



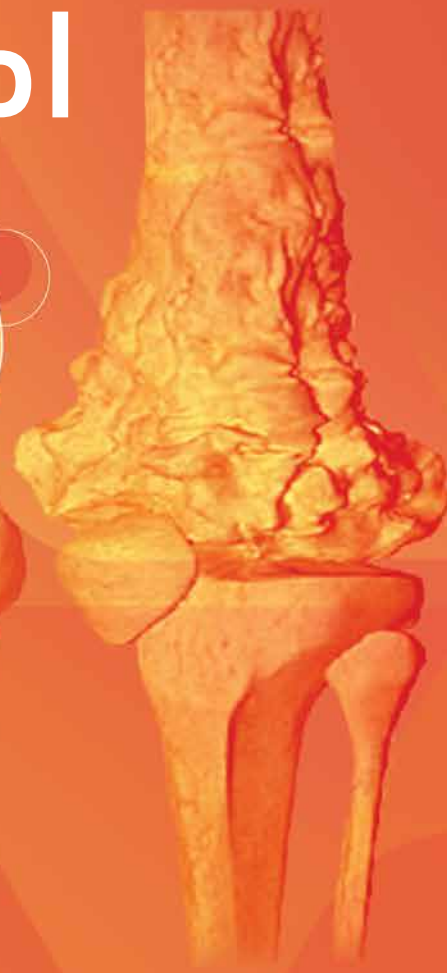
East-European Sarcoma Group

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

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

САРКОМЫ

костей, мягких тканей
и опухоли кожи



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

3 Том 15 / Vol. 15
2023

В номере:

Биопсия сторожевых лимфатических узлов флуоресцентным методом с использованием индоцианина зеленого при локальной меланоме кожи

Редокс-статус лимфоцитов крови больных саркомами мягких тканей

Радикальная интраоперационная термоабляция остеогенной саркомы



**ПРОЕКТИРОВАНИЕ И ИЗГОТОВЛЕНИЕ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

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

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

3

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

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

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

Все материалы издания подлежат обязатель-
ному рецензированию ведущими российскими

специалистами. Редакция не несет от-
ветственности за содержание рекламных
материалов. Использование материалов
журнала допускается только по согласо-
ванию с редакцией. При перепечатке ма-
териалов ссылка на журнал обязательна.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Саркомы костей, мягких тканей
и опухоли кожи 2023. Том 15. № 3. 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 ФGAOY BO 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., директор Научно-практического центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

3

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
Proofreaders R.V. Zhuravleva, L.K. Musatova
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 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 3. 1–60

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

Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny 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

- Д.Ш. Полатова, Д.А. Ибрагимова, А.Ю. Мадаминов, Р.Р. Давлетов, А.В. Савкин,
Н.М. Каримова, А.И. Нуржабов, Н.К. Асамединов, О.О. Хамидуллаева*
**Динамика заболеваемости немеланомными злокачественными новообразованиями
кожи в Республике Узбекистан за 2018–2022 гг. 11**

ОПУХОЛИ КОЖИ

- К.С. Титов, Ш.Р. Джамиллов, И.Н. Лебединский, А.С. Сухотько, А.И. Евсиков, М.В. Сорокина,
Г.М. Запиров, Д.Н. Греков*
**Биопсия сторожевых лимфатических узлов флуоресцентным методом
с использованием индоцианина зеленого при локальной меланоме кожи 16**

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

- И.А. Горошинская, И.В. Каплиева, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, П.С. Качесова,
Т.О. Лаптева, Т.В. Аушева, Л.А. Немайкалова, Л.К. Трепитаки, О.В. Пандова*
Редокс-статус лимфоцитов крови больных саркомами мягких тканей 21

САРКОМЫ КОСТЕЙ

- И.И. Анисеня, П.К. Ситников, Д.О. Пахмурин, В.В. Пахмурина, Н.В. Васильев, Р.В. Зельчан,
А.В. Богоутдинова, С.А. Табакаев, Х.И. Хакимов, А.Д. Митриченко*
**Радикальная интраоперационная термоабляция остеогенной саркомы:
клиническое наблюдение 34**

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- А.Л. Зубарев, А.А. Курильчик, А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов, В.В. Иофик, К.С. Кузнецова*
**Бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование при хирургическом лечении
сарком мягких тканей нижних конечностей: клинический случай 46**
- Н.А. Большаков, А.М. Ворочай, А.Ю. Артемов, В.Ю. Роцин, Н.С. Грачев*
Адамантинома у ребенка 4 лет: клинический случай 52

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

- Памяти профессора Сергея Павловича Миронова (1948–2023) 58**

CONTENTS

REVIEWS

D.Sh. Polatova, D.A. Ibragimova, A.Yu. Madaminov, R.R. Davletov, A.V. Savkin, N.M. Karimova, A.I. Nurjabov, N.K. Asamedinov, O.O. Xamidullaeva

Dynamics of the incidence of non-melanoma malignant neoplasms of the skin in the Republic of Uzbekistan for the 2018–2022 11

TUMORS OF THE SKIN

K.S. Titov, Sh.R. Dzhamilov, I.N. Lebedinsky, A.S. Sukhotko, A.I. Evsikov, M.V. Sorokina, G.M. Zapirov, D.N. Grekov

Biopsy of the sentinel lymph nodes using indocyanine green fluorescence method in local cutaneous melanoma 16

SOFT TISSUE SARCOMAS

I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva, E.M. Frantsiyants, L.N. Vashchenko, P.S. Kachesova, T.O. Lapteva, T.V. Ausheva, L.A. Nemashkalova, L.K. Trepitaki, O.V. Pandova

Redox status of blood lymphocytes in patients with soft tissue sarcomas 21

BONE SARCOMAS

I.I. Anisenya, P.K. Sitnikov, D.O. Pakhmurin, V.V. Pakhmurina, N.V. Vasiliev, R.V. Zelchan, A.V. Bogoutdinova, S.A. Tabakaev, Kh.I. Khakimov, A.D. Mitrichenko

Radical intraoperative thermal ablation of osteogenic sarcoma: clinical observation 34

REAL CLINICAL CASES

A.L. Zubarev, A.A. Kurilchik, A.L. Starodubtsev, V.E. Ivanov, V.V. Iofik, K.S. Kuznetsova

Femoro-popliteal autogenous venous bypass in surgical treatment of soft tissue sarcomas of the lower limbs: clinical case 46

N.A. Bolshakov, A.M. Vorochai, A.Yu. Artemov, V.Yu. Roshchin, N.S. Grachev

Adamantinoma in a 4-year-old child: clinical case 52

CHRONICLES

In memory of Professor Sergei Pavlovich Mironov (1948–2023) 58

Динамика заболеваемости немеланомными злокачественными новообразованиями кожи в Республике Узбекистан за 2018–2022 гг.

Д.Ш. Полатова¹, Д.А. Ибрагимова¹, А.Ю. Мадаминов¹, Р.Р. Давлетов², А.В. Савкин¹, Н.М. Каримова¹, А.И. Нуржабов¹, Н.К. Асамединов¹, О.О. Хамидуллаева¹

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

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии; Республика Узбекистан, 100179 Ташкент, ул. Фароби, 383

Контакты: Дилором Абдулазизовна Ибрагимова ibragimova.m.h@gmail.com

Введение. Немеланомные злокачественные новообразования кожи (НМЗНК) являются наиболее распространенными злокачественными опухолями человека. Тенденция к росту их встречаемости сохраняется на протяжении многих лет. Эти опухоли представляют собой большую гетерогенную группу и наиболее часто наблюдаются у лиц старше 65 лет, которые составляют меньшинство населения Узбекистана. Расчет стандартизованных показателей позволяет выявить истинную картину заболеваемости с поправкой на возрастное ограничение.

Цель исследования – изучение и анализ показателей заболеваемости НМЗНК на республиканском уровне.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный поиск данных в канцер-регистре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии за период с 2018 по 2022 г. с использованием кодов С44.0–С44.9 по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В исследование включены все пациенты в возрасте 18 лет и старше с первично выявленной и гистологически подтвержденной базально- или плоскоклеточной карциномой. Больные разделены на 5-летние возрастные интервалы для расчета стандартизованных показателей по мировому стандарту.

Результаты. Всего в Узбекистане за период с 2018 по 2022 г. выявлены 4986 случаев НМЗНК. Анализ данных продемонстрировал, что стандартизованные показатели заболеваемости были выше, чем интенсивные показатели во все годы (за 2018–2022 гг.). С 2018 по 2020 г. стандартизованный показатель заболеваемости НМЗНК снизился на 33 %. В 2022 г. он составил 3,8 (что на 15 % ниже, чем в 2018 г.). Стандартизованные показатели заболеваемости у пациентов в возрасте до 40 лет с 2018 по 2022 г. увеличились на 50 %, что может свидетельствовать об омоложении заболеваемости НМЗНК.

Заключение. С учетом мировых эпидемиологических тенденций в отношении НМЗНК становится очевидным, что существует острая необходимость в контроле заболеваемости этими распространенными видами злокачественных новообразований кожи. Нужно разработать эффективные стратегии первичной профилактики и скрининга рака кожи, чтобы снизить заболеваемость НМЗНК и смертность от них.

Ключевые слова: немеланомные злокачественные новообразования кожи, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, интенсивный показатель, стандартизованный показатель, заболеваемость, выявляемость заболеваний

Для цитирования: Полатова Д.Ш., Ибрагимова Д.А., Мадаминов А.Ю. и др. Динамика заболеваемости немеланомными злокачественными новообразованиями кожи в Республике Узбекистан за 2018–2022 гг. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(3):11–6. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-11-16

DYNAMICS OF THE INCIDENCE OF NON-MELANOMA MALIGNANT NEOPLASMS OF THE SKIN IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN FOR THE 2018–2022

D.Sh. Polatova¹, D.A. Ibragimova¹, A.Yu. Madaminov¹, R.R. Davletov², A.V. Savkin¹, N.M. Karimova¹, A.I. Nurjabov¹, N.K. Asamedinov¹, O.O. Xamidullaeva¹

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

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology; 383 Farobi St., Tashkent 100179, Republic of Uzbekistan

Contacts: Dilorom Abdulazizovna Ibragimova ibragimova.m.h@gmail.com

Introduction. Non-melanoma skin cancers (NMNCs) are the most common human malignancies and have been on the rise for many years. These tumors is a large heterogeneous group that most often occurs in people over 65 years of age, which is a minority of the population of Uzbekistan. Which means that the calculation of standardized indicators allows us to reveal the true picture of the incidence, adjusted for the age limit.

Aim. To study and analyze the incidence rates of non-melanoma malignant skin tumors at the national level.

Materials and methods. We conducted a retrospective search in the cancer registry databases for the period from 2018 to 2022 at Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology using International Statistical Classification of Diseases (ICD) 10th revision codes C44.0–C44.9. The study included all initially identified patients aged 18 years and older with a histopathologically confirmed diagnosis of basal or squamous cell carcinoma. All patients were divided into 5-year age intervals to calculate standardized indicators according to the world standard.

Results. In total, 4986 cases of NMNCs were detected in Uzbekistan for the period 2018–2022. The results of the analysis of the study showed that the standardized incidence rates were higher than the intensive rates in all years for 2018–2022. From 2018 to 2020, the standardized incidence rate of NMNCs decreased by 33 %. In 2022, it was 3.8 (which is 15 % lower than in 2018). Standardized incidence rates in patients under the age of 40 increased by 50 % from 2018 to 2022, which may indicate a younger incidence of NMNCs.

Conclusion. Studying and understanding current epidemiological trends in NMLCs is critical to achieving early and adequate control of these common skin cancers. Effective strategies for primary prevention and screening of skin cancer need to be developed to reduce morbidity and mortality from NMNCs.

Keywords: non-melanoma malignant neoplasms of the skin, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, intensive score, standardized score, incidence, detection of the disease

For citation: Polatova D.Sh., Ibragimova D.A., Madaminov A.Yu. et al. Dynamics of the incidence of non-melanoma malignant neoplasms in the Republic of Uzbekistan for the 2018–2022. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(3):11–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-11-16

Введение

Немеланомные злокачественные новообразования кожи (НМЗНК) являются наиболее распространенными злокачественными опухолями человека, тенденция к росту встречаемости которых сохраняется на протяжении многих лет [1–3]. Основными типами данной патологии являются базальноклеточная и плоскоклеточная карциномы, которые составляют около 99 % всех НМЗНК [4–6]. В большинстве исследований используются интенсивные показатели для изучения заболеваемости НМЗНК, которые не всегда позволяют выявить ее рост среди пожилых людей из-за изменения демографической ситуации региона [7–9]. Эти злокачественные новообразования представляют собой большую гетерогенную группу и наиболее часто встречаются у лиц старше 65 лет, которые составляют меньшинство населения Узбекистана [10, 11]. В связи с этим расчет стандартизованных показателей позволяет выявить истинную картину заболеваемости с поправкой на возрастное ограничение [12–14].

В этом исследовании ретроспективно были собраны и обработаны данные о частоте выявления новых случаев диагнозов НМЗНК из канцер-регистра Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (Республика Узбекистан). Проанализирована динамика интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости НМЗНК по Республике Узбекистан за 2018–2022 гг.

Цель исследования — изучение и анализ показателей заболеваемости НМЗНК на республиканском уровне.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективный поиск данных в канцер-регистра Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии за период с 2018 по 2022 г. с использованием кодов C44.0–C44.9 по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). В исследование включены все пациенты в возрасте 18 лет и старше с первично выявленной и гистологически подтвержденной базально- или плоскоклеточной карциномой. Диагноз был установлен специалистами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и его региональных филиалов. Также использованы данные Государственного комитета статистики о среднегодовой численности населения за изучаемые годы. Все пациенты разделены на 5-летние возрастные интервалы для расчета стандартизованных показателей по мировому стандарту.

Интенсивный показатель заболеваемости рассчитан путем деления общего числа случаев подтвержденной базально- или плоскоклеточной карциномы на численность населения и умножения результата на 100 000. Расчет интенсивного показателя заболеваемости проводился по формуле:

$$10^5(\sum d_i)/(\sum y_i),$$



Рис. 1. Динамика заболеваемости немеланомными злокачественными новообразованиями кожи за 2018–2022 гг.
Fig. 1. Dynamics of incidence with non-melanoma skin cancers for the 2018–2022

где Σ_i — индекс возрастной группы; d_i — число случаев в возрастной группе i ; y_i — количество человеко-лет, подвергающихся риску в возрастной группе i .

Расчет стандартизованного показателя заболеваемости осуществлялся прямым методом стандартизации с использованием возрастного состава мировой популяции по формуле:

$$\Sigma_i d_i w_i / y_i,$$

где Σ_i — индекс возрастной группы; d_i — число случаев в возрастной группе i ; y_i — количество человеко-лет, подвергающихся риску в возрастной группе i ; w_i — число людей в возрастной группе i в мировом стандарте населения.

Все методы и процедуры данного исследования использовались в соответствии с действующими руково-

дящими принципами и правилами, а также с протоколом местного комитета по биомедицинской этике.

Результаты

За 5-летний период исследования НМЗНК выявлены у 4986 пациентов, 3635 (73 %) из которых — старше 60 лет. Статистические данные показали, что стандартизованные показатели заболеваемости были выше, чем интенсивные показатели во все годы (за 2018–2022 гг.). С 2018 по 2020 г. стандартизованный показатель заболеваемости НМЗНК снизился на 33 %. В 2022 г. он составил 3,8 (что на 15 % ниже, чем в 2018 г.). Такая ситуация может быть связана с пандемией, наблюдавшейся в 2020 г., после чего показатели заболеваемости возросли (рис. 1). Стандартизованные показатели заболеваемости у пациентов в возрасте до 40 лет с 2018 по 2022 г. увеличились на 50 %,

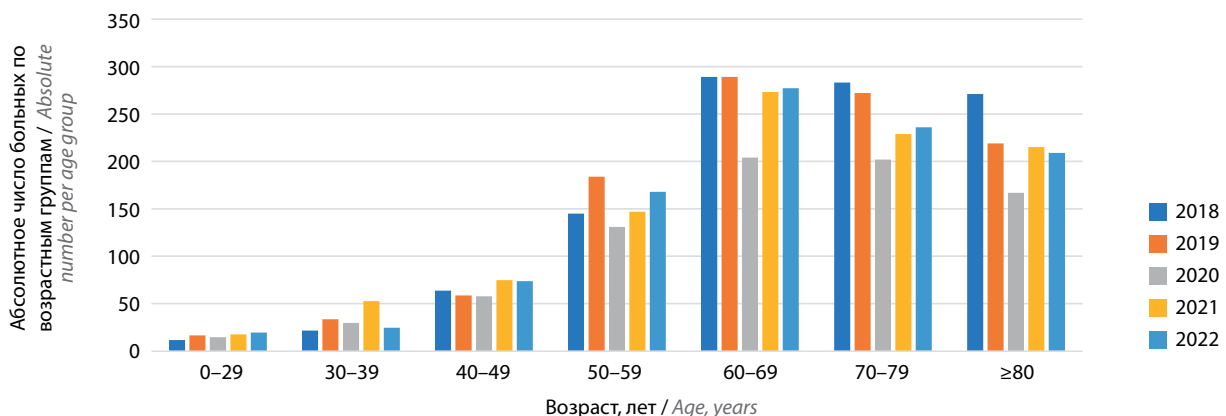


Рис. 2. Распределение абсолютного числа пациентов с выявленными в 2018–2022 гг. немеланомными злокачественными новообразованиями кожи по возрастным группам
Fig. 2. Distribution of absolute number of patients with diagnosed non-melanoma malignant tumors of the skin in 2018–2022 per age groups

что может свидетельствовать об омоложении заболеваемости НМЗНК.

На рис. 2 представлено распределение пациентов с выявленными в 2018–2022 гг. НМЗНК по возрасту. За анализируемый период наибольший прирост заболеваемости НМЗНК наблюдался у пациентов в возрасте 40–49 и 50–59 лет, тогда как у пациентов 70 лет и старше показатели заболеваемости снизились. Резкий рост числа больных с НМЗНК старше 60 лет указывает на то, какой части населения следует уделить большее внимание при разработке скрининговых и профилактических программ. А вот омоложение заблеваемости считается сложным вопросом и требует более широкого и глубокого анализа.

Обсуждение

Злокачественные новообразования кожи (ЗНК) являются одним из наиболее распространенных типов рака в мире [15–17] и представляют собой разнообразную группу опухолей, включающую опухоли эпидермиса (базальноклеточная, плоскоклеточная карциномы), придатков кожи (придаточные карциномы), меланоцитов (меланома кожи), мягких тканей (ангиосаркома и другие саркомы) и опухоли из нейроэндокринных клеток (карцинома Меркеля) [18, 19]. Наибольшую опасность представляет меланома кожи, которая является самой агрессивной формой ЗНК. Она может быстро распространяться по организму и приводить к смертельному исходу, если обнаружена на поздних стадиях [20, 21].

Факторов риска возникновения ЗНК множество: наличие большого количества родинок, пятен или рубцов на коже, семейная предрасположенность к раку кожи. Однако основной причиной их развития является ультрафиолетовое (УФ) излучение [22, 23], вызывающее повреждение ДНК, включая образование пиримидиновых димеров и фотопродуктов. Неправильная репарация этих повреждений приводит к базовым мутациям, таким как С >Т или СС >ТТ, которые считаются УФ-сигнатурой мутации. По данным Всемирной организации здравоохранения, индекс УФ-излучения в Республике Узбекистан в летнее время составляет 9. В связи с этим ЗНК, вероятно, в будущем станет одним из наиболее распространенных типов рака у населения Узбекистана. Также следует учитывать влияние возраста (старения) на рост заболеваемости.

Злокачественные новообразования кожи характеризуются разнообразными клиническими проявлениями, включая образование язв, язвочек, опухолей, которые могут быть покрыты корками, кровоточить

или вызывать зуд, и способны разрушать окружающие ткани и органы [24, 25].

Хотя патологические и молекулярные особенности ЗНК хорошо изучены, диагностика и лечение данной патологии остаются серьезными проблемами [26, 27].

В настоящем исследовании проанализированы данные о распространенности, заболеваемости НМЗНК и смертности от них в Республике Узбекистан за 5-летний период (2018–2022 гг.). Заболеваемость НМЗНК снизилась до минимума в 2020 г. и снова начала расти с 2022 г. Эта тенденция может быть связана с пандемией COVID-19, которая произошла в 2020 г. Однако показатели продолжительности жизни больных с НМЗНК за исследуемый период не изменились, наблюдается стабильная тенденция.

Статистические данные показывают незначительную тенденцию к снижению заболеваемости НМЗНК и смертности от данной патологии за 2018–2022 гг. Выявлено, что в 2022 г. больше людей обращалось за медицинской помощью на ранних стадиях ЗНК по сравнению с 2018 г. Это можно объяснить большой долей медленно растущих поверхностных форм ЗНК, диагностируемых у молодых людей, а также улучшением показателей выживаемости молодых пациентов, благодаря применению новых методов лечения. Значение данных факторов станет более понятным после обновления статистических данных.

В целом ЗНК представляют серьезную угрозу для здоровья населения, что требует поиска оптимального подхода к предотвращению, диагностике и лечению данной патологии. Медицинское просвещение населения, раннее выявление ЗНК, а также развитие инновационных лечебных методов и технологий позволят улучшить показатели выживаемости пациентов с данной патологией.

Заключение

Таким образом, анализ динамики заболеваемости НМЗНК показывает, что за исследуемый период наблюдалось снижение как интенсивного, так и стандартизованного показателей заболеваемости. В 2020 г. эти показатели максимально снизились, а затем наблюдалась устойчивая тенденция к их росту. С учетом мировых эпидемиологических тенденций в отношении НМЗНК становится очевидным, что существует острая необходимость в контроле заболеваемости этими распространенными видами ЗНК. Нужно разработать эффективные стратегии первичной профилактики и скрининга рака кожи, чтобы снизить заболеваемость НМЗНК и смертность от них.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Australian Institute of Health and Welfare: Cancer Incidence Data 2019. Available at: <https://www.aihw.gov.au/reports/>.
2. Leiter U., Keim U., Garbe C. Epidemiology of skin cancer: update 2019. *Adv Exp Med Biol* 2020;1268:123–39. DOI: 10.1007/978-3-030-46227-7_6
3. Chahal H.S., Rieger K.E., Sarin K.Y. Incidence ratio of basal cell carcinoma to squamous cell carcinoma equalizes with age. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(2):353–4. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.08.019
4. Yuan T.A., Lu Y., Edwards K. et al. Race-, Age-, and Anatomic Site-Specific gender differences in cutaneous melanoma suggest differential mechanisms of early- and late-onset melanoma. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(6):908. DOI: 10.3390/ijerph16060908
5. Sacchetto L., Zanetti R., Comber H. et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018;92:108–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.024
6. Garbe C., Keim U., Gandini S. et al. Epidemiology of cutaneous melanoma and keratinocyte cancer in white populations 1943–2036. *Eur J Cancer* 2021;152:18–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.029
7. Matthews N.H., Li W.Q., Qureshi A.A. et al. Epidemiology of melanoma. In: *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*. Ed. by W.H. Ward, J.M. Farna. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Dec 21. Chapter 1.
8. Prickett K.A., Ramsey M.L. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 25, 2022. Mohs Micrographic Surgery.
9. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): Dec 23, 2022. Skin Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version.
10. Meredith J.W., High K.P., Freischlag J.A. Preserving elective surgeries in the COVID-19 pandemic and the future. *JAMA* 2020;324(17):1725. DOI: 10.1001/jama.2020.19594
11. Dinmohamed A.G., Visser O., Verhoeven R.H.A. et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol* 2020;21(6):750–1. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30265-5
12. Ricci F., Fania L., Paradisi A. et al. Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: Increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020;34(12):e778–9. DOI: 10.1111/jdv.16874
13. Nolan G.S., Dunne J.A., Kiely A. et al. The effect of the COVID-19 pandemic on skin cancer surgery in the United Kingdom: a national, multi-centre, prospective cohort study and survey of Plastic Surgeons. *Br J Surg* 2020;107(12):e598–600. DOI: 10.1002/bjs.12047
14. Andrew T.W., Alrawi M., Lovat P. Reduction in skin cancer diagnoses in the UK during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol* 2020;46(1):145–6. DOI: 10.1111/ced.14411
15. Wehner M., Dalma N., Landefeld C. et al. Natural history of lesions suspicious for basal cell carcinoma in older adults in Icaria, Greece. *Br J Dermatol* 2018;179(3):767–8. DOI: 10.1111/bjd.16730
16. Lattanzi M., Lee Y., Simpson D. et al. Primary melanoma histologic subtype: impact on survival and response to therapy. *Gynecol Oncol* 2018;111:180–8.
17. Eigentler T.K., Leiter U., Häfner H.-M. et al. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2017;137(11):2309–15. DOI: 10.1016/j.jid.2017.06.025
18. British Association of Dermatologists BSfDS. COVID-19 Skin Cancer Surgery Guidance. 2020. Available at: <http://www.bad.org.uk/healthcare-professionals/covid-19>.
19. Miranda B.H., Hughes W.R.M., Pinto-Lopes R. et al. COVID-19 surgery safety (StACS) study: elective plastic surgery, trauma & burns. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021;74(1):211–22. DOI: 10.1016/j.bjps.2020.08.039
20. Rich H., Jones B., Malin I. et al. Plastic surgical management of skin cancer patients during the COVID-19 pandemic. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021;74(3):644–710. DOI: 10.1016/j.bjps.2020.08.143
21. Rich H., O'Neill T. Major fall in urgent skin cancer referrals during the COVID-19 outbreak. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021;74(3):670–1. DOI: 10.1016/j.bjps.2020.10.087
22. Ruiz E.S., Karia P.S., Besaw R., Schmuls C.D. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th edition vs. the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol* 2019;155:819–25. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.0032
23. Pavia G., Gargiulo L., Valenti M. et al. Skin cancers: How to balance the risks and benefits of surgery during COVID-19 pandemic (a Northern Italy single-center experience). *Int J Dermatol* 2020;59(10):1287–9. DOI: 10.1111/ijd.15086
24. NCCN. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Advisory Statement for Non-Melanoma Skin Cancer Care during the COVID-19 Pandemic. 2020. Available at: <https://www.nccn.org/covid-19/pdf/NCCN-NMSC.pdf>.
25. Surgery AcoM. American College of Mohs Surgery: COVID-19 (Coronavirus) Preparedness. 2020. Available at: <https://www.mohscollege.org/UserFiles/AM20/Member%20Alert/COVIDAlert3March20.pdf>.
26. Shannon A.B., Sharon C.E., Straker R.J. 3rd et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the presentation status of newly diagnosed melanoma: a single institution experience. *J Am Acad Dermatol* 2021;84(4):1096–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.12.034
27. Capitelli-McMahon H., Hurley A., Pinder R. et al. Characterising non-melanoma skin cancer undergoing surgical management during the COVID-19 pandemic. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021;74(3):668–70. DOI: 10.1016/j.bjps.2020.10.042

Вклад авторов

Д.Ш. Полатова: разработка дизайна исследования, обзор литературы по теме статьи, редактирование;
 Д.А. Ибрагимова, А.Ю. Мадаминов, Р.Р. Давлетов, А.В. Савкин, Н.М. Каримова, А.И. Нуржабов, Н.К. Асамединов, О.О. Хамидуллаева: анализ полученных данных, проведение статистического анализа, написание текста статьи.

Authors' contribution

D.Sh. Polatova: development of research design, literature review on the topic of the article, editing;
 D.A. Ibragimova, A.Yu. Madaminov, R.R. Davletov, A.V. Savkin, N.M. Karimova, A.I. Nurzhabov, N.K. Asamedinov, O.O. Khamidullayeva: analysis of the data obtained, statistical analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Полатова / D.Sh. Polatova: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>
 Д.А. Ибрагимова / D.A. Ibragimova: <https://orcid.org/0009-0000-4488-7270>
 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; Republic of Uzbekistan.

Статья поступила: 15.05.2023. Принята к публикации: 18.07.2023.

Article submitted: 15.05.2023. Accepted for publication: 18.07.2023.

Биопсия сторожевых лимфатических узлов флуоресцентным методом с использованием индоцианина зеленого при локальной меланоме кожи

К.С. Титов^{1,2}, Ш.Р. Джамилев¹, И.Н. Лебединский¹, А.С. Сухотко¹, А.И. Евсиков¹, М.В. Сорокина¹, Г.М. Запиров^{2,3}, Д.Н. Греков^{1,4}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³Московский 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;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Шерали Раджабалиевич Джамилев 9211824533@mail.ru

Своевременная диагностика и лечение меланомы кожи являются актуальными задачами в настоящее время, поскольку смертность от данной патологии составляет более 70 % всех опухолей кожи, и это заболевание в России определяется на I стадии лишь в 35,7 % случаев. Правильно подобранная терапия дает хорошие результаты, но для эффективного лечения необходимо точное стадирование процесса, предполагающее выявление метастазов в сторожевых лимфатических узлах, которые клинически нельзя обнаружить. В настоящем обзоре проанализированы данные исследований, показывающих эффективность определения сторожевых лимфатических узлов с помощью флуоресцентного метода с использованием индоцианина.

Ключевые слова: меланома кожи, сторожевые лимфатические узлы, индоцианин зеленый, биопсия сторожевого лимфатического узла

Для цитирования: Титов К.С., Джамилев Ш.Р., Лебединский И.Н. и др. Биопсия сторожевых лимфатических узлов флуоресцентным методом с использованием индоцианина зеленого при локальной меланоме кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(3):16–20. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-16-20

BIOPSY OF THE SENTINEL LYMPH NODES USING INDOCYANINE GREEN FLUORESCENCE METHOD IN LOCAL CUTANEOUS MELANOMA

K.S. Titov^{1,2}, Sh.R. Dzhamilov¹, I.N. Lebedinsky¹, A.S. Sukhotko¹, A.I. Evsikov¹, M.V. Sorokina¹, G.M. Zapirov^{2,3}, D.N. Grekov^{1,4}

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskij proezd, Moscow 125284, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskij proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Sherali Rajabaliyevich Dzhamilov 9211824533@mail.ru

Timely diagnosis and treatment of cutaneous melanoma are important problems as mortality for this pathology exceeds 70 % of all skin tumors, and in Russia this disease is diagnosed at stage I only in 35.7 % of cases. Correctly selected therapy offers good results, but effective treatment requires accurate staging involving detection of metastases in the sentinel lymph nodes which cannot be identified clinically. This review analyzes study data showing the effectiveness of detection of the sentinel lymph nodes using indocyanine green fluorescence method.

Keywords: cutaneous melanoma, sentinel lymph nodes, indocyanine green, sentinel lymph node biopsy

For citation: Titov K.S., Dzhamilov Sh.R., Lebedinsky I.N. et al. Biopsy of the sentinel lymph nodes using indocyanine green fluorescence method in local cutaneous melanoma. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(3):16–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-16-20

Введение

Меланома кожи (МК) в России составляет 1,82 % всех злокачественных новообразований взрослого населения и 12,65 % всех опухолей кожи, а смертность от данной патологии среди кожных онкологических заболеваний — более 70 %. В целом в РФ только в 35,7 % случаев МК выявляется на I стадии. В России данная патология входит в список ведущих опухолевых локализаций. В 2020 г. заболеваемость МК («грубый показатель») составила 6,94 случая на 100 тыс., среднегодовой темп прироста за 2010–2020 гг. — 2,86 %, общий прирост — 33,96 %. Постоянно увеличивается и абсолютное число заболевших: 3976 человек в 2015 г. против 2768 человек в 2005 г. [1–7].

Хирургическое удаление первичной МК и метастатически измененных регионарных лимфатических узлов (ЛУ) является основным методом лечения данной опухоли 0–III стадии. Однако использование современной адъювантной таргетной терапии или иммунотерапии после радикальной операции при МК III стадии позволяет улучшить отдаленные результаты лечения. Согласно международным и российским клиническим рекомендациям адъювантная терапия показана, начиная с МК стадии IIIA. При 0–IIA стадии рекомендуется лишь динамическое наблюдение, а при IIB–C — низкоэффективная адъювантная иммунотерапия интерфероном α -2b, не оказывающая существенного влияния на показатели общей выживаемости. Для определения прогноза и выбора оптимальной тактики лечения необходима более точная диагностика для адекватного стадирования МК [8].

При клинически выявляемых метастазах МК в регионарные ЛУ выполняется прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных ЛУ под ультразвуковой навигацией для стадирования и определения тактики лечения и объема операции.

В настоящее время выполнение профилактической регионарной лимфодиссекции не показано в связи с ее неэффективностью. Однако при локальных стадиях МК существует высокий риск наличия микрометастазов в регионарных ЛУ. По данным литературы, у 15–20 % пациентов с клинически не выявленными метастатически пораженными ЛУ при морфологическом исследовании определяются микрометастазы [9]. Для решения этой проблемы более 20 лет назад были предложены методики лимфатического картирования для биопсии сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями при клинически неизмененных регионарных ЛУ (cN0) [10].

В настоящий момент в России лицензирована только одна методика определения сторожевого ЛУ (СЛУ) с использованием радиофармпрепаратов. В перспективе для биопсии СЛУ при МК альтернативной, более доступной и простой в использовании методикой может стать флуоресцентная лимфография с использованием экзоскопа и индоцианина зеленого (ICG). В настоящем обзоре рассмотрена эффективность данной лечебно-диагностической методики.

Эффективность биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием индоцианина зеленого

Индоцианин зеленый представляет собой трикарбоцианиновый краситель, который часто используется в диагностике и лечении пациентов с офтальмологическими, кардиологическими заболеваниями и болезнями печени [11]. Впервые применение ICG описано К. Когуре и соавт. в 1970 г. Этот краситель использовался при ангиографическом исследовании крупных сосудов [12]. После внутрикожной инъекции ICG связывается с альбумином — неотъемлемым компонентом лимфы — и поэтому является превосходным средством визуализации лимфатических протоков и ЛУ [13]. Биопсия СЛУ под контролем ICG проводилась при раке молочной железы, кожи, желудка, толстой кишки, анального канала и легких. Индоцианин зеленый имеет низкий аллергический риск, относительно прост в применении, не подвергает пациентов и медицинский персонал облучению и значительно снижает аллергические реакции по сравнению с реактивными красителями (0,05 и 1,1 % соответственно). Из-за низкой молекулярной массы ICG обычно может достигать зоны оттока лимфы в течение 5–10 мин [14]. С помощью системы визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне ICG проникает в кожу, подкожную клетчатку и мягкие ткани на 1–2 см, а также в лимфоколлекторы и дает возможность наблюдать в режиме реального времени за лимфатическими сосудами и ЛУ. Это позволяет повысить точность хирургического позиционирования и более подробно изучить индивидуальную анатомическую особенность пациента. Точное позиционирование ICG СЛУ дает возможность уменьшить объем операции и частоту развития лимфатического отека (лимфедемы) конечности, а также повышает удовлетворенность больных полученным лечением в период реабилитации [15]. Хотя ICG имеет короткий период полувыведения, он может сохраняться в ЛУ более 10 ч, что обеспечивает более четкие

границы для последующего расширения операции до лимфодиссекции (при необходимости) [14].

Преимущества флуоресцентного метода с использованием индоцианина зеленого, применяемого при биопсии сторожевых лимфатических узлов

В ходе одного из исследований было проанализировано, может ли применение ICG улучшить характеристики распознавания СЛУ у пациентов с ранней акральной МК по сравнению с использованием метиленового синего [16]. Авторы обнаружили, что применение ICG значительно увеличивает частоту обнаружения СЛУ (73 % против 98 %). Из-за небольшого размера молекул ICG лучше локализуется в СЛУ, пораженных опухолевыми клетками [17]. Помимо увеличения частоты обнаружения СЛУ ICG также играет большую роль в уменьшении числа ложноотрицательных результатов. У контрольной группы пациентов с МК при использовании ICG выявлены метастатические СЛУ, которые не были распознаны при применении метиленового синего. Ни у одного больного с отрицательным результатом в дальнейшем при БСЛУ не выявлен локорегионарный рецидив заболевания. В этом исследовании среднее количество СЛУ, обнаруженных с помощью ICG в сочетании с метиленовым синим, составило 2,8. Это выше, чем среднее количество СЛУ, определенных только с помощью метиленового синего, что согласуется с предыдущими исследованиями [18, 19]. Авторы предположили, что видимость красителей при использовании инфракрасных устройств высокого разрешения была намного выше, чем при прямом визуальном наблюдении. Таким образом, применение ICG позволяет выявить СЛУ, которые не были обнаружены с помощью метиленового синего, и повысить точность биопсии.

Кроме того, некоторые исследования показали, что применение ICG позволяет выявить транзиторные метастазы меланомы в коже и подкожно-жировой клетчатке, которые распространяются через лимфатические протоки и располагаются между первичным очагом (>2 см в диаметре) и регионарными ЛУ [20, 21]. Во время БСЛУ у 1 пациента случайно была обнаружена точка концентрации флуоресценции в области предплечья, которая после иссечения морфологически верифицирована как транзиторный метастаз МК. В 2 СЛУ, взятых у другого пациента, использование ICG помогло выявить только один из них, в то время как применение метиленового синего позволило идентифицировать оба метастаза. Авторы предположили, что это могло быть вызвано визуальной ошибкой хирурга.

В одном из немногочисленных проспективных исследований сравнивалась эффективность использова-

ния ICG, метиленового синего и технеция-99m (^{99m}Tc) для проведения БСЛУ у пациентов с меланомой [22]. Индоцианин зеленый визуализировался до проведения разреза кожи у 44 % больных. При использовании ^{99m}Tc в среднем было выявлено 1,89 СЛУ на пациента, ICG — 1,87; метиленового синего — 0,71. При применении ^{99m}Tc и ICG обнаружено примерно одинаковое количество СЛУ на больного ($p = 0,73$), в то же время метиленовый синий уступал в способности определять СЛУ ($p < 0,001$). По данным исследования, ICG-флуоресцентная визуализация эквивалентна применению ^{99m}Tc для интраоперационной идентификации и биопсии сторожевых узлов при локальной МК [22].

Сравнение большинства исследований, посвященных МК головы и шеи, туловища и конечностей, показало, что средняя частота обнаружения СЛУ при использовании флуоресцентного метода с ICG и радиоизотопных методик сопоставима и варьирует в пределах 86–100 %. Эти результаты превосходят результаты контрастного метода с применением метиленового синего, частота обнаружения СЛУ при котором составляет всего 43–73 %. В 3 исследованиях показано, что частота выявления СЛУ при использовании ICG выше, чем при использовании радиоизотопной методики [23–25]. Согласно данным 5 работ [26–30], этот показатель оказался одинаковым при применении этих способов визуализации. В 5 исследованиях показана более высокая частота обнаружения СЛУ при использовании радиоизотопных методик [31–35].

Итак, можно констатировать, что использование ICG для определения и биопсии СЛУ является полноценной альтернативой стандартным радиоизотопным методам.

Применение ICG при БСЛУ остается еще недостаточно изученной, но многообещающей методикой диагностики и лечения МК. Ее использование у пациентов с меланомой было впервые описано в 2014 г. в статье J.M. Kohn и соавт. [23]. В этом ретроспективном обзоре сравнивали в общей сложности 90 пациентов с МК в 2 когортах, которым проводилась БСЛУ с традиционным синим красителем и радиоизотопом или БСЛУ с системой ICG Spy Elite. Результаты продемонстрировали статистически значимую разницу в обнаружении СЛУ с помощью метода флуоресценции с использованием ICG или радиоизотопного/ручного гамма-зонда (98,0 и 97,8 % соответственно) по сравнению с методом с применением метиленового синего (79,4 %). Кроме того, в группе ICG наблюдалась тенденция к сокращению продолжительности операции [23]. Другие исследования подтвердили высокую специфичность использования ICG при БСЛУ при МК и идентификации ЛУ, не обнаруживаемых традиционными методами (с использованием радиоизотопов или метиленового синего).

Заключение

Таким образом, использование ICG при БСЛУ злокачественных опухолей имеет очевидные преимущества: по сравнению с применением метиленового синего оно значительно повышает частоту обнаружения СЛУ. Частота же выявления данных ЛУ при применении ICG и радиоизотопов одинакова. Также частота развития тяжелых аллергических реакций, вызванных ICG, гораздо ниже этого показателя при

использовании метиленового синего (всего 0,05 %). Кроме того, флуоресцентный метод с ICG исключает потенциальный риск радиационного облучения, который возникает при применении радиоизотопных методик. Благодаря интраоперационным характеристикам визуализации использование ICG позволяет точно локализовать СЛУ, сократить время операции, уменьшить объем хирургического вмешательства и снизить риск развития послеоперационных осложнений [14, 15, 36].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “P.A. Herzen NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2015. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2017. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “P.A. Herzen NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2017. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “P.A. Herzen NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.).
4. 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 «НМИРЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “P.A. Herzen NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.).
5. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993–2013 гг. Под общ. ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. М., 2015. С. 306–339. Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V. Malignant neoplasms in Russia. Review of statistical information for 1993–2013. General ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky. Moscow, 2015. Pp. 306–339. (In Russ.).
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2016. 236 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2015. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “P.A. Herzen NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2016. 236 p. (In Russ.).
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России 2017. 236 с. The state of oncological care to the population of Russia in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “P.A. Herzen NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2017. 236 p. (In Russ.).
8. Практические рекомендации по лечению меланомы кожи RUSSCO, 2021. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/> Practical recommendations for the treatment of melanoma of the skin RUSSCO, 2021. (In Russ.). Available at: <https://rosoncweb.ru/>
9. Valsecchi M.E., Silbermins D., de Rosa N. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. J Clin Oncol 2011;29(11):1479–87. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1884
10. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014;370(7):599–609. DOI: 10.1056/NEJMoa1310460
11. Chang J.M., Kosiorek H.E., Dueck A.C. et al. Stratifying SLN incidence in intermediate thickness melanoma patients. Am J Surg 2018;215(4):699–706. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.12.009
12. Kogure K., David N.J., Yamanouchi U., Choromokos E. Infrared absorption angiography of the fundus circulation. Arch Ophthalmol 1970;83(2):209–14. DOI: 10.1001/archoph.1970.00990030211015
13. Marshall M.V., Rasmussen J.C., Tan I.C. et al. Near-infrared fluorescence imaging in humans with indocyanine green: a review and update. Open Surg Oncol J 2010;2(2):12–25. DOI: 10.2174/1876504101002010012
14. Vahabzadeh-Hagh A.M., Blackwell K.E., Abemayor E., St. John M.A. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma of the head and neck using the indocyanine green SPY Elite system. Am J Otolaryngol 2018;39(5):485–8. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.05.006
15. Shao J., Fan Jiang F., Murong Hu M. et al. The role of FOS-mediated autophagy activation in the indocyanine green-based photodynamic therapy for treating melanoma. J Photochem Photobiol 2020;214:112101. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112101
16. Lese I., Constantinescu M.A., Leckenby J.I. et al. Transcutaneous sentinel lymph node detection in cutaneous melanoma with indocyanine green and near-infrared fluorescence: a diagnostic sensitivity study. Medicine 2022;101(36):e30424. DOI: 10.1097/MD.00000000000030424
17. Knackstedt R., Couto R.A., Ko J. et al. Indocyanine green fluorescence imaging with lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in melanoma: increasing the sentinel lymph node-positive rate. Ann Surg Oncol 2019;26(11):3550–60. DOI: 10.1245/s10434-019-07617-z

18. Knackstedt R., Couto R.A., Gastman B. Indocyanine green fluorescence imaging with lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in head and neck melanoma. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;228:77–83. DOI: 10.1016/j.jss.2018.02.064
19. Namikawa K., Tsutsumida A., Tanaka R. et al. Limitation of indocyanine green fluorescence in identifying sentinel lymph node prior to skin incision in cutaneous melanoma. *Int J Clin Oncol* 2014;19(1):198–203. DOI: 10.1007/s10147-013-0524-y
20. Chang J.W., Huang Y.-L., Chang Y.-Y. et al. Sentinel lymph node biopsy was associated with favorable survival outcomes for patients with clinically node-negative asian melanoma. *Cancer Manag Res* 2019;119: 655–64. DOI: 10.2147/CMAR.S227837
21. Bae Y.C., Jeong D.K., Kim K.H. et al. Adequacy of sentinel lymph node biopsy in malignant melanoma of the trunk and extremities: clinical observations regarding prognosis. *Arch Plast Surg* 2020;47(1):42–8. DOI: 10.5999/aps.2019.00934
22. Pameijer C.R., Rogerio A.L., Neves I., Zhu J. Indocyanine green and fluorescence lymphangiography for sentinel node identification in patients with melanoma. *Am J Surg* 2018;216(3):558–61. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.01.009
23. Korn J.M., Tellez-Diaz A., Bartz-Kurycki M., Gastman B. Indocyanine green SPY elite-assisted sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(4):914–22. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000006
24. Namikawa K., Tsutsumida A., Tanaka R. et al. Limitation of indocyanine green fluorescence in identifying sentinel lymph node prior to skin incision in cutaneous melanoma. *Int J Clin Oncol* 2014;19(1):198–203. DOI: 10.1007/s10147-013-0524-y
25. Van den Berg N.S., Brouwer O.R., Schaafsma B.E. et al. Multimodal surgical guidance during sentinel node biopsy for melanoma: combined gamma tracing and fluorescence imaging of the sentinel node through use of the hybrid tracer indocyanine green-(99m)Tc-nanocolloid. *Radiology* 2015;275(2):521–9. DOI: 10.1148/radiol.14140322
26. Brouwer O.R., Klop W.M., Buckle T. et al. Feasibility of sentinel node biopsy in head and neck melanoma using a hybrid radioactive and fluorescent tracer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(6):1988–94. DOI: 10.1245/s10434-011-2180-7
27. Vahabzadeh-Hagh A.M., Blackwell K.E., Abemayor E., St John M.A. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma of the head and neck using the indocyanine green SPY Elite system. *Am J Otolaryngol* 2018;39(5):485–8. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.05.006
28. Gilmore D.M., Khullar O.V., Gioux S. et al. Effective low-dose escalation of indocyanine green for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2357–63. DOI: 10.1245/s10434-013-2905-x
29. Van der Vorst J.R., Schaafsma B.E., Verbeek F.P. et al. Dose optimization for nearinfrared fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2013;168(1):93–8. DOI: 10.1111/bjd.12059
30. Cloyd J.M., Wapnir I.L., Read B.M. et al. Indocyanine green and fluorescence lymphangiography for sentinel lymph node identification in cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 2014;110(7):888–92. DOI: 10.1002/jso.23745
31. Knackstedt R.W., Couto R.A., Gastman B. Indocyanine green fluorescence imaging with lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in head and neck melanoma. *J Surg Res* 2018;228:77–83. DOI: 10.1016/j.jss.2018.02.064
32. Knackstedt R., Couto R.A., Ko J. et al. Indocyanine green fluorescence imaging with lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in melanoma: increasing the sentinel lymph node-positive rate. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(11):3550–60. DOI: 10.1245/s10434-019-07617-z
33. Goppner D., Nekwasil S., Jellestad A. et al. Indocyanine green-assisted sentinel lymph node biopsy in melanoma using the “FOVIS” system. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15(2):169–78. DOI: 10.1111/ddg.12794
34. Stoffels I., Dissemont J., Poppel T. et al. Intraoperative fluorescence imaging for sentinel lymph node detection: prospective clinical trial to compare the usefulness of indocyanine green vs technetium Tc 99m for identification of sentinel lymph nodes. *JAMA Surg* 2015;150(7):617–23. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.3502
35. Pameijer C.R., Leung A., Neves R.I., Zhu J. Indocyanine green and fluorescence lymphangiography for sentinel node identification in patients with melanoma. *Am J Surg* 2018;216(3):558–61. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.01.009
36. Somashekhar S.P., Kumar C.R., Ashwin K.R. et al. Can low cost indo cyanine green florescence technique for sentinel lymph node biopsy replace dual dye (radio-colloid & blue dye) technique in early breast cancer: a prospective two arm comparative study. *Clin Breast Cancer* 2020;2095:e576–83. DOI: 10.1016/j.clbc.2020.03.013

Вклад авторов

К.С. Титов, Д.Н. Греков, И.Н. Лебединский: сбор данных, редактирование;
Ш.Р. Джамиллов: сбор данных, написание текста статьи;
А.И. Евсиков, А.С. Сухотко, М.В. Сорокина, Г.М. Запиров: сбор данных.
Authors' contribution

K.S. Titov, D.N. Grekov, I.N. Lebedinsky: data collection, editing;
Sh.R. Dzhamilov: data collection, article writing;
A.I. Evsikov, A.S. Sukhotko, M.V. Sorokina, G.M. Zapirov: data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
Ш.Р. Джамиллов / Sh.R. Dzhamilov: <https://orcid.org/0000-0002-1445-7277>
И.Н. Лебединский / I.N. Lebedinsky: <https://orcid.org/0000-0001-7735-1106>
А.С. Сухотко / A.S. Sukhotko: <https://orcid.org/0000-0002-2337-5919>
А.И. Евсиков / A.I. Evsikov: <https://orcid.org/0000-0003-0502-5517>
М.В. Сорокина / M.V. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4436-8101>
Г.М. Запиров / G.M. Zapirov: <https://orcid.org/0000-0001-7154-3326>
Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 01.03.2023. **Принята к публикации:** 31.03.2023.
Article submitted: 01.03.2023. **Accepted for publication:** 31.03.2023.

Редокс-статус лимфоцитов крови больных саркомами мягких тканей

И.А. Горошинская, И.В. Каплиева, Е.М. Франциянц, Л.Н. Ващенко, П.С. Качесова, Т.О. Лаптева, Т.В. Аушева, Л.А. Немашкалова, Л.К. Трепитаки, О.В. Пандова

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

Контакты: Ирина Александровна Горошинская iagor17@mail.ru

Введение. Доказанная значимость нарушения свободнорадикальных процессов при онкопатологии обуславливает актуальность их изучения при саркомах мягких тканей (СМТ), отличающихся склонностью к рецидивированию и высокой смертностью больных.

Цель исследования – изучение показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в лимфоцитах крови при первичных и рецидивных СМТ в зависимости от пола и возраста больных.

Материалы и методы. У 51 больного первичными СМТ, T2bN0M0 (17 мужчин и 34 женщины) и у 34 больных (14 мужчин и 20 женщин) с рецидивами проанализированы уровни продуктов перекисного окисления липидов малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, суммарная пероксидазная активность, уровень восстановленного глутатиона, исследованных спектрофотометрическими методами. Больные распределены по возрасту: ≤45 лет и >45 лет. Группы сравнения (доноры) составили 12 мужчин и 17 женщин, разделенных на такие же возрастные подгруппы.

Результаты. У мужчин >45 лет при первичных саркомах наблюдалось увеличение уровня диеновых конъюгатов в 2,2 раза, при рецидивах – в 2,4 раза, а у молодых мужчин – только при рецидивах в 2,6 раза. Уровень малонового диальдегида у мужчин не изменялся при первичных саркомах, при рецидивах он был снижен в обеих возрастных группах в 2,4–2,6 раза. У женщин с первичными СМТ отмечено повышение большинства изученных показателей в обеих возрастных группах в 1,6–1,9 раза. Наиболее выраженным (более чем в 3 раза) было повышение уровня диеновых конъюгатов и супероксиддисмутазы у пациенток старшей возрастной группы. Активность глутатионпероксидазы при первичных СМТ у молодых женщин увеличилась в 2,3 раза, а в старшей возрастной группе у больных обоего пола было – в 5 раз. При рецидивировании у 50 % женщин, у которых оно развилось не ранее 3 лет после лечения, обнаружены снижение обоих продуктов перекисного окисления липидов в 2,6–3,4 раза и у всех женщин почти 4-кратная активация супероксиддисмутазы и 8-кратная глутатионпероксидазы с увеличением уровня восстановленного глутатиона в 7 раз, что было значительно выше, чем у мужчин. Для женщин старшей возрастной группы при первичных СМТ характерно увеличение соотношения супероксиддисмутаза/суммарная пероксидазная активность почти в 3 раза, при рецидивировании – почти в 5 раз.

Заключение. При первичных СМТ активация перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов у женщин выражена в большей степени, чем у мужчин. Изменения большинства показателей более характерны для пациентов старших возрастных групп, в которых рецидивирование сопровождалось снижением уровня малонового диальдегида у больных обоего пола и максимальной активацией супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы у женщин.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, пол больных, возраст больных, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, антиоксидантные ферменты, глутатион

Для цитирования: Горошинская И.А., Каплиева И.В., Франциянц Е.М. и др. Редокс-статус лимфоцитов крови больных саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(3):21–33. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-21-33

REDOX STATUS OF BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva, E.M. Frantsiyants, L.N. Vashchenko, P.S. Kachesova, T.O. Lapteva, T.V. Ausheva, L.A. Nemashkalova, L.K. Trepitaki, O.V. Pandova

National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Irina Aleksandrovna Goroshinskaya iagor17@mail.ru

Introduction. The proven significance of free radical disorders in oncopathology determines the relevance of their study in soft tissue sarcomas (STS), which are characterized by a tendency to recurrence and high mortality of patients.

Aim. To study the indicators of free radical oxidation and antioxidant protection in blood lymphocytes in primary and recurrent STS, depending on the sex and age of patients.

Materials and methods. In 51 patients with primary STS, T2bN0M0 (17 men and 34 women) and in 34 patients (14 men and 20 women) with relapses, the level of lipid peroxidation products – malondialdehyde and diene conjugates, activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, total peroxidase activity, the level of reduced glutathione were studied by spectrophotometric methods. Patients were divided by age: ≤ 45 years and > 45 years. The comparison groups (donors) consisted of 12 men and 17 women divided into the same age subgroups.

Results. In men > 45 years old with primary sarcomas, there was an increase in diene conjugates by 2.2 times, with relapses by 2.4 times, and in young men – only with relapses by 2.6 times. The level of malondialdehyde in men did not change with primary sarcomas, with relapses it was reduced in both age groups by 2.4–2.6 times. In women with primary STS, there was an increase in most of the studied parameters in both age groups by 1.6–1.9 times. The increase in diene conjugates level and superoxide dismutase activity was the most pronounced (> 3 times) in patients of the older age group. The increase in glutathione peroxidase activity in primary STS in young women was 2.3 times, and in the older age group in patients of both sexes it was 5 times. In half of the women with relapses developed no earlier than 3 years after treatment, a decrease in both lipid peroxidation products by 2.6–3.4 times was found, and in all women almost 4-fold activation of superoxide dismutase and 8-fold glutathione peroxidase with an increase in the level of reduced glutathione by 7 times took place, which was significantly higher than in men. For women of the older age group, a 3-fold increase in the ratio of superoxide dismutase/total peroxidase activity is characteristic for primary STS and almost 5-fold for recurrence.

Conclusion. In primary STS, the activation of lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in women is more pronounced than in men. Changes in most indicators are more typical for patients of older age groups, in which relapse was accompanied by a decrease in malondialdehyde in patients of both sexes and maximum activation of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in women.

Keywords: soft tissue sarcomas, gender and age of patients, malondialdehyde, diene conjugates, antioxidant enzymes, glutathione

For citation: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M. et al. Redox status of blood lymphocytes in patients with soft tissue sarcomas. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(3):21–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-21-33

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к группе редких заболеваний мезенхимального происхождения и составляют всего 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых и 7–15 % — у детей [1]. По данным А. Ебраһимоу и соавт., стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости СМТ у взрослых резко увеличивается с возрастом, и его пик наблюдается у людей > 65 лет [2]. У мужчин и женщин СМТ встречаются примерно с одинаковой частотой. В 2021 г. в России данная патология выявлена у 1587 мужчин и 1719 женщин, что составляет 2,34 и 2,20 случая на 100 тыс. населения каждого пола соответственно [3]. Несмотря на проводимую терапию, СМТ тканей легко рецидивируют и часто становятся метастатическими при средней или высокой степени злокачественности [4, 5]. Из-за агрессивного биологического поведения, относительной редкости и возможности возникновения практически в любой анатомической области многие подтипы сарком относят к особенно трудно поддающимся лечению опухолям [6].

Общепризнана роль свободнорадикальных процессов при злокачественном росте [7], однако при СМТ они изучены недостаточно, что в значительной

степени связано со сложностью набора репрезентативного числа больных. Предполагается, что в регуляции роста опухоли и метастазирования, усилении агрессивности саркомы наряду с секрецией воспалительных цитокинов и экзосом задействованы метаболиты, которые могут поддерживать необходимый уровень окислительного метаболизма опухолевых клеток [8]. Установлено, что воздействие на транскрипционный фактор SOX6 способствует пролиферации клеток саркомы Юинга, что дает возможность целевого терапевтического воздействия на окислительный стресс [6]. В плазме крови больных СМТ, а также саркомами костей выявлено увеличение показателей окислительного стресса при снижении антиоксидантного статуса [9, 10].

Усиление интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков, сопровождаемое нарушением антиоксидантной защиты, продемонстрировано при прогрессировании злокачественного процесса разных локализаций [11, 12], в том числе в исследованиях, проведенных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (Ростов-на-Дону) [13, 14]. Особая роль при онкологической патологии отводится глутатионовой системе. Восстановленный глутатион и глутатионзависимые ферменты защищают опухолевые

клетки от развития окислительного стресса, предотвращают их гибель и тем самым играют большую роль при прогрессировании опухоли [15]. Не менее важна в защите клеток крови и восстановлении оптимального окислительно-восстановительного баланса в организме больных при успешной противораковой терапии антиоксидантная система «глутатиопероксидаза — глутатион — глутатиоредуктаза». При прогрессировании заболевания наблюдается ее нарушение [16–18].

Цель исследования — изучение показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в лимфоцитах крови при первичных и рецидивных СМТ в зависимости от пола и возраста больных.

Материалы и методы

У 51 больного (17 мужчин и 34 женщины) первичными СМТ (T2bN0M0) до лечения и 34 (14 мужчин и 20 женщин) — с рецидивами проанализированы уровень продуктов ПОЛ и ряд показателей антиоксидантной системы лимфоцитов крови. Пациенты были распределены по возрасту: мужчины с первичными СМТ ≤45 лет ($n = 9$), >45 лет ($n = 8$) и рецидивом заболевания ≤45 лет ($n = 4$) и >45 лет ($n = 10$); женщины с первичными СМТ ≤45 лет ($n = 12$), >45 лет ($n = 22$) и рецидивами заболевания >45 лет ($n = 20$). Группы сравнения составили 4 мужчины 25–29 лет, 8 мужчин 55–64 лет, 5 женщин 24 и 25 лет и 12 женщин 48–74 лет без онкологических заболеваний (доноры).

Выделение лимфоцитов осуществляли общепринятым методом в двойном градиенте плотности фиколюрографина (ρ равно 1,077 и 1,119 г/см³). После центрифугирования в течение 25 мин при 1,5 тыс. об./мин (400 g) лимфоциты, находившиеся в верхнем кольце, подвергались 2-кратному отмыванию 0,9 % раствором NaCl, и их суспензия использовалась для определения изучаемых показателей. О накоплении молекулярных продуктов ПОЛ судили по уровню наиболее стабильного соединения — малонового диальдегида (МДА), определяемого методом с использованием тиобарбитуровой кислоты при длине волны 540 нм [19] на двухлучевом спектрофотометре U-2900 с программным обеспечением UV Solutions (Hitachi, Япония), а также по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) при длине волны 233 нм [20] на микропланшетном автоматическом анализаторе INFINITE M NANO (Tecan Austria GmbH, Австрия). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и суммарной пероксидазной активности (СПА), отражающих 1-ю линию антиоксидантной защиты, а также по ее глутатионзависимому звену, для этого анализировали содержание восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы (ГПО). Активность СОД определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления

молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при длине волны 540 нм [19] на спектрофотометре APEL PD-303 UV (Япония). Суммарную пероксидазную активность оценивали при длине волны 602 нм по образованию окрашенных продуктов при окислении бензидина перекисью водорода, образуемой в реакции, катализируемой белками с пероксидазной активностью, на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Активность ГПО определяли при длине волны 412 нм в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион. Содержание восстановленного глутатиона оценивали по реакции с 5,5-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) при длине волны 412 нм [19] на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Были применены реактивы 96–99 % чистоты Sigma-Aldrich (США), AppliChem (Германия) и Fluka (США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t -критерию Стьюдента для 2 независимых выборок и непараметрического U -критерия Манна–Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку в большинстве случаев распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартилей: Me [Q25; Q75]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$. При сравнении нескольких групп по одному количественному признаку показателей проводили попарные сравнения между группами с учетом поправки Бонферрони. При сравнении 3 групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,017$, при сравнении 4 групп — при $p < 0,0083$.

Результаты

При сравнении показателей свободнорадикального окисления у относительно здоровых мужчин и женщин (без онкологической патологии — группы доноров) оказалось, что в лимфоцитах содержание наиболее стабильного вторичного продукта ПОЛ — МДА — у мужчин имело тенденцию к превышению относительно женщин в 1,3 раза ($p = 0,0756$), а содержание первичных продуктов — ДК — напротив, было выше в 2 раза у женщин по сравнению с мужчинами ($p = 0,0287$). При этом в обоих случаях наиболее выраженные различия характерны для лиц молодого возраста (≤45 лет): более высокий уровень МДА наблюдался у мужчин (в 1,5 раза выше; $p = 0,0658$) и ДК — у женщин (в 2,9 раза выше; $p = 0,0012$), в то время как в группах лиц старшего возраста (>45 лет), хотя и проявлялась та же направленность, различия не достигали уровня тенденции к статистической значимости ($p > 0,1$) (табл. 1). Ак-

тивность СОД у мужчин была в среднем выше в 1,4 раза, чем у женщин ($p = 0,0412$), а СПА статистически значимо не зависела от пола. Отношение СОД к СПА у мужчин оказалось выше, чем у женщин, а коэффициент СОД/СПА существенно больше в младшей возрастной группе у лиц обоего пола (табл. 2). Статистически значимые возрастные различия выявлены у женщин <45 лет, у которых содержание ДК и активность СОД были выше в 3,3 раза ($p = 0,0000$) и в 1,6 раза ($p = 0,0491$) соответственно, а СПА имела тенденцию к повышению с возрастом у мужчин (в 1,4 раза; $p = 0,0671$).

При первичных СМТ у мужчин изменения были выявлены только в старшей возрастной группе (>45 лет). Наблюдалось увеличение содержания ДК в 2,5 раза ($p = 0,0004$) относительно группы доноров соответствующих

возраста и пола, а также в 1,7 раза ($p = 0,0015$) относительно больных СМТ <45 лет (см. табл. 1).

В отличие от мужчин у женщин с первичными СМТ отмечено повышение большинства изученных показателей свободнорадикального окисления в обеих возрастных группах. У пациенток <45 лет наблюдалось увеличение МДА в 1,9 раза ($p = 0,0001$) относительно доноров; его содержание превысило уровень у мужчин того же возраста с СМТ в 1,3 раза ($p = 0,0515$). Активность СОД имела тенденцию к повышению в 1,6 раза ($p = 0,0799$) у 75 % женщин (у 9 из 12; см. табл. 2), а содержание ДК оказалось ниже в 2,3 раза ($p = 0,0002$) относительно очень высокого уровня в группе здоровых молодых женщин. У пациенток старшей возрастной группы с первичной СМТ наблюдались увеличение уровня обоих продуктов ПОЛ (МДА в 1,4 раза

Таблица 1. Показатели перекисного окисления липидов в лимфоцитах крови у больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 1. Characteristics of lipid peroxidation in blood lymphocytes from patients with soft tissues sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группа Group	Мужчины Men			Женщины Women		
	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	МДА, нмоль/мл суспензии MDA, nmol/ml suspension	ДК, нмоль/мл суспензии CD, nmol/ml suspension	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	МДА, нмоль/мл суспензии MDA, nmol/ml suspension	ДК, нмоль/мл суспензии CD, nmol/ml suspension
Доноры Donors	Все All	4,023 $\pm$ 0,303; 4,023 [3,395; 4,545] ($n = 12$)	3,504 $\pm$ 0,576; 3,504 [1,500; 5,760] ($n = 11$)	Все All	3,064 $\pm$ 0,303; 3,200 [2,180; 3,840] ($n = 17$) $p_2 = 0,0756$	7,103 $\pm$ 1,186; 4,740 [4,070; 10,670] ($n = 17$) $p_2 = 0,0287$
	25–29	3,670 $\pm$ 0,305; 3,820 [3,245; 4,095] ($n = 4$)	4,820 $\pm$ 0,543; 4,820 [3,880; 5,760] ($n = 3$)	24–25	2,523 $\pm$ 0,400; 2,523 [1,900; 3,200] ($n = 5$) $p_2 = 0,0658$	13,930 $\pm$ 1,143; 13,930 [12,500; 15,170] ($n = 5$) $p_2 = 0,0012$
	55–64	4,174 $\pm$ 0,432; 4,325 [3,395; 4,735] ($n = 8$)	3,129 $\pm$ 0,735; 2,365 [1,475; 4,640] ($n = 8$)	48–74	3,261 $\pm$ 0,391; 3,486 [2,500; 4,095] ($n = 12$)	4,259 $\pm$ 0,448; 4,244 [3,170; 4,870] ($n = 12$) $p_3 = 0,0000$
Первичные саркомы Primary sarcomas	≤ 45 (29–43)	4,859 $\pm$ 0,588; 4,700 [3,580; 6,140] ($n = 9$)	4,569 $\pm$ 0,535; 4,860 [3,330; 5,810] ($n = 9$)	≤ 45 (26–45)	6,288 $\pm$ 0,402; 6,170 [5,120; 7,105] ($n = 12$) $p_1 = 0,0001$; $p_2 = 0,0515$	6,163 $\pm$ 0,913; 6,295 [3,545; 9,060] ($n = 12$) $p_1 = 0,0002$
	>45 (54–67)	3,908 $\pm$ 0,520; 3,790 [2,725; 4,600] ($n = 8$)	6,961 $\pm$ 0,870; 7,220 [4,800; 9,205] ($n = 8$) $p_1 = 0,0046$; $p_3 = 0,0297$	>45 (47–77)	4,723 $\pm$ 0,424; 4,030 [3,460; 4,740] ($n = 22$) $p_1 = 0,0302$	13,567 $\pm$ 1,357; 13,170 [7,67; 19,73] ($n = 20$) $p_1 = 0,0000$; $p_2 = 0,0065$; $p_3 = 0,0005$

Окончание табл. 1
End of table 1

Группа Group	Мужчины Men			Женщины Women		
	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	МДА, нмоль/мл сuspензии MDA, nmol/ml suspension	ДК, нмоль/мл сuspензии CD, nmol/ml suspension	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	МДА, нмоль/мл сuspензии MDA, nmol/ml suspension	ДК, нмоль/мл сuspензии CD, nmol/ml suspension
Рецидивы Recurrences	≤45 (27–34)	1,807 ± 0,228; 1,810 [1,410; 2,200] (n = 3) $p_1 = 0,0060$; $p_5 = 0,0162$	12,570 ± 1,339; 12,570 [10,250; 14,890] (n = 3) $p_1 = 0,0058$; $p_5 = 0,0000$	—	—	—
	>45 (50–83)	2,731 ± 0,335; 2,515 [1,900; 3,970] (n = 10) $p_1 = 0,0164$; $p_5 = 0,0660$	7,603 ± 0,776; 8,165 [6,453; 8,870] (n = 8) $p_1 = 0,0009$; $p_3 = 0,0092$	>45 (56–72) (медленное рецидивиро- вание) >45 (56–72) (slow recurrence)	1,271 ± 0,118; 1,275 [1,000; 1,540] (n = 10) $p_1 = 0,0002$; $p_2 = 0,0007$; $p_5 = 0,0000$	1,270 ± 0,090; 1,270 [1,035; 1,505] (n = 8) $p_1 = 0,0000$; $p_2 = 0,0000$; $p_5 = 0,0000$
				>45 (57–72) (быстрое рецидивиро- вание) >45 (57–72) (fast recurrence)	3,256 ± 0,287; 3,030 [2,560; 3,780] (n = 10) $p_4 = 0,0000$ $p_5 = 0,0345$	3,032 ± 0,328; 2,560 [2,310; 3,330] (n = 9) $p_1 = 0,0519$; $p_2 = 0,0000$; $p_4 = 0,0002$; $p_5 = 0,0000$

Примечание. Статистическая значимость различий: p_1 — относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 — между показателями мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 — между показателями молодых и пожилых лиц; p_4 — между показателями при медленном и быстром процессах рецидивирования; p_5 — между показателями при первичных и рецидивных саркомах мягких тканей (указаны только значения $p < 0,1$). Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнении в группах доноров для p_2 и p_3); p_2, p_3 и $p_4 < 0,017$; $p_5 < 0,0083$. МДА — малоновый диальдегид; ДК — диеновые конъюгаты.

Note. Statistical significance of the differences: p_1 — compared to the donor group of corresponding sex and age; p_2 — between values for men and women in the corresponding group; p_3 — between young and old individuals; p_4 — between slow and fast recurrences; p_5 — between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ values are presented). Differences were considered statistically significant at $p_1 < 0.05$ (as well as for comparison in donor groups for p_2 and p_3); at p_2, p_3 and $p_4 < 0.017$; at $p_5 < 0.0083$. MDA — malonic dialdehyde; CD — conjugated dienes.

($p = 0,0302$), ДК в 3,2 раза ($p = 0,0000$) и активации СОД у 59 % больных в 3,7 раза ($p = 0,0000$) относительно доноров. При этом содержание ДК и активность СОД статистически значимо превышали их уровни в группах мужчин с СМТ старшего возраста и молодых женщин с СМТ (в 1,7–2,2 раза; $p \leq 0,02$ во всех случаях). Обращает внимание 3-кратное увеличение соотношения СОД/СПА у женщин старшей возрастной группы с первичными СМТ (см. табл. 1 и 2).

При развитии рецидивов СМТ у мужчин обеих возрастных групп наблюдалось снижение содержания МДА и повышение уровня ДК. При этом в обоих случаях изменения были более выражены у пациентов молодого возраста, у которых уровень МДА был снижен в 2 раза ($p = 0,006$), ДК — повышен в 2,6 раза ($p = 0,0058$) относительно соответствующей группы

доноров (25–29 лет). У больных >45 лет (50–83 года) уровень МДА относительно доноров был ниже в 1,5 раза ($p = 0,0164$), а уровень ДК выше в 2,4 раза ($p = 0,0009$); содержание ДК было в 1,65 раза ниже, чем у больных <45 лет ($p = 0,0092$). У молодых мужчин с рецидивами СМТ СПА была увеличена в 2,1 раза ($p = 0,0021$) относительно доноров и превысила данный показатель у мужчин с рецидивами >45 лет в 1,4 раза ($p = 0,0314$). Это привело к разнонаправленному изменению соотношения СОД/СПА, отражающего сбалансированность антиоксидантного статуса, при рецидивировании у мужчин разных возрастных групп.

Что касается рецидивирования у женщин, в наше исследование попали только больные старшей возрастной группы, которых удалось разделить на 2 подгруппы в зависимости от времени развития рецидивов:

медленного рецидивирования (МР), при котором время их возникновения после ранее проведенного комбинированного лечения составило >3 лет, и быстрого рецидивирования (БР), при котором они появились в срок от 1 года до 3 лет. При МР наблюдалось снижение МДА в 2,6 раза ($p = 0,0002$), ДК — в 3,4 раза ($p = 0,0000$), а также увеличение активности СОД в 3,2 раза ($p = 0,0267$) относительно здоровых женщин старшей возрастной группы. При этом содержание обоих продуктов ПОЛ

при МР у женщин было ниже, чем при рецидивировании у мужчин >45 лет: МДА — в 2,1 раза ($p = 0,0007$), ДК — в 6 раз ($p = 0,0000$). При БР у женщин значимого изменения уровня продуктов ПОЛ относительно группы доноров не выявлено; содержание МДА и ДК было выше в 2,6 и 2,4 раза соответственно, чем при МР ($p \leq 0,0002$). Активность СОД превысила уровень доноров в 4,1 раза ($p = 0,0000$), активность фермента в лимфоцитах мужчин с рецидивами — в 1,6 раза ($p = 0,0666$). При этом соот-

Таблица 2. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и суммарная пероксидазная активность (СПА) в лимфоцитах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 2. Superoxide dismutase (SOD) activity and total peroxidase activity (TPA) in blood lymphocytes from patients with soft tissues sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группа Group	Мужчины Men				Женщины Women			
	Возраст, лет Age, years	СОД, ед. активн./мг белка SOD, act.u./mg protein	СПА, у.е./мг белка TPA, arb.u./mg protein	СОД/ СПА SOD/ TPA	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	СОД, ед. активн./мг белка SOD, act.u./mg protein	СПА, у.е./мг белка TPA, arb.u./mg protein	СОД/ СПА SOD/ TPA
Доноры Donors	Все All	3,024 ± 0,358; 3,135 [1,972; 3,639] (n = 12)	0,0725 ± 0,0066; 0,0713 [0,0600; 0,0800] (n = 10)	—	Все All	2,125 ± 0,246; 2,125 [1,304; 2,616] (n = 17) $p_2 = 0,041189$	0,1000 ± 0,0189; 0,080 [0,0500; 0,1000] (n = 17)	—
	25–29	3,624 ± 0,595; 3,608 [2,888; 4,361] (n = 4)	0,0567 ± 0,0047; 0,0534 [0,0500; 0,0634] (n = 4)	63,9	24–25	2,908 ± 0,313; 2,908 [2,405; 3,319] (n = 5)	0,0625 ± 0,0153; 0,0625 [0,0300; 0,0800] (n = 5)	46,5
	55–64	2,767 ± 0,445; 3,007 [1,637; 3,626] (n = 8)	0,0820 ± 0,0091; 0,0810 [0,0600; 0,0900] (n = 6) $p_3 = 0,067099$	33,7	48–74	1,841 ± 0,291; 1,391 [1,249; 2,550] (n = 12) $p_2 = 0,084931$; $p_3 = 0,049058$	0,1136 ± 0,0254; 0,0750 [0,0550; 0,1668] (n = 12)	16,2
Первичные саркомы Primary sarcomas	≤45 (29–43)	4,170 ± 0,618; 3,298 [3,073; 4,249] (n = 9)	0,0746 ± 0,0123; 0,0640 [0,0500; 0,0735] (n = 9)	55,9	≤45 (26–45)	3,849 ± 0,710; 3,755 [2,122; 5,111] (n = 12)* 4,776 ± 0,696; 3,990 [3,660; 6,153] (n = 9)** $p_1 = 0,079961$	0,1006 ± 0,0151; 0,0974 [0,0500; 0,1300] (n = 11)	38,3
	>45 (54–67)	2,789 ± 0,457; 2,928 [1,463; 3,864] (n = 8) $p_3 = 0,099104$	0,0925 ± 0,0135; 0,0925 [0,0800; 0,1100] (n = 6)	32,6	>45 (47–77)	5,701 ± 1,316; 4,311 [0,636; 7,430] (n = 22)* $p_1 = 0,040471$ 6,761 ± 0,899 (n = 13)** $p_1 = 0,000043$; $p_2 = 0,003916$; $p_3 = 0,019355$	0,1129 ± 0,0244; 0,1100 [0,0700; 0,1129] (n = 9)	50,5

Окончание табл. 2
End of table 2

Группа Group	Мужчины Men				Женщины Women			
	Возраст, лет Age, years	СОД, ед. активн./мг белка SOD, act.u./mg protein	СПА, у.е./мг белка TPA, arb.u./mg protein	СОД/ СПА SOD/ TPA	Возраст, лет (диапазон) Age, years (range)	СОД, ед. активн./мг белка SOD, act.u./mg protein	СПА, у.е./мг белка TPA, arb.u./mg protein	СОД/ СПА SOD/ TPA
Рецидивы Recurrences	≤45 (27–34)	4,085 ± 0,379; 4,270 [3,558; 4,613] (n = 4)	0,1200 ± 0,0113; 0,1201 [0,1062; 0,1339] (n = 4) $p_1 = 0,002073$; $p_4 = 0,046092$	34,0	—	—	—	—
	>45 (50–83)	4,816 ± 0,989; 3,337 [2,921; 6,256] (n = 10)	0,0867 ± 0,0066; 0,0867 [0,0800; 0,0867] (n = 5) $p_3 = 0,031365$	55,5	>45 (56–72) (медленное рецидивирование) >45 (56–72) (slow recurrence)	5,820 ± 2,528; 3,879 [2,500; 5,820] (n = 5) $p_1 = 0,026723$	—	—
	—	—	—	—	>45 (57–72) (быстрое рецидивирование) >45 (57–72) (fast recurrence)	7,634 ± 0,945; 7,740 [7,273; 8,279] (n = 7) $p_1 = 0,000001$; $p_2 = 0,066635$	0,0982 ± 0,0130; 0,0940 [0,0670; 0,1190] (n = 6)	77,7

*Данные для всех обследованных больных. **Данные для больных с повышенной активностью СОД.

*Data for all examined patients. **Data for patients with increased activity of SOD.

Примечание. Статистическая значимость различий: p_1 — относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 — между показателями у мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 — между показателями у молодых и пожилых лиц; p_4 — между показателями при первичных и рецидивных саркомах мягких тканей (указаны только значения $p < 0,1$).

Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнениях в группах доноров для p_2 и p_3); p_2 и $p_3 < 0,017$; $p_4 < 0,0083$.

Note. Statistical significance of the differences: p_1 — compared to the donor group of corresponding sex and age; p_2 — between values for men and women in the corresponding group; p_3 — between young and old individuals; p_4 — between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas (only $p < 0,1$ values are presented). Differences were considered statistically significant at $p_1 < 0,05$ (as well as for comparison in donor groups for p_2 and p_3); at p_2 , and $p_3 < 0,017$; $p_4 < 0,0083$.

ношение СОД/СПА у женщин с БР было почти в 5 раз больше, чем у доноров, и превосходило данный коэффициент в других группах, что свидетельствует о том, что наибольшее нарушение работы ферментов 1-й линии антиоксидантной защиты характерно именно для БР СМТ у женщин.

С учетом доказанной роли глутатионовой системы в развитии и протекании злокачественного процесса ряда других локализаций мы проанализировали содержание восстановленного глутатиона и активность основного антиоксидантного глутатионзависимого фермента — глутатиопероксидазы (ГПО) — в клетках крови больных СМТ. В ходе сопоставления исследованных показателей в лимфоцитах здоровых мужчин и женщин было выявлено, что как содержание вос-

становленного глутатиона, так и активность ГПО у мужчин были выше, чем у женщин (табл. 3). У мужчин относительно женщин наблюдалось превышение в 1,4 раза содержания глутатиона в общей группе (без разделения по возрасту) ($p = 0,006$), а в старшей возрастной группе — в 1,6 раза ($p = 0,0304$). Активность ГПО у мужчин была выше, чем у женщин в общей группе в 2,7 раза ($p = 0,0000$), в возрасте <45 лет — в 3,9 раза ($p = 0,0000$), в возрасте >45 лет — в 2 раза ($p = 0,0106$). Различия по возрасту выявлены только для ГПО у мужчин, у которых в младшей группе активность фермента оказалась больше в 1,9 раза ($p = 0,0018$).

При первичных СМТ у больных ≤45 лет наблюдалось увеличение в 1,3 раза содержания глутатиона: у мужчин на уровне тенденции ($p = 0,0939$), у женщин —

в 1,8 раза ($p = 0,0078$). Активность ГПО у молодых мужчин была понижена в 1,7 раза ($p = 0,0067$), а у женщин, напротив, — повышена в 2,3 раза ($p = 0,0000$) относительно этих показателей в соответствующих полу и возрасту группах доноров, в результате чего половые различия в активности фермента минимизировались (см. табл. 3).

Для больных старшей возрастной группы с первичными СМТ было характерно резкое увеличение активности ГПО (у женщин — в 4,8 раза и у 2 из 7 мужчин — в 5,1 раза ($p \leq 0,0003$) относительно доноров, при этом в обоих случаях выявлено превышение ферментативной активности по сравнению с молодыми больными:

в 1,8 раза у женщин ($p = 0,0154$) и в 4,6 раза у мужчин ($p = 0,0000$). Содержание восстановленного глутатиона у мужчин >45 лет не отличалось от этого показателя у доноров, а у женщин превышало уровень доноров в 3,1 раза ($p = 0,0032$) и показатель в соответствующей группе больных мужчин — в 1,9 раза ($p = 0,0648$).

При рецидивировании СМТ у молодых мужчин наблюдались увеличение содержания глутатиона в 1,6 раза ($p = 0,0117$) и падение активности ГПО в 3,9 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с этими показателями у доноров. У мужчин в >45 лет при рецидивировании отмечена тенденция к повышению активности ГПО в 1,7 раза ($p = 0,0859$) относительно доноров

Таблица 3. Содержание глутатиона и активность глутатионпероксидазы (ГПО) в лимфоцитах крови больных с саркомами мягких тканей и их локальными рецидивами, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Table 3. Glutathione levels and glutathione peroxidase (GPO) activity in blood lymphocytes from patients with soft tissues sarcomas and their local recurrences, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Группа Group	Мужчины Men			Женщины Women		
	Возраст, лет Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии Glutathione, $\mu\text{mol}/\text{ml}$ suspension	Глутатионпер- оксидаза, МЕ/мг белка Glutathione peroxidase, IU/mg protein	Возраст, лет Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии Glutathione, $\mu\text{mol}/\text{ml}$ suspension	Глутатионпер- оксидаза, МЕ/мг белка Glutathione peroxidase, IU/mg protein
Доноры Donors	Все All	$35,99 \pm 3,48$; 35,34 [27,79; 44,42] ($n = 12$)	$227,62 \pm 27,19$; 227,62 [149,85; 305,39] ($n = 11$)	Все All	$25,16 \pm 1,49$; 25,56 [22,88; 28,88] ($n = 14$) $p_2 = 0,006008$	$85,83 \pm 7,39$; 85,83 [61,08; 104,25] ($n = 14$) $p_2 = 0,000011$
	25–29	$35,51 \pm 4,37$; 33,31 [31,10; 35,55] ($n = 6$)	$314,28 \pm 6,20$; 314,28 [314,28; 321,96] ($n = 5$)	24–25	$28,33 \pm 0,72$; 28,33 [28,14; 28,88] ($n = 5$)	$92,73 \pm 15,59$; 92,73 [76,43; 101,32] ($n = 5$) $p_2 = 0,000001$
	55–64	$36,64 \pm 5,84$; 39,46 [24,47; 46,57] ($n = 6$)	$162,63 \pm 31,12$; 162,63 [101,44; 215,23] ($n = 6$) $p_3 = 0,001850$	48–74	$23,57 \pm 2,15$; 23,57 [19,22; 27,29] ($n = 9$) $p_2 = 0,030448$	$82,38 \pm 8,15$; 83,19 [61,08; 104,25] ($n = 9$) $p_2 = 0,010558$
Первичные саркомы Primary sarcomas	≤ 45 (29–43)	$47,05 \pm 4,31$; 52,52 [32,65; 57,46] ($n = 9$) $p_1 = 0,093865$	$179,69 \pm 29,91$; 177,95 [108,21; 261,34] ($n = 7$) $p_1 = 0,006657$	≤ 45 (26–45)	$51,46 \pm 4,76$; 47,70 [38,66; 64,09] ($n = 12$) $p_1 = 0,007778$	$216,43 \pm 11,43$; 209,26 [186,07; 224,27] ($n = 11$) $p_1 = 0,000024$
	>45 (54–67)	$39,30 \pm 3,77$; 37,24 [30,91; 52,70] ($n = 7$)	$834,05 \pm 144,25$; 834,05 [689,80; 978,30] ($n = 2$)* $p_1 = 0,000275$; $p_3 = 0,000030$ $201,83 \pm 17,65$; 197,84 [179,39; 207,91] ($n = 5$)**	>45 (47–77)	$73,27 \pm 9,76$; 62,47 [44,10; 80,83] ($n = 22$) $p_1 = 0,003229$; $p_2 = 0,064820$	$394,01 \pm 48,25$; 394,06 [200,06; 519,34] ($n = 22$) $p_1 = 0,000322$; $p_3 = 0,015398$

Окончание табл. 3
End of table 3

Группа Group	Мужчины Men			Женщины Women		
	Возраст, лет Age, years	Глутатион, мкмоль/мл суспензии Glutathione, $\mu\text{mol}/\text{ml}$ suspension	Глутатионперокси- даза, МЕ/мг белка Glutathione peroxidase, IU/mg protein	Возраст, лет Age, years	Глутатион, мкмоль/ мл суспензии Glutathione, $\mu\text{mol}/\text{ml}$ suspension	Глутатионперокси- даза, МЕ/мг белка Glutathione peroxidase, IU/mg protein
Рецидивы Recurrences	≤ 45 (27–34)	57,24 $\pm$ 4,88; 57,24 [51,26; 63,22] (n = 4) $p_1 = 0,011729$	79,74 $\pm$ 2,94; 79,74 [76,14; 83,34] (n = 4) $p_1 = 0,000000$; $p_5 = 0,052630$	—	—	—
	>45 (50–83)	44,95 $\pm$ 5,57; 43,18 [35,96; 51,99] (n = 10)	269,95 $\pm$ 40,56; 277,58 [146,79; 310,94] (n = 10) $p_1 = 0,085916$ $p_3 = 0,013496$ $p_5 = 0,000354$	>45 (56–72) (медленное рецидивиро- вание) >45 (56–72) (slow recurrence)	168,27 $\pm$ 26,58; 166,08 [124,33; 188,80] (n = 6) $p_1 = 0,000014$; $p_2 = 0,000048$; $p_5 = 0,000344$	472,63 $\pm$ 85,50; 470,30 [298,39; 491,24] (n = 6) $p_1 = 0,000081$ $p_2 = 0,0029541$
	—	—	—	>45 (57–72) (быстрое рецидивиро- вание) >45 (57–72) (fast recurrence)	155,23 $\pm$ 20,20; 145,61 [112,34; 196,74] (n = 8) $p_1 = 0,000005$ $p_2 = 0,000027$ $p_5 = 0,000357$	766,82 $\pm$ 71,92; 766,82 [580,41; 969,07] (n = 9) $p_1 = 0,000000$ $p_2 = 0,000010$ $p_4 = 0,021330$ $p_5 = 0,000222$

*Больные с высокой активностью ГПО. **Больные с низкой активностью ГПО.

*Patients with high GPO activity. **Patients with low GPO activity.

Примечание. Статистическая значимость различий: p_1 — относительно группы доноров соответствующего пола и возраста; p_2 — между показателями у мужчин и женщин в соответствующей группе; p_3 — между показателями у молодых и пожилых лиц; p_4 — между показателями при медленном и быстром рецидивировании; p_5 — между показателями при первичных и рецидивных саркомах мягких тканей (указаны только значения $p < 0,1$). Различия считались статистически значимыми при $p_1 < 0,05$ (а также при сравнениях в группах доноров для p_2 и p_3); при p_2 , p_3 и $p_4 < 0,017$; при $p_5 < 0,0083$.

Note. Statistical significance of the differences: p_1 — compared to the donor group of corresponding sex and age; p_2 — between values for men and women in the corresponding group; p_3 — between young and old individuals; p_4 — between slow and fast recurrences; p_5 — between values for primary and recurrent soft tissue sarcomas (only $p < 0.1$ values are presented). Differences were considered statistically significant at $p_1 < 0.05$ (as well as for comparison in donor groups for p_2 and p_3); at p_2 , p_3 and $p_4 < 0.017$; at $p_5 < 0.0083$.

и в 3,4 раза ($p = 0,0135$) относительно мужчин ≤ 45 лет с рецидивами. Значимое изменение содержания глутатиона отсутствовало (см. табл. 3).

Другая картина наблюдалась при рецидивировании СМТ у женщин. Независимо от скорости рецидивирования отмечено многократное увеличение как содержания глутатиона, так и активности ГПО. При МР уровень глутатиона был выше в 7 раз ($p = 0,0000$), ГПО — в 5,7 раза ($p = 0,0001$), при БР — в 6,6 раза ($p = 0,0000$) и 9,3 раза ($p = 0,0000$) соответственно. Во всех случаях содержание обоих показателей глутатионовой системы при рецидивировании у женщин статистически значимо (p от 0,003 до 0,0000) превосходило их уровень у мужчин с рецидивами той же возрастной группы (>45 лет).

При БР активность ГПО была в 1,6 раза ($p = 0,0213$) выше по сравнению с МР (см. табл. 3).

Сопоставление результатов больных с первичными опухолями и рецидивами показало, что у мужчин молодого возраста при рецидивах МДА был ниже в 2,7 раза ($p = 0,0162$), а ДК, напротив, — выше в 2,8 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с этими показателями при первичных СМТ (табл. 1). В старшей возрастной группе статистически значимым был лишь более низкий (ниже в 1,5 раза) уровень МДА ($p = 0,0273$). По активности СОД различий не выявлено, а СПА оказалась выше в 1,6 раза ($p = 0,0461$) при рецидивах у молодых мужчин (см. табл. 2). Активность ГПО имела тенденцию к снижению при рецидивах у мужчин обеих возрастных групп по сравнению

с более высоким уровнем этого показателя при первичном процессе (см. табл. 3).

У женщин, в отличие от мужчин, при рецидивах уровень обоих продуктов ПОЛ был значительно ниже, чем при первичных СМТ в старшей возрастной группе: МДА в 3,7 раза ($p = 0,0000$) при МР и в 1,5 раза ($p = 0,0345$) при БР, ДК — в 10,7 и в 4,5 раза соответственно ($p = 0,0000$). При этом значимых различий в активности ферментов 1-й линии антиоксидантной защиты (СОД и СПА) не наблюдалось, но при рецидивах выявлено увеличение в 2,1–2,3 раза глутатионовой системы по сравнению с первичными СМТ ($p = 0,0003$) (о чем свидетельствовало более высокое содержание восстановленного глутатиона в лимфоцитах) и в 1,9 раза — активности ГПО при БР ($p = 0,0002$). Таким образом, активация глутатион-зависимого звена антиоксидантной защиты коренным образом меняла течение рецидивного процесса у женщин по сравнению с мужчинами, у которых рецидивирование сопровождалось в большинстве случаев ингибированием ГПО (см. табл. 3).

Обсуждение

Согласно полученным данным, у мужчин старшей возрастной группы при первичных саркомах наблюдалось увеличение содержания ДК в 2,2 раза, при рецидивах — в 2,4 раза, а у молодых мужчин — только при рецидивах в 2,6 раза. Уровень МДА у мужчин не изменялся при первичных саркомах, а при рецидивах был ниже в обеих возрастных группах в 2,4–2,6 раза. У женщин с первичными СМТ отмечено увеличение большинства изученных показателей в обеих возрастных группах в среднем в 1,6–1,9 раза. Наиболее выраженным (более чем в 3 раза) было повышение ДК и СОД у пациенток старшей возрастной группы; значимое превышение уровня этих показателей выявлено относительно групп мужчин старшего возраста с СМТ и молодых женщин с СМТ (в 1,7–2,2 раза). Активность ГПО при первичных СМТ у молодых женщин увеличилась в 2,3 раза, а в старшей возрастной группе у больных обоего пола активация фермента была 5-кратной. При рецидивировании у 50 % женщин, у которых оно развивалось в течение 3 лет и менее после лечения, обнаружены снижение обоих продуктов ПОЛ в 2,6–3,4 раза, а у всех женщин — повышение активации СОД почти в 4 раза и ГПО — в 8 раз и уровня ВГ — в 7 раз, что было значительно выше, чем у мужчин. Обращает внимание 3-кратное увеличение соотношения СОД/СПА у женщин старшей возрастной группы с первичными СМТ и почти 5-кратное — при рецидивировании.

Таким образом, анализ показателей, характеризующих уровень свободнорадикальных процессов в лимфоцитах крови и особенно их антиоксидантный статус, показал, что как при первичных СМТ, так и при рецидивах изменения были более выражены у женщин, чем у мужчин. Наиболее значительные нарушения выяв-

лены при рецидивировании у женщин, что проявлялось в многократном повышении активности основных антиоксидантных ферментов СОД и ГПО.

Уменьшение соотношения СОД/СПА у мужчин пожилого возраста с первичными СМТ, обусловленное увеличением СПА при отсутствии изменений СОД, свидетельствует о нарушении 1-й линии антиоксидантной защиты и, по-видимому, способствует более сильному повышению уровня ДК по сравнению с молодыми мужчинами, у которых увеличения СПА при первичных СМТ не наблюдалось.

Наличие у мужчин и женщин существенных различий в метаболизме липидов [21], являющихся важнейшим субстратом окислительных процессов, позволяет предположить возможность их усугубления при злокачественном росте. Резкое снижение обоих продуктов ПОЛ у женщин при рецидивировании СМТ скорее всего связано с усилением процессов катаболизма и уменьшением запаса липидного субстрата, что может способствовать более тяжелому течению заболевания по сравнению с мужчинами. Наряду с другими факторами одной из причин этого является более значительная интенсификация окислительных процессов при первичном развитии СМТ у женщин.

Данные, имеющиеся в литературе, относятся в основном к показателям окислительного стресса и антиоксидантной системы только в плазме крови и лишь при первичных саркомах без разделения больных по полу и возрасту. Так, в исследовании F.M. Nathan и соавт., в которое вошли 27 пациентов с саркомами костей и 20 — с СМТ (всего 28 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 7 до 78 лет, показано увеличение МДА в плазме крови в 3 раза и в моче — в 5,7 раза, а также снижение активности СОД и каталазы в плазме крови в 4,5 и в 1,8 раза соответственно относительно здоровых лиц [9]. В работе V. Dhurper и соавт. (2022) продемонстрировано повышение уровня МДА в 3,1 раза в плазме крови у 14 больных в возрасте от 6 до 62 лет (10 мужчин и 4 женщины) с саркомами костей при снижении активности СОД в 3,8 раза по сравнению со здоровыми лицами. При этом по сравнению с больными доброкачественными опухолями костей при саркомах уровень МДА был увеличен в 1,3 раза, а активность СОД снижена в 1,9 раза [10]. В исследованиях, проведенных ранее в нашем центре, было показано, что среднее значение содержания МДА в эритроцитах крови у 42 больных первичными СМТ до начала лечения превышало уровень доноров в 2,1 раза. При этом наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение активности СОД на 11,8 %, каталазы — на 18,6 % с повышением активности ГПО в 2,1 раза и содержания восстановленного глутатиона на 19,3 % [22]. Таким образом, в исследованиях, проведенных как на цельной плазме, так и на клетках крови при первичных СМТ, продемонстрирована интенсификация

ПОЛ в крови. При этом, согласно нашим данным, более выраженное увеличение продуктов ПОЛ происходит в лимфоцитах женщин при отсутствии изменений у большинства обследованных мужчин. Что касается СОД, статистически значимое (3-кратное) снижение активности фермента в лимфоцитах мы наблюдали только у 41 % женщин (в возрасте 47–77 лет) с первичными СМТ. Как и в эритроцитах [22], в лимфоцитах происходит усиление глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты, более характерное для больных >45 лет.

Следует отметить, что снижение уровня МДА в эритроцитах и нормализация соотношения ферментов антиоксидантной защиты у больных СМТ, у которых химиотерапевтическое лечение предшествовало операции, коррелировали с более чем 2-кратным снижением количества местных рецидивов и/или отдаленных метастазов при 4-летнем наблюдении за пациентами [22]. Исследование активности антиоксидантных ферментов и содержания МДА в тканях, полученных от больных СМТ во время операции, показало формирование в опухоли устойчивости к окислительному стрессу и усиление окислительных процессов в условно интактной ткани [23]. При этом проведение неоадьювантной химиотерапии приводило к 2-кратной активации СОД в ткани опухоли и снижению содержания МДА как в опухоли, так и в окружающих ее тканях.

Выявленные нами увеличение интенсивности ПОЛ при первичных саркомах и его снижение при рецидивах коррелировали с изменениями фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor А, VEGF-A), имеющими ту же направленность в сыво-

ротке крови больных СМТ [24], что подтверждает взаимосвязь системы VEGF и свободнорадикального окисления. В то же время уровни инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (insulin-like growth factor 1, IGF-1 и insulin-like growth factor 1, IGF-2) снижались при первичных саркомах, а при рецидивировании наблюдалось резкое увеличение IGF-2 у женщин, сопровождаемое повышением содержания IGF-связывающего белка-переносчика IGFBP2, выраженность которого отражала степень злокачественности опухоли и была максимальной при БР [25].

Таким образом, комплексное исследование различных факторов роста и свободнорадикальных процессов свидетельствует о сложном взаимовлиянии этих систем при развитии первичных СМТ и об особенностях их изменений при рецидивировании, зависящих в значительной степени от пола и возраста больных.

Заключение

Нарушение большинства показателей свободнорадикальных процессов более характерно для больных старшей возрастной группы, в которой рецидивирование сопровождалось снижением уровня МДА у больных обоего пола и максимальной активацией СОД и ГПО у женщин. Изменения показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты при первичных и рецидивных СМТ в лимфоцитах у женщин выражены в большей степени, чем у мужчин. Наибольшее нарушение сопряженной работы ферментов 1-й линии антиоксидантной защиты, сопровождаемое усилением ее глутатионзависимого звена, выявлено при БР СМТ у женщин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saggioro M., D'Angelo E., Bisogno G. et al. Carcinoma and sarcoma microenvironment at a glance: where we are. *Front Oncol* 2020;10:76. DOI: 10.3389/fonc.2020.00076
2. Ebrahimpour A., Chehrassan M., Sadighi M. et al. Soft tissue sarcoma of extremities: descriptive epidemiological analysis according to national population-based study. *Arch Bone Jt Surg* 2022;10(1):67–77. DOI: 10.22038/ABJS.2021.53750.2676
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 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, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (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, 2022. 252 p. (In Russ.).
4. Gamboa A.C., Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: an update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin* 2020;70(3):200–29. DOI: 10.3322/caac.21605
5. Roszik J., Mustachio L.M., Livingston J.A. et al. Landscape of immune-related markers and potential therapeutic targets in soft tissue sarcoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(20):5249. DOI: 10.3390/cancers13205249
6. Grunewald T.G., Alonso M., Avnet S. et al. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. *EMBO Mol Med* 2020;12(11):e11131. DOI: 10.15252/emmm.201911131
7. Sarmiento-Salinas F.L., Perez-Gonzalez A., Acosta-Casique A. et al. Reactive oxygen species: role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci* 2021;284:119942. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119942
8. Bonuccelli G., Avnet S., Grisendi G. et al. Role of mesenchymal stem cells in osteosarcoma and metabolic reprogramming of tumor cells. *Oncotarget* 2014;5(17):7575–88. DOI: 10.18632/oncotarget.2243
9. Nathan F.M., Singh V.A., Dhanoa A., Palanisamy U.D. Oxidative stress and antioxidant status in primary bone and soft tissue sarcoma. *BMC Cancer* 2011;11:382. DOI: 10.1186/1471-2407-11-382
10. Dhupper V., Yadav U., Verma M. et al. Oxidative stress in primary bone tumors: a comparative analysis. *Cureus* 2022;14(5):e25335. DOI: 10.7759/cureus.25335
11. Liao Z., Chua D., Tan N.S. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol Cancer* 2019;18(1):65. DOI: 10.1186/s12943-019-0961-y
12. Perillo B., Di Donato M., Pezone A. et al. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med* 2020;52(2):192–203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2
- Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной

- распространенностью и течением заболевания. Известия ВУЗ. Северо-Кавказский регион. (Серия: Естественные науки.) 2017; 4-2(196-2):10–9. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19
- Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V. et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. Izvestiya VUZ. Severo-Kavkazskij region. Seriya: Estestvennye nauki = Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. (Natural Sciences.) 2017;4-2 (196-2):10–9. (In Russ.). DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19
13. Горошинская И.А., Медведева Д.Е., Сурикова Е.И. и др. Состояние окислительного метаболизма в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли. Современные проблемы науки и образования 2019;1:3. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440>.
Goroshinskaya I.A., Medvedeva D.E., Surikova E.I. et al. The state of oxidative metabolism in the blood of patients with gastric cancer with different histotype of the tumor. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2019;1:3. (In Russ.). Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28440>.
 14. Corso C.R., Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. Crit Rev Oncol Hematol 2018;128:43–57. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.014
 15. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017. 284 с.
Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. et al. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Siberian University Publ., 2017. 284 p. (In Russ.).
 16. Goroshinskaya I., Popova N., Menshenina A. et al. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. Int J Gynecologic Cancer 2019;29:A218–9. DOI: 10.1136/ijgc.2019.ESGO.362
 17. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Франциянц Е.М. и др. Глутатионзависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания. Исследования и практика в медицине 2021;8(4):12–22. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-1
Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Frantsiyants E.M. et al. Glutathione-dependent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease. Issledovaniya i praktika v medicine = Research and Practical Medicine Journal 2021;8(4):12–22. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-4-1
 18. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. С.-Петербург: ИКФ «Фолиант», 2000. 104 с.
Arutunyan A.V., Dubinina E.E., Zybyina N.N. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. Guidelines. St. Petersburg: "Foliant" Publ., 2000. 104 p. (In Russ.).
 19. Копылова Т.Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн.: Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени. Рига, 1982. 135 с.
Kopylova T.N. A new method for the determination of conjugated dienes in blood serum. In: Cellular and subcellular experimental pathology of the liver. Riga, 1982. 135 p. (In Russ.).
 20. Lebeck J. Editorial: sexual dimorphism in glucose and lipid metabolism. Front Endocrinol (Lausanne) 2016;7:166. DOI: 10.3389/fendo.2016.00166
 21. Качесова П.С., Горошинская И.А., Андрейко Е.А. и др. Состояние свободнорадикальных процессов в эритроцитах больных саркомами мягких тканей. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2014;4:67–70.
Kachesova P.S., Goroshinskaya I.A., Andreiko E.A. et al. The state of free radical processes in erythrocytes of patients with soft tissue sarcomas. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research 2014;4:67–70. (In Russ.).
 22. Качесова П.С., Андрейко Е.А., Горошинская И.А. и др. Влияние неoadъювантной комбинированной химиотерапии на аутосредах на состояние антиоксидантной системы опухоли и окружающих неоплазму тканей у больных саркомами мягких тканей. Фундаментальные исследования 2013;5-2:291–5
Kachesova P.S., Andreiko E.A., Goroshinskaya I.A. et al. Influence of neoadjuvant combined chemotherapy on autotmedia on the state of the antioxidant system of the tumor and tissues surrounding the neoplasm in patients with soft tissue sarcomas. Fundamental'nye issledovaniya = Basic Research 2013;5-2:291–5. (In Russ.).
 23. Каплиева И.В., Жукова Г.В., Сагатеян С.А. и др. Особенности содержания некоторых компонентов системы сосудистых эндотелиальных факторов роста в крови мужчин зрелого и пожилого возраста с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. Современные проблемы науки и образования 2022;3:96.
Kapljeva I.V., Zhukova G.V., Sagatelyan S.A. et al. Features of some components of the system of vascular endothelial growth factors in the blood of mature and elderly men with primary and recurrent soft tissue sarcomas. Modern Problems of Science and Education 2022;3:96 (In Russ.).
 24. Горошинская И.А., Каплиева И.В., Сагатеян С.А. и др. Инсулиноподобные факторы роста и их белок-переносчик в крови больных с первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):44–52. DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-4-44-52
Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Sagatelyan S.A. et al. Insulin-like growth factors and their transfer protein in the blood of patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas. Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2022;14(4):44–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-4-44-52

Вклад авторов

И.А. Горошинская: анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.В. Каплиева: разработка концепции и дизайна исследования;
Е.М. Франциянц: утверждение тематики исследования, редактирование;
П.С. Качесова: редактирование, подбор литературы;
Л.Н. Ващенко, Т.О. Лаптева, Т.В. Аушева, О.В. Пандова: диагностика и лечение больных, анализ клинических характеристик течения заболевания;
Л.А. Немашкалова, П.С. Качесова, Л.К. Трепитаки: получение биохимических данных, составление рядов для их анализа.

Authors' contribution

I.A. Goroshinskaya: analysis and interpretation of the results obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;
I.V. Kaplieva: development of the concept and design of the study;
E.M. Frantsiyants: approval of the research topic, editing;
P.S. Kachesova: editing, selection of literature;
L.N. Vashchenko, T.O. Lapteva, T.V. Ausheva, O.V. Panova: diagnosis and treatment of patients, analysis of clinical characteristics of the course of the disease;
L.A. Nemashkalova, P.S. Kachesova, L.K. Trepitaki: obtaining biochemical data, drawing up series for their analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Горошинская / I.A. Goroshinskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Л.Н. Вашенко / L.N. Vashchenko: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>

П.С. Качесова / P.S. Kachesova: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>

Т.В. Аушева / T.V. Ausheva: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>

Л.А. Немашкалова / L.A. Nemashkalova: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>

Л.К. Трепитаки / L.K. Trepitaki: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

О.В. Пандова / O.V. Pandova: <https://orcid.org/0000-0003-2218-9345>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

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

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

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

Статья поступила: 01.06.2023. **Принята к публикации:** 05.07.2023.

Article submitted: 01.06.2023. **Accepted for publication:** 05.07.2023.

Радикальная интраоперационная термоабляция остеогенной саркомы: клиническое наблюдение

И.И. Анисеня^{1,2}, П.К. Ситников^{1,2}, Д.О. Пахмурин^{2,3}, В.В. Пахмурина², Н.В. Васильев¹, Р.В. Зельчан¹, А.В. Богоутдинова¹, С.А. Табакаев¹, Х.И. Хакимов¹, А.Д. Митриченко¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;

²ФГБОУ ВО «Томский университет систем управления и радиоэлектроники» Минобрнауки России; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 40;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Павел Константинович Ситников Sitnikov.pavel.k@yandex.ru

Введение. Сложность диагностики, агрессивное течение и отсутствие повышения эффективности лечения (особенно больных с остеосаркомой и саркомой Юинга) делают злокачественные опухоли костей значимой медицинской проблемой. Использование традиционных методов терапии зачастую связано с развитием лекарственной устойчивости и частыми рецидивами. В связи с этим существует необходимость поиска новых стратегий лечения и преодоления ограничений традиционных методов путем их усовершенствования, сочетания или замены другими для достижения более высоких показателей выживаемости, уменьшения количества рецидивов, а также потребность сделать их более доступными для пациентов с опухолями костей.

Цель исследования – представить клиническое наблюдение применения нового метода радикальной интраоперационной термоабляции опухолей костей, оценить его переносимость, отдаленные онкологические и функциональные результаты.

Клиническое наблюдение. В статье представлен клинический случай применения нового радикального метода лечения пациента с остеосаркомой большеберцовой кости, которому была выполнена интраоперационная термоабляция с помощью отечественного комплекса локальной гипертермии «Феникс-2». Сеанс интраоперационной термоабляции проводился в операционной под наркозом непосредственно в ране в течение 48 мин. Доступ к пораженной опухоли кости выполнялся стандартным онкологическим подходом (en-block), кость не пересекалась и не удалялась. Был использован режим постоянного нагрева при 90 °С, предполагающий последовательный рост температуры. Так, выход на 60 °С произошел на 20-й минуте, а температура в момент окончания высокотемпературного воздействия внутри костномозгового канала была равна 78 °С. Продолжительность операции составила 2 ч 30 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 38 мес наблюдения в ходе обследований у пациента не выявлено рецидива и прогрессирования заболевания.

Заключение. Метод радикальной интраоперационной термоабляции с использованием комплекса локальной гипертермии «Феникс-2» эффективен и позволяет расширить арсенал применяемых методов лечения пациентов с опухолями костей. Он может стать альтернативой или дополнением к органосохраняющему хирургическому лечению без дорогостоящих реконструктивных этапов.

Ключевые слова: комплекс локальной гипертермии «Феникс-2», термоабляция, гипертермия, радикальное лечение, злокачественные опухоли костей, остеосаркома

Для цитирования: Анисеня И.И., Ситников П.К., Пахмурин Д.О. и др. Радикальная интраоперационная термоабляция остеогенной саркомы: клиническое наблюдение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(3):34–45. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-34-45

RADICAL INTRAOPERATIVE THERMAL ABLATION OF OSTEOGENIC SARCOMA: CLINICAL OBSERVATION

I.I. Anisenya^{1,2}, P.K. Sitnikov^{1,2}, D.O. Pakhmurin^{2,3}, V.V. Pakhmurina², N.V. Vasiliev¹, R.V. Zelchan¹, A.V. Bogoutdinova¹, S.A. Tabakaev¹, Kh.I. Khakimov¹, A.D. Mitrichenko¹

¹Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Line, Tomsk 634009, Russia;

²Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Ministry of Education and Science of Russia; 40 Lenin Prospekt, Tomsk 634050, Russia;

³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovsky Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Pavel Konstantinovich Sitnikov *Sitnikov.pavel.k@yandex.ru*

Introduction. Difficult diagnosis, aggressive progression, and absence of an increase in treatment effectiveness (especially in patients with osteosarcoma and Ewing sarcoma) make malignant tumors of the bones a significant medical problem. Use of traditional therapy methods is often associated with development of drug resistance and frequent recurrences. Therefore, there is a need for new treatment strategies and overcoming of the limitations of traditional methods through their improvement, combination or substitution to achieve higher survival, lower recurrence rate, and wider availability for patients with bone tumors.

Aim. To present a clinical observation of the use of a new method of radical intraoperative thermal ablation for bone tumors, assess exposure tolerance, long-term oncological and functional results.

Clinical observation. This article presents a clinical case of the use of a new radical treatment method for a patient with tibial osteosarcoma who underwent intraoperative thermal ablation using a new domestic complex of local hyperthermia "Phoenix-2".

Results. A session of intraoperative thermal ablation was performed in the operating room under anesthesia directly in the wound for 48 minutes. Access to the tumor-affected bone was performed with the standard oncological approach (en-block), the bone was not transected or removed. A constant heating mode of 90 °C was used, assuming a gradual increase in temperature. Thus, 60 °C reached 20 minutes, and the temperature at the end of high-temperature exposure was 78 °C (inside the medullary canal). The operation time was 2 hours 30 minutes. The postoperative period proceeded without complications. After 38 months of follow-up, examinations did not reveal any recurrence or progression in the patient.

Conclusion. The technique of radical intraoperative thermal ablation using a local hyperthermia complex Phoenix-2 is effective and allows to widen the toolkit of treatment methods for patients with bone tumors. It can serve as an alternative or addition to organ-preserving surgical treatment without costly reconstruction stages.

Keywords: complex of local hyperthermia "Phoenix-2", thermal ablation, hyperthermia, radical treatment, malignant bone tumors, osteosarcoma

For citation: Anisena I.I., Sitnikov P.K., Pakhmurin D.O. et al. Radical intraoperative thermal ablation of osteogenic sarcoma: clinical observation. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(3):34–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-34-45

Введение

Злокачественные опухоли костей скелета имеют мезенхимальное происхождение. Частота их встречаемости не превышает 1 % всех злокачественных новообразований человека [1]. Несмотря на достижения современной медицины, смертность от данной патологии может достигать 50 % [2]. Главными задачами ее лечения являются уничтожение всех возможных опухолевых клеток и восстановление больших или функционально значимых костных дефектов [3].

Хирургический этап — один из важнейших и ключевых в комбинированном лечении сарком костей, а органосохраняющие операции с замещением дефекта эндопротезом удаленного фрагмента скелета считаются «золотым стандартом» [4]. Достижения в области анестезиологии, использование химиотерапии и совершенствование хирургических методик позволили выполнять органосохраняющие операции в объеме более широких резекций костей и суставов. Дефекты после таких вмешательств требуют замещения массивными и дорогостоящими системами для эндопротезирования, что затрудняет их широкое применение. При этом частота послеоперационных осложнений после онкологического эндопротезирования может достигать 50 % [5]. К ним прежде всего относятся инфекционные осложнения, а также различные виды неста-

бильности конструкций, которые приводят к повторным ревизионным операциям [6, 7]. Нежелательные явления после таких операций могут возникать в 2–4 раза чаще, чем после первичного эндопротезирования, поэтому эндопротезирование не всегда бывает лучшим вариантом для пациентов с ограниченной продолжительностью жизни, проходящих химиотерапию, а также для больных пожилого возраста [8].

Сложность диагностики, агрессивное течение и отсутствие повышения эффективности лечения делают злокачественные опухоли костей значимой медицинской проблемой [9]. Использование традиционных методов терапии зачастую связано с развитием лекарственной устойчивости и частыми рецидивами, а результаты лечения больных с остеосаркомой или саркомой Юинга значительно не улучшились за последние десятилетия [10–12]. В связи с этим существует необходимость поиска новых стратегий лечения и преодоления ограничений традиционных методов путем их усовершенствования, сочетания или замены для достижения более высоких показателей выживаемости, уменьшения количества рецидивов, а также потребность сделать их более доступными для пациентов с опухолями костей.

В последние десятилетия во всем мире для лечения злокачественных опухолей стали активно разрабаты-

ваться и применяться различные виды термического воздействия на опухолевую ткань, которые можно условно разделить на гипертермию и термоабляцию (ТА) [13]. Гипертермия с относительно небольшим нагревом опухоли до максимальной температуры 45 °C 1 или 2 раза в неделю обычно применяется в сочетании с лучевой терапией и/или химиотерапией [14, 15]. Термоабляция разрушает опухолевые клетки путем воздействия температурами выше 50 °C в течение нескольких минут за один сеанс. Такой нагрев очень быстро вызывает гибель клеток за счет коагуляции и денатурации белков, что приводит к апоптозу или к некрозу (в зависимости от температуры и продолжительности воздействия) [16].

Для лечения злокачественных опухолей костей в большинстве случаев ТА применяется в качестве дополнительного или альтернативного метода лечения вместе с другими системными (химиотерапия, иммунотерапия) и локальными (хирургическое лечение, лучевая терапия) методами в случае, если они не достигли желаемого результата или были сочтены недостаточно эффективными [17]. К наиболее известным и применяемым методикам ТА опухолей костей относят радиочастотную и микроволновую абляцию и высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (high intensity focused ultrasound). Основными проблемами применения данных методик являются расположение и размер опухоли (невозможность термической обработки костных опухолей большого размера), а также повреждение здоровой ткани, прилегающей непосредственно к опухоли-мишени, что во время проведения ТА почти всегда неизбежно [18]. Распространение гипертермического воздействия вышеописанных методов ТА начинается от центра к периферии, где за границей непосредственной коагуляции тканей в ряде случаев достигаются нелетальные температуры, в результате чего процедура не может считаться радикальной. Используемые в мировой практике аппараты (и их расходные материалы) на основе ультразвуковых волн, радиочастотного и микроволнового излучения для проведения ТА опухолей костей имеют высокую стоимость, что является серьезным препятствием для их широкого применения.

В Научно-исследовательском институте онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук был апробирован оригинальный комплекс локальной гипертермии «Феникс-2» (разработка ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники» и ООО «ПромЭл», Томск), который обладает широким температурным диапазоном и позволяет создавать разнообразные режимы лечебного воздействия (регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 20117/6236 от 08.09.2017; декларация о соответствии РОСС RU Д-RU.PA01.B.00486/23



Рис. 1. Комплекс локальной гипертермии «Феникс-2»
Fig. 1. Local hyperthermia complex Phoenix-2

от 16.01.2023) (рис. 1). Принцип его действия заключается в распространении по телу пациента тепловых волн. Для их генерации используется постоянный ток, который протекает по нагревательному элементу, формируя заданную температуру от 45 до 110 °C; в результате комплекс может использоваться как для локальной гипертермии, так и для термической абляции (патенты RU 78659 U1 от 10.12.2008, RU 98116 U1 от 10.10.2010, RU 110968 U1 от 10.12.2011, RU 2467720 C1 от 27.11.2012, RU 2527363 C1 от 27.08.2014, RU 2636877 C1 от 28.11.2017). С его использованием был разработан новый метод лечения опухолей костей — радикальная интраоперационная термоабляция (РИТ) (патент RU 2695305 C1 от 22.07.2019). Особенность этой технологии заключается и в применении гибких аппликационных пластинчатых нагревателей, которыми полностью обертывают пораженный опухолью сегмент кости, что позволяет провести ТА костной опухоли абластично (не повреждая псевдокапсулу опухоли). В комплексе могут использоваться нагреватели разного размера, формы и площади (рис. 2).

Использовался открытый хирургический доступ со стандартным онкологическим подходом (выделение опухоли en-block в пределах здоровых тканей с отступом от края опухоли не менее 3 см) к пораженной опухоли кости. Кость не пересекается и не удаляется. Пораженный участок обертывают гибкими нагревателями. Мягкие ткани, находящиеся в области гипертермического воздействия, отграничивают от нагревателей термоизоляционной тканью. Интраканально, вне зоны опухоли, через специальное (трепанационное) отверстие устанавливается температурный датчик, который по костномозговому каналу помещается в центр зоны гипертермического воздействия (с целью контроля температуры в режиме реального времени



Рис. 2. Гибкие аппликационные пластинчатые нагреватели
Fig. 2. Elastic application plate heaters

от начала до конца ТА). Производится нагрев до заданной температуры (выход на заданную температуру составляет около 15 мин). Минимальная температура ТА — 60 °C, время сеанса — не меньше 30 мин. На основании опубликованных данных экспериментальных и клинических термобиологических исследований было установлено, что температурный режим 60 °C в течение 30 мин является достаточным для девитализации опухолевых клеток [19–22]. По окончании сеанса ТА удаляется температурный датчик, демонтируются нагреватели, «охлаждается» зона ТА-воздействия, выполняется забор материала для контрольного морфологического исследования, а также выполняется его удаление при наличии экстраоссального компонента опухоли. Затем удаляется термоизоляционная ткань. При необходимости для усиления прочностных характеристик кости можно интраоперационно проводить металлоостеосинтез (накостными или внутрикостными фиксирующими системами) в зависимости от клинической ситуации.

Ниже представлен клинический случай применения РИТ у пациента с остеосаркомой большеберцовой кости.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 26 лет, считает себя больным с 2009 г., когда по месту жительства ему была выполнена операция по поводу остеохондромы верхней трети левой большеберцовой кости (гистологическое заключение № 73769-71 от 31.07.2009: остеохондрома). В 2013 г. произошел рецидив, проведено хирургическое лечение. В ноябре 2018 г. выявлен повторный рецидив, назначена консервативная терапия (физиолечение, компрессы, нестероидные противовоспалительные средства), на фоне

которой отмечен рост опухоли. В мае 2019 г. появились боли в области левого коленного сустава. После обследования назначено наблюдение; 05.09.2019 выполнена операционная биопсия (гистологическое заключение № 27992 от 03.10.2019: остеогенная саркома).

В целях дообследования и определения дальнейшей тактики лечения пациент направлен в Научно-исследовательский институт онкологии — Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. По переднезадней поверхности верхней трети левой голени пальпировалось и визуализировалось плотное несмещаемое болезненное новообразование размером < 10 см (рис. 3, а). Был уточнен морфологический диагноз: остеогенная саркома, хондробластический вариант, G₃ (гистологическое исследование № 7628-33к/19 от 17.11.2019) (рис. 4). В ходе рентгенографии и спиральной компьютерной томографии (СКТ) от 14.11.2019 в правом легком выявлены множественные очаговые образования: в средней доле — размером до 2,6 мм, в S₈ — до 3,5 × 3 мм, в S₉ — до 2,8 × 6,2 мм (рис. 5, а). В области верхней трети диафиза левой большеберцовой кости обнаружена опухоль смешанного характера, исходящая из периоста; кортикальный слой на этом уровне имел минимальный краевой дефект с образованием мягкотканного компонента размерами 18,5 × 33 × 74,6 мм. Структура компонента неоднородная за счет лучистого периостоза, у полюсов опухоли — козырьковая реакция надкостницы, костномозговой канал на этом уровне сужен за счет эндостальной реакции. Распространенность опухоли по костномозговому каналу — 136 мм (рис. 5, б, г).

При сцинтиграфии скелета визуализировался единственный очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции верхней трети левой большеберцовой кости (рис. 5, в). Установлен диагноз: остеогенная саркома верхней левой большеберцовой кости T2N0M1a, G₃, IVA стадия.

Данный клинический случай обсуждался на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме. Пациенту предложено комбинированное лечение в объеме 6 курсов химиотерапии по схеме AP (доксорубицин, цисплатин) и проведение интраоперационной ТА с использованием комплекса локальной гипертермии «Феникс-2». До операции в онкологическом диспансере по месту жительства больной получил 4 курса химиотерапии. 13.03.2020 под эндотрахеальным наркозом была выделена опухоль в едином блоке со средней третью большеберцовой кости и прилегающими мягкими тканями. Проведены изоляция здоровых тканей (см. рис. 3, б), циркулярное наложение гибких нагревателей, внутрикостная установка термодатчика. Начата ТА с выходом на температуру 60 °C на 20-й минуте (см. рис. 3, в, г) с последующим повышением до 78,4 °C в течение 28 мин (рис. 6). Проведен демонтаж термодатчика, нагревателей и теплоизоляционной ткани (см. рис. 3, д). Экстраоссальный компонент опухоли удален долотом до плотных тканей кор-

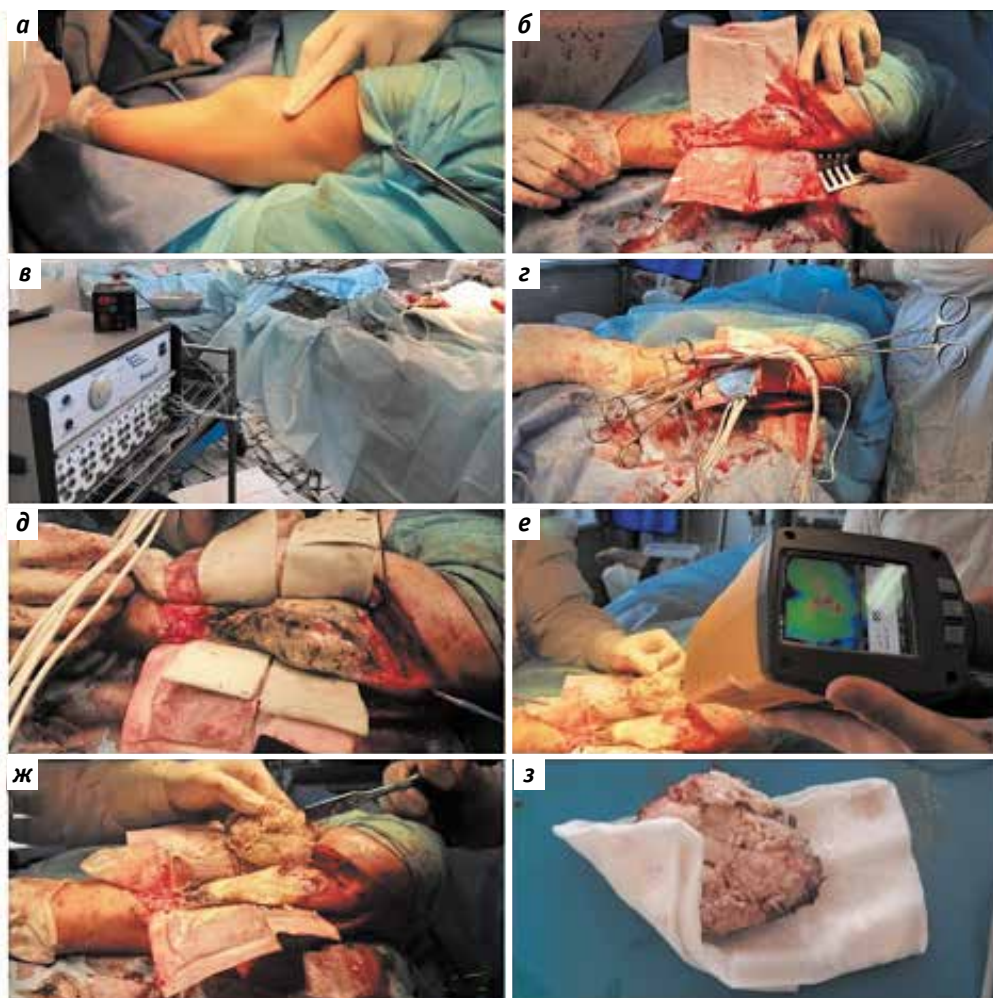


Рис. 3. Этапы радикальной интраоперационной термоабляции (ТА) (от 13.03.2020): а – опухоль до ее выделения; б – опухоль после ее выделения, мягкие ткани отграничены термоизоляционной тканью; в – использование комплекса локальной гипертермии «Феникс-2»; г – сеанс термоабляции; д – опухоль после сеанса ТА; е – измерение температуры зоны ТА тепловизором; ж – удаление экстраоссального компонента опухоли долотом; з – макропрепарат

Fig. 3. Stages of radical intraoperative thermal ablation (TA) (from 13.03.2020): а – tumor prior to its isolation; б – tumor after its isolation, soft tissues are separated by heat isolating tissue; в – use of local hyperthermia complex Phoenix-2; г – thermal ablation session; д – tumor after TA session; е – measurement of TA area temperature using a thermal imaging device; ж – removal of extraskeletal component of the tumor with a gouge; з – gross specimen

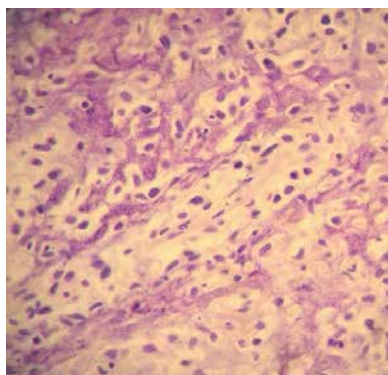


Рис. 4. Гистологическое исследование от 17.11.2019. Остеогенная саркома, хондробластический вариант, G₃

Fig. 4. Histological examination from 17.11.2019. Osteogenic sarcoma, chondroblastic variant, G₃

тикального слоя кости (см. рис. 3, е, ж). Гемостаз. Послойное ушивание раны с дренажем. Время операции составило 2 ч 30 мин. Удаленный макропрепарат представлен фрагментом опухоли полусферической формы размерами 2 × 3 × 7 см (см. рис. 3, з). Гистологическое заключение № 7788-93/20 от 27.03.2020: остеогенная саркома, G₃, I степень патоморфоза (рис. 7).

Послеоперационный период протекал гладко, на 2-е сутки пациент был активизирован и поставлен на костыли. Проводились обезболивающая, антибактериальная и инфузионная терапия, а также лечебная физкультура. Дренаж удален на 4-е сутки, операционная рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 12-сутки после хирургического вмешательства. Пациент выписан из стационара, дана рекомендация использовать трость. Через 2 нед после выписки больной мог полностью справляться

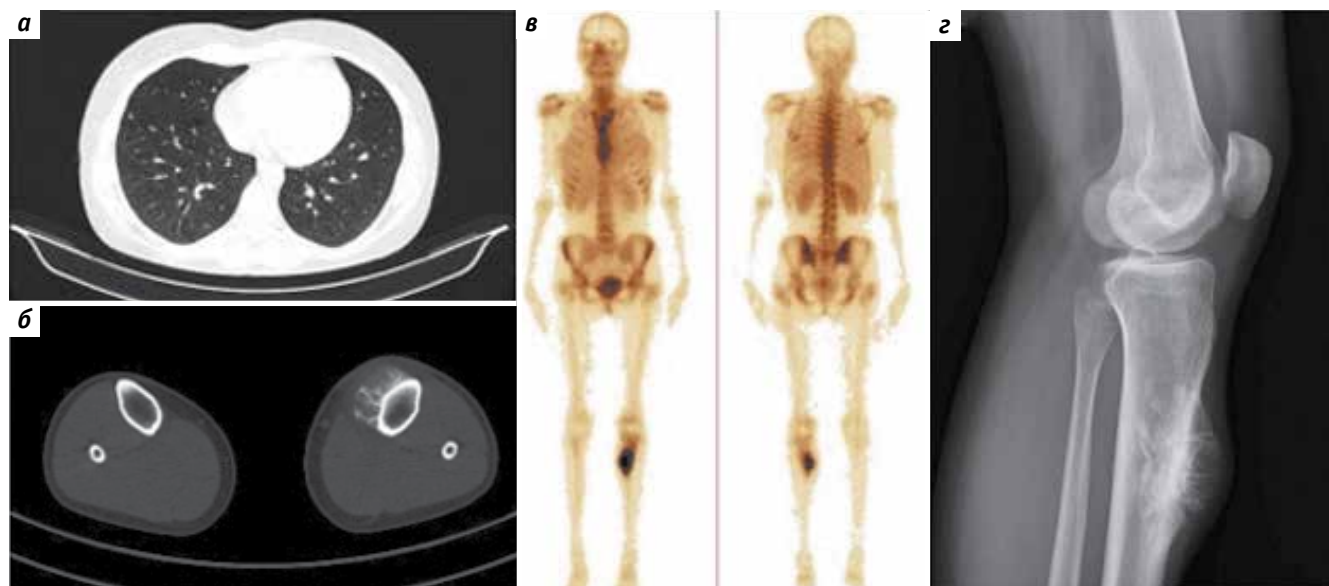


Рис. 5. Результаты инструментальных методов исследования (ноябрь 2019 г.): а – спиральная компьютерная томография (СКТ) легких от 14.11.2019. Множественные образования правого легкого; б – СКТ костей голени от 14.11.2019. Опухоль смешанного характера, исходящая из периоста; в – остеосцинтиграфия от 15.11.2019. Патологический очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции левой большеберцовой кости; г – рентгенография костей левого коленного сустава (боковая проекция) от 15.11.2019. Распространенность опухоли по костномозговому каналу – 136 мм

Fig. 5. Results of instrumental examinations (November of 2019): а – multispiral computed tomography (MSCT) of the lungs from 14.11.2019. Multiple tumors in the right lung; б – MSCT of the calf bones from 14.11.2019. Mixed tumors growing from the periosteum; в – bone scintigraphy from 15.11.2019. Pathological lesion of radiopharmaceutical agent hyperfixation in the projection of the left tibia; г – X-ray of the bones of the left knee joint (lateral projection) from 15.11.2019. Tumor growth in the bone marrow canal is 136 mm

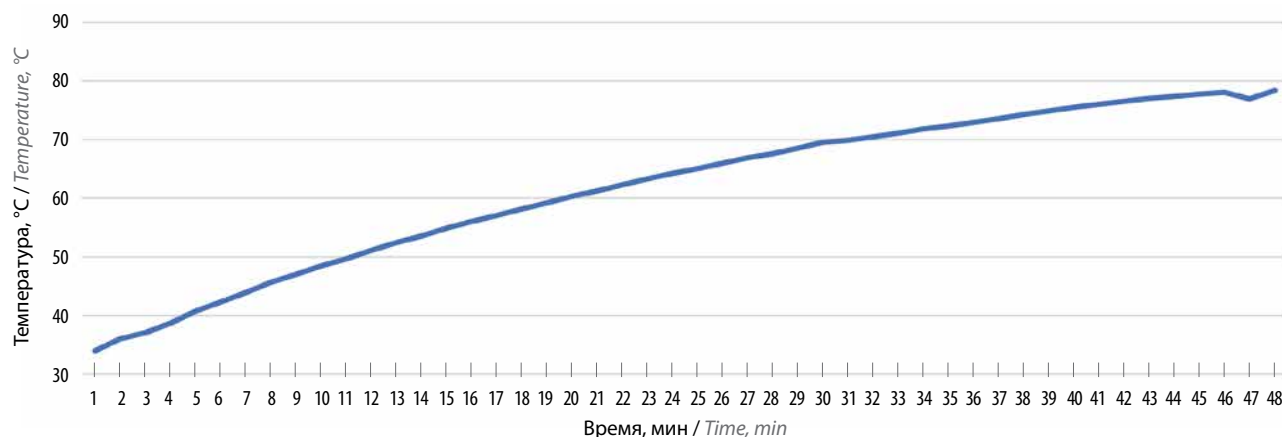


Рис. 6. Изменение температуры внутри костномозгового канала при проведении радикальной интраоперационной термоабляции (13.03.2020)

Fig. 6. Change in temperature inside the bone marrow canal during radical intraoperative thermal ablation (13.03.2020)

со всеми бытовыми нагрузками и перестал использовать трость. По месту жительства проведены еще 2 курса химиотерапии. Через 5 мес после операции пациент приступил к работе, затем наблюдался динамически с проведением стандартных контрольных обследований. Отмечены стабилизация метастатического поражения легких (рис. 8, а) и отсутствие рецидива в области ТА (рис. 8, в). 12.02.2022 произошел патологический перелом

большеберцовой кости в области ТА (рис. 8, б, г). 03.03.2022 выполнено хирургическое лечение: открытая репозиция левой большеберцовой кости, операционная биопсия, накостный металлоостеосинтез (рис. 9). Гистологическое заключение № 6076-79/22 от 21.04.2022: поля некроза, участок инфильтрации макрофагами, многочисленными гигантскими многоядерными клетками типа инородного тела (рис. 10).

Данный клинический случай был коллегиально обсужден на повторном мультидисциплинарном онкологическом консилиуме. При отсутствии признаков консолидации перелома в течение 6 мес принято решение провести онкологическое эндопротезирование. По данным рентгенографии от 07.09.2022 и СКТ от 08.09.2022: стабилизация метастатического процесса в легких (рис. 11, а), состо-

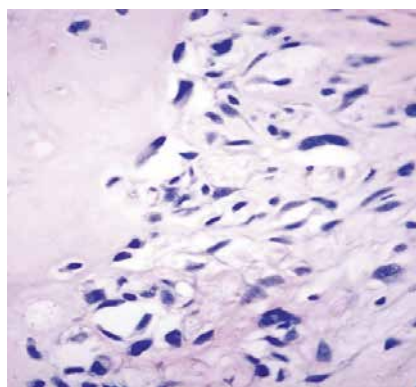


Рис. 7. Гистологическое исследование от 27.03.2020. Остеогенная саркома, G3, I степень патоморфоза

Fig. 7. Histological examination from 27.03.2020. Osteogenic sarcoma, G3, pathological stage I

яние после ТА по поводу опухоли от 13.03.2020 и металлоостеосинтеза от 03.03.2020 по поводу патологического перелома верхней трети диафиза левой большеберцовой кости (рис. 11, б). При сцинтиграфии скелета в планарном режиме отмечено повышенное патологическое накопление радиофармпрепарата в проекции верхней трети правой большеберцовой кости средней интенсивности, вероятно, посттерапевтического характера, других очагов патологического накопления РФП не выявлено (рис. 11, в). Ось большеберцовой кости сохранена, укреплена наkostной пластиной с 9 винтами. Костная мозоль в области перелома отсутствует (рис. 11, г).

С учетом отсутствия рецидива с целью сохранения функции решено создать конструкцию, сохраняющую собственный коленный сустав. 10.09.2022 выполнена операция в объеме удаления пластины, широкой сегментарной резекции левой большеберцовой кости, онкологического индивидуального эндопротезирования левой большеберцовой кости (рис. 12, а, б). Удаленный макропрепарат представлен 2 фрагментами большеберцовой кости с переломом в центре (рис. 12, в, г). Гистологическое заключение № 27105-13/22 от 13.09.2022: остеонид, анастомозирующие трабекулы незрелой грубоволокнистой кости с крупнофокальной минерализацией, участками незрелой хондронидной ткани (рис. 13).

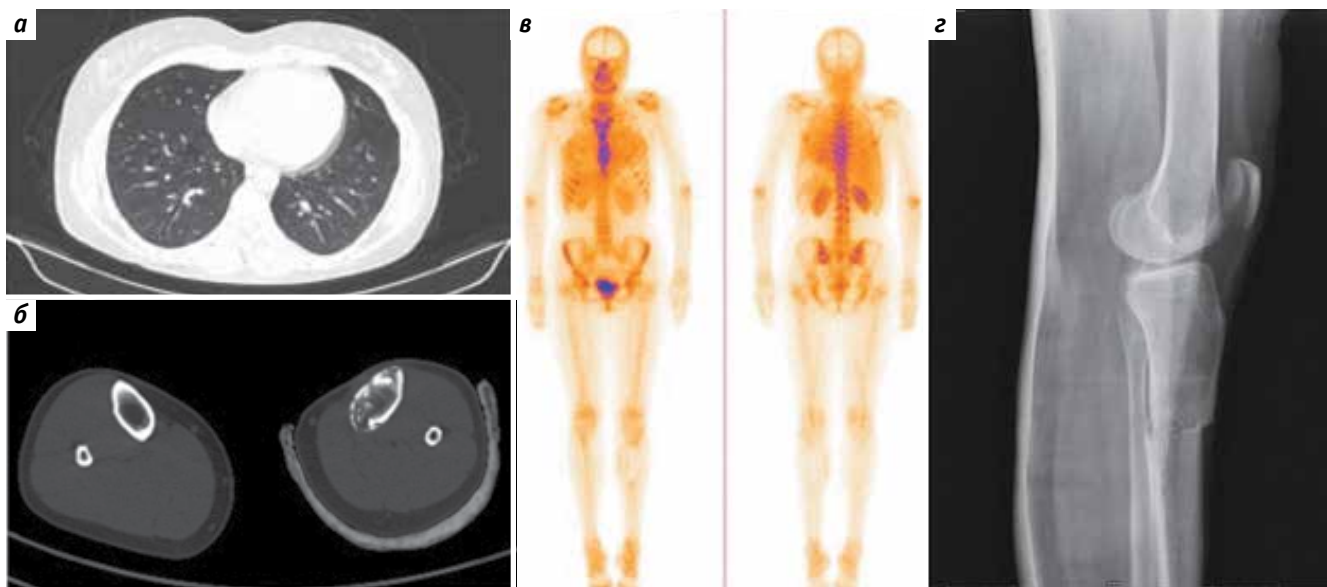


Рис. 8. Результаты инструментальных методов исследования (февраль 2022 г.): а – спиральная компьютерная томография (СКТ) легких от 28.02.2022. Стабилизация метастатического поражения правого легкого; б – СКТ костей голени от 28.02.2022. Состояние после резекции опухоли диафиза левой большеберцовой кости, патологический поперечный перелом верхней трети диафиза большеберцовой кости; в – остеосцинтиграфия от 24.02.2022. Патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в костях скелета не выявлено, зона афиксации РФП в проекции левой большеберцовой кости; г – рентгенография костей левого коленного сустава (боковая проекция) от 25.02.2022. Состояние после резекции опухоли диафиза левой большеберцовой кости, патологический поперечный перелом верхней трети диафиза большеберцовой кости

Fig. 8. Results of instrumental examinations (February of 2022): а – multispiral computed tomography (MSCT) of the lungs from 28.02.2022. Stabilization of metastatic lesion in the right lung; б – MSCT of the calf bones from 28.02.2022. Condition after resection of a tumor of the left tibial diaphysis. Pathological transversal fracture of the upper third of the tibial diaphysis; в – bone scintigraphy from 24.02.2022. Pathological accumulation of radiopharmaceutical agent (RPA) in the skeletal bones is not observed, area of affixation of RPA in the projection of the left tibia; г – X-ray of the bones of the left knee joint (lateral projection) from 25.02.2022. Condition after resection of a tumor of the left tibial diaphysis. Pathological transversal fracture of the upper third of the tibial diaphysis

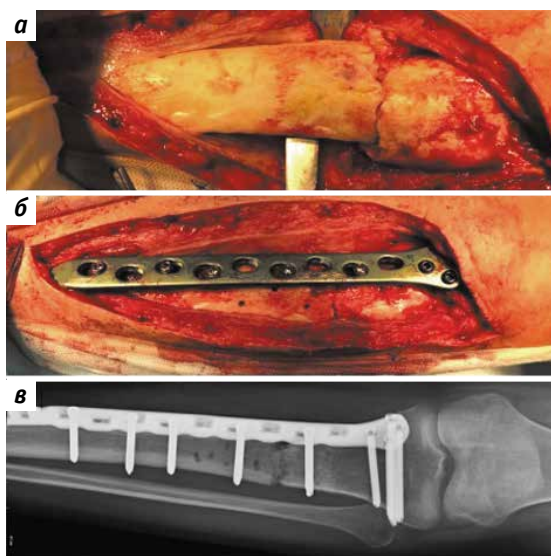


Рис. 9. Открытая репозиция, металлоостеосинтез (03.03.2022): а – перелом большеберцовой кости; б – репозиция отломков, на- костный металлоостеосинтез; в – рентгенография костей левого коленного сустава от 04.03.2022. Ось большеберцовой кости вос- становлена, укреплена на костной пластиной с 9 шурупами
Fig. 9. Open reduction and internal fixation (03.03.2022): а – tibial fracture; б – reposition of the fragments, external fixation; в – X-ray of the bones of the left knee joint from 04.03.2022. Axis of the tibia is restored, strengthened with an external plate with 9 screws

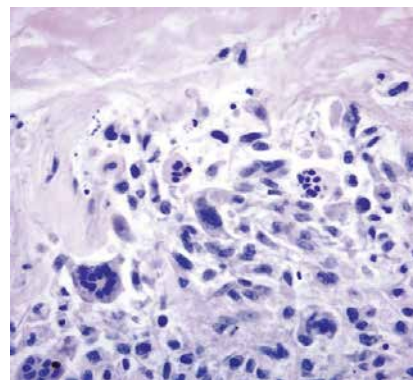


Рис. 10. Гистологическое исследование от 21.04.2022. Отсутствие клеток опухоли
Fig. 10. Histological examination from 21.04.2022. Absence of tumor cells

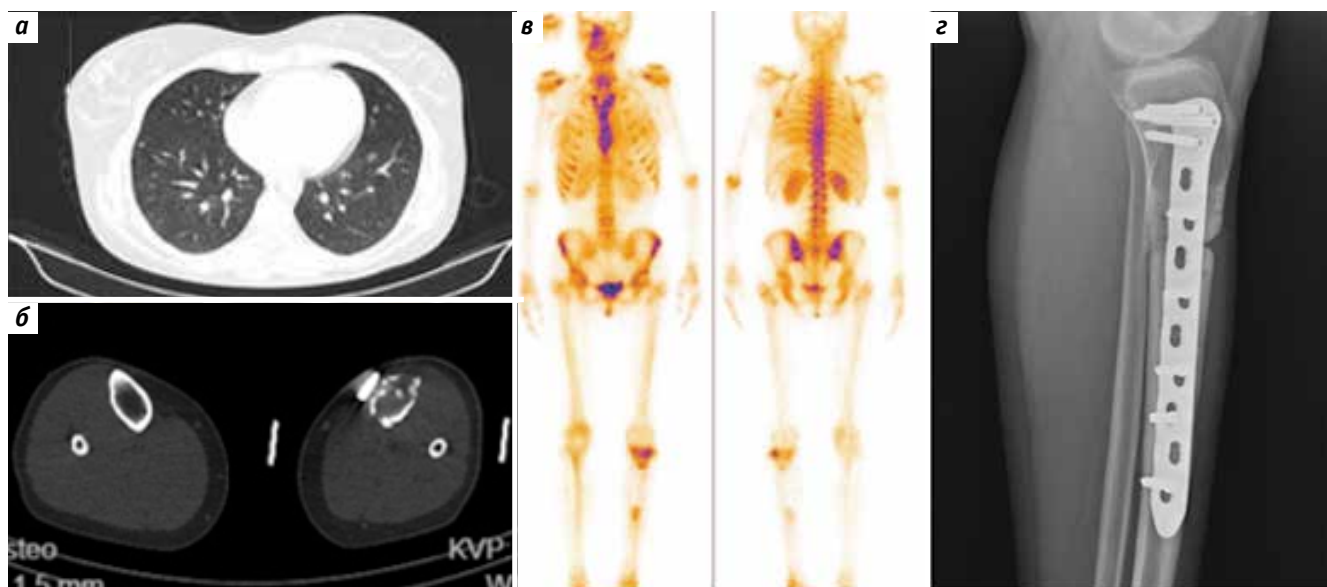


Рис. 11. Результаты инструментальных методов исследования (сентябрь 2022 г.): а – спиральная компьютерная томография (СКТ) легких от 08.09.2022. Стабилизация метастатического поражения правого легкого; б – СКТ костей голени от 08.09.2022. Отсутствие признаков консолидации перелома; в – остеосцинтиграфия от 07.09.2022. Патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в костях скелета не выявлено, зона аффиксации РФП в проекции левой большеберцовой кости, участки повышенного накопления РФП выше и ниже зоны аффиксации – посттерапевтического характера; г – рентгенография костей левого коленного сустава (боковая проекция) от 07.09.2022. Отсутствие признаков консолидации перелома
Fig. 11. Results of instrumental examinations (September of 2022): а – multispiral computed tomography (MSCT) of the lungs from 08.09.2022. Stabilization of metastatic lesion in the right lung; б – MSCT of the calf bones from 08.09.2022. Absence of signs of fracture consolidation; в – bone scintigraphy from 07.09.2022. Pathological accumulation of radiopharmaceutical agent (RPA) in the skeletal bones is not observed, area of affixation of RPA in the projection of the left tibia, areas of increased accumulation of RPA above and below the affixation area are of post-therapeutic nature; г – X-ray of the bones of the left knee joint (lateral projection) from 07.09.2022. Absence of signs of fracture consolidation

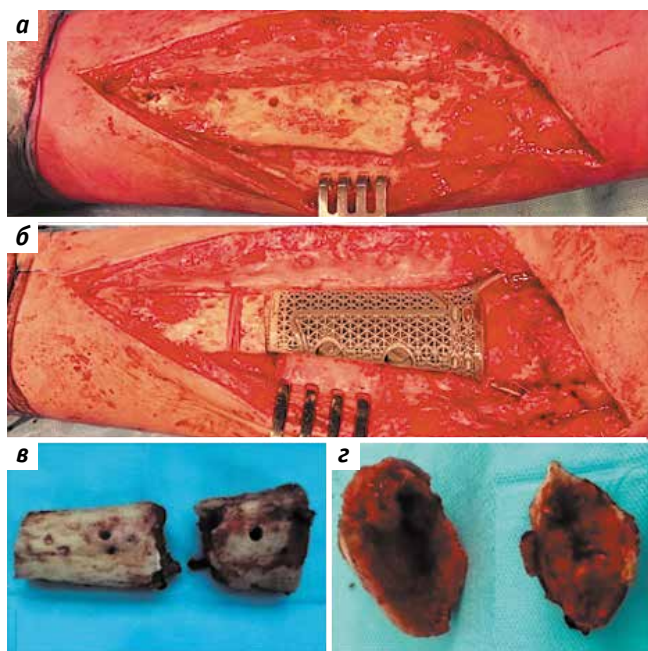


Рис. 12. Операция (10.09.2022): а – большеберцовая кость с переломом после удаления пластины; б – широкая сегментарная резекция большеберцовой кости с онкологическим эндопротезированием, серпяжный лавсановый шов; в – макропрепарат, 2 фрагмента большеберцовой кости с переломом; г – макропрепарат в области перелома

Fig. 12. Surgery (10.09.2022): а – tibia with fracture after plate removal; б – wide segmental resection of the tibia with oncological endoprosthesis, cerclage mylar suture; в – gross specimen, 2 fragments of the tibia with fracture; г – gross specimen in the fracture area

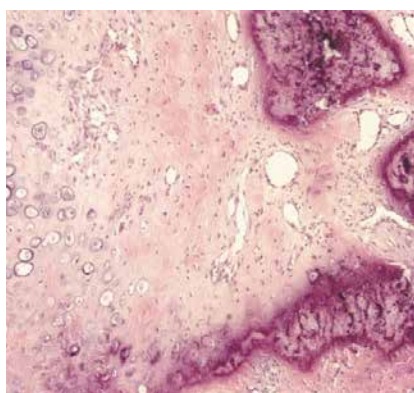


Рис. 13. Гистологическое исследование от 13.09.2022. Отсутствие клеток опухоли

Fig. 13. Histological examination from 13.09.2022. Absence of tumor cells

Результаты контрольного рентгенологического исследования после операции от 11.09.2022: проксимальные отделы эндопротеза фиксированы винтами. Ножка эн-

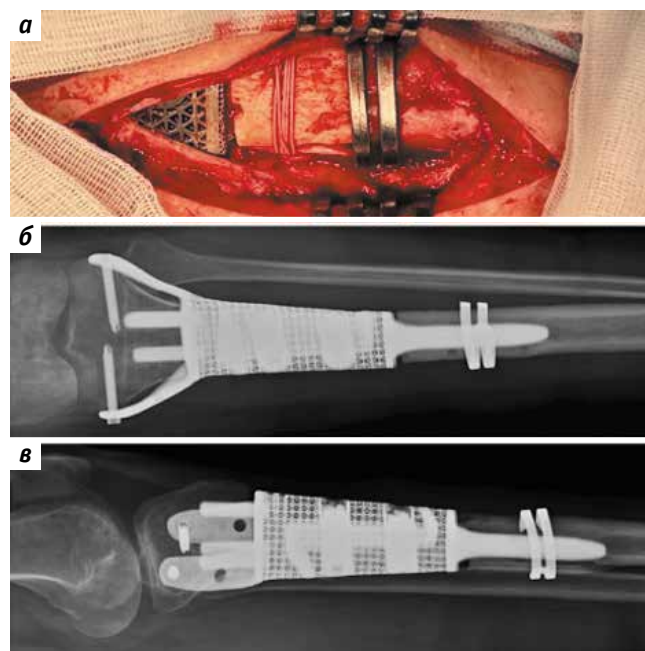


Рис. 14. Операция (24 января 2023 г.): а – в области перелома наложена металлическая серпяжная скоба; б, в – рентгенография костей левого коленного сустава (прямая и боковая проекции) от 25.01.2023. Состояние после эндопротезирования диафиза левой большеберцовой кости от 08.09.2022, укрепления области перелома металлической скобой от 24.01.2023, формирование фиброзной мозоли

Fig. 14. Surgery (January 24th, 2023): а – at the fracture area a metallic cerclage clip is installed; б, в – X-ray of the bones of the left knee joint (frontal and lateral projections) from 25.01.2023. Condition after endoprosthesis of the left tibial diaphysis on 08.09.2022, strengthening of the fracture with a metallic clip on 24.01.2023, formation of fibrous callus

допротеза установлена центрально в костномозговой канал, бесцементно. Определяется перелом кортикального слоя большеберцовой кости по задней поверхности на уровне дистальных отделов ножки эндопротеза.

Пациент выписан на 12-е сутки после операции. Рекомендованы ношение ортеза и ограничительный нагрузочный режим (костыли). В ходе рентгенологического исследования через 3 мес после операции убедительные признаки консолидации в области перелома кортикального слоя задней поверхности большеберцовой кости не выявлены. 24.01.2023 выполнено хирургическое лечение в объеме наложения металлической серпяжной скобы (рис. 14). Пациент находился под динамическим наблюдением. На 26.05.2023 признаков рецидива и прогрессирования опухоли нет, коррекция лечения не требуется (рис. 15).

Функциональные результаты за весь период наблюдения представлены в таблице.

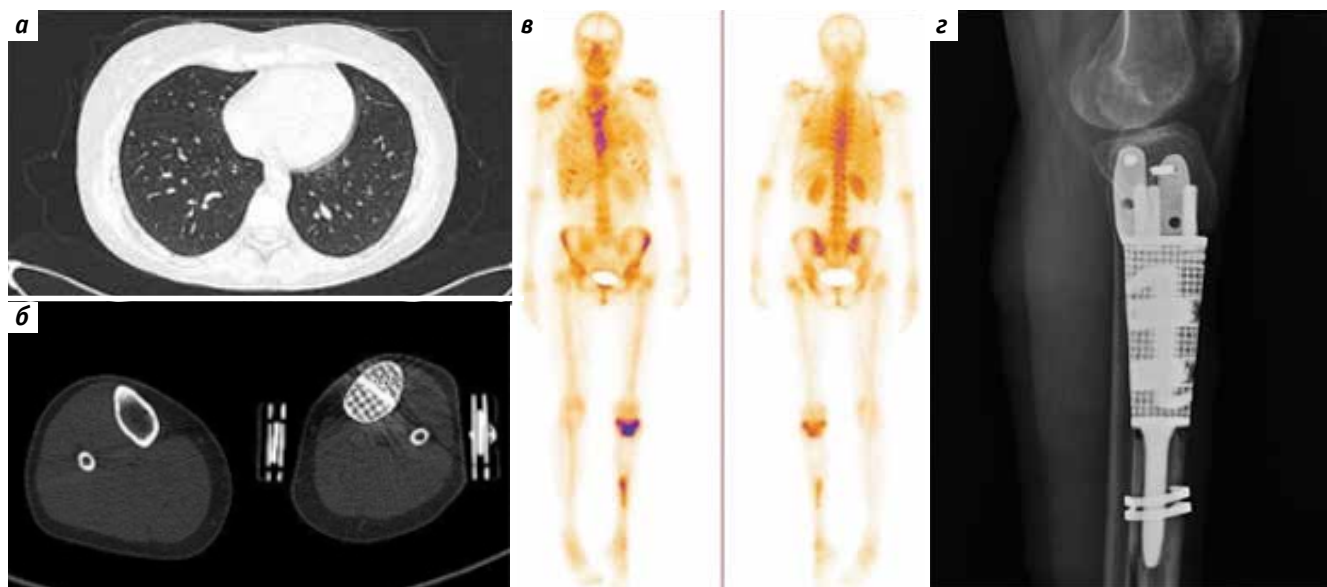


Рис. 15. Результаты инструментальных методов исследования (май 2023 г.): а – спиральная компьютерная томография (СКТ) легких от 25.05.2023: стабилизация метастатического поражения правого легкого; б – СКТ костей голени от 25.05.2023. Признаков рецидива нет; в – остеосцинтиграфия от 26.05.2023. Патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в костях скелета не выявлено, зона афиксации РФП в проекции левой большеберцовой кости, участки повышенного накопления РФП выше и ниже зоны афиксации – посттерапевтического характера; г – рентгенография костей левого коленного сустава (боковая проекция) от 25.05.2023. Признаков рецидива нет

Fig. 15. Results of instrumental examinations (May of 2023): а – multispiral computed tomography (MSCT) of the lungs from 25.05.2023: stabilization of metastatic lesion in the right lung; б – MSCT of the calf bones from 25.05.2023. No signs of recurrence; в – bone scintigraphy from 26.05.2023. Pathological accumulation of radiopharmaceutical agent (RPA) in the skeletal bones is not observed, area of affixation of RPA in the projection of the left tibia, areas of increased accumulation of RPA above and below the affixation area are of post-therapeutic nature; г – X-ray of the bones of the left knee joint (lateral projection) from 25.05.2023. No signs of recurrence

Функциональные результаты после проведения радикальной интраоперационной термоабляции за весь период наблюдения

Functional results after radical intraoperative thermal ablation for the entire follow-up period

Шкала Scale	Результаты (по месяцам) Results (by month)													
	1-й 1 st	3-й 3 rd	6-й 6 th	9-й 9 th	12-й 12 th	15-й 15 th	18-й 18 th	21-й 21 st	24-й 24 th	27-й 27 th	30-й 30 th	33-й 33 th	36-й 36 th	38-й 38 st
Шкала Международного общества опухолей опорно-двигательного аппарата Muscularskeletal Society Tumor Score (MSTS), %	76,6	80,0	93,3	93,3	96,6	100	100	100	100	36,6	46,6	56,6	66,6	73,3
Шкала Карновского, % Karnofsky performance status, %	80	90	90	90	90	100	100	100	100	70	80	80	80	90
Вербальная описательная шкала оценки боли (Verbal rating scale), баллы Verbal rating scale, points	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1

Заключение

За последние десятилетия были достигнуты существенные улучшения в диагностике и лечении опухолей костей. Благодаря применению химиотерапии органосохраняющие операции заменили ампутацию,

однако увеличение показателей выживаемости и уменьшение количества рецидивов затормозилось [2, 3, 9–12]. Несмотря на это в мире изучаются новые направления в лечении опухолей костей: различные виды ТА, иммунная, таргетная терапия [2, 3, 9, 11–13,

17, 18]. Применяемые в мировой практике методы ТА опухолей костей имеют существенные недостатки. Радикальная интраоперационная термоабляция с помощью комплекса локальной гипертермии «Феникс-2» способна расширить арсенал методов лечения опухолей костей и стать альтернативой или дополнением к органосохраняющему хирургическому вмешательству. Разработанный метод позволяет сохранить радикальный подход к противоопухолевому лечению и в ряде случаев сберечь собственную кость для временной или постоянной опорной структуры, минуя или откладывая

дорогостоящие реконструктивные этапы. В данном клиническом случае, когда прогноз был неясен, с помощью РИТ удалось быстро и эффективно уничтожить первичный опухолевый очаг. Послеоперационный период протекал без осложнений. Полученные функциональные и онкологические результаты свидетельствуют об эффективности данного метода. Подходящий температурный режим [22], изменение прочностных характеристик кости [23, 24], а также возможные сроки ревитализации кости после термоабляции продолжают изучаться.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиев М.Д. Злокачественные опухоли костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2010;(2):3–8. Aliyev M.D. Malignant bone tumors. Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2010;(2):3–8. (In Russ.).
- Bartelstein M.K., Boland P.J. Fifty years of bone tumors. *J Surg Oncol* 2022;126(5):906–12. DOI: 10.1002/jso.27027
- Luetke A., Meyers P.A., Lewis I., Juergens H. Osteosarcoma treatment – where do we stand? A state-of-the-art review. *Cancer Treat Rev* 2014;40(4):523–32. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.11.006
- 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 Valiev A.K., Teplyakov V.V., Musaev E.R. et al. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2 2022;12:307–29.* (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329
- Курильчик А.А., Стародубцев А.Л., Зубарев А.Л. и др. Ревизионное эндопротезирование у онкологических больных, опыт МРНЦ. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2019;11(3):35–41. Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L., Zubarev A.L. et al. Endoprosthesis revision in cancer patients. *MRRC experience Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2019;11(3):35–41. (In Russ.).
- Сергеев П.С., Тепляков В.В., Шапошников В.А. и др. Современный взгляд на онкологическое эндопротезирование крупных суставов у взрослых пациентов с опухолями костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2017;1:12–9. Sergeev P.S., Teplyakov V.V., Shaposhnikov V.A. et al. Joint replacement in patients with bone tumors: a modern view. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2017;1:12–9. (In Russ.).
- Panagopoulos G.N., Mavrogenis A.F., Mauffrey C. et al. Intercalary reconstructions after bone tumor resections: a review of treatments. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27(6):737–46. DOI: 10.1007/s00590-017-1985-x
- Streitbürger A., Harges J., Nottrott M. et al. Reconstruction survival of segmental megaendoprostheses: a retrospective analysis of 28 patients treated for intercalary bone defects after musculoskeletal tumor resections. *Arch Orthop Trauma Surg* 2022;142(1):41–56. DOI: 10.1007/s00402-020-03583-4
- Bădilă A.E., Rădulescu D.M., Niculescu A.G. et al. Recent advances in the treatment of bone metastases and primary bone tumors: an up-to-date review. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4229. DOI: 10.3390/cancers13164229
- Siegel R.L., Mph K.D.M., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA A Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
- Thanindratam P., Dean D.C., Nelson S.D. et al. Advances in immune checkpoint inhibitors for bone sarcoma therapy. *J Bone Oncol* 2019;15:100221. DOI: 10.1016/j.jbo.2019.100221
- Prasad S.R., Kumar T.S.S., Jayakrishnan A. Nanocarrier-based drug delivery systems for bone cancer therapy: a review. *Biomed Mater* 2021;16(4). DOI: 10.1088/1748-605X/abf7d5
- Kok H.P., Cressman E.N.K., Ceelen W. et al. Heating technology for malignant tumors: a review. *Int J Hyperthermia* 2020;37(1):711–41. DOI: 10.1080/02656736.2020.1779357
- Kroesen M., Mulder H.T., Van Holthe J.M.L. et al. Confirmation of thermal dose as a predictor of local control in cervical carcinoma patients treated with state-of-the-art radiation therapy and hyperthermia. *Radiother Oncol* 2019;140:150–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.021
- Bakker A., Van der Zee J., Van Tienhoven G. et al. Temperature and thermal dose during radiotherapy and hyperthermia for recurrent breast cancer are related to clinical outcome and thermal toxicity: a systematic review. *Int J Hyperthermia* 2019;36(1):1024–39. DOI: 10.1080/02656736.2019.1665718
- Prakash P., Diederich C.J. Considerations for theoretical modelling of thermal ablation with catheter-based ultrasonic sources: implications for treatment planning, monitoring and control. *Int J Hyperthermia* 2012;28(1):69–86. DOI: 10.3109/02656736.2011.630337
- Thompson S.M., Schmitz J.J., Schmit G.D. et al. Image-guided thermal ablative therapies in the treatment of sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(4):25. DOI: 10.1007/s11864-017-0465-1
- Kurup A.N., Schmit G.D., Morris J.M. et al. Avoiding complications in bone and soft tissue ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;40(2):166–76. DOI: 10.1007/s00270-016-1487-y
- Manabe J., Ahmed A.R., Kawaguchi N. et al. Pasteurized autologous bone graft in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2004;419:258–66. DOI: 10.1097/00003086-200402000-00042
- Singh V.A., Nagalingam J., Saad M., Pailoor J. Which is the best method of sterilization of tumour bone for reimplantation? A biomechanical and histopathological study. *BioMedical Engineering OnLine* 2010;9:48. DOI: 10.1186/1475-925X-9-48
- Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В., Абдуллаев А.Г. и др. Влияние гипертермии на жизнеспособность и пролиферативную активность опухолевых клеток. Российский онкологический журнал 2016;21(5):250–2. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-250-252 Anisimova N.Yu., Kiselevsky M.V., Abdullaev A.G. et al. Effect of hyperthermia on the viability and proliferative activity of tumor cells. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2016;21(5):250–2. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-250-252
- Пахмурина Д.О., Пахмурина В.В., Анисеня И.И., Ситников П.К. Экспериментальное изучение распределения температуры в длинных трубчатых костях при периоссальном расположении

нагревателей. Сибирский онкологический журнал 2023;22(2):65–75. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-65-75
 Pakhmurin D.O., Pakhmurina V.V., Anisenya I.I., Sitnikov P.K. Experimental study of the temperature distribution in long tubular bones with a periosteal arrangement of heaters. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(2):65–75. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-65-75

23. Pakhmurin D., Pakhmurina V., Kostyuchenko E. et al. Compressive strength characteristics of long tubular bones after hyperthermal ablation. Symmetry 2022;14(2):303. DOI: 10.3390/sym14020303
 24. Pakhmurin D., Pakhmurina V., Kashin A. et al. Mechanical and Histological Characteristics of Human Tubular Bones after Hyperthermal Treatment. Symmetry 2023;15:156. DOI: 10.3390/sym15010156

Вклад авторов

И.И. Анисеня: разработка концепции и дизайна исследования, проведение операции, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование;
 П.К. Ситников: разработка концепции и дизайна исследования, участие в операции, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
 Д.О. Пахмурин, В.В. Пахмурина: разработка комплекса локальной гипертермии «Феникс-2», разработка концепции и дизайна исследования, участие в операции, научное редактирование;
 Н.В. Васильев, Р.В. Зельчан, С.А. Табакаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 А.В. Богоутдинова: участие в операции, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Х.И. Хахимов: обработка материала;
 А.Д. Митриченко: анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.I. Anisenya: development of the concept and design of the study, operation, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, scientific editing;
 P.K. Sitnikov: development of the concept and design of the study, participation in the operation, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, article writing;
 D.O. Pakhmurin, V.V. Pakhmurina: development of the complex of local hyperthermia “Phoenix-2”, development of the concept and design of the study, participation in the operation, scientific editing;
 N.V. Vasiliev, R.V. Zelchan, S.A. Tabakaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 A.V. Bogoutdinova: participation in the operation, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;
 Kh.I. Khakimov: material processing;
 A.D. Mitrichenko: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.И. Анисеня / I.I. Anisenya: <https://orcid.org/0000-0003-3882-4665>
 П.К. Ситников / P.K. Sitnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0674-2067>
 Д.О. Пахмурин / D.O. Pakhmurin: <https://orcid.org/0000-0002-5191-6938>
 Н.В. Васильев / N.V. Vasiliev: <https://orcid.org/0000-0002-4066-2688>
 Р.В. Зельчан / R.V. Zelchan: <https://orcid.org/0000-0002-4568-1781>
 А.В. Богоутдинова / A.V. Bogoutdinova: <https://orcid.org/0000-0001-6309-2000>
 С.А. Табакаев / S.A. Tabakaev: <https://orcid.org/0000-0002-1427-0162>
 Х.И. Хахимов / Kh.I. Khakimov: <https://orcid.org/0000-0002-8676-2932>
 А.Д. Митриченко / A.D. Mitrichenko: <https://orcid.org/0009-0000-1158-9736>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа проведена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках научных проектов, выполняемых коллективами исследовательских лабораторий образовательных учреждений высшего профессионального образования Минобрнауки России (проект № FEWM-2020-0042).

Funding. The work was supported by the Ministry of Education and Science of Russia within the framework of scientific projects carried out by research laboratories of educational institutions of Science and Higher Education of the Ministry of Education and Science of Russia (project No. FEWM-2020-0042).

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient signed an informed consent to participate in the study and publish his data.

Статья поступила: 10.07.2023. **Принята к публикации:** 13.08.2023.

Article submitted: 10.07.2023. **Accepted for publication:** 13.08.2023.

Бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование при хирургическом лечении сарком мягких тканей нижних конечностей: клинический случай

А.Л. Зубарев, А.А. Курильчик, А.Л. Стародубцев, В.Е. Иванов, В.В. Иофик, К.С. Кузнецова

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

Контакты: Алексей Леонидович Зубарев dr-alzubarev@yandex.ru

Саркомы представляют собой редкую и гетерогенную группу солидных опухолей мезенхимального происхождения, на долю которых приходится лишь 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых. Саркома мягких тканей возникает в основном из эмбриональной мезодермы с некоторым участием нейроэктодермы. Современная клинкоморфологическая классификация Всемирной организации здравоохранения включает более 100 форм этих опухолей. Для диагностики и лечения применяют мультидисциплинарный подход. Стандартным лечением сарком в локализованной фазе является радикальное иссечение с последующей лучевой терапией, но с 2010 г. предпочтительной считается предоперационная лучевая терапия (по рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети — National Comprehensive Cancer Network, NCCN). Применение в хирургической тактике радикального иссечения опухолевых тканей единым блоком с вовлеченным магистральным сосудом с одновременным его протезированием позволяет выполнять радикальные операции с сохранением конечности. В статье приведен клинический случай лечения больного с лейомиосаркомой мягких тканей правой подколенной области. В объеме комбинированного лечения выполнено хирургическое вмешательство — удаление опухоли мягких тканей нижней трети правого бедра и подколенной ямки с резекцией задней группы мышц бедра вместе с вовлеченной подколенной артерией с одномоментным бедренно-подколенным аутовенозным протезированием.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, лейомиосаркома, хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, сосудистая хирургия, бедренно-подколенное протезирование

Для цитирования: Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Стародубцев А.Л. и др. Бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование при хирургическом лечении сарком мягких тканей нижних конечностей: клинический случай. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(3):46–51. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-46-51

FEMORO-POPLITEAL AUTOGENOUS VENOUS BYPASS IN SURGICAL TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS OF THE LOWER LIMBS: CLINICAL CASE

A.L. Zubarev, A.A. Kurilchik, A.L. Starodubtsev, V.E. Ivanov, V.V. Iofik, K.S. Kuznetsova

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

Contacts: Alexey Leonidovich Zubarev dr-alzubarev@yandex.ru

Sarcomas are common among a rare and heterogeneous group of solid tumors of mesenchymal origin, accounting for only 1 % of all adult malignancies. Soft tissue sarcoma arises primarily from the embryonic mesoderm with some involvement of the neuroectoderm. The modern World Health Organization clinical and morphological classification includes more than 100 forms of these tumors. The diagnostic methods and treatment modalities of soft tissue sarcomas have evolved with the multidisciplinary approach. The standard treatment for localized phase sarcomas is local excision followed by radiotherapy, but since 2010 preoperative radiotherapy has been considered the preferred option (according to the recommendations of the National Comprehensive Cancer Network, NCCN). The use of vascular surgery and femoropopliteal autovenous grafting in surgical tactics allows performing radical operations with limb preservation. The article presents a clinical case of treatment of a patient with a diagnosis of soft tissue leiomyosarcoma of the right popliteal region. In the volume of combined treatment, the surgical intervention — removal of a soft tissue tumor low part of the right thigh and popliteal fossa with resection of the posterior thigh muscle group together with the involved popliteal artery, with simultaneous femoropopliteal autovenous prosthetics — was performed.

Keywords: soft tissue sarcoma, leiomyosarcoma, surgical treatment, radiation therapy, chemotherapy, vascular surgery, femoral-popliteal prosthetics

For citation: Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Starodubtsev A.L. et al. Femoro-popliteal autogenous venous bypass in surgical treatment of soft tissue sarcomas of the lower limbs: clinical case. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(3):46–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-46-51

Введение

Саркомы представляют собой редкую и гетерогенную группу солидных опухолей мезенхимального происхождения, на долю которых приходится лишь 1 % всех злокачественных новообразований у взрослых [1]. Саркома мягких тканей (СМТ) возникает в основном из эмбриональной мезодермы с некоторым участием нейроэктодермы [2, 3]. Ежегодная заболеваемость СМТ в США составляет примерно 11 280 случаев на 100 тыс. населения, общая смертность — 3900 случаев в год (в Европе — 5 случаев). В России СМТ диагностируют у 3500 человек в год, около 3000 больных ежегодно погибают от этого заболевания.

Современная клиничко-морфологическая классификация Всемирной организации здравоохранения включает более 100 форм СМТ [4, 5]. Это объясняется тем, что данные опухоли происходят из мезенхимальных клеток, которые впоследствии могут дифференцироваться в клетки поперечно-полосатой, гладкой мускулатуры, жировую или соединительную ткань, кости или хрящи. Наиболее распространенные гистологические подтипы этой патологии — недифференцированные саркомы (28 % случаев), липосаркомы (15 % случаев), синовиальные саркомы (10 % случаев), рабдомиосаркомы (5–6 % случаев), злокачественные опухоли из оболочки периферических нервов (5–6 % случаев), фибросаркомы (3 % случаев). Ангиосаркомы, внескелетная саркома Юинга, примитивная нейроэктодермальная опухоль, остеосаркома, эпителиоидная саркома, альвеолярная саркома, хондросаркома, светлоклеточная саркома и другие виды сарком составляют 1–2 % и менее [1].

Лейомиосаркома (ЛМС) является одним из наиболее распространенных подтипов СМТ и составляет до 10–20 % всех сарком [1]. Эта опухоль происходит либо непосредственно из гладкомышечных клеток, либо из предшественников мезенхимальных стволовых клеток, которые в конечном счете дифференцируются в гладкомышечные клетки [1]. Все ЛМС можно подразделить на следующие морфологические варианты: веретенноклеточная (традиционная), плеоморфная, эпителиоидная, миксоидная и воспалительная ЛМС [6]. Наиболее распространенными первичными локализациями данной опухоли являются конечности (60 % случаев), туловище (19 % случаев), забрюшинное пространство (15 % случаев), голова и шея (9 % случаев).

Анатомическая локализация первичного заболевания является важной переменной, влияющей на лечение и исход. Лейомиосаркомы часто метастазируют в легкие, печень, кожу, кости и мягкие ткани брыжейки или сальника [7].

Для диагностики и лечения СМТ применяют мультидисциплинарный подход [8]. В качестве методов визуализации предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии (МРТ) как «золотому стандарту» при определении местной распространенности опухоли. Технология МРТ позволяет реконструировать трехмерную модель на основе изображений поперечного сечения и предоставляет соответствующую анатомическую информацию, связанную с опухолью и ее близостью к нейроваскулярным структурам и кости. Данная информация является важной при планировании хирургического и лучевого лечения. Использование контрастного вещества гадолиния помогает в дифференцировке кистозных областей на основе повышения периферического обода и твердых жизнеспособных областей опухоли. Типы СМТ различаются своим клиническим поведением и ответом на лечение. Определение степени злокачественности — один из самых сильных предикторов прогнозирования метастатического риска и общей выживаемости. По рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) биопсия должна быть выполнена до начала комбинированного лечения. В настоящее время широко используются 2 типа биопсии: толстоигольная и открытая [2].

Стандартным лечением сарком в локализованной фазе является местное иссечение с последующей лучевой терапией (ЛТ) [9], но с 2010 г. (по рекомендациям NCCN) предпочтительной считается предоперационная ЛТ [1]. Существует множество вариантов ЛТ и технологий, позволяющих точно и контролируемо проводить лечение. Наиболее распространена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), также используется интраоперационная ЛТ [10].

Предоперационная ЛТ является методом выбора радиотерапии, особенно при локализации опухоли в сложных анатомических зонах (суставах, нервных сплетениях). При послеоперационной ДЛТ суммарная очаговая доза (СОД) составляет 50,0–50,4 Гр на клини-

ческий объем опухоли с последующим бустированием полей и увеличением СОД до 16 Гр (общая СОД — 66 Гр) в зависимости от состояния краев резекции [11]. При предоперационной ДЛТ дозы и объемы облучения меньше, поскольку нет предшествующих хирургических манипуляций; СОД составляет 50 Гр [12]. При некоторых радиочувствительных гистологических подтипах, таких как миксоидная липосаркома, синовиальная саркома, лейомиосаркома, наиболее предпочтительна предоперационная ЛТ [10].

Для лечения сарком используется также интраоперационная электронно-лучевая терапия (ИОЛТ) в разовой очаговой дозе не более 20 Гр. По данным разных авторов, после применения ИОЛТ в сочетании с ДЛТ получены высокие показатели местного контроля [13].

Адьювантная химиотерапия не является стандартом лечения местно-распространенных СМТ в Европе, однако широко используется в США. Неоадьювантную химиотерапию можно применять в определенных ситуациях, например, в качестве индукционной терапии для улучшения результатов операции при саркоме конечностей и грудной клетки с высоким риском рецидивирования и метастазирования [14]. Неоадьювантный режим — доксорубицин + ифосфамид — в разных дозоинтервальных режимах применяется как химиотерапия 1-й линии для первичных, рецидивных и метастатических сарком [1]. Паллиативная химиотерапия — доксорубицин (в монорежиме или в сочетании с ифосфамидом) — по-прежнему считается стандартной системной терапией 1-й линии. Частота ответа на такое лечение составляет от 16 до 27 %, медиана выживаемости, по данным клинических исследований, — примерно 18 мес от начала системного лечения 1-й линии [15].

Помимо лечения 1-й линии доступны несколько препаратов для 2-й линии и дальнейшего лечения распространенных и метастатических СМТ. Выбор терапии осуществляется на основе индивидуальных особенностей пациента, включая возраст, гистологический под-

тип и размер опухоли, скорость прогрессирования заболевания, основную цель лечения, токсичность, наблюдаемую во время лечения 1-й линии, потенциальную токсичность лечения 2-й линии и т.д. Препаратами выбора 2-й линии в большинстве случаев являются гемцитабин и доцетаксел. Альтернативные варианты — эрибулин и трабектедин. Для таргетной терапии в настоящее время применяют пазопаниб, регорафениб, сорафениб, иматиниб [16].

Хирургическое вмешательство — основной метод лечения локализованной, клинически резектабельной СМТ. Он рекомендуется при распространенной или метастатической СМТ и возможности ее полного удаления. Применение в хирургической тактике приемов сосудистой хирургии, в частности протезирования и шунтирования магистральных сосудов (предпочтительно с использованием аутовенозного трансплантата), позволяет повысить радикальность операции с сохранением конечности [17].

Клинический случай

Большой М., 1957 года рождения. Диагноз «лейомиосаркома мягких тканей правой подколенной области, pT2N0M0, G₃, IIIA стадия. В мае 2021 г. пациент заметил образование в тканях правой подколенной области. Обратился к врачу. По данным МРТ от 21.06.2021 в правой подколенной ямке определяется образование размерами 66 × 66 × 38 мм. По месту жительства больному проведено комбинированное лечение: удаление опухоли мягких тканей правой подколенной области (02.07.2021) и 4 курса полихимиотерапии по схеме HD-AI (доксорубицин в суммарной дозе 540 мг) (июль — октябрь 2021 г.).

В ходе контрольного ультразвукового исследования (УЗИ) в феврале 2022 г. обнаружено новое образование в правой подколенной области. По данным компьютерной томографии (КТ) правой нижней конечности от 17.03.2022 в правой подколенной области определяется образование, состоящее из 2 узлов — 5,8 × 5,0 × 5,65 см

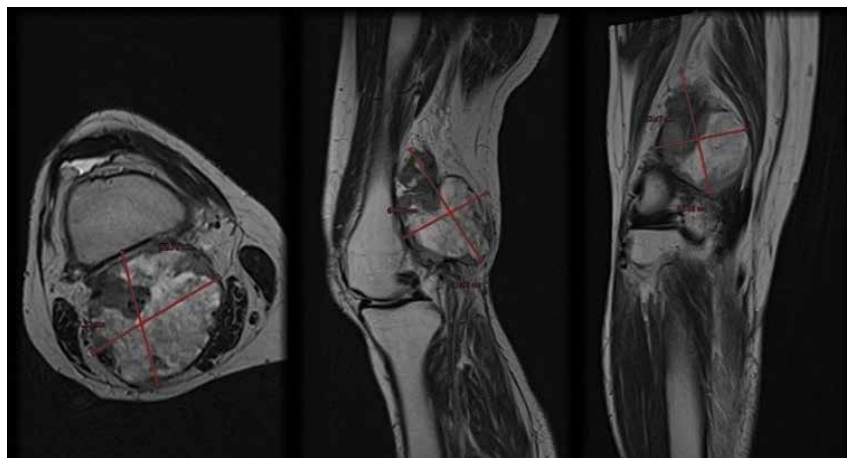


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография правой нижней конечности от 11.04.2022: поперечный, сагиттальный и фронтальный срезы
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the right lower limb from 11.04.2022: transverse, sagittal and frontal projections

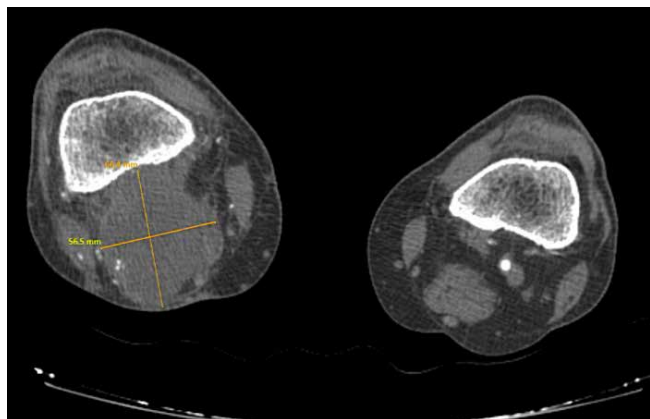


Рис. 2. Компьютерная томография правой нижней конечности от 09.11.2022

Fig. 2. Computed tomography of the right lower limb from 09.11.2022

и 2 см в диаметре; нервно-сосудистый пучок — в толще большого узла на протяжении 4,5 см. Больной получил консультацию специалистов Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии». Верифицирован морфологический диагноз «плеоморфная лейомиосаркома, G₃» и подтвержден рецидив от 04.04.2022. По данным МРТ от 11.04.2022 в правой подколенной области определяется образование размерами 6,2 × 6,0 × 5,5 см, сдавливающее и окружающее сосуды на протяжении 4,5 см, седалищный нерв — на протяжении 2,2 см (рис. 1). Второй узел размерами 2,6 × 2,5 × 2,0 см расположен чуть проксимальнее, кпереди от сосудов с тесным прилеганием к ним на про-

тяжении 2,3 см. По данным КТ органов грудной клетки от 27.04.2022 выявлены очаг в нижней доли правого легкого и единичные очаги в правом легком.

Пациенту проведено предоперационное комбинированное лечение: 3 курса полихимиотерапии по схеме MAID, курс конформной ЛТ на опухоль мягких тканей правой подколенной области (изоэффективная СОД 50 Гр), локальная гипертермия ($n = 6$; $t = 40,8^\circ\text{C}$) в сочетании с полихимиотерапией и ЛТ. По данным контрольного обследования (КТ органов грудной клетки, УЗИ, МРТ и КТ с контрастированием правой нижней конечности) — стабилизация заболевания; седалищный нерв прилежит к опухоли по наружной поверхности (рис. 2, 3). 17.11.2022 больному выполнена операция — удаление опухоли мягких тканей нижней трети правого бедра и подколенной ямки с резекцией задней группы мышц бедра вместе с вовлеченной подколенной артерией с одномоментным бедренно-подколенным аутовенозным протезированием. Гистологическое заключение от 24.11.2022: в материале среди разнокалиберных очагов некроза (более 50 %) определяется рост лейомиосаркомы, лечебный патоморфоз II степени.

В ходе контрольного обследования (МРТ, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов нижней конечности) от 26.01.2023 (через 3 мес) признаков рецидива не обнаружено, шунт функционирует (рис. 4). Однако по данным КТ органов грудной клетки от 26.01.2023 выявлено прогрессирование метастатического процесса в обоих легких. Больному проводится полихимиотерапия по схеме 2-й линии GemTax. Пациент находится под динамическим наблюдением. По данным УЗДГ сосудов нижней конечности от 10.02.2023 г. шунт функционирует.

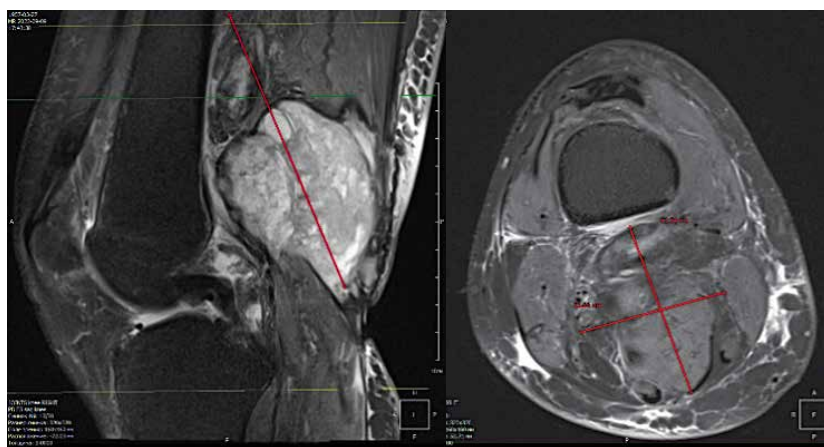


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография правой нижней конечности от 09.09.2022: сагиттальный и поперечный срезы

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the right lower limb from 09.09.2022: sagittal and transverse projections

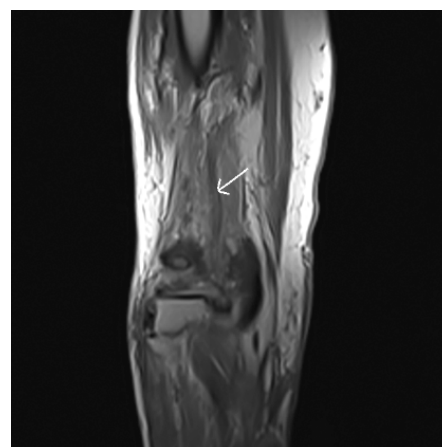


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография правой нижней конечности от 25.01.2023. Шунт

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the right lower limb from 25.01.2023. Bypass

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай показывает, что комбинированное предоперационное лечение позволяет проводить органосохраняющие операции в радикальном объеме. Иссечение опухоли единым

блоком с вовлеченными магистральными сосудами повышает радикальность операции. Применение ангиохирургической методики протезирования магистральных сосудов позволяет выполнять радикальные операции с сохранением функционирования конечности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Von Mehren M., Kane J.M., Agulnik M. et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(7):815–33. DOI: 10.6004/jncn.2022.0035
2. Бенберин В.В., Байзаков Б.Т., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В. Саркомы мягких тканей: современный взгляд на проблему. Вестник Авиценны 2019;21(2):291–7. DOI: 10.25005.2074-0581-2019-21-2-291-297
Benberin V.V., Baizakov B.T., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Soft tissue sarcomas: a modern view of the problem. Vestnik Avicenny = Avicenna Bulletin 2019;21(2):291–7. (In Russ.). DOI: 10.25005.2074-0581-2019-21-2-291-297
3. Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Курпешев О.К. и др. Локальная гипертермия в комбинированном лечении местно-распространенных сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал 2015;1(3):55–60.
Zubarev A.L., Kurilchik A.A., Kurpeshev O.K. et al. local hyperthermia in the combined treatment of locally advanced soft tissue sarcomas. Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2015;1(3):55–60. (In Russ.).
4. Atlas of tumor pathology. 3 Series. Fascicle 30. Tumors of the soft tissues. Bethesda, Maryland, 2001. Pp. 1–420.
5. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. WHO Classification of Tumours. Ed. by C.D.M. Fletcher, K.K. Unni, F. Mertens. 3rd edn. Vol. 5. Lyon, France: IARC Press, 2002. P. 70.
6. Бусько Е.А., Шукин В.В., Синячкин М.С. и др. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением соноэластографии и контрастного усиления в диагностике лейомиом глубоких мягких тканей. Лучевая диагностика и терапия 2017;8:43–8.
Busko E.A., Shchukin V.V., Sinyachkin M.S. et al. Multiparametric ultrasound examination using sonoelastography and contrast enhancement in the diagnosis of deep soft tissue leiomyomas. Luchevaya diagnostika i terapiya = Radiation diagnostics and therapy 2017;8:43–8.
7. Daudia A.T., Walker S., Morgan B. et al. Leiomyosarcoma of the spleen. Surgery 2001;130(5):893–4. DOI: 10.1067/msy.2001.111706
8. Tukiainen E., Böhling T., Huuhtanen R. Soft tissue sarcoma of the trunk and extremities. Scand J Surg 2003;92(4):257–63. DOI: 10.1177/145749690309200404
9. Blay J.Y., Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. Oncologist 2009;14(10):1013–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0126
10. Grimer R., Judson I., Peake D., Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Sarcoma 2010;2010:506182. DOI: 10.1155/2010/506182
11. Correa R., Gómez-Millán J., Lobato M. et al. Radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremities. Clin Transl Oncol 2018;20(9):1127–35. DOI: 10.1007/s12094-018-1848-x
12. Bahig H., Roberge D., Bosch W. Agreement among RTOG sarcoma radiation oncologists in contouring suspicious peritumoral edema for pre-operative radiation therapy of soft tissue sarcoma of the extremity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86(2):298–303. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.032
13. Roeder F., Lehner B., Schmitt T. et al. Excellent local control with IOERT and postoperative EBRT in high grade extremity sarcoma: results from a subgroup analysis of a prospective trial. BMC Cancer 2014;14:350. DOI: 10.1186/1471-2407-14-350
14. Desai I.M.E., Fleuren E.D.G., van der Graaf W.T.A. Systemic treatment for adults with synovial sarcoma. Curr Treat Options Oncol 2018;19(2):13. DOI: 10.1007/s11864-018-0525-1
15. Constantinidou A., van der Graaf W.T.A. The fate of new fosfamidines in phase III studies in advanced soft tissue sarcoma. Eur J Cancer 2017;84:257–61. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.043
16. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group. J Clin Oncol 2009;27(19):3126–32. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3223
17. Gronchi A. Surgery in soft tissue sarcoma: the thin line between a surgical or more conservative approach. Future Oncol 2021;17(21s):3–6. DOI: 10.2217/fon-2021-0449

Вклад авторов

А.Л. Зубарев: сбор и обработка данных, написание текста статьи, лечение пациента;
А.А. Курильчик: редактирование статьи;
А.Л. Стародубцев: редактирование статьи, участие в хирургическом лечении;
В.Е. Иванов: участие в лечении пациента;
В.В. Иофик: проведение хирургического лечения;
К.С. Кузнецова: сбор и обработка данных, написание текста статьи, оформление иллюстрационного материала.

Authors' contribution

A.L. Zubarev: data collection and processing, article writing, treatment of the patient;
A.A. Kurilchik: article edition;
A.L. Starodubtsev: article edition, participation in surgical treatment of the patient;
V.E. Ivanov: participation in the treatment of the patient;
V.V. Iofik: surgical treatment of the patient;
K.S. Kuznetsova: data collection and processing, article writing, preparation of the illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Зубарев / A.L. Zubarev: <https://orcid.org/0000-0001-9222-6186>

А.А. Курильчик / A.A. Kurilchik: <https://orcid.org/0000-0003-2615-078X>

А.Л. Стародубцев / A.L. Starodubtsev: <https://orcid.org/0000-0002-8578-3571>

В.Е. Иванов / V.E. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4312-9368>

К.С. Кузнецова / K.S. Kuznetsova: <https://orcid.org/0009-0004-9333-2676>

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

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 12.06.2023. **Принята к публикации:** 13.07.2023.

Article submitted: 12.06.2023. **Accepted for publication:** 13.07.2023.

Адамантинома у ребенка 4 лет: клинический случай

Н.А. Большаков, А.М. Ворочай, А.Ю. Артемов, В.Ю. Рощин, Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Николай Анатольевич Большаков bolshakovn@yandex.ru

В статье описаны клинический случай развития редкой злокачественной опухоли адамантиномы у ребенка 4 лет, сложности ее диагностики и тактика хирургического лечения. Представлены данные литературы об эпидемиологии, дифференциальной диагностике и методах лечения этой патологии, а также статистические данные о локальных и метастатических рецидивах. Даны рекомендации по динамическому наблюдению пациентов с адамантиномой.

Ключевые слова: адамантинома, злокачественные опухоли костей, широкая резекция саркомы кости, малоберцовый лоскут

Для цитирования: Большаков Н.А., Ворочай А.М., Артемов А.Ю. и др. Адамантинома у ребенка 4 лет: клинический случай. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(3):52–7. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-52-57

ADAMANTINOMA IN A 4-YEAR-OLD CHILD: CLINICAL CASE

N.A. Bolshakov, A.M. Vorochai, A.Yu. Artemov, V.Yu. Roshchin, N.S. Grachev

D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Nikolay Anatolyevich Bolshakov bolshakovn@yandex.ru

The article describes a clinical case of development of a rare malignant tumor adamantinoma in a 4-year-old child, difficulties in its diagnosis, and tactics of surgical treatment. Literature data on epidemiology, differential diagnosis, and treatment methods for this pathology, as well as statistical data on local and metastatic recurrences, are presented. Recommendations on dynamic observation of patients with adamantinoma are given.

Keywords: adamantinoma, malignant bone tumors, wide resection of bone sarcoma, fibular flap

For citation: Bolshakov N.A., Vorochai A.M., Artemov A.Yu. et al. Adamantinoma in a 4-year-old child (clinical case). Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2023;15(3):52–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-3-52-57

Введение

Эпидемиология. Адамантинома — редкая злокачественная опухоль, составляющая менее 0,5 % всех первичных опухолей скелета (по разным данным, от 0,33 до 0,48 %) [1–4]. Стоит отметить, что эти данные могут быть некорректными в связи с тем, что эта опухоль могла быть перепутана с остеофиброзной или фиброзной дисплазией [5–8].

Несмотря на то что случаи адамантиномы наблюдаются во всех возрастных группах, обычно данная патология возникает у пациентов в возрасте от 20 до 50 лет. У детей эта нозология встречается, но редко [1, 4, 5, 9]. Обращает на себя внимание связь между возрастом и полом, отмеченная рядом авторов: у женщин опухоль чаще проявляется в более раннем возрасте — до 30 лет,

а у мужчин — в более позднем возрасте: от 20 лет и старше [5, 10, 11]. Выявлено также, что мужчины болеют адамантиномой чаще [1, 2, 3, 11, 12].

Клиническая картина. Обычно адамантинома поражает длинные трубчатые кости. Излюбленная локализация этой опухоли — большеберцовая кость (около 80 % случаев), реже она развивается в плечевой кости, костях предплечья, бедренной кости и др. [3, 4, 8, 11]. Симптомы заболевания зависят от локализации адамантиномы. Как правило, характерен болевой синдром. Однако ряд авторов сообщает, что заболевание может протекать годы и никак себя не проявлять. Саблевидная деформация — один из характерных симптомов адамантиномы при ее локализации в большеберцовой кости [1, 3, 13, 14].

Дифференциальная диагностика. Несмотря на то что рентгенография, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография позволяют получить большой объем информации, диагноз устанавливается только на основе результатов гистологического исследования. Проводится дифференциальная диагностика с фиброзной и остеофиброзной дисплазиями, реже — с хондромиксоидной фибромой, хондросаркомой и другими новообразованиями [1, 4, 6, 10].

Лечение. Метод лечения адамантиномы — только хирургический. Лучевая терапия и химиотерапия считаются неэффективными. Внутриочаговая резекция противопоказана, так как сопряжена с высокой частотой развития локальных рецидивов. Необходима широкая резекция в пределах здоровых тканей [4, 5, 8]. Замещение пострезекционного дефекта проводится путем эндопротезирования или с помощью малоберцового лоскута на сосудистой ножке, в дополнение к которому может быть использован аллографт [11, 14, 15].

Чтобы более полно отразить сложности диагностики адамантиномы, представляем клинический случай.

Клинический случай

У девочки 4 лет в августе 2012 г. появились боли в области средней трети левой голени. Выполнена рентгенография, выявившая очаг в большеберцовой кости. По месту жительства поставлен предварительный диагноз: фиброзная дисплазия. В октябре 2012 г. выполнена внутриочаговая резекция с пластикой дефекта костно-пластическим материалом. Гистологическое исследование не проводилось.

В октябре 2013 г. при контрольном обследовании (рентгенографии) диагностирован рецидив, по поводу чего по месту жительства проведено повторное оперативное лечение — удаление патологического очага и замещение костного дефекта костно-пластическим материалом. Гистологическое заключение по месту жительства: фиброзная дисплазия. В октябре 2014 г. по данным рентгенографии выявлен второй локальный рецидив. Родители ребенка самостоятельно обратились в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева; были рекомендованы выполнение МРТ с контрастированием (рис. 1) и пересмотр гистологического материала в лаборатории центра. Во всех образцах материала верифицирована адамантинома.

В декабре 2014 г. выполнено оперативное лечение — широкая резекция опухоли левой большеберцовой кости с пластикой дефекта аутоотрансплантатом ипсилатеральной малоберцовой кости на сосудистой ножке и остеосинтез пластиной с угловой стабильностью. С учетом малого фрагмента дистального отдела большеберцовой кости зону роста пришлось заблокировать винтом, проведенным монокортикально, что в будущем не мешало зоне продолжить свой рост (рис. 2). Гистологическое заключение: адамантинома, классический вариант, края резекции без опухолевого роста.

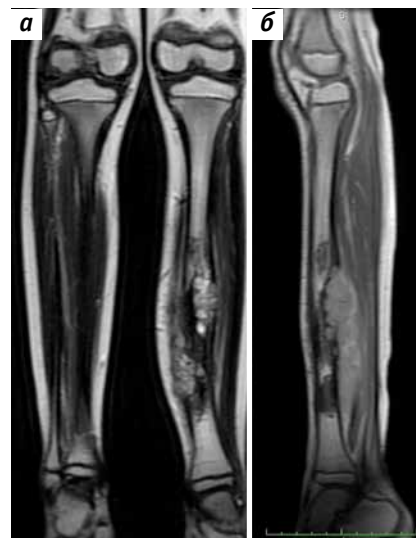


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография левой большеберцовой кости: а — прямая проекция; б — боковая проекция. Второй локальный рецидив адамантиномы

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the left tibia: а — frontal projection; б — lateral projection. Second local adamantinoma recurrence

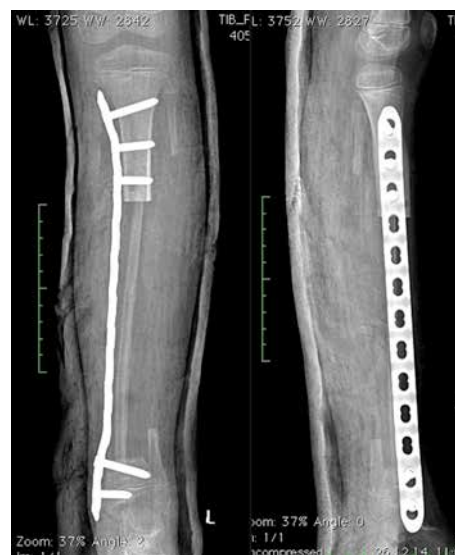


Рис. 2. Рентгенография левой большеберцовой кости после выполнения ее широкой резекции с пластикой дефекта малоберцовым лоскутом и остеосинтезом пластиной с угловой стабильностью

Fig. 2. X-ray of the left tibia after its wide resection with defect reconstruction using fibula flap and osteosynthesis with a plate with angular stability

Ребенок находился под динамическим наблюдением в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева: выполнялись МРТ с контрастом и рентгенография оперированной области (первые 2 года — 1 раз в 3 мес, далее 3 года — 1 раз в 6 мес, затем 1 раз в год. После операции проводилась иммобилизация в пластиковой повязке в течение 6 мес; с 7-го месяца (рентгенологически наблюдалась консолидация аутоотрансплантата с реципиентной

зоной) разрешена осевая нагрузка до 50 % максимальной, иммобилизация снята и начата разработка движений в коленном и голеностопном суставах. За время наблюдения отмечалась гипертрофия аутотрансплантата на фоне осевой нагрузки. С 10-го месяца начата полная осевая нагрузка. С 12-го месяца пациентка начала ходить без дополнительных средств опоры. Функциональный результат по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) – 90 %.

Спустя 6 лет на фоне роста ребенка начала появляться вальгусная деформация оперированной конечности. В сентябре 2021 г. принято решение о проведении хирургического вмешательства в объеме корригирующей остеотомии левой большеберцовой кости, реостеосинтеза пластиной с угловой стабильностью. В декабре 2021 г. в ходе контрольной рентгенографии отмечена полная консолидация области остеотомии, а в левой подколенной области заподозрено объемное мягкотканное образование. Выполнена МРТ с контрастированием, подтвердившее наличие мягкотканного образования размерами 5 × 5 × 6 см (рис. 3).

Ребенок госпитализирован в хирургическое отделение Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, где выполнено удаление новообразования в пределах здоровых тканей. Гистологическое заключение: классическая адамантинома, края резекции без опухолевого роста. Таким образом, с учетом локализации, вероятнее всего, спустя 8 лет после удаления опухоли и спустя 10 лет после возникновения заболевания развился метастатический рецидив адамантиномы в регионарные лимфатические узлы. Ребенок оставлен под динамическое наблюдение, перечень этапных обследований скорректирован: к ежегодным рентгенографии и МРТ оперированной области с контрастированием добавлены позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), (1 раз в 12 мес) и ультра-

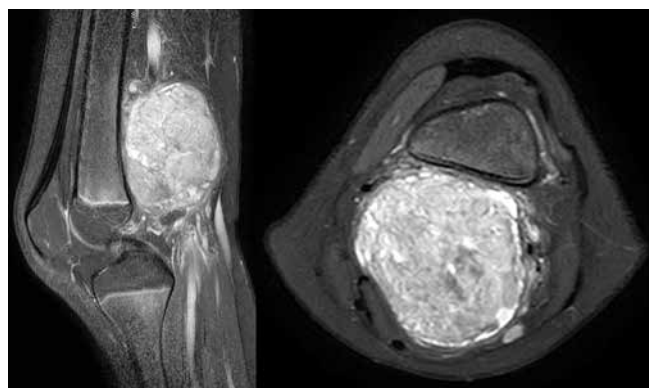


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография левой большеберцовой кости. Метастатический рецидив адамантиномы левой большеберцовой кости в подколенную область

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the left tibia. Metastatic adamantinoma recurrence of adamantinoma of the left tibia into the popliteal area



Рис. 4. Рентгенография оперированной области через 9 лет с момента операции. Полная консолидация и гипертрофия малоберцового лоскута

Fig. 4. X-ray of the operated area 9 years after operation. Full consolidation and hypertrophy of the fibula flap

звуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфатических узлов (подколенных, паховых) (1 раз в 6 мес) (рис. 4).

Стоит более подробно обратить внимание на гистологическую картину опухоли. Адамантинома — бифазная, локально агрессивная опухоль, состоящая из эпителиального и фиброзно-костного компонентов [4, 6]. Соотношение компонентов вариабельно, каждый имеет потенциал к дедифференцировке, от чего напрямую зависит биологический потенциал опухоли. Эпителий представлен полями, тяжами и отдельными гнездами базалоидных, веретеновидных или кубовидных клеток. Остеофиброзный компонент вариабелен по плотности клеток и количеству коллагена.

В нашем случае в опухоли превалирует эпителиальный компонент в виде полей и отдельных гнезд веретеновидных и в меньшей степени кубовидных клеток (рис. 5, а). Ядра содержат гиперхромный хроматин, цитоплазма без четких контуров, амфифильная. Отмечается высокая митотическая и апоптотическая активность (рис. 5, б). Опухоль инвазивно врастает в прилегающие мягкие ткани (рис. 5, в). Для дифференциальной диагностики с синовиальной саркомой выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами PCK AE1/AE3, EMA, bcl2, CD99, TLE1. Эпителиальный компонент опухоли положителен к PCKAE1/AE3 (рис. 5, г), реакции с остальны-

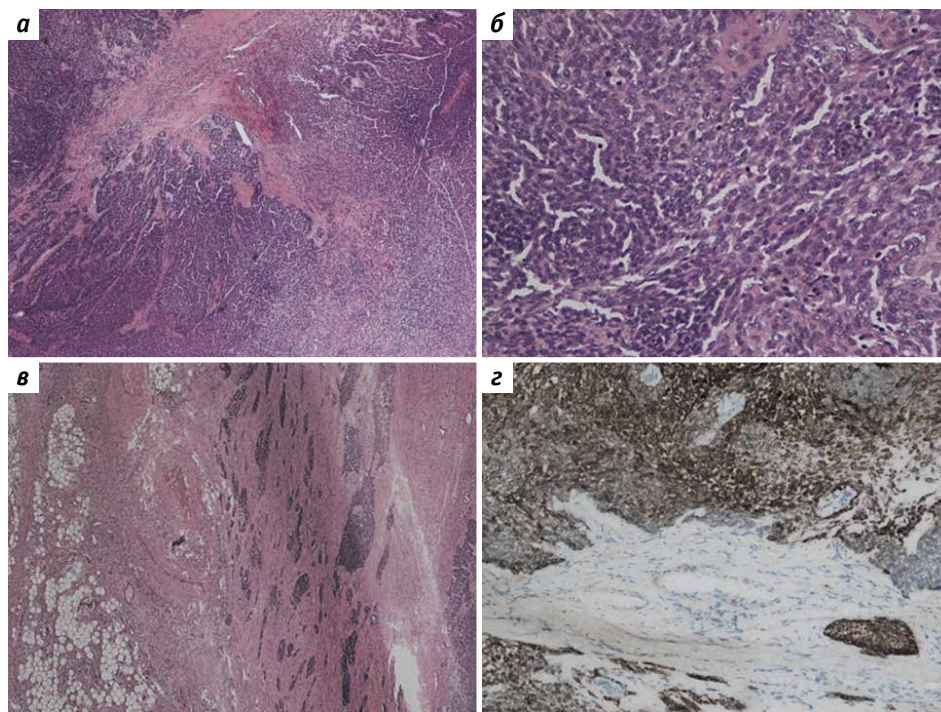


Рис. 5. Гистологическая картина адамантиномы: а – эпителиальный компонент в виде полей и отдельных гнезд веретеновидных и в меньшей степени кубовидных клеток; б – высокая митотическая и апоптотическая активность; в – инвазивное врастание опухоли в прилегающие мягкие ткани; з – эпителиальный компонент опухоли положителен к РСК AE1/AE3

Fig. 5. Histological characteristics of adamantinoma: а – epithelial component in the form of fields and individual nests of spindle-like and to lesser extent cubic cells; б – high mitotic and apoptotic activity; в – invasive tumor growth into the neighboring soft tissues; з – tumor epithelial component is positive for PCK AE1/AE3

ми антителами отрицательные. Особенности морфологии ядер эпителия, высокая митотическая и апоптотическая активность, инвазивный рост в прилегающие мягкие ткани были расценены как признаки дедифференцировки.

Обсуждение

Анализ данных литературы показывает высокие показатели 5- и 10-летней общей выживаемости после проведения радикальной хирургической резекции: около 95 и 87 % соответственно [5, 10, 12]. Частота возникновения локальных рецидивов варьирует в пределах 18–32 % и, как правило, является следствием нерадикальной резекции. По данным различных авторов, у 7–15 % пациентов, отмечается появление метастатического поражения, которое может возникнуть спустя десятилетия после постановки диагноза. Как правило, метастазы развиваются в легких и лимфатических узлах, реже – в скелете, печени [4, 5, 10, 12]. Также встречаются единичные сообщения о случаях метастазирования в головной мозг, кожу [16, 17].

Большинство авторов связывают развитие метастатических рецидивов с нерадикальной резекцией первичного очага [4, 11, 14]. Помимо этого стоит обратить внимание на наблюдения отдельных специалистов. Так, М.Т. Houdek и соавт. выявили, что риск возникновения метастатичес-

ких рецидивов выше у пациентов младше 20 лет и у больных мужского пола ($p < 0,05$) [11]. Е. Schwarzkopf и соавт. в своей работе отметили, что такие рецидивы развились у 3 пациентов, которые изначально имели мультифокальное поражение большеберцовой кости, а также то, что рецидив сопровождается более агрессивным течением заболевания [5]. В связи с этим после удаления адамантиномы необходимо тщательное долгосрочное наблюдение, поскольку ранняя диагностика имеет большое значение для ее лечения и прогноза возникновения рецидива и метастазирования.

Заключение

Адамантинома – крайне редкая злокачественная опухоль, поражающая в основном длинные трубчатые кости и в первую очередь большеберцовую кость. Опухоль трудно диагностируется, длительное время может существовать бессимптомно. В связи с этим ортопеды при подозрении на фиброзную или остеофиброзную дисплазию должны иметь онкологическую настороженность, направить пациента к онкологу и после совместного обсуждения принять решение о необходимости гистологического подтверждения диагноза. Гистологический материал необходимо пересматривать в референс-центре. Поскольку опухоль может мета-

стазировать, при подтверждении диагноза нужно проводить весь спектр исследований: МРТ пораженного сегмента с контрастированием, КТ органов грудной клетки с контрастированием, остеосцинтиграфию с технецием или ПЭТ-КТ, УЗИ регионарных лимфатических узлов. Пациентам показана радикальная en-block резекция, проводить внутриочаговую резекцию нельзя. Выполнение удаления регионарных лимфатических узлов, с учетом данных литературы, дискутабельно.

Необходимо подробно рассказать пациенту о рисках развития как локального, так и метастатического рецидива, которые могут возникнуть даже спустя десятилетия после операции. Показан тщательный катамнез, первые 2 года необходимо выполнять МРТ пораженного сегмента с контрастированием и УЗИ регионарных лимфатических узлов 1 раз в 3 мес, далее в течение 3 лет 1 раз в 6 мес и затем 1 раз в год. Как минимум 1 раз в год пациентам рекомендуется проводить ПЭТ-КТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания, СПб.: Фолиант, 2007.
Neustadt E.L., Markochiev A.B. Tumors and tumor-like diseases St. Petersburg: Folio, 2007. (In Russ.).
2. Махсон А.Н., Булычева И.В., Кузьмин И.В., Павленко Т.В. Адмантиннома длинных трубчатых костей. Архив патологии 2006;1:14–8.
Makhson A.N., Bulychyeva I.V., Kuzmin I.V., Pavlenko T.V. Adamantinoma of long tubular bones. Arhiv patologii = Archive of Pathology 2006;1:14–8. (In Russ.).
3. Fechner R.E., Mills S.E. Tumors of the bones and joints. American Registry of Pathology, 1993. Available at : <https://play.google.com/store/books/details?id=yX1sAAAAMAAJ>.
4. Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions: The Rizzoli case archive. Ed. by P. Picci, M. Manfrini, N. Fabbri et al. 2014th edn. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2014.
5. Schwarzkopf E., Tavaréz Y., Healey J.H. et al. Adamantinomatous tumors: Long-term follow-up study of 20 patients treated at a single institution. J Surg Oncol 2020;122(2):273–82. DOI: 10.1002/jso.25950
6. Khanna M., Delaney D., Tirabosco R., Saifuddin A. Osteofibrous dysplasia, osteofibrous dysplasia-like adamantinoma and adamantinoma: correlation of radiological imaging features with surgical histology and assessment of the use of radiology in contributing to needle biopsy diagnosis. Skeletal Radiol 2008;37(12):1077–84. DOI: 10.1007/s00256-008-0553-1
7. Most M.J., Sim F.H., Inwards C.Y. Osteofibrous dysplasia and adamantinoma. J Am Acad Orthop Surg 2010;18(6):358–66. DOI: 10.5435/00124635-201006000-00008
8. Roque P., Mankin H.J., Rosenberg A. Adamantinoma: an unusual bone tumour. Chir Organi Mov 2008;92(3):149–54. DOI: 10.1007/s12306-008-0060-5
9. Van Rijn R., Bras J., Schaap G. et al. Adamantinoma in childhood: report of six cases and review of the literature. Pediatr Radiol 2006;36(10):1068–74. DOI: 10.1007/s00247-006-0272-5
10. Jain D., Jain V.K., Vasishta R.K. et al. Adamantinoma: a clinico pathological review and update. Diagn Pathol 2008;3:8. DOI: 10.1186/1746-1596-3-8
11. Houdek M.T., Sherman C.E., Inwards C.Y. et al. Adamantinoma of bone: long-term follow-up of 46 consecutive patients. J Surg Oncol 2018;118(7):1150–4. DOI: 10.1002/jso.25269
12. Aytekin M.N., Öztürk R., Amer K. Epidemiological study of adamantinoma from US surveillance, epidemiology, and end results program: III retrospective analysis. J Oncol 2020;2020:2809647. DOI: 10.1155/2020/2809647
13. Holden D.M., Joyce M.J., Sundaram M. Adamantinoma. Orthopedics 2014;37(6):362:420–2. DOI: 10.3928/01477447-20140528-01
14. Hazelbag H.M., Taminiau A.H., Fleuren G.J., Hogendoorn P.C. Adamantinoma of the long bones. A clinicopathological study of thirty-two patients with emphasis on histological subtype, precursor lesion, and biological behavior. J Bone Joint Surg Am 1994;76(10):1482–99. DOI: 10.2106/00004623-199410000-00008
15. Qureshi A.A., Shott S., Mallin B.A., Gitelis S. Current trends in the management of adamantinoma of long bones. An international study. J Bone Joint Surg Am 2000;82(8):1122–31. DOI: 10.2106/00004623-200008000-00009
16. Schowinsky J.T., Ormond D.R., Kleinschmidt-DeMasters B.K. Tibial adamantinoma: late metastasis to the brain. J Neuropathol Exp Neurol 2015;74(1):95–7. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000145
17. Lubner A.J., Glembocki D.J., Butler D.C., Patel N.B. Metastatic adamantinoma presenting as a cutaneous papule. Cutis 2019;104(1):E15–6.

Вклад авторов

Н.А. Большаков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;
А.М. Ворочай: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
А.Ю. Артемов: обзор публикаций по теме статьи;
В.Ю. Рошин: написание текста статьи;
Н.С. Грачев: редактирование.

Authors' contribution

N.A. Bolshakov: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, editing;
A.M. Vorochai: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article;
A.Yu. Artemov: review of publications on the topic of the article;
V.Yu. Roshchin: writing the text of the article;
N.S. Grachev: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Большаков / N.A. Bolshakov: <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

А.Ю. Артемов / A.Yu. Artemov: <https://orcid.org/0000-0003-2210-6431>

А.М. Ворочай / A.M. Vorochay: <https://orcid.org/0000-0001-8026-0977>

В.Ю. Рошин / V.Yu. Roshchin: <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Н.С. Грачев / N.S. Grachev: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

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

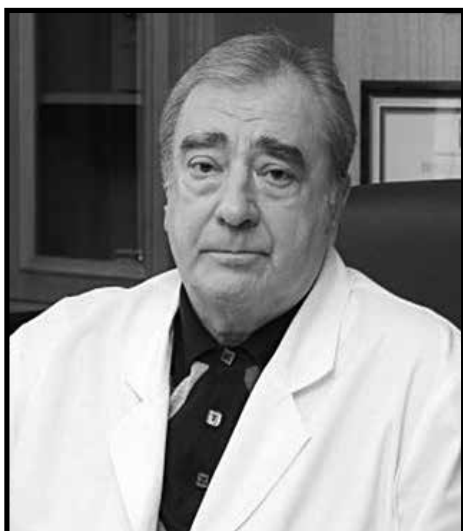
Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights

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

Статья поступила: 12.07.2023. **Принята к публикации:** 15.08.2023.

Article submitted: 12.07.2023. **Accepted for publication:** 15.08.2023.



Памяти профессора Сергея Павловича Миронова (1948–2023)

С прискорбием сообщаем, что 14 августа 2023 г. на 76-м году жизни скоропостижно скончался выдающийся ученый, замечательный организатор, известный общественный деятель, президент НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Сергей Павлович Миронов.

Сергей Павлович родился 6 августа 1948 г. в Москве. Вся его трудовая деятельность на протяжении 50 лет была неразрывно связана с НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, ранее – ЦИТО им. Н.Н. Приорова), где он начал работать еще во время обучения в Первом Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова.

После окончания института в 1973 г. С.П. Миронов поступил на работу в отделение детской травматологии ЦИТО им. Н.Н. Приорова, где в 1979 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Оперативное лечение посттравматических контрактур и анкилозов локтевого сустава у детей». В 1983 г. он был избран по конкурсу заведующим отделением спортивной и балетной травмы и работал над докторской диссертацией на тему «Посттравматические деформации и контрактуры крупных суставов у детей и подростков и их лечение», которую успешно защитил в 1984 г.

Свои научные исследования С.П. Миронов посвятил физиологическим и патофизиологическим аспектам болезней опорно-двигательного аппарата, травматической болезни в целом, а также разработке и внедрению в практику малоинвазивных артроскопических методов лечения травм и заболеваний суставов, микрохирургии в травматологии-ортопедии. Он открыл новые направления в ортопедии, в числе которых восстановление функции поврежденных суставов с применением артроскопии и оптимизация использования аппаратов внешней фиксации.

Четверть века Сергей Павлович занимал должность главного внештатного специалиста травматолога-ортопеда Минздрава России, развивал травматолого-ортопедическую службу во всех регионах Российской Федерации. В 1998–2019 гг. он занимал пост директора ЦИТО им. Н.Н. Приорова, а впоследствии НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова, где ярко проявил

ся его талант организатора. С 1995 по 2011 г. С.П. Миронов работал начальником медицинского центра Управления делами президента РФ.

С 2019 г. Сергей Павлович – почетный президент НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.

С.П. Миронов – заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники (1997), автор более 500 научных работ, в том числе 36 монографий. Он имеет 23 авторских свидетельства и 28 патентов. Длительное время Сергей Павлович руководил кафедрами травматологии и ортопедии в МГУ им. М.И. Ломоносова, а затем в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Активно развивается научная школа академика С.П. Миронова. Под его руководством выполнены 29 кандидатских и докторских диссертаций.

В 2014 г. С.П. Миронов был избран президентом Ассоциации травматологов-ортопедов России (АТОР), где принимал активное участие в разработке клинических рекомендаций как по основной специальности «травматология и ортопедия», так и по смеж-

ным – «нейрохирургия», «ревматология», «онкология», «гериатрия».

Сергей Павлович Миронов – член Международного общества хирургической ортопедии и травматологии (Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie, SICOT) и Европейского общества спортивной травматологии, хирургии коленного сустава и артроскопии (European Society of Sports traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy, ESSKA), возглавлял редакции журналов «Кремлевская медицина. Клинический вестник» и «Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова».

С.П. Миронов – лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники за 1997 г., премий Правительства РФ в области науки и техники за 2006 и 2018 гг. Он награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» IV (2000) и III степеней (2006), орденами Почета (1998), Дружбы (2008), Александра Невского (2017), а также Почетными грамотами правительства РФ (1998) и Президента России (2011).

В сердцах всех, кто работал с Сергеем Павловичем, он оставил о себе светлую память как большой ученый, врач, гражданин и прекрасный человек.

Редакция журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» выражает глубокие соболезнования родным, близким и коллегам Сергея Павловича.



ПОЗДРАВЛЯЕМ профессора Полатову Джамилу Шагайратовну

с назначением на должность директора
Научно-практического центра детской гематологии,
онкологии и клинической иммунологии
Республики Узбекистан!

Соответствующий приказ о назначении профессора Полатовой Джамили Шагайратовны на должность директора Научно-практического центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии подписал министр здравоохранения Республики Узбекистан.

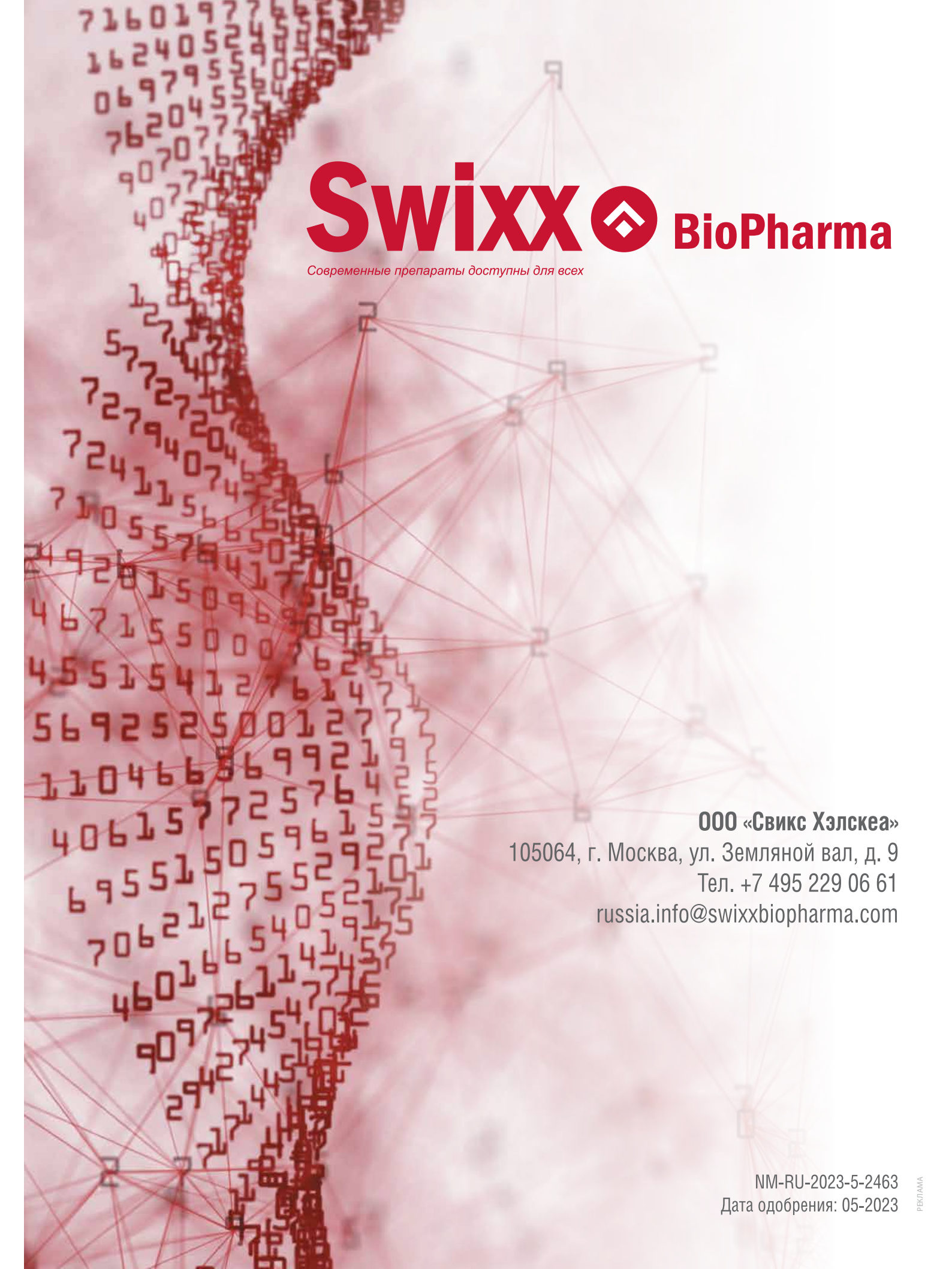
Научная и практическая деятельность Джамили Шагайратовны на протяжении всей профессиональной жизни связана с отделением опухолей опорно-двигательного аппарата Республиканского специализированного научно-практического медицинского Центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР).

За свою профессиональную карьеру Д.Ш. Полатова прошла путь от ординатора до научного руководителя отделения опухолей опорно-двигательной системы. В 2005 г., работая в должности старшего научного сотрудника, под руководством проф. М.А. Гафур-Ахунова защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Органосохраняющая хирургия в лечении опухолей длинных костей скелета», в 2016 г. – на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме «Молекулярно-биологические и генетические маркеры, их значение в диагностике

и лечении пациентов с остеогенной саркомой». С 2020 г. заведует кафедрой онкологии и медицинской радиологии Ташкентского государственного стоматологического института.

Профессор Джамили Полатова – один из ведущих в Узбекистане и Центральной Азии специалистов в области ортопедической онкологии. В своей научно-практической деятельности ведет активную работу по разработке и внедрению современных методов лечения опухолей опорно-двигательного аппарата. Джамили Полатова – автор более 200 научных работ, в том числе 6 монографий, 2 учебных пособий, 5 патентов на полезную модель и 3 свидетельств об официальной регистрации программного обеспечения. Член ассоциации директоров центров и институтов онкологии и радиологии СНГ и Евразии, действующий член ASCO, EMSOS, ESMO, ESSO, член Всемирного общества дерматоонкологов, заместитель главного редактора журнала «Клиническая и экспериментальная онкология».

Редакция журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» поздравляет профессора Д.Ш. Полатову и желает ей неугасаемого энтузиазма, блестящих идей и крепкого здоровья!



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):аннотац 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 Онкологичи ГмбХ (Канштрате 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