55,7–88,0), медиана не достигнута. Прогрессирование заболевания наблюдалось только в подгруппах нарушения введения деносумаба или его отмены (32,5 %). Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в этих подгруппах составила 10 % (95 % доверительный интервал 15,5–64,1). В подгруппе непрерывного введения деносумаба, в том числе с переходом на поддерживающую терапию, признаков прогрессирования не выявлено.

Заключение. В исследовании впервые продемонстрированы безопасность и эффективность непрерывного применения деносумаба при нерезектабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли, в том числе при поддерживающей терапии 1 раз в 3 мес. Однако необходимы дальнейшие исследования с целью наблюдения за долгосрочной эффективностью и безопасностью данного препарата.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль, деносумаб, опухоль кости, непрерывная терапия, поддерживающая терапия, гипокальциемия, нерезектабельная опухоль кости

Для цитирования: Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Эффективность и безопасность длительной и непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):57–65. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-57-65

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF CONTINUOUS DENOSUMAB FOR UNRESECTABLE OR ADVANCED GIANT CELL TUMOR

A.A. Tararykova¹, A.A. Fedenko², E.R. Musaev³, A.K. Valiev¹, K.A. Borzov¹, E.A. Sushentcov¹, D.I. Sofronov¹, A.V. Sokolovskii¹, K.A. Dzampayev⁴

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

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

³Moscow Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Department of Health, 27, Istra, p/o Stepanovskoe, Krasnogorskiy Region, Moskovskaya oblast', 143423, Russia;

⁴People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Anastasia Alekseevna Tararykova anastasiatararykova@gmail.com

Introduction. Giant cell tumor of bone is a relatively rare, locally aggressive osteolytic skeletal neoplasm with uncertain behavior: recurrence rates up to 70 % and distant metastases occur 2–6 % of cases. Nowadays denosumab is the choice of therapy for patients with unresectable or advanced disease. However, the efficiency, duration or administration and most of all safety of continuous denosumab are not established.

Materials and methods. Forty advanced or unresectable giant cell tumor cases were observed from 2005 till 2020 in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The average age of pts was $33,6 \pm 13,1$ years (18–64), and the women and men ratio was about 2,1 : 1. The most commonly affected sites were long bones of the lower extremities (22,5 %), sacrum (22,5 %), long bones of the upper extremities (17,5 %), spine (17,5 %), pelvis (10 %) and others. 70 % of cases were anatomically compounded due to tumor localization and 27,5 % of cases were primary disease. 37,5 % of cases were with pulmonary metastases. Patients underwent computed tomography / magnetic resonance imaging every 3 months during the first three years and then once every six months. Patient received subcutaneous denosumab 120 mg every 4 weeks with a loading dose of 120 mg subcutaneous on study days 8 and 15. After 2 years monthly therapy and confirmed stabilization effect patient then received maintenance therapy: once in three months injection. All patients received daily calcium and vitamin D supplement.

Results. Median follow-up was $52,8 \pm 41,3$ months (3–219 months). The average denosumab injections were 25 ± 16 (4–85). Clinical and radiographically stabilization of the effect occurred on average at 12 ± 8 (4–32) injections. Hypocalcemia was registered in one case (2,5 %). There was significant improvement of Karnofsky scale, Visual analogue scale (VAS) and Watkins scale ($p < 0.001$). 5-year progression-free survival for was 70.1 % (95 % confidence interval 55.7–88.0), the median was not reached. Progression of disease was observed only in subgroup with violations in denosumab administration or its cancellation (32,5 %). 3-year progression-free survival in subgroup with violations in denosumab administration or its cancellation was 10 % (95 % confidence interval 15.5–64.1). In subgroup with continuous denosumab and once in three months injection after 2 years monthly therapy there was no signs of progression.

Conclusions. In this study we showed evidence of safety and effectiveness of continuous denosumab for unresectable or advanced giant cell tumor even with once in three months injection therapy. Denosumab for advanced giant cell tumor of bone became a choice of treatment, but we need further investigation for observation long term denosumab effectiveness and complications.

Keywords: giant cell tumor, denosumab, bone tumor, continuous therapy, maintenance therapy, hypocalcemia, unresectable bone tumor

For citation: Tararykova A.A., Fedenko A.A., Musaev E.R. et al. Safety and effectiveness of continuous denosumab for unresectable or advanced giant cell tumor. Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2023;15(1):57–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-57-65

Введение

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) представляет собой доброкачественное новообразование, которое имеет местно-агрессивный характер и вызывает деструкцию костей. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г., это заболевание относится к опухолям неопределенного характера, однако ввиду его характерного течения применяется тактика

лечения, использующаяся при доброкачественном процессе, т. е. не требующая, например, применения высокодозной химиотерапии, как при остеосаркомах [1]. Тем не менее ГКО обладает низким метастатическим потенциалом (до 3–5 %), но в 5–10 % случаев происходит ее злокачественная трансформация в остеосаркому, злокачественную фиброгистиоцитому или фибросаркому, что значительно ухудшает прогноз заболевания [1].

Существуют разные подходы в лечении ГКО, но хирургическое вмешательство является предпочтительным [2]. В 50 % случаев, а по некоторым литературным источникам — в 50–70 % случаев, после оперативного лечения наблюдается рецидив заболевания, а частые и более обширные операции по поводу очередного рецидива могут значительно ухудшить качество жизни пациентов и даже привести к инвалидизации [3].

Деносумаб, первоначально использовавшийся для лечения и профилактики остеопороза, оказался высокоэффективным при ГКО и в настоящее время является единственным препаратом, рекомендованным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) для лечения ГКО кости [4]. Основой для регистрации нового показания к применению этого лекарственного средства стали результаты 2 клинических исследований II фазы с участием 282 пациентов с неоперабельной ГКО, а также тех, у кого в результате операции могли возникнуть серьезные осложнения [5]. Согласно представленным данным, у 25,1 % больных опухоль уменьшилась в среднем через 3 мес после начала лечения. Однако до сих пор остаются открытыми вопросы о долгосрочном наблюдении эффективности данного препарата в случае неоперабельного рецидива заболевания, графика введения препарата и

его безопасности при непрерывной терапии. В данном исследовании представлены результаты длительного лечения и наблюдения пациентов с неоперабельной и/или распространенной ГКО кости деносумабом на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной гигантоклеточной опухоли кости или метастатическом поражении, в том числе с переходом на терапию 1 раз в 3 мес.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, которым в связи с распространенностью заболевания назначалась длительная терапия деносумабом. Группа больных набрана в основном проспективно в период с 2013 по 2020 г. Всего в нее вошли 40 пациентов с нерезектабельной ГКО кости или метастазами заболевания. Средний возраст больных составил $33,6 \pm 13,1$ года (от 18 до 64 лет), соотношение мужчин и женщин — 1 : 2,1 (13 мужчин, 27 женщин). Распределение пациентов в зависимости от локализации заболевания представлено в табл. 1.

В основном (70 % случаев, 28/40) в исследовательскую группу вошли пациенты с анатомически сложными локализациями заболевания, например, с расположением в крестце, костях таза или позвоночнике. Патологические переломы наблюдались в 17,5 % (7/40) случаев.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации заболевания

Table 1. Distribution of patients depending on the disease localization

Локализация Localization	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Длинные трубчатые кости нижних конечностей Long tubular bones of the lower extremities	9 (22,5)
Крестец Sacrum	9 (22,5)
Длинные трубчатые кости верхних конечностей Long tubular bones of the upper limbs	7 (17,5)
Позвоночник Spine	7 (17,5)
Кости таза Pelvic	4 (10,0)
Губчатые кости нижних конечностей Spongy bones of the lower extremities	2 (5,0)
Короткие трубчатые кости верхних конечностей Short tubular bones of the upper limbs	1 (2,5)
Кости черепа Skull	1 (2,5)
<i>Всего</i>	<i>40 (100)</i>

Первичная ГКО кости наблюдалась у 27,5 % (11/40) пациентов. У оставшейся части больных в основном было предшествующее хирургическое лечение (96,6 % случаев, 28/29), из них в 50 % (14/28) случаев по месту жительства было выполнено >1 операции. В основном (60,7 % случаев, 17/28) объем 1-й операции был нерадикальным. Медиана времени до развития рецидива заболевания после хирургического лечения, выполненного не в профильном центре, составила 6 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,9–8,1).

В исследование вошли 37,5 % (15/40) пациентов с метастазами в легкие; во всех случаях ранее было проведено хирургическое лечение. Медиана времени до развития метастазов заболевания у этих больных составила 10 мес (95 % ДИ 1,5–18,5). При этом диагноз «злокачественная ГКО» не был поставлен ни в одном случае. У оставшихся 62,5 % (25/40) пациентов опухоль была местно-распространенной и нерезектабельной, и в большинстве случаев (56 %, 14/25) предшествующее лечение не проводилось. Распределение больных по стадиям заболевания, согласно классификации Campanacci, было следующим: ГКО II стадии наблюдалась в 12,5 % (5/40) случаев, III стадии – в 87,5 % (35/40). Заболевание I стадии выявлено не было.

Для подтверждения диагноза проводили биопсию опухоли. Материал мог быть получен по месту жительства пациента, но обязательно пересматривался в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Всем больным при первичном обращении и последующем наблюдении на фоне терапии деносумабом выполняли компьютерную (КТ) и/или магнитно-резонансную (МРТ) томографию области первичного/контрольного очага и КТ и/или рентгенологическое исследование органов грудной клетки в зависимости от причины назначения терапии. Исследование проводили 1 раз в 3 мес в течение первых 2–3 лет, далее – 1 раз в 6 мес.

Во всех случаях стадия заболевания была определена по классификации Campanacci, в основе которой лежат данные КТ и МРТ, полученные при первичном обращении пациента, и результаты макроскопического описания послеоперационного материала, если в анамнезе было хирургическое лечение. У 62,7 % больных выявлено заболевание III стадии, у 34,6 % – II стадии и у 2 % – I стадии. В 23,7 % случаев в анамнезе было предшествующее лечение, в основном хирургическое (91,4 %), а также лучевая и лекарственная терапия.

Лечение включало назначение терапии деносумабом в дозе 120 мг подкожно в 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни первого месяца, далее – 1 раз в 28 дней. При продолжительности терапии >2 лет и стабилизации эффекта по данным клинического осмотра и результатам инструментальных исследований в связи с большим риском развития осложнений, ассоциированных с длительной

терапией, пациентам назначалась поддерживающая терапия деносумабом в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 3 мес.

Степень клинических проявлений заболевания и общее состояние пациентов при первичном осмотре и последующем наблюдении оценивали по шкале Карновского, визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) и шкале Watkins. Для определения безопасности лекарственной терапии использовали «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» версии 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). При биохимическом анализе крови оценивали уровень кальция. Согласно рекомендациям Международного общества по поддерживающей терапии (The Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC), Международного сообщества по опухолям полости рта (International Society of Oral Oncology, ISOO), Американского сообщества клинических онкологов (The American Society of Clinical Oncology, ASCO), до назначения терапии деносумабом с пациентами проводили беседу о важности гигиены полости рта и регулярных стоматологических осмотров. Больным были настоятельно рекомендованы систематический ежедневный уход за полостью рта во время приема деносумаба и профилактическое стоматологическое лечение перед началом терапии. Пациенты были проинструктированы о необходимости незамедлительного сообщения о любой боли в полости рта, отеке или обнажении кости. В случае подтверждения развития остеонекроза челюсти по данным клинического осмотра, заключения стоматолога или рентгенологического исследования челюстно-лицевого аппарата терапия деносумабом откладывалась до разрешения осложнения, в среднем на 21–28 дней. Всем пациентам был назначен ежедневный профилактический прием препаратов кальция (1000 мг) и витамина D (400 МЕ).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Среднее время наблюдения в исследовании составило $52,8 \pm 41,3$ мес (от 3 до 219 мес), среднее количество введений деносумаба – 25 ± 16 (от 4 до 85). Стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем на $12\text{-м} \pm 8$ введении (от 4 до 32 введений). Стабилизация заболевания по критериям ответа солидных опухолей на лечение 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) в среднем достигнута на $7\text{-м} \pm 1$ введении. Среднее время наблюдения составило $30,6 \pm 22,6$ мес (от 3 до 84 мес), а 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 70,1 % (95 % ДИ 55,7–88,0), медиана не достигнута (рис. 1). Среднее время до прогрессирования заболевания оказалось равным 21 ± 8 мес (от 11 до 41 мес).

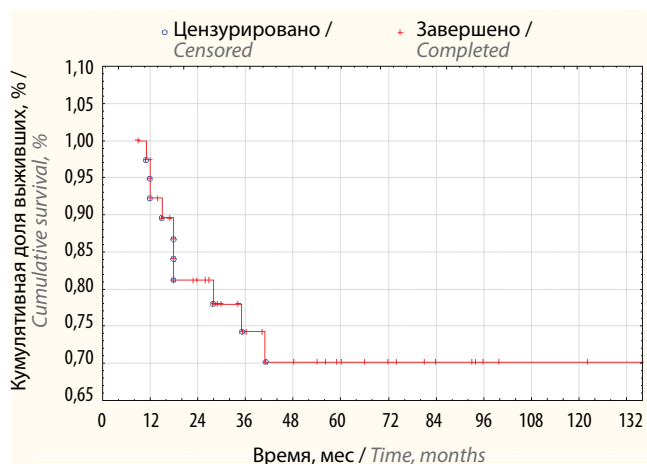


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с гигантоклеточной опухолью кости

Fig. 1. Progression-free survival in patients with giant cell tumor of bone

В 32,5 % (13/40) случаев наблюдалось нарушение в протоколе введения препарата или его отмена, из них в 69,2 % (9/13) случаев в интервале >6 мес выявлена отрицательная клиническая и рентгенологическая динамика, в связи с чем терапия деносумабом была возобновлена. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в подгруппе нарушений введения деносумаба или отмены составила 10 % (95 % ДИ 15,5–64,1) (рис. 2), медиана выживаемости до прогрессирования — 18 мес.

На фоне продолжающегося лечения деносумабом в течение всего периода наблюдения не было обнаружено признаков прогрессирования заболевания в виде продолженного роста или появления новых очагов. Согласно критериям RECIST 1.1, во всех случаях наблюдалась положительная динамика в рамках стабилизации заболевания, уменьшение размеров опухоли не превышало 30 %. Таким образом, контроль за ростом опухоли при непрерывной терапии деносумабом неоперабельной ГКО кости и/или метастазов заболевания, в том числе при поддерживающей терапии, составил 100 %.

В 22,5 % (9/40) случаев пациентам, получавшим терапию >2 лет, далее назначалась поддерживающая терапия по схеме: 1 раз в 3 мес. Отрицательной динамики на фоне такой терапии выявлено не было. При этом данное лечение в основном (в 77,7 % случаев, 7/9) получали пациенты с анатомически сложной локализацией заболевания (в основном с поражением

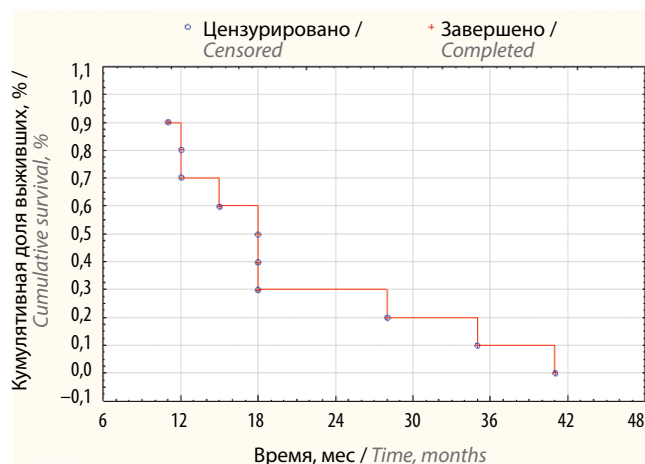


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в подгруппах нарушения введения и отмены деносумаба

Fig. 2. Progression-free survival in the subgroup with violation of the introduction and withdrawal of denosumab

осевого скелета и крестца) и в 22,2 % (2/9) — при метастазах в легкие.

В исследовании зарегистрированы 2 (5 %, 2/40) случая смерти. В 1 случае был местно-распространенный рецидив опухоли в крестце, в другом — метастазы в легкие. Пятилетняя общая выживаемость составила $98,9 \pm 0,7$ %, медиана не достигнута.

Ни у кого из 40 пациентов не выявлен остеонекроз нижней челюсти. Гипокальциемия зарегистрирована в 1 (2,5 %, 1/40) случае, а длительность терапии деносумабом составила 36 введений. Других осложнений или жалоб на фоне лечения не отмечалось.

При первичном осмотре до начала терапии деносумабом статус пациентов был оценен по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins. Следующая оценка состояния больных проводилась при контрольных обследованиях и визите, лучшие результаты фиксировались. Клинические результаты лечения (оценка состояния по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins) представлены в табл. 2. На фоне лечения у пациентов отмечены значительное снижение болевого синдрома и улучшение общего состояния по шкале Карновского ($p < 0,001$).

Как при однофакторном, так и при многофакторном анализе выявлено, что на факт появления метастазов ГКО кости влияют анатомически сложная локализация заболевания (в верхних, нижних конечностях и осевом скелете), а также нерадикальный объем операции в анамнезе ($p < 0,05$). Однофакторный и многофакторный анализы факта развития метастазов ГКО кости представлены в табл. 3.

Таблица 3. Однофакторный и многофакторный анализы факта появления метастазов заболевания**Table 3.** Univariate and multivariate analysis of the metastasis's occurrence

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio
Анатомически сложная локализация Anatomically complicated location	0,00007	23,0	0,0002	16,093
Первичное заболевание Primary disease	0,00036	12,49	0,00074	28,651
Возраст Age	0,4128	1,7142	0,8567	10,4366
Стадия заболевания (по классификации Campanacci) Disease stage (per Campanacci)	0,5852	0,6153	0,7124	0,2881
Патологический перелом Pathological fracture	0,19045	0,24444	0,2781	0,333334
Пол Sex	0,10567	0,18519	0,25886	0,636463
Локализация: Location:				
верхняя конечность upper limb	0,0537	0,481482	0,00132	3,66678
нижняя конечность lower limb	0,003912	28,123	0,00156	16,541
осевой скелет axial skeleton	0,00536	0,06667	0,001489	0,4265
Объем первой операции в анамнезе Volume of the first operation in the anamnesis	0,003954	27,896	0,00286	5,78932

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. Statistically significant differences are highlighted in bold.

Обсуждение

Гигантоклеточная опухоль кости обладает низким метастатическим потенциалом, в редких случаях (у 2–3 % пациентов) выявляются метастазы, в основном в легкие [6]. Метастатическое поражение чаще возникает при ГКО позвонков, что, скорее всего, связано с более высокой частотой развития местного рецидива. В целом метастазы в легкие при ГКО по своей сути неравнозначны метастазам при других солидных опухолях, таких как, например, саркома. Для большинства пациентов с метастазами ГКО в легкие клиническое течение заболевания соответствует доброкачественному характеру опухоли; такое метастатическое поражение рассматривают как доброкачественную имплантацию опухоли в легкие [6–9]. Однако в небольшом числе случаев метастазы в легкие приводят к смерти [3, 10]. По данным последних работ, общая выживаемость больных с метастазами ГКО в легкие в течение 6,9 года составила 86,9 % (95 % ДИ 78,0–94,2) [8, 11].

В представленном исследовании показаны результаты длительного контроля роста опухоли, который, согласно критериям RECIST 1.1, при непрерывной терапии и среднем времени наблюдения $30,6 \pm 22,6$ мес составил 100 %. Подтверждается клиническая эффективность деносумаба: наблюдаются снижение болевого синдрома по шкалам ВАШ и Watkins и улучшение общего состояния пациентов по шкале Карновского ($p < 0,001$). Выявлено, что 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 70,1 % (95 % ДИ 55,7–88,0), однако прогрессирование выявлено только в случаях нарушения протокола введения препарата или отмены терапии.

В исследовании II фазы (D. Thomas и соавт.) с участием 37 пациентов с рецидивом неоперабельной ГКО кости (в том числе 9 пациентов с метастазами в легкие) в 86 % случаев (95 % ДИ 70–95 %) отмечен объективный ответ на терапию, который определялся как элиминация ≥ 90 % гигантских клеток при гистологической

оценке материала биопсии (или операционного материала, если хирургическое вмешательство все же было выполнено) или отсутствие признаков рентгенологического прогрессирования контрольного очага до 25 нед наблюдения [4]. Результаты исследования D. Thomas и соавт. несколько лучше, что может быть связано с выбранной оценкой эффективности, без учета степени элиминации гигантских клеток. В своей работе авторы, помимо анализа эффекта по критериям RECIST 1.1. и Choi, также оценивали снижение метаболической активности опухоли на основе данных позитронной эмиссионной томографии, не исключая, что существующих в настоящее время методов оценки может быть недостаточно.

В настоящем исследовании выявлено, что при интервалах в терапии деносумабом >6 мес или отмене лечения в 69,2 % случаев наблюдалось прогрессирование заболевания в виде продолженного роста опухоли. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в подгруппе нарушения введения или отмены препарата составила 10 % (95 % ДИ 15,5–64,1), медиана выживаемости без прогрессирования — 18 мес. Поэтому в данной работе для пациентов с нерезектабельной ГКО кости и/или метастазами заболевания рекомендована непрерывная терапия деносумабом с переходом на поддерживающую терапию.

В работе E. Palmerini и соавт. было показано, что в среднем через 8 мес (от 7 до 15 мес) после прекращения введения деносумаба у 40 % пациентов с ГКО наблюдалось прогрессирование заболевания [12]. Согласно данным S. Chawla и соавт., у 26 % неоперабельных больных после отмены лечения отмечались рецидив или прогрессирование заболевания [13]. Авторы рекомендовали использовать сниженную дозу или менее частое введение деносумаба для контроля роста опухоли у пациентов с нерезектабельными ГКО. В настоящей работе отрицательной клинической или рентгенологической картины на поддерживающей терапии 1 раз в 3 мес отмечено не было.

В ходе проведения исследования стало явным несоответствие между стабилизацией заболевания и продолжающимся положительным рентгенологическим эффектом, который в среднем после стабилизации заболевания по RECIST 1.1 наблюдался еще в 2 контрольных обследованиях. Стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем на 12-м $\pm$ 8 (от 4 до 32) введении. Стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1 в среднем достигнута на 7-м $\pm$ 1 введении. Такие результаты подтверждают необходимость создания или модификации критериев оценки эффективности остеомодулирующей терапии для костных опухолей.

Поскольку в 77,7 % случаев поддерживающую терапию деносумабом 1 раз в 3 мес получали пациенты с нерезектабельной опухолью и анатомически сложной локализацией заболевания (в осевом скелете, крестце), а в 22,2 % случаев — с метастазами в легкие, результа-

ты настоящего исследования подтверждают данные о возможности длительного контроля над заболеванием у больных, которым назначено лечение в ограниченных вариантах.

В ходе исследования при среднем количестве введенный деносумаба 25 ± 16 (от 4 до 85) отмечен 1 (2,5 %) случай гипокальциемии; других отклонений не выявлено. В работе S. Chawla и соавт. (2019) при наблюдении в среднем в течение 58,1 мес нежелательные явления при лечении деносумабом больных с ГКО кости встречались редко (<5 % случаев) и включали гипофосфатемию, остеонекроз челюсти, гипокальциемию и перелом бедренной кости, что соответствует полученным нами результатам [13]. Случаев злокачественной трансформации опухоли на фоне длительной терапии деносумабом в настоящем исследовании выявлено не было, тогда как в мировой литературе описаны отдельные клинические наблюдения [14]. Однако до сих пор неясно, существует ли определенная связь между приемом деносумаба и злокачественной трансформацией ГКО.

В исследование включены 15 (37,5 %) пациентов с метастазами в легкие и предшествующим лечением. Пятилетняя общая выживаемость больных составила $98,9 \pm 0,7$ %, медиана не достигнута, что подтверждает доброкачественное течение заболевания, несмотря на его распространенность. По данным последних работ, общая выживаемость пациентов с метастазами ГКО в легкие в течение 6,9 года составила 86,9 % (95 % ДИ 78,0–94,2) [8, 11].

В настоящем исследовании выявлены факторы, предрасполагающие к развитию метастазов в легкие. Помимо подтверждения данных литературы о влиянии нерадикальной операции в анамнезе на возникновение метастатического поражения легких было выявлено, что наибольшее значение имеет анатомически сложная локализация заболевания (метастазы чаще развиваются при локализации опухоли в верхних конечностях по сравнению с локализацией в нижних конечностях и осевом скелете ($p < 0,05$)), тогда как стадия заболевания по классификации Samraпасси не влияет на развитие метастазов. С учетом полученных результатов стоит задуматься о пересмотре или разработке новой классификации заболевания.

Согласно данным большинства ретроспективных исследований, в основном метастазы в легкие сопровождаются местным рецидивом [15, 16]. В исследовании M. Rosario и соавт. в 80 % случаев появлению метастатического поражения предшествовал местный рецидив [15]. В работе S. Viswanathan и N.A. Jambhekar, опубликованной в 2010 г., в 54 % случаев зарегистрирован местный рецидив заболевания до или в момент появления метастазов [9]. Факторами риска развития метастазов в легкие при ГКО, по данным других исследований, могут быть молодой возраст на момент постановки диагноза (в среднем 25 лет), заболевание

III стадии по классификации Campanacci или Enneking, частота рецидивов в анамнезе и локализация опухоли или поражения в осевом скелете [17].

Мнения относительно тактики лечения метастазов в легкие разделились. Одна часть медицинского сообщества считает, что для пациентов с резектабельными метастазами предпочтительно их удаление в связи с высоким риском развития клинически значимых и обусловленных опухолью симптомов, таких как болевой синдром, коллапс легких, обструкция бронхов, кровохарканье и в конечном счете смерть пациента [3, 9]. Прогноз заболевания при радикальном удалении очагов благоприятный, однако он пока продолжает изучаться [3, 9, 16, 18, 19]. Другая часть медицинского сообщества с учетом доброкачественного характера заболевания предлагает использовать динамическое наблюдение с возможным рассмотрением хирургического вмешательства по клиническим показаниям. Течение заболевания и его исход у пациентов с метастазами ГКО в легкие в целом соответствуют доброкачественному характеру опухоли. Также в литературе описан спонтанный регресс легочных метастазов [7, 16].

Заключение

В настоящее время в связи с нерезектабельностью как первичной ГКО, так и ее метастазов, а также высоким риском развития осложнений и ухудшения качества жизни пациентов предпочтительным выбором лечения является терапия деносумабом (вместо химиотерапии или терапии интерфероном) [12, 13, 20]. Исключения составляют злокачественные трансформации ГКО, которые требуют более агрессивного подхода в лечении за счет веретенноклеточного (саркоматозного) компонента.

В связи с продолжающимися в настоящее время исследованиями, посвященными применению деносумаба при ГКО кости, первые ответы на вопросы о долгосрочной безопасности и эффективности длительной непрерывной терапии этим препаратом, его оптимальной поддерживающей дозе и графике введения только начинают появляться. Важны объединение и кооперация специализированных онкологических, ортопедических и нейрохирургических центров для получения не только большего объема, но и лучшего качества данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kallen M.E., Hornick J.L. The 2020 WHO Classification. *Am J Surg Pathol* 2021;45(1):1–23. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552
- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;4:3–10. Aliyev M.D., Sushentsov E.A. Oncoorthopedics today. *Sarkomy kostey, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2012;4:3–10. (in Russ.).
- Balke M., Ahrens H., Streithuer A. et al. Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(1):149–58. DOI: 10.1007/s00432-008-0427-x
- Thomas D., Henshaw R., Skubitz K. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11(3):275–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3
- Chawla S., Henshaw R., Seeger L. et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: Interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):901–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8
- Donthineni R., Boriani L., Ofluoglu O., Bandiera S. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine. *Int Orthop* 2009;33(2):497–501. DOI: 10.1007/s00264-008-0560-9
- Dominkus M., Ruggieri P., Bertoni F. et al. Histologically verified lung metastases in benign giant cell tumours – 14 cases from a single institution. *Int Orthop* 2006;30(6):499–504. DOI: 10.1007/s00264-006-0204-x
- Yang Y., Huang Z., Niu X. et al. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone. *J Bone Oncol* 2017;7:23–8. DOI: 10.1016/j.jbo.2017.04.001
- Viswanathan S., Jambhekar N.A. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(3):827–33. DOI: 10.1007/s11999-009-0966-8
- Osaka S., Toriyama M., Taira K. et al. Analysis of giant cell tumor of bone with pulmonary metastases. *Clin Orthop Relat Res* 1997;335:253–61.
- Itkin B., Straminsky S., De Ronato G. et al. Prognosis of metastatic giant cell tumor of bone in the pre-denosumab era. A systematic review and a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(7):640–52. DOI: 10.1093/jcco/hyy067
- Palmerini E., Chawla N.S., Ferrari S. et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? *Eur J Cancer* 2017;76:118–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.028
- Chawla S., Blay J.Y., Rutkowski P. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1719–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1
- Li H., Gao J., Gao Y. et al. Denosumab in giant cell tumor of bone: current status and pitfalls. *Front Oncol* 2020;10:1–10. DOI: 10.3389/fonc.2020.580605
- Rosario M., Kim H.S., Yun J.Y., Han I. Surveillance for lung metastasis from giant cell tumor of bone. *J Surg Oncol* 2017;116(7):907–13. DOI: 10.1002/jso.24739
- Siebenrock K.A., Unni K.K., Rock M.G. Giant-cell tumour of bone metastasizing to the lungs a long-term follow-up. *J Bone Joint Surg* 1998;80(1):43–7. DOI: 10.1302/0301-620x.80b1.7875
- Urgery S., Incorporated I., Cell G. et al. Risk factors for pulmonary metastases from. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(5):420–8. DOI: 10.2106/JBJS.N.00678
- Sanjay B.K.S., Kadhi S.M. Giant cell tumour of bone with pulmonary metastases. A report of three cases. *Int Orthop* 1998;22(3):200–4. DOI: 10.1007/s002640050242
- Tubbs W.S., Brown L.A., Beabout J.W. et al. Benign giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases: clinical findings and radiologic appearance of metastases in 13 cases. *AJR* 1992;158(2):331–4. DOI: 10.2214/ajr.158.2.1729794
- Ueda T., Morioka H., Nishida Y. et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26(10):2149–54. DOI: 10.1093/annonc/mdv307

Вклад авторов

А.А. Тарарыкова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.А. Феденко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;

Э.Р. Мусаев, А.К. Валиев: проведение операций, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;

К.А. Борзов, Е.А. Сушенцов, Д.И. Софронов, А.В. Соколовский: проведение операций, сбор и обработка материала;

К.А. Дзампаев: сбор материала.

Authors' contributions

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

A.A. Fedenko: research concept and design, editing;

E.R. Musaev, A.K. Valiev: performing operations, research concept and design, editing;

K.A. Borzov, E.A. Sushentcov, D.I. Sofronov, A.V. Sokolovskii: performing operations, material collection and processing;

K.A. Dzampaev: material collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>

К.А. Борзов / K.A. Borzov: <https://orcid.org/0000-0002-3512-0390>

Е.А. Сушенцов / E.A. Sushentcov: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>

Д.И. Софронов / D.I. Sofronov: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. 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 и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 24.01.2023. **Принята к публикации:** 17.02.2023.

Article submitted: 24.01.2023. **Accepted for publication:** 17.02.2023.

Клинический случай лечения вторичной хондросаркомы кости, развившейся на фоне болезни Олье

М.М. Замилов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, И.А. Шарифгалиев^{1,2}, С.В. Осокин¹, В.С. Чалов¹

¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Марат Мунирович Замилов zamartin@mail.ru

Болезнь Олье представляет собой редкое ненаследственное заболевание костной ткани, характеризующееся появлением множественных доброкачественных опухолей костей – энхондром. Одним из грозных осложнений данной патологии является перерождение опухоли в хондросаркому. На сегодняшний день не существует медикаментозного лечения болезни Олье. Хирургическое вмешательство проводится при ее осложнениях (хондросаркоме, патологическом переломе).

В статье представлен клинический случай лечения хондросаркомы у мужчины 42 лет, развившейся на фоне болезни Олье, которая была выявлена у пациента в возрасте 8 лет. С 2021 г. он отмечает интенсивный рост опухоли правой стопы и левой голени. В августе 2022 г. пациент обратился в Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан. По данным обследования установлена синхронная малигнизация энхондром правой стопы и левой голени, что подтверждено гистологическим исследованием. С учетом распространенности опухоли проведено хирургическое лечение. Продолжается наблюдение за другими очагами энхондрома.

Ключевые слова: болезнь Олье, энхондроматоз, хондросаркома

Для цитирования: Замилов М.М., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. и др. Клинический случай лечения вторичной хондросаркомы кости, развившейся на фоне болезни Олье. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):66–71. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-66-71

CLINICAL CASE OF TREATMENT OF SECONDARY CHONDROSARCOMA DEVELOPED DUE TO OLLIER DISEASE

M.M. Zamilov¹, K.V. Menshikov^{1,2}, Sh.I. Musin^{1,2}, A.V. Sultanbayev¹, I.A. Sharifgaliev^{1,2}, S.V. Osokin¹, V.S. Chalov¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan, Russia

Contacts: Marat Munirovich Zamilov zamartin@mail.ru

Ollier disease is a rare non-hereditary disorder of the bone tissue characterized by development of multiple benign bone tumors – enchondromas. One of the dangerous complications of this pathology is tumor transition into chondrosarcoma. Currently, there are no drug therapies for Ollier disease. Surgical treatment is performed in case of complications (chondrosarcoma, pathological fracture).

The article presents a clinical case of chondrosarcoma treatment in a 42-year-old male with Ollier disease diagnosed when the patient was 8 years old. Since 2021, the patient noted intensive tumor growth on the right foot and left calf. In August of 2022, the patient sought medical help at the Republican Clinical Oncological Dispensary of the Bashkortostan Ministry of Health. Examination showed synchronous malignant transformation of enchondromas of the right foot and left calf confirmed by histological exam. Due to tumor advancement, surgical treatment was performed. Other enchondroma lesions are being watched.

Keywords: Ollier disease, enchondromatosis, chondrosarcoma

For citation: Zamilov M.M., Menshikov K.V., Musin Sh.I. et al. Clinical case of treatment of secondary chondrosarcoma developed due to Ollier disease. Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2023;15(1):66–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-66-71

Введение

Хондромы — это доброкачественные опухоли гиалинового хряща. Чаще всего они располагаются на фалангах кистей. В редких случаях хондромы развиваются на поверхности кости (периостальные хондромы). Опухоли, локализующиеся в костномозговом канале, называются энхондромами. Среди новообразований костной ткани по частоте встречаемости они занимают 2-е место после остеохондром.

Болезнь Олье, или энхондроматоз, — это редкое ненаследственное заболевание, которое преимущественно развивается в 1-е десятилетие жизни [1, 2]. Данная патология характеризуется наличием множественных энхондром (≥ 3) и асимметричным поражением хрящевой ткани. Болезнь Олье имеет разные клинические формы в зависимости от локализации, размеров опухолей и необходимости хирургического лечения [2].

Частота заболеваемости энхондроматозом составляет 1 случай на 100 тыс. человек [1, 3]. Истинная распространенность данной патологии может быть несколько выше, поскольку при ее легких формах (без выраженной скелетной деформации) она не всегда рассматривалась как болезнь Олье. Это заболевание встречается преимущественно у мужчин [4].

В данный момент для определения типов энхондроматоза используется классификация Шпрангера [5], основанная на данных рентгенологических исследований, локализации опухолей и типе наследования. В таблице представлены 6 типов энхондроматозов, которые в большинстве своем не имеют наследственной этиологии (см. таблицу).

Чаще всего энхондромы развиваются в костях фаланг кистей стоп, длинных трубчатых костях нижних конечностей (большеберцовой, бедренной костях), реже поражаются плоские кости (тазовая, реберная, лопаточная) [6].

Манифестация заболевания начинается преимущественно на 1-м году жизни. Клинически определяются наросты костной ткани на фалангах пальцев кистей или стоп, асимметричное укорочение конечности, хромота. В детском возрасте частым осложнением могут быть патологические переломы.

Вопрос патогенеза энхондроматоза на сегодняшний день остается открытым. Молекулярно-генетические маркеры, ведущие к развитию заболевания, не установлены. Самой известной теорией является то, что энхондромы представляют собой перемещенные остатки нормальных клеток хрящевой ткани (H.L. Jaffe и L. Lichtenstein, 1943) [7]) и появляются из-за нарушений

Классификация энхондроматоза (по Шпрангеру) [5]

Enchondromatosis classification (per Spranger) [5]

Тип энхондроматоза Enchondromatosis type	Клинические проявления Clinical manifestations
Болезнь Олье Ollier disease	Множественные энхондромы плоских и трубчатых костей, преимущественно односторонние Multiple enchondromas of the flat and long bones, primarily unilateral
Синдром Маффуччи Maffucci syndrome	Множественные энхондромы плоских и трубчатых костей, чаще двусторонние, с появлением гемангиом Multiple enchondromas of the flat and long bones, usually bilateral with development of hemangiomas
Метахондроматоз Metachondromatosis	Множественные энхондромы и экзостозы Multiple enchondromas and exostoses
Спондилоахондродисплазия Spondyloenchondrodysplasia	Множественные энхондромы с тяжелой формой плоскостопия Multiple enchondromas with severe flatfoot
Энхондроматоз с поражением позвоночника Enchondromatosis with spinal involvement	Дисплазия тел позвонков Vertebral dysplasia
Хейроспондилоэнхондроматоз Cheirospondyloenchondromatosis	Множественное поражение кистей и стоп, выраженная форма плоскостопия Multiple lesions on hands and feet, severe flatfoot

в сигнальных путях, контролирующих пролиферацию и дифференцировку хондроцитов [2, 3].

По данным разных авторов, частота малигнизации энхондром зависит от локализации опухоли. Энхондромы костей пальцев могут стать злокачественными с вероятностью до 15 %, а у энхондром длинных трубчатых костей нижней конечности риск малигнизации возрастает до 50 % [8]. Средний возраст пациентов с хондросаркомой, развившейся на фоне болезни Олье, составляет 40 лет.

Ниже представлено клиническое наблюдение лечения пациента с болезнью Олье и развившейся вторичной хондросаркомой кости.

Клинический случай

Пациент К., 42 лет, впервые был направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан в августе 2022 г. с жалобами на опухоль левой голени, боли в области новообразования (купируемые кетопрофеном), отсутствие возможности самостоятельно передвигаться.

Anamnesis morbi: больной стоит на учете с диагнозом «болезнь Олье» с 8 лет, когда впервые были обнаружены опухоли в области пальцев стоп; в роду подобных случаев заболевания не установлено. В 16 лет произошел патологический перелом правой большеберцовой кости, в травматологическом отделении педиатрической больницы проведен остеосинтез с помощью аппарата Илизарова.

С мая 2021 г. отмечает медленный рост опухоли в области левой голени. С июля 2022 г. пациент постоянно принимает нестероидные противовоспалительные средства для купирования болевого синдрома. Больной осмотрен онкологом в поликлинике по месту жительства и направлен в онкологический диспансер.

На момент осмотра в августе 2022 г. общее состояние ближе к удовлетворительному, статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 балла, самостоятельно передвигаться не может из-за больших размеров опухоли.

В области левой голени определяется опухоль больших размеров (25 × 30 × 22 см) от средней трети голени до коленного сустава (рис. 1). В области правой стопы также имеется опухоль размерами 16 × 14 см с деформацией костей стопы. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) нижних конечностей, трепанобиопсия опухолей левой голени и правой стопы. Гистологическое заключение по обоим новообразованиям: хондросаркома.

По данным МРТ от 17.08.2022 в области левого коленного сустава тотально определяется объемное образование с нечеткими, неровными бугристыми контурами, неоднородной структуры, размерами около 21,4 × 22,2 × 30 см. Конгруэнтность костей нарушена, сустав преимущественно замещен опухолью (рис. 2).

В мягких тканях правой стопы определяется объемное многоузловое образование с нечеткими, неровными бугристыми контурами, неоднородной структуры, полигональной формы, с пониженным магнитно-резонансным сигналом на взвешенных изображениях T1 с включением гиперинтенсивных зон размерами около 16,5 × 6,2 × 15,6 см (рис. 3).

Также выполнена рентгенография органов грудной клетки (рис. 4), малого таза и верхней конечности (рис. 5), по результатам которой выявлены множественные асимметрично расположенные энхондромы с кистовидными вздутиями костной структуры (более выражены в основных и средних фалангах пальцев кисти, 1-й пястной кости правой кисти, дистальном конце правой лучевой кости, передних отрезках ребер, правой лопатке, проксимальных концах бедренных костей, правой подвздошной кости) с сохраненным кортикальным слоем.

После завершения диагностического амбулаторного этапа проведен междисциплинарный консилиум в составе хирурга, химиотерапевта и радиолога. Согласно результатам клинических анализов анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 92 г/л). Установлен диагноз: первично-множественная хондросаркома левой большеберцовой кости (T3N0M0, G₂, стадия III, группа II),



Рис. 1. Опухоли левой большеберцовой кости и правой стопы
Fig. 1. Tumors of the left tibia and right foot



Рис. 2. Магнитно-резонансная томография левого коленного сустава от 17.08.2022. Опухоль верхней трети левой большеберцовой кости размерами 21,4 × 22,2 × 30 см
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the left knee joint from 17.08.2022. Tumor of the upper third of the left tibia, size 21.4 × 22.2 × 30 cm



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография мягких тканей правой стопы. Опухоль, деформирующая кости правой стопы, размерами $16,5 \times 16,2 \times 15,6$ см

Fig.3. Magnetic resonance imaging of the soft tissues of the right foot. Tumor deforming the bones in the right foot, size $16.5 \times 16.2 \times 15.6$ cm

хондросаркома костей правой стопы (T3N0M0, G₂, стадия III, группа II), развившаяся на фоне болезни Олье.

Осложнение: хронический болевой синдром (2 балла по шкале вербальных оценок).

С учетом результатов гистологического исследования, большого объема опухолей, выходящих за пределы I кости, и разрушения суставов выполнить органосохраняющее лечение не представлялось возможным. Пациенту предложена ампутация обеих нижних конечностей.

Больной госпитализирован для проведения оперативного лечения. Выполнена ампутация нижних конечностей



Рис. 4. Рентгенография органов грудной клетки. Множественные энхондромы ребер с сохранением костной структуры

Fig. 4. X-ray of the thoracic organs. Multiple enchondromas of the ribs with preserved bone structure

справа на уровне средней трети бедра, слева от средней трети голени. Послеоперационный период прошел без осложнений. Пациент выписан на 10-е сутки с момента хирургического вмешательства.

По данным морфологического исследования операционного материала в опухоли среди обильной миксоидной, местами костной стромы и некрозов имеется множество крупных клеток звездчатой формы. Ядра клеток везикулярные, в некоторых случаях — веретеновидные, примерно в 5 раз крупнее ядер нормальных хондроцитов (рис. 6).

Заключение: вторичная хондросаркома кости, G₂.



Рис. 5. Рентгенография верхних конечностей. Множественные энхондромы преимущественно в средних и дистальных фалангах правой кисти

Fig. 5. X-ray of the upper limbs. Multiple enchondromas primarily in the middle and distal phalanges of the right hand

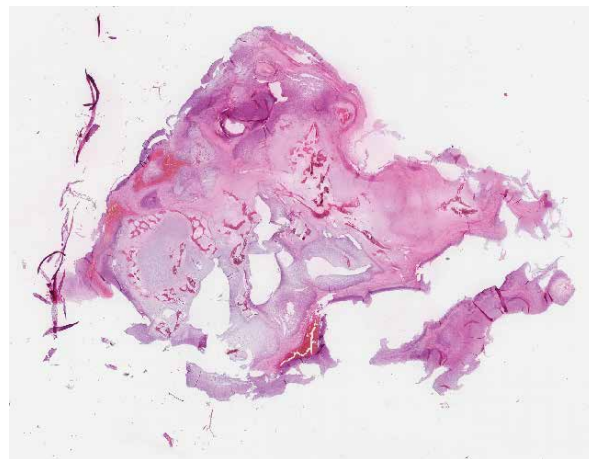


Рис. 6. Хондросаркома большеберцовой кости. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 6. Chondrosarcoma of the tibia. Microslide. Hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

Обсуждение

Патогенез развития энхондроматоза на сегодняшний день не установлен. В 1943 г. H.L. Jaffe и L. Lichtenstein [7] предположили, что энхондромы представляют собой перемещенные остатки нормальных клеток хрящевой ткани, которые появляются из-за нарушений в сигнальных путях, контролирующих пролиферацию и дифференцировку хондроцитов [2].

Болезнь Олье и синдром Маффуччи не передаются по наследству и возникают спонтанно. Асимметричное поражение хрящевой ткани свидетельствует о том, что это заболевание возникает из-за постзиготической соматической мутации, которая приводит к мозаицизму. Были исследованы белок, связанный с паратиреоидным гормоном (PTHrP), и индийский Hedgehog (IHH), действующие на соответствующие рецепторы — PTHrP1 и PTHrP1, которые образуют сигнальное реле, имеющее критическое значение для энхондральной оссификации [6, 9]. Мутация в 1 родительском аллеле была обнаружена в 1 случае. При этом в ходе дальнейших исследований другие мутации, влияющие на возникновение энхондроматозов, выявлены не были, поэтому мы не проводили дополнительные молекулярно-генетические исследования. Тип наследования болезни Олье остается неизвестным, но считается, что это не простая менделевская модель, а проявление различных генетических дефектов. Данный факт подтверждается и в нашем клиническом случае, поскольку у пациента в роду не наблюдалось такого заболевания.

Частота развития хондросарком на фоне болезни Олье составляет от 10 до 50 % [10]. При этом, чем выше продолжительность жизни, тем больше вероятность малигнизации. Стоит отметить, что у 20 % пациентов с болезнью Олье есть вероятность развития нескольких хондросарком, и в 30 % случаев возникает синхронное поражение. У нашего пациента возникла синхронная малигнизация опухолей на обеих нижних конечностях. Риск малигнизации пропорционально возрастает с увеличением размеров энхондромы. В 45 % случаев хондросаркомы развиваются в длинных трубчатых и плоских костях, в 15 % — в коротких костях кистей и стоп [8].

Также болезнь Олье связывают с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований головного мозга, особенно глиального происхождения. По данным ряда авторов [11, 12], вероятность развития злокачественной опухоли этой локализации у пациентов с болезнью Олье составляет 16,5 %, у пациентов с синдромом Маффуччи — 4,5 %. В целом злокачественные образования головного мозга у пациентов с болезнью Олье возникают в среднем в 4 раза чаще, чем в общей популяции. При наличии неврологической симптоматики и специфических жалоб (головные боли, головокружение, потеря памяти и т.д.) рекомендуется

проведение МРТ головного мозга. В нашем случае их не наблюдалось, поэтому МРТ головного мозга не выполнялось.

В Республике Башкортостан с населением 4,1 млн человек за 2021 г. выявлены 23 случая заболевания саркомами костей. Из них в 14 (61 %) случаях заболевание было I–II стадии, в 4 (17,4 %) — III стадии, в 5 (21,7 %) — IV стадии [13]. На сегодняшний день необходимо в первую очередь рассматривать возможность выполнения органосохраняющих операций. В специализированных центрах операции с сохранением конечности удается провести у 80 % пациентов. Широкое отступление от опухоли важно для профилактики развития местных рецидивов независимо от опухолевого ответа. Показаниями к выполнению калечащих операций могут быть высокозлокачественные саркомы костей, которые не подлежат органосохраняющему лечению R0, обширное поражение мягких тканей, сильное вовлечение сосудистых и нервных структур, выраженный инфекционный процесс в мягких тканях и костных структурах, распад опухоли, опухолевая интоксикация, а также отказ пациента от органосохраняющего хирургического вмешательства. В приведенном нами клиническом примере с учетом тяжести состояния больного, большого объема опухолей с поражением крупных суставов и сосудисто-нервных стволов выполнение органосохраняющей операции не представлялось возможным.

В связи с высоким риском малигнизации энхондром при болезни Олье (до 50 %) и необходимостью лечения сарком костей в специализированных центрах пациентам до 18 лет для оценки необходимости хирургического вмешательства каждые 6–12 мес рекомендуется проводить рентгенографические исследования выявленных новообразований. Взрослым больным следует выполнять такие исследования опухолевых поражений каждые 12–24 мес с оценкой динамики роста опухолей [14]. При значительном увеличении энхондром, влияющем на качество жизни пациентов, повреждении костной ткани и патологическом переломе необходимы МРТ и гистологическое исследование для диагностики злокачественного процесса. Для дифференцировки типа опухоли больных нужно направлять в специализированный онкологический центр для проведения трепанобиопсии. Данная группа пациентов должна находиться под тщательным контролем травматолога и онколога.

Заключение

Болезнь Олье — это редкая наследственная патология, характеризующаяся асимметричным поражением хрящевой ткани с образованием доброкачественных опухолей (энхондром). Манифестация заболевания приходится преимущественно на 1-й год жизни. Энхондромы имеют высокий риск малигни-

зации (10–50 % случаев), который повышается по мере прожитых лет и увеличения размеров опухолей. В Республике Башкортостан в год выявляется 3–4 новых случая болезни Олье (в некоторых случаях отсутствует выраженная клиническая симптоматика, или пациенты не обращаются за медицинской помощью).

С учетом высокого риска малигнизации энхондром (их перерождения в хондросаркому) пациенты данной группы должны находиться под наблюдением травматолога и онколога и проходить периодические рентгенографические исследования для оценки динамики роста и изменений энхондром.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Silve C., Juppner H. Ollier disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:37. DOI: 10.1186/1750-1172-1-37
2. Amary M.F., Damato S., Halai D. et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of *IDH1* and *IDH2*. DOI: 10.1038/ng.994
3. Chang D., Wei C., Fujun L. et al. Skull base chondrosarcoma caused by Ollier disease: a case report and literature review. *World Neurosurg* 2019;127:103–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.037
4. El Abiad J.M., Robbins S.M., Cohen B. et al. Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: patient survey and review of clinical literature. *Am J Med Genet A* 2020;182(5):1093–103. DOI: 10.1002/ajmg.a.61530
5. Kumar A., Jain V.K., Bharadwaj M., Arya R.K. Ollier disease: pathogenesis, diagnosis, and management. *Orthopedics* 2015;38(6):e497–506. DOI: 10.3928/01477447-20150603-58
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. 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 “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.).
7. Godkin O., Ellanti P., O’Toole G. Ollier’s disease: features of the hands. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220009. DOI: 10.1136/bcr-2017-220009
8. D’Angelo L., Massimi L., Narducci A., Di Rocco C. Ollier disease. *Childs Nerv Syst* 2009;25(6):647–53. DOI: 10.1007/s00381-009-0873-z
9. Verdegaal S.H.M., Bovee J.V.M.G., Pansuriya T.C. et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with ollier disease and maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist* 2011;16(12):1771–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-02
10. Ranger A., Szymczak A. Do intracranial neoplasms differ in Ollier disease and Maffucci syndrome? An in-depth analysis of the literature. *Neurosurgery* 2009;65(6):1106–13. DOI: 10.1227/01.NEU.0000356984.92242.D5
11. Jaffe H.L., Lichtenstein L. Solitary benign enchondroma of bone. *Arch Surg* 1943;46:480–93.
12. Herget G.W., Strohm P., Rottenburger C. et al. Insights into enchondroma, enchondromatosis and the risk of secondary chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behaviour, radiology, malignant transformation and the follow up. *Neoplasma* 2014;61(4):365–78. DOI: 10.4149/neo_2014_046
13. Kattepur A.K., Jones R.L., Gulia A. Dedifferentiated chondrosarcoma: current standards of care. *Future Oncol* 2021;17(35):4983–91. DOI: 10.2217/fon-2021-0830
14. Diezi M., Zambelli P.-Y., Superti-Furga A. et al. Cancer surveillance in children with Ollier Disease and Maffucci Syndrome. *Am J Med Genet A* 2021;185(4):1338–40. DOI: 10.1002/ajmg.a.62078

Вклад авторов

М.М. Замилев, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин: анализ клинического случая, написание текста статьи;
К.В. Меньшиков: написание текста статьи;
С.В. Осокин, И.А. Шарифгалиев: анализ клинического случая.

Authors’ contribution

M.M. Zamilov, A.V. Sultanbayev, Sh.I. Musin: analysis of a clinical case, article writing;
K.V. Menshikov: article writing;
S.V. Osokin, I.A. Sharifgaliev: analysis of a clinical case.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Замилев / M.M. Zamilov: <https://orcid.org/0000-0003-0918-3993>
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbayev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>
С.В. Осокин / S.V. Osokin: <https://orcid.org/0000-0003-4639-962X>
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
В.С. Чалов / V.S. Chalov: <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>
И.А. Шарифгалиев / I.A. Sharifgaliev: <https://orcid.org/0000-0002-8334-4639>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 03.02.2023. **Принята к публикации:** 01.03.2023.

Article submitted: 03.02.2023. **Accepted for publication:** 01.03.2023.

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 (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- 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.