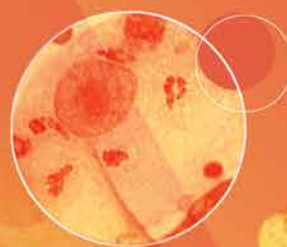


САРКОМЫ

костей, мягких тканей
и опухоли кожи



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

2 Том 15 / Vol. 15
2023

В номере:

Особенности маршрутизации,
диагностики и комбинированного
лечения патологических переломов
длинных трубчатых костей
опухолевой этиологии

Саркомы мягких тканей
кисти и стопы: особенности
течения и основные
хирургические подходы

Хирургические опции
при метастазах меланомы
кожи в регионарные
лимфатические узлы



**ПРОЕКТИРОВАНИЕ И ИЗГОТОВЛЕНИЕ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

www.tiosmed.ru
info@tiosmed.ru
+7 499 431-22-26

ПРОФОРТОПЕДИЯ

ТРАДИЦИИ • РАЗВИТИЕ • ИННОВАЦИИ





ПИГМЕНТНЫЕ И СОСУДИСТЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ



Атлас



Автор

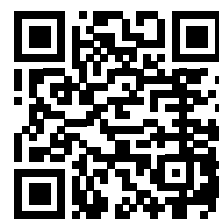
Т.С. Бельшева

Под редакцией

М.Д. Алиева



2023 г., 136 с.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

- ➔ В книге приведены избранные клинические наблюдения автора, более 4000 случаев, вошедших в материалы докторской диссертации, написанной под руководством академика РАН М.Д. Алиева.
- ➔ Издание содержит уникальные наблюдения меланомы кожи у детей. Представлен широкий спектр разнообразных клинических форм врожденных меланоцитарных невусов, в том числе гигантских, невусов Шпитц и Рида, диспластических, пятнистых, голубых, Ито, Ота, галоневусов, акральных невусов в области ногтевого ложа и др. Богато проиллюстрирован собственный опыт автора, позволяющий читателям наглядно оценить современные возможности лечения сосудистой патологии кожи у детей.

Атлас предназначен для дерматологов, дерматоонкологов, педиатров, детских онкологов, детских хирургов и других специалистов, которые могут в своей практике столкнуться с новообразованиями кожи у детей.

Печатные и электронные книги издательской группы «ГЭОТАР-Медиа»:

www.geotar.ru

www.medknigaservis.ru

8-800-555-999-2

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

2

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 обязательному рецензированию ведущими российскими

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

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Саркомы костей, мягких тканей
и опухоли кожи 2023. Том 15. № 2. 1–60

©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 ФГАОУ 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 рентгенодиагностики» Минздрава России (Москва, Россия)

Федорова Александра Владимировна, к.м.н., старший 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 Алиерович, 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)

Зикирхонджоев 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 Канадзава (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

2

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,
Pharmas 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 2. 1–60

©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)

Konovalov, 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, Senior 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

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Е.И. Грибкова, Э.Р. Мусаев

Саркомы мягких тканей кисти и стопы: особенности течения и основные хирургические подходы 13

ОПУХОЛИ КОЖИ

А.В. Бухаров, Д.А. Ерин, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.О. Елхов

Хирургические опции при метастазах меланомы кожи в регионарные лимфатические узлы. 18

Д.Ш. Полатова, А.Ю. Мадаминов, А.В. Савкин, А.Ж. Каххаров, Г.К. Ботиралиева, А.А. Мадалиев, Н.Б. Юлдаиходжаева, Ш.К. Хужаев

Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 и p53 как биомаркеры при прогнозировании плоскоклеточной карциномы ротоглотки. 25

САРКОМЫ КОСТЕЙ

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

Особенности маршрутизации, диагностики и комбинированного лечения патологических переломов длинных трубчатых костей опухолевой этиологии 38

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А.М. Галустов, Д.И. Софронов, Н.А. Козлов, А.В. Федорова, Г.С. Батырова, К.А. Борзов

Гибернома: описание клинического случая редкой опухоли мягких тканей 46

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Юбилейная конференция онкологов Таджикистана, 28–30 апреля 2023 г. 53

XII Съезд онкологов России 55

Резолюция Экспертного совета Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Eastern European Sarcoma Group, EESG) от 20.05.2023 57

ДЛЯ АВТОРОВ 58

CONTENTS

REVIEWS

- E.I. Gribkova, E.R. Musaev* **Soft tissue sarcomas of the hand and foot: characteristics of progression and main surgical approaches.** 13

TUMORS OF THE SKIN

- A.V. Bukharov, D.A. Erin, V.A. Derzhavin, A.V. Yadrina, D.O. Elkhov*
Surgical options in melanoma metastasis in regional lymph nodes 18
- D.Sh. Polatova, A.Yu. Madaminov, A.V. Savkin, A.Zh. Kakhkharov, G.K. Botiralieva, A.A. Madaliev, N.B. Yuldashkhodzhaeva, Sh.K. Khuzhaev*
Programmed death-ligand 1 and p53 as a biomarker in predicting oropharyngeal squamous cell carcinoma 25

BONE SARCOMAS

- I.R. Safin, A.Yu. Rodionova, D.V. Rukavishnikov, R.Sh. Khasanov, A.A. Yaroslavlev, R.N. Safin*
Features of routing, diagnosis and combined treatment of pathological fractures of long tubular bones of tumor etiology 38

REAL CLINICAL CASES

- A.M. Galustov, D.I. Sofronov, N.A. Kozlov, A.V. Fedorova, G.S. Batyrova, K.A. Borzov*
Hibernoma: a case report and discussion of a rare tumor 46

CHRONICLES

- Jubilee Conference of Oncologists of Tajikistan, April 28–30, 2024.** 53
- XII Congress of Oncologists of Russia** 55
- Resolution of the Expert Committee of the Eastern European Sarcoma Group (EESG) from 20.05.2023** 57

- FOR AUTHORS** 58

Саркомы мягких тканей кисти и стопы: особенности течения и основные хирургические подходы

Е.И. Грибкова, Э.Р. Мусаев

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Елизавета Игоревна Грибкова gribkovaei@mail.ru

Саркомы мягких тканей кисти и стопы представляют собой редкую подгруппу мезенхимальных опухолей с более благоприятным онкологическим прогнозом. Для данного вида новообразований существуют несколько опций хирургического лечения в зависимости от гистологического подтипа, размеров и местного распространения опухоли. Кроме того, в связи со значительной функциональной нагрузкой на дистальные отделы конечностей хирургические методы лечения пациентов с такими опухолями имеют особенности. Публикаций же, посвященных особенностям течения и прогнозу сарком мягких тканей кисти и стопы, немного.

В данном обзоре представлена характеристика сарком мягких тканей кисти и стопы, а также анализируются методы хирургического лечения пациентов с этим видом опухолей.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, кисть, стопа, ампутация, функциональный исход, онкологический исход, онкология, хирургия

Для цитирования: Грибкова Е.И., Мусаев Э.Р. Саркомы мягких тканей кисти и стопы: особенности течения и основные хирургические подходы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(2):13–7. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-13-17

SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE HAND AND FOOT: CHARACTERISTICS OF PROGRESSION AND MAIN SURGICAL APPROACHES

E.I. Gribkova, E.R. Musaev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Elizaveta Igorevna Gribkova gribkovaei@mail.ru

Soft tissue sarcomas of the hand and foot comprise a rare subgroup of mesenchymal tumors with more favorable oncological prognosis. For this type of tumors, several options of surgical treatment exist depending on histological subtype, size and local tumor advancement. Additionally, due to significant functional load on the distal parts of the limbs, surgical techniques for treatment of these patients have specific characteristics. However, publications on progression characteristics and prognosis of soft tissue sarcomas of the hand and foot are lacking.

This review describes soft tissue sarcomas of the hand and foot and analyzes surgical techniques for treatment of patients with this type of tumor.

Keywords: soft tissue sarcomas, hand, foot, amputation, functional outcome, oncological outcome, oncology, surgery

For citation: Gribkova E.I., Musaev E.R. Soft tissue sarcomas of the hand and foot: characteristics of progression and main surgical approaches. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(2):13–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-13-17

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются гетерогенной группой злокачественных опухолей соединительной ткани, включающей в себя по классификации Всемирной организации здравоохранения 80 образо-

ваний, определенных на основе сочетания отличительных морфологических, иммуногистохимических и молекулярных особенностей [1].

Среди всех злокачественных опухолей саркомы составляют менее 1 %. В РФ в 2020 г. насчитывалось всего 3264 пациента с СМТ. Частота встречаемости

данной патологии в нашей стране в 2020 г. среди всех впервые выявленных злокачественных новообразований составила 1,55 случая на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на 6-е и 7-е десятилетия жизни [2].

Саркомы мягких тканей кисти и стопы встречаются крайне редко и формируют лишь небольшую часть всех сарком: по данным литературы, от 7 до 20 % [3, 4]. Соответственно, существует относительно мало информации о том, как лечить заболевания этой группы. М. Walker и соавт. опубликовали первую серию случаев [4]. На сегодняшний день в литературе представлены ретроспективные серии случаев [5–14] и отчеты о единичных клинических случаях [15–27], поэтому сложно оценить частоту развития местных рецидивов, отдаленного метастазирования и показатели общей выживаемости (ОВ) после различного объема лечения у пациентов с СМТ кисти и стопы, а также определить оптимальный объем хирургического вмешательства для данной группы больных.

На сегодняшний день остается открытым вопрос об онкологических исходах пациентов, перенесших органосохраняющее хирургическое лечение. Также функциональные результаты и качество жизни пациентов этой группы в отдаленном периоде изучены недостаточно. С учетом малочисленности исследований и небольшого размера выборки анализ имеющихся данных может предоставить врачам полезную информацию.

В данном обзоре мы рассматриваем особенности течения СМТ кисти и стопы, а также возможные варианты хирургического лечения и их эффективность с учетом онкологических результатов и функциональных исходов.

Были проанализированы релевантные статьи из баз данных PubMed, Scopus, Embase, опубликованные в период с 1986 по 2022 г. Поиск источников осуществлялся на основе тематических рубрик и ключевых слов: “acral sarcomas”, “distal extremities soft tissue sarcomas”, “management of distal extremity soft tissue sarcomas”, “surgical treatment of distal extremity soft tissue sarcomas”.

Саркомы мягких тканей кисти и стопы: особенности течения заболевания

Саркомы мягких тканей дистальных отделов конечностей как отдельная группа СМТ изучена недостаточно. Несколько ранее проведенных исследований не подтвердили взаимосвязь анатомической локализации СМТ и риска развития рецидива системного заболевания [5, 28]. Однако Т. Zeytoonjian и соавт. [5, 29] отметили более низкий уровень смертности при саркомах, расположенных в дистальном отделе нижних конечностей, по сравнению с саркомами более проксимальных локализаций: 10,3 % против 26,6 %. Аналогично R. Deshmukh и соавт. [30] продемонстрировали, что пациенты

с синовиальной саркомой кистей и стоп имеют более высокие показатели 10-летней выживаемости, чем пациенты с опухолями проксимальных отделов конечностей (65 % против 48 %), но анатомическое расположение не было значимо (согласно многомерному регрессионному анализу Кокса).

Во французском многоцентровом исследовании также сравнивалась группа СМТ, локализующихся дистальнее лучезапястного и голеностопного суставов, с саркомами других локализаций. Многофакторный анализ показал, что расположение СМТ не влияет на показатели выживаемости и частоту возникновения локальных рецидивов и метастазирования [3].

М.Т. Houdek и соавт. пришли к выводу, что СМТ стопы и голеностопного сустава, как правило, имеют небольшие размеры, а течение данной патологии аналогично течению доброкачественных процессов [13]. А. Salipas и соавт. и А.К. Walling и соавт. также отмечали, что саркомы стопы и голеностопного сустава бывает трудно отличить от доброкачественных образований. Чаще всего они небольшого размера и могут существовать от нескольких месяцев до нескольких лет. Более того, отсутствие массивного слоя мышц в области стопы и голеностопного сустава означает, что многие саркомы более заметны и, следовательно, проявляются раньше и имеют меньший размер, чем саркомы проксимальных отделов конечностей [31, 32].

Таким образом, только размер, гистологический подтип, степень злокачественности опухоли и глубина инвазии в окружающие ткани являются важными прогностическими факторами, влияющими на показатели выживаемости без местного рецидива, безметастатической и ОВ при СМТ [6, 8, 33, 34]. Однако опухоли дистальных отделов конечностей проявляются клинически уже при малых размерах, поэтому диагностика и лечение проводятся своевременно, что позволяет улучшить их прогноз.

Хирургическое лечение сарком мягких тканей кисти и стопы: оптимальный объем с точки зрения онкологии

Хирургическое лечение было и остается одним из основных методов терапии местно-распространенных СМТ. Ампутация долгое время являлась основным вариантом лечения, используемым при опухолях этой группы. Фактически ампутации дистальных отделов конечностей при СМТ часто были показаны из-за трудностей в достижении макро- и микроскопически свободных от опухоли краев резекции и сложности выполнения адекватных широких резекций и резекций единым блоком. Также резекции дистальных отделов конечностей, как правило, связаны с эстетическими и функциональными потерями и попытками проведения крупных реконструкций с высоким риском послеоперационных осложнений и потери лоскутов/

трансплантатов [35, 36]. Однако появление таких техник, как реконструкция костных дефектов с использованием эндопротезов и аллокости, протезирование сосудов, трансплантация сухожилий и использование краевых и свободных лоскутов для закрытия обширных мягкотканых дефектов, дало начало развитию органосохраняющей хирургии [28].

В одном из исследований оценивались исходы после консервативной резекции и лучевой терапии СМТ дистальных отделов конечностей [37]. Тридцать три пациента с СМТ кисти и стопы получили адъювантную лучевую терапию в сочетании с органосохраняющим удалением опухоли. Такой вариант ведения пациентов обеспечил хороший местный контроль и высокие показатели ОВ (5- и 10-летние показатели локального контроля составили 90 %, 10-летняя специфическая выживаемость без метастазирования — 97 %). Фактором, связанным с увеличением риска развития местного рецидива, появлением метастазов и летальным исходом, являлся лишь большой размер опухоли.

В еще одно исследование, посвященное лечению СМТ дистальных отделов конечностей в период с 2000 по 2016 г., были включены 63 пациента. В нем участвовали только больные с СМТ дистальнее лучезапястного сустава или дистальнее голеностопного сустава. Всем пациентам проводилось либо органосохраняющее хирургическое лечение (+/– адъювантная лучевая/химиотерапия), либо ампутации, которые подразделялись на частичные (лучевые или пальцевые) и полные (ниже колена или локтя). Исходом была частота развития местного рецидива, последующего метастатического поражения и наступления смерти. Все выжившие пациенты наблюдались ежегодно не менее 5 лет. Исследователи пришли к выводу, что удаление саркомы с сохранением конечности не приводит к увеличению риска возникновения местного рецидива или смерти по сравнению с ампутацией [7].

Кроме того, работа немецких исследователей, посвященная изучению прогностической значимости хирургических краев резекции у 120 пациентов с СМТ голени, лодыжки и стопы, показала, что края, достигнутые при резекции первичной опухоли, существенно не влияли на показатели ОВ (5-летняя ОВ при достижении краев R0 составила 80,5 %, краев R1 — 74,1 %; $p = 0,318$). В многомерном анализе значимыми неблагоприятными прогностическими факторами являлись лишь мужской пол и возраст старше 60 лет на момент постановки первичного диагноза [8]. Аналогичное наблюдение было сделано M.D. McKee и соавт. при оценке прогностической роли хирургических краев у 111 пациентов с СМТ конечностей [33].

Крупнейшее исследование, в котором анализировались исходы пациентов с СМТ дистальных отделов конечностей, было проведено P.P. Lin и соавт. Оно показало, что у 115 пациентов с СМТ кистей и стоп

положительные края резекции были связаны с повышенным риском местного рецидива, но не снижали показатели ОВ [14]. Аналогичные наблюдения были сделаны E. Kozawa и соавт. в ходе анализа 24 больных с СМТ стопы [38].

Таким образом, исследования показали, что ампутации не приводили к улучшению показателей ОВ у пациентов с СМТ дистальных отделов конечностей, и в настоящее время стандартом хирургического лечения СМТ является резекция опухоли единым блоком с максимально гистологически «чистыми» краями (насколько это технически возможно) [34, 39, 40].

Хирургическое лечение сарком мягких тканей кисти и стопы: функциональные исходы у пациентов, перенесших органосохраняющее хирургическое лечение

Наряду с онкологическим прогнозом функциональный исход оперативного вмешательства является важной характеристикой, обеспечивающей качество жизни пациента. В одном из исследований C.H. Gerrand и соавт. [41] оценивались функциональные исходы у пациентов с СМТ различных локализаций, которым проводилось органосохраняющее лечение. Функциональные результаты оценивались по шкале Общества скелетно-мышечных опухолей (Muscular-Skeletal Society Tumor Score, MSTs) (для оценки нарушений) или по шкале спасения конечностей Торонто (Toronto Extremity Salvage Score, TESS) (для оценки инвалидности). Было продемонстрировано, что функциональный результат органосохраняющего лечения при саркомах не зависит от анатомического расположения опухоли, хотя локализация в стопе была связана с хорошими функциональными результатами, поскольку в области стопы расположены опухоли меньших размеров.

Исследование R.J. Cassidy и соавт., в котором изучались функциональные результаты органосохраняющего хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией у пациентов с СМТ кистей и стоп, показало, что данный подход обеспечивает отличные долгосрочные функциональные результаты для этой популяции пациентов [37].

В другом исследовании — J.J. Kim и соавт. — были представлены данные пациентов с СМТ верхних конечностей, перенесших органосохраняющее лечение [42]. Для оценки функции использовалась балльная система Enneking. По сравнению с пациентами, которым выполнено удаление сарком более проксимальных локализаций, у больных саркомами кисти и предплечья отмечались меньшая болезненность и улучшение общей функции конечности, при этом показатели ловкости и силы были слабее. Эмоциональное восприятие результатов также было хуже у пациентов с саркомами дистальных отделов конечностей. Эти различия в баллах по рейтинговой шкале MSTs, хотя

и не являются значимыми, подчеркивают различия между функциональными показателями пациентов с саркомами в этих анатомических областях.

Заключение

Таким образом, пациенты с СМТ дистальных отделов конечностей описаны как группа с более благоприятным онкологическим прогнозом, однако это, вероятно, связано с меньшим размером опухолей данной локализации. Аддитивные технологии в онкохирургии привели к хорошим функциональным результатам у больных саркомами, хотя по-прежнему отдаленные функциональные результаты недостаточно изучены.

С учетом того, что пациенты с СМТ кистей и стоп имеют хорошие онкологические и функциональные исходы относительно пациентов с саркомами других локализаций, хирурги должны придерживаться «золотого стандарта» в их лечении, однако ампутация по-прежнему играет большую роль. С одной стороны, больные, которым требуется ампутация, имеют изначально худший прогноз, чем те, кто подвергается

органосохраняющим операциям, поскольку у опухоли изначально больший размер и большая глубина инвазии в окружающие ткани, технически не позволяющие сохранить конечность в ходе операции. С другой стороны, активное развитие новых методов хирургии позволяет сохранить конечность даже при врастании опухоли в магистральные сосудисто-нервные пучки или кость.

По-прежнему одной из главных проблем остается выбор между органосохраняющим лечением и ампутацией. Необходима тщательная оценка ситуации в каждом конкретном случае с учетом функциональных исходов и онкологических результатов. Нужно уделять больше внимания отдаленному функциональному прогнозу и для более объективной оценки добавить несколько функциональных тестов с использованием специальных шкал (шкалы MSTs, Action Research Arm Test (ARAT; для верхней конечности), модифицированную шкалу Рэнкина (modified Rankin scale, mRS)). Онкологические исходы не менее важны, поскольку после органосохраняющего лечения иногда развиваются рецидивы, приводящие в конечном счете к потере конечности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A.P. The 2020 WHO classification of soft tissue tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2020;113(2): 70–84. no. 2. DOI: 10.32074/1591-951X-213
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (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, 2021
3. Mattei J.C., Brouste V., Terrier P. et al. Distal extremities soft tissue sarcomas: are they so different from other limb localizations? *J Surg Oncol* 2019;119(4):479–88. DOI: 10.1002/jso.25359
4. Walker M.J., Wood D.K., Briele H.A. et al. Soft tissue sarcomas of the distal extremities. *Surgery* 1986;99(4):392–8.
5. Farzaliyev F., Steinau H.-U., Ringet A. al. Classic type of epithelioid sarcoma of the distal upper extremity: clinical and oncological characteristics. *Hand* 2022;15589447221075745. DOI: 10.1177/15589447221075745
6. Paral K.M., Petronic-Rosic V. Acral manifestations of soft tissue tumors. *Clin Dermatol* 2017;35(1):85–98. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.09.012
7. Dean B.J.F., Branford-White H., Giele H. et al. Management and outcome of acral soft-tissue sarcomas. *Bone Joint J* 2018;100-B(11):1518–23. DOI: 10.1302/0301-620X.100B11.BJJ-2018-0301.R1
8. Harati K., Kirchhoff P., Behr B. et al. Soft tissue sarcomas of the distal lower extremities: a single-institutional analysis of the prognostic significance of surgical margins in 120 patients. *Oncol Rep* 2016;36(2):863–70. DOI: 10.3892/or.2016.4862
9. Kim Y.J., Song S.Y., Choi W. al. Postoperative radiotherapy after limb-sparing surgery for soft-tissue sarcomas of the distal extremities. *Anticancer Res* 2016;36(9):4825–31. DOI: 10.21873/anticancer.11044
10. Bishop A.J., Zagars G.K., Moon B.S. et al. Combined limb-sparing surgery and radiation therapy to treat sarcomas of the hands and feet: long-term cancer outcomes and morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):1060–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.022
11. Pradhan A., Cheung Y.C., Grimer R.J. et al. Soft-tissue sarcomas of the hand oncological outcome and prognostic factors. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(2):209–14. DOI: 10.1302/0301-620X.90B2
12. Mcphee M., McGrath B.E., Zhang P. et al. Soft tissue sarcoma of the hand. *J Hand Surg Am* 1999;24(5):1001–7. DOI: 10.1053/jhsu.1999.1001
13. Houdek M.T., Beahrs T.R., Wyles C.C. et al. What factors are predictive of outcome in the treatment of soft tissue sarcomas of the foot and ankle? *Foot Ankle Spec* 2017;10(1):12–9. DOI: 10.1177/1938640016666925
14. Lin P.P., Volkan B., Gusel P., Pisters P.W.T. et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot. *Cancer* 2002;95(4):852–61. DOI: 10.1002/cncr.10750
15. Trevino M., Moorthy C., Kafchinski L., Bustamante D. Foot plantar soft tissue malignant myoeptithelioma tumor: case report and review of the literature. *Clin Imaging*;2020;61:90–4. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.11.014
16. Saab-Chalhoub M.W., Al-Rohil R.N. Low-grade fibromyxoid sarcoma of acral sites: case report and literature review. *J Cutan Pathol* 2019;46(4):271–6. DOI: 10.1111/cup.13413
17. Boc S.F., Das-Wattley S., Roberts E. Synovial sarcoma arising in the foot: case report. *J Foot Ankle Surg* 2011;50(1):117–21. DOI: 10.1053/j.jfas.2010.10.010
18. Taranto J., Havlat M.F. Synovial sarcoma of the digits: a case report of an unplanned excision. *J Foot and Ankle Surg* 2018;57(2):388–92. DOI: 10.1053/j.jfas.2017.07.017
19. Racz R., Belczyk R., Williams R.P. et al. Synovial sarcoma of the foot: a case report. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010;100(3):216–9. DOI: 10.7547/1000216
20. Matsuo T., Sugita T., Shimose S. et al. Liposarcoma arising in the foot: a case report. *Case Rep Med* 2009;2009:1–2. DOI: 10.1155/2009/630203

21. Yu N.Z., Cheng F., Jin H.T. et al. Synovial sarcoma of the foot: a case report. *Orthop Surg* 2010;2(4):319–22. DOI: 10.1111/j.1757-7861.2010.00108.x
22. Bekarev M., Elsinger E.C., Villanueva-Siles E. et al. Synovial sarcoma of the foot. *J of Foot Ankle Surg* 2013;52(4):513–7. DOI: 10.1053/j.jfas.2013.03.012
23. Haight J., Caprioli R., Esposito M. et al. Synovial sarcoma involving the calcaneus and plantar compartment of the foot: a case report. *J Foot and Ankle Surg* 2010;49(4):398. DOI: 10.1053/j.jfas.2010.04.003
24. Kaddu S., Wolf I., Horn M., Kerl H. Epithelioid sarcoma with angiomatoid features: Report of an unusual case arising in an elderly patient within a burn scar. *J Cutan Pathol* 2008;35(3):324–8. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2007.00802.x
25. Maia D.C.C., Bastos T.C., Francesconi F. et al. Poorly differentiated synovial sarcoma in the wrist – case report. *An Bras Dermatol* 2014;89(5):816–8. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20143015
26. Serinelli S., Gitto L., Zaccarini D.J. Synovial sarcoma of the hand-wrist: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021;15(1):12. 2021. DOI: 10.1186/s13256-020-02613-4
27. Sepetys G., Jakutis N. Soft-tissue sarcoma of the arm – an oncosurgical and reconstructive challenge: a case report. *Niger J Clin Pract* 2022;25(10):1766–8. DOI: 10.4103/njcp.njcp_215_22
28. Ferguson P.C. Surgical considerations for management of distal extremity soft tissue sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2005;17(4):366–9. DOI: 10.1097/01.cco.0000166651.38417.c8
29. Zeytoonjian T., Mankin H.J., Gebhardt M.C., Hornicek F.J. Distal lower extremity sarcomas: frequency of occurrence and patient survival rate. *Foot Ankle Int* 2004;25(5):325–30. DOI: 10.1177/107110070402500509
30. Deshmukh R., Mankin H.J., Singer S. Synovial sarcoma: the importance of size and location for survival. *Clin Orthop* 2004;419:155–61. DOI: 10.1097/01.blo.0000111887.82016.b0
31. Salipas A., Dowsey M.M., May D., Choong P.F.M. “Beware the lump in the foot!”: predictors of recurrence and survival in bone and soft-tissue sarcomas of the foot and ankle. *ANZ J Surg* 2014;84(7–8):533–8. DOI: 10.1111/ans.12593
32. Walling A.K., Gasser S.I. Soft-tissue and bone tumors about the foot and ankle. *Clin Sports Med* 1994;13(4):909–38.
33. McKee M.D., Liu D.F., Brooks J.J. et al. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 2004;85(2):68–76. DOI: 10.1002/jso.20009
34. Biau D.J., Ferguson P.C., Chung P. et al. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma: a new look at old predictors. *Cancer* 2012;118(23):5867–77. DOI: 10.1002/cncr.27639
35. Ring A., Kirchhoff P., Goertz O. et al. Reconstruction of soft-tissue defects at the foot and ankle after oncological resection. *Front Surg* 2016;3:15. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00015
36. De Blacam C., Colakoglu S., Ogunleye A.A. et al. Risk factors associated with complications in lower-extremity reconstruction with the distally based sural flap: a systematic review and pooled analysis. *J Plastic Reconstr Aesthetic Surg* 2014;67(5):607–16. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.01.044
37. Cassidy R.J., Indelicato D.J., Gibbs C.P. et al. Function preservation after conservative resection and radiotherapy for soft-tissue sarcoma of the distal extremity: utility and application of the Toronto Extremity Salvage Score (TESS). *Am J Clin Oncol* 2016;39(6):600–3. DOI: 10.1097/COC.000000000000107
38. Kozawa E., Nishida Y., Nakashima H. et al. Foot sarcomas: factors affecting oncological and functional outcomes. *Oncol Lett* 2012;3(1):82–8. DOI: 10.3892/ol.2011.427
39. NCCN Guidelines Version 2.2023 Soft Tissue Sarcoma. 2003. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1464>.
40. Kandel R., Coakley N., Werier J. et al. Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: a clinical practice guideline. *Current Oncol* 2013;20(3):e247–54. DOI: 10.3747/co.20.1308
41. Gerrand C.H., Wunder J.S., Kandel R.A. et al. The influence of anatomic location on functional outcome in lower-extremity soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):476–82. DOI: 10.1245/ASO.2004.07.016
42. Kim J.Y., Youssef A., Subramanian V. et al. Upper extremity reconstruction following resection of soft tissue sarcomas: a functional outcomes analysis. *Ann Surg Oncol* 2004;11(10):921–7. DOI: 10.1245/ASO.2004.06.026

Вклад авторов

Е.И. Грибкова: поиск и анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Э.Р. Мусаев: научное редактирование, руководство исследованием.

Authors' contribution

E.I. Gribkova: search and analysis of literature on the topic of the article, article writing;
E.R. Musaev: scientific editing, research management.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.И. Грибкова / E.I. Gribkova: <https://orcid.org/0000-0003-4965-5799>
Э.Р. Мусаев / E.R. Musaev: <https://orcid.org/0000-0002-1241-3019>

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.

Статья поступила: 15.04.2023. **Принята к публикации:** 08.05.2023.

Article submitted: 15.04.2023. **Accepted for publication:** 08.05.2023.

Хирургические опции при метастазах меланомы кожи в регионарные лимфатические узлы

А.В. Бухаров, Д.А. Ерин, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.О. Елхов

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

Контакты: Виталий Андреевич Державин osteosa@yandex.ru

В данном обзоре представлен анализ результатов лечения пациентов с метастазами меланомы кожи в регионарные лимфатические узлы. Рассмотрены используемые в современной онкохирургии варианты хирургических вмешательств при данной патологии, а также тенденции их дальнейшего практического применения. Представлены результаты биопсии сторожевого лимфатического узла и регионарной лимфаденэктомии у пациентов с первичной опухолью различной толщины, а также влияние хирургических вмешательств на эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: меланома кожи, метастазы в лимфатические узлы, сторожевой лимфатический узел, регионарная лимфаденэктомия

Для цитирования: Бухаров А.В., Ерин Д.А., Державин В.А. и др. Хирургические опции при метастазах меланомы кожи в регионарные лимфатические узлы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(2):18–24. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-18-24

SURGICAL OPTIONS IN MELANOMA METASTASIS IN REGIONAL LYMPH NODES

A.V. Bukharov, D.A. Erin, V.A. Derzhavin, A.V. Yadrina, D.O. Elkhov

P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Vitaly Andreevich Derzhavin osteosa@yandex.ru

This review presents an analysis of treatment outcomes for patients with metastases of cutaneous melanoma into the regional lymph nodes. Types of surgical interventions currently used in oncological surgery for this pathology are considered, as well as the trends of their future practical application. The results of sentinel lymph node biopsy and regional lymph node dissection in patients with primary tumors with varying thickness and the effect of surgical interventions on treatment effectiveness are presented.

Keywords: cutaneous melanoma, lymph node metastases, sentinel lymph node, regional lymph node dissection

For citation: Bukharov A.V., Erin D.A., Derzhavin V.A. et al. Surgical options in melanoma metastasis in regional lymph nodes. Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(2):18–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-18-24

Введение

Меланома кожи является довольно распространенной онкологической патологией и составляет до 5 % всех злокачественных опухолей [1, 2]. Для нее характерен лимфогенный путь метастазирования. Частота появления опухолевых отсеков в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) может составлять до 30 % [3]. Поражение лимфатических коллекторов является значимым отрицательным фактором прогноза у больных

с меланомой кожи, негативно влияющим на общую выживаемость [4].

Исторически основным методом лечения метастазов меланомы кожи в ЛУ было их хирургическое удаление в объеме регионарной лимфаденэктомии. Первым этот метод описал и применил при метастазах меланомы в 1892 г. британский хирург Н. Snow [5]. С учетом довольно высокой частоты поражения регионарных ЛУ у больных меланомой, особенно при значимой толщине

первичной опухоли, до 1990-х годов лимфаденэктомия выполнялась не только пациентам с подтвержденными метастазами в ЛУ, но и большинству пациентов без клинически определяемых измененных ЛУ с профилактической целью, в случае если опухоль была локализована рядом с лимфоколлектором. За последние 30 лет тактика лечения таких больных значительно изменилась, в том числе благодаря внедрению в 1992 г. лечебно-диагностической хирургической техники определения сторожевого ЛУ (СЛУ) с его последующей биопсией [6].

В современной онкологии отмечается тенденция к трансформации вмешательств на регионарных ЛУ у пациентов с меланомой кожи: из лечебной процедуры она превращается в диагностическую и позволяет выявить дополнительные факторы прогноза заболевания и более точно определить стадию опухолевого процесса. Несмотря на то что сегодня показания к выполнению регионарной лимфаденэктомии и ее положительное влияние на результаты лечения при выявлении положительного СЛУ не являются однозначными, только при проведении этой хирургической процедуры и исследовании всех групп удаленных регионарных ЛУ можно выявить дополнительные критерии прогноза, такие как наличие положительных несторожевых ЛУ (НСЛУ), влияние которых на выживаемость сейчас активно изучается. Их дальнейшее исследование, возможно, будет определять тактику системной лекарственной терапии у пациентов с метастазами меланомы кожи в регионарных ЛУ в комбинации с уже используемыми прогностическими параметрами.

Определение сторожевого лимфатического узла

Выполнение профилактической лимфодиссекции у пациентов с меланомой кожи с 1992 г. было заменено на проведение биопсии СЛУ. Первым эту методику внедрил в клиническую медицину D. Morton. Биопсия СЛУ позволила при помощи минимально инвазивного вмешательства выявить клинически неопределяемые микрометастазы меланомы в регионарные ЛУ, не прибегая к лимфаденэктомии [6]. Однако необходимо отметить, что показания для выполнения биопсии СЛУ были определены на основе ранее выполненных работ по выявлению микрометастазов в регионарной клетчатке при проведении профилактических лимфодиссекций у пациентов с разными характеристиками первичной опухоли [7]. Эта методика имеет чувствительность 75–100 %, характеризуется невысокой частотой развития осложнений по сравнению с рутинной лимфаденэктомией. Выполнение биопсии СЛУ сегодня рекомендовано всем пациентам с толщиной первичной опухоли >0,8 мм [8, 9]. Основная цель этой процедуры — диагностика микрометастазов в регионарных ЛУ как важного прогностического критерия для назначения дальнейшей лекарственной терапии.

Меланома толщиной ≤1 мм

Частота выявления положительного СЛУ у пациентов с тонкой меланомой кожи, толщина которой ≤1 мм по Breslow, невелика и составляет не более 5 % [10, 11]. Тем не менее необходимо отметить, что эти больные составляют до 70 % всех первичных случаев меланомы, и в абсолютном значении количество обнаруженных положительных СЛУ в данной группе может быть довольно высоким [12]. Такие дополнительные факторы прогноза, как наличие изъязвления, лимфоваскулярной инвазии, микросателлитов и высокая митотическая активность, могут увеличивать частоту выявления положительного СЛУ и в случае тонкой меланомы быть определяющими при принятии решения о проведении его биопсии [10]. По актуальным рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США пациентам с опухолью толщиной <0,8 мм без наличия изъязвления (стадия T1a) не рекомендуется выполнять биопсию СЛУ. При наличии изъязвления или толщине опухоли 0,8–1,0 мм (стадия T1b) биопсия СЛУ желательна [8].

Толщина опухоли и ее изъязвление считаются основными факторами прогноза, однако существуют и дополнительные показатели, влияющие на результаты лечения. Так, у молодого человека с опухолью толщиной 0,7 мм, высокой митотической активностью, уровнем инвазии по Clark IV, отсутствием лимфоцитарной инфильтрации и изъязвления риск выявления положительного СЛУ составит 10 %. У пожилого пациента с опухолью толщиной 0,9 мм при отсутствии других отрицательных факторов прогноза этот риск будет менее 5 % [10, 13, 14]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение всех влияющих на течение заболевания факторов и их комбинаций для более точного стадирования.

Меланома толщиной от 1 до 4 мм

Меланому толщиной от 1 до 4 мм по Breslow принято называть промежуточной. Частота выявления положительного СЛУ при таких показателях первичной опухоли составляет до 15 % [15]. Эффективность биопсии СЛУ у пациентов с толщиной первичной опухоли от 1 до 4 мм была исследована в ходе международного рандомизированного мультицентрового исследования, посвященного сравнению результатов выполнения биопсии СЛУ и динамического наблюдения после удаления первичного очага (MSLT-I) [16]. В 1-ю группу вошли 765 больных с промежуточной меланомой толщиной 1,2–3,5 мм по Breslow, которым выполнялась биопсия СЛУ и в случае выявления метастазов проводилась регионарная лимфаденэктомия с последующим динамическим наблюдением. Во 2-й группе было 500 пациентов, которым после иссечения первичной опухоли биопсия СЛУ не проводилась. По результатам

исследования не выявлено значимого влияния биопсии СЛУ на выживаемость. Так, в 1-й и 2-й группах 5-летняя выживаемость составила 86,6 и 85,7 % соответственно, 10-летняя — 81,4 и 78,3 % соответственно. Однако обнаружено положительное влияние на выживаемость биопсии СЛУ у пациентов с метастатическим поражением ЛУ. Сравнивались больные, у которых при биопсии СЛУ были выявлены микрометастазы (16 %; 122/765 — пациенты из 1-й группы), и больные группы без биопсии СЛУ, у которых в процессе динамического наблюдения диагностированы метастазы в регионарные ЛУ (17,4 %; 87/500 — пациенты из 2-й группы). Число таких пациентов в 1-й и 2-й группах в процентном соотношении почти совпало: 16 и 17,4 % соответственно; 10-летняя выживаемость составила 62 и 41 % соответственно. При этом после биопсии у 643 из 765 пациентов СЛУ оказался отрицательным, лишь у 31 (4,8 %) из них за время дальнейшего наблюдения были выявлены метастазы в НСЛУ, и их 10-летняя выживаемость составила 34 % (т. е. данный показатель был хуже, чем у больных с клинически выявленными метастазами). Это подтверждает, что положительные НСЛУ являются важным отрицательным фактором прогноза.

Также отмечено незначительное увеличение показателей 10-летней безрецидивной выживаемости после выполнения биопсии СЛУ по сравнению с динамическим наблюдением: 71,3 % против 64,7 %. В целом результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения биопсии СЛУ у пациентов с промежуточной меланомой кожи прежде всего как диагностической хирургической процедуры с целью выявления дополнительных факторов прогноза и более точного стадирования заболевания. Лечебный эффект может быть достигнут лишь у небольшого числа пациентов с положительным СЛУ (16 %) и только в сравнении с больными, у которых в процессе наблюдения диагностируются метастазы в ЛУ. Отсутствие влияния биопсии СЛУ на общую выживаемость также было подтверждено в ряде других исследований с менее объемной выборкой [17, 18].

С учетом вышеизложенного, а также низкого риска развития осложнений после биопсии СЛУ рекомендуется выполнять эту хирургическую процедуру у больных с первичной опухолью толщиной 1–2 мм и наличием изъязвления, а также с опухолью толщиной >2 мм [8, 19]. Необходимо отметить, что по аналогии с тонкой меланомой при промежуточной меланоме существуют дополнительные факторы прогноза, влияющие на отдаленные результаты. Так, в случае промежуточной меланомы при общей частоте поражения СЛУ 15 % риск их поражения при толщине опухоли <1,5 мм может составлять менее 5 % [20, 21].

Меланома толщиной более 4 мм

При толстой меланоме (толщина опухоли >4 мм) по сравнению с тонкой и промежуточной меланомами

значительно возрастает риск выявления положительного СЛУ (до 30–40 %) [16]. Влияния биопсии СЛУ на выживаемость при толстой меланоме по сравнению с динамическим наблюдением во всех категориях больных не выявлено. У пациентов с опухолью толщиной >4 мм рассматривается не сама необходимость биопсии СЛУ, а ее информативная значимость. В исследовании MSLT-I были включены 173 больных толстой меланомой (толщина опухоли >3,5 мм), которым была выполнена биопсия СЛУ, и 117 больных, которым она не проводилась. При этом значимой разницы в показателях выживаемости (в 21 %) у пациентов с метастазами в ЛУ, выявленными при биопсии СЛУ или в процессе динамического наблюдения, которая была обнаружена при промежуточной меланоме, у больных с толстой меланомой не отмечено. Десятилетняя выживаемость 33 % (57/173) пациентов 1-й группы с микрометастазами составила 48 %, а пациентов 2-й группы с метастазами в ЛУ — 45 %.

У пациентов этой группы отмечено также увеличение в 2 раза частоты выявления метастазов в НСЛУ по сравнению с пациентами с промежуточной меланомой. Десятилетняя выживаемость 116 (67 %) больных, у которых СЛУ был отрицательным, составила 64 %. В этой группе частота выявления метастазов в НСЛУ в процессе дальнейшего наблюдения оказалась равной 10 % (12/116). Десять лет не пережил ни один пациент из этой группы, а 5-летняя выживаемость составила 19,4 % [17]. Определяющую прогностическую значимость биопсии СЛУ при толстой меланоме также подтвердили и другие исследования [22–24].

Тактика при положительном сторожевом лимфатическом узле

После внедрения в практику биопсии СЛУ стандартом лечения при выявлении микрометастазов в СЛУ стало выполнение одномоментной регионарной лимфаденэктомии [17]. Однако результаты недавно опубликованных рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке влияния на отдаленные результаты этого метода у пациентов с положительным СЛУ, поставили под сомнение необходимость его широкого применения [25, 26].

U. Leiter и соавт. в 2019 г. оценили отдаленные результаты лечения 473 пациентов с положительным СЛУ. В 1-ю группу вошли 240 больных, которым была выполнена одномоментная регионарная лимфаденэктомия, во 2-ю — 233 больных, которым она не проводилась. Средняя толщина первичной опухоли в обеих группах составила 2,4 мм. В 1-й группе 5-летняя общая, безметастатическая выживаемость и бессобытийная выживаемость составили 72,3; 64,9 и 59,9 % соответственно, во 2-й — 71,4; 67,6 и 60,9 % соответственно. Таким образом, авторы не выявили положительного влияния регионарной лимфаденэктомии

на отдаленные результаты лечения при положительном СЛУ [25].

Аналогичный дизайн исследования с большим количеством наблюдений и похожими результатами был представлен М.В. Faries и соавт. в 2017 г. Одномоментная регионарная лимфаденэктомия была выполнена 824 пациентам с положительным СЛУ, 931 больному она не проводилась. По возрасту, полу, толщине и локализации первичной опухоли, наличию изъязвления, количеству положительных СЛУ группы были сопоставимы. В 1-й группе 3-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составили 86 и 68 % соответственно, во 2-й — 86 и 63 % соответственно. У 11,5 % пациентов, которым была выполнена лимфаденэктомия, выявлены положительные НСЛУ. В этой группе за время дальнейшего наблюдения прогрессирование метастатического процесса в ЛУ через 3 года увеличилось до 17,9 %, а через 5 лет — до 19,9 %. В группе, в которой после биопсии СЛУ лимфаденэктомия не проводилась, такое прогрессирование оказалось несколько больше и составило через 3 года 22,9 %, а через 5 лет — 26,1 %. Таким образом, выполнение лимфаденэктомии снижает риск прогрессирования метастатического процесса в ЛУ в группах с метастазами в НСЛУ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение одномоментной лимфаденэктомии при выявлении положительного СЛУ хотя и не дает преимуществ в общей выживаемости по сравнению с динамическим наблюдением, позволяет получить много важной прогностической информации, в частности выявить положительные НСЛУ, и осуществить более точное стадирование заболевания, а также улучшает локальный контроль и показатели безрецидивной выживаемости [26].

Актуальные клинические рекомендации допускают выполнение как регионарной лимфаденэктомии, так и динамического наблюдения при выявлении положительного СЛУ [8, 27].

Клинически определяемые метастазы в регионарные лимфатические узлы

В отличие от меняющихся в последнее время подходов к хирургическому лечению микрометастазов меланомы кожи в регионарные ЛУ, выявляемых при биопсии СЛУ, тактика лечения клинически подтвержденных регионарных метастазов в ЛУ остается консервативной и заключается в рутинном выполнении регионарной лимфаденэктомии. У пациентов с такими клиническими проявлениями стадирование заболевания начинается с IIb стадии, что является неблагоприятным прогностическим фактором; риск смерти от прогрессирования заболевания в течение 10 лет составляет более 23 % [28]. Перед принятием решения о проведении лимфаденэктомии такие больные должны быть комплексно

инструментально обследованы с целью исключения дополнительных очагов поражения [8]. Регионарная лимфаденэктомия является адекватной лечебной хирургической опцией, однако высокий риск дальнейшего прогрессирования заболевания при клинически определяемых регионарных метастазах в ЛУ сегодня требует назначения после операции дополнительной адъювантной терапии. При регионарной лимфаденэктомии должны удаляться ЛУ всего лимфатического коллектора, в котором выявлен метастаз, поскольку на настоящий момент нет убедительных данных о сравнимой эффективности парциального удаления только пораженного ЛУ.

Неоднозначными являются выбор объема регионарной лимфодиссекции при поражении паховых и бедренных ЛУ и необходимость удаления в таких случаях подвздошных и запирательных лимфоколлекторов. Исторически устоявшимися показаниями к их удалению до настоящего времени являлось метастатическое поражение ЛУ Клоке (ЛУ на границе сопряжения бедренного сосудистого пучка и паховой связки) или наличие нескольких пораженных паховых ЛУ из-за высокого риска выявления при таком поражении метастазов в подвздошных ЛУ в ходе последующего морфологического исследования [29–32]. В целом, по данным различных авторов, при клинически определяемых метастазах меланомы в паховых ЛУ частота поражения подвздошных ЛУ может составлять от 8 до 40 % [33–35].

Многие исследователи, ориентируясь на высокую частоту синхронного поражения подвздошных ЛУ при метастазах в паховые ЛУ, рекомендуют выполнять расширенный объем операции с тазовой/подвздошной лимфодиссекцией [36–38]. Но в ряде работ приводятся данные об отсутствии влияния тазовой лимфаденэктомии на отдаленные результаты лечения при метастазах в паховые ЛУ. Их авторы не рекомендуют выполнять подвздошную лимфаденэктомию профилактически, без явных признаков поражения тазовых ЛУ [33, 39, 40].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям при метастазах меланомы в паховые ЛУ следует выполнять подвздошно-обтураторную лимфаденэктомию при наличии 3 и более подтвержденных положительных паховых ЛУ, при поражении подвздошных и обтураторных ЛУ, выявленном методами инструментальной диагностики, а также при положительном ЛУ Клоке [8, 27].

В дополнение необходимо отметить, что поражение подвздошных ЛУ является значимым отрицательным фактором прогноза и предвестником генерализации процесса. Так, по данным С.Р. Karakousis и соавт., до внедрения системных методик адъювантного лечения меланомы кожи общая 5-летняя выживаемость после подвздошно-пахово-бедренной лимфаденэктомии больных только с метастазами в паховые ЛУ составила 47 %, в то время как при поражении подвздошных — лишь 30 % [41]. Еще более плохие результаты

представлены в современных исследованиях, в ходе которых было выявлено, что общая 5-летняя выживаемость при паховой лимфаденопатии составляет 52 %, а при метастазах в подвздошные ЛУ может снижаться до 12 % [42–45].

С учетом вышеизложенного дальнейшая оценка прогностической значимости метастатического поражения подвздошных ЛУ в будущем при проведении рандомизированных исследований поможет более четко сформулировать показания к регионарной лимфодиссекции и объему ее проведения и определить лечебную значимость данной процедуры в этой анатомической области.

Заключение

Разработка универсального алгоритма хирургического лечения метастазов меланомы кожи в регионарные ЛУ является актуальной задачей из-за распространенности этой онкологической патологии. Регионарная лимфодиссекция может служить важной лечебной опцией для ряда пациентов с метастатическим поражением регионарных ЛУ, поскольку до внедрения новых методик лекарственной терапии меланомы до 30 % больных после этого хирургического вмешательства по поводу клинически доказанных метастазов мела-

номы могли рассчитывать на продолжительную выживаемость, а в комбинации с терапией — на улучшение ее показателей [46].

Неоднозначным остается вопрос о необходимости выполнения и влиянии на результаты лечения регионарной лимфаденэктомии у пациентов с микрометастазами в ЛУ. По данным расширенных исследований, регионарная лимфаденэктомия при микрометастазах меланомы кожи может иметь терапевтическую значимость не более чем у 20 % пациентов [16, 25, 26].

В последнее время подходы к лечению пациентов с меланомой кожи стали значительно меняться. На смену профилактической лимфаденэктомии пришла биопсия СЛУ, которая сейчас рутинно используется, позволяет получить важную прогностическую информацию и выполнить наиболее точное стадирование заболевания. Преимущество одномоментной регионарной лимфаденэктомии при положительном СЛУ в целом неоднозначно, что было показано в рандомизированных исследованиях, однако только эта хирургическая процедура позволяет выявить положительные НСЛУ, наличие которых является значимой прогностической информацией, а их удаление при лимфаденэктомии — лечебной опцией, улучшающей показатели выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shahzadova. Moscow: P.A. Herzen MNIOI — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p.
2. Jemal A., Siegal R., Ward E. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30. DOI: 10.3322/canjclin.56.2.106
3. White R.R., Stanley W.E., Johnson J.L. et al. Long-term survival in 2505 patients with melanoma with regional lymph node metastases. *Ann Surg* 2002;235:879–87. DOI: 10.1097/0000658-200206000-00017
4. Franke V., van Akkooi A.C.J. The extent of surgery for stage III melanoma: How much is appropriate? *Lancet Oncol* 2019;20:e167–74. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30099-3
5. Snow H. Melanotic cancerous disease. *Lancet* 1892;2:872. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)88090-9
6. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005
7. Karakousis G.C., Gimotty P.A., Czerniecki B.J. Regional nodal metastatic disease is the strongest predictor of survival in patients with thin vertical growth phase melanomas: a case for SLN Staging biopsy in these patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14(5):1596–603. DOI: 10.1245/s10434-006-9319-y
8. Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Melanoma 2021, version 2.21. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(3):254–66. DOI: 10.6004/jncn.2021.197glup
9. Doubrovsky A., de Wilt J.H.W., Scolyer R.A. Sentinel node biopsy provides more accurate staging than elective lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(9):829–36. DOI: 10.1245/aso.2004.01.026
10. Bartlett E.K., Gimotty P.A., Sinnamon A.J. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):643–9. DOI: 10.1245/s10434-013-3313-y
11. Murali R., Haydu L.E., Quinn M.J. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg* 2012;255(1):128–33. DOI: 10.1097/sla.0b013e3182306c72
12. Whiteman D.C., Baade P.D., Olsen C.M. More people die from thin melanomas (1 mm) than from thick melanomas (>4 mm) in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol* 2015;135(4):1190–3. DOI: 10.1038/jid.2014.452
13. Han D., Zager J.S., Shyr Y. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4387–93. DOI: 10.1200/jco.2013.50.1114
14. Taylor R.C., Patel A., Panageas K.S. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25(7):869–75. DOI: 10.1200/jco.2006.08.9755
15. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355(13):1307–17. DOI: 10.1056/nejmoa060992
16. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. 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
17. Susok L., Nick C., Becker J.C. et al. Waiving subsequent complete lymph node dissection in melanoma patients with positive sentinel

- lymph node does not result in worse outcome on 20-year analysis. *Cancers* 2021;13(21):5425. DOI: 10.3390/cancers13215425
18. Bartlett E.K., Lee A.Y., Spanheimer P.M. et al. Nodal and systemic recurrence following observation of a positive sentinel lymph node in melanoma. *BJS* 2020;107(11):1480–8. DOI: 10.1002/bjs.11621
 19. Garbe C., Peris K., Hauschild A. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – update 2012. *Eur J Cancer* 2012;48(15):2375–90. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.013
 20. Bartlett E.K., Peters M.G., Blair A. 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
 21. Chang J.M., Kosciorek H.E., Dueck A.C. Stratifying SLN incidence in intermediate thickness melanoma patients. *Am J Surg* 2018;215(4):699–706. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.12.009
 22. Mozzillo N., Pennacchioli E., Gandini S. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2780–6. DOI: 10.1245/s10434-012-2826-0
 23. Ribero S., Osella-Abate S., Sanlorenzo M. Sentinel lymph node biopsy in thick-melanoma patients ($n = 350$): what is its prognostic role? *Ann Surg Oncol* 2015;22(6):1967–73. DOI: 10.1245/s10434-014-4211-7
 24. Yamamoto M., Fisher K.J., Wong J.Y. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer* 2015;121(10):1628–36. DOI: 10.1002/cncr.29239
 25. Leiter U., Stadler R., Mauch C. et al. 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
 26. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210
 27. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по лечению меланомы кожи. 2021. С. 37, 42. Clinical recommendations of the Association of Oncologists of Russia for the treatment of skin melanoma. 2021. Pp. 37, 42. (In Russ.).
 28. Gershenwald J.E., Scolyer R.A. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2105–10. DOI: 10.1245/s10434-018-6513-7
 29. Coit D.G., Brennan M.F. Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity. *Arch Surg* 1989;124(2):162–6. DOI: 10.1001/archsurg.1989.01410020032004
 30. Mann G.B., Coit D.G. Does the extent of operation influence the prognosis in patients with melanoma metastatic to inguinal nodes? *Ann Surg Oncol* 1999;6(3):263–71. DOI: 10.1007/s10434-999-0263-5
 31. Strobbe L.J., Jonk A., Hart A.A. et al. The value of Cloquet's node in predicting melanoma nodal metastases in the pelvic lymph node basin. *Ann Surg Oncol* 2001;8(3):209–14. DOI: 10.1007/s10434-001-0209-z
 32. Essner R., Scheri R., Kavanagh M. et al. Surgical management of the groin lymph nodes in melanoma in the era of sentinel lymph node dissection. *Arch Surg* 2006;141:877–84. DOI: 10.1001/archsurg.141.9.877
 33. Kretschmer L., Neumann C., Preusser K.P., Marsch W.C. Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin – an analysis of survival and local recurrence. *Acta Oncol* 2001;40(1):72–8. DOI: 10.1080/028418601750071091
 34. Meyer T., Merkel S., Gohl J., Hohenberger W. Lymph node dissection for clinically evident lymph node metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(4):424–30. DOI: 10.1053/ejso.2001.1262
 35. Oude Ophuis C.M.C., van Akkooi A.C.J., Hoekstra H.J. et al. Risk factors for positive deep pelvic nodal involvement in patients with palpable groin melanoma metastases: can the extent of surgery be safely minimized? *Ann Surg Oncol* 2015;22:S1172–80. DOI: 10.1245/s10434-015-4602-4
 36. Spillane A.J., Haydu L., McMillan W. et al. Quality assurance parameters and predictors of outcome for ilioinguinal and inguinal dissection in a contemporary melanoma patient population. *Ann Surg Oncol* 2011;18(9):2521–8. DOI: 10.1245/s10434-011-1755-7
 37. Santinami M., Carbone A., Crippa F. et al. Radical dissection after positive groin sentinel biopsy in melanoma patients: rate of further positive nodes. *Melanoma Res* 2009;19(2):112–8. DOI: 10.1097/cmr.0b013e328329fe7d
 38. Glover A.R., Allan C.P., Wilkinson M.J. et al. Outcomes of routine ilioinguinal lymph node dissection for palpable inguinal melanoma nodal metastasis. *Br J Surg* 2014;101(7):811–9. DOI: 10.1002/bjs.9502
 39. Egger M.E., Brown R.E., Roach B.A. Addition of an iliac/obturator lymph node dissection does not improve nodal recurrence or survival in melanoma. *J Am Coll Surg* 2014;219(1):101–8. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.02.019
 40. Van der Ploeg A.P., van Akkooi A.C., Schmitz P.I. Therapeutic surgical management of palpable melanoma groin metastases: superficial or combined superficial and deep groin lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3300–8. DOI: 10.1245/s10434-011-1741-0
 41. Karakousis C.P., Emrich L.J., Rao U.G. Groin dissection in malignant melanoma. *Am J Surg* 1986;152(5):491–5. DOI: 10.1016/0002-9610(86)90211-4
 42. Badgwell B., Xing Y., Gershenwald J.E. et al. Pelvic lymph node dissection is beneficial in subsets of patients with node-positive melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2867–75. DOI: 10.1245/s10434-007-9512-7
 43. Allan C.P., Hayes A.J., Thomas J.M. Ilioinguinal lymph node dissection for palpable metastatic melanoma to the groin. *ANZ J Surg* 2008;78(11):982–6. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2008.04716.x
 44. Nowecki Z.I., Rutkowski P., Michej W. The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4 mm (pT2–pT3). *Ann Surg Oncol* 2008;15(8):2223–34. DOI: 10.1245/s10434-008-9965-3
 45. Niebling M.G., Wevers K.P., Suurmeijer A.J. et al. Deep lymph node metastases in the groin significantly affects prognosis, particularly in sentinel node-positive melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(1):279–86. DOI: 10.1245/s10434-014-3854-8
 46. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2452–9. DOI: 10.1200/jco.2009.27.1627

Вклад авторов

А.В. Бухаров: обзор публикаций по теме статьи, редактирование;

Д.А. Ерин: редактирование;

В.А. Державин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;

А.В. Ядрина: анализ полученных данных;

Д.О. Елхов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

A.V. Bukharov: review of publications on the topic of the article, editing;

D.A. Erin: editing;

V.A. Derzhavin: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, editing;

A.V. Yadrina: analysis of the data obtained;

D.O. Elkhov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Бухаров / A.V. Bukharov: <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

Д.А. Ерин / D.A. Erin: <https://orcid.org/0000-0002-3501-036X>

В.А. Державин / V.A. Derzhavin: <https://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

А.В. Ядрина / A.V. Yadrina: <https://orcid.org/0000-0002-7944-3108>

Д.О. Елхов / D.O. Elkhov: <https://orcid.org/0000-0001-5772-4067>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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.

Статья поступила: 25.02.2023. **Принята к публикации:** 31.03.2023.

Article submitted: 25.02.2023. **Accepted for publication:** 31.03.2023.

Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 и p53 как биомаркеры при прогнозировании плоскоклеточной карциномы ротоглотки

Д.Ш. Полатова¹, А.Ю. Мадамин¹, А.В. Савкин¹, А.Ж. Каххаров¹, Г.К. Ботиралиева², А.А. Мадалиев³, Н.Б. Юлдашходжаева¹, Ш.К. Хужаев¹

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

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

³Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии; Республика Узбекистан, 100179 Ташкент, ул. Фароби, 383

Контакты: Александр Владимирович Савкин sasha_worker_113@mail.ru

Введение. В настоящее время патогенетическая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в канцерогенезе хорошо изучена. Выявлено, что большинство случаев плоскоклеточной карциномы ротоглотки связано с персистенцией этой инфекции. Помимо ВПЧ в инициации и прогрессировании плоскоклеточной карциномы ротоглотки играют роль лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) и белок p53, что позволяет рассматривать их в качестве дополнительных биомаркеров при прогнозировании заболевания.

Цель исследования – изучение прогностической роли экспрессии PD-L1 и белка p53 при плоскоклеточной карциноме ротоглотки с учетом ВПЧ-статуса.

Материалы и методы. В исследование включены 62 пациента с плоскоклеточной карциномой ротоглотки стадии T1–4N0–3M0 (по 7-му изданию классификации Tumor, Node and Metastasis, TNM), получившие в 2015–2020 гг. лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и в Ташкентском и Самаркандском городских филиалах этого центра. Всем больным проведено иммуногистохимическое исследование на наличие экспрессии белков p16^{INK4a}, PD-L1 и p53 в образцах опухолевой ткани, фиксированных формалином и залитых в парафин.

Результаты. Выявлено, что положительный ВПЧ-статус, низкие и средние уровни экспрессии PD-L1 и положительная экспрессия дикого типа p53 связаны с благоприятными исходами у пациентов с плоскоклеточной карциномой ротоглотки. Отрицательный ВПЧ-статус, высокие и очень высокие уровни экспрессии PD-L1, потеря функции дикого типа p53 с повышенной экспрессией мутантного типа p53 приводят к ухудшению исходов заболевания.

Заключение. Таким образом, оценка экспрессии онкосупрессорного белка p53 помогает определить биологию раковых клеток у пациентов с плоскоклеточной карциномой ротоглотки и чувствительность к лечению. Изучение регуляции PD-L1 даст возможность проводить противоопухолевую иммунную терапию.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома ротоглотки, вирус папилломы человека, экспрессия белка p16^{INK4a}, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, p53, биомаркер

Для цитирования: Полатова Д.Ш., Мадамин А.Ю., Савкин А.В. и др. Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 и p53 как биомаркеры при прогнозировании плоскоклеточной карциномы ротоглотки. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(2):25–37. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-25-37

PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1 AND P53 AS A BIOMARKER IN PREDICTING OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

D.Sh. Polatova¹, A.Yu. Madaminov¹, A.V. Savkin¹, A.Zh. Kakhkharov¹, G.K. Botiralieva², A.A. Madaliev³, N.B. Yuldashkhodzhaeva¹, Sh.K. Khuzhaev¹

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

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

³Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology; 383 Farobi St., Tashkent 100179, Republic of Uzbekistan

Contacts: Alexander Vladimirovich Savkin *sasha_worker_113@mail.ru*

Introduction. Currently, the pathogenetic role of the human papillomavirus (HPV) in carcinogenesis is well studied, that most cases of oropharyngeal squamous cell carcinoma are associated with the persistence of this infection. In addition to HPV infection, the involvement of programmed death-ligand 1 (PD-L1) and p53 proteins in the initiation and progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma provides their formation as additional biomarkers in predicting the disease.

Aim. To study the prognostic role of PD-L1 and p53 expression in oropharyngeal squamous cell carcinoma depending on HPV status.

Materials and methods. The study included 62 patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma T1–4N0–3M0 (Tumor, Nodus and Metastasis, (TNM), 7th edition) treated in 2015–2020 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and in the Tashkent and Samarkand city branches. All patients underwent immunohistochemical analysis for the presence of p16INK4a, PD-L1 and p53 protein expression in formalin-fixed and paraffin-embedded tumor tissue samples.

Results. Based on the results of the assessment, it was found that positive HPV status, low and medium levels of PD-L1 expression and positive regulation of wild-type p53 are associated with favorable outcomes in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. Negative HPV status, high and very high levels of PD-L1 expression, loss of wild type p53 function with upregulation of p53 mutant type leads to worse disease outcomes.

Conclusion. Thus, the assessment of the expression of the onco-suppressor protein p53 helps to determine the biology of cancer cells in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and suggest sensitivity to ongoing therapy, and by studying the regulation of the PD-L1 protein, antitumor immune regulation can be suggested in these patients.

Keywords: oropharyngeal squamous cell carcinoma, human papillomavirus, protein expression p16INK4a, programmed cell death 1 ligand 1, p53, biomarker

For citation: Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu., Savkin A.V. et al. Programmed death-ligand 1 and p53 as a biomarker in predicting oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(2):25–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-25-37

Введение

Эпидемиологический ландшафт плоскоклеточной карциномы ротоглотки (ПККР) быстро изменился. Это связано с тем, что вирус папилломы человека (ВПЧ) стал все более распространенным основным этиологическим фактором. По данным эпидемиологических исследований, в 2018 г. в мире диагностированы почти 100 тыс. новых случаев ПККР; более 50 тыс. пациентов с данной патологией умерли [1]. Более чем в 60 % случаев ПККР связана с персистенцией ВПЧ [2]. В последние два десятилетия наблюдалось резкое увеличение числа пациентов 20–60 лет с ВПЧ-положительной ПККР [3, 4]. Доля этой патологии в 2021 г. составила в среднем 33 %, однако ее распространенность значительно варьирует (от 0 до 85 % случаев) в зависимости от региона [5]. По заболеваемости ПККР Республика Узбекистан занимает 7-е место среди стран Азии. Стандартизованные по возрасту показатели на 100 тыс. населения по мировому стандарту составляют 0,92, а смертности — 0,60 [6].

Вирус папилломы человека повреждает специфичные к нему базальные клетки плоского эпителия ротоглотки, в результате он вызывает только плоскоклеточную карциному и не считается причиной развития других гистологических типов карциномы. После проникновения ВПЧ в базальные клетки плоского эпителия ротоглотки его ранние белки (преимущественно

Е6 и Е7) контролируют клеточный цикл и обеспечивают продолжение пролиферации клеток в супрабазальных слоях. Белок-онкосупрессор p53, активно участвующий в контроле клеточного цикла, расщепляется через убиквитинзависимую протеолитическую систему под воздействием раннего белка Е6 ВПЧ. В свою очередь, это приводит к потере контрольных точек клеточного цикла, ингибированию апоптоза, дерегуляции системы ответа на повреждение ДНК и в конечном счете к дестабилизации клеточного генома.

Опухоли, ассоциированные с ВПЧ, в большинстве случаев характеризуются своеобразными иммунологическими микроокружениями, которые способны влиять на исходы лечения [7]. Соответственно, чем больше иммуносупрессивных клеток в микроокружении опухоли, тем слабее реакция на лечение, хуже его результаты и показатели выживаемости пациентов с ПККР. Регуляторный путь адаптивного иммунитета PD-L1 (programmed death-ligand 1, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1) / PD-1 (programmed death ligand 1, рецептор программируемой клеточной гибели 1) играет большую роль в формировании стойкой инфекции ВПЧ, а также в сопротивлении иммунной элиминации во время развития инвазивного рака [8]. Изучение функционального ландшафта PD-L1 — одна из самых интересных областей исследований в онкологии, достижения в которой могут изменить стратегию терапии ПККР.

Согласно данным авторов, ВПЧ-положительная ПККР имеет значительно лучший ответ на химиораддиотерапию и более высокие показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению с ВПЧ-отрицательной ПККР [9]. Это вызвало интерес к изучению перспектив стратегии деинтенсификации лечения относительно снижения его токсических эффектов без ущерба для онкологических исходов [10]. Однако положительный ВПЧ-статус не единственный прогностический биомаркер в стратификации риска у пациентов с ВПЧ-положительной ПККР. У определенных подгрупп больных ВПЧ-положительной ПККР (20–30 % случаев) отмечается тенденция к возникновению рецидивов, что приводит к ухудшению результатов лечения [10]. Наиболее значительным препятствием для определения больных с высоким риском развития рецидива является отсутствие клинически полезных прогностических биомаркеров, помимо определения ВПЧ-статуса. Идентификация молекулярных прогностических биомаркеров может расширить представления о биологических особенностях ПККР и способствовать разработке новых комбинированных стратегий.

Исходя из вышесказанного, **цель исследования** — изучение прогностической роли экспрессии PD-L1 и белка p53 при ПККР с учетом ВПЧ-статуса.

Материалы и методы

В наше ретроспективное исследование вошли 62 пациента с ПККР стадии T1–4N0–3M0 (по 7-му изданию классификации Tumor, Nodus and Metastasis, TNM), получавшие лечение в 2015–2020 гг. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии и его филиалах, расположенных в двух крупных городах Узбекистана — Ташкенте и Самарканде. Первоначально были проанализированы данные 114 больных с гистологическим подтверждением ПККР. Из этих пациентов для дальнейшего более глубокого анализа отобраны 62 пациента, имеющие архивный гистологический материал и соответствующие критериям включения в исследование.

Критериями включения в исследование являлись гистологически подтвержденная плоскоклеточная карцинома, локализация опухоли в ротоглотке (небной миндалине, основании языка, мягком небе, боковой и задней стенках), отсутствие отдаленных метастазов при установлении диагноза, получение противоопухолевой терапии и возраст 18 лет и старше.

Была создана база данных собранных случаев ПККР с использованием ведомственных реестров рака и медицинских карт пациентов в соответствии с методологическими требованиями. Всем ретроспективно отобраным пациентам ($n = 62$) проведено иммуногистохимическое исследование с целью определения p16^{INK4a}, PD-L1 и p53 в образцах опухолевой

ткани, фиксированных формалином и залитых в парафин. Обнаружение белка p16^{INK4a} с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования является распространенным и надежным диагностическим инструментом, используемым в качестве косвенного биомаркера при установлении транскрипционно активного ВПЧ высокого риска у пациентов с ПККР. В настоящей работе ИГХ-анализ белка p16^{INK4a} был единственным тестом для установления ВПЧ-статуса у больных ПККР, который интерпретировался в соответствии с рекомендациями Американской коллегии патологоанатомов (College of American Pathologists, CAP) [11]. При отсутствии окрашивания и локальном окрашивании белка p16^{INK4a} или наличии <70 % окрашенных опухолевых клеток в образцах ВПЧ-статус считался отрицательным. Если ≥ 70 % опухолевых клеток демонстрировали сильное и диффузное ядерное и цитоплазматическое окрашивание, то они считались ВПЧ-положительными. Для определения повышенной экспрессии белка p16^{INK4a} использовали ИГХ-тест CIntec® Histology (Ventana Medical Systems, Inc., США) в соответствии с инструкциями производителя, содержащий первичные моноклональные мышиные антитела клона Е6Н4, которые оптимально подходят для применения в системе Ventana BenchMark, в сочетании с комплектом OptiView DAB IHC Detection Kit.

В ходе исследования была создана классификация экспрессии 3 молекулярных биомаркеров в зависимости от степени выраженности ИГХ-проявлений (табл. 1). При ее разработке были приняты во внимание многие действующие международные протоколы.

Наличие повышенной экспрессии p16^{INK4a} само по себе не может быть надежным предиктором исходов ПККР. Поэтому с целью выявления дополнительных предикторов, влияющих на исход данного заболевания, оценивали интенсивность экспрессии PD-L1 и p53, которые также участвуют в канцерогенной трансформации и дальнейшем прогрессировании ПККР, с учетом ВПЧ-статуса.

Экспрессию PD-L1 оценивали с помощью кроличьих моноклональных антител клона SP263 (Ventana Medical Systems, Inc., США) на автоматическом иммуногистостейнере Ventana BenchMark по стандартным протоколам в образцах опухолевой ткани, фиксированных формалином и залитых в парафин. Уровень экспрессии PD-L1 определяли по доле положительно окрашенных опухолевых клеток (tumor proportion score, TPS), демонстрирующих частичное линейное или полное круговое окрашивание мембраны. Результаты ИГХ-анализа PD-L1 оценивали как положительные при TPS ≥ 1 %. В соответствии с количеством окрашенных опухолевых клеток уровень PD-L1 классифицирован как отрицательный. При TPS 0–0,9 % считалось, что экспрессия PD-L1 отсутствует (PD-L1-N), при TPS 1–9 % — что ее уровень низкий (PD-L1-L), при TPS 10–29 % —

Таблица 1. Рекомендуемая классификация экспрессии молекулярных биомаркеров p16INK4a, лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) и p53 в зависимости от доли положительно окрашенных опухолевых клеток (tumor proportion score, TPS), %

Table 1. Recommended classification of p16INK4a, programmed death-ligand 1 (PD-L1) and molecular biomarker expression depending on the percent of positively stained tumor cells (tumor proportion score, TPS), %

Биомаркер Biomarker	Окрашивание Staining	Экспрессия Expression	Пороговое значение TPS Threshold TPS value	Низкий уровень экспрессии (L) Low expression level (L)	Средний уровень экспрессии (M) Medium expression level (M)	Высокий уровень экспрессии (H) High expression level (H)	Очень высокий уровень экспрессии (VH) Very high expression level (VH)
p16 ^{INK4a}	Цитоплазма + ядро Cytoplasm + nucleus	Отрицательная Negative Положительная Positive	0–49 ≥50	– –	– 50–69	– 70–89	– ≥90
PD-L1 (TPS)	Мембрана Membrane	Отрицательная Negative Положительная Positive	0–0,9 ≥1	– 1–9	– 10–29	– 30–49	– ≥50
p53 ^{M/W}	Ядро Nucleus	Отрицательная Negative Положительная Positive	0–9 ≥10	– 10–29	– 30–49	– 50–79	– ≥80

Примечание. p53^M – мутантный тип белка p53; p53^W – дикий тип белка p53.

Note. p53^M – mutant p53 protein; p53^W – wild type p53 protein.

средний (PD-L1-M), при TPS 30–49 % – высокий (PD-L1-H) и при TPS ≥50 % – очень высокий (PD-L1-VH) (см. табл. 1).

При определении экспрессии белка p53 в образцах опухолевой ткани, фиксированных формалином и залитых в парафин, были использованы моноклональные мышиные антитела клона Bp53-11 (Ventana Medical Systems, Inc., США) на автоматизированной системе для проведения ИГХ-реакций Ventana BenchMark. Первичные антитела клона Bp53-11 детерминируют как мутантный, так и дикий тип ядерного белка p53 (p53^W) (Tissue Diagnostics Product Catalog 2021, Roche Diagnostics). Пороговым значением положительной экспрессии мутантного типа p53 (p53^M) было установлено окрашивание ядер ≥10 % опухолевых клеток. Экспрессия мутантного белка p53 считалась отрицательной при TPS 0–9 % (p53^M-N). При TPS 10–29 % ее уровень оценивали как низкий (p53^M-L), при TPS 30–49 % – как средний (p53^M-M), при TPS 50–79 % – как высокий (p53^M-H), при TPS ≥80 % – как очень высокий (p53^M-VH). Аналогично оценивался p53^W (см. табл. 1).

Статистический анализ выполняли с помощью программы SPSS Statistics версии 26.0 под управлением

пользовательской операционной системы Windows 10. Взаимосвязь между экспрессией PD-L1, p53 и ВПЧ-статусом оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r-Пирсона). При сравнительном анализе средних значений применялся *t*-критерий Стьюдента для выборок. Для описания кривых выживания использовали метод Каплана–Мейера, а значимость различий между группами определяли с помощью логарифмического рангового критерия. Общая выживаемость определялась с момента первоначального установления диагноза до даты смерти пациента от любой причины. Для оценки влияния переменных на ОВ использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Также оценивали отношение рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Значение *p* < 0,05 считалось статистически значимым.

Результаты

Полные клинико-демографические характеристики пациентов и общая частота экспрессии PD-L1 и p53 в общей группе и группах пациентов с разным ВПЧ-статусом представлены в табл. 2. Средняя продолжительность наблюдения составила 41,8 мес (2–107 мес).

Таблица 2. Характеристика пациентов и частота экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) и p53**Table 2.** Patient characteristics and frequency of programmed death-ligand 1 (PD-L1) and p53 expression

Показатель Parameter	Общая группа (n = 62) Total group (n = 62)	ВПЧ+ (n = 28) HPV+ (n = 28)	ВПЧ– (n = 34) HPV– (n = 34)	p
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	35 (56,5) 27 (43,5)	16 (57,1) 12 (42,9)	19 (55,9) 15 (44,1)	0,922
Оценка по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), n (%): Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, n (%): 0 1 2 3	3 (4,8) 26 (41,9) 32 (51,6) 1 (1,6)	2 (7,1) 15 (53,6) 11 (39,3) 0	1 (2,9) 11 (32,4) 21 (61,8) 1 (2,9)	0,039
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%): миндалины tonsils основание языка base of the tongue мягкое небо soft palate боковая стенка lateral wall задняя стенка posterior wall	39 (62,9) 6 (9,7) 4 (6,5) 8 (12,9) 5 (8,1)	23 (82,1) 3 (10,7) 1 (3,6) 1 (3,6) 0	16 (47,1) 3 (8,8) 3 (8,8) 7 (20,6) 5 (14,7)	0,001
Курение, n (%): Smoking, n (%): да yes нет no	37 (59,7) 25 (40,3)	5 (17,9) 23 (82,1)	20 (58,8) 14 (41,2)	0,001
Употребление алкоголя, n (%): Alcohol consumption, n (%): да yes нет no	15 (24,2) 47 (75,8)	3 (10,7) 25 (89,3)	12 (35,3) 22 (64,7)	0,024
Т-стадия, n (%): T stage, n (%): T1 T2 T3 T4	1 (1,6) 17 (27,4) 30 (48,4) 14 (22,6)	1 (3,6) 13 (46,4) 13 (46,4) 1 (3,6)	0 4 (11,8) 17 (50) 13 (38,2)	<0,001
N-стадия, n (%): N stage, n (%): N0 N1 N2 N3	19 (30,6) 20 (32,3) 20 (32,3) 3 (4,8)	9 (32,1) 9 (32,1) 9 (32,1) 1 (3,6)	10 (29,4) 11 (32,4) 11 (32,4) 2 (5,9)	0,747

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Общая группа (n = 62) Total group (n = 62)	ВПЧ+ (n = 28) HPV+ (n = 28)	ВПЧ– (n = 34) HPV– (n = 34)	p
Стадия по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 7-го издания, n (%): 7 th edition Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) stage, n (%):				
1	0	0	0	0,061
2	6 (9,7)	4 (14,3)	2 (5,9)	
3	26 (41,9)	14 (50)	12 (35,3)	
4	30 (48,4)	10 (35,7)	20 (58,8)	
Стадия по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания, n (%): 8 th edition Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) stage, n (%):				
1	9 (14,5)	9 (32,1)	0	<0,001
2	19 (30,6)	17 (60,7)	2 (5,9)	
3	14 (22,6)	2 (7,1)	12 (35,3)	
4	20 (32,3)	0	20 (58,8)	
PD-L1, n (%): PD-L1, n (%):				
да yes	37 (59,7)	17 (60,7)	20 (58,8)	0,882
нет no	25 (40,3)	11 (39,3)	14 (41,2)	
p53 ^M , n (%): да yes	28 (45,2)	1 (3,6)	27 (79,4)	<0,001
нет no	34 (54,8)	27 (96,4)	7 (20,6)	
p53 ^W , n (%): да yes	5 (8,1)	5 (17,9)	0	0,01
нет no	57 (91,9)	23 (82,1)	34 (100)	

Примечание. p53^M – мутантный тип белка p53; p53^W – дикий тип белка p53; ВПЧ – вирус папилломы человека; PD-L1 – programmed death ligand 1, рецептор программируемой клеточной гибели 1.

Note. p53^M – mutant p53 protein; p53^W – wild type p53 protein; HPV – human papilloma virus; PD-L1 – programmed death ligand 1.

Среди 62 пациентов с ПККР было 35 (56,5 %) мужчин и 27 (43,5 %) женщин (1,3 : 1). На первом этапе исследования все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 28 (45,2 %) пациентов с ВПЧ-положительной ПККР, во 2-ю – 34 (54,8 %) пациента с ВПЧ-отрицательной ПККР. Локализация опухоли в анатомических отделах ротоглотки в группах различалась в зависимости от ВПЧ-статуса. В отличие от других групп у 26 (92,8 %) пациентов с ВПЧ-положительным статусом опухоли локализовались в небной миндалине и основании языка ($p < 0,001$). Опухоли, исходящие

из небной миндалины и основания языка, богатые лимфоидной тканью, были включены в тонзиллярную группу, а опухоли, развившиеся из мягкого неба, боковых и задних стенок, – в нетонзиллярную.

Более чем у 37 (59,7 %) пациентов общей группы выявлена положительная экспрессия белка PD-L1, у 25 (40,3 %) – отрицательная. Общая частота экспрессии PD-L1 в группах с разным ВПЧ-статусом существенно не различалась; результаты были статистически незначимы ($p = 0,882$). Отмечались незначительные различия уровня p53^M. Положительная экспрессия

этого белка выявлена у 28 (45,2 %) пациентов общей группы, отрицательная — у 34 (54,8 %). Во 2-й группе $p53^M$ обнаружен у 27 (79,4 %) больных, его отсутствие наблюдалось в 7 (20,6 %) случаях. У пациентов 1-й группы с ВПЧ-положительным статусом $p53^M$ был идентифицирован (как исключение) только в 1 (3,6 %) случае ($p < 0,001$). В общей группе положительная экспрессия белка $p53^W$ выявлена только у 5 (8,1 %) пациентов с положительным ВПЧ-статусом. У остальных 57 (91,9 %) больных общей группы экспрессия $p53^W$ не была определена (негативные паттерны), у пациентов с отрицательным ВПЧ-статусом присутствие этого белка также не идентифицировано ($p = 0,01$).

Результаты ИГХ-анализа показали, что экспрессия PD-L1 высокого и очень высокого уровней в основном была обнаружена во 2-й группе, а низкого и среднего — в 1-й ($p = 0,254$) (рис. 1). У 27 (79,4 %) пациентов с отрицательным ВПЧ-статусом наблюдалась положительная экспрессия $p53^M$: в основном $p53^M$ -H (в 12 (35,29 %) случаях) и $p53^M$ -VH (в 7 (20,59 %) случаях) ($p < 0,001$). У 4 (6,5 %) из 5 (8,1 %) больных с положительной экспрессией $p53^W$ наблюдался низкий уровень экспрессии $p53^W$, у 1 (1,6 %) — средний уровень; у всех этих пациентов был положительный ВПЧ-статус. В группе

отрицательного ВПЧ-статуса $p53^W$ не идентифицирован ($p = 0,015$).

Отношение рисков положительной экспрессии PD-L1 в общей группе составило 1,082 (95 % ДИ 0,390–3,002), в группе пациентов с положительным ВПЧ-статусом — 1,036 (95 % ДИ 0,656–1,636), в группе пациентов с отрицательным ВПЧ-статусом — 0,958 (95 % ДИ 0,545–1,683). Хотя существенных различий между группами практически не выявлено, ОР было несколько выше у больных с наличием ВПЧ. Положительная экспрессия PD-L1 немного чаще встречалась у мужчин (23/62; 37,10 %). У женщин она наблюдалась в 22,58 % (14/62) случаев. Отрицательная экспрессия обнаруживалась почти одинаково часто у мужчин (12 (19,35 %) случаев) и женщин (13 (20,97 %) случаев) (рис. 2). Риск выявления PD-L1 у пациентов мужской популяции оказался выше (ОР 1,374; 95 % ДИ 0,786–2,403), чем у женщин (ОР 0,772; 95 % ДИ 0,478–1,247). Отношение рисков положительной экспрессии $p53^M$ в общей группе составило 0,010 (95 % ДИ 0,001–0,083), в группе пациентов с отрицательным ВПЧ-статусом — 22,235 (95 % ДИ 3,220–153,534), в группе пациентов с положительным ВПЧ-статусом — 0,214 (95 % ДИ 0,110–0,415), а ОР положительной экспрессии $p53^W$ у больных с ВПЧ — 0,404 (95 % ДИ 0,294–0,553). В общей группе

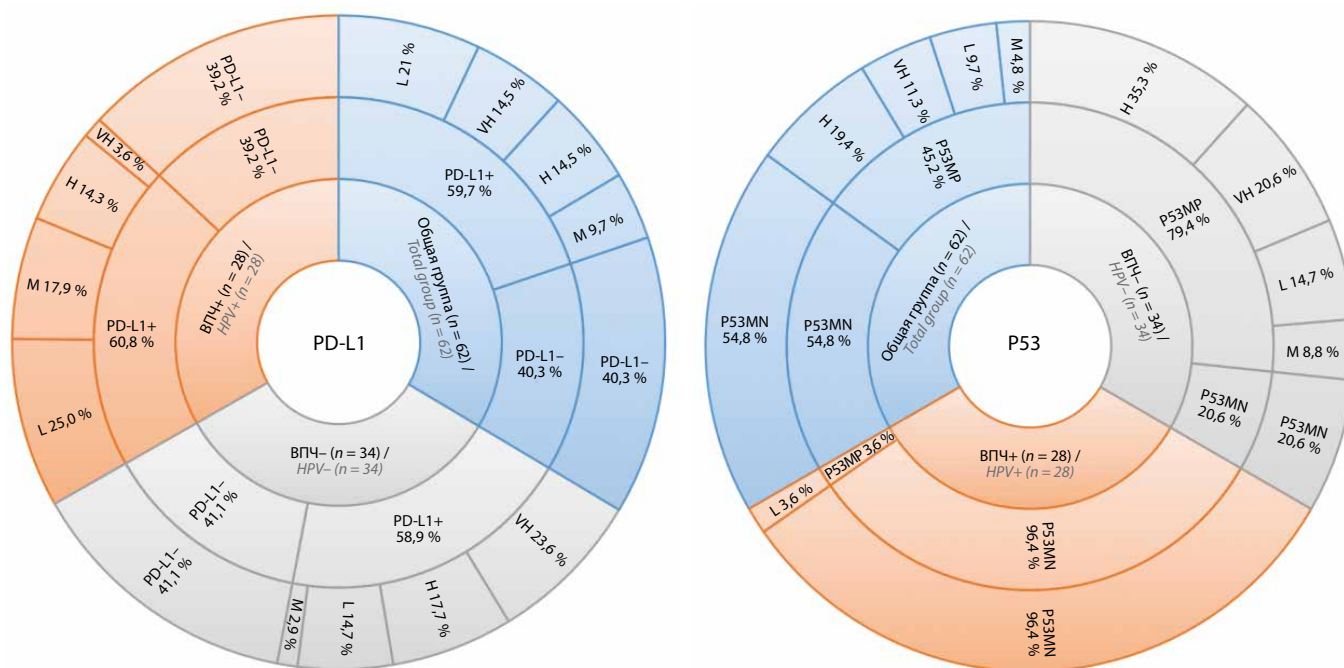


Рис. 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от уровней экспрессии рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) и мутантного типа p53 ($p53^M$). $p53^MP$ – наличие экспрессии $p53^M$; $p53^MN$ – отсутствие экспрессии $p53^M$; ВПЧ – вирус папилломы человека; L – низкий уровень экспрессии; M – средний уровень экспрессии; H – высокий уровень экспрессии; VH – очень высокий уровень экспрессии

Fig. 1. Patient distribution per groups depending on the programmed death ligand 1 (PD-L1) and mutant p53 ($p53^M$) expression. $p53^MP$ – positive $p53^M$ expression; $p53^MN$ – negative $p53^M$ expression; HPV – human papilloma virus; L – low expression level; M – medium expression level; H – high expression level; VH – very high expression level

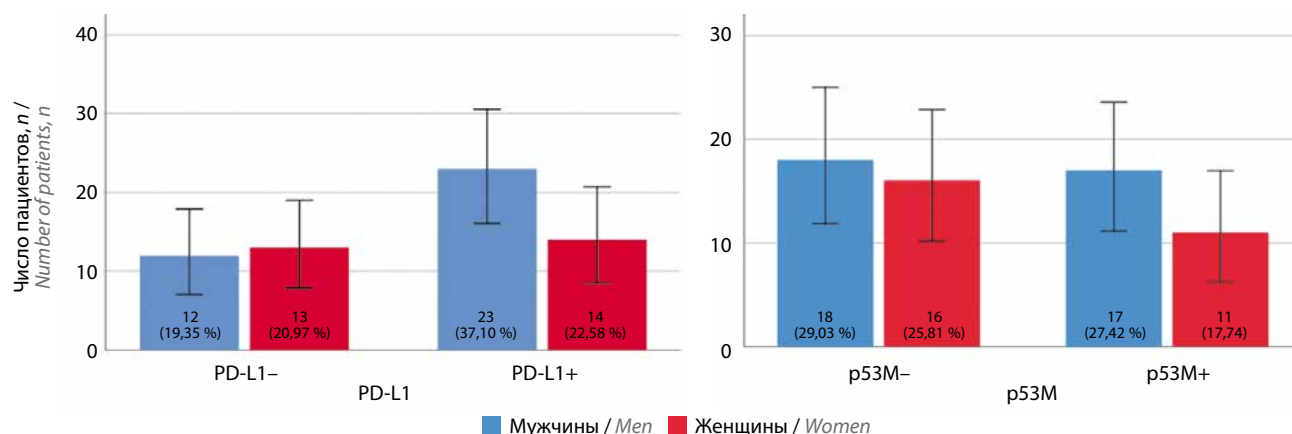


Рис. 2. Распределение пациентов разного пола в зависимости от экспрессии рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) и мутантного типа p53 (p53^M)

Fig. 2. Distribution of patients of different sexes per the programmed death-ligand 1 (PD-L1) and mutant p53 (p53^M) expression

положительная экспрессия p53^M чаще выявлялась у мужчин (17/62; 27,42 %), чем у женщин (11/62; 17,74 %), а отрицательная экспрессия — примерно одинаково часто (18/62; 29,03 % и 16/62; 25,81 % соответственно) (см. рис. 2). Отношение рисков положительной экспрессии p53^M у мужчин составило 1,198 (95 % ДИ 0,669–2,144), у женщин — 0,872 (95 % ДИ 0,564–1,347), что свидетельствует о высокой активности мутантного типа этого белка у мужчин.

Детерминация онкогенной роли ВПЧ в диагностике ПККР является очень важным требованием, поскольку механизм развития заболевания с патогенетической точки зрения может быть усложнен, если взаимодействуют несколько видов факторов риска. В связи с этим помимо статуса ВПЧ мы изучали

дополнительные молекулярные факторы для оценки их прогностической роли при ВПЧ-положительной ПККР. Повышенная экспрессия косвенного биомаркера вирусной инфекции p16^{INK4a} ассоциирована с отрицательной экспрессией p53^M мутантного типа и положительной экспрессией p53^W, а также с незначительной положительной экспрессией PD-L1.

Для оценки взаимосвязи между молекулярными предикторами (PD-L1, p53^M, p53^W) и ВПЧ-статусом применен коэффициент корреляции Пирсона. Выявлено, что между ВПЧ-статусом и уровнем экспрессии PD-L1 практически не было значимой взаимосвязи ($r = 0,019$; $p = 0,882$), а также обнаружена слабая отрицательная корреляция с дифференциальной экспрессией этого биомаркера ($r = -0,147$; $p = 0,254$) (табл. 3). Между p53^M

Таблица 3. Корреляционный анализ статуса вируса папилломы человека (ВПЧ) и молекулярных биомаркеров

Table 3. Correlation analysis of human papilloma virus (HPV) status and molecular biomarkers

Показатель Parameter	Корреляция Correlation	ВПЧ-статус HPV status	PD-L1	p53 ^M	p53 ^W
ВПЧ HPV	Коэффициент Пирсона Pearson coefficient	1	0,019	−0,758	0,326
	<i>p</i>	—	0,882	<0,001	0,010
PD-L1	Коэффициент Пирсона Pearson coefficient	0,019	1	0,019	0,123
	<i>p</i>	0,882	—	0,882	0,342
p53 ^M	Коэффициент Пирсона Pearson coefficient	−0,758	0,019	1	−0,269
	<i>p</i>	<0,001	0,882	—	0,035
p53 ^W	Коэффициент Пирсона Pearson coefficient	0,326	0,123	−0,269	1
	<i>p</i>	0,010	0,342	0,035	—

Примечание. PD-L1 — programmed death ligand 1, рецептор программируемой клеточной гибели 1; p53^M — мутантный тип белка p53; p53^W — дикий тип белка p53.

Note. PD-L1 — programmed death-ligand 1; p53^M — mutant p53 protein; p53^W — wild type p53 protein.

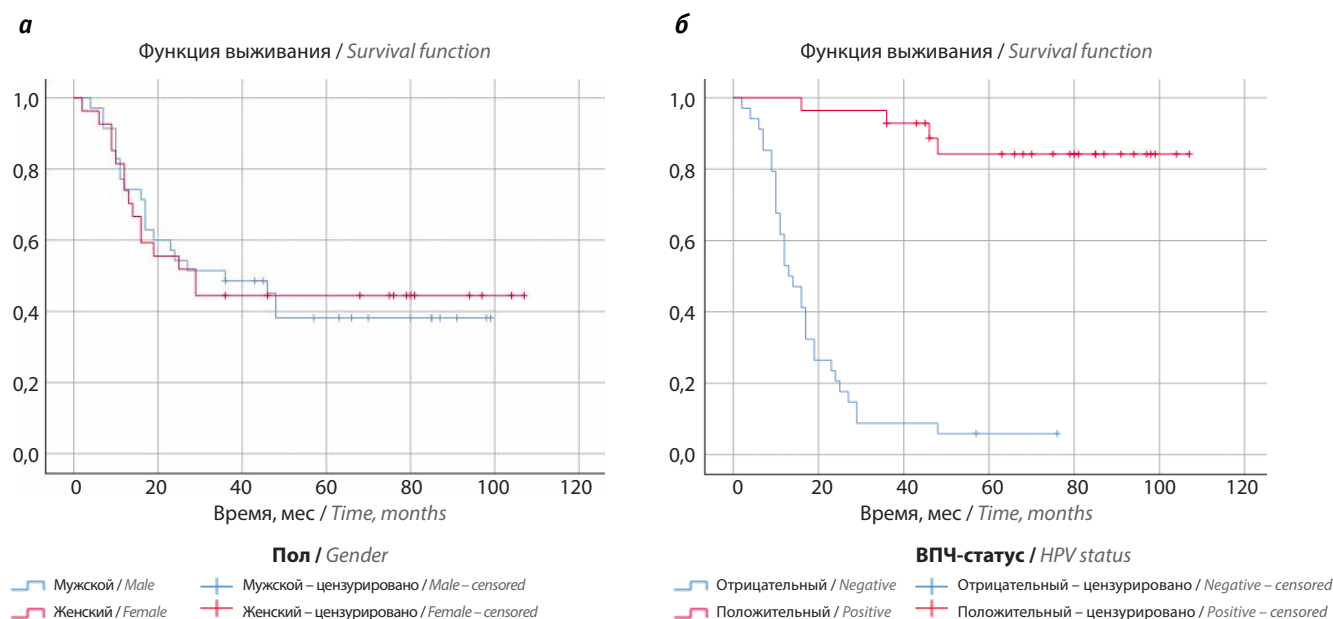


Рис. 3. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от пола (а) и статуса вируса папилломы человека (ВПЧ) (б)
Fig. 3. Overall survival depending on gender (a) and human papilloma virus (HPV) status (b)

и ВПЧ-статусом показана очень сильная отрицательная корреляция с высокой статистической достоверностью ($r = -0,758$; $p < 0,001$), а между $p53^w$ и ВПЧ-статусом – умеренная положительная корреляция ($r = 0,326$; $p = 0,01$). Когда взаимосвязь между предикторами анализировалась без учета ВПЧ-статуса, PD-L1 имел слабую положительную корреляцию со всеми другими переменными, а $p53^M$ – низкую отрицательную корреляцию с $p53^w$ ($r = -0,269$; $p = 0,035$). В ходе корреляционного анализа с участием $p53^w$ обнаружена иная закономерность: наблюдалась отрицательная корреляция со всеми факторами, кроме PD-L1.

Медиана ОВ мужчин составила 36 мес (95 % ДИ 14,2–57,8), женщин – 29 мес (95% ДИ 12,1–45,9), однако к концу наблюдения кривая выживаемости стала несколько выше в женской популяции ($p = 0,092$) (рис. 3). Дихотомическое распределение пациентов по ВПЧ-статусу привело к возникновению сильной разницы в выживаемости между группами, поскольку у больных с положительным ВПЧ-статусом эти показатели были значительно лучше по сравнению с больными с отрицательным ВПЧ-статусом: медиана не достигнута, 2-летняя выживаемость – 96,4 %, медиана – 13 мес, 2-летняя выживаемость – 23,5 % соответственно ($p < 0,001$) (табл. 4).

Таблица 4. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от ВПЧ-статуса

Table 4. Overall survival depending on HPV status

Показатель Parameter	Медиана ОВ, мес Median OS, months	2-летняя выживаемость, % 2-year survival, %	КР RC	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	<i>p</i>
Пол: Sex:						
мужчины men	36	57,2	–0,034	0,967	0,498–1,876	0,921
женщины women	29	55,6				
ВПЧ-статус: HPV status:						
ВПЧ+ HPV+	Нет данных No data	96,4	–2,933	0,053	0,018–0,156	<0,001
ВПЧ– HPV–	13	23,5				

Примечание. ВПЧ – вирус папилломы человека; КР – коэффициент регрессии; ОР – отношение рисков; ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал.

Note. HPV – human papilloma virus; RC – regression coefficient; RR – hazard ratio; OS – overall survival; CI – confidence interval.

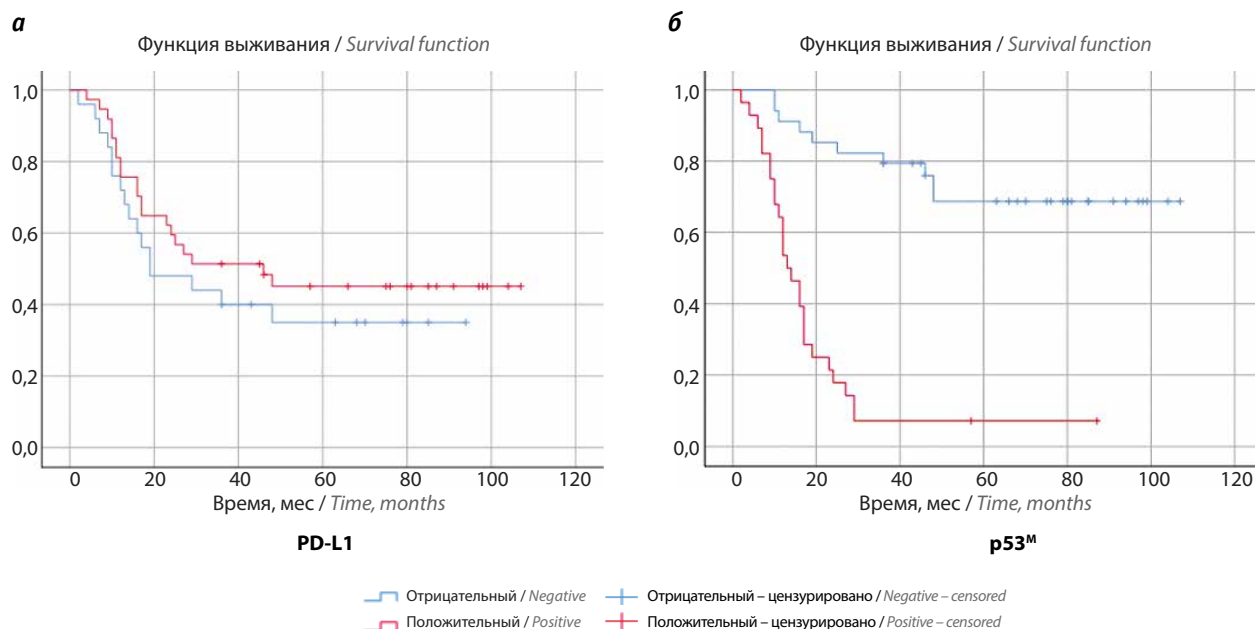


Рис. 4. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) (а) и мутантного типа белка p53 (p53^M) (б)

Fig. 4. Overall survival depending on programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression (а) and mutant p53 (p53^M) protein expression (б)

Для изучения зависимости времени дожития от независимых переменных и прогнозирования риска наступления новых событий был использован метод регрессии Кокса. Выявлено, что ВПЧ-статус и пол пациентов характеризовались отрицательными коэффициентами регрессии, при этом пол сильнее влиял на риск смерти, чем ВПЧ-статус (0,967 против 0,053) (см. рис. 3).

В общей популяции у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 наблюдалась немного более длительная выживаемость, чем у пациентов с отрицательной экспрессией этого белка ($p = 0,364$) (рис. 4), однако у больных с положительной экспрессией p53^M показатели выживаемости были хуже по сравнению с больными с отрицательной экспрессией данного маркера ($p < 0,001$) (табл. 5). Установлено, что p53^M

является доминантным фактором риска с отрицательным влиянием на выживаемость пациентов (коэффициент регрессии = 2,067; ОР 7,901; 95 % ДИ 3,653–17,090; $p < 0,001$).

Обсуждение

Уникальные молекулярные характеристики ВПЧ, модуляция биологического цикла инфицированных клеток и их уклонение от иммунного ответа демонстрируют специфические клинические и биологические характеристики ВПЧ-положительной ПККР.

Чем массивнее нарушение онкосупрессорной функции белка p53 и сильнее иммунотолерантное микроокружение, тем пациенты становятся менее чувствительными к лечению и имеют более низкие показатели выживаемости.

Таблица 5. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от экспрессии p53^M

Table 5. Overall survival depending in p53^M expression

Группа Group	Медиана (мес) Median (months)	2-летняя выживаемость, % 2-year survival, %	КР RC	ОР HR	95 % ДИ 95 % CI	p
PD-L1– PD-L1+	19 46	48,0 60,5	– 0,30	0,74	0,39–1,43	0,372
p53 ^M – p53 ^M +	Нет данных / No data 13	85,3 21,4	2,07	7,90	3,65–17,09	<0,001

Примечание. КР – коэффициент регрессии; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; p53^M – мутантный тип белка p53; PD-L1 – programmed cell death ligand 1, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1.

Note. RC – regression coefficient; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; p53^M – mutant p53 protein; PD-L1 – programmed cell death-ligand 1.

Защитные механизмы ВПЧ эволюционировали для предотвращения передачи иммунных сигналов и обеспечения продолжения репликации в организме. Следовательно, потенциально это может поддерживать длительную инфекцию, ведущую к интеграции вирусного генома и развитию рака. Надежная защита от персистенции ВПЧ требует интеграции эрадирующих эффектов врожденной и адаптивной иммунных систем. Адаптивный иммунитет и его клетки, особенно Т-клетки, играют большую роль в уничтожении ВПЧ [12]. Для активации Т-лимфоцитов необходимы как минимум 2 сигнала. Первый происходит, когда Т-клеточные рецепторы распознают специфический пептид, представленный молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС I и/или МНС II) на антигенпрезентирующих клетках. Второй сигнал возникает, когда костимуляторные молекулы (CD28) связываются со своими селективными лигандами (CD80/86). Отсутствие любого из этих сигналов приводит к анергии или апоптозу Т-клеток, что является одним из механизмов иммунной толерантности. Помимо этих активирующих сигналов также существуют ингибирующие рецепторы. Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 представляет собой белок клеточной поверхности, который может быть экспрессирован на различных типах клеток, включая раковые клетки, макрофаги, антигенпрезентирующие клетки, Т-клетки и др. Персистирующая вирусная инфекция или специфическое микроокружение опухоли провоцирует истощение эффекторных сил Т-клеток за счет усиления экспрессии PD-L1 для избегания иммунного ответа [13]. Путь PD-L1/PD-1 поддерживает баланс между толерантностью и аутоиммунитетом, поэтому его дефицит или избыточная функция может привести к различному течению заболевания [14]. Опухолевые клетки, экспрессирующие PD-L1, при связывании с PD-1 подавляют активность Т-клеток и могут препятствовать активации субпопуляции эффекторных Т-клеток [15]. Соответственно, блокирование взаимодействия PD-L1 и PD-1 может улучшить эффективность Т-лимфоцитов и быть инструментом для предотвращения и устранения опухолевого роста [16].

Несмотря на деградацию p53 под воздействием E6 ВПЧ, дикий вариант этого белка обнаруживается в небольшом количестве в ВПЧ-положительной ПМКР. Редкое возникновение мутаций в гене *TP53* при ВПЧ-положительной ПМКР обеспечивает сохранение активности p53^w. Ингибирование активности p53^w в ВПЧ-отрицательной ПМКР может быть обусловлено подавлением неповрежденного аллеля гена *TP53* за счет потери гетерозиготности или усиления онкогенной функции p53^m. Это свидетельствует о том, что белок p53 имеет большое значение в прогнозировании клинического течения ПМКР, поскольку одной из основных его функций является обеспечение стабиль-

ности генома за счет контроля клеточного цикла и репарации ДНК.

Таким образом, сокращение объема лечения при ведении пациентов с выраженной инфильтрацией иммунных клеток в ВПЧ-положительных опухолях может быть оправданно, открывает большие возможности для деинтенсификации лечения и повышает уровень эффективности терапии. Результаты исследований подтверждают, что для ВПЧ-положительной ПМКР характерны значительно лучшие ответ на лечение и показатели ОВ по сравнению с ВПЧ-отрицательной ПМКР. Согласно полученным данным у пациентов с положительными ВПЧ-статусом и экспрессией PD-L1 наблюдаются более высокие показатели ОВ по сравнению с пациентами с отрицательными ВПЧ-статусом и экспрессией PD-L1 ($p = 0,261$). При низком и среднем уровнях экспрессии PD-L1 риск смерти снижается, особенно это характерно для пациентов с положительным ВПЧ-статусом, а высокая и очень высокая экспрессия данного белка увеличивает риск смерти, что более характерно для ВПЧ-отрицательной группы ($p = 0,019$). Во всех случаях выявлена отрицательная корреляция между p53^m и ВПЧ-статусом, которые оценивались как противодействующие факторы ($p < 0,001$). Только в группе пациентов с отрицательными ВПЧ-статусом и экспрессией p53^m наблюдалось незначительное увеличение показателей выживаемости по сравнению с группой пациентов с положительными ВПЧ-статусом и экспрессией этого белка ($p < 0,001$). При высоком и очень высоком уровнях экспрессии p53^m выявлено большее ухудшение показателей выживаемости, чем при низком и среднем ее уровнях. Хотя белок p53^w обнаруживается у небольшого числа пациентов, он показывает положительную корреляцию с ВПЧ-статусом и является защитным фактором, снижающим риск смерти ($p = 0,01$).

Таким образом, с одной стороны, интенсивность экспрессии PD-L1 характеризует сбалансированный ответ иммунной системы хозяина, а с другой, может вызывать периферическую иммунотолерантность, что создает условия для опухолевой прогрессии. Нарушение функции белка p53 под воздействием E6 ВПЧ тесно связано с модуляцией контроля клеточного цикла и последующим повышением пролиферативной активности, что приводит к потере стабильности генома из-за сокращения антрактов точек рестрикции и нарушения в системе репарации ДНК. В ВПЧ-инфицированных клетках деградация онкосупрессоров Rb и p53, связанная с ранними белками E6 и E7 ВПЧ, приводит к стабильной активации фактора транскрипции E2F [17]; несмотря на высокую активность белка p16^{INK4a}, его онкосупрессорные мотивы не реализуются.

Согласно полученным результатам опухоли с приемлемой вариацией экспрессии молекулярных биомаркеров (p16^{INK4a} — 70–100 % (ВПЧ+) / PD-L1 —

0–30 %, TPS/p53^W/53^M–) представляют собой идеальную популяцию для изучения возможности деинтенсификации лечения с учетом низкого риска смерти и высоких показателей выживаемости, поскольку в основном это характерно для пациентов с положительным ВПЧ-статусом. Опухоли, имеющие неприемлемую вариацию экспрессии молекулярных биомаркеров (p16^{INK4a} – 0–70 % (ВПЧ–) / PD-L1 – 30–100 %, TPS/p53^W–/p53^M+), демонстрируют противоположные результаты (в основном такие показатели наблюдаются у больных с отрицательным ВПЧ-статусом).

Заключение

Определение ВПЧ-статуса является важным биомаркером и стандартом в лечении и прогнозировании ПЖКР. Однако, в отличие от персистенции ВПЧ, стойкие изменения в геноме клеток, полное нарушение контроля регуляции клеточного цикла и формирование иммунотолерантного микроокружения могут изменить течение заболевания. Зачастую это связано с интеграцией вирусной ДНК, дисфункцией белка опухолевого супрессора p53 как фактора транскрипции, эпигенетическим перепрограммированием и нарушением

активности иммунных контрольных точек. Соответственно, оценка интенсивности экспрессии онкосупрессорного белка p53 помогает определить биологию раковых клеток у пациентов с ПЖКР и спрогнозировать чувствительность к проводимой терапии, а путем изучения регуляции PD-L1 – предположить противоопухолевую иммунную регуляцию у этих больных. Надежные прогностические биомаркеры помогают раскрыть уникальные клиничко-молекулярные особенности заболевания и помочь принять правильное решение в сложных клинических обстоятельствах. Обычно ВПЧ-положительная ПЖКР дебютирует в относительно молодом возрасте, характеризуется вялотекущей клинической картиной и высокой чувствительностью к лечению. В этом контексте важными защитными биомаркерами являются положительный ВПЧ-статус и наличие p53^W. К таким биомаркерам относится и PD-L1 с экспрессией низкого и умеренного уровней. Мутантный тип p53 входит в группу факторов риска и отрицательно влияет на выживаемость пациентов с ПЖКР. Однако интерпретировать полученные результаты следует с осторожностью, поскольку для точных выводов необходимы более масштабные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:14–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
- Khalid M.B., Ting P., Pai A. et al. Initial presentation of human papillomavirus-related head and neck cancer: a retrospective review. *Laryngoscope* 2019;129(4):877–82. DOI: 10.1002/lary.27296
- Мудунов А.М. Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2018;17(5):100–5. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105
- Mudunov A.M. The human papilloma virus is a new etiologic factor in the development of cancer of the head and neck organs. Problems and prospects for their solution. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2018;17(5):100–5. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105
- Carlander A.F., Jakobsen K.K., Bendtsen S.K. et al. Contemporary systematic review on repartition of HPV-positivity in oropharyngeal cancer worldwide. *Viruses* 2021;13(7):1326. DOI: 10.3390/v13071326
- Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/>.
- Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Порханов В.А. и др. Орофарингеальная карцинома, ассоциированная с вирусом папилломы человека: тенденции эпидемиологии и методы выявления вируса в опухолях. *Опухоли головы и шеи* 2018;8(3):77–83. DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-3-77-83
- Stukan' A.I., Chukhray O.Yu., Porkhanov V.A. et al. Human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma: trends in epidemiology and methods for detecting the virus in tumors. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2018;8(3):77–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-3-77-83
- Hong A.M., Ferguson P., Dodds T. et al. Significant association of PD-L1 expression with human papillomavirus positivity and its prognostic impact in oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2019;92:33–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.03.012
- Zhou G., Liu Z., Myers J.N. TP53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma and their impact on disease progression and treatment response. *J Cell Biochem* 2016;117(12):2682–92. DOI: 10.1002/jcb.25592
- Sinha P., Karadaghy O.A., Doering M.M. et al. Survival for HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma with surgical versus non-surgical treatment approach: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2018;86:121–31. DOI: 10.1016/j.oraloncology
- Lewis J.S., Beadle B., Bishop J.A. et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(5):559–97. DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP
- Westrich J.A., Warren C.J., Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res* 2017;231:21–33. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.023
- Golrokh M.M., Taghizadeh M.D., Faghihloo E. The roles of programmed death ligand 1 in virus-associated cancers. *Infect Genet Evol* 2020;84:104368. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104368

14. Zamani M.R., Aslani S., Salmaninejad A. et al. PD-1/PD-L and autoimmunity: a growing relationship. *Cell Immunol* 2016;310:27–41. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.09.009
15. Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* 2020;10(3):727–42.
16. Philips G.K., Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol* 2015;27(1):39–46. DOI: 10.1093/intimm/idx095
17. Nishimura H., Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol* 2001;22(5):265–8. DOI: 10.1016/s1471-4906(01)01888-9

Вклад авторов

Д.Ш. Полатова: разработка дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи, редактирование, руководство исследованием; А.Ю. Мадаминов, А.В. Савкин, А.Ж. Каххаров, Н.Б. Юлдашходжаева, Ш.К. Хужаев: анализ полученных данных, проведение статистического анализа, написание текста статьи;

Г.К. Ботиралиева, А.А. Мадалиев: проведение иммуногистохимического и микроскопического исследований.

Authors' contribution

D.Sh. Polatova: development of the design of the study, literature review on the topic of the article, editing, research management;

A.Yu. Madaminov, A.V. Savkin, A.Zh. Kakhkharov, N.B. Yuldashkhodzhaeva, Sh.K. Khuzhaev: analysis of the data obtained, statistical analysis, article writing;

G.K. Botiraliyeva, A.A. Madaliev: conducting immunohistochemical and microscopic studies.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Полатова / D.Sh. Polatova: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>

А.Ю. Мадаминов / A.Yu. Madaminov: <https://orcid.org/0000-0003-0064-3746>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Ташкентского государственного стоматологического института.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tashkent State Dental Institute.

Статья поступила: 01.03.2023. **Принята к публикации:** 31.03.2023.

Article submitted: 01.03.2023. **Accepted for publication:** 31.03.2023.

Особенности маршрутизации, диагностики и комбинированного лечения патологических переломов длинных трубчатых костей опухолевой этиологии

И.Р. Сафин^{1,2}, А.Ю. Родионова¹, Д.В. Рукавишников¹, Р.Ш. Хасанов², А.А. Ярославлев¹, Р.Н. Сафин¹

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан»; Россия, Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

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

Контакты: Ильдар Рафаилович Сафин safin74@bk.ru

Введение. В структуре переломов длинных трубчатых костей патологические переломы составляют около 1 %, причем 2/3 всех случаев представлены патологическими переломами, ассоциированными с метастазами в кости. Первичные опухоли костей осложняются развитием патологического перелома в 1–10 % случаев, метастазы в кости — в 8–30 %. При патологическом переломе как первичном проявлении опухолевого процесса, как правило, больные попадают в поле зрения травматологов-ортопедов, оказывающих неотложную помощь. В практике онкологов нередко встречаются пациенты со злокачественными новообразованиями костей, которым выполнены заведомо не-радикальные оперативные вмешательства, связанные с недостаточной онкологической настороженностью травматологов-ортопедов.

Цель исследования — проанализировать и представить результаты комбинированного лечения пациентов с опухолями костей, осложненными патологическим переломом.

Материалы и методы. Проанализированы результаты терапии и наблюдения 159 пациентов с опухолями длинных трубчатых костей, осложненными состоявшимся патологическим переломом или угрозой его развития, которые получали комбинированное или хирургическое лечение и наблюдались в поликлинике Республиканского онкологического диспансера с 2008 по 2020 г.

Результаты. Состоявшийся патологический перелом при отсутствии соматических противопоказаний не является противопоказанием к проведению неoadъювантного лечения, которое позволяет выполнить органосохраняющие операции с оптимальным локальным и системным контролем. При верифицированных метастазах в кости, когда не показаны сегментарные резекции кости, и установленном диагнозе «миеломная болезнь» («солитарная плазмочитома») допустимо проведение хирургического вмешательства в условиях травматологического стационара после консультации специалиста-онколога.

Заключение. Комбинированный подход к лечению злокачественных опухолей костей, осложненных патологическим переломом, позволяет выполнить функционально сберегающее, органосохраняющее оперативное вмешательство, что значительно уменьшает риск развития рецидива опухоли и системного прогрессирования.

Ключевые слова: первичные злокачественные опухоли, патологический перелом, метастазы

Для цитирования: Сафин И.Р., Родионова А.Ю., Рукавишников Д.В. и др. Особенности маршрутизации, диагностики и комбинированного лечения патологических переломов длинных трубчатых костей опухолевой этиологии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(2):38–45. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-38-45

FEATURES OF ROUTING, DIAGNOSIS AND COMBINED TREATMENT OF PATHOLOGICAL FRACTURES OF LONG TUBULAR BONES OF TUMOR ETIOLOGY

I.R. Safin^{1,2}, A.Yu. Rodionova¹, D.V. Rukavishnikov¹, R.Sh. Khasanov², A.A. Yaroslavlev¹, R.N. Safin¹

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029, Russia;

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

Contacts: Ildar Rafailevich Safin safin74@bk.ru

Introduction. In the structure of fractures of long tubular bones, pathological fractures account for about 1 %, and 2/3 of all cases are pathological fractures associated with bone metastases. Primary bone tumors are complicated by the development of a pathological fracture in 1–10 % of cases, bone metastases in 8–30 % of cases. With a pathological fracture, as the primary manifestation of the tumor process, as a rule, patients come to the attention of orthopedic traumatologists providing emergency care. In the practice of oncologists, there are often patients with bone tumors who have performed deliberately non-radical surgical interventions associated with insufficient oncological alertness of traumatologists.

Aim. To study and present the results of combined treatment of patients with bone tumors complicated by a pathological fracture.

Materials and methods. The results of treatment and observation of 159 patients with tumors of long tubular bones complicated by a pathological fracture or the threat of its development, who received combined or surgical treatment and were observed in the polyclinic of the Republican Oncological Dispensary from 2008 to 2020, were analyzed.

Results. A pathological fracture that has taken place, in the absence of somatic contraindications, is not a contraindication to neoadjuvant treatment, which allows performing organ-preserving surgical treatment with optimal local and systemic control. However, with verified bone metastases, when segmental bone resections are not shown, and the diagnosis of myeloma (solitary plasmocytoma) is established, it is permissible to perform surgery in a trauma hospital, after consulting an oncologist.

Conclusion. The combined approach in the treatment of malignant bone tumors complicated by a pathological fracture makes it possible to perform a functional-saving, organ-preserving surgical intervention, significantly reducing the risk of tumor recurrence and systemic progression.

Keywords: primary malignant tumors, pathological fracture, metastases

For citation: Safin I.R., Rodionova A.Yu., Rukavishnikov D.V. et al. Features of routing, diagnosis and combined treatment of pathological fractures of long tubular bones of tumor etiology. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(2):38–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-38-45

Введение

Первичные опухоли костей в общей структуре всех новообразований человека занимают 1–3 %, причем первичные злокачественные опухоли костей составляют 0,001 % впервые выявленных злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. По сравнению с первичными опухолями значительно чаще встречается метастатическое поражение скелета. Метастазы в кости выявляются у 40 % онкологических пациентов. Опухолевый процесс может осложниться возникновением переломов, распадом опухоли с образованием язв и свищей, гиперкальциемией с развитием острой почечной недостаточности, неврологическими нарушениями (при патологических переломах позвонков). Наиболее частым осложнением опухолевого поражения костей являются патологические переломы (ПП). В структуре переломов длинных трубчатых костей они составляют около 1 % и в 2/3 всех случаев возникают на фоне метастатического поражения [2]. У 9–29 % пациентов с метастазами в кости ПП – первое проявление опухолевого процесса. Первичные опухоли костей осложняются развитием таких переломов в 1–10 % случаев, метастатическим поражением кости – в 8–30 % [3]. Также довольно распространенными причинами развития ПП длинных костей являются гемобластозы с поражением костей (при миеломной болезни частота развития ПП составляет 30 %), доброка-

чественные опухоли и опухолеподобные заболевания, такие как солитарные и аневризмальные костные кисты, воспалительные процессы, а также метаболические нарушения (остеопороз, гиперпаратиреоз и т. д.) [4].

Метастатические опухоли костей встречаются в 35–40 раз чаще первичных опухолей костей. Наиболее часто в кости метастазирует рак молочной железы (73 %), почки (35 %), предстательной железы (68 %), легкого (36 %), щитовидной железы (42 %) [5]. В 68 % случаев отмечается множественное поражение скелета. Частота развития ПП длинных костей при различных морфологических типах первичной опухоли различается и в среднем составляет от 8 до 30 %. Наиболее часто метастатические очаги локализуются в позвонках (68–72 % случаев), тазу (66 % случаев), бедренной кости (44 % случаев) [6]. Данные очаги различаются по типу. Наиболее распространенной причиной развития ПП является остеолитический (40–76 % случаев) и смешанный (50 % случаев) характер очагов. Первичные опухоли костей осложняются ПП (до 10 % случаев), при этом чаще всего (в 15–40 % случаев) их возникновение обусловлено гигантоклеточной опухолью [7]. В основном ПП развиваются при остеосаркоме и недифференцированной плеоморфной саркоме. При первичных опухолях высокой степени злокачественности ПП возникает в 5–10 % случаев [8].

Остеодистрофии также приводят к развитию ПП длинных костей (при паратиреоидной остеодистрофии и болезни Педжета частота их возникновения может достигать 50 %, при костных кистах — 60 %).

Основными клиническими проявлениями ПП являются боль, нарушение функции и деформация конечности, иногда — локальные проявления опухолевого процесса (инфильтрация кожи, наличие свищей). Данные переломы не связаны с травмой, развиваются при повседневной нагрузке, выполняемой пациентом. При ПП как первичном проявлении опухолевого процесса, как правило, больные попадают в поле зрения травматологов-ортопедов, оказывающих неотложную помощь.

Маршрутизация пациентов с переломами длинных трубчатых костей в России регламентирована приказами Минздрава России от 12.11.2012 № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “травматология и ортопедия”» и № 1384н от 24.12.2012 «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при травме конечностей и (или) таза». В соответствии с ними больные с переломами длинных трубчатых костей (в том числе при наличии ранее установленного ЗНО без уточнения локализации) госпитализируются по неотложной помощи в травматологический стационар. Согласно п. 5 приказа Минздрава России от 12.11.2012 № 901н при выявлении онкологического заболевания травматологического или ортопедического профиля лечение и наблюдение больного, не требующего комбинированной и (или) сочетанной терапии, осуществляется врачом травматологом-ортопедом, прошедшим профессиональную переподготовку по специальности «онкология» [9]. Однако с учетом особенностей современной системы медицинского образования в курсах профессиональной переподготовки (продолжительностью 4 мес) не всегда удается отразить тонкости диагностики и лечения пациентов со злокачественными опухолями костей — как первичных, так и метастатических. В рамках последилового образования (ординатуры) по специальности «травматология и ортопедия» также нередко не уделяется внимания вопросам диагностики и лечения опухолей костей. Сказанное выше приводит к недостаточной онкологической настороженности специалистов, ошибкам в диагностике и тактике лечения пациентов.

В практике онкологов нередко встречаются пациенты с ЗНО костей, которым выполнены заведомо нерадикальные оперативные вмешательства. Достаточно часто это (в сочетании с играющим против больных фактором времени) приводит к невозможности выполнения органосохраняющего оперативного вмешательства и раннему системному прогрессированию заболевания. Причем актуально это не только при первичных злокачественных опухолях костей, но и при метастазах рака почки и молочной железы. Изменение

в подходах к лечению первичных новообразований костей высокой степени злокачественности, гигантоклеточной опухоли и метастатического поражения длинных трубчатых костей требует поиска решения данной проблемы специалистами первичного звена и специалистами, оказывающими неотложную помощь, а также внесения дополнений в приказы по оказанию травматологической помощи и рекомендации для травматологов-ортопедов.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты терапии и наблюдения 159 пациентов с опухолями длинных трубчатых костей, осложненными состоявшимся ПП или угрозой его развития, которые получали комбинированное или хирургическое лечение и наблюдались в поликлинике Республиканского онкологического диспансера с 2008 по 2020 г. У больных рассматриваемой выборки отмечен болевой синдром различной степени выраженности, который сохранялся от 1 нед до 23 мес (до начала лечения). У всех пациентов ПП или угроза его развития были диагностированы в ходе рентгенографии. Хирургическое вмешательство в травматологических стационарах проведено 69 больным. У 28 (40,6 %) из 69 пациентов, прооперированных в условиях травматологических отделений, рентгенологическая картина была неправильно интерпретирована, что привело к выполнению нерадикального оперативного вмешательства без предварительной морфологической верификации и адекватного стадирования заболевания. Из них 16 больных направлены в Республиканский онкологический диспансер. После дообследования и неoadьювантного лечения (в 4 случаях) пациентам выполнено хирургическое вмешательство в радикальном объеме в условиях диспансера. Пятерым больным из этой группы (4 пациента с первичными ЗНО, 1 — с метастазом саркомы мягких тканей в бедренную кость) провести органосохраняющие операции не удалось, проведена ампутация. У 3 больных развился локальный рецидив в сроки от 6 мес до 3 лет от повторного оперативного вмешательства, у 4 — отмечено системное прогрессирование заболевания.

Проблемы выполнения нерадикальных оперативных вмешательств при опухолях длинных трубчатых костей, осложненных ПП, рассмотрены на примере наблюдения и лечения пациента с остеосаркомой бедренной кости.

Клинический случай

Пациент Т., 1957 г.р. В течение 1 года отмечал периодические, преимущественно усиливающиеся ночью боли в области левого коленного сустава. В поликлинике по месту жительства пациенту был рекомендован прием нестероидных противовоспалительных средств по поводу гонартроза. В январе 2014 г. при ежедневной физической



Рис. 1. Рентгенография левой бедренной кости до радикального оперативного вмешательства

Fig. 1. X-ray of the left femur prior to radical surgical intervention

нагрузке у больного появились резко выраженные боли в области левого коленного сустава, движения в нем были невозможны. Бригадой скорой помощи в соответствии с существующим приказом о маршрутизации пациент был доставлен в травматологический стационар, где после госпитализации у него диагностирован закрытый перелом левой бедренной кости и установлен аппарат внешней фиксации. Через 10 дней больной выписан под наблюдение травматолога по месту жительства. Боли в области левого коленного сустава сохранялись, в динамике отсутствовала консолидация зоны перелома.

В июне 2014 г. пациента направили в Республиканский онкологический диспансер. При дообследовании выявлена обширная деструкция эпиметафиза левой бедренной кости с периостальной реакцией и четко визуализируемой линией перелома, без признаков консолидации (рис. 1). С учетом наличия металлоконструкции рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) проведены не были. Пациенту выполнена открытая биопсия опухоли. При патоморфологическом исследовании был верифицирован диагноз «остеосаркома низкой степени злокачественности». При поорганном обследовании отдаленных метастазов не выявлено. С учетом морфологического варианта опухоли пациенту выполнена резекция левой бедренной кости с эндопротезированием коленного сустава модульным эндопротезом (цементной фиксации). В ходе оперативного вмешательства выявлено вовлечение в опухолевый процесс подколенной артерии, по поводу чего проведена ее резекция с протезированием синтетическим протезом (рис. 2).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был вертикализирован на 3-и сутки с опорой на костыли. По данным послеоперационной

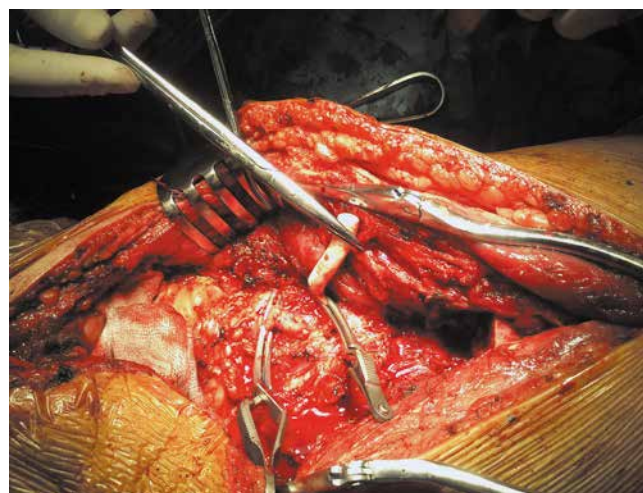


Рис. 2. Резекция подколенной артерии с реконструкцией сосудистым протезом

Fig. 2. Resection of the popliteal artery with vascular prosthesis reconstruction

контрольной рентгенографии отмечалась удовлетворительная цементная фиксация эндопротеза (рис. 3). Гистологическое исследование удаленного препарата подтвердило диагноз «центральная остеосаркома низкой степени злокачественности». С учетом предшествующего нерадикального оперативного вмешательства и наличия обширного мягкотканного компонента было решено назначить адъювантную химиотерапию. Проведен 1 курс по схеме AP (доксорубцин + цисплатин). В ходе лечения наблюдалась гастроинтестинальная токсичность III степени, и пациент от терапии воздержался.

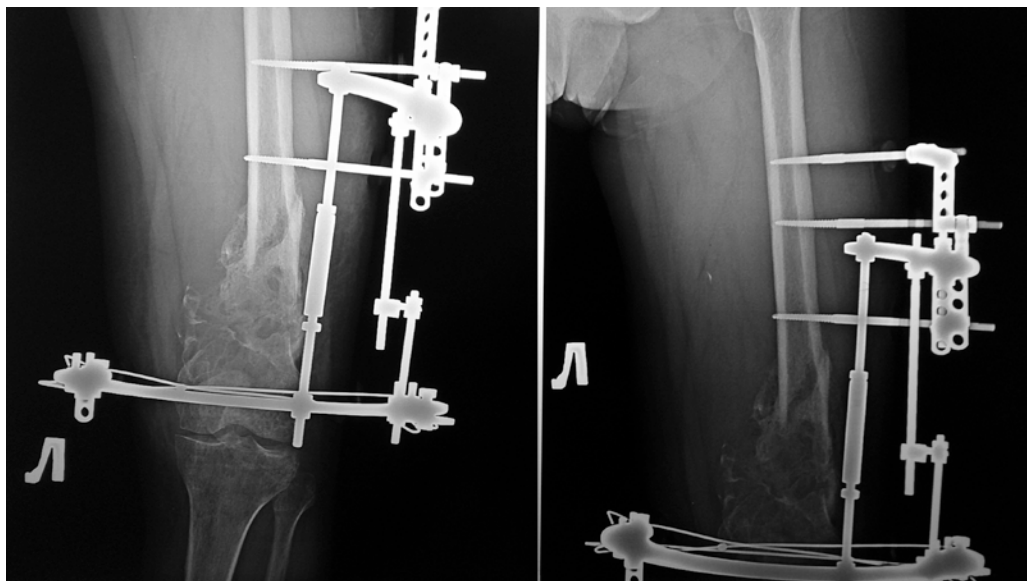


Рис. 3. Рентгенография левой бедренной кости после операции
Fig. 3. X-ray of the left femur after surgery

В августе 2017 г. он заметил появление в подколенной области слева опухолевидного образования, по поводу чего в сентябре этого года обратился в поликлинику Республиканского онкологического диспансера. С помощью трепанобиопсии был верифицирован рецидив остеосаркомы. В октябре 2017 г. выполнена ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети бедра. В дальнейшем пациент находился под наблюдением.

При плановом осмотре в мае 2020 г. больной обратил внимание онколога поликлиники на боли в левой подвздошной области. В ходе РКТ костей таза выявлена деструкция левой подвздошной кости с мягкотканым компонентом размерами 156 × 142 мм. При остеосцинтиграфии обнаружено патологическое накопление радиофармпрепарата в области левой подвздошной кости, 11-го ребра слева. По данным РКТ органов грудной клетки выявлены множественные очаги в легких максимальным размером 4 мм, лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов. Путем открытой биопсии мягкотканного компонента опухоли левой подвздошной кости верифицирован диагноз «метастатическое поражение (остеосаркома низкой степени злокачественности)». Пациент получил 3 курса химиотерапии (доксорубицин), на фоне которой отмечена отрицательная динамика. После этого, в январе 2021 г., схема лечения была изменена на GemTax (гемцитабин + доцетаксел). Выполнены 6 курсов химиотерапии, однако на фоне лечения отмечена отрицательная динамика. Проводилась симптоматическая терапия, но в связи с прогрессированием заболевания и полиорганной недостаточностью в марте 2022 г. пациент скончался.

В данном клиническом случае бросается в глаза отсутствие онкологической настороженности как у врача поликлиники, так и у травматолога-ортопеда, который, несмотря на наличие перелома, не связанного с травмой, рентгенологической картины обширной деструкции кости, установил аппарат внешней фиксации (проведя спицы аппарата через опухоль), после чего отпустил пациента под наблюдение. Данное наблюдение не единично. Нерадикальные вмешательства повышают риск локального рецидива и нередко делают невозможным выполнение органосохраняющих операций.

Результаты

С учетом неоднократных случаев диагностических и лечебных ошибок в отношении пациентов с ПП длинных трубчатых костей опухолевой этиологии мы решили разработать алгоритмы диагностики и дальнейшего лечения, позволяющие обеспечить адекватные маршрутизацию, обследование и последующее лечение данной группы пациентов. В сочетании с правильно собранным анамнезом (ночные боли, наличие ранее диагностированного ЗНО в анамнезе, самостоятельно найденных опухолей в области молочной железы, макрогематурии, нарушения стула и т. д.) рентгенография позволяет точно установить предварительный клинический диагноз «опухоль кости, осложненная ПП или угрозой его развития».

Также мы проанализировали морфологические типы опухоли у пациентов разных возрастных групп.

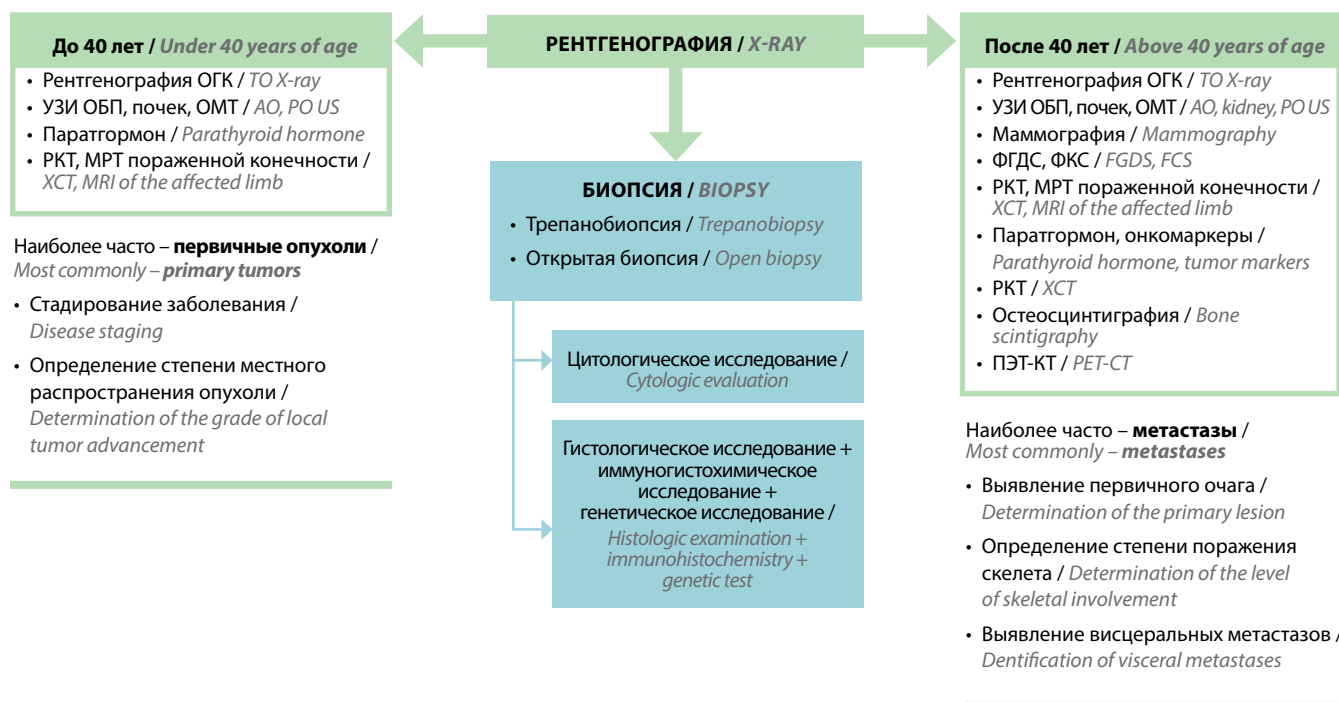


Рис. 4. Алгоритм диагностики пациентов с патологическими переломами длинных трубчатых костей. ОГК – органы грудной клетки; УЗИ – ультразвуковое исследование; ОБП – органы брюшной полости; ОМТ – органы малого таза; РКТ – рентгеновская компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ФГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия; ФКС – фиброколоноскопия; ПЭТ-КТ – позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Fig. 4. Algorithm for diagnosis of patients with pathological fractures of the long bones. TO – thoracic organs; US – ultrasound; AO – abdominal organs; PO – pelvic organs; XCT – X-ray computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; FGDS – fiberoptic esophagogastroduodenoscopy; FCS – fiberoptic colonoscopy; PET-CT – positron emission tomography-computed tomography

В итоге было выявлено, что в группе больных старше 40 лет метастазы в кости наблюдались в 93 (59 %) случаях. С учетом полученных данных был предложен алгоритм, позволяющий установить опухолевую этиологию перелома, что в последующем поможет определить необходимость обязательной морфологической верификации до начала лечения (рис. 4). Для пациентов всех возрастных групп диагностический минимум включает рентгенографию пораженного сегмента конечности, рентгенографию органов грудной клетки, РКТ и МРТ пораженного сегмента конечности, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, остеосцинтиграфию. Это позволит провести адекватное стадирование с определением степени местного распространения опухоли и выявить регионарные и отдаленные метастазы (при их наличии). У пациентов старше 40 лет диагностический минимум должен быть расширен за счет УЗИ органов шеи, молочных желез (у женщин) и предстательной железы (у мужчин), а также определения уровня онкомаркеров. Также для женщин обязательным является прохождение скрининговой маммографии. Однако даже при явном метастатическом характере ПП необходима морфологическая верификация опухолевого процесса путем трепанобиопсии или

открытой биопсии опухоли с целью исключения первично-множественных ЗНО. Такая верификация позволит определить дальнейшую тактику лечения пациентов, необходимость проведения неoadъювантного лечения и обосновать выбор варианта оперативного вмешательства.

Тактика лечения пациентов с ПП опухолевой этиологии определяется консилиумом в составе онколога, радиотерапевта и химиотерапевта после получения результатов гистологического исследования биоптата опухоли. При высокозлокачественных первичных опухолях костей, метастазах опухолей, чувствительных к лекарственной и лучевой терапии, лечение включает в себя комбинацию хирургического вмешательства с лекарственной или лучевой терапией (рис. 5, 6). Состоявшийся ПП при отсутствии соматических противопоказаний не является препятствием к проведению неoadъювантного лечения, которое позволяет выполнить органосохраняющее хирургическое вмешательство с оптимальным локальным и системным контролем. Однако при морфологически верифицированных опухолях метастатической этиологии, когда не показаны сегментарная резекция кости, ампутация/экзартикуляция, и при установленном диагнозе «миеломная болезнь» («солитарная плазмоцитома») допустимо проведение

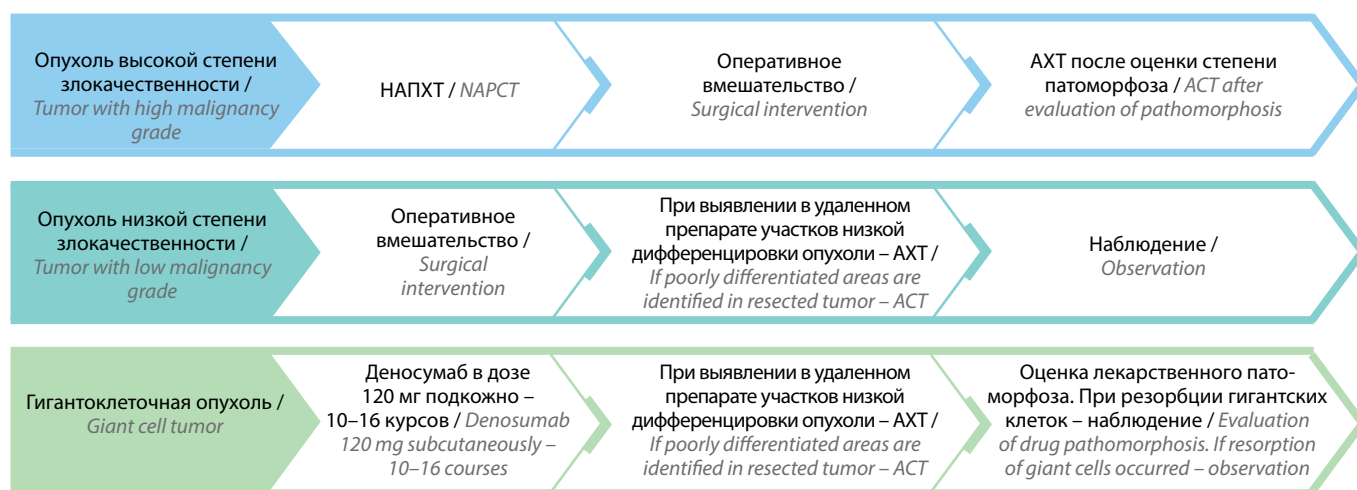


Рис. 5. Алгоритм лечения пациентов с патологическими переломами длинных трубчатых костей (первичные опухоли). НАПХТ – неоадьювантная полихимиотерапия; АХТ – адьювантная химиотерапия

Fig. 5. Algorithm of treatment of patients with pathological fractures of the long bones (primary tumors). NAPT – neoadjuvant polychemotherapy; ACT – adjuvant chemotherapy

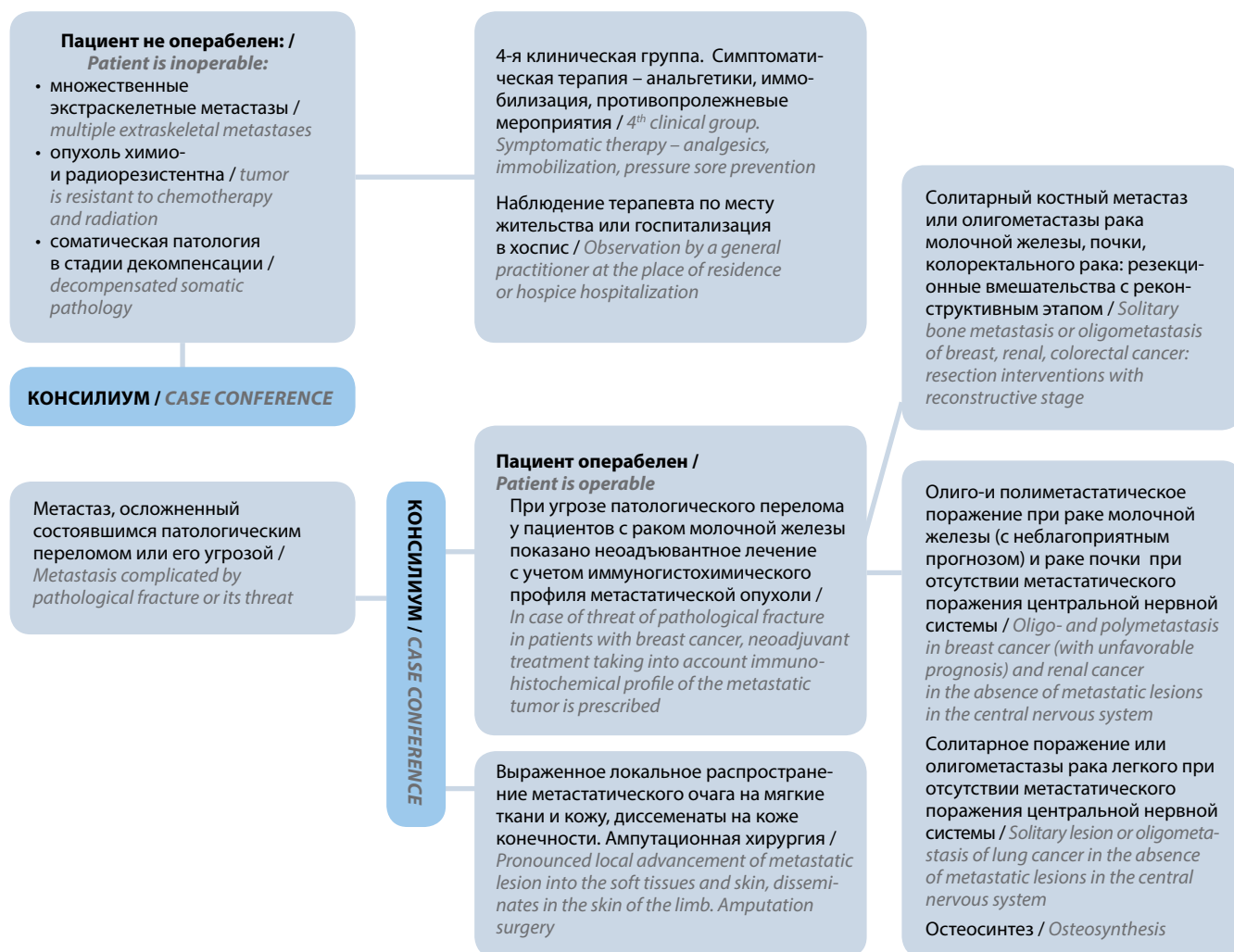


Рис. 6. Алгоритм лечения пациентов с патологическими переломами длинных трубчатых костей (метастатические опухоли)

Fig. 6. Algorithm of treatment of patients with pathological fractures of the long bones (metastatic tumors)

операции в условиях травматологического стационара после консультации специалиста-онколога.

Заключение

С учетом особенностей сформированной маршрутизации пациентов с ПП в стационары ортопедического профиля, частоты встречаемости больных с ЗНО костей (особенно вторичного генеза) требуется разработка учебных программ по онкологии для травматологов-ортопедов. Расширение знаний специалистов

в области опухолевых заболеваний, формирование онкологической настороженности у хирургов, травматологов-ортопедов и терапевтов первичного звена позволят использовать оптимальный алгоритм диагностики и терапии. Тактика лечения, разработанная в результате онкологического консилиума, позволяет в ряде случаев делегировать ряд хирургических вмешательств (стабилизирующие операции, иммобилизация пораженных опухолью сегментов) специально обученным травматологам-ортопедам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Злокачественные опухоли костей. 2022. Clinical recommendations. Malignant bone tumors. 2022. (In Russ.).
2. Маланин Д.А., Черезов Л.Л. Первичные опухоли костей и костные метастазы. Диагностика и принципы лечения: Учеб. пособие. Волгоград, 2007. 35 с. Malanin D.A., Cherezov L.L. Primary bone tumors and bone metastases. Diagnosis and principles of treatment: Textbook. Volgograd, 2007. 35 p.
3. Валиев А.К., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А., Алиев М.Д. Хирургическое лечение метастатического поражения костей. Практическая онкология 2011;12(3):112–6. Valiev A.K., Musaev E.R., Sushentsov E.A., Aliyev M.D. Surgical treatment of metastatic bone lesions. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2011;12(3):112–6. (In Russ.).
4. Гельцер Б.И., Жилкова Н.Н., Ануфриева Н.Д., Кочеткова Е.А. Поражение костей при множественной миеломе. Тихоокеанский медицинский журнал 2011;3:11–6. Geltser B.I., Zhilkova N.N., Anufrieva N.D., Kochetkova E.A. Bone damage in multiple myeloma. Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal 2011;3:11–6. (In Russ.).
5. Ratasvuori M., Wéidin R., Keller J. et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. Surg Oncol 2013;22(2):132–8. DOI: 10.1016/j.suronc.2013.02.008
6. Bauer H.C. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. J Bone Joint Surg Br 2005;87(5):608–17. DOI: 10.1302/0301-620X.87B5.16021
7. Palmerini E., Picci P., Reichardt P., Downey G. Malignancy in giant cell tumor of bone: a review of the literature. Technol Cancer Res Treat 2019;18:1–9. DOI: 10.1177/1533033819840000
8. Валиев А.К., Тепляков В.В., Мусаев Э.Р. и др. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2022;12:307–29. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329
9. Валиев А.К., Тепляков В.В., Мусаев Э.Р. et al. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors. Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO #3s2 2022;12:307–29. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329
10. Приказ Минздрава России от 12.11.2012 № 901н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «травматология и ортопедия». Order of the Ministry of Health of Russia No. 901n dated 12.11.2012 “On approval of the Procedure for providing medical care to the population in the profile of “traumatology and orthopedics”. (In Russ.).

Вклад авторов

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

Author's contributions

I.R. Safin: collection and processing of material, article writing;
A.Yu. Rodionova, D.V. Rukavishnikov: collection and processing of material, analysis of scientific work;
R.Sh. Khasanov: development of the research concept;
A.A. Yaroslavlev, R.N. Safin: collection and processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

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.

Статья поступила: 03.04.2023. **Принята к публикации:** 05.05.2023.

Article submitted: 03.04.2023. **Accepted for publication:** 05.05.2023.

Гибернома: описание клинического случая редкой опухоли мягких тканей

А.М. Галустов, Д.И. Софронов, Н.А. Козлов, А.В. Федорова, Г.С. Батырова, К.А. Борзов

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

Контакты: Артем Маратович Галустов artem115583@mail.ru

Введение. Гиберномы составляют менее 2 % всех доброкачественных липогенных опухолей и до 1 % всех липогенных опухолей. Данная патология в основном встречается у пациентов в возрасте 20–40 лет (средний возраст – 38 лет), причем чаще у женщин. Клиническими проявлениями гиберномы являются безболезненный узел в мягких тканях, отличающийся медленным ростом. Быстрый рост наблюдается лишь у небольшого числа пациентов. Методом выбора в такой ситуации является хирургическое лечение. Мы хотим представить случай успешного хирургического лечения этой редкой липоматозной опухоли больших размеров, развившейся в мягких тканях бедра.

Клинический случай. Пациентка, 46 лет, была госпитализирована в клинику с массивной опухолью размерами 20 × 10 × 10 см, располагавшейся в переднемедиальной части проксимального отдела бедра. Из анамнеза известно, что новообразование развивалось в течение 10 лет. Кроме того, за месяц до поступления у пациентки возникла гипестезия. В ходе операции обнаружено, что бедренный нерв сдавлен опухолью. Возникшие в результате симптомы, вероятно, заставили пациентку обратиться за медицинской помощью. Опухоль была удалена полностью, бедренный нерв и сосуды сохранены. Результаты морфологического и цитогенетического исследований позволили верифицировать гиберному. При 6-месячном наблюдении признаки локального рецидива опухоли, а также метастазирования не обнаружены.

Заключение. Бессимптомно протекающая гибернома небольших размеров не требует хирургической резекции или других методов лечения. Когда же опухоль слишком велика и/или имеет потенциал к сдавлению окружающих тканей, требуется своевременное радикальное хирургическое вмешательство.

Ключевые слова: гибернома, липоматозная опухоль, клинический случай, рентгенологические признаки, дифференциальный диагноз

Для цитирования: Галустов А.М., Софронов Д.И., Козлов Н.А. и др. Гибернома: описание клинического случая редкой опухоли мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(2):46–52. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-46-52

HIBERNOMA: A CASE REPORT AND DISCUSSION OF A RARE TUMOR

A.M. Galustov, D.I. Sofronov, N.A. Kozlov, A.V. Fedorova, G.S. Batyrova, K.A. Borzov

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

Contacts: Artem Maratovich Galustov artem115583@mail.ru

Introduction. Hibernomas account for less than 2 % of all benign lipomatous tumors and 1 % of all lipomatous tumors. They are usually found in 20–40-year old adults (the average age of patients is 38 years). The clinical manifestations are painless soft tissue mass that are mostly slow growing; rapid growth is only found in a small number of patients. We present a case of successful surgical treatment of a pathologically confirmed rare lipomatous tumor of large size, which was located in the soft tissues of the thigh.

Clinical case. A 46-year-old woman was admitted to the hospital due to a tumor 20 × 10 × 10 cm in size, that had developed 10 years ago in the anteromedial aspect of the proximal thigh. Furthermore, she had a history of hypoesthesia one month prior to her admission. During surgery, the femoral nerve was found to be compressed by the large tumor. The resultant symptoms probably caused the patient to seek medical care. Resection was performed by careful dissection, femoral nerve and vessels were spared. Histopathological examination and cytogenetics showed findings suggestive of a hibernoma. At the 6-month follow-up local tumor recurrence or metastasis was not found.

Conclusions. Asymptomatic small-sized hibernoma does not require surgical resection or other treatment. When the tumor is too large and/or has the potential to compress the surrounding tissues, timely radical surgical intervention is required.

Keywords: hibernoma, lipomatous tumor, clinical presentation, radiographic characteristics, differential diagnoses

For citation: Galustov A.M., Sofronov D.I., Kozlov N.A. et al. Hibernoma: a case report and discussion of a rare tumor. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(2):46–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-2-46-52

Введение

Гибернома — редкая доброкачественная опухоль с дифференцировкой в направлении бурой жировой ткани. Н. Merkel впервые описал это новообразование в 1906 г. и назвал его «псевдолипомой» [1]. В 1914 г. L. Gery обнаружил сходство между опухолевыми и нормальными клетками бурого жира у выпадающих в спячку животных и новорожденных детей, в связи с чем опухоль была названа гиберномой [2]. Гиберномы составляют менее 2 % всех доброкачественных липогенных опухолей и 1 % всех липогенных опухолей [3].

Данная патология наблюдается в широком возрастном диапазоне — у пациентов 20–40 лет (средний возраст — 38 лет), чаще у женщин. Клинические проявления заболевания — безболезненное узловое образование поверхностных мягких тканей, как правило, демонстрирующее медленный рост. Быстрый рост опухоли наблюдается лишь у небольшого числа пациентов. Менее чем в 20 % случаев она располагается внутримышечно. Бедренная невропатия — редкий вид очаговой моновневропатии. Более того, в литературе есть лишь единичные сообщения о сдавлении нервных структур гиберномами [4, 7]. Мы приводим описание клинического наблюдения хирургического лечения этой редкой липоматозной опухоли мягких тканей бедра больших размеров.

Клинический случай

Пациентка, 46 лет, была госпитализирована с новообразованием мягких тканей левой паховой области, распространяющимся на переднемедиальную поверхность проксимального отдела левого бедра. Известно, что узловое образование развивалось в течение 10 лет. В 2022 г. по месту жительства пациентке выполнена попытка хирургического лечения, в ходе которого гистологическую принадлежность опухоли установить не удалось. В связи с этим она была направлена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина. Выполнены пересмотр гистологических препаратов и повторная биопсия опухоли. Образование состояло из крупных клеток с морфологией зрелых адипоцитов с обильно вакуолизированной и оптически прозрачной цитоплазмой и мелким гиперхромным ядром, что придавало им сходство с бурой жировой тканью; в опухоли отсутствовали очаги некроза и митотическая активность.

По совокупности гистологических признаков новообразование было классифицировано как гибернома. За последний год объем опухоли постепенно увеличивался, в связи с чем за 2 мес до поступления в стационар

у пациентки появилась гипестезия в переднемедиальной части правого бедра и медиальной части коленного сустава. В ходе физикального осмотра в мягких тканях левой паховой области с переходом на переднемедиальную поверхность проксимального отдела левого бедра пальпировалось подвижное образование эластичной консистенции, однородное, без четких границ, размерами $20 \times 10 \times 10$ см. Мышечная сила при сгибании бедра и разгибании колена была снижена.

В ходе рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) в мягких тканях левой паховой области, а также передне-внутренней поверхности левого бедра выявлена опухоль с нечеткими, неровными контурами, состоящая из ткани с плотностью ближе к жировой (–53 ед. по шкале Хаунсфилда) (рис. 1). При этом ткань опухоли по структуре отличалась от нормальной жировой (в подкожной жировой клетчатке, плотность которой составляла у пациентки в среднем –115 ед. по шкале Хаунсфилда) — была представлена, скорее, не крупными жировыми полями, а тканью со множеством очень мелких жировых включений, а также с большим количеством перегородок и сосудов. По сравнению с предыдущим исследованием (2 мес назад) размеры опухоли незначительно увеличились: с $21,0 \times 11,2 \times 8,5$ см до $21,0 \times 12,0 \times 9,8$ см, рост произошел преимущественно в области нижнего полюса. Преобладающим объемом опухоль выбухала в подкожную жировую клетчатку левой паховой области, а также располагалась межмышечно между приводящей и передней группами мышц левого бедра (портняжная мышца и проксимальные отделы четырехглавой мышцы бедра оттеснены кнаружи, другие мышцы приводящей группы — кнутри). Опухоль по большей части экспансивно раздвигала мышцы, но также врастала в гребенчатую мышцу; наружная часть опухоли выбухала на кожу левой паховой области, внутренняя часть располагалась практически у коркового слоя подвздошной области бедренной кости без признаков вовлечения надкостницы (от бедренной кости опухоль на большем протяжении отделена тонкой мышечной и жировой прослойкой). Верхний полюс опухоли распространялся в бедренный канал, достигая его середины, без распространения в полость малого таза. Паховые и бедренные сосуды (артерия и вена) на протяжении около 16 см без четкой границы прилежали к передней и наружной поверхностям опухоли, бедренная вена сдавлена. Бедренный нерв на всем протяжении распластан по передне-наружной поверхности опухоли, сдавлен за счет объема, на отдельных участках четко не дифференцируется (рис. 1, б). Связи с седалищным нервом и костями таза нет.

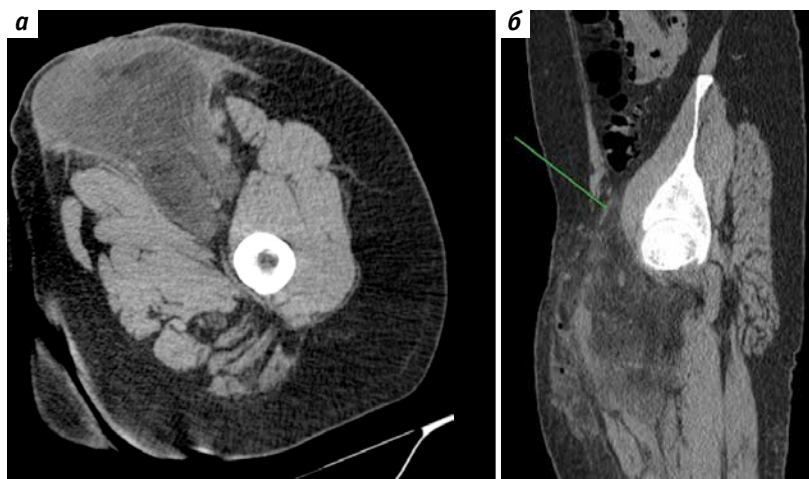


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томография правого бедра: а – аксиальная проекция; б – сагиттальная реконструкция. Опухоль с плотностными характеристиками ближе к жировой ткани выявляется в левой паховой области. Стрелкой указан бедренный нерв, распластанный по краю опухоли

Fig. 1. X-ray computed tomography of the right hip: а – axial projection; б – sagittal reconstruction. Tumor with density characteristics closer to fatty tissue is visualized in the left inguinal area. Arrow shows the flattened femoral nerve on the edge of the tumor

В ходе магнитно-резонансной томографии (МРТ) уточнена структура опухоли, сигнальные характеристики ткани новообразования довольно специфичны (рис. 2). В режимах T1 и T2 сигнал был несколько ниже, чем от подкожной жировой клетчатки, однако в режиме T2 с жироподавлением (fat suppression, FS) сигнал практически полностью снижался, за исключением крупных перегородок. Опухоль характеризовалась «слоистой» структурой, наблюдались участки, по структуре напоминающие миксоидную ткань, а также множественные

извитые сосуды и развитые фиброзные перегородки. В ходе МРТ было отмечено, что глубокая артерия бедра в проксимальном отделе практически циркулярно окружена опухолью, дистальнее распластана по ее наружной поверхности. Также в тканях вокруг опухоли отмечалась выраженно развитая венозная коллатеральная сеть. В целом по данным лучевых методов картина не противоречила гистологическому диагнозу и соответствовала проявлениям гиберномы, согласно данным литературы.

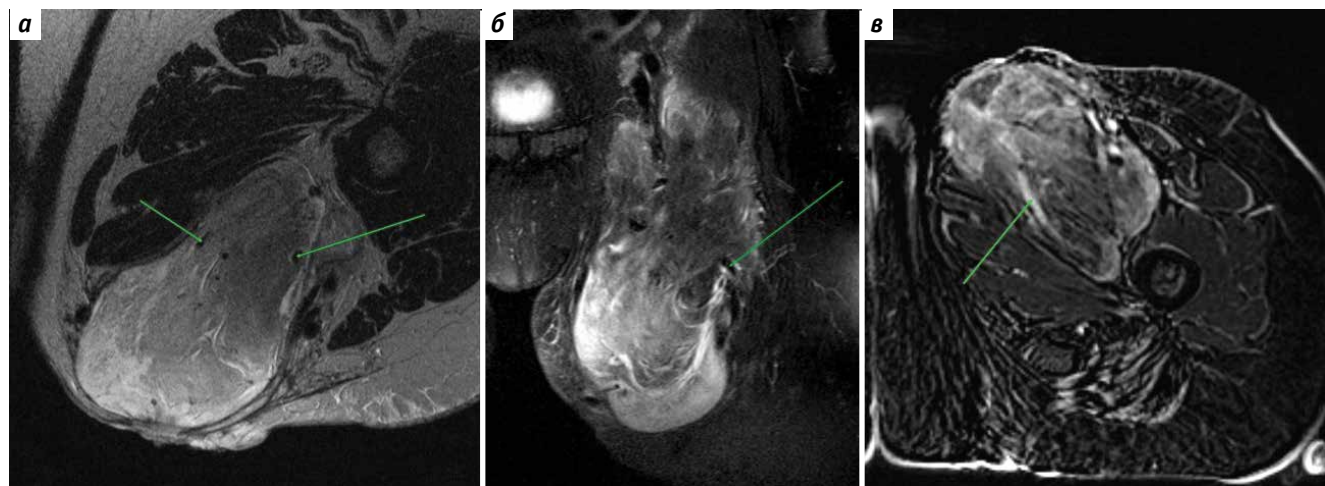


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография правого бедра пациентки: а – режим T2 в аксиальной проекции; б – режим T2 с жироподавлением (fat suppression, FS) в коронарной проекции; в – режим T1 с FS в аксиальной проекции, субтракция после введения контрастного препарата на основе гадолиния. Опухоль имеет отличную от жировой ткани структуру (сигнал несколько ниже в режиме T2, полностью не подавляется в режиме с FS). В структуре визуализируются крупные развитые сосуды (указаны стрелками)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the patient's right hip: а – T2-weighted image in the axial projection; б – fat-suppressed (FS) T2-weighted image in the coronal projection; в – FS T1-weighted image in the axial projection, subtraction after administration of gadolinium-based contrast agent. Tumor has structure different from fatty tissue (lower signal in T2-weighted mode, absence of full suppression in FS mode). In the structure, large developed vessels are visualized (arrows)



Рис. 3. Хирургическое удаление опухоли
Fig. 3. Surgical removal of the tumor

После необходимых предоперационных обследований выполнено хирургическое удаление опухоли. Во время операции обнаружено новообразование размерами приблизительно $21 \times 12 \times 10$ см (рис. 3). Основной объем опухоли распространялся в подкожную жировую клетчатку левой паховой области, а также располагался межмышечно между приводящей и передней группами мышц левого бедра, с врастанием в гребенчатую мышцу. Внутренняя часть опухоли находилась практически у коркового слоя подвертельной области бедренной кости без признаков вовлечения надкостницы, на большем протяжении была отделена тонкой мышечной и жировой прослойками. Верхний полюс опухоли распространялся в бедренный канал, достигая приблизительно его середины, без распространения в полость малого таза (см. рис 3). Паховые и бедренные сосуды (артерия и вена) на протяжении

около 15 см прилежали к передней и наружной поверхностям опухоли, бедренная вена сдавлена. Бедренный нерв на всем протяжении распластан по передне-наружной поверхности опухоли, сдавлен за счет объема. Опухоль была удалена единым блоком (рис. 4), при этом отмечалось выраженное кровотечение из расширенных патологических вен.

Удаленный макропрепарат имел размеры $23 \times 14 \times 9,5$ см и включал опухолевый узел, кожный лоскут площадью $17 \times 6,5$ см (рис. 5) с язвенным дефектом площадью 5×2 см, в проекции которого на разрезе обнаружена крупнодольчатая опухоль размерами $21 \times 12 \times 9,5$ см, бурого цвета, эластичной консистенции, без очагов некроза и кровоизлияний (рис. 5, а, б). Микроскопически узловое образование мягких тканей представлено гиберномой типичного строения (рис. 5, в). В частности, опухолевые клетки имели обильную вакуолизированную цитоплазму и слабую ядерную атипию. Очаги некроза на всем протяжении опухоли отсутствовали; митотический индекс составил 1/10 репрезентативных полей зрения. Признаки врастания опухоли в дерму не обнаружены. Края резекции — R0.

Несмотря на отсутствие явных гистологических признаков высокодифференцированной липосаркомы, в связи с большими размерами новообразования и сравнительно глубоким расположением для полного исключения потенциально злокачественного характера новообразования было принято решение о выполнении флюоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) для оценки амплификации гена MDM2. В частности, последняя наблюдается в 100 % случаев высокодифференцированной липосаркомы и отсутствует в других липогенных опухолях [3].

В ходе проведения FISH опухоли при использовании пробы MDM2/CCP12 FISH Probe Kit в опухолевых клетках амплификация гена MDM2 не обнаружена.

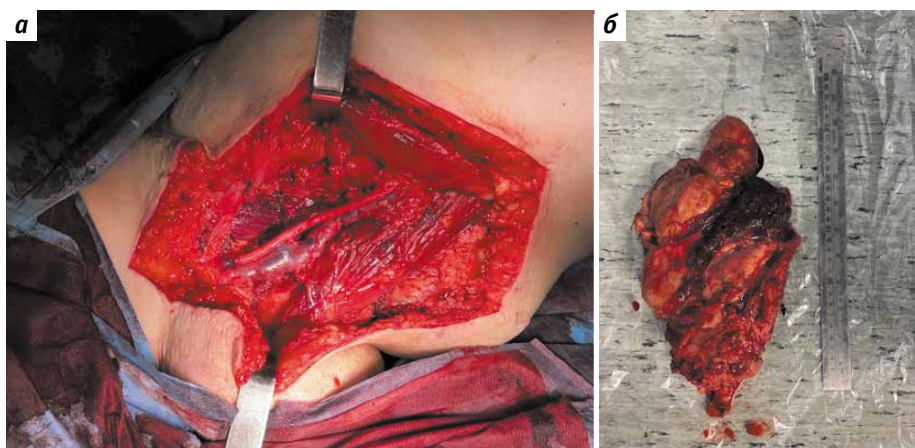


Рис. 4. Удаление опухоли единым блоком: а – вид раны после удаления опухоли; б – удаленный макропрепарат
Fig. 4. Tumor removal en block: а – wound after tumor removal; б – resected gross specimen

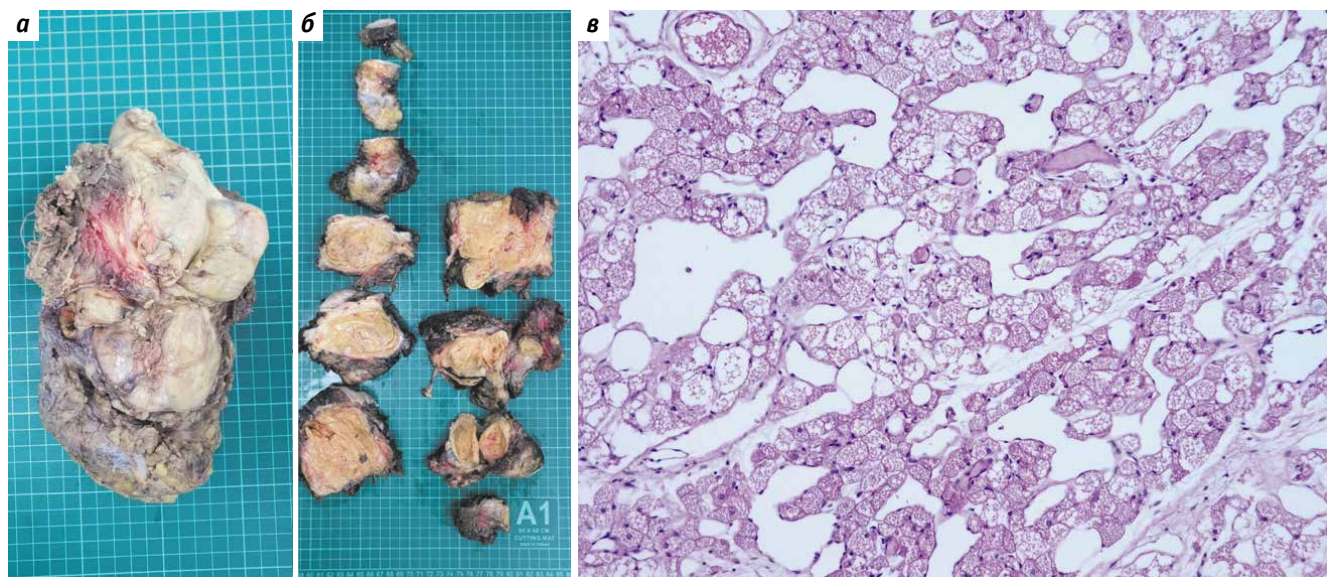


Рис. 5. Гистологическое исследование операционного материала: а – удаленный макропрепарат опухоли после фиксации в формалине; б – серийные разрезы макропрепарата (виден крупный опухолевый узел бурого цвета с четкой границей); в – ткань опухоли с широкими трабекулярными структурами из клеток с обильной вакуолизированной цитоплазмой гистологически сходна с бурой жировой тканью. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 50$

Fig. 5. Histological examination of the operative material: а – resected gross specimen after formalin fixation; б – serial sections of the specimen (large brown tumor lesion with smooth margin is visible); в – tumor tissue with wide trabecular structures comprised of cells with abundant vacuolized cytoplasm, histologically similar to brown fat. Hematoxylin and eosin staining. $\times 50$

При наблюдении за пациенткой в течение 6 мес признаки рецидива опухоли не обнаружены. Чувствительность и мышечная сила в правом бедре восстановились до нормального уровня.

Обсуждение

Бурая жировая ткань – один из двух видов жировой ткани у млекопитающих. Она присутствует у растущего плода уже на 5-м месяце беременности и постепенно спадает через 8 нед после рождения. У взрослого человека бурая жировая ткань присутствует и метаболически активна, однако она регрессирует с возрастом. К возрасту 70 лет эта ткань составляет $<0,1\%$ массы тела [5]. Гиберномы чаще развиваются в областях, обогащенных бурой жировой тканью, таких как шея, лопаточная область, подмышки, грудная клетка и забрюшинное пространство; однако в нескольких исследованиях сообщалось, что эта опухоль способна развиваться в мягких тканях бедра в 30 % случаев [6]. В основном обнаруживается единичное образование, расположенное под кожей. Менее 20 % гиберном находятся в мышцах, представляя собой жесткие подвижные, безболезненные и медленно растущие узлы [6, 7].

В настоящее время патогенез этих опухолей прояснен лишь частично [8]. Так, в качестве одного из этиологических факторов рассматривается синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа [3]. Кроме того, цитогенетический анализ гиберном

показал, что перестройка участка 11q13-21 длинного плеча 11-й хромосомы может играть большую роль в патогенезе опухоли. В ходе цепочки транслокаций и делеций происходит утрата функции тумор-супрессорных генов *MEN1* и *AIP* [9–11].

Визуализация является важным вспомогательным инструментом в диагностике гиберномы [12]. Рентгенография показывает только то, что опухоль представляет собой радиопроницаемую массу, и не указывает на потенциальное поражение костей и кальцификацию. Это не вносит существенного вклада в диагностику. D. Warwick сообщил, что цветная доплерография является первым методом визуализации для диагностики опухолей мягких тканей, поскольку локализацию опухоли и взаимосвязь между кровотоком и соседними тканями можно динамически наблюдать в режиме реального времени [13]. При цветном доплеровском ультразвуковом исследовании гибернома обычно визуализируется как образование с высокой эхолокацией и четкими границами; внутри опухоли кровотоки увеличены. С помощью ультразвука трудно оценить полное анатомическое соотношение опухоли и соседних структур, поэтому при планировании хирургического лечения и подозрении на озлокачествление опухоли требуется дообследование: МРТ и/или РКТ. Эти методы позволяют уточнить целостность капсулы, содержание жира в опухоли, степень смешения жировой и мышечной тканей, толщину и распределение пучков волокон.

Гиберномы имеют довольно специфичное отображение при использовании лучевых методов диагностики. Опухоли характеризуются классическими признаками медленно, неагрессивно протекающих процессов: четкий контур за счет псевдокапсулы, экспансивный характер роста, медленное увеличение размеров при динамическом наблюдении. Структура жировой ткани отличается от нормальной: при РКТ усредненная плотность опухоли несколько выше. При МР-сигнал от ткани более гетерогенный, в режимах T1 и T2 интенсивность сигнала ниже, снижение МР-сигнала в режимах с жироводавлением также носит неполный характер. Все это подтверждает, что ткань образования отличается от обычной жировой. В структуре опухолей часто выявляются длинные, тонкие и ветвящиеся кровеносные сосуды, что обуславливает интенсивное накопление контрастного препарата при его внутривенном введении [14, 15]. Рентгенологическая дифференциальная диагностика, как правило, проводится с другими опухолями жировой природы (высокодифференцированные липосаркомы, ангиолипомы и хондронидные липомы чаще имеют более классическую структуру жирового компонента; при развитой сосудистой сети в гиберномах могут возникнуть трудности при их дифференциальной диагностике с более агрессивными липосаркомами за счет интенсивного накопления опухолью контрастного препарата).

В последние годы для диагностики опухолей широко используется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с РКТ (ПЭТ/КТ). В качестве радиофармпрепарата для выявления метаболически активных опухолей чаще всего используется 2-фтор-2-дезоксиглюкоза, меченная ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Гибернома обладает более высоким сродством к ^{18}F -ФДГ, чем другие жировые образования [16]. Однако ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не обладает специфичностью для разграничения доброкачественных и злокачественных опухолей мягких тканей, поскольку поглощение ^{18}F -ФДГ может происходить в любой области с высокой степенью утилизации глюкозы [17, 18].

Гистологическая верификация является «золотым стандартом» диагностики гиберномы. При образованиях мягких тканей размером >3 см окончательный диагноз ставится на основании морфологического заключения [7]. Опухоль в основном поражает внутримышечные, межмышечные, подкожные или забрюшинные пространства и имеет тенденцию к росту вдоль фасции и окружающих структур, не врастая в них. Зачастую гиберномы выглядят как мягкоэластичные образования, которые имеют четкие границы, хорошо инкапсулированы тонкими капсулами и достаточно снабжены выступающими питающими сосудами.

Опухоли обычно коричневого или желто-коричневого цвета — в зависимости от содержания кровеносных сосудов и доли липофусцина и жировых компонентов.

Патолого-анатомические выводы в нашем случае согласуются с приведенными выше описаниями. В спектр дифференциального диагноза при гиберномах больших размеров обязательно должна быть включена высокодифференцированная липосаркома, которая в отдельных случаях способна гистологически имитировать клетки по типу бурой жировой ткани. Необходимо выполнить биопсию опухоли, если при МРТ-исследовании она превышает 5 см, особенно у пожилого пациента. Целью этой биопсии является исключение высокодифференцированной липосаркомы. В сложных диагностических случаях рекомендуется с помощью иммуногистохимического исследования или FISH выполнить оценку амплификации гена *MDM2* в опухоли [3, 11]. Будучи сравнительно специфичной генетической аномалией, амплификация *MDM2* встречается почти в 100 % случаев высокодифференцированной липосаркомы, но отсутствует во всех остальных липогенных опухолях, включая гиберному. Кроме того, в ходе дифференциальной диагностики должны быть исключены ангиолипома, липобластома и ксантогранулема [19]. Однако следует отметить, что чрескожная биопсия сопряжена с риском геморагии из-за гиперваскуляризации опухоли [20].

Заключение

Гибернома — доброкачественная опухоль без риска злокачественной трансформации или метастазирования. Она обладает рядом довольно специфических признаков по данным лучевых диагностических методов. Магнитно-резонансная томография является предпочтительным методом визуализации для уточнения локальной распространенности опухоли при планировании хирургического лечения, однако для постановки точного диагноза требуется гистологическая верификация. Бессимптомно протекающая гибернома небольших размеров не требует хирургической резекции или других методов лечения. Когда же опухоль слишком велика и/или имеет потенциал к сдавлению окружающих тканей, требуется своевременное радикальное хирургическое вмешательство, поскольку оно связано с низким риском послеоперационного рецидива опухоли. Гибернома имеет капсулу и в большинстве случаев не спаяна с соседними структурами. Таким образом, во время операции легко отделить опухоль от окружающих мягких тканей. Несмотря на это, во время хирургического вмешательства может возникнуть массивное кровотечение в связи с богатым кровоснабжением опухоли, что требует особого внимания.

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

1. Merkel H. On a pseudolipoma of breast (peculiar fat cell tumor). *Beitr Path Anat* 1906;39:152.
2. Gery L. In discussion of MF Bonnel's paper. *Bull Mem Soc Anat (Paris)* 1914;89:111–2.
3. WHO classification of tumours editorial board. *Soft tissue and bone tumours* (5th edition). Lyon (France): IARC, 2020.
4. Huang C., Zhang L., Hu X. et al. Femoral nerve compression caused by a hibernoma in the right thigh: a case report and literature review. *BMC Surg* 2021;21(1):30. DOI: 10.1186/s12893-020-01040-y
5. Murphey M.D., Carroll J.F., Flemming D.J. et al. From the archives of the AFIP: benign musculoskeletal lipomatous lesions. *Radiographics* 2004;24(5):1433–66. DOI: 10.1148/rg.245045120
6. Furlong M.A., Fanburg-Smith J.C., Miettinen M. The morphologic spectrum of hibernoma: a clinicopathologic study of 170 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25(6):809–14. DOI: 10.1097/0000478-200106000-00014
7. Ersozlu S., Sahin O., Ozgur A.F., Akkaya T. Sciatic neuropathy from a giant hibernoma of the thigh: a case report. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2008;37(5):E103–6.
8. Gross S., Wood C. Hibernoma. *Cancer* 1953;6(1):159–63.
9. Creytens D. What's new in adipocytic neoplasia? *Virchows Arch* 2020;476(1):29–39. DOI: 10.1007/s00428-019-02652-3
10. Demicco E.G. Molecular updates in adipocytic neoplasms. *Semin Diagn Pathol* 2019;36(2):85–94. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.02.003
11. Vargas A.C., Joy C., Cheah A.L. et al. Lessons learnt from MDM2 fluorescence in-situ hybridisation analysis of 439 mature lipomatous lesions with an emphasis on atypical lipomatous tumour/well-differentiated liposarcoma lacking cytological atypia. *Histopathology* 2022;80(2):369–80. DOI: 10.1111/his.14558
12. Amirthalingam U. Atypical imaging features of a simple intramuscular lipoma. *J Clin Diagn Res JCDR* 2017;11(6):01. DOI: 10.7860/JCDR/2017/24408.9978
13. Warwick D., Kar S., Harris M. Ultrasound case report of a palmar lipoma causing carpal tunnel syndrome. *Ultrasound* 2013;21(4):224–7.
14. Papathanassiou Z.G., Alberghini M., Taieb S. et al. Imaging of hibernomas: a retrospective study on twelve cases. *Clin Sarcoma Res* 2011;1(1):3. DOI: 10.1186/2045-3329-1-3
15. Vassos N., Lell M., Hohenberger W. et al. Deep-seated huge hibernoma of soft tissue: a rare differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6(10):2178.
16. Cannon B., Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84(1):277–359. DOI: 10.1152/physrev.00015.2003
17. Hoshi M., Oebisu N., Takada J. et al. Role of FDG-PET/CT for monitoring soft tissue tumors. *Oncol Lett* 2014;7(4):1243–8. DOI: 10.3892/ol.2014.187
18. Charest M., Hickeyson M., Lisbona R. et al. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(12):1944. DOI: 10.1007/s00259-009-1203-0
19. Johnson C.N., Ha A.S., Chen E., Davidson D. Lipomatous soft-tissue tumors. *J Am Acad Orthopaed Surg* 2018;26(22):779–88. DOI: 10.5435/JAAOS-D-17-00045
20. Cantisani V., Mortelet K.J., Glickman J.N. et al. Large retroperitoneal hibernoma in an adult male: CT imaging findings with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 2003;28(5):721–4. DOI: 10.1007/s00261-002-0094-3

Вклад авторов

А.М. Галустов: сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Н.А. Козлов, А.В. Федорова: редактирование;
 Д.И. Софронов, К.А. Борзов: проведение операций, редактирование;
 Г.С. Батырова: сбор материала.

Authors' contributions

A.M. Galustov: material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 N.A. Kozlov, A.V. Fedorova: editing;
 D.I. Sofronov, K.A. Borzov: performing operations, editing;;
 G.S. Batyrova : material collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Галустов / A.M. Galustov: <https://orcid.org/0000-0002-9019-8369>
 Д.И. Софронов / D.I. Sofronov: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>
 Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>
 А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-4516-3255>
 Г.С. Батырова / G.S. Batyrova: <https://orcid.org/0000-0002-6932-0059>
 К.А. Борзов / K.A. Borzov: <https://orcid.org/0000-0002-3512-0390>

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

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 25.05.2023. **Принята к публикации:** 08.06.2023.

Article submitted: 25.05.2023. **Accepted for publication:** 08.06.2023.

Юбилейная конференция онкологов Таджикистана, 28–30 апреля 2023 г.

28 апреля 2023 г. в Душанбе состоялось открытие научно-практической конференции молодых ученых «Наука и инновации в медицине – 2023», посвященной 60-летию ГУ «Республиканский онкологический научный центр» (РОНЦ), 50-летию кафедры онкологии и 90-летию профессора Б.П. Ахмедова, а также юбилейного симпозиума онкологов Республики Таджикистан с международным участием «Актуальные проблемы онкологии».



Открытие конференции

В работе конференции приняли участие президент Ассоциации онкологов России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России академик РАН А.Д. Каприн и академик РАН М.Д. Алиев.

28 апреля состоялась рабочая встреча с министром здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, профессором, д.м.н. Дж.А. Абдуллозода. В ее ходе обсуждались вопросы совместной научно-практической работы ФГБУ «НМИЦ радиологии» и РОНЦ Республики Таджикистан. Министр здравоохранения отметил подвижническую роль А.Д. Каприна и его коллектива в обучении специалистов онкологического центра Республики Таджикистан, оценил их помощь во внедрении новых технологий диагностики и лечения онкологических больных в Республике Таджикистан и выразил надежду на продолжение плодотворного сотрудничества.

Также 28 апреля состоялась встреча с ректором Таджикского государственного медицинского уни-

верситета им. Абуали ибни Сино (ТГМУ). На ней обсуждались вопросы взаимного сотрудничества в области научных программ и подготовки кадров. Ректор ТГМУ присвоил академику А.Д. Каприну



Участники конференции



Встреча с коллективом РОНЦ Республики Таджикистан

и профессору Р.А. Шмидту (Швейцария) звание почетного профессора университета и вручил почетный диплом.

На пленарном заседании конференции молодых ученых академик А.Д. Каприн выступил с приветственным словом и докладом «Современные тенденции развития онкологической службы в России».

29 апреля состоялась встреча с Президентом Академии наук Таджикистана Фарходом Рахими. Обсуждались вопросы ядерной медицины на взаимовыгодной основе. В этот же день прошли рабочая встреча с директором РОНЦ Таджикистана З.Х. Хусейновым, ознакомительная экскурсия по клинике и знакомство с коллективом онкологического центра.

XII Съезд онкологов России

18–20 мая 2023 г. в Самаре состоялся XII Съезд онкологов России, посвященный 95-летию со дня рождения академика Н.Н. Трапезникова. В работе съезда приняла участие Восточно-Европейская группа по изучению сарком.



Почетные участники XII онкологического съезда

Съезд проходил под лозунгом «От ранней диагностики — к эффективному лечению». На мероприятии собрались ведущие российские и зарубежные специалисты в области онкологии, которые представили свои научные и практические достижения.

На открытии съезда с речью выступил Президент Ассоциации онкологов России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России академик РАН А.Д. Каприн. Академик РАН М.Д. Алиев прочитал мемориальную лекцию, посвященную академику Н.Н. Трапезникову.

Важной частью мероприятия явилось подведение промежуточных итогов реализации федеральной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями — 2030». Приоритет в научной сессии онкоортопедии был отдан программам искусственного интеллекта, нейросетям и аддитивным технологиям в онкоортопедии.



Академик М.Д. Алиев читает мемориальную лекцию, посвященную академику Н.Н. Трапезникову

Также традиционно участники рассказывали о своих достижениях в диагностике и терапии сарком, об ошибках, осложнениях лечения и путях их устранения.

Впервые в работе нашей секции принял участие коллега из Китая, сотрудник онкологической клиники Тяньцзиня доктор Чао Жанг.

20 мая прошло ежегодное заседание Экспертного совета Восточно-Европейской группы по изучению сарком. Обсуждались последние новости, касающиеся лечения сарком в мире, новые препараты для химиотерапии сарком, вопросы импортозамещения, проводимые в настоящее время клинические исследования и перспективы применения их результатов. Также дискуссия коснулась клинических рекомендаций — как новых, так и уже существующих, в которые были внесены коррективы.



Доктор Чао Жанг делится опытом лечения сарком в клинике Тяньцзиня (КНР)

Резолюция Экспертного совета Восточно-Европейской группы по изучению сарком (Eastern European Sarcoma Group, EESG) от 20.05.2023

Resolution of the Expert Committee of the Eastern European Sarcoma Group (EESG) from 20.05.2023

Заслушав все доклады по повестке дня и вопросы по ним, выносятся следующие решения.

1. Признать работу EESG удовлетворительной.
2. В связи с появлением на мировом рынке новых эффективных препаратов для лекарственного лечения пациентов с опухолями костей и мягких тканей использовать практику обращения в Минздрав России от профессиональной компетентной организации (EESG) для закупки конкретного препарата для конкретного пациента после проведения расширенного консилиума со специалистами EESG. Исполнение поручить С.А. Задорожной и профессору РАН А.А. Феденко.
3. Направить Клинические рекомендации по хирургическому лечению метастазов в костях после согласования с профессором В.В. Тепляковым в Ассоциацию онкологов России (АОР). Ответственный за исполнение – д.м.н. А.В. Бухаров.
4. Добавить в Клинические рекомендации по саркомам костей лечение хондросаркомы и хордомы и направить их в АОР. Ответственный – член-корреспондент РАН Э.Р. Мусаев.
5. К.м.н. Н.А. Большакову получить независимую морфологическую экспертизу 4 пациентов с метастатической адамантиномой у экспертов Костного клуба, профессора И.В. Булычевой и подготовить презентацию по лечению адамантиномы. Срок исполнения – сентябрь 2023 г. Результаты представить в виде доклада на VI Международном форуме онкологии и радиотерапии.
6. По результатам опроса представителей центров компетенций EESG в РФ, с 2013 по 2023 г. количество эндопротезирований у онкологических пациентов возросло с 300 до 715, из которых в 112 (13,5 %) случаях проведено индивидуальное эндопротезирование с использованием 3D-принтинга и аддитивных технологий.
7. К.м.н. А.А. Жеравину провести поиск работ за последние 5 лет по адекватности внутрикостных резекций (экскохлеаций), в том числе диссертаций в РФ по данной теме, сравнить с текущим протоколом исследования и предложить дизайн мультицентрового исследования на VI Международном форуме онкологии и радиотерапии в сентябре 2023 г.
8. Утвердить решение ревизионной комиссии и принять к сведению Годовой финансовый отчет EESG.
9. Внести в перечень мероприятий EESG на 2024 г. 2-ю Международную конференцию «Современные инновационные технологии в диагностике и лечении сарком костей, мягких тканей и опухолей кожи»: даты проведения – 1–3 мая 2024 г., место проведения – Бухара (Узбекистан). Ответственная за проведение – профессор Д.Ш. Полатова.
10. Проследить рассылку журналов, добавить новые шифры специальностей для возможности публикаций в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи», подготовить график публикаций на следующий год. Ответственные – к.м.н. Д.И. Софронов, С.А. Задорожная.
11. Рассмотреть возможность перекрестной раскрутки сайта EESG через сайты партнеров (АОР, АДИОР) и институтов, куда входят центры компетенций лечения сарком. Ответственная – С.А. Задорожная.

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 ним 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).

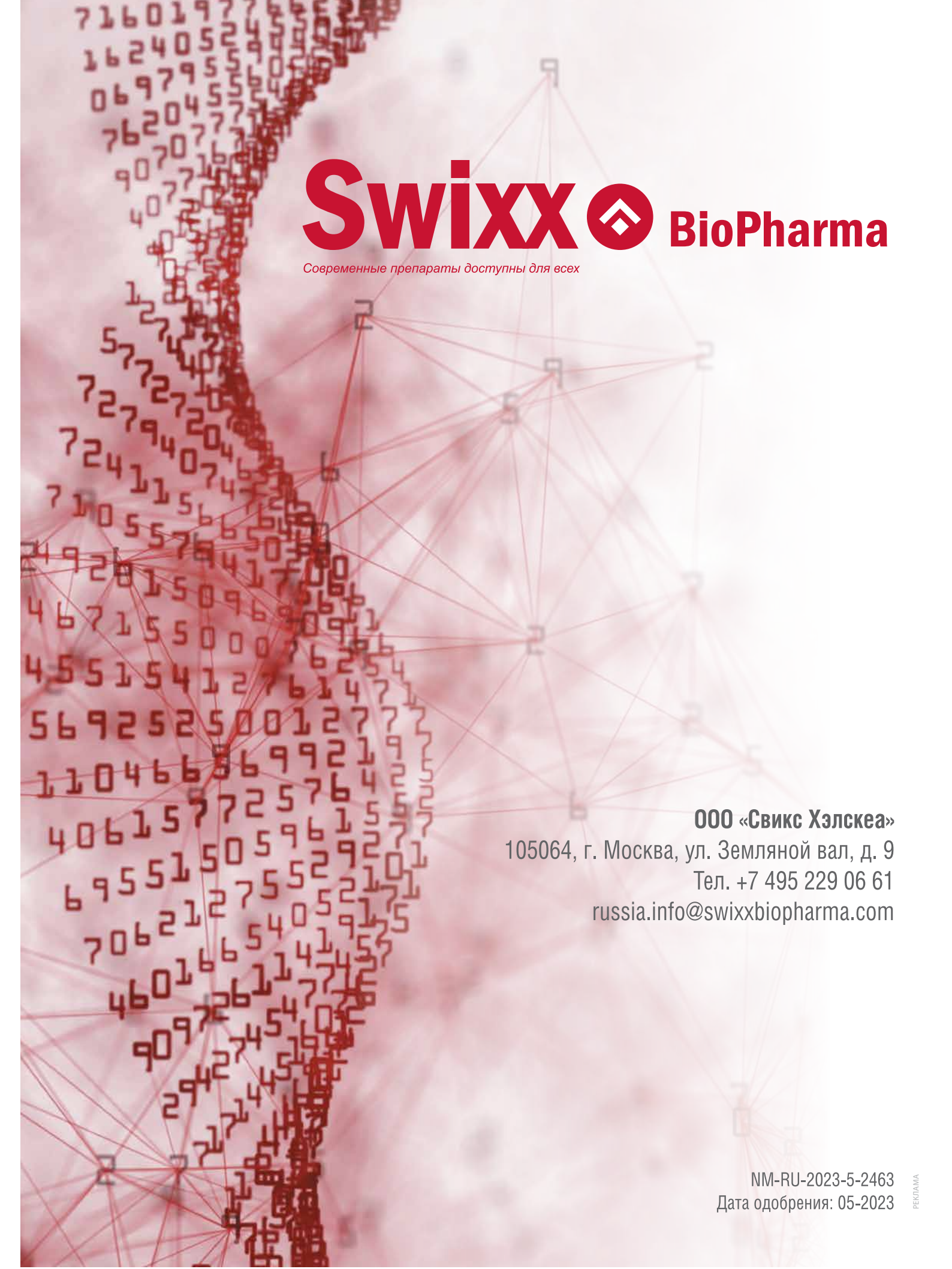
Материалы для публикации принимаются по адресу journaleesg@yandex.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

[illegible]

[illegible]



SwiXX BioPharma

Современные препараты доступны для всех

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9

Тел. +7 495 229 06 61

russia.info@swixxbiopharma.com

NM-RU-2023-5-2463

Дата одобрения: 05-2023

РЕКЛАМА

БАЛАНС В ДОСТИЖЕНИИ ОСНОВНЫХ ЦЕЛЕЙ 2-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ СМТ –

ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НАД РОСТОМ ОПУХОЛИ И СОХРАНЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ¹⁻⁵

Отмечены долгосрочные клинические
преимущества при лечении
препаратом Йонделис ≥ 6 циклов
во 2 линии терапии СМТ^{6,10,11}

Наблюдались низкая частота отмены из-за
развития НЯ (5%)⁷⁻⁸, хорошее функциональное
состояние пациентов и слабо выраженная
симптоматика в течение длительного времени^{1,9}

СМТ – саркома мягких тканей. НЯ – нежелательные явления

1. George D. Demetri, et al. J Clin Oncol 2016 Mar 10;34(8):786-93/Джордж Д. Деметри с соавт., Ж Клини Онкол 2016 Март 10;34(8):786-93. 2. Martin-Broto J, et al. Future Oncol. 2017;13(16): 11-28/Мартин-Брото Дж с соавт., Будущее Онкол 2017;13(16): 11-28. 3. Blay J Future Oncol. 2018;14(10):3-13/Блэй Дж Будущее Онкол 2018;14(10):3-13. 4. Casali PG, et al. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(4):51-67/Казали ПГ с соавт., Анн Онкол 2018 Окт 1;29(4):51-67. 5. Shreyaskumar Patel, et al. Cancer. 2019 Aug 1;125(15):2610-2620/Шрейякумар Пател с соавт., Рак 2019 Авг 1;125(15):2610-2620. 6. Le Cesne A, et al. J Clin Oncol. 2013;31(suppl):abstr 10563/Ле Сесн с соавт., Ж Клини Онкол 2013;31 (приложение):аннотация 10563. 7. Le Cesne A, et al. Invest New Drugs. 2012;30:1193-202/Ле Сесн А с соавт., Иссл Новых Лекарств. 2012;30:1193-202. 8. Buonadonna A, et al. Anticancer Drugs. 2017 Nov; 28 (10): 1157-65/ Буонадонна А с соавт., Противоопухолевые препараты 2017 Ноя; 28 (10): 1157-65. 9. Blay J. Future Oncol. 2021 17(21s), 11-16/Блэй Дж. Будущее Онкол 2021 17(21с), 11-16. 10. Blay J et al. BMC Cancer. 2013; 13: 64/Блэй Дж с соавт., БМЖ Рак 2013;13:64. 11. Le Cesne A, et al. Cancer & Chemotherapy Rev. 2020;15 (1):45-54/Ле Сесн А с соавт., Рак и Химиотерапия Обз. 2020;15(1):45-54.

Краткая информация по препарату Йонделис® (Трабектедин®)

Регистрационный номер: ЛСР-008960/08. Торговое название препарата: ЙОНДЕЛИС®

Международное непатентованное название: трабектедин (trabectedin). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузии

Состав. Каждый флакон содержит: активное вещество: трабектедин 1 мг. Вспомогательные вещества: сахароза (сахароза), калия фосфат однозамещенный, фосфорная кислота 0,1 N, калия гидроксид 0,1 M (для коррекции pH). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство. **Код АТХ:** L01CX01. **Показания к применению:** Распространенные саркомы мягких тканей у больных, нечувствительных к антрациклину и ифосфамиду, либо с противопоказаниями к их применению. Эффективность показана в основном у больных липосаркомой и лейомиосаркомой. Рак яичников, рецидивирующий после терапии на основе производных платины. При раке яичников Йонделис® применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (далее по тексту – комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; активная серьезная или неконтролируемая инфекция; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** при нарушении функции печени и/или почек, при повышении уровня креатинин-фосфокиназы, при угнетении функции костного мозга. **Способ применения и дозы.** Для терапии **распространенных сарком мягких тканей** рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг/м² площади поверхности тела в виде 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом в 3 недели. Для терапии **рецидивирующего рака яичников** Йонделис® назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином каждые 3 недели. Йонделис® вводится в дозе 1,1 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубина в дозе 30 мг/м² в виде 60-минутной внутривенной инфузии. Всем пациентам следует проводить премедикацию перед каждой инфузией препарата Йонделис®. Препарат рекомендуется вводить через центральный венозный катетер. Йонделис® можно вводить только при определенных лабораторных и клинических показателях, допустимые уровни которых, кратность контроля, а также критерии снижения дозы указаны в полной инструкции по медицинскому применению. При необходимости дозу препарата для следующей инфузии снижают до 1,2 мг/м² в монотерапии и до 0,9 мг/м² в комбинированной терапии. Обратное повышение дозы не рекомендуется. При повторном появлении токсических реакций и сохранении благоприятного клинического эффекта, доза может быть снижена до 1 мг/м² при монотерапии, или до 0,75 мг/м² в комбинированной терапии. Если дозу нужно снизить еще, то следует рассмотреть возможность отмены лечения. **Побочное действие:** Нежелательные явления, вероятно или возможно связанные с применением препарата Йонделис®. Очень часто ($\geq 1/10$): нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, снижение аппетита, бессонница, головная боль, диспноэ, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, запор, диарея, стоматит, повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, КФК; повышение концентрации билирубина, креатинина; ладонно-подошвенный синдром**, артралгия, боль в спине, слабость, лихорадка, отек, воспаление слизистой**, снижение концентрации альбумина. Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): сепсис, фебрильная нейтропения, гиперчувствительность, дегидратация, гипокалиемия, головокружение, дисгевзия, периферическая сенсорная нейропатия, синкопа**, ощущение сердцебиения**, дисфункция левого желудочка, гипотензия, приливы, легочная эмболия**, диспепсия, повышение активности гамма-глутаминтрансферазы, сыпь, alopecia, гиперпигментация кожи**, миалгия, реакции в месте инъекции, снижение массы тела. Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): септический шок, синдром лизиса капилляров, отек легких, рабдомиолиз, кровоизлияние, некроз мягких тканей. Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$): печеночная недостаточность. **Применение у мужчин и женщин репродуктивного возраста:** Применение трабектедина во время беременности может вызывать серьезные врожденные дефекты. Мужчины и женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции в период лечения и в течение 3 (женщины) или 5 (мужчины) месяцев после окончания лечения. При наступлении беременности женщины должны немедленно известить об этом лечащего врача. **Условия хранения:** Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** По рецепту. **Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка:** Бакстер Онкологич ГмбХ (Канштрассе 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия). **Вторичная упаковка и выпускающий контроль:** АО «ОРТАТ», Россия 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей: АО «Р-Фарм», Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 E-mail: info@rpharm.ru

*Подробная информация представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата Йонделис® **Побочные реакции только для рака яичников

Продажи лекарственного препарата Йонделис® осуществляются по лицензии от «Фарма Мар, С.А.». Йонделис® является зарегистрированным товарным знаком, принадлежащим компании «Фарма Мар, С.А.»

Данный материал подготовлен исключительно для специалистов здравоохранения и предназначен для размещения в специализированных печатных изданиях, а также для использования на специализированных мероприятиях, проводимых для медицинских работников
Данный материал не является инструкцией и не заменяет ее. Перед применением следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Йонделис®

По вопросам, связанным с появлением нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Йонделис®, просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм», Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 E-mail: safety@rpharm.ru