

САРКОМЫ

костей, мягких тканей
и опухоли кожи



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1

Том 16 / Vol. 16

2024

В номере:

Механизмы полового
диморфизма в патогенезе
сарком

Компоненты
микроокружения сарком
мягких тканей

Паранеопластические
дерматозы у детей
и взрослых



ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ Н.П. НАПАЛКОВА



Отечественная
Школа
Онкологов

ЮБИЛЕЙНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ ПОСВЯЩЕННАЯ 15-ЛЕТИЮ EESG

17-18 МАЯ 2024

**Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
УЛ. МАЛАЯ МОРСКАЯ 24
ОТЕЛЬ «АНГЛЕТЕР»**



practical-oncology.ru

САРКОМЫ

костей, мягких тканей и опухоли кожи

1

2024 • Том 16

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

Редактор И.В. Пучкова
Корректор Р.В. Журавлева
Дизайн и верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru. www.abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, ПИ № ФС 77-37915 от 9 ноября 2009 г.

Все материалы издания подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 13157
ISSN 2219-4614 (Print)
ISSN 2782-3687 (Online)
Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024. Том 16. № 1. 1–100

© Восточно-Европейская группа по изучению сарком, 2024
© Оформление, верстка. ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2024

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)

Белышева Татьяна Сергеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

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 Камраддинович, 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 ДОГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

Микайлов 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 рентгенорадиологии» 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)

East-European Sarcoma Group (EESG) scientific-practical journal

The journal "Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors" is put on Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is registered in the Scopus database.

Recommended by higher attestation commission of ministry of education and science of Russian Federation for publication of scientific results of ph.d and doctoral theses

Founded in 2009. Periodicity – 4 times per year



BONE AND SOFT TISSUE SARCOMAS, TUMORS OF THE SKIN

1

2024 • Vol/ 16

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. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORS-COORDINATORS

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

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

Journal founders

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

Publish House "ABV-Press"

Executive Director L.M. Naumov
Editor I.V. Puchkova
Proofreader R.V. Zhuravleva

Designer and maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
www.abvpress.ru

*The journal is registered at the Federal
Service for Supervision of Communications,
Information Technology and Mass Media,
ПИ No. ФС 77-37915 dated November 9,
2009.*

The journal is indexed in RSCI
(Russian Science Citation Index)
[https://elibrary.ru/title_about.
asp?id=31931](https://elibrary.ru/title_about.asp?id=31931)

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 2024. Vol. 16. No 1. 1–100

© East-European Sarcoma Group, 2024
© Design, layout PH "ABV-Press", 2024

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

EDITORIAL BOARD

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

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

Belysheva, Tatyana S., MD, Senior Researcher at the Scientific Advisory Department 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mikailov, 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

- Г.А. Белицкий, Т.И. Фетисов, П.А. Штомпель, Е.А. Лесовая, Б.Ю. Бохян,
М.Г. Якубовская, К.И. Кирсанов*
Механизмы полового диморфизма в патогенезе сарком 11
- А.В. Лохонина, Э.Д. Джуманиязова, Д.Ш. Джалилова, А.М. Косырева, Г.Г. Казарян,
Т.Х. Фатхудинов*
Компоненты микроокружения сарком мягких тканей. Часть 1 25
- Н.Н. Мурашкин, Т.Т. Валиев, Т.С. Бельшева, Р.А. Иванов, Д.И. Софронов, Ю.Е. Рябухина,
М.И. Савельева, П.А. Зейналова*
Паранеопластические дерматозы у детей и взрослых 34

САРКОМЫ КОСТЕЙ

- В.В. Тепляков, С.В. Добросоцкий, А.А. Шапошников, А.В. Лазукин, А.П. Ухваркин,
Е.А. Сапрыкина, В.А. Солодкий*
**Внутрикостная резекция при опухолевом поражении костей:
наш опыт** 51
- Е.Б. Цыренова, О.Ю. Щелкова, Д.И. Софронов, К.А. Борзов, А.К. Валиев,
А.В. Кулага, В.Л. Матанова*
**Валидизация русскоязычной версии опросника качества жизни пациентов
с опухолями позвоночника** 64

РЕАБИЛИТАЦИЯ

- В.Ю. Ивашков, А.В. Ровная, А.С. Денисенко, А.В. Колсанов, А.Н. Николаенко*
**Реабилитация онкологических пациентов: применение пневматической компрессии
в лечении вторичного лимфатического отека** 76

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- К.С. Титов, И.Н. Лебединский, М.М. Магомедова, Ш.Р. Джамитов, Д.Н. Греков,
М.В. Сорокина, Ю.В. Карабач*
**Редкий клинический случай диагностики и лечения метастазов карциномы Меркеля
в правые паховые лимфатические узлы без выявленного первичного очага** 81
- А.К. Валиев, А.Г. Сальков, Н.С. Петроченко*
**Хирургическое лечение массивной нейрофибромы мягких тканей
при нейрофиброматозе 1-го типа** 88

ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

- IX Конгресс «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии.
Акцент на пациента: путь от теории к практике»** 93
- Академик РАН, главный редактор журнала «Саркомы костей, мягких тканей
и опухоли кожи» Мамед Джавадович Алиев награжден орденом Дружбы** 95
- Академику Дилшоду Зукировичу Зикиряходжаеву – 75!** 96

ДЛЯ АВТОРОВ 98

CONTENTS

REVIEWS

G.A. Belitsky, T.I. Fetisov, P.A. Shtompel, E.A. Lesovaya, B.Yu. Bokhyan, M.G. Yakubovskaya, K.I. Kirsanov

Mechanisms of sexual dimorphism in the pathogenesis of sarcomas 11

A.V. Lokhonina, E.D. Jumaniyazova, D.Sh. Dzhililova, A.M. Kosyreva, G.G. Kazaryan, T.Kh. Fatkhudinov

Components of the microenvironment of soft tissue sarcomas. Part I 25

N.N. Murashkin, T.T. Valiev, T.S. Belysheva, R.I. Ivanov, D.I. Sofronov, Yu.E. Ryabukhina, M.I. Savelyeva, P.A. Zeynalova

Paraneoplastic dermatosis in pediatric and adult patients 34

BONE SARCOMAS

V.V. Teplyakov, S.V. Dobrosotsky, A.A. Shaposhnikov, A.V. Lazukin, A.P. Ukhvarkin, E.A. Saprykina, V.A. Solodky

Intraosseous resection of bone tumors: our experience 51

E.B. Tsyrenova, O.Yu. Shchelkova, D.I. Sofronov, K.A. Borzov, A.K. Valiev, A.V. Kulaga, V.L. Matanova

Validation of the Russian version of Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire 64

REHABILITATION

V.Yu. Ivashkov, A.V. Rovnaya, A.S. Denisenko, A.V. Kolsanov, A.N. Nikolaenko

Rehabilitation of cancer patients: the use of pneumatic compression in secondary lymphedema treatment 76

REAL CLINICAL CASES

K.S. Titov, I.N. Lebedinsky, M.M. Magomedova, S.R. Dzhamilov, D.N. Grekov, M.V. Sorokina, Yu.V. Karabach

A rare clinical case of diagnosis and treatment of metastases of Merkel carcinoma in the right inguinal lymph nodes without an identified primary focus 81

A.K. Valiev, A.G. Salkov, N.S. Petrochenko

Surgical treatment of a massive soft tissue neurofibroma in neurofibromatosis type 1 88

CHRONICLES

IX Congress “The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics. Focus on the patient: the path from theory to practice” 93

Academician of the Russian Academy of Sciences, editor-in-chief of the journal “Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin” Mamed Javadovich Aliyev was awarded the Order of Friendship 95

Academician Dilshod Zukirovich Zikiryakhodzhaev is 75! 96

FOR AUTHORS 98

Механизмы полового диморфизма в патогенезе сарком

Г.А. Белицкий¹, Т.И. Фетисов¹, П.А. Штомпель¹, Е.А. Лесовая^{1,2}, Б.Ю. Бохян¹, М.Г. Якубовская¹, К.И. Кирсанов^{1,3}

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

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Марианна Геннадиевна Якубовская mgyakubovskaya@mail.ru

Саркомы органов, не относящихся к половой сфере, поражают женщин в 1,5–3 раза реже, чем мужчин. Механизм подобного диморфизма изучается на различных уровнях, главным образом в области влияния на патогенез половых гормонов и их рецепторов, эффект которых значительно связан с гистогенезом опухоли, ее локализацией, процессом злокачественного превращения и стадией прогрессии. Рецепторы половых гормонов чаще обнаруживаются на ранних этапах развития новообразования и утрачиваются в ходе его прогрессии. При этом экспрессия одних и тех же рецепторов в разных по гистогенезу опухолях может коррелировать с противоположным прогнозом течения заболевания и чувствительностью к гормональной терапии. В лейомиосаркомах матки экспрессия эстрогенового и андрогенового рецепторов ассоциирована с лучшим прогнозом и большей эффективностью терапии, а в остеосаркомах – наоборот. Эстрогены стимулируют пролиферацию клеток остеосаркомы, а андрогены – рабдомиосаркомы и мелкоклеточной опухоли, рост которой ингибируют препараты, применяемые при раке простаты. В связи с этим при попытке включения гормонального компонента в терапевтический комплекс необходимо индивидуальное исследование гормональной чувствительности опухоли. Одним из методических подходов является тестирование культуры опухолевых клеток из биопсийного или операционного материала на чувствительность к агонистам/антагонистам гормональных рецепторов по отдельности и в сочетании с химиотерапевтическими препаратами.

Ключевые слова: саркома, половой диморфизм, половые гормоны, рецепторы половых гормонов, X-хромосома, Y-хромосома

Для цитирования: Белицкий Г.А., Фетисов Т.И., Штомпель П.А. и др. Механизмы полового диморфизма в патогенезе сарком. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):11–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-11-24>

MECHANISMS OF SEXUAL DIMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF SARCOMAS

G.A. Belitsky¹, T.I. Fetisov¹, P.A. Shtompel¹, E.A. Lesovaya^{1,2}, B.Yu. Bokhyan¹, M.G. Yakubovskaya¹, K.I. Kirsanov^{1,3}

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

²I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9 Vysokovol'tnaya St., Ryazan 390026, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Marianna Gennadiyevna Yakubovskaya mgyakubovskaya@mail.ru

Sarcomas of non-genital organs affect women 1.5–3 times less often than men. The mechanism of such dimorphism is studied at various levels, mainly in the field of influence on the pathogenesis of sex hormones and their receptors, the effect of which is significantly related to the histogenesis of the tumor, its localization, the mechanism of malignant transformation and the stage of progression. Sex hormone receptors are often found in the early stages of tumor development and are lost during progression. At the same time, the expression of the same receptors in tumors of different histogenesis sometimes correlates with the opposite prognosis of the disease and sensitivity to hormonal therapy. For example, in uterine leiomyosarcomas, the expression of estrogen and androgen receptors correlates with a better prognosis and greater effectiveness of therapy, and in osteo- and fibrosarcomas, vice versa. Estrogens stimulate proliferation of osteosarcoma cells, and androgens that of rhabdomyosarcoma and small round cell tumor, which growth is inhibited by antiandrogens used in the treatment of prostate cancer. In this regard, when trying to include a hormonal

component in a therapeutic complex, an individual study of the hormonal sensitivity of the tumor is necessary. One of the methodological approaches to this could be testing a culture of tumor cells from surgical material for sensitivity to agonists/antagonists of hormonal receptors separately and in combination with chemotherapy drugs.

Keywords: sarcoma, sexual dimorphism, sex hormones, sex hormone receptors, X-chromosome, Y-chromosome

For citation: Belitsky G.A., Fetisov T.I., Shtompel P.A. et al. Mechanisms of sexual dimorphism in the pathogenesis of sarcomas. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(1):11–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-11-24>

Введение

Половой фактор оказывает значительное влияние на возникновение злокачественных опухолей в органах, не относящихся к половой сфере, как у человека, так и у животных. Особи мужского пола заболевают значительно чаще, чем женского, и результативность их лечения в большинстве случаев хуже. Это касается опухолей как эпителиального, так и мезенхимального происхождения. Рак пищевода у мужчин возникает в 4,5 раза чаще, чем у женщин, желудка — в 1,9 раза, поджелудочной железы — в 1,3 раза, мочевого пузыря — в 4,2 раза, легкого — в 1,2 раза, толстого кишечника — в 1,3 раза, печени — 3,3 раза, почек — в 2 раза, головы и шеи — в 2,8 раза, меланомы кожи — в 1,5 раза [1].

Аналогичные данные получены и в отношении сарком. В США среди 4253 пациентов со всеми гистологическими формами мягкотканых сарком головы и шеи, зарегистрированными в 2000–2018 гг., мужчин было почти в 5 раз больше, чем женщин. При этом выраженность полового диморфизма зависела от гистогенеза опухоли. Недифференцированные плеоморфные саркомы возникали у мужчин в 4,7 раза чаще, лейомиосаркомы головы и шеи и ангиосаркомы — в 2 раза, а дерматофибросаркомы — столь же часто [2, 3].

Гормональная зависимость некоторых опухолей эпителиального происхождения, наиболее выраженная при раке половой сферы, давно и успешно используется в терапии. Ингибиторы рецепторов половых гормонов и их метаболизма являются основой лечения рака молочной и предстательной желез. Мезенхимальные опухоли, представленные саркомами различного генеза, изучены в этом направлении значительно меньше, хотя, исходя из данных эмбрионального гистогенеза, их потенциальная зависимость от половых стероидов не вызывает сомнений [4].

В связи с этим в обзоре рассмотрены механизмы полового диморфизма в саркомогенезе, роль рецепторов половых гормонов в этом процессе и применение гормональных воздействий для терапии мезенхимальных опухолей с целью персонализации лечебного процесса. Для сарком, не изученных в этом направлении, приведены доступные сведения о наличии в их клетках рецепторов половых гормонов как потенциальных мишеней.

Гистогенез злокачественных опухолей мезенхимального происхождения

Саркомы представляют собой гетерогенную группу опухолей из производных мезенхимы, дифференцирующихся в клетки соединительной (фиброзной), костной, жировой, хрящевой или мышечной ткани, а также в клетки синовиальных и серозных оболочек. По типу клеток-предшественников 80 % из них относятся к саркомам мягких тканей, 15 % — к костным, 5 % — к стромальным опухолям желудочно-кишечного тракта. По гистологическим характеристикам, клинической картине и молекулярной патологии различают более 100 подтипов сарком [5, 6]. По данным литературы, саркомы возникают в результате точечных мутаций, образования химерных генов и амплификаций, которые активируют онкогены или инактивируют опухолевые супрессоры, а также, по-видимому, перманентные эпигенетические модификации типа нарушения метилирования ДНК, модификации гистонов, ремоделирования хроматина в первичных стволовых клетках мезенхимы или прогениторных клетках на разных стадиях дифференцировки.

Комбинации этих факторов многообразны и неоднозначны. Например, в эксперименте мышинные стволовые клетки удается трансформировать в клетки липосаркомы путем гиперэкспрессии FUS-CHOP в сочетании с инактивацией p53, а суперэкспрессии c-Myc было достаточно для трансформации клеток мышинного костного мозга в клетки остеосаркомы [6, 7].

Половой диморфизм стероидных гормонов и их рецепторов

Наибольшая частота возникновения сарком приходится на детский возраст. У взрослых саркомы составляют 1 % всех злокачественных новообразований солидного строения, а у детей и подростков — до 20 %. При этом мальчики заболевают значительно чаще девочек. В связи с этим есть основания считать, что половой диморфизм в саркомогенезе связан с событиями пренатального и раннего постнатального периодов развития, когда наиболее сильно выражены различия в соотношении половых гормонов в формирующемся мужском и женском организмах.

Половые гормоны оказывают влияние на развитие плода на самых ранних его этапах. У эмбрионов мужского пола Y-хромосома несет ген *SRY* (sex-determining region Y), кодирующий фактор TDF (testis determining factor), который вызывает трансформацию недифференцированных гонад в яички, стимулирует их развитие и выработку тестостерона. Уже во 2-м триместре беременности, с 12-й недели, уровень тестостерона у мальчиков в 10 раз выше, чем у девочек. Второй пик начинается на 31–40-й неделях и сохраняется в течение первых 3 мес после рождения. Плод с набором XX, у которого ген *SRY* отсутствует, развивается по женскому типу и находится под преимущественным влиянием эстрогенов, вырабатываемых из тестостерона с помощью ароматазы [8, 9].

Эффекты стероидных гормонов реализуются только после их связывания с соответствующими рецепторами. В случае половых гормонов это андрогеновые (АР), эстрогеновые (ЭР) и прогестероновые (ПР) рецепторы. Андрогеновый рецептор кодируется у человека геном *AR*, расположенным на X-хромосоме в локусе Xq11.2-12. Он экспрессируется у эмбрионов и взрослых обоего пола во всех тканях, кроме селезенки. Андрогеновый рецептор взаимодействует в цитоплазме с тестостероном или с его активированным метаболитом 5 α -дигидротестостероном, после чего переносится в ядро, где связывается с промоторами более 140 генов-мишеней.

Эстрогеновые рецепторы делятся на внутриклеточные (ЭР α и ЭР β) и мембранные рецепторы G-белковой группы GPER. Ген *ESR1*, кодирующий ЭР α , локализуется на 6-й хромосоме, а кодирующий ЭР β — на 14-й. Их лигандами являются распределяющиеся по убыванию активности 17 β -эстрадиол, эстрон и эстриол.

Эффекты ЭР разделяются на геномные и негеномные. В первом случае они реализуются по тем же механизмам, что и эффекты АР, во втором — с помощью киназ через внутриклеточные сигнальные пути. Прогестероновый рецептор кодируется у человека геном *PGR*, локализованным на 11-й хромосоме. Большинство нормальных тканей-мишеней прогестерона экспрессируют 2 изоформы ПР: PRA и PRB. Основным регулятором экспрессии ПР в клетках является эстроген или 17 β -эстрадиол, связанные с ЭР. На количество ПР в клетке помимо ЭР влияет активация протеинкиназы A, однако, в отличие от последнего, увеличение ПР наблюдается только на уровне белка, но не на уровне транскрипта. Поскольку основным эффектом стероидных половых гормонов является модулирование пролиферации, в первом приближении их можно рассматривать как мощные механизмы, промотирующие размножение как нормальных, так и трансформированных клеток [10].

Множественность механизмов злокачественной трансформации клеток-предшественников и многочисленные варианты последующей прогрессии опухолевых клонов приводят к значительному разнообразию в ландшафте экспрессии рецепторов стероидных гормонов в клетках сарком. Даже в тех случаях, когда ЭР, ПР и АР обнаруживаются в клетках сарком, их эффекты могут сильно различаться.

Половые гормоны и их рецепторы в патогенезе сарком

Липосаркомы. Липосаркомы (ЛС), которые являются наиболее распространенной формой сарком мягких тканей и составляют примерно 20 % всех мезенхимальных злокачественных новообразований, делятся по степени злокачественности на высокодифференцированный, дедифференцированный, миксоиднокруглоклеточный, плеоморфный и миксоидно-плеоморфный подтипы. Все они происходят из потомков мезенхимальных стволовых клеток преадипоцитов, находящихся на разных стадиях созревания. Эти клетки, подвергающиеся адипогенной дифференцировке и обладающие высокой чувствительностью к действию стероидных гормонов, экспрессируют соответствующие рецепторы, а зрелые адипоциты еще и продуцируют ароматазу, трансформирующую андрогены в эстрогены. Адипогенез ингибируется андрогенами, которые регулируют не только транскрипцию генов, кодирующих белки, но и экспрессию нескольких не кодирующих микроРНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [11, 12].

Эти данные послужили основанием для небольшого числа исследований факторов гормональной зависимости ЛС и возможности их использования в терапии. Показано, что в клетках ЛС ЭР и АР экспрессируются часто, тогда как ПР — редко. Опухоли ЭР+ и АР+ относятся к высокодифференцированному подтипу. При дедифференцированных ЛС эти рецепторы почти не экспрессируются, хотя в случае поликлонального состава опухолевых узлов они обнаруживаются в более дифференцированных участках.

По данным одного из наиболее масштабных исследований, выполненного на материале 353 пациентов с ЛС с высокодифференцированными и недифференцированными опухолями, а также плеоморфными и миксоидными саркомами, экспрессия ЭР и АР практически не коррелировала с безрецидивной выживаемостью [13]. Регрессионный анализ показал, что и в случае высокодифференцированных опухолей показатели выживаемости мужчин хуже, чем женщин.

В связи с этим появляющиеся экспериментальные варианты лечения ЛС включают применение ингибиторов MDM2, CDK4/6, XPO1, модуляторов иммунных контрольных точек, агонистов PPAR γ или их комби-

нации, но не варианты терапии половыми гормонами [14, 15]. В то же время существуют данные о стимуляции роста ЛС при беременности, что может свидетельствовать о влиянии гормональных сдвигов на патогенез этой опухоли и указывать на возможные терапевтические мишени [16].

Дерматофибросаркомы. Дерматофибросаркомы представляют собой группу злокачественных мезенхимальных опухолей с преимущественным поражением дермы и характеризуется крайней клинико-патологической гетерогенностью. Новообразования этого типа растут медленно и рецидивируют при радикальной резекции. Для них характерно наличие хромосомных aberrаций, в частности слитого гена *COL1A1-PDGFB*.

Предпринимались исследования экспрессии ЭР и ПР у пациентов с этим подвидом сарком. В одном исследовании ($n = 44$) у 22,7 % пациентов выявлены опухоли ЭР+/ПР+, у 34,1 % — ЭР+/ПР–, у 9,1 % — ЭР–/ПР+, у 34,1 % — ЭР–/ПР–. При этом не обнаружено существенной связи между экспрессией рецепторов, полом, возрастом, расой или локализацией опухоли. В случаях рецидива все рецепторы утрачивались [17]. В другом исследовании у 8 (29 %) из 28 больных в опухоли экспрессировался ПР, у остальных ни ЭР, ни ПР не экспрессировались [18].

Ангиосаркомы. Наличие гормональных рецепторов в ангиосаркомах изучено только на ангиосаркомах молочной железы, которые являются редким злокачественным новообразованием данной локализации, составляющим около 0,04 % всех случаев рака молочной железы и 8 % сарком молочной железы. Они делятся на первичные и индуцированные лучевой терапией ангиосаркомы. Иногда эти опухоли развиваются во время беременности, что послужило поводом для эндокринологических исследований» [19].

В единственной работе, посвященной определению наличия в опухоли рецепторов стероидов, они исследовались только в 2 случаях, причем в первом была обнаружена экспрессия ЭР и ПР, а во втором — только ЭР. В первичных ангиосаркомах, выявленных во время беременности, этих рецепторов обнаружено не было. Возможно, дальнейшие исследования на большей популяции позволят выяснить роль гормональных рецепторов и, следовательно, эндокринных факторов в патогенезе этого подтипа сарком [20, 21].

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО), относящаяся по классификации Всемирной организации здравоохранения к группе опухолей с неясной дифференцировкой, представляет собой высокоагрессивную саркому фибромиобластического строения, которая в 90 % случаев поражает подростков и молодых мужчин. Она преимущественно развивается из клеток серозной поверхности брюшной полости.

При всех способах лечения медиана выживаемости колеблется от 17 до 25 мес, а 5-летняя выживаемость составляет около 15 %. Новообразование малочувствительно к химиотерапии, добиться более длительной выживаемости удастся только в случае удаления более 90 % опухоли при отсутствии периферических метастазов. Для клеток этой опухоли характерна хромосомная транслокация (11;22)(p13;q12) в виде комплекса гена саркомы Юинга с геном-супрессором опухоли Вильмса. При этой транслокации N-концевой домен *EWSR1* связан с C-концевым ДНК-связывающим доменом *WT1*, что создает aberrантный фактор транскрипции *EWS-WT1* [22, 23]. Образующийся химерный белок в сочетании с утратой функций супрессора *WT1* способствует пролиферации клеток опухоли. Обладая свойствами активатора транскрипции, *EWS-WT1* регулирует экспрессию нескольких генов факторов роста, включая рецептор тромбоцитарного фактора роста α (*PDGFR*), рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF1R*), рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*), интерлейкин-2, интерлейкин-15, а также факторов транскрипции, таких как *MYC*, *PAX2* и *WT1* (рис. 1). Ингибирование *EWS-WT1* с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA) при сохранении экспрессии *EWSR1* дикого типа и *WT1* останавливает пролиферацию клеток культуры и изменяет их морфологию [22, 24].

Эта мощная активация роста срабатывает преимущественно у мужчин. Анализ транскриптома *EWS-WT1* методом обогащения набора генов по функциональной принадлежности (FGSEA) показал, что aberrантный белок подавляет сигнализацию эстрогенов и усиливает зависимость от андрогенов. Биоинформатический анализ экспрессии 1500 генов из 89 образцов ДМКО продемонстрировал тесную транскриптомную кластеризацию большинства из них в кластере андрогенового сигналинга, определяемом Киотской энциклопедией генов и геномов (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG).

При этом профиль экспрессии генов ДМКО ближе к профилю экспрессии генов клеток рака предстательной железы, чем других сарком. Кроме того, по сравнению с саркомами иных подтипов (хондросаркомами, высокодифференцированными ЛС, дедифференцированными ЛС и остеосаркомами) в клетках ДМКО количество AP намного выше [25].

Анализ экспрессии генов и иммунопреципитация хроматина с последующим секвенированием ДНК (ChIP-seq) показали, что AP в случае ДМКО изменяют в клетке важные эпигенетические программы, поскольку они взаимодействуют с ДНК в новых специфичных для данной патологии сайтах, связанных с ключевыми факторами канцерогенеза, в том числе *WT1* и *FOXF1*, а также с сайтами энхансеров, которые регулируют активность сигнального пути Wnt, ассоциированного

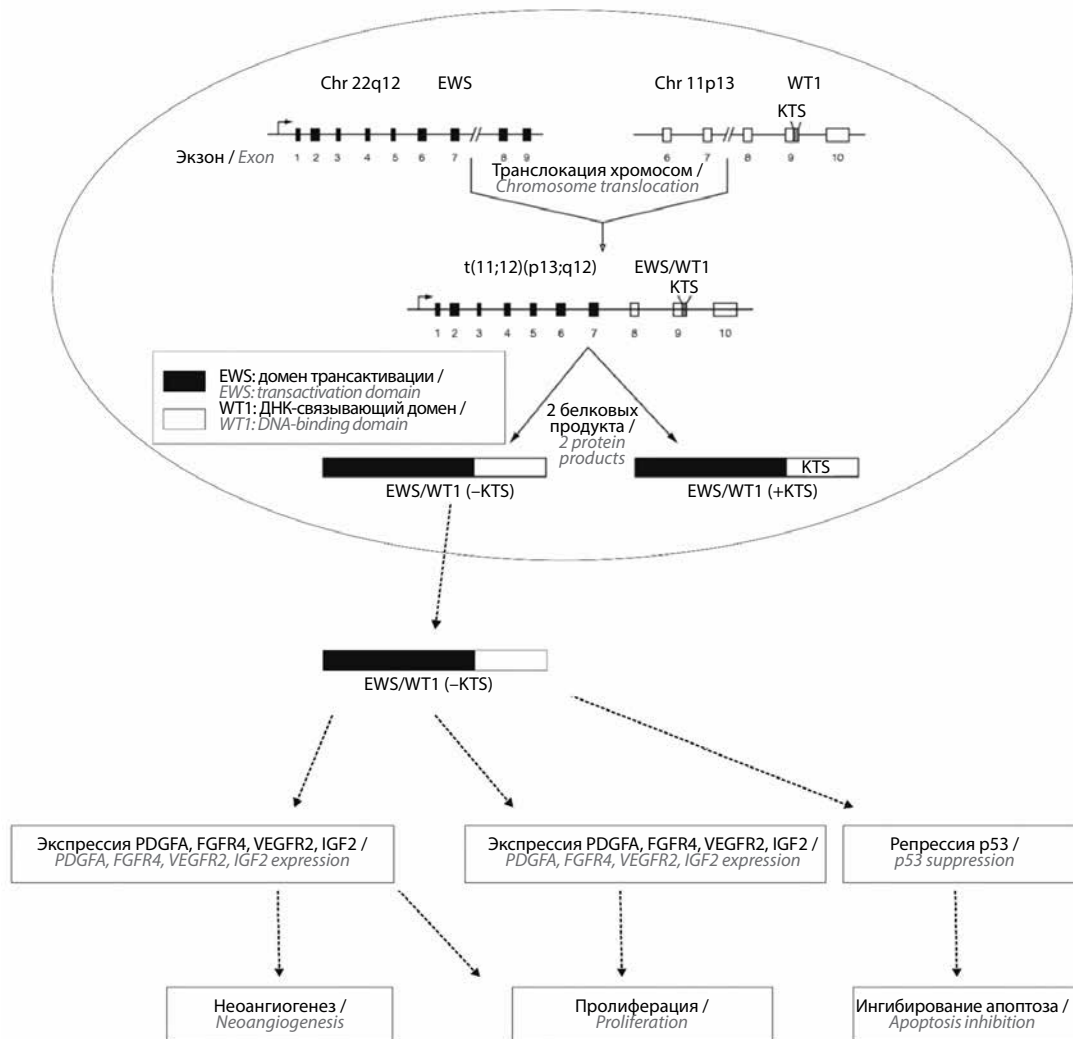


Рис. 1. Механизмы действия химерного белка EWS-WT1 при десмопластических мелкокруглоклеточных опухолях [22]. PDGFRα – тромбоцитарный фактор роста α; IGF1R – инсулиноподобный фактор роста 1; FGFR4 – рецептор фактора роста фибробластов 4; VEGFR2 – рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; IGF2 – инсулиноподобный фактор роста 2

Fig. 1. Mechanisms of action of chimeric protein EWS-WT1 in desmoplastic small round cell tumors [22]. PDGFRα – platelet-derived growth factor receptor α; IGF1R – insulin-like growth factor 1; FGFR4 – fibroblast growth factor receptor 4; VEGFR2 – vascular endothelial growth factor receptor 2; IGF2 – insulin-like growth factor 2

с дифференцировкой нейронов и эмбриональным развитием органов [23].

В дальнейшем было показано, что антиандрогеновый препарат энзалутамид блокирует *in vitro* пролиферацию клеток ДМКО, вызванную 5α-дигидротестостероном, который резко повышает экспрессию AP. Следует отметить, что антинеопластическое действие данного лекарственного средства проявляется путем предотвращения связывания лиганда андрогенов с AP, ингибирования перемещения этих рецепторов в ядро и изменения их аффинности к ДНК, но не путем снижения количества AP. Еще более сильным ингибирующим действием на ДМКО обладает новый антагонист AP – антисмысловый олигонуклеотид IONIS 560131 (AZD5312). Он ин-

гибирует рост ксенотрансплантатов ДМКО: после первых 2 мес сопоставимого ингибирования роста саркомы обоими препаратами у мышей, получавших энзалутамид, рост опухолей ускорился, в то время как у получавших 25–50 мг/кг IONIS 560131 наблюдалась продолжительная остановка увеличения размеров новообразований. На основании этих данных препараты, предназначенные для терапии рака предстательной железы, рекомендованы для лечения ДМКО. Уже первые клинические испытания показали, что комбинированная блокада андрогенов люпроном (ингибитором секреции гонадотропина) и нестероидным ингибитором AP бикалутамидом вызвала улучшение у 50 % пациентов с AP+-опухолью [23]. В соответствии с эти-

ми и другими результатами ДМКО, возможно, будет причислена к AP-зависимым опухолям наряду с раком простаты.

Рабдомиосаркомы. Рабдомиосаркома (РМС) — наиболее часто встречающаяся саркома мягких тканей у детей. У взрослых она возникает редко, но при этом чаще метастазирует и протекает более злокачественно: 5-летняя выживаемость составляет не более 27 % против 61 % у детей [26].

Тот факт, что у мужчин РМС возникает чаще, чем у женщин, послужил основой для изучения роли андрогенов в патогенезе данного заболевания и поисков на этой основе терапевтических таргетных точек. По морфологическим признакам и патогенезу различают 2 основных подтипа РМС: альвеолярный и эмбриональный. Более редкими являются полиморфный и веретенклеточный склерозирующий варианты. В отличие от других подтипов клетки альвеолярной РМС в большинстве случаев содержат одну из хромосомных транслокаций — $t(2;13)$ или $t(1;13)$, при которых происходит слияние гена *PAX3* или *PAX7* с *FOXO1* и образуется онкогенный химерный белок *PAX-FOXO1*. В опухолях без хромосомных транслокаций обнаруживаются другие онкогенные факторы в виде мутаций, изменения числа копий хромосомных сегментов, приводящих к нарушению процессов апоптоза, пролиферации, дифференцировки и эпигенетического гомеостаза [27].

Промотирующим фактором, во многом определяющим патогенез РМС и их преимущественное возникновение у особей мужского пола, является тестостерон, с которым связаны эмбриогенез и постнатальный рост поперечнополосатых мышц [28, 29].

Физиологические уровни тестостерона в сыворотке мальчиков и мужчин составляют 8,75–35 нМ, у девочек и женщин — 0,6–2,5 нМ. В то же время концентрации, необходимые для активации AP, не превышают 1–10 нМ [30].

В процессе эмбриогенеза тестостерон способствует миогенной дифференцировке мезенхимальных плюрипотентных клеток, превращающихся либо в клетки-сателлиты и миоциты, либо в преадипоциты и адипоциты. В мужском организме AP-рецепторы, взаимодействуя с тестостероном, направляют дифференцировку в сторону миогенеза и ингибируют адипогенез. Из этих же клеток-предшественников, несущих драйверные мутации, хромосомные aberrации или перманентные эпигенетические изменения, развиваются РМС. Действие тестостерона на нормальные и опухолевые клетки осуществляется несколькими путями, главным образом через взаимодействие с AP [31]. Помимо этого, связанный AP взаимодействует с доменом SH3 тирозинкиназы c-Src, активирует путь MAPK и влияет на AP-опосредованную транскрипцию путем фосфорилирования коактиватор-рецепторных комплексов, которые могут усиливать или подавлять действие AP на транскрипцию.

Показано, что длительное культивирование клеток РМС с тестостероном значительно стимулирует экспрессию AP и увеличивает чувствительность клеток к пролиферативному действию тестостерона. Кроме того, при этом повышаются клоногенность и радиорезистентность. Возможно, с этим связано более злокачественное течение РМС у взрослых мужчин, у которых постоянно поддерживается более высокий уровень тестостерона, чем у неполовозрелых мальчиков. Поэтому пациентам с РМС следует избегать любой андрогенной нагрузки в связи с повышением риска развития рецидива. В целом действие андрогенов, не являясь иницирующим фактором возникновения РМС, поддерживает и усиливает злокачественный потенциал ее клеток [32, 33].

Гормоны гипофиза также участвуют в патогенезе и прогрессировании РМС. В образцах удаленных опухолей и клетках культур РМС человека экспрессируются рецепторы фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Клетки этих линий реагируют на стимуляцию гормонами гипофиза усиленной пролиферацией, изменением клеточной адгезии и фосфорилированием MAPKp42/44 и AKT [34]. Все это дает основание для дальнейшего поиска путей терапевтического воздействия на сигналинг андрогенов и половых гормонов гипофиза.

Лейомиосаркома. Лейомиосаркома (ЛМС) — мезодермальная опухоль, развивающаяся из предшественников клеток гладких мышц. Наиболее часто она локализуется в конечностях, брюшной полости и матке. Лейомиосаркома характеризуется агрессивным течением и склонностью к многократному рецидивированию. Ее лечение значительно труднее, чем карциномы матки. Несмотря на сочетание радикальных хирургических методов с адъювантной химиотерапией, 5-летняя общая выживаемость не превышает 50 % при выявлении на ранних стадиях и 15 % — на поздних.

Полногеномное секвенирование (WGS) ксенографтов ЛМС показало, что основные соматические мутации происходят в генах *TP53*, *ATR*, *PTEN* и *MEN1*. Наблюдаются также увеличение числа копий последовательностей ДНК, амплификация и/или утрата гетерозиготности. Характерно образование химерных генов в результате слияния опухолевых супрессоров или онкогенов. В большинстве случаев это происходит с генами *RBI*, *TP53* и *ATR/DAXX* и является следствием хромоплексии и/или хромотрипсиса. У мышей с такими изменениями в ксенографтах хороший лечебный эффект достигался с помощью монотерапии олапарибом или копанлисибом, что дает основание для использования препаратов, нацеленных на PARP, PIK3CA и C-MYC/BET у больных с таким генетическим ландшафтом опухоли [35].

Свойства ЛМС обычно сравнивают со свойствами доброкачественных лейомиом матки (ЛМ), которые

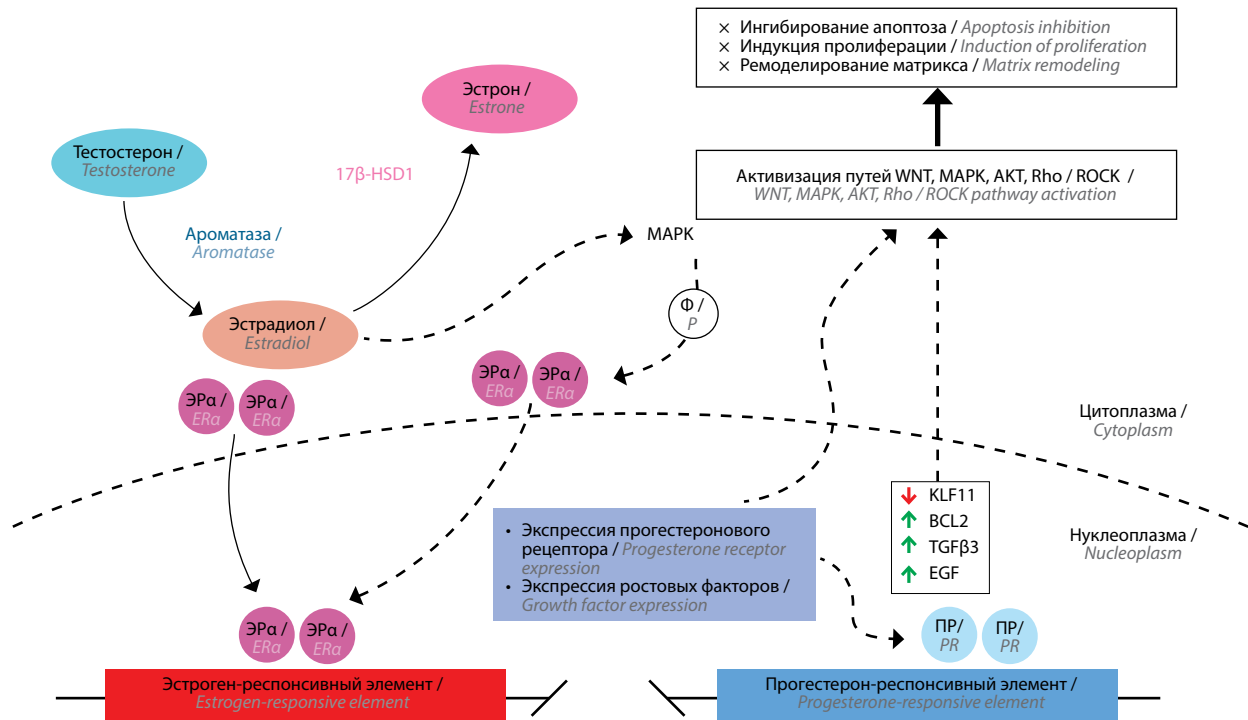


Рис. 2. Механизмы активации и функционирования рецепторов эстрогена α (ЭРα) и прогестерона (ПР) в клетках лейомиомы матки. 17-β-гидроксистероиддегидрогеназа 1 (17β-HSD1) – фермент, осуществляющий метаболизм эстрона в эстрадиол [40]. TGF-β3 – трансформирующий фактор роста β-3; EGF – эпидермальный фактор роста

Fig. 2. Mechanisms of activation and functioning of estrogen receptor α (ERα) and progesterone receptor (PR) in uterine leiomyomata cells. 17-β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 (17β-HSD1) – enzyme mediating metabolism of estrone into estradiol [40]. TGF-β3 – transforming growth factor β-3; EGF – epidermal growth factor; P – phosphorylation

возникают почти у 25 % взрослых женщин, но озлокачиваются менее чем в 1 % случаев. С точки зрения механизмов двухстадийного канцерогенеза это выглядит как пример промоции без стадии инициации. Если учесть, что на таком оптимальном пролиферативном фоне злокачественный рост происходит столь же редко, как и в случае трансформации нормальных стволовых лейомиоцитов, в данном случае совпадение промоции с факторами инициации, возможно, носит случайный характер [36].

В возникновении ЛМ большую роль играют как соматические, так и наследственные факторы. Об этом говорит то, что у однояйцевых близнецов вероятность совпадения заболевания ЛМ гораздо выше, чем у двойняшек или просто у родных сестер. По сравнению с нормальной тканью тела матки в ЛМ изменена экспрессия ряда генов (*ODFC3*, *BETIL*, *RIC8A*, *SIRT3*, *SLK*, *OBFC1*, *TNRC6B*, *FASN* и *HMG2A*), однако играют ли они роль в генезе миом, и если да, то по какому механизму, пока остается неясным. В то же время для них нехарактерно наличие мутаций, часто обнаруживаемых в ЛМС (*TP53*, *RBI* и *PTEN*) [37, 38].

Клинические наблюдения указывают на роль ЭР и ПР в патогенезе ЛМ, поскольку раннее менархе, во время которого на неокончательно сформированный организм начинает действовать высокий уровень половых гормонов, ассоциировано с повышенным риском возникновения ЛМ. Это может быть связано с тем, что ЭР усиливают пролиферацию и immortalization через пути Wnt/β-катенин и MAPK-РКС, а также стимулируют ангиогенез, воздействуя на PDGF [39, 40]. Прогестерон, рецепторы которого стимулируются также и эстрогенами, вызывает экспрессию генов, ассоциированных с пролиферацией, выживанием клеток, таких как семейство BCL-2, и активирует пути АКТ и MEK1/2, Rho/Rock и аномальную продукцию внеклеточного матрикса [41–43] (рис. 2).

Поскольку ЛМ гормонально зависимы, логично было сопоставить экспрессию рецепторов половых гормонов в доброкачественной опухоли с ее злокачественным аналогом. В одном из ранних исследований было показано, что экспрессия ЭР и ПР в ЛМС ниже по сравнению с ЛМ примерно в 2 раза: в случае ЭР – 40 % против 78 %, в случае ПР – 38 % против 88 %.

Андрогеновый рецептор экспрессировался в доброкачественных и злокачественных новообразованиях примерно одинаково (40 % против 32 %). С поправкой на стадию заболевания экспрессия ПР и АР коррелировала с низким риском развития рецидива [44]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, подтвердивших корреляцию экспрессии АР и ПР с более успешным лечением ЛМС, если опухоль не выходила за пределы матки [45]. Экспрессия АР в исследовании М.Н. Ваек и соавт. коррелировала со 100 % 5-летней выживаемостью пациенток, в то время как при ее отсутствии выжили к этому времени только 50 % больных. Коэкспрессия ЭР и/или ПР с АР также связана со значительно лучшими показателями 5-летней выживаемости, чем у пациенток с опухолями, не экспрессировавшими АР. Предполагается, что в случае ЛМС, также как и в случае эпителиальных опухолей матки, экспрессия этого рецептора может быть прогностическим маркером независимо от ЭР и ПР [46].

По-видимому, сохранение рецепторов половых гормонов в клетках ЛМС свидетельствует о меньшей степени их дедифференцировки и сохранении некоторой зависимости от гормонального статуса организма.

Саркомы, связанные с синдромом DICER1. В то же время существует одна из разновидностей мягкотканых сарком, которая поражает значительно чаще женщин. Эти опухоли развиваются в случае герминального синдрома DICER1, при котором инактивирован один из аллелей гена данной эндорибонуклеазы, расщепляющей молекулы-предшественники до зрелых микроРНК, которые затем гибридируются с целевыми матричными РНК (мРНК), что приводит к посттранскрипционному нокдауну ряда генов, в том числе супрессоров опухолевого роста. Синдром реализуется в случае соматической мутации 2-го аллеля. Поражаются преимущественно женщины в возрасте до 30 лет. Саркомы у таких больных локализуются в основном в области гениталий, которые развиваются из мюллерова протока, регрессирующего у мужчин вскоре после его образования под влиянием антимюллерова гормона, вырабатываемого клетками Сертоли семенников. Кроме того, у лиц с синдромом DICER1 развиваются и другие саркомы мягких тканей: анапластические саркомы почек, эмбриональные рабдомиосаркомы шейки матки, внутричерепные веретеноклеточные саркомы и др. У мужчин DICER1-зависимые опухоли представлены в основном паратестикулярными саркомами [47–49].

Остеосаркомы. Гомеостаз костной ткани осуществляется двумя типами клеток: остеобластами, которые происходят из клеток мезенхимы, и остеокластами, происходящими из клеток гемопоэза. Первые ответственны за отложение нового костного матрикса и его минерализацию, вторые резорбируют минерализованный матрикс старой костной ткани в процессе ее об-

новления. Дифференцировка плюрипотентных мезенхимальных предшественников до остеобластов зависит от последовательной экспрессии двух ключевых факторов транскрипции — RUNX2 и OSX1. Их экспрессию стимулируют гликопротеины семейства Wnt через мембранные рецепторы Frizzled и их корецепторы. Стероидные гормоны играют большую роль как в эмбриогенезе, так и в физиологии костной ткани. Их рецепторы обнаруживаются во всех типах клеток по ходу дифференцировки мезенхимальных и миелоидных предшественников до остеобластов и остеокластов.

Из гормональных факторов в генезе костной ткани основную роль, особенно у женщин, играют эстрогены, которые связываются с ЭР и участвуют в двух основных процессах остеогенеза: стимуляции пролиферации остеобластов и ингибирования дифференцировки остеокластов. Меньшее значение в женском организме имеют рецепторы к прогестерону, тестостерону и слабым андрогенам надпочечников — дегидроэпиандростерону, сульфату дегидроэпиандростерона и андростендиону. Прогестерон стимулирует остеобласты, образующие костную ткань, и тормозит ее резорбцию. Тестостерон в мужском организме способствует увеличению костной массы и стабилизирует в ней обменные процессы. В результате нокдауна АР ингибируются гены остеобластов *Colla1* и *Bglap*, с которыми связаны соответственно синтез цепи 1- α коллагена I и остеокальцина. В остеокластах отключаются активирующая их цитокиновая система RANKL/RANK/OPG и экспрессия катепсина К, осуществляющая деградацию внеклеточного матрикса при физиологической резорбции костной ткани, что приводит к повышенной ломкости губчатых костей. В целом это свидетельствует о существенной роли АР-сигналинга в поддержании гомеостаза костной ткани [50, 51].

Данные о наличии стероидных рецепторов в клетках остеосарком противоречивы. В частности, в одном исследовании в саркомах костей черепа они были обнаружены только у 2 пациентов из 21. Опухоли этой локализации имели в основном остеобластное строение с показателем пролиферации до 86 % и поражали в 2 раза чаще молодых женщин по сравнению с мужчинами [52].

В другом исследовании, в которое вошли 28 пациентов, наоборот, ЭР β и ПР обнаружены в опухолях у 23 и 24 больных соответственно, АР — у 8, а ЭР α и ароматаза не были найдены ни у одного больного [53]. С индексом мечения ЭР β , указывающим на содержание рецептора, коррелировал уровень экспрессии ядерного белка Ki-67, который отражает пролиферативную и метастатическую активность опухоли, но эти параметры не во всех случаях были связаны с плохим прогнозом и наличием легочных метастазов [53]. В то же время в культуре остеосаркомы человека MG-63, которая экспрессирует все стероидные рецепторы, пролифе-

рация клеток значительно стимулировалась эстрадиолом, прогестероном и 5- α -дигидротестостероном (ДГТ), а блокаторы ЭР, ПР и АР ее ингибировали. По-видимому, фенотипическое проявление эффекта стероидов через рецепторы половых гормонов ассоциировано со многими параметрами, и в связи с этим оно не всегда однозначно влияет на патогенез данного вида сарком [53]. Исследования последних лет показывают, что различные эстрогеновые рецепторы по-разному воздействуют на клетки злокачественных опухолей. В частности, было продемонстрировано, что, в отличие от ЭРа, ЭР β является супрессором опухолевого роста, поскольку принимает участие в регуляции апоптоза и аутофагии. В клетках рака простаты ЭР β способствовал апоптозу, ингибировал пролиферацию клеток, инвазию, метастазирование и эпителиально-мезенхимальный переход [54].

В культуре клеток рака яичников агонисты ЭР β значительно уменьшали их пролиферативный пул. При этом максимальным эффектом обладал ликвиритигенин — флавоноид из корня солодки. В свою очередь, нокдаун ЭР β с помощью специфической siRNA в 2 раза увеличивал прирост клеточной массы. Анализ транскриптома выявил набор генов, регулируемых агонистами ЭР β , в числе которых *PTCH2*, белок которого участвует в передаче сигнала Hedgehog, играющего важную роль в процессах эмбрионального развития и неопластической трансформации. Помимо этого, активация ЭР β усиливала эффект цисплатина и паклитаксела [55, 56]. В клетках злокачественной плевральной мезотелиомы ЭР β также функционировал как опухолевый супрессор, а его активация повышала противоопухолевый эффект цисплатина [57].

Хотя молекулярные механизмы супрессорного действия ЭР β нуждаются в дальнейшем исследовании, уже известно, что он участвует в регуляции экспрессии IAP, BAX, каспазы-3 и PARP, а также действует на путь NF- κ B/BCL-2 (NF- κ B — транскрипционный ядерный фактор каппа В). Кроме того, ЭР β влияет на экспрессию связанных с аутофагией маркеров LC3-I/LC3-II и p62 и может индуцировать аутофагию в опухолях путем ингибирования пути PI3K/AKT/mTOR и активации пути AMPK. Такими же путями ЭР β оказывает антипролиферативное действие на клетки остеосаркомы [58].

Отрицательную роль в патогенезе остеосарком играют связанные с эстрогеном орфанные ядерные рецепторы (ЭСР α), которые влияют на патогенез различных опухолей, стимулируя клеточную миграцию. В частности, показано, что гиперэкспрессия ЭСР α в ксенотрансплантатах карциномы молочной железы стимулирует метастазирование, а в клетках остеосаркомы человека MG-63 и HOS активирует индуцированный трансформирующим фактором роста β (TGF- β) эпителиально-мезенхимальный переход путем снижения экспрессии E-кадгерина и повышения уровня вимен-

тина. В свою очередь, повышение содержания TGF- β в культуральной среде значительно увеличивает экспрессию и ядерную транслокацию ЭСР α , но не оказывает влияния на экспрессию других рецепторов — ЭР α , ЭР β или ЭСР γ . Поскольку нокдаун ЭСР α ингибировал показатели эпителиально-мезенхимального перехода, предлагается использовать сигнальные пути ЭСР α /Snail в качестве мишеней предотвращения метастазирования клеток остеосаркомы [59].

Хондросаркомы. Пролиферация и дифференцировка хондроцитов в эпифизарной пластинке длинных костей является механизмом продольного роста скелета. В этом процессе как у женщин, так и у мужчин основную роль играют эстрогены. В период полового созревания и во взрослом состоянии они оказывают анаболическое действие на остеобласты и апоптотическое — на остеокласты, увеличивая минерализацию кости. У мужчин с синдромом нечувствительности к эстрогенам вследствие гомозиготной мутации в гене, кодирующем белок рецептора ЭР β , не происходило полного созревания эпифиза, и рост костей продолжался в зрелом возрасте. При высоком росте у них развивался тяжелый остеопороз в результате нарушения минерализации костной ткани. Аналогичные изменения происходят и при нарушении экспрессии ароматазы вследствие полиморфизма гена *CYP19*. Как известно, у мужчин лишь 15–20 % циркулирующих эстрогенов вырабатываются семенниками, а 80–85 % образуются в результате ароматизации тестостерона и андростендиона клетками различных тканей, в том числе костной. В противоположность этому значительно меньшие последствия имеет полная нечувствительность к андрогенам. В частности, у женщин с ХУ она заключается лишь в небольшом снижении плотности костной ткани [60, 61].

Эти данные послужили основой для многочисленных исследований, посвященных роли половых гормонов и их рецепторов в патогенезе злокачественных опухолей хрящевого матрикса. Хондросаркомы различных подвидов локализуются как в костном мозге, так и на поверхности кости. Их доброкачественным аналогом являются энхондромы. В зависимости от используемых методов определения РЭ и ароматазы данные существенно различаются. Определение иммуногистохимическим методом экспрессии ЭР α и ЭР β в этих двух типах хрящевых опухолей показало, что оба рецептора могут экспрессироваться с одинаковой частотой как в доброкачественных, так и в злокачественных новообразованиях. В исследовании с участием 37 пациентов выявлена экспрессия ЭР α в 61 % хондросарком и 60 % энхондром. При этом в хондросаркомах малой злокачественности ЭР α экспрессировался чаще, чем в дедифференцированных высокозлокачественных миксоидных хондросаркомах. Злокачественные и доброкачественные опухоли экспрессировали ЭР β с оди-

наковой частотой: ЭРβ-положительными были 89 % хондросарком и 83 % энхондром. Так же как и в случае с ЭРα, менее злокачественные хондросаркомы экспрессировали ЭРβ чаще, чем дедифференцированные миксоидные варианты этой опухоли [62].

В то же время в других работах 100 % протестированных хондросарком экспрессировали мРНК ароматазы и ЭР с переносом последних в ядро. На этом материале было показано, что в процессе культивирования клеток хондросарком данные характеристики могут изменяться и клетки, ранее чувствительные к гормональным воздействиям, становятся резистентными. Так, в ранних работах группы А.М. Cleton-Jansen и соавт. (2005) пролиферация клеток хондросарком стимулировалась эстрогеном или андростендионом и подавлялась ингибитором ароматазы эксеместаном. На основе этих данных в схемах терапии хондросарком предлагалось использовать таргетные антиэстрогеновые препараты, которые применяются при лечении рака молочной железы. Спустя некоторое время такие свойства культур были утрачены, а предпринятая на основе старых результатов терапия ингибиторами эстрогенов оказалась безуспешной [61, 63].

Также для терапии хондросарком было предложено использовать 2-метоксистеррадиол (2МЭ) — естественный метаболит 17β-эстрадиола, катехолэстрадиолов и метоксистеррадиолов, который индуцирует апоптоз в клетках культур многих типов опухолей. На культуру клеток хондросаркомы 2МЭ оказал выраженное токсическое действие, намного превышавшее действие на клетки нормального хряща. В клетках саркомы снижалась экспрессия p53, но повышалась экспрессия цитохрома C, каспазы-3, белков Вах и соотношение Вах/Bcl-2. По-видимому, этот агент обладает механизмом действия, не связанным с ЭР, так как его сродство к ним не превышает 0,008 % аффинности эстрадиола, а токсичность для клеток эстрогензависимых и эстрогеннезависимых опухолей одинакова [64, 65]. В целом вопрос о гормональной/антигормональной терапии хондросарком пока остается открытым.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) и доброкачественные ЛМ развиваются в подслизистом гладкомышечном слое желудка и кишечника и являются наиболее распространенными мезенхимальными новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Данные новообразования происходят из клеток Кахаля—Ретциуса и характеризуются активирующими мутациями рецепторных тирозинкиназ c-KIT или PDGFRA. Эти злокачественные опухоли в 50–60 % случаев поражают желудок, в 20–30 % — тонкий кишечник, в 5 % — толстый кишечник, в 5 % — пищевод. Доброкачественные новообразования этих локализаций встречаются в 100 раз чаще, чем злокачественные. В группу доброкачественных входят вис-

церальные липомы, ЛМ и гемангиомы, а также редкие гломусные опухоли и плексиформные фибромиксомы [66, 67].

Корреляция между патогенезом эпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта и статусом рецепторов половых гормонов изучена лучше мезенхимальных опухолей той же локализации. Заболеваемость раком пищевода у женщин значительно ниже, чем у мужчин, а заместительная гормональная терапия приводит к снижению риска аденокарцином этой локализации [68, 69].

Аналогичные данные получены и для рака желудка, который поражает мужчин в 2 раза чаще, чем женщин, и при котором заместительная терапия эстрогенами снижает риск заболевания, в то время как ингибитор ЭР тамоксифен его повышает. Защитная роль эстрогенов в отношении рака толстого кишечника также упоминается в ряде обширных эпидемиологических исследований [70–72].

Опухоли мезенхимального происхождения у мужчин возникают несколько чаще, чем у женщин, хотя эти различия выражены меньше, чем в случае эпителиальных опухолей. В России данное соотношение примерно такое же, как и в других странах, и колеблется в пределах 3 : 2. При этом отмечается, что у женщин, так же как и в случае других мягкотканых сарком, лечение более эффективно и показатели выживаемости выше, чем у мужчин [73, 74]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли не экспрессируют ЭР, как и ЛМ, которые этим отличаются от гладкомышечных доброкачественных опухолей матки [75, 76].

На фоне полного отсутствия экспрессии ЭР в некоторых случаях в клетках ГИСО экспрессируются ПР и АР. При этом АР+-вариант коррелирует с более благоприятным течением заболевания. Следует отметить, что в отношении сарком мягких тканей, не относящихся к ГИСО, наличие ЭР в опухолях у женщин указывает на значительно лучшие показатели выживаемости по сравнению с опухолями без экспрессии ЭР, а наличие ПР у мужчин прогнозирует обратное. Среди четырех возможных профилей вариант коэкспрессии ЭР-/ПР+ в этом смысле наименее благоприятен [23, 77].

В целом варианты гормональной зависимости и причины независимости от гормонов ГИСО нуждаются в дальнейшем изучении на уровне новых возможностей молекулярно-генетической методологии.

Обсуждение

Злокачественные опухоли эпителиального происхождения поражают мужчин в среднем в 1,5 раза чаще, чем женщин, и почти в 2 раза чаще являются непосредственной причиной их смерти [1]. Большинство злокачественных новообразований мезенхимального происхождения из органов, не относящихся к репродуктивной системе, также возникают чаще у мужчин,

чем у женщин. При этом дополнительным фактором риска является возраст [3, 4].

Анализ приведенных данных позволяет выделить ряд особенностей участия гормонального фактора в патогенезе сарком. Экспрессия рецепторов половых гормонов в клетках большинства этих опухолей, как и чувствительность к их сигналингу, значительно чаще обнаруживается на ранних этапах развития новообразования и утрачивается в ходе прогрессии. К тому же в патогенезе некоторых мезенхимальных опухолей, в частности остеосарком и мезотелиом плевры, экспрессия AP и PR, а также ЭРβ коррелирует с лучшим прогнозом и большей эффективностью химиотерапии. В последнем случае это может зависеть от участия ЭРβ в индукции апоптоза и аутофагии. Связанные с эстрогеном орфанные ядерные рецепторы и экспрессия ЭРа играют отрицательную роль, поскольку стимулируют эпителиально-мезенхимальный переход, клеточную миграцию и, соответственно, метастазирование. В то же время в клетках других опухолей, например хондросарком, все рецепторы половых гормонов экспрессируются примерно одинаково как в злокачественном, так и в доброкачественном (в энхондромах) варианте, и их экспрессия не имеет прогностической ценности. Такое различие между остеогенными и хрящевыми саркомами тем более странно, что в процессах нормального роста и дифференцировки кости и хряща половые гормоны, в частности эстрогены, играют одну из главных ролей.

Таким образом, факт половых различий в частоте возникновения и патогенезе сарком не может быть объяснен только влиянием половых гормонов. По-видимому, их действие выступает только одним из факторов, влияющим на преимущественное поражение мужского пола. В первую очередь это может быть связано с тем, что прочность генетической конструкции женского организма существенно выше мужского по многим параметрам. Это обусловлено тем, что в женских клетках присутствуют 2 X-хромосомы, каждая из которых содержит на порядок больше генов, чем Y-хромосома: примерно 800–1000 генов против 86. Хотя одна из X-хромосом и инактивируется в процессе транскрипционного сайленсинга, некоторые ее гены избегают инактивации. В результате у женщин удвоен комплект ряда активных генов, в числе которых есть как известные, так и пока неизвестные супрессоры злокачественного роста. Их суммарная экспрессия у женщин гораздо выше, чем у мужчин, поскольку паралоги данных генов на Y-хромосоме малоактивны [78–81].

При анализе соматических мутаций более чем в 4000 сарком выяснилось, что у мужчин из общего числа X-связанных генов минимум 6 намного чаще утрачивают функции в результате мутаций, чем у женщин. В их числе *ATRX*, участвующий в метилировании ДНК и влияющий на экспрессию многих генов,

KDM5C, необходимый для регуляции транскрипции и ремоделирования хроматина, *KDM6A*, кодирующий оксидоредуктазу, также связанную с регуляцией хроматина, *CNKS2*, играющий роль в развитии контактов нейронов, *MAGEC3*, связанный с ранним возникновением рака яичников, и бокс-хеликаза *DDX3X*, участвующая во многих процессах. В числе генов, избегающих инактивации, находятся и те, которые кодируют микроРНК, например X-связанный кластер *miR-221-223*, контролирующий белок-супрессор *p27Kip1/CDKN1B*, а также другие гены, влияющие на канцерогенез: *p27*, *PTEN*, *CCND2*, *CDK6*, *ERBB3*, *ARHI* [81].

Очевидно, что биаллельная экспрессия генов, препятствующих канцерогенезу, у женщин компенсирует мутации одного из них, что при рецессивном варианте не влияет на полноценное функционирование второго гена и является важным фактором в половом диморфизме саркомогенеза.

Мезенхимальные злокачественные опухоли даже в случае их возникновения в гормонально-зависимых органах меньше реагируют на эндокринные сигналы и менее чувствительны к гормональной терапии, чем эпителиальные. Если при раке эндометрия антигормоны (прогестины, селективные модуляторы ЭР типа тамоксифена, ингибиторы ароматазы и агонисты гонадотропин-рилизинга) успешно используются как самостоятельный метод лечения, то при саркоме матки эти препараты действуют гораздо слабее и никогда не применяются в виде монотерапии. Провести аналогичное сопоставление в отношении других гормонально-зависимых органов, молочной железы и простаты, не представилось возможным из-за крайне редкого возникновения сарком в этих органах и отсутствия данных о применении гормонов при их лечении.

В то же время известны варианты сарком, когда опухоль, возникшая в ткани, не относящейся к половой системе, в частности исходящая из клеток париетальной брюшины, проявляет высокую чувствительность к гормональной терапии. Это десмопластическая мелкокруглоклеточная саркома, aberrantный белок которой — продукт химерного гена *EWS-WT1* — подавляет сигнализацию эстрогенов и усиливает пролиферативный сигналинг андрогенов. Агрессивный рост этой высокозлокачественной опухоли блокируется антиандрогенами, применяемыми для лечения рака простаты. Их клиническое применение при данной патологии разрешено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [23].

Возможность наличия таких редких вариантов среди других, не изученных в этом плане сарком, следует принимать во внимание при тестировании чувствительности опухолей к лекарственным препаратам, особенно в случае наличия в их клетках типичных хромосомных перестроек.

Заключение

В целом в многофакторном процессе саркомогенеза и при терапии мезенхимальных опухолей влияние половых факторов значительно варьирует как по величине, так и по направленности, но в отдельных случаях их роль может быть решающей. Пока не существует алгоритмов, которые могли бы предсказать чувствительность конкретной опухоли к гормональным факторам,

поэтому для персонализации лечебного процесса при решении вопроса о включении гормональной терапии в терапевтический протокол необходимо в каждом отдельном случае тестировать опухолевую ткань из операционного материала в виде клеточной культуры на чувствительность к агонистам/антагонистам гормональных рецепторов по отдельности или в сочетании с химиотерапевтическими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haupt S., Caramia F., Klein S.L. et al. Sex disparities matter in cancer development and therapy. *Nat Rev Cancer* 2021;21(6):393–407. DOI: 10.1038/s41568-021-00348-y
- Jawad M.U., Zeitlinger L.N., Bewley A.F. et al. Head and neck cutaneous soft-tissue sarcoma demonstrate sex and racial/ethnic disparities in incidence and socioeconomic disparities in survival. *J Clin Med* 2022;11(18):5475. DOI: 10.3390/jcm11185475
- Rouhani P., Fletcher C.D., Devesa S.S., Toro J.R. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the US: an analysis of 12,114 cases. *Cancer* 2008;113(3):616–27. DOI: 10.1002/cncr.23571
- Zheng D., Trynda J., Williams C. et al. Sexual dimorphism in the incidence of human cancers. *BMC Cancer* 2019;19(1):684. DOI: 10.1186/s12885-019-5902-z
- Kallen M.E., Hornick J.L. The 2020 WHO classification: what's new in soft tissue tumor pathology? *Am J Surg Pathol* 2021;45(1):e1–23. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552
- Damerell V., Pepper M.S., Prince S. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):246. DOI: 10.1038/s41392-021-00647-8
- Rodríguez R., Tornin J., Suarez C. et al. Expression of FUS-CHOP fusion protein in immortalized/transformed human mesenchymal stem cells drives mixoid liposarcoma formation. *Stem Cells* 2013;31(10):2061–72. DOI: 10.1002/stem.1472
- Töhönen V., Ritzén E.M., Nordqvist K., Wedell A. Male sex determination and prenatal differentiation of the testis. *Endocr Dev* 2003;5:1–23. DOI: 10.1159/000069299
- McKeown M. Sex determination and differentiation. *Dev Genet* 1994;15(3):201–4. DOI: 10.1002/dvg.1020150302
- Chen P., Li B., Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:839005. DOI: 10.3389/fendo.2022.839005
- Jansen J., Greither T., Behre H.M. Androgen-regulated microRNAs (androMiRs) as novel players in adipogenesis. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5767. DOI: 10.3390/ijms20225767
- Bulun S.E., Chen D., Moy I. et al. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(2):83–9. DOI: 10.1016/j.tem.2011.10.003
- Ingram D.R., Dillon L.M., Lev D.C. et al. Estrogen receptor alpha and androgen receptor are commonly expressed in well-differentiated liposarcoma. *BMC Clin Pathol* 2014;14:42. DOI: 10.1186/1472-6890-14-42
- Schöffski P. Established and experimental systemic treatment options for advanced liposarcoma. *Oncol Res Treat* 2022;45(9):525–43. DOI: 10.1159/000524939
- Amer K.M., Congiusta D.V., Thomson J.E. et al. Epidemiology and survival of liposarcoma and its subtypes: a dual database analysis. *J Clin Orthop Trauma* 2020;11(Suppl 4):S479–84. DOI: 10.1016/j.jcot.2020.04.013
- Kasashima H., Yamasaki Y., Morimoto Y. et al. A case of retroperitoneal liposarcoma after delivery with expression of estrogen receptor: report of a case. *Int J Surg Case Rep* 2015;7C:99–103. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.01.002
- Kreicher K.L., Honda K.S., Kurlander D.E., Bordeaux J.S. Hormone receptor expression in patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6):1205–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.011
- Meng T., Shi X.H., Wu S.F. et al. Hormone receptors analysis in Chinese patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Surg Oncol* 2018;118(1):157–66. DOI: 10.1002/jso.25117
- Chen K.T., Kirkegaard D.D., Bocian J.J. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1980;46(2):368–71. DOI: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<368::aid-cncr2820460226>3.0.co;2-e
- Brentani M.M., Pacheco M.M., Oshima C.T. et al. Steroid receptors in breast angiosarcoma. *Cancer* 1983;51(11):2105–11. DOI: 10.1002/1097-0142(19830601)51:11<2105::aid-cncr2820511125>3.0.co;2-1
- Conti M., Morciano F., Rossati C. et al. Angiosarcoma of the breast: overview of current data and multimodal imaging findings. *J Imaging* 2023;9(5):94. DOI: 10.3390/jimaging9050094
- Mello C.A., Campos F.A.B., Santos T.G. et al. Desmoplastic small round cell tumor: a review of main molecular abnormalities and emerging therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13(3):498. DOI: 10.3390/cancers13030498
- Lamhamedi-Cherradi S.E., Maitituoheti M., Menegaz B.A. et al. The androgen receptor is a therapeutic target in desmoplastic small round cell sarcoma. *Nat Commun* 2022;13(1):3057. DOI: 10.1038/s41467-022-30710-z
- Gedminas J.M., Chasse M.H., McBairty M. et al. Desmoplastic small round cell tumor is dependent on the EWS-WT1 transcription factor. *Oncogenesis* 2020;9(4):41. DOI: 10.1038/s41389-020-0224-1
- Fine R.L., Shah S.S., Moulton T.A. et al. Androgen and c-Kit receptors in desmoplastic small round cell tumors resistant to chemotherapy: novel targets for therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59(4):429–37. DOI: 10.1007/s00280-006-0280-z
- Martin-Giacalone B.A., Weinstein P.A., Plon S.E., Lupo P.J. Pediatric rhabdomyosarcoma: epidemiology and genetic susceptibility. *J Clin Med* 2021;10(9):2028. DOI: 10.3390/jcm10092028
- Agaram N.P. Evolving classification of rhabdomyosarcoma. *Histopathology* 2022;80(1):98–108. DOI: 10.1111/his.14449
- Abreu A.P., Kaiser U.B. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(3):254–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00418-0
- Sultan I., Qaddoumi I., Yaser S. et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3391–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7483
- Burger H.G. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; (77 Suppl.) 4:S3–5. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)02985-0
- Jiang M., Ma Y., Chen C. et al. Androgen-responsive gene database: integrated knowledge on androgen-responsive genes. *Mol Endocrinol* 2009;23(11):1927–33. DOI: 10.1210/me.2009-0103
- Herbst K.L., Bhasin S. Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(3):271–7. DOI: 10.1097/00075197-200405000-00006
- Giannattasio S., Megiorni F., Di Nisio V. et al. Testosterone-mediated activation of androgenic signalling sustains in vitro the transformed

- and radioresistant phenotype of rhabdomyosarcoma cell lines. *J Endocrinol Invest* 2019;42(2):183–97. DOI: 10.1007/s40618-018-0900-6
34. Poniewierska-Baran A., Schneider G., Sun W. et al. Human rhabdomyosarcoma cells express functional pituitary and gonadal sex hormone receptors: therapeutic implications. *Int J Oncol* 2016;48(5):1815–24. DOI: 10.3892/ijo.2016.3439
 35. Choi J., Manzano A., Dong W. et al. Integrated mutational landscape analysis of uterine leiomyosarcomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(15):e2025182118. DOI: 10.1073/pnas.2025182118
 36. Luoto R., Kaprio J., Rutanen E.M. et al. Heritability and risk factors of uterine fibroids – the Finnish Twin Cohort study. *Maturitas* 2000;37(1):15–26. DOI: 10.1016/s0378-5122(00)00160-2
 37. Aissani B., Zhang K., Wiener H. Evaluation of GWAS candidate susceptibility loci for uterine leiomyoma in the multi-ethnic NIEHS uterine fibroid study. *Front Genet* 2015;6:241. DOI: 10.3389/fgene.2015.00241
 38. Gallagher C.S., Morton C.C. Genetic association studies in uterine fibroids: risk alleles presage the path to personalized therapies. *Semin Reprod Med* 2016;34(4):235–41. DOI: 10.1055/s-0036-1585401
 39. Zhou W., Wang G., Li B. et al. LncRNA APTR promotes uterine leiomyoma cell proliferation by targeting ER α to Activate the Wnt/ β -catenin pathway. *Front Oncol* 2021;11:536346. DOI: 10.3389/fonc.2021.536346
 40. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8483. DOI: 10.3390/ijms22168483
 41. Yin P., Lin Z., Cheng Y.H. et al. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4459–66. DOI: 10.1210/jc.2007-0725
 42. Hoekstra A.V., Sefton E.C., Berry E. et al. Progestins activate the AKT pathway in leiomyoma cells and promote survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1768–74. DOI: 10.1210/jc.2008-2093
 43. Cordeiro Mitchell C.N., Islam M.S., Afrin S. et al. Mechanical stiffness augments ligand-dependent progesterone receptor B activation via MEK 1/2 and Rho/ROCK-dependent signaling pathways in uterine fibroid cells. *Fertil Steril* 2021;116(1):255–65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.011
 44. Leitaio M.M., Soslow R.A., Nonaka D. et al. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer* 2004;101(6):1455–62. DOI: 10.1002/cncr.20521
 45. Leitaio M.M., Hensley M.L., Barakat R.R. et al. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):558–62. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.009
 46. Baek M.H., Park J.Y., Park Y. et al. Androgen receptor as a prognostic biomarker and therapeutic target in uterine leiomyosarcoma. *J Gynecol Oncol* 2018;29(3):e30. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e30
 47. Stewart D.R., Best A.F., Williams G.M. et al. Neoplasm risk among individuals with a pathogenic germline variant in DICER1. *J Clin Oncol* 2019;37(8):668–76. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.4678
 48. Apellaniz-Ruiz M., Cullinan N., Grant R. et al. DICER1 screening in 15 paediatric paratesticular sarcomas unveils an unusual DICER1-associated sarcoma. *J Pathol Clin Res* 2020;6(3):185–94. DOI: 10.1002/cjp2.164
 49. Thorner P.S., Chong A.S., Nadaf J. et al. PRAME protein expression in DICER1-related tumours. *J Pathol Clin Res* 2022;8(3):294–304. DOI: 10.1002/cjp2.264
 50. Almeida M., Laurent M.R., Dubois V. et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97(1):135–87. DOI: 10.1152/physrev.00033.2015
 51. Sinnesael M., Claessens F., Laurent M. et al. Androgen receptor (AR) in osteocytes is important for the maintenance of male skeletal integrity: evidence from targeted AR disruption in mouse osteocytes. *J Bone Miner Res* 2012;27(12):2535–43. DOI: 10.1002/jbmr.1713. PMID: 22836391
 52. Domínguez-Malagón H.R., González-Conde E., Cano-Valdez A.M. et al. Expression of hormonal receptors in osteosarcomas of the jaw bones: clinico-pathological analysis of 21 cases. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2014;19(1):e44–8. DOI: 10.4317/medoral.18729
 53. Dohi O., Hatori M., Suzuki T. et al. Sex steroid receptors expression and hormone-induced cell proliferation in human osteosarcoma. *Cancer Sci* 2008;99(3):518–23. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00673.x
 54. Warner M., Fan X., Strom A. et al. 25 years of ER β : a personal journey. *J Mol Endocrinol* 2021;68(1):R1–9. DOI: 10.1530/JME-21-0121
 55. Schüller-Toprak S., Moehle C., Skrzypczak M. et al. Effect of estrogen receptor β agonists on proliferation and gene expression of ovarian cancer cells. *BMC Cancer* 2017;17(1):319. DOI: 10.1186/s12885-017-3246-0
 56. Pinton G., Nilsson S., Moro L. Targeting estrogen receptor beta (ER β) for treatment of ovarian cancer: importance of KDM6B and SIRT1 for ER β expression and functionality. *Oncogenesis* 2018;7(2):15. DOI: 10.1038/s41389-018-0027-9
 57. Pinton G., Manente A.G., Daga A. et al. Agonist activation of estrogen receptor beta (ER β) sensitizes malignant pleural mesothelioma cells to cisplatin cytotoxicity. *Mol Cancer* 2014;13:227. DOI: 10.1186/1476-4598-13-227
 58. Yang Z.M., Yang M.F., Yu W., Tao H.M. Molecular mechanisms of estrogen receptor β -induced apoptosis and autophagy in tumors: implication for treating osteosarcoma. *J Int Med Res* 2019;47(10):4644–55. DOI: 10.1177/0300060519871373
 59. Chen Y., Zhang K., Li Y., He Q. Estrogen-related receptor α participates transforming growth factor- β (TGF- β) induced epithelial-mesenchymal transition of osteosarcoma cells. *Cell Adh Migr* 2017;11(4):338–46. DOI: 10.1080/19336918.2016.1221567
 60. Grumbach M.M. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl. 6):1439–55. DOI: 10.1515/jpem-2000-s619
 61. Cleton-Jansen A.M., van Beerendonk H.M., Baelde H.J. et al. Estrogen signaling is active in cartilaginous tumors: implications for antiestrogen therapy as treatment option of metastasized or irresectable chondrosarcoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(22):8028–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1253
 62. Grifone T.J., Haupt H.M., Podolski V., Brooks J.J. Immunohistochemical expression of estrogen receptors in chondrosarcomas and enchondromas. *Int J Surg Pathol* 2008;16(1):31–7. DOI: 10.1177/1066896907306774
 63. Meijer D., Gelderblom H., Karperien M. et al. Expression of aromatase and estrogen receptor alpha in chondrosarcoma, but no beneficial effect of inhibiting estrogen signaling both *in vitro* and *in vivo*. *Clin Sarcoma Res* 2011;1(1):5. DOI: 10.1186/2045-3329-1-5
 64. Fong Y.C., Yang W.H., Hsu S.F. et al. 2-methoxyestradiol induces apoptosis and cell cycle arrest in human chondrosarcoma cells. *J Orthop Res* 2007;25(8):1106–14. DOI: 10.1002/jor.20364
 65. Pribluda V.S., Gubish E.R., Lavalley T.M. et al. 2-methoxyestradiol: an endogenous antiangiogenic and antiproliferative drug candidate. *Cancer Metastasis Rev* 2000;19(1–2):173–9. DOI: 10.1023/a:1026543018478
 66. Sun J., Zhang Q., Sun X. et al. THZ1 targeting CDK7 suppresses c-KIT transcriptional activity in gastrointestinal stromal tumours. *Cell Commun Signal* 2022;20(1):138. DOI: 10.1186/s12964-022-00928-x
 67. Sbaraglia M., Businello G., Bellan E. et al. Mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. *Pathologica* 2021;113(3):230–51. DOI: 10.32074/1591-951X-309
 68. Chandanos E., Lagergren J. The mystery of male dominance in oesophageal cancer and the potential protective role of oestrogen. *Eur J Cancer* 2009;45(18):3149–55. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.09.001
 69. Chandanos Lagergren K., Lagergren J., Brusselsaers N. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014;135:2183–90. DOI: 10.1002/ijc.28869
 70. Lindblad M., García Rodríguez L.A., Chandanos E., Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2006;94(1):136–41. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602906

71. Chandanos E., Lindblad M., Rubio C.A. et al. Tamoxifen exposure in relation to gastric adenocarcinoma development. *Eur J Cancer* 2008;44(7):1007–14. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.049
72. Newcomb P.A., Zheng Y., Chia V.M. et al. Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Res* 2007;67(15):7534–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4275
73. Никулин М.П., Стилиди И.С. Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Регистр в России: первый опыт. *Современная онкология* 2009;11(2):50–3. Nikulin M.P., Stilidi I.S. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors. Register in Russia: the first experience. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2009;11(2):50–3. (In Russ.).
74. Rong J., Chen S., Song C. et al. The prognostic value of gender in gastric gastrointestinal stromal tumors: a propensity score matching analysis. *Biol Sex Differ* 2020;11(1):43. DOI: 10.1186/s13293-020-00321-8
75. Brodsky S.V., Gimenez C., Ghosh C. et al. Estrogen and progesterone receptors expression in gastrointestinal stromal tumors and intramural gastrointestinal leiomyomas. *Int J Gastrointest Cancer* 2006;37(4):129–32. DOI: 10.1007/s12029-007-9003-x
76. Miettinen M., Sobin L.H., Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13(10):1134–42. DOI: 10.1038/modpathol.3880210
77. Valkov A., Sorbye S., Kilvaer T.K. et al. Estrogen receptor and progesterone receptor are prognostic factors in soft tissue sarcomas. *Int J Oncol* 2011;38(4):1031–40. DOI: 10.3892/ijo.2011.920
78. Tukiainen T., Villani A.-C., Yen A. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017;550(7675):244–8. DOI: 10.1038/nature24265
79. Arnold A.P. X chromosome agents of sexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18(9):574–83. DOI: 10.1038/s41574-022-00697-0
80. Snell D.M., Turner J.M.A. Sex chromosome effects on male-female differences in mammals. *Curr Biol* 2018;28(22):R1313–24. DOI: 10.1016/j.cub.2018.09.018
81. Dunford A., Weinstock D.M., Savova V. et al. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat Genet* 2017;49(1):10–6. DOI: 10.1038/ng.3726

Вклад авторов

Г.А. Белицкий: обработка и интерпретация данных, написание текста статьи, редактирование;
 Т.И. Фетисов, П.А. Штомпель: написание текста статьи, редактирование;
 Е.А. Лесовая, Б.Ю. Бохан: подбор источников литературы по теме статьи, обработка и интерпретация данных;
 М.Г. Якубовская, К.И. Кирсанов: обработка и интерпретация данных, редактирование.

Authors' contribution

G.A. Belitsky: data processing and interpretation, article writing, editing;
 T.I. Fetisov, P.A. Shtompel: article writing, editing;
 E.A. Lesovaya, B.Yu. Bokhyan: selection of literature sources on the topic of the article, data processing and interpretation;
 M.G. Yakubovskaya, K.I. Kirsanov: data processing and interpretation, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Белицкий / G.A. Belitsky: <https://orcid.org/0000-0002-3167-7204>
 Т.И. Фетисов / T.I. Fetisov: <https://orcid.org/0000-0002-5082-9883>
 П.А. Штомпель / P.A. Shtompel: <https://orcid.org/0009-0000-8673-597X>
 Е.А. Лесовая / E.A. Lesovaya: <https://orcid.org/0000-0002-1967-9637>
 Б.Ю. Бохан / B.Yu. Bokhyan: <https://orcid.org/0000-0002-1396-3434>
 М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>
 К.И. Кирсанов / K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-75-00100).

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Grant No. 22-75-00100).

Статья поступила: 26.01.2024. **Принята к публикации:** 15.02.2024.

Article submitted: 26.01.2024. **Accepted for publication:** 15.02.2024.

Компоненты микроокружения сарком мягких тканей. Часть 1

А.В. Лохонина¹⁻³, Э.Д. Джуманиязова^{1,3}, Д.Ш. Джалилова^{1,4}, А.М. Косырева^{1,3,4}, Г.Г. Казарян³, Т.Х. Фатхудинов^{1,3,4}

¹Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

³Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3

Контакты: Энар Денисовна Джуманиязова enar2017@yandex.ru

Саркомы мягких тканей (СМТ) – редкая гетерогенная группа злокачественных новообразований, характеризующаяся агрессивным течением и плохим ответом на лечение. Это обуславливает актуальность исследований, направленных на изучение патогенеза данной патологии. Опухолевое микроокружение состоит из стромальных и иммунных клеток, кровеносных и лимфатических сосудов, а также внеклеточного матрикса. К настоящему времени известно, что для СМТ характерны сложные взаимоотношения между опухолевыми клетками и компонентами микроокружения. Динамические взаимодействия между ними усиливают адаптацию к меняющимся условиям окружающей среды, что обеспечивает высокий агрессивный потенциал СМТ и устойчивость к противоопухолевой терапии. Фундаментальные исследования, направленные на изучение роли компонентов микроокружения в канцерогенезе СМТ, могут послужить ключом к открытию как новых биомаркеров – предикторов прогноза, так и мишеней для противоопухолевых препаратов. Данная статья посвящена роли компонентов микроокружения СМТ в канцерогенезе и их взаимодействию с клетками этой опухоли.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, микроокружение опухоли, иммунные клетки, макрофаги, лимфоциты, неоангиогенез

Для цитирования: Лохонина А.В., Джуманиязова Э.Д., Джалилова Д.Ш. и др. Компоненты микроокружения сарком мягких тканей. Часть 1. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):25–33. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-25-33>

COMPONENTS OF THE MICROENVIRONMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS. PART I

A.V. Lokhonina¹⁻³, E.D. Jumaniyazova^{1,3}, D.Sh. Dzhalilova^{1,4}, A.M. Kosyreva^{1,3,4}, G.G. Kazaryan³, T.Kh. Fatkhudinov^{1,3,4}

¹Scientific Research Institute of Molecular and Cellular Medicine of the Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

²National Medical research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

³Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Research Institute of Human Morphology of the B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; 3 Tsyurupy St., Moscow 117418, Russia

Contacts: Anar Denisovna Dzhumaniyazova enar2017@yandex.ru

Soft tissue sarcomas (STS) are a rare heterogeneous group of malignant neoplasms characterized by aggressive course and poor response to treatment. This determines the relevance of research aimed at studying the pathogenesis of STS. The tumor microenvironment consists of stromal, immune cells, blood, lymphatic vessels, and extracellular matrix. By now, it is known that STS is characterized by complex relationships between tumor cells and components of the microenvironment. Dynamic interactions between tumor cells and components of the microenvironment enhance adaptation to changing environmental conditions, which provides high aggressive potential of STS and resistance to antitumor therapy. Basic research aimed at investigating the role of microenvironmental components in STS carcinogenesis may serve as a key to the discovery of both new prognostic predictor biomarkers and targets for new antitumor drugs. This review article is devoted to the role and interaction of STS cells with components of the microenvironment.

Keywords: soft tissue sarcomas, tumour microenvironment, immune cells, macrophages, lymphocytes, neoangiogenesis

For citation: Lokhonina A.V., Dzhumaniyazova E.D., Dzhililova D.Sh. et al. Components of the microenvironment of soft tissue sarcomas. Part I. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(1):25–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-25-33>

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований (ЗНО) соединительной ткани, включающую более 50 гистологических подтипов. В связи с редкостью встречаемости данных ЗНО актуальными проблемами являются сложность морфологической верификации разных подтипов СМТ и подбор эффективного режима лечения. Саркомы мягких тканей могут быть локализованы в соединительной ткани головы и шеи, туловища и конечностей, а также забрюшинного пространства [1]. При этом наблюдается разнообразие морфологического строения, анатомического расположения и поведения опухоли. Так, СМТ может быть свойствен как вялотекущий рост, так и стремительное метастазирование. Для пациентов с СМТ характерен неблагоприятный прогноз: высокая частота развития рецидивов и низкие показатели общей выживаемости (общая 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 36–58 %) [2].

Этиология большинства СМТ остается неизвестной, однако существуют определенные факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность, которые могут быть ассоциированы с развитием некоторых типов данных опухолей, включая нейрофиброматоз и синдром Ли–Фраумени [3]. Некоторые типы СМТ имеют тенденцию к возникновению в определенном возрасте, например, липосаркома в основном развивается у взрослых, а рабдомиосаркома — у детей. Кроме того, некоторые СМТ чаще локализуются в определенных анатомических областях: липосаркома — в нижних конечностях, синовиальная, эпителиоидная саркомы и фибросаркома — в верхних [4].

Установление диагноза представляет сложную задачу из-за редкости встречаемости и высокой гетерогенности СМТ. Большинство патоморфологов имеют ограниченный опыт изучения этого вида ЗНО, так как наличие множества гистологических подтипов СМТ сводит к минимуму возможность того, что специалист встретит все их разновидности за свою практическую деятельность. Поэтому, к сожалению, ошибочный диагноз — это, скорее, правило, чем исключение в случае данной патологии [5]. В свою очередь, своевременно установленный, правильный диагноз определяет тактику лечения. В случае СМТ при исследовании опухолевого материала помимо классической гистологии необходимо учитывать генетические, эпигенетические и транскриптомные особенности клеток конкретной опухоли, поскольку именно эти специфические

свойства обуславливают резистентность опухолевых клеток к различным терапевтическим опциям.

Саркомы мягких тканей характеризуются фенотипической и функциональной гетерогенностью. В ее основе лежат сложные механизмы клеточной пластичности, которой отводят ведущую роль в прогрессии опухоли и чувствительности к химиотерапии [6]. Опухолевые клетки СМТ находятся в динамическом взаимодействии с клетками микроокружения, которые характеризуются иммуносупрессивным потенциалом и регулируют пластичность опухолевых клеток. В ряде исследований продемонстрирована большая роль компонентов микроокружения СМТ в опухолевой прогрессии [7, 8]. Основными составляющими микроокружения опухолей являются иммунные клетки, фибробласты, лимфатические и кровеносные сосуды и внеклеточный матрикс (ВКМ) [9]. Считается, что в создании иммуносупрессивной среды микроокружения в основном участвуют макрофаги и лимфоциты, которые изменяют свои морфофункциональные характеристики. Так, в микроокружении опухолей отмечено высокое содержание Т-регуляторных лимфоцитов (T-reg), низкое содержание CD8⁺-Т-лимфоцитов, большое количество CD206⁺-макрофагов с высоким уровнем продукции трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β , TGF- β), интерлейкина 10 (IL-10), а также низким уровнем интерлейкина-1 β (IL-1 β) и интерферона γ . Именно свойства иммунной составляющей микроокружения обеспечивают агрессивный потенциал СМТ: быстрое метастазирование, высокую частоту развития рецидивов и химиорезистентность [10, 11].

Традиционно СМТ считается иммунологически спокойным новообразованием с низкой опухолевой мутационной нагрузкой (1,06 мутаций/Mb) и иммуносупрессивным микроокружением: высокие уровни фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF1- α), макрофагов, нейтрофилов и низкий уровень Т-лимфоцитов [12]. В нескольких исследованиях показана корреляция клеточного состава микроокружения опухоли с прогнозом при СМТ. Например, опухоли с высоким содержанием CD8⁺-Т-клеток в инфильтрате, а также наличием макрофагов 1-го фенотипа (M1) и плазматических клеток имели лучший прогноз [8, 13, 14]. Плотность лимфоцитов CD20⁺ коррелирует с количеством CD8⁺-Т-клеток [9] в СМТ и также связана с благоприятным прогнозом [15]. Напротив, микроокружение, богатое макрофагами 2-го фенотипа (M2), коррелирует с более низким уровнем содержания CD8⁺-Т-клеток и худшим прогнозом [16, 17].

Макрофаги, ассоциированные с опухолью

В зависимости от состояния внутренней среды циркулирующие моноциты дают начало зрелым макрофагам, а при рекрутировании в микроокружение опухоли и в подходящих условиях превращаются в опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ). Как правило, макрофаги делятся на 2 основные группы: классически активированные (M1) и альтернативно активированные (M2) [18]. Таким образом, макрофаги могут трансформироваться в один из двух фенотипов: противоопухолевый фенотип (M1), продуцирующий активные формы кислорода и воспалительные цитокины, или проопухолевый фенотип (M2). Макрофаги, находящиеся в иммуносупрессивной опухолевой среде, обычно трансформируются в проопухолевый фенотип (M2) [19]. Как только это происходит, M2 начинают принимать активное участие в стимуляции канцерогенеза: обеспечивают локальную иммуносупрессию, индуцируют ангиогенез и способствуют ремоделированию ВКМ. Поляризованные M2 продолжают активно взаимодействовать с опухолевыми клетками, фибробластами, ассоциированными с опухолью (ФАО), и другими иммунными клетками, формируя «порочные круги» инвазии и диссеминации опухоли [20].

Макрофаги 2-го фенотипа блокируют опосредованный T-клетками CD8⁺-противоопухолевый иммунный ответ напрямую, путем экспрессии лигандов-ингибиторов, таких как лиганд запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), или косвенно, с помощью хемокинового лиганда 22-го мотива CC (CCL-22) (опосредованное рекрутирование T-reg). В ходе недавно проведенного исследования при иммуногистохимическом анализе выявлены M2 во всех образцах СМТ, в то время как M1 обнаружены только в нескольких подтипах этих опухолей [15].

В СМТ макрофагов, инфильтрирующих опухоль, больше, чем инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, что ассоциировано с повышенным риском развития метастазирования. Макрофаги играют большую роль в прогрессировании СМТ, поскольку могут стимулировать ангиогенез и также ингибировать иммунные противоопухолевые реакции [21]. При этом клетки СМТ секретируют высокие уровни колониестимулирующего фактора 1 (colony stimulating factor 1, CSF-1) и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (CCL2), которые превращают M1 (классически активированные, противоопухолевые) в M2 (альтернативно активированные, способствующие развитию опухолей) [22, 23]. В свою очередь, M2 в СМТ отводят одну из ключевых ролей не только в обеспечении ангиогенеза и угнетении противоопухолевых реакций, но и в высвобождении метаболитов, участвующих в функционировании механизмов лекарственной устойчивости [24]. Поэтому

активно проводятся исследования, направленные на поиск и создание блокаторов цитокина CSF1, рекрутирующего миелоидные клетки, и его рецептора CSF1R, которые экспрессируются опухолевыми и миелоидными клетками соответственно [25, 26]. Помимо двух вышеуказанных факторов клетки СМТ синтезируют фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), воздействующий на макрофаги, экспрессирующие рецептор CD74. Миграция макрофагов преобразует потенциал макрофагов в M2 [10]. Взаимодействие MIF/CD74 может быть рассмотрено в качестве потенциальной мишени для лечения СМТ. Так, при блокировании MIF (продуцируемой клетками СМТ) макрофаги, проникающие в опухоль, демонстрировали более высокие уровни антиопухолевых воспалительных факторов, активную презентацию антигенов, а более низкие уровни проангиогенных и ремоделирующих компонентов ВКМ, напротив, благоприятствовали опухолевому росту [23].

Считается, что обилие M2 в микроокружении СМТ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Так, в исследовании С.Н. Lee и соавт. [27] продемонстрировано, что повышенная плотность CD163⁺- или CD68⁺-макрофагов, инфильтрирующих опухоль, связана с неблагоприятным исходом при негинекологических лейомиосаркомах. При миксоидной липосаркоме инфильтрация опухоли большим количеством макрофагов является предиктором неблагоприятного прогноза. Это обусловлено тем, что при секреции макрофагами гепаринсвязывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF) (EGF — epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста) происходит активация сигнального пути EGFR/PI3K/Akt. Это может привести к клеточной пластичности и в конечном счете к химиорезистентности [28]. При лейомиосаркоме большое количество макрофагов связано с низкими показателями выживаемости пациентов [27]; аналогичные результаты получены при синовиальных саркомах [29]. Напротив, при рабдомиосаркоме присутствие CD163⁺-макрофагов ассоциировано с благоприятным прогнозом [30]. Интересным является тот факт, что количество CD163⁺-макрофагов положительно коррелирует с возрастом пациента, но отрицательно — с количеством CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов [31].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты

Известно, что одним из ведущих механизмов ускользания опухолевых клеток от иммунного ответа является инактивация опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ). Они представляют собой совокупность В-, Т- и NK-клеток (NK — natural killer, естественные киллеры), обладающих разнообразными фенотипическими и функциональными свойствами и выступающих активными компонентами микроокружения опухолей. Известно, что ОИЛ превосходят

другие иммунные клетки в распознавании широкого спектра гетерогенных опухолевых антигенов, производя множество клонов Т-клеточных рецепторов (TCR) [32]. Раковые клетки способны препятствовать нормальному функционированию ОИЛ путем нарушения взаимодействия главного комплекса гистосовместимости и TCR, подавления взаимодействия между TCR и антигенпрезентирующими клетками, а также посредством высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-12 (IL-12) [33].

Кроме этих механизмов, опухолевые клетки, в частности клетки СМТ, экспрессируют лиганды рецептора запрограммированной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) PD-L1 и PD-L2, связывающиеся с этим рецептором, в основном экспрессируемым на поверхности Т-клеток, и подавляют сигнал активации Т-клеток, который запускается связыванием главного комплекса гистосовместимости и TCR. Это приводит к подавлению способности Т-лимфоцитов распознавать раковые клетки, а также индуцирует их апоптоз [34].

Для СМТ характерна низкая доля ОИЛ по сравнению с микроокружением в таких опухолях, как меланома, почечно-клеточная карцинома и др. [35]. При этом количество субпопуляций лимфоцитов в микроокружении зависит от типа СМТ и варьирует в широких пределах [34]. Так, например, по данным Н. Nyström и соавт. [21], CD8⁺- и FOXP3⁺-ОИЛ значительно чаще встречались в лейомиосаркомах, чем в липосаркомах и синовиальных саркомах. S.W. Sorbye и соавт. проанализировали 249 образцов СМТ, преимущественно недифференцированных плеоморфных сарком и липосарком, с целью определения плотности CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD20⁺- и CD45⁺-ОИЛ [36]. Только CD20⁺-В-клетки были независимо связаны с улучшением безрецидивной выживаемости пациентов [37]. Исследование также показало, что низкая инфильтрация CD3⁺- и CD4⁺-Т-клеток была связана с лучшими показателями общей выживаемости. Большее количество CD3⁺-лимфоцитов характерно для СМТ с высокой мутационной нагрузкой [37, 38].

На примере нескольких типов СМТ продемонстрирована зависимость преобладающего типа ОИЛ от возраста пациентов. Хелперные CD3⁺CD4⁺-Т-клетки, PD-1⁺CD3⁺-, Treg-, CD3⁺CD4⁺FOXP3⁺-Т-клетки, хелперные PD-1⁺CD3⁺CD4⁺-Т-клетки и цитотоксические PD-1⁺CD3⁺CD8⁺-Т-клетки в большем количестве представлены в СМТ у пожилых пациентов по сравнению с молодыми пациентами. Исследований, посвященных изучению ассоциации количества ОИЛ с прогнозом СМТ, очень мало. Н. Fujii и соавт. [39] сообщили, что высокая инфильтрация данной опухоли CD8⁺-лимфоцитами связана с благоприятным прогнозом и коррелирует с выживаемостью без отдаленных метастазов у пациентов с ангиосаркомой. Напротив, А.Е. van Eyr и соавт. [40] предположили, что высокая инфильтрация СМТ CD8⁺-лимфоцитами ассоцииро-

вана с худшей выживаемостью без метастазов. T.S. Nowicki и соавт. [41] сообщили об отсутствии какой-либо связи между плотностью инфильтрации CD8⁺-лимфоцитов и безрецидивной выживаемостью пациентов с СМТ.

Регуляторные Т-лимфоциты ингибируют развитие противоопухолевого иммунного ответа. Они секретируют иммуносупрессорные цитокины — IL-10 и TGF-β — и могут экспрессировать ингибиторные костимулирующие молекулы, такие как цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), PD-L1. Регуляторные Т-лимфоциты утилизируют T_H1 цитокин интерлейкин-2 (IL-2), что в конечном счете приводит к ингибированию функционирования Т-лимфоцитов и ускользанию опухоли от иммунного ответа [42]. В исследовании S.P. D'Angelo и соавт. показана высокая плотность инфильтрирующих опухоль Т-рег в микроокружении СМТ у 75 % исследованных пациентов с СМТ [43]. Кроме того, в эксперименте на мышах установлено увеличение количества Т-рег в крови и селезенке животных с имплантированной саркомой S180 [44]. Поскольку исследований, посвященных роли регуляторных Т-лимфоцитов в саркомагенезе немного, в настоящее время до конца неясно, как уровень этих клеток коррелирует с прогнозом и показателями выживаемости пациентов.

В одном исследовании установлено, что большое количество Т-рег среди ОИЛ связано с неблагоприятным прогнозом при СМТ [45]. Другие авторы, напротив, выявили корреляцию между большим содержанием Т-рег и более высокими показателями выживаемости без прогрессирования [46]. В ряде работ взаимосвязь количества Т-рег и прогноза заболевания не была обнаружена [47, 39].

В-лимфоциты. В-лимфоциты участвуют в развитии противоопухолевого иммунного ответа [48]. Н. Nyström и соавт. [21] выявили, что CD20⁺-В-клетки присутствуют лишь в 14 % СМТ (лейомиосаркоме высокой степени злокачественности, липосаркоме и синовиальной саркоме). Никакой корреляции между CD20⁺-В-клетками и известными прогностическими факторами установить не удалось, хотя инфильтрация CD20⁺-В-клеток предсказала улучшение показателей общей выживаемости. На экспериментальной фибросаркоме показано, что опухоль, инфильтрированная CD19⁺CD81⁺-, CD27⁺-, IL-10⁺-, pSTAT3⁺-В-клетками, секретирующими TGF-β, может подавлять ответы Т-клеток в селезенке и, возможно, способствовать росту опухоли через TGF-β-опосредованный путь [49]. В забрюшинной липосаркоме В-лимфоциты обнаруживаются в небольшом количестве [50]. В случае СМТ с широкими краями резекции наличие В-клеток выступает благоприятным прогностическим маркером [51]. Ассоциация В-лимфоцитов с благоприятным прогнозом была также подтверждена в работах Р. Tzagolis и соавт. и S.W. Sorbye и соавт. [15, 51]. F. Petitprez и соавт. [11] также провели интегративный

анализ влияния В-клеток на показатели выживаемости и ответ на иммунотерапию СМТ. Согласно результатам этого исследования, обилие В-лимфоцитов является прогностическим маркером выживаемости и коррелирует с положительным ответом на иммунотерапию. Обильная инфильтрация CD20⁺-В-лимфоцитами перитуморальной капсулы, напротив, была связана с неблагоприятным прогнозом пациентов с СМТ [52].

Естественные киллеры. Естественные киллеры лизируют трансформированные опухолевые клетки — это их основная функция в организме. С помощью проточной цитометрии НК-клетки обнаружены в ретроперитонеальных липосарcomaх [50]. В ряде работ установлена корреляция числа инфильтрирующих НК-клеток с хорошим прогнозом и показателями общей выживаемости пациентов с СМТ [47, 53]. Для разработки подходов к иммуномодулирующей терапии, основанной на активации цитолитической активности НК-клеток, необходимы дальнейшие исследования уровня экспрессии рецепторов на НК-клетках при данной патологии.

Нейтрофилы

На моделях мышей продемонстрировано, что опухолеассоциированные нейтрофилы могут сохранять некоторую функциональную пластичность и приобретать различные фенотипы в зависимости от потенциала микроокружения опухоли. В среде, богатой TGF- β , нейтрофилы обычно приобретают фенотип N2, связанный с проопухолевой активностью. Напротив, в присутствии интерферона β или при ингибировании TGF- β нейтрофилы переключаются на профиль N1, который обычно связан с противоопухолевой активностью [54]. Адоптивный клеточный перенос нейтрофилов мышам с саркомой восстанавливает рост опухоли до уровня контрольной группы. Эти результаты демонстрируют, что данные клетки необходимы для подавления саркомагенеза. В том же исследовании показана ассоциация между высокой плотностью нейтрофилов и лучшим исходом при недифференцированных плеоморфных сарcomaх. Однако эта корреляция не наблюдалась при других подтипах СМТ [55].

Фибробласты, ассоциированные с опухолью

Фибробласты, ассоциированные с опухолью, в последнее время рассматриваются как ключевые стимуляторы прогрессирования злокачественных опухолей. Это активированные фибробласты в микроокружении опухолей, которые путем секреции цитокинов и нацеливания на многочисленные сигнальные пути способствуют канцерогенезу [56, 57]. С одной стороны, ФАО секретируют TGF- β , интрелейкин-6, CXCL12 и др., тем самым способствуя злокачественному биологическому поведению раковых клеток и формированию иммуносупрессивного микроокружения [58]. С другой стороны, ФАО выделяют коллаген, фибронектин, ма-

триксные металлопротеиназы (ММП) и другие вещества для ремоделирования ВКМ и облегчения прогрессирования опухоли [58]. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, различного опухолевого происхождения стимулируют миграцию различных опухолевых клеток в условиях *in vitro* [60, 61].

В СМТ ФАО продуцируют множество факторов для активации Wnt/ β -catenin-, NOTCH- и YAP/TAZ-зависимых сигнальных путей и способствуют изменению фенотипа опухолевых клеток в сторону стволоподобного фенотипа [62]. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, иницируют клеточную пластичность в клетках СМТ, а это, в свою очередь, ведет к развитию химиорезистентности [63]. Кроме того, ФАО способствуют рекрутированию макрофагов в опухолевую ткань посредством синтеза коллагена VI типа и SDF-1. После рекрутирования макрофагов ФАО индуцируют приобретение ими M2 [64]. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, оказывают влияние и на другие клетки микроокружения опухоли: индуцируют дифференцировку T-рег [65] и подавляют НК-клетки [66]. Совместное культивирование клеток фибросаркомы SW872 и ФАО, полученных из образцов плеоморфных липосарком и миксоидных липосарком, приводило к развитию резистентности к доксорубину [63].

Лучшее понимание роли ФАО в конкретных типах опухолей будет способствовать совершенствованию терапевтических подходов. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, высвобождают множество факторов, влияющих на опухолевые клетки, тем самым способствуя формированию агрессивного потенциала СМТ. Кроме того, ФАО играют большую роль в ремоделировании ВКМ, обеспечивая необходимые условия для прогрессирования опухоли. Например, они активируют ММП, которые обеспечивают быстрое метастазирование. Фибробласты, ассоциированные с опухолью, взаимодействуют и с иммунными клетками опухолевого микроокружения, способствуя формированию иммуносупрессивной среды.

Неоангиогенез

Биофизические свойства микроокружения опухоли также могут способствовать формированию иммуносупрессивной среды и резистентности к различным методам лечения. Аномальная структура и нарушенная функция микроциркуляторного русла, повышение давления интерстициальной жидкости опухоли выступают в качестве физиологического барьера как для иммунных клеток, так и для терапевтических агентов [67]. Считается, что гипоксия в микроокружении опухоли, связанная, в частности, с аномальной васкуляризацией, играет главную роль в подавлении иммунных эффекторных клеток и усилении ускользания опухоли от иммунного надзора [68]. Саркомы мягких тканей характеризуются большой плотностью микрососудов, высоким давлением

интерстициальной жидкости опухоли и значительной гипоксией [69]. Адаптация опухолевых клеток к гипоксии имеет решающее значение для выживания и прогрессирования опухоли [70]. Обнаружено, что при СМТ гипоксия ассоциирована с повышением пролиферационного потенциала опухолевых клеток и снижением безрецидивной выживаемости пациентов [71, 72].

Фактор роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) представляет собой наиболее изученный фактор ангиогенеза. В нескольких исследованиях с помощью иммуногистохимического [73] и иммуноферментного [74] анализов оценена корреляция между уровнем VEGF-A и клинической картиной СМТ. Эти работы демонстрируют, что высокое содержание VEGF-A в опухолевой ткани и образцах крови пациентов с СМТ связано с более поздней стадией заболевания, повышенной склонностью к метастазированию, снижением ответа на лечение и показателей общей выживаемости, а также с повышенным риском развития рецидива. В исследовании A.J. Hayes и соавт. [75] образцы ткани 249 больных СМТ были использованы для изучения прогностического влияния VEGF и его рецепторов (VEGFR). Авторы впервые сообщили об экспрессии VEGFR-3 как о независимом отрицательном прогностическом маркере. При СМТ также активируются и другие проангиогенные факторы. Экспрессия фактора роста тромбоцитов β (platelet-derived growth factor, PDGF- β) в значительной степени связана со стадией опухоли и пролиферативным потенциалом клеток СМТ [76, 77].

У пациентов с СМТ выявлены высокие уровни циркулирующего ангиопоэтина-2 и фактора роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) по сравнению

со здоровыми людьми [78]. Недавно Т.К. Kilvaeg и соавт. пришли к выводу, что FGF-2, отдельно или в сочетании с PDGF- β и VEGFR-3, является значимым негативным прогностическим фактором у больных резецированными СМТ [79].

К важным медиаторам, косвенно участвующим в неопластическом ангиогенезе, относятся также MMP (особенно MMP-9 и MMP-2), активатор плазминогена урокиназного типа (uPa) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) (особенно TIMP2), которые входят в состав ВКМ. Повышение уровней MMP-2, MMP-9 и uPa связано с плохим прогнозом в различных группах пациентов с СМТ. Количественный анализ проангиогенных факторов, показывающий их повышенное содержание в СМТ, также свидетельствует о том, что они играют большую роль в саркомагенезе [80].

Заключение

Саркомы мягких тканей представляют собой один из наименее изученных видов ЗНО. Совершенствование методов диагностики и лечения данной патологии находится в непосредственной зависимости от результатов фундаментальных исследований, направленных на изучение роли компонентов микроокружения опухоли в прогрессировании и ее устойчивости к лечению. В последнее время компонентам опухолевого микроокружения отводят все большую роль в прогрессировании опухоли и ее резистентности к терапевтическим опциям. Понимание механизма взаимодействия компонентов микроокружения и опухолевых клеток СМТ позволит создать эффективные диагностические панели и определить точки приложения новых терапевтических агентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Blay J.Y. Evolution in soft tissue sarcoma. *Future Oncol* 2017;13(1s):1–2. DOI: 10.2217/fon-2016-0497
- Almas T., Khan M.K., Murad M.F. et al. Clinical and pathological characteristics of soft tissue sarcomas: a retrospective study from a developing country. *Cureus* 2020;12(8):e9913. DOI: 10.7759/cureus.9913
- Ramu E.M., Houdek M.T., Isaac C.E. et al. Management of soft-tissue sarcomas; treatment strategies, staging, and outcomes. *SICOT J* 2017;3:20. DOI: 10.1051/sicotj/2017010
- Gerrand C.H., Bell R.S., Wunder J.S. et al. The influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer* 2003;97(2):485–92. DOI: 10.1002/cncr.11076
- Chintamani. Soft tissue sarcomas: the pitfalls in diagnosis and management. *Indian J Surg Oncol* 2011;2(4):261–4. DOI: 10.1007/s13193-012-0141-7
- Hatina J., Kripnerova M., Houfkova K. et al. Sarcoma stem cell heterogeneity. *Adv Exp Med Biol* 2019;1123:95–118. DOI: 10.1007/978-3-030-11096-3_7
- Zeng D., Li M., Zhou R., Zhang J. et al. Tumor microenvironment characterization in gastric cancer identifies prognostic and immunotherapeutically relevant gene signatures. *Cancer Immunol Res* 2019;7(5):737–50. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0436
- Deng J., Zeng W., Kong W. et al. The study of sarcoma microenvironment heterogeneity associated with prognosis based on an immunogenomic landscape analysis. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:1003. DOI: 10.3389/fbioe.2020.01003
- Wang Q., Shao X., Zhang Y. et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Med* 2023;12(10):11149–65. DOI: 10.1002/cam4.5698
- Tessaro F.H., Ko E.Y., De Simone M. et al. Single-cell RNA-seq of a soft-tissue sarcoma model reveals the critical role of tumor-expressed MIF in shaping macrophage heterogeneity. *Cell Rep* 2022;39(12):110977. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110977
- Petitprez F., de Reyniès A., Keung E.Z. et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. *Nature* 2020;577(7791):556–60. DOI: 10.1038/s41586-019-1906-8
- Stahl D., Gentles A.J., Thiele R. et al. Prognostic profiling of the immune cell microenvironment in Ewing's Sarcoma Family of Tumors. *Oncoimmunology* 2019;8(12):e1674113. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1674113

13. Hu C., Chen B., Huang Z. et al. Comprehensive profiling of immune-related genes in soft tissue sarcoma patients. *J Translat Med* 2020;18:1–18. DOI: 10.1186/s12967-020-02512-8
14. Gu H.Y., Lin L.L., Zhang C. et al. The potential of five immune-related prognostic genes to predict survival and response to immune checkpoint inhibitors for soft tissue sarcomas based on multi-omic study. *Front Oncol* 2020;10:1317. DOI: 10.3389/fonc.2020.01317
15. Tsagozis P., Augsten M., Zhang Y. et al. An immunosuppressive macrophage profile attenuates the prognostic impact of CD20-positive B cells in human soft tissue sarcoma. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(6):927–36. DOI: 10.1007/s00262-019-02322-y
16. Dufresne A., Lesluyes T., Ménétrier-Caux C. et al. Specific immune landscapes and immune checkpoint expressions in histotypes and molecular subtypes of sarcoma. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1792036. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1792036
17. Zhu N., Hou J. Assessing immune infiltration and the tumor microenvironment for the diagnosis and prognosis of sarcoma. *Cancer Cell Int* 2020;20(1):1–11. DOI: 10.1186/s12935-020-01672-3
18. Zhou J., Tang Z., Gao S. et al. Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies. *Front Oncol* 2020;10:188. DOI: 10.3389/fonc.2020.00188
19. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A. et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(7):399–416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217
20. Najafi M., Hashemi Goradel N., Farhood B. et al. Macrophage polarity in cancer: a review. *J Cell Biochem* 2019;120(3):2756–65. DOI: 10.1002/jcb.27646
21. Nyström H., Jönsson M., Nilbert M. et al. Immune-cell infiltration in high-grade soft tissue sarcomas; prognostic implications of tumor-associated macrophages and B-cells. *Acta Oncol* 2023;62(1):33–9. DOI: 10.1080/0284186X.2023.2172688
22. Seong G., D'Angelo S.P. New therapeutics for soft tissue sarcomas: overview of current immunotherapy and future directions of soft tissue sarcomas. *Front Oncol* 2023;13:1150765. DOI: 10.3389/fonc.2023.1150765
23. Cheng S., Li Z., Gao R., Xing B. et al. A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell* 2021;184(3):792–809. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.010
24. El-Kenawi A., Dominguez-Viqueira W., Liu M. et al. Macrophage-derived cholesterol contributes to therapeutic resistance in prostate cancer. *Cancer Res* 2021;81(21):5477–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-4028
25. Cassetta L., Pollard J.W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(12):887–904. DOI: 10.1038/nrd.2018.169
26. Fujiwara T., Yakoub M.A., Chandler A. et al. CSF1/CSF1R signaling inhibitor pexidartinib (PLX3397) reprograms tumor-associated macrophages and stimulates T-cell infiltration in the sarcoma microenvironment. *Mol Cancer Ther* 2021;20(8):1388–99. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0591
27. Lee C.H., Espinosa I., Vrijaldenhoven S. et al. Prognostic significance of macrophage infiltration in leiomyosarcomas. *Clin Cancer Res* 2008;14(5):1423–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1712
28. Nabeshima A., Matsumoto Y., Fukushi J. et al. Tumour-associated macrophages correlate with poor prognosis in myxoid liposarcoma and promote cell motility and invasion via the HB-EGF-EGFR-PI3K/Akt pathways. *BJ Cancer* 2015;112(3):547–55. DOI: 10.1038/bjc.2014.637
29. Oike N., Kawashima H., Ogoe A. et al. Prognostic impact of the tumor immune microenvironment in synovial sarcoma. *Cancer Sci* 2018;109(10):3043–54. DOI: 10.1111/cas.13769
30. Kather J.N., Hörner C., Weis C.A. et al. CD163+ immune cell infiltrates and presence of CD54+ microvessels are prognostic markers for patients with embryonal rhabdomyosarcoma. *Sci Rep* 2019;9(1):9211. DOI: 10.1038/s41598-019-45551-y
31. Minopoli M., Sarno S., Cannella L. et al. Crosstalk between macrophages and myxoid liposarcoma cells increases spreading and invasiveness of tumor cells. *Cancers* 2021;13(13):3298. DOI: 10.3390/cancers13133298
32. Qayoom H., Sofi S., Mir M.A. Targeting tumor microenvironment using tumor-infiltrating lymphocytes as therapeutics against tumorigenesis. *Immunol Res* 2023;71(4):588–99. DOI: 10.1007/s12026-023-09376-2
33. Badalamenti G., Fanale D., Incorvaia L. et al. Role of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with solid tumors: Can a drop dig a stone? *Cell Immunol* 2019;343:103753. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.01.013
34. Smolle M.A., Herbsthofer L., Granegger B. et al. T-regulatory cells predict clinical outcome in soft tissue sarcoma patients: A clinico-pathological study. *Br J Cancer* 2021;25(5):717–24. DOI: 10.1038/s41416-021-01456-0
35. Hemminger J.A., Iwenofu O.H. NY-ESO-1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker for myxoid and round cell liposarcomas among related mesenchymal myxoid neoplasms. *Mod Pathol* 2013;26(9):1204–10. DOI: 10.1038/modpathol.2013.65
36. Sorbye S.W., Kilvaer T., Valkov A. et al. Prognostic impact of lymphocytes in soft tissue sarcomas. *PLoS One* 2011;6(1):e14611. DOI: 10.1371/journal.pone.0014611
37. Pollack S.M., He Q., Yearley J.H. et al. T-cell infiltration and clonality correlate with programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 2017;123(17):3291–304. DOI: 10.1002/ncr.30726
38. Nakajima K., Raz A. T-cell infiltration profile in musculoskeletal tumors. *J Orthop Res* 2021;39(3):536–42. DOI: 10.1002/jor.24890
39. Fujii H., Arakawa A., Utsumi D. et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes at primary sites as a possible prognostic factor of cutaneous angiosarcoma. *Int Journal Cancer* 2014;134(10):2393–402. DOI: 10.1002/ijc.28581
40. Van Erp A.E., Versleijen-Jonkers Y.M., Hillebrandt-Roeffen M.H. et al. Expression and clinical association of programmed cell death-1, programmed death-ligand-1 and CD8+ lymphocytes in primary sarcomas is subtype dependent. *Oncotarget* 2017;8(41):71371. DOI: 10.18632/oncotarget.19071
41. Nowicki T.S., Akiyama R., Huang R.R. et al. Infiltration of CD8 T cells and expression of PD-1 and PD-L1 in synovial sarcoma. *Cancer Immunol Res* 2017;5(2):118–26. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0148
42. Liu Y., Cao X. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis. *J Mol Med* 2016;94(5):509–22. DOI: 10.1007/s00109-015-1376-x
43. D'Angelo S.P., Shoushtari A.N., Agaram N.P. et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Human Pathol* 2015;46(3):357–65. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.11.001
44. Li L.J., Shi Y.C., Luo M.X. et al. Effects of moxibustion on Treg cells in sarcoma microenvironment. *Journal of Integrative Medicine* 2021;19(3):251–7. DOI: 10.1016/j.joim.2021.02.001
45. Que Y., Xiao W., Guan Y.X. et al. PD-L1 expression is associated with FOXP3+ regulatory T-cell infiltration of soft tissue sarcoma and poor patient prognosis. *J Cancer* 2017;8(11):2018. DOI: 10.7150/jca.18683
46. Keung E.Z., Burgess M., Salazar R. et al. Correlative analyses of the SARC028 trial reveal an association between sarcoma-associated immune infiltrate and response to pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 2020;26(6):1258–66. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1824
47. Judge S.J., Darrow M.A., Thorpe S.W. et al. Analysis of tumor-infiltrating NK and T cells highlights IL-15 stimulation and TIGIT blockade as a combination immunotherapy strategy for soft tissue sarcomas. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001355. DOI: 10.1136/jitc-2020-001355
48. Sharonov G.V., Serebrowskaya E.O., Yuzhakova D.V. et al. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nature Rev Immunol* 2020;20(5):294–307. DOI: 10.1038/s41577-019-0257-x
49. Premkumar K., Shankar B.S. TGF- β R inhibitor SB431542 restores immune suppression induced by regulatory B–T cell axis and decreases tumour burden in murine fibrosarcoma. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70(1):153–68. DOI: 10.1007/s00262-020-02666-w
50. Tseng W.W., Malu S., Zhang M. et al. Analysis of the intratumoral adaptive immune response in well differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma. *Sarcoma* 2015;2015:547460. DOI: 10.1155/2015/547460

51. Sorbye S.W., Kilvaer T.K., Valkov A. et al. Prognostic impact of CD57, CD68, M-CSF, CSF-1R, Ki67 and TGF-beta in soft tissue sarcomas. *BMC Clin Pathol* 2012;12(1):1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0014611
52. Sorbye S.W., Kilvaer T.K., Valkov A. et al. Prognostic impact of peritumoral lymphocyte infiltration in soft tissue sarcomas. *BMC Clin Pathol* 2012;12(1):1–10. DOI: 10.1186/1472-6890-12-5
53. Lazar A.J., McLellan M.D., Bailey M.H. et al. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell* 2017;171(4):950–65. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.014
54. Sousa L.M., Almeida J.S., Fortes-Andrade T. et al. Tumor and peripheral immune status in soft tissue sarcoma: implications for immunotherapy. *Cancers* 2021;13(15):3885. DOI: 10.3390/cancers13153885
55. Ponzetta A., Carriero R., Carnevale S. et al. Neutrophils driving unconventional T cells mediate resistance against murine sarcomas and selected human tumors. *Cell* 2019;178(2):346–60. DOI: 10.1016/j.cell.2019.05.047
56. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016;16(9):582–98. DOI: 10.1038/nrc.2016.73
57. Joshi R.S., Kanugula S.S., Sudhir S. et al. The role of cancer-associated fibroblasts in tumor progression. *Cancers* 2021;13(6):1399. DOI: 10.3390/cancers13061399
58. LeBleu V.S., Kalluri R. A peek into cancer-associated fibroblasts: origins, functions and translational impact. *Dis Model Mech* 2018;11(4):dmm029447. DOI: 10.1242/dmm.029447
59. Erdogan B., Webb D.J. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochem Soc Trans* 2017;45(1):229–36. DOI: 10.1042/BST20160387
60. Kudo A., Yoshimoto S., Yoshida H. et al. Biological features of canine cancer-associated fibroblasts and their influence on cancer cell invasion. *J Vet Med Sci* 2022;84(6):784–91. DOI: 10.1292/jvms.22-0041
61. Feng C., Kou L., Yin P. et al. Excessive activation of IL-33/ST2 in cancer-associated fibroblasts promotes invasion and metastasis in ovarian cancer. *Oncol Lett* 2022;23(5):1–12. DOI: 10.3892/ol.2022.13278
62. Komohara Y., Takeya M. CAFs and TAMs: maestros of the tumour microenvironment. *J Pathol* 2017;241(3):313–5. DOI: 10.1002/path.4824
63. Harati K., Daigeler A., Hirsch T. et al. Tumor-associated fibroblasts promote the proliferation and decrease the doxorubicin sensitivity of liposarcoma cells. *Int J Mol Med* 2016;37(6):1535–41. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2556
64. Wright K., Ly T., Kriet M. et al. Cancer-associated fibroblasts: master tumor microenvironment modifiers. *Cancers* 2023;1(6):1899. DOI: 10.3390/cancers15061899
65. Huang H., Wang Z., Zhang Y. et al. Mesothelial cell-derived antigen-presenting cancer-associated fibroblasts induce expansion of regulatory T cells in pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2022;40(6):656–73. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.04.011
66. Mao X., Xu J., Wang W., Liang C. et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives. *Mol Cancer* 2021;20(1):1–30. DOI: 10.1186/s12943-021-01428-1
67. Manzur M., Hamzah J., Ganss R. Modulation of the “blood-tumor” barrier improves immunotherapy. *Cell Cycle* 2008;7(16):2452–5. DOI: 10.4161/cc.7.16.6451
68. Lee C.T., Mace T., Repasky E.A. Hypoxia-driven immunosuppression: a new reason to use thermal therapy in the treatment of cancer? *Int J Hyperthermia* 2010;26(3):232–46. DOI: 10.3109/02656731003601745
69. Nordmark M., Alsner J., Keller J. et al. Hypoxia in human soft tissue sarcomas: adverse impact on survival and no association with p53 mutations. *Br J Cancer* 2001;84(8):1070–5. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1728
70. Pouyssegur J., Dayan F., Mazure N.M. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* 2006;441(7092):437–43. DOI: 10.1038/nature04871
71. Aggerholm-Pedersen N., Sørensen B.S., Overgaard J. et al. A prognostic profile of hypoxia-induced genes for localised high-grade soft tissue sarcoma. *Br J Cancer* 2016;115(9):1096–104. DOI: 10.1038/bjc.2016.310
72. Nyström H., Jönsson M., Werner-Hartman L. et al. Hypoxia-inducible factor 1α predicts recurrence in high-grade soft tissue sarcoma of extremities and trunk wall. *J Clin Pathol* 2017;70(10):879–85. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-204149
73. Pakos E.E., Goussia A.C., Tsekeris P.G. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas. *Anticancer Res* 2005;25(5):3591–6.
74. Yudoh K., Kanamori M., Ohmori K. et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in the tumour tissue as a prognostic factor of soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 2001;84(12):1610–5. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1837
75. Hayes A.J., Mostyn-Jones A., Koban M.U. et al. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma. *Br J Surg* 2004;91(2):242–7. DOI: 10.1002/bjs.4398
76. Tomlinson J., Barsky S.H., Nelson S. et al. Different patterns of angiogenesis in sarcomas and carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999;5(11):3516–22.
77. Tammela T., Zarkada G., Wallgard E. et al. VEGFR-3 suppresses angiogenic sprouting and vascular network formation. *Nature* 2008;454(7204):656–60. DOI: 10.1038/nature07083
78. Yoon S.S., Segal N.H., Park P.J. et al. Angiogenic profile of soft tissue sarcomas based on analysis of circulating factors and microarray gene expression. *J Surg Res* 2006;135(2):282–90. DOI: 10.1016/j.jss.2006.01.023
79. Kilvaer T.K., Valkov A., Sorbye S.W. Fibroblast growth factor 2 orchestrates angiogenic networking in non-GIST STS patients. *J Transl Med* 2011;9:104. DOI: 10.1186/1479-5876-9-104
80. Rocchi L., Caraffi S., Perris R. et al. The angiogenic asset of soft tissue sarcomas: a new tool to discover new therapeutic targets. *Biosci Rep* 2014;34(6):e00147. DOI: 10.1042/BSR20140075

Вклад авторов

А.В. Лохонина, Э.Д. Джуманиязова, Д.Ш. Джалилова, А.М. Косырева, Г.Г. Казарян, Т.Х. Фатхудинов: обзор литературы по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

A.V. Likhonina, E.D. Jumaniyazova, D.Sh. Dzhaliylova, A.M. Kosyeva, G.G. Kazaryan, T.Kh. Fatkhudinov: literature review on the topic of the article, data analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Лохонина / A.V. Likhonina: <https://orcid.org/0000-0001-8077-2307>
 Э.Д. Джуманиязова / E.D. Jumaniyazova: <https://orcid.org/0000-0002-8226-0433>
 Д.Ш. Джалилова / D.Sh. Dzhaliylova: <https://orcid.org/0000-0002-1337-7160>
 А.М. Косырева / A.M. Kosyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6182-1799>
 Г.Г. Казарян / G.G. Kazaryan: <https://orcid.org/0000-0002-3532-983X>
 Т.Х. Фатхудинов / T.Kh. Fatkhudinov: <https://orcid.org/0000-0002-6498-5764>

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-65-00003).
Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-65-00003).

Статья поступила: 13.12.2023. **Принята к публикации:** 15.01.2024.
Article submitted: 13.12.2023. **Accepted for publication:** 15.01.2024.

Паранеопластические дерматозы у детей и взрослых

Н.Н. Мурашкин¹⁻³, Т.Т. Валиев^{2,4}, Т.С. Бельшева⁴, Р.А. Иванов¹, Д.И. Софронов⁴, Ю.Е. Рябухина⁵,
М.И. Савельева⁶, П.А. Зейналова^{2,5}

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

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

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;

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

⁵Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 143081 Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁶ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Клиническая, морфо-иммунологическая и цитогенетическая характеристика злокачественных опухолей крайне полиморфна. Не менее разнообразны и паранеопластические кожные проявления, возникающие до манифестации злокачественного новообразования и/или протекающие параллельно с ним. В настоящем обзоре представлены наиболее часто встречающиеся паранеопластические дерматозы: гангренозная пиодермия, дерматомиозит, паранеопластическая пузырчатка, красный волосяной лишай, синдром Базекса, некротическая мигрирующая эритема, лишай ротонда и синдром Свита. С современных позиций освещены механизмы их развития, клинические проявления и подходы к терапии.

Ключевые слова: паранеопластические синдромы, паранеопластические дерматозы, злокачественные опухоли

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Валиев Т.Т., Бельшева Т.С. и др. Паранеопластические дерматозы у детей и взрослых. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):34–50. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-34-50>

PARANEOPLASTIC DERMATOSIS IN PEDIATRIC AND ADULT PATIENTS

N.N. Murashkin¹⁻³, T.T. Valiev^{2,4}, T.S. Belysheva⁴, R.A. Ivanov¹, D.I. Sofronov⁴, Yu.E. Ryabukhina⁵, M.I. Savelyeva⁶,
P.A. Zeynalova^{2,5}

¹National Medical Research Center of Childrens Health, Ministry of Health of Russia; 1 Bld., 2 Lomonosovsky Prospekt, Moscow 119991, Russia;

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

³Central State Medical Academy, Administrative of the President of Russian Federation; 1A Bld., 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

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

⁵Clinical Hospital "Lapino"; 111 1st Uspenskoye Shosse, Lapino Village, Odintsovsky Dst., Moscow Region 143081, Russia;

⁶Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolucionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Contacts: Timur Teimurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Clinical, morpho-immunological and cytogenetic characteristics of malignancies are very polymorphic. And no less heterogeneous are paraneoplastic skin presentations arising before malignant tumour manifestation and/or proceeding in parallel. In the current literature review the most common paraneoplastic dermatosis are presented: pyoderma gangrenosa, dermatomyositis, paraneoplastic pemphigus, pityriasis rubra pilaris, Bazex syndrome, necrolytic migratory erythema, pityriasis rotunda, Sweet syndrome. It is provided modern concepts in pathogenesis, clinical features and treatment approaches.

Keywords: paraneoplastic syndromes, paraneoplastic dermatosis, malignant tumours

For citation: Murashkin N.N., Valiev T.T., Belysheva T.S. et al. Paraneoplastic dermatosis in pediatric and adult patients. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024; 16(1):34–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-34-50>

Введение

Кожные проявления злокачественных новообразований (ЗНО) крайне полиморфны. При этом кожа может быть вовлечена в патологический процесс в рамках первичной локализации/метастазирования опухоли или поражаться опосредованно через продуцируемые ею биологически активные вещества. Опосредованное вовлечение кожи в онкологический процесс обуслов-

лено воспалительными, пролиферативными или метаболическими факторами, к которым относятся гормоны (глюкагон при некротической мигрирующей эритеме (НМЭ) в случае глюкагономы), цитокины (при синдроме Свита), факторы роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор при синдроме Свита, эпирегулин при злокачественном черном акантозе), а также циркулирующие антитела (табл. 1) [1, 2]. В таком

Таблица 1. Биологические факторы развития паранеопластических дерматозов

Table 1. Biological factors of paraneoplastic dermatosis

Паранеопластический дерматоз Paraneoplastic dermatosis	Фактор Factor
Черный акантоз Acanthosis nigricans	FGF, IGF-1, MSH- α , TGF- α
Рубцовые ладони (ладонный акантоз, приобретенная пахидерматоглифия) Tripe palms (acanthosis palmaris, acquired pachydermatoglyphia)	EGF- α , TGF- α
Некротическая мигрирующая эритема Necrotizing migratory erythema	Повышение уровня арахидоновой кислоты и дефицит ниацина Increased arachidonic acid level and niacin deficit
Паранеопластическая пузырчатка Paraneoplastic pemphigus	Циркулирующие аутоантитела к α -2-макроглобулиноподобному протеину-1, антигену буллезного пемфигоида, десмоколлину-1 и десмоколлину-3, десмоглеину-1 и десмоглеину-3, десмоплакину-1 и десмоплакину-2, энвоплакину, периплакину, а также плакофилину-3 Circulating antibodies against α -2-macroglobulin-like protein 1, bullous pemphigus antigen, desmocollin-1 and desmocollin-3, desmoglein-1 and desmoglein-3, desmoplakin-1 and desmoplakin-2, envoplakin, periplakin, as well as plakophilin-3
Синдром Лезера–Трела (эруптивный себорейный кератоз) Leser-Trélat syndrome (eruptive seborrheic keratosis)	EGF- α , IGF-1 и TGF- α
Гангренозная пиодермия Gangrenous pyoderma	Fas, FasL, IL-1 β , IL-8, IL-17, IL-23
Синдром Свита Sweet syndrome	G-CSF, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8
Паранеопластический дерматомиозит Paraneoplastic dermatomyositis	Циркулирующие аутоантитела к NXP-2 и TIF1- γ Circulating antibodies against NXP-2 and TIF1- γ

Примечание. FGF – фактор роста фибробластов; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; MSH- α – меланоцитстимулирующий гормон α ; EGF- α – эпидермальный фактор роста α ; TGF- α – трансформирующий фактор роста α ; TIF1- γ – промежуточный фактор транскрипции 1 γ ; IL-1 β – интерлейкин-1 β ; IL-1 – интерлейкин-1; IL-3 – интерлейкин-3; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; IL-17 – интерлейкин-17; IL-23 – интерлейкин-23; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; FasL – Fas-лиганд.

Note. FGF – fibroblast growth factor; IGF-1 – insulin-like growth factor 1; MSH- α – melanocyte-stimulating hormone α ; EGF- α – epidermal growth factor α ; TGF- α – transforming growth factor α ; TIF1- γ – transcription intermediary factor 1 γ ; IL-1 β – interleukin-1 β ; IL-1 – interleukin-1; IL-3 – interleukin-3; IL-6 – interleukin-6; IL-8 – interleukin-8; IL-17 – interleukin-17; IL-23 – interleukin-23; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; FasL – Fas ligand.

случае в коже отсутствуют опухолевые клетки, а патологию рассматривают как дерматологический паранеопластический синдром. Исключение составляет синдром Свита, ассоциированный с гемобластомами, при котором в кожных биоптатах могут быть выявлены лейкоэмические инфильтраты [3].

Паранеопластические дерматозы (ПД) включают в себя множество заболеваний, различающихся между собой как клинической картиной, так и патогенетическими механизмами. Описаны более 70 дерматозов, которые могут выступать в качестве маркеров наличия в организме неопластических процессов, но у детей они весьма немногочисленны [4]. Патогенетические механизмы большинства из них до сих пор до конца не изучены. О наличии ПД свидетельствуют следующие клинические критерии:

- развитие дерматоза происходит одновременно со злокачественной опухолью (реже он может предшествовать или возникать после установления онкологического заболевания);
- дерматоз не является частью какого-либо генетического синдрома;
- дерматоз отличается резистентностью к проводимому лечению и распространенностью патологического процесса;
- данные дерматозы очень редко встречаются в общей популяции;
- регресс дерматоза наблюдается после успешно проведенного лечения ЗНО;
- отмечается возобновление дерматоза при рецидиве или метастазировании основного ЗНО [1].

Немаловажное значение с практической точки зрения имеет разделение ПД на 2 большие группы:

- 1) облигатные, при которых связь с онкологическим заболеванием наблюдается в 90–100 % случаев;
- 2) факультативные, при которых частота выявления ЗНО составляет приблизительно 25–30 % (у детей возможны паранеопластическая пузырчатка (ПНП), синдром Свита, гангренозная пиодермия) [1, 2, 4].

Из всего вышеперечисленного можно сделать вывод, что ПД — это группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся разнообразными кожными проявлениями, в основе патогенеза которых лежат различные неопластические процессы, как правило, без прямой связи с инвазией или метастазированием первичной опухоли в кожу [2].

Гангренозная пиодермия

Гангренозная пиодермия (ГП) — это редкий первично-стерильный воспалительный нейтрофильный дерматоз, впервые описанный L.A. Brunsting и соавт. в 1930 г. [5]. Первоначально ГП проявляется одной или несколькими красными пустулами и может быстро прогрессировать. Пустулы способны эволюционировать в некротические бляшки с приподнятыми краями

или в фиолетовые глубокие язвы с подрытыми голубоватыми краями, при заживлении которых образуются атрофические или решетчатые рубцы. Иногда высыпания могут иметь вид пузырей и узелков. Для ГП характерен симптом патергии (высыпания на коже, возникающие через 24–48 ч на месте укола стерильной иглой) [6, 7].

Пик заболеваемости ГП приходится на возраст от 20 до 50 лет, при этом женщины болеют чаще, чем мужчины [8]. У детей данная патология составляет 4 % всех случаев ГП, при этом чаще поражаются области головы и промежности и преобладают пустулезные высыпания. В мире ежегодно регистрируются 3–10 случаев ГП на 1000 тыс. человек [9, 10].

Частой причиной заболевания является травма. В настоящее время патофизиология ГП недостаточно изучена, этиология также неизвестна [11]. Считается, что это нейтрофильное расстройство, характеризующееся метаболическими колебаниями и повышенной продукцией цитокинов, что приводит к разрушению тканей. Современное понимание патогенеза ГП в последнее время изменилось благодаря достижениям в области иммунологии и биотерапии. Интерлейкин-18 (IL-18) — лейкоцитарный хемотаксический агент, гиперэкспрессируемый при ГП, и интерлейкин-16 (IL-16) — другой хемотаксический агент, активность которого увеличивается при аутовоспалительных синдромах, играют большую роль в развитии ГП [12]. Возможными иммунологическими триггерами являются также IL-1 и фактор некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α), которые выступают потенциальными терапевтическими мишенями.

Существуют 4 основных подтипа ГП: язвенный, пустулезный, буллезный и вегетирующий, или поверхностный гранулематозный.

Диагноз ГП является диагнозом исключения. На наличие данной патологии указывают неоднократное получение отрицательных результатов микробиологических посевов из очагов, отсутствие клинического ответа на антибиотики, нейтрофильная инфильтрация в биоптатах кожи [13].

Следует дифференцировать ГП и окклюзию сосудов, тромботические состояния, васкулит, ЗНО, инфекционные заболевания, экзогенное повреждение тканей, панникулит, укусы насекомых и пустулезные реакции на лекарства [14].

После подтверждения диагноза ГП следует провести поиск основного этиологического фактора, поскольку данная патология может быть начальным проявлением системного заболевания. Наиболее часто ГП возникает при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [15, 16].

Вегетирующий гнойный стоматит часто называют ГП полости рта, однако недавние сообщения указывают на то, что это отдельная болезнь, которая часто

ассоциируется с ВЗК и первичным склерозирующим холангитом [17]. Развитие ГП вокруг стомы также часто встречается при ВЗК: в 12,5 % случаев при язвенном колите и 24,9 % — при болезни Крона [18].

Второй по частоте группой заболеваний, при которых описаны случаи ГП, являются опухоли системы крови (миелодиспластические синдромы, лейкозы и лимфомы). В подобных случаях у больных помимо кожных поражений отмечаются системные проявления патологии: лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, а в общем анализе крови — цитопения (при миелодиспластическом синдроме) и лейкоцитоз с бластозом (при лейкозах).

Васкулиты также могут сопровождаться ГП, при этом наиболее часто регистрируют болезнь Бехчета и артериит Такаясу. Рецидивирующие инфекции и медленное заживление ран свидетельствуют об иммунодефиците, в частности дефиците адгезии лейкоцитов-1 (leukocyte adhesion deficiency-I, LAD-1) [19].

Наличие в анамнезе аутовоспалительных синдромов, гнойного артрита и тяжелого акне в сочетании с гнойным гидраденитом повышает вероятность развития синдромов PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne — пиогенный стерильный артрит, гангренозная пиодермия и акне), PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis — гангренозная пиодермия, акне и гнойный гидраденит) и PAPASH (pyogenic arthritis, acne, pyoderma gangrenosum and suppurative hidradenitis — пиогенный артрит, акне, гангренозная пиодермия и гнойный гидраденит). Гангренозная пиодермия наряду с гнойным артритом также может встречаться при ювенильном идиопатическом артрите и хроническом многоочаговом рецидивирующем остеомиелите.

Среди редко встречающихся этиологических факторов можно выделить IgA-гаммапатию, различные иммунодефициты, включая инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), хронический гранулематоз, дефицит гликопротеина, связанный с адгезией лейкоцитов, гипер-IgE-синдромом и селективным дефицитом IgA.

Гангренозная пиодермия, ассоциированная с лимфомами и лейкозами, наряду с идиопатической ГП, как правило, встречается у детей раннего возраста (средний возраст 7 лет), тогда как ГП, связанная с ВЗК и аутовоспалительными синдромами (PAPA, PASH или PAPASH), — у детей более старшего возраста (12–14 лет) и взрослых. Это может быть обусловлено тем, что лейкозы и лимфомы в основном возникают в ранние периоды детства по сравнению с синдромом PAPA и ВЗК [20].

Комплексное диагностическое обследование, направленное на выявление онкологического заболевания, при ГП является обязательным. Противоопухолевое лекарственное лечение, направленное на макси-



Рис. 1. Проявления на конечностях у ребенка гангренозной пиодермии, возникшей на фоне острого лейкоза

Fig. 1. Manifestations of gangrenous pyoderma in a child on the limbs during acute leukosis

мальную циторедукцию ЗНО, способствует регрессу опухоли и ГП [21–23].

При ВЗК применение адалимумаба и инфликсимаба уменьшает как воспаление в желудочно-кишечном тракте, так и симптомы связанной с ним ГП. Следует избегать агрессивных хирургических вмешательств, поскольку явления патергии усугубляют течение заболевания. В настоящее время нет «золотого стандарта» лечения или одобренного алгоритма выбора терапии ГП [24].

На рис. 1 представлены проявления ГП на конечностях у ребенка, возникшей на фоне острого лейкоза, на рис. 2 — на фоне ВЗК.



Рис. 2. Проявления на голени у ребенка гангренозной пиодермии, возникшей на фоне воспалительного заболевания кишечника

Fig. 2. Manifestations of gangrenous pyoderma in a child on the calf developed during inflammatory bowel disease

Дерматомиозит

Дерматомиозит (ДМ) — редкое заболевание, частота возникновения которого у взрослых составляет 0,74 случая, у детей — примерно 0,33 случая на 100 тыс. человек [25].

Средний возраст дебюта заболевания составляет от 5,7 до 6,9 года, средний возраст на момент установления диагноза — 7,5 года [26].

Заболевание представляет собой системный васкулит с симметричной слабостью проксимальных мышц и характерными высыпаниями на коже. Как и при любом васкулите, в патологический процесс могут быть вовлечены многие системы органов [27].

Точная причина развития ДМ неизвестна, но в ряде работ представлены данные о генетической предрасположенности к заболеванию при обнаружении изменений, затрагивающих ген *HLA-D* [28]. Предрасположенность к ювенильному дерматомиозиту (ЮДМ) может реализоваться под влиянием факторов окружающей среды: инсоляции, действия лекарственных и инфекционных агентов (бета-гемолитического стрептококка группы А, энтеровирусов и вируса Коксаки В) [29, 30]. Последний может служить ключом к пониманию того, почему заболевание, по-видимому, носит сезонный характер и чаще встречается в теплое время года [31]. Независимо от влияния различных факторов при ДМ запускается иммуноопосредованный воспалительный каскад, приводящий к системной васкулопатии, поражающей эндотелиальные клетки в большинстве тканей пациента [32]. В начале заболевания цитокины и интерфероны вызывают васкулит мелких сосудов. Однако со временем продукты воспаления закупоривают сосуды, что способствует разрушению капилляров и некрозу окружающих тканей [33].

Диагностические характеристики ДМ для взрослых и детей в основном одинаковы и включают критерии, предложенные A. Bohan и J.B. Peter в 1975 г. [34], в числе которых:

- симметричная слабость проксимальных мышц;
- характерная сыпь, включающая шелушащиеся эритематозные высыпания на разгибательных поверхностях пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов (папулы Готтрона);
- повышение как минимум 1 фермента скелетных мышц (альдолазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы или аспартатаминотрансферазы);
- типичные электромиографические изменения, характерные для миопатии (полифазные двигательные единицы, фибрилляции);
- выявление при биопсии мышц некроза волокон 1-го и 2-го типов и признаков воспаления.

У взрослых пациентов начало ДМ часто служит проявлением паранеопластического синдрома, при этом оба процесса происходят одновременно. Кроме

того, наблюдается значительное снижение выраженности ДМ после успешного лечения ЗНО [35]. Количество зарегистрированных злокачественных опухолей при ЮДМ невелико. Однако сочетание ЮДМ и ЗНО, а также получение нетипичных физикальных данных в ходе диагностики ЮДМ предполагают наличие паранеопластического феномена.

Связь ДМ и ЗНО у взрослых хорошо представлена в нескольких исследованиях, при этом злокачественные опухоли встречаются в 13–42 % случаев ДМ [36, 37]. Большинство злокачественных опухолей были диагностированы в течение 1 года после установления диагноза ДМ. Эта временная зависимость и тот факт, что многие случаи ДМ регрессируют при лечении первичного ЗНО, позволяют предположить, что ДМ у взрослых может быть частью паранеопластического синдрома [38]. Кроме того, риск развития злокачественных опухолей у пациентов с ДМ может продолжать увеличиваться даже через 5 лет после выявления данной патологии, что еще раз указывает на связь между ЗНО и ДМ [38]. Согласно одной из теорий причиной возникновения злокачественных опухолей у больных ДМ может быть сочетанное действие канцерогенных факторов окружающей среды (и/или генетических факторов) и существующей клеточной/гуморальной иммунной дисфункции [39].

Кроме того, иммуносупрессивная терапия ДМ может способствовать развитию определенных типов ЗНО, особенно при наличии сопутствующих инфекций, в частности вируса Эпштейна–Барр [40, 41]. Считается, что иммуносупрессия способствует беспрепятственной поликлональной пролиферации В-лимфоцитов, индуцированной этим вирусом, с последующим избыточным ростом неопластических клеток [41]. Преобладание В-лимфоцитов определяется в мышечной ткани при ее поражении в случае ДМ [42].

В большинстве источников, сообщающих о возникновении ЗНО у больных ЮДМ, представлено описание единичных клинических наблюдений [43]. Появление атипичной сыпи, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии у пациентов с этой патологией должно насторожить клинициста в отношении возможного наличия ЗНО. В таких случаях необходимо провести дальнейшее обследование. Важно отметить, что срок диагностики злокачественных опухолей, развивающихся у пациентов с ЮДМ, составляет 12 мес, что позволяет рассматривать это заболевание как паранеопластический феномен [44].

Поскольку наиболее частыми ЗНО у детей являются лейкозы (30,2 % случаев), опухоли центральной нервной системы (21,7 % случаев) и лимфомы (10,9 % случаев) [44], протекающие крайне агрессивно, с коротким анамнезом, при них редко отмечается ДМ, в отличие от взрослых пациентов [42]. Проведение противоопухо-



Рис. 3. Папулы Готтрона у пациентов с дерматомиозитом
Fig. 3. Gottron papules in patients with dermatomyositis

левой лекарственной терапии способствует регрессу ДМ, но даже при отсутствии симптомов ЗНО необходимо учитывать повышенный риск развития у больных с данной патологией опухолей и наблюдать за ними [45].

На рис. 3 представлены папулы Готтрона у пациентов с ДМ. Его проявления в виде покраснения и шелушения кожи могут наблюдаться у больных ДМ на фоне лейкоза (рис. 4).



Рис. 4. Покраснение и шелушение кожи у пациентов с дерматомиозитом, возникшим на фоне лейкоза
Fig. 4. Reddening and flakiness in patients with dermatomyositis developed during leukemia

Паранеопластическая пузырчатка

Впервые ПНП как нозологическая форма пузырчатки была выделена в 1990 г. G.J. Anhalt и соавт., описавшими более 200 случаев этого заболевания [46]. В 2001 г. V.T. Nguyen и соавт. (2002) предложили термин «паранеопластический аутоиммунный мультиорганный синдром», подразумевающий поражение нескольких органов и систем [47, 48]. Паранеопластическая пузырчатка обычно выявляется у пациентов в возрасте от 45 до 70 лет, однако может поражать людей всех возрастных групп, включая детей и подростков [49, 50]. О различиях в гендерном распределении не упоминается. Почти 84 % ПНП связаны с гематологическими заболеваниями. Среди них чаще всего встречаются неходжкинские лимфомы, хронической лимфолейкоз, а также болезнь Кастлемана и тимомы, на долю которых приходится соответственно 38,6; 18,4; 18,4 и 5,5 % всех случаев ПНП. Чаще онкологическое заболевание выявляют до постановки диагноза ПНП, но примерно в 30 % случаев кожные проявления позволяют диагностировать сопутствующую злокачественную опухоль [51].

Патогенез ПНП до конца не выяснен, однако известно, что некоторые аутоантитела могут играть ключевую роль в развитии данного заболевания. Действительно, при данной патологии обычно обнаруживаются аутоантитела, направленные против семейства плакинов, включая антитела против энвоплакина, периплакина, десмоплакинов, плектина и антигенов буллезного пемфигоида. Кроме того, в некоторых исследованиях при ПНП выявлены аутоантитела против плакофилина 3, десмоколлина 1 (Dsc1) и десмоколлина 3 (Dsc3) [52]. Описаны также случаи обнаружения аутоантител против десмоглеина 1 (Dsg1) и десмоглеина 3 (Dsg3) [53]. В последнее время ингибитор протеазы A2ML1 рассматривается как патогенный фактор при ПНП [54].

Авторы сообщают о возможном участии клеточно-го иммунитета в патогенезе ПНП. Так, при данном заболевании отмечено присутствие избирательно активированных эпидермальных CD8⁺-Т-клеток [55], CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, CD56⁺- и CD68⁺-NK-клеток (NK — естественные киллеры) в дермо-эпидермальном соединении [56].

Паранеопластическая пузырчатка характеризуется полиморфным поражением кожи и слизистых оболочек. Разнообразие кожных проявлений при данном заболевании можно объяснить наличием различных аутоантител, обнаруживаемых у пациентов [49]. Поражения слизистых оболочек, особенно полости рта, являются самым ранним симптомом ПНП. Кожные проявления возникают вторично. Клинически они имеют сходство с пузырчаткой, пемфигоидом, многоформной экссудативной эритемой и реакцией «трансплантат против хозяина» [49]. Кроме того, описаны пустулезные и псориазоподобные поражения [47]. Разные клинические проявления могут быть связаны

с преобладанием клеточно- или гуморально-опосредованной иммунологической реакции. При ПНП в патологический процесс может вовлекаться респираторный тракт, что обуславливает развитие одышки, обструктивных состояний и облитерирующего бронхиолита [49].

G.J. Anhalt и соавт. (1990) предложили диагностические критерии ПНП, в числе которых клинические проявления заболевания, данные патоморфологического исследования участка кожи в области высыпания, иммунофлуоресцентного исследования кожного биоптата с характерным отложением антител, выявление циркулирующих антител методом иммунопреципитации [46].

Прогноз при ПНП крайне неблагоприятный: смертность составляет 90 % и обычно обусловлена тяжелыми осложнениями, в том числе сепсисом, желудочно-кишечными кровотечениями, облитерирующим бронхиолитом [49].

В качестве терапии 1-й линии используется преднизолон в сочетании с другими иммунодепрессантами, включая азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил и циклофосфамид. Кроме того, сообщалось об эффективности комбинации преднизолона, внутривенных иммуноглобулинов и плазмафереза. Имеются данные о хороших результатах использования ритуксимаба у пациентов с ПНП и В-клеточной лимфомой [49]. При проведении противоопухолевого лекарственного лечения наряду с регрессом опухолевого процесса отмечается уменьшение проявлений ПНП за счет снижения уровня аутоантител [2].

Красный волосной лишай

Красный волосной лишай (КВЛ) — хроническое папулосквамозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся наличием красновато-оранжевых чешуйчатых бляшек, островков интактной кожи, ладонно-подошвенной кератодермии и ороговевших фолликулярных папул [57]. Заболевание может развиваться спонтанно или иметь наследственный характер. В 1980 г. W. Griffiths классифицировал КВЛ и выделил несколько его типов: классический взрослый, атипичный взрослый, классический ювенильный, ограниченный ювенильный и атипичный ювенильный [58]. Не так давно к этой классификации был добавлен ВИЧ-ассоциированный тип [59]. Также выявлена ассоциация КВЛ с различными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, лекарственными препаратами и ЗНО [57]. Описано лишь небольшое число случаев этого заболевания, связанных с ЗНО. Так, с 1983 г. по настоящее время представлены чуть более 10 клинических описаний сочетания КВЛ и таких опухолей, как гепатоцеллюлярная карцинома, рак гортани, простаты, бронхов, аденокарцинома легких, толстой кишки, плоскоклеточная карцинома, лейкоз



Рис. 5. Больная А., 2 года. Нейробластома. Кожный патологический процесс имеет симметричный, распространенный характер, представлен разлитой эритемой, на фоне которой наблюдаются многочисленные фолликулярные папулы с шелушением на поверхности. На коже туловища и конечностей выявляются типичные для красного волосяного лишая вкрапления островков непораженных участков кожи

Fig. 5. Female patient A., 2 years. Nephroblastoma. Cutaneous pathological process has a symmetrical advanced character, presented as diffuse erythema with multiple follicular papules and surface flaking. On the skin of the torso and the limbs, typical for red keratosis pilaris areas of unaffected skin are observed

и недифференцированные метастатические поражения. Е. Sprecher и соавт. в 2017 г. сообщили о случае сочетания КВЛ с холангиокарциномой; ремиссии кожного патологического процесса удалось достичь после применения небольших доз метотрексата до проведения химиотерапии [60]. Примечательными являются 2 наблюдения трансформации красного волосяного лишая в ползучую эритему Гаммела. Известно, что ползучая эритема Гаммела — кожный паранеопластический процесс, однако в описанных случаях не было обнаружено признаков злокачественного поражения внутренних органов [61].

На сегодняшний день случаи развития КВЛ как паранеопластического процесса у детей не описаны. Однако в нашей практике встречалось сочетание красного ювенильного волосяного лишая с онкологическими заболеваниями. На рис. 5 представлено сочетание красного волосяного лишая и нефробластомы.

Кроме лечения основного онкологического заболевания пациентам с красным волосяным лишаем как паранеопластическим процессом показана терапия ацитретином в дозе 0,5–1,0 мг/кг до достижения ремиссии кожного патологического процесса.

Синдром Базекса

Синдром Базекса, также известный как паранеопластический акрокератоз, или синдром неопластического акрокератоза, представляет собой редкий акральный псориазоподобный дерматоз, связанный с ЗНО, чаще всего с плоскоклеточным раком. Поражения кожи обычно замечают до установления диагноза ЗНО. Часто они спонтанно исчезают после полной ремиссии опухолевого процесса.

Патогенез синдрома Базекса неизвестен. Некоторые авторы считают причиной развития данной патологии

иммунологический механизм, связанный с наличием иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и комплемента (C3), расположенных вдоль базальной мембраны пораженной и здоровой кожи. Предполагается иммунная реакция на общий антиген (кожи и опухоли) [62]. Было высказано мнение, что при некоторых ЗНО происходит сдвиг в сторону иммунного пути Th2, что, в свою очередь, может привести к увеличению экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста в пораженных кератиноцитах [62].

Типичные клинические признаки включают болезненные, в основном незудящие и эритематозные, псориазоподобные высыпания, которые преимущественно локализируются на акральных участках, таких как пальцы рук (61 % случаев), пальцы ног (39 % случаев), ушные раковины (79 % случаев) и нос (63 % случаев). Поражение ногтей присутствует почти во всех случаях, оно неотличимо от изменений ногтей, связанных с псориазом, и часто является первым признаком заболевания. В отличие от псориаза при синдроме Базекса поражаются завиток ушной раковины и кончик носа. Могут наблюдаться интенсивная фиолетовая эритема, эрозии и желтоватые корочки. В редких случаях определяются буллезные поражения. Если лечение сопутствующего опухолевого процесса не проводится, высыпания распространяются проксимально. Наиболее частой локализацией ЗНО является область головы и шеи. Приблизительно 39 % основных онкологических заболеваний, при которых отмечается синдром Базекса, представляли собой плоскоклеточные карциномы глотки, пищевода и гортани. С данным синдромом ассоциированы также плоскоклеточный рак (11 % случаев) и аденокарцинома (4 % случаев) легкого, аденокарцинома желудочно-кишечного тракта (8 %), опухоли мочеполовой системы (5 % случаев) и лимфомы (редко).

У 63 % пациентов кожные поражения предшествуют диагностике опухоли примерно на год.

Необходимо дифференцировать синдром Базекса и псориаз и другие псориазоформные дерматиты. При дифференциальной диагностике акральных поражений нужно учитывать КВЛ, синдром Рейтера и дерматомиоз. У детей с ЗНО синдром Базекса не описан [63].

Некролитическая мигрирующая эритема

Некролитическая мигрирующая эритема представляет собой характерную кожную сыпь, чаще всего связанную с глюкагономой и альфа-клеточной опухолью островков поджелудочной железы. Данный дерматоз обычно рассматривается как часть синдрома глюкагономы, паранеопластического синдрома, включающего триаду: сахарный диабет, НМЭ и потерю массы тела. Реже НМЭ можно рассматривать как часть других клинических состояний: заболеваний печени и кишечной мальабсорбции; в данном случае речь идет о синдроме псевдоглюкагономы. Кожная сыпь обычно характеризуется выраженным эритематозным компонентом, имеет поверхностный эпидермальный некроз и часто распространяется центробежным образом.

Точные причины развития НМЭ неизвестны. При глюкагоме данное заболевание встречается в 70 % случаев [64]. Большинство этих опухолей считаются спорадическими. Однако глюкагономы и сопутствующая паранеопластическая НМЭ могут быть связаны со множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (3 % всех глюкагоном). Некролитическая мигрирующая эритема в сочетании с глюкагономой является чрезвычайно редкой патологией: частота ее встречаемости составляет 1 случай на 20 млн человек в год. Средний возраст выявления НМЭ — 52 года, что совпадает с пиком заболеваемости глюкагономой [4], хотя в литературе описаны случаи обнаружения данного заболевания у пациентов от 15 до 80 лет.

Точный патогенез НМЭ еще предстоит выяснить, однако гиперглюкагонемия, несомненно, играет большую роль в ее развитии, поскольку резекция опухоли и медикаментозная терапия антагонистами глюкагона часто приводят к полному исчезновению кожных симптомов в течение 1-й недели лечения [64].

Повышение уровня глюкагона само по себе не может объяснить эпидермальную дисфункцию, наблюдаемую при НМЭ. Таким образом, то, как гиперглюкагонемия способствует дисфункции эпидермиса и кожным поражениям, наблюдаемым при НМЭ, вероятно, является результатом нескольких взаимодействующих факторов, включая гипоаминоацидемию, дефицит цинка, незаменимых жирных кислот и индукцию медиаторов воспаления в эпидермисе.

У пациентов с НМЭ обнаруживаются эритематозные чешуйчатые поражения с центробежным ростом, часто на разных стадиях заживления. Сыпь заметна

в зонах повышенного трения и давления, таких как интертригинозные области (например, паховые складки, подколенные ямки), промежность, ягодицы, нижняя часть живота и дистальные отделы конечностей. Патологические изменения также часто наблюдаются в периорифициальной области. Пациенты жалуются на интенсивные зуд и/или боль, связанные с сыпью. Некролитическая мигрирующая эритема сначала проявляется в виде четко очерченных бляшек или пятен с неровными краями и выраженным эритематозным компонентом. В центре этих поражений затем возникают волдыри, образуя вялые буллы, которые затем разрушаются и покрываются коркой; в конечном счете процесс заживления сопровождается гиперпигментацией. По мере заживления центральной части раны периферический эритематозный венчик может распространяться наружу с появлением новых везикул вдоль продвигающихся серпигиозных краев; со временем эти поражения могут сливаться. Поражения при НМЭ носят циклический характер, обычно нарастают и ослабевают в течение примерно 10 дней. При осмотре видны различные поражения на разных стадиях заживления [65].

Кроме того, считается, что травма усугубляет или способствует формированию поражений НМЭ, которые могут осложняться инфекцией, чаще всего *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* [4]. О суперинфекции свидетельствуют пустулы на поверхности сыпи. У пациентов может быть ошибочно диагностирован хронический кандидоз. При этом предшествующее лечение противогрибковыми препаратами и/или антибиотиками неэффективно.

При НМЭ часто отмечаются кожно-слизистые признаки ангулярного хейлита, глоссита и стоматита (примерно 30 % случаев), а также наблюдаются онихолизис и другие изменения ногтей [66].

Следует дифференцировать НМЭ и паранеопластический акрокератоз, целлюлит, эритрокератодермию, экзематозный дерматит и псориаз.

При НМЭ и глюкагоме проводят хирургическое и лекарственное лечение. Радикальное оперативное лечение глюкагономы и сопровождающего ее паранеопластического синдрома включает удаление опухоли, а лекарственная терапия — использование аналогов соматостатина длительного действия (например, октреотида, ланреотида) или интерферона α [67].

Синдром Лезера–Трела

Синдром Лезера–Трела считается довольно редким паранеопластическим кожным маркером ЗНО внутренних органов. Отличительной чертой этого синдрома является внезапное высыпание множественных себорейных кератом [68, 69].

Патогенез синдрома Лезера–Трела до конца неизвестен, но ведущую роль в его возникновении играют цитокины и факторы роста, продуцируемые опухолью,

что стимулирует эруптивный рост себорейного кератоза. К подобным биологически активным факторам относятся эпидермальный фактор роста α (EGF- α), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), гормон роста, трансформирующий фактор роста α (TGF- α) и инсулиноподобный фактор роста (IGF).

Гистологическое исследование биоптата себорейного кератоза у пациентов с подозрением на синдром Лезера—Трела не показывает каких-либо существенных различий по сравнению с себорейным кератозом у пациентов без основного ЗНО. Существуют различные подтипы себорейного кератоза, в том числе акантотический (наиболее распространенный вариант), гиперкератотический, сетчатый, клональный и меланоакантома.

Типичные проявления синдрома Лезера—Трела, как правило, сильно различаются и представляют собой пятна, папулы и бляшки. Указанные элементы сыпи — это четко очерченные пигментные поражения, цвет которых варьирует от тона кожи до желтовато-коричневого или коричневого; некоторые поражения могут казаться черными. Поверхность поражений кожи восковая или бархатистая. При синдроме Лезера—Трела наблюдаются роговые кисты на поверхности очагов поражения. Хотя эти поражения, как правило, довольно легко отличить от других меланоцитарных новообразований, в ряде случаев может потребоваться гистологическое исследование. Важны сбор анамнеза, общий и биохимический анализы крови и комплексное обследование, включающее рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование [70].

Ладонно-подошвенные кератодермии

Ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК) — это группа заболеваний, характеризующихся изменениями кератинизации, которые могут передаваться по наследству или несут приобретенный характер.

Ребристая кожа ладоней и подошв имеет несколько особенностей, к которым относят наличие дерматоглифов, образованных чередованием гребней и борозд, создающих уникальный рисунок, наибольшая плотность эккринных потовых желез, отсутствие сально-волосных единиц, дифференциальная экспрессия кератинов по сравнению с гладкой кожей. Эти особенности объясняют преимущественную локализацию ЛПК и некоторые ее клинические признаки. Выделяют несколько форм ЛПК: диффузную, очаговую, фокальную и точечную. Данное заболевание может быть как самостоятельным патологическим процессом, так и проявлением системных заболеваний.

Для установления диагноза ЛПК необходимо использовать методы молекулярной биологии.

Наследственные ЛПК представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся гиперкератотическим утолщением ладоней и подошв. В основе молекулярного патогенеза данной патологии

лежат мутации в генах, кодирующих белки, участвующие в процессе кератинизации (кератины, десмосомы, лорикрин, катепсин С, белки щелевых контактов и др.). Эти белки являются членами группы промежуточных филаментов, поддерживающих структурную целостность клеток. Кератины K5 и K14 экспрессируются в базальном слое, тогда как K1 и K9 — в супрабазальном компартменте ладонно-подошвенной кожи [71]. Другие кератины супрабазальных слоев включают K6a/K16 и K6b/K17. Мутации в кератиновых генах приводят к нарушению сборки кератина, что способствует компенсаторному утолщению кожи ладоней и подошв в различной степени в зависимости от локуса мутации. Мутации в высококонсервативной области кератиновых пептидов приводят к развитию тяжелой ЛПК, тогда как вовлечение вариативной области — к возникновению более легких фенотипов данного заболевания [71, 72].

Десмосомы представляют собой межклеточные соединения, которые объединяют промежуточные филаменты в клеточную мембрану и обеспечивают адгезию между клетками. В коже ладоней и подошв десмосомы крупнее по сравнению с остальной кожей, и именно в генах, кодирующих крупные десмосомы, возникают мутации, приводящие к ЛПК. Мутации в белках коннектинах вызывают образование дефектных щелевых соединений, нарушение межклеточного транспорта, накопление аномальных белков и, следовательно, ЛПК [73].

Еще одним важным белком, участвующим в формировании ороговевшей клеточной оболочки, является лорикрин. Мутации в его гене лежат в основе структурных клеточных аномалий и дисфункционального апоптоза дифференцированных кератиноцитов, что приводит к легкой ихтиозиформной эритродермии и ЛПК [74].

В патогенезе ЛПК участвуют цистеиновая лизосомальная протеаза, белок I и многие другие, но их роль в развитии данной патологии продолжает изучаться [75].

Большинство ЛПК проявляются в младенчестве изолированно или в сочетании с аномалиями, затрагивающими ногти, зубы или другие органы. Традиционно установление диагноза наследственных ЛПК основывается на анамнезе, клинических особенностях и результатах гистологического и молекулярно-генетического исследований [48].

Лишай ротонда

Лишай ротонда (*pityriasis rotunda*, круглый лишай, питеириаз круглый, дисковидный ихтиоз, приобретенный псевдоихтиоз) — редкий приобретенный дерматоз, связанный с нарушением кератинизации, характеризующийся гипер- или гипопигментированными, резко очерченными круглыми или овальными чешуйчатыми бляшками различной величины, которые

локализуются на коже туловища, а также проксимальных отделов конечностей [76].

Этиология лишая ротонда на сегодняшний день не установлена. В некоторых клинических исследованиях показано нарушение кератинизации, которое встречается при вульгарном ихтиозе [77]. Лишай ротонда считается потенциальным паранеопластическим дерматозом, поскольку может наблюдаться при некоторых ЗНО, в основном при гепатоцеллюлярной карциноме у чернокожих пациентов из Южной Африки, а также при остром миелоидном лейкозе, хроническом миелолейкозе, раке пищевода, желудка и плоскоклеточном раке верхнего неба. Данное заболевание также ассоциируется с системными заболеваниями и инфекциями (например, с туберкулезом) [78].

Лишай ротонда поражает как мужчин, так и женщин в равной степени, хотя некоторые авторы отмечают незначительное преобладание больных женского пола. Возраст постановки диагноза составляет от 20 до 45 лет, но есть сообщения о развитии данной патологии у детей 2 лет и пожилых людей. Большинство случаев данного заболевания зарегистрированы в Японии, а также среди чернокожих жителей Западной Индии и Южной Африки [79].

Диагноз устанавливается на основании клинической картины. Наблюдаются чешуйчатые сухие четко очерченные круглые с выступающими волосными фолликулами, но без воспалительной эритемы бляшки, которые могут сливаться. Их размер варьируется (от 1 до 20 см и более), а количество колеблется от одного до нескольких десятков, но редко превышает 100. Лишай ротонда поражает в основном туловище, ягодицы и проксимальные отделы конечностей. Лицо, руки и ноги обычно свободны от высыпаний. У некоторых больных могут наблюдаться сопутствующие поражения кожи в виде вульгарного ихтиоза [80].

Гистопатологические данные носят вспомогательный характер и не являются диагностическими. Как правило, при лишае ротонда наблюдаются ортокератотический или паракератотический гиперкератоз, псориазиформная эпидермальная гиперплазия с относительным очаговым гипогранулезом, повышенная пигментация базальноклеточного слоя и редкий поверхностный периваскулярный воспалительно-клеточный инфильтрат. При ультраструктурном исследовании биоптатов кожи отмечается наличие внутри эпидермиса липидных вакуолей и кристаллоподобных включений. Зернистый слой редуцирован до одного слоя, также наблюдается большое количество цементирующего вещества [81]. Описаны сниженная экспрессия лорикрина и филагрина в участках пораженной кожи, полное отсутствие N-концевого домена профилагрина и уменьшение экспрессии эпидермального филагрина, что также отмечено при вуль-

гарном ихтиозе, атопическом дерматите и вульгарном псориазе [82].

Следует дифференцировать лишай ротонда и отрубевидный, опоясывающий, розовый, белый лишай, эритразму, нуммулярную экзему, грибовидный микоз ранней стадии, фиксированную лекарственную реакцию, фигурную эритему и проказу [83].

Синдром Свита

Синдром Свита, или острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, является редким заболеванием из группы нейтрофильных дерматозов. Данная патология характеризуется рецидивирующим течением, внезапным началом на фоне подъема температуры (лихорадки), нейтрофильным лейкоцитозом в крови (наряду с повышением скорости оседания эритроцитов, уровней щелочной фосфатазы и С-реактивного белка), артралгией и появлением болезненных блестящих, несколько отечных эритематозных папул, узлов или бляшек плотной консистенции, сливающихся друг с другом, от розового до красно-фиолетового цвета. Реже наблюдаются пустулы на эритематозном фоне, везикулы или пузыри с напряженной покрышкой и серозно-гнойным содержимым. После вскрытия пузырей или эволюции очагов (изъязвления) образуются язвы, за счет которых клиническая картина высыпаний напоминает гангренозную пиодермию [84]. Высыпания локализуются преимущественно в областях головы, шеи и конечностей. При синдроме Свита, ассоциированном с онкологическими заболеваниями, высыпания становятся более распространенными, а клиническая картина может иметь атипичное течение (множественные пустулезные и пузырьные высыпания).

Патоморфологическая картина синдрома Свита характеризуется выраженным акантозом эпидермиса с экзоцитозом нейтрофильных гранулоцитов в шиповатый слой и формированием внутрироговых микроабсцессов, наличием диффузного нейтрофильного инфильтрата в верхнем слое дермы без признаков первичного лейкоцитокластического васкулита (отсутствуют отложения фибрина и нейтрофилы в стенках сосудов), отеком сосочкового слоя дермы, фрагментацией ядер нейтрофилов. В подкожно-жировой клетчатке также наблюдаются отек и нейтрофильная инфильтрация [3, 85]. Для заболевания характерен феномен патергии, заключающийся в возникновении новых типичных высыпаний в местах повреждения кожного покрова различного характера (биопсия, инъекции, укусы насекомых, проведение лучевой терапии) (рис. 6).

Выделяют 3 вида синдрома Свита:

- 1) идиопатический (классический);
- 2) медикаментозный (индуцированный лекарственными препаратами);
- 3) паранеопластический (ассоциированный с наличием ЗНО) (рис. 7).



Рис. 6. Феномен патергии кожи в области ягодицы в результате необоснованных многократных внутримышечных инъекций антибиотика у ребенка 1 года

Fig. 6. Phenomenon of skin pathergy in the glute area due to unsubstantiated multiple intramuscular antibiotic injection in a 1-year-old child

Идиопатическому синдрому Свита зачастую предшествует инфекция верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта; в ряде случаев он может быть связан с воспалительными заболеваниями кишечника и даже беременностью. В 30 % случаев встречается сочетание этого синдрома с иммунодефицит-

ными состояниями [86]. Более интересующий нас вариант развития синдрома Свита как факультативного паранеопластического дерматоза наблюдается приблизительно в 21 % случаев, при этом примерно в 85 % случаев причиной его возникновения являются гемобластозы: преимущественно острый миелоидный лейкоз



Рис. 7. Тяжелый случай трудно поддающегося лечению распространенного синдрома Свита, ассоциированного с острым миелоидным лейкозом, у ребенка 7 мес

Fig. 7. Severe case of hard to treat advanced Sweet syndrome associated with acute myeloid leukemia in a 7-month-old child

(40 % случаев), реже — лимфома Ходжкина, диффузная В-крупноклеточная лимфома, миелодиспластический синдром, миелофиброз и истинная полицитемия [4, 87, 88]. Оставшиеся 15 % случаев паранеопластической формы данного синдрома приходятся на солидные опухоли, среди которых чаще всего выявляют рак молочной железы, мочевого пузыря и желудочно-кишечного трактов (57 % случаев) [4]. При этом синдром Свита может быть первым признаком еще не диагностированного онкологического заболевания или рецидива ЗНО после проведенного лечения. Также он может появиться на фоне уже установленной злокачественной патологии и указывать на метастазирование опухоли [87].

Следует отметить, что у 50 % пациентов с паранеопластическим синдромом Свита могут встречаться не характерные (атипичные) для классической формы проявления, в том числе внекожные, которые чаще наблюдаются при ассоциации с гематологическими ЗНО, чем при солидных опухолях. К этим проявлениям относят периорбитальные образования, провоцирующие периорбитальный целлюлит, отек языка, эритематозные болезненные бляшки и воспалительные изменения в области лимфедемы после проведения мастэктомии (феномен патергии), а также различные изменения внутренних органов и тканей [89–91].

Таблица 2. Внекожные проявления синдрома Свита

Table 2. Extracutaneous manifestations of Sweet syndrome

Внекожные проявления Extracutaneous sites	Клинические характеристики Clinical characteristics
Опорно-двигательная система Musculoskeletal system	Острый стерильный артрит, артралгии, очаговый асептический остит, пигментный виллонодулярный синовит, стерильный остеомиелит. При магнитно-резонансной томографии (T1-/T2-взвешенные изображения) отмечаются высокая интенсивность сигнала и фасциита, а также тендинита и теносиновита Acute sterile arthritis, arthralgias, focal aseptic osteitis, pigmented villonodular synovitis, sterile osteomyelitis. Magnetic resonance imaging (T1-/T2-weighted images) show high signal intensity and fasciitis, as well as tendonitis and tenosynovitis
Центральная нервная система Central nervous system	Острый доброкачественный энцефалит, асептический менингит, поражение ствола головного мозга, синдром Гийена—Барре, идиопатический гипертрофический краниальный пахименингит, идиопатическая прогрессирующая двусторонняя нейросенсорная тугоухость, парезы центрального генеза, полинейропатия, психиатрические симптомы Acute benign encephalitis, aseptic meningitis, abnormalities of the brain stem, Guillain-Barré syndrome, idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis, idiopathic progressive bilateral sensorineural hearing loss, central paresis, polyneuropathy, psychiatric syndromes
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Признаки выраженного диффузного нейтрофильного воспаления в кишечной стенке, нейтрофильный инфильтрат в подвздошной кишке, панколит (микробиологический посев отрицательный), печеночная портальная триада с нейтрофильным воспалением, повышение печеночных трансаминаз, гепатомегалия, спленомегалия Signs of marked diffuse neutrophilic inflammation in the intestinal wall, neutrophil infiltrate in the ileum, pancolitis (negative microbiological assay), portal triad of the liver with neutrophil inflammation, elevated hepatic transaminase level, hepatomegaly, splenomegaly
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Стеноз аорты (сегментарный), аортит, кардиомегалия, окклюзия коронарных артерий, сердечная недостаточность, инфильтрация миокарда нейтрофилами, дилатация сосудов (аорты, брахиоцефального ствола и коронарных артерий) Aortic stenosis (segmental), aortitis, cardiomegaly, coronary artery occlusion, heart failure, neutrophil infiltrate in the myocardia, dilated vascular diseases (aorta, brachycephalic stem and coronary arteries)
Дыхательная система Respiratory system	Пустулы в бронхах с красной каймой и нейтрофильным воспалением, плевральный выпот с большим количеством нейтрофилов, без патологических микроорганизмов, прогрессирующая инфильтрация слизистой оболочки глотки и отек, приводящий к обструкции верхних дыхательных путей Pustules in the bronchi with red border and neutrophil inflammation, pleural effusion with large number of neutrophils without pathologic microorganisms, progressive infiltration of the throat mucosa and edema leading to obstruction of the upper respiratory airways
Орган зрения Visual organ	Блефарит, конъюнктивальные эритематозные поражения с нейтрофильным воспалением, конъюнктивальные кровоизлияния, конъюнктивит, дакриoadенит, эписклерит, глаукома, иридоциклит, ирит, периокулярный отек, периферический язвенный кератит, васкулит сетчатки, склерит, увеит Blepharitis, conjunctival erythematous abnormalities with neutrophil inflammation, conjunctival hemorrhages, conjunctivitis, dacryoadenitis, episcleritis, glaucoma, iridocyclitis, iritis, periocular edema, peripheral ulcerous keratitis, retinal vasculitis, scleritis, uveitis

Самой распространенной внекожной локализацией синдрома Свита является поражение дыхательной системы. Симптомы варьируют от легкой одышки до острого респираторного дистресс-синдрома. По данным компьютерной томографии отмечаются затемнения по типу «матового стекла» и зоны консолидации. Бронхоскопическая картина позволяет выявить множественные пустулы с изъязвлениями в трахеобронхиальном дереве, а бронхоальвеолярный лаваж характеризуется преобладанием нейтрофилов [92].

Другие наиболее значимые внекожные проявления синдрома Свита представлены в табл. 2.

Поражение глаз при паранеопластической и лекарственно-индуцированной формах синдрома Свита встречается реже, чем при классической форме, тогда как поражение слизистой оболочки рта в виде язв у пациентов с классической формой заболевания, напротив, наблюдается чаще, чем у больных с паранеопластической формой [3].

В случае ассоциированного с ЗНО синдрома Свита у небольшого числа пациентов при патоморфологическом исследовании биоптата кожи выявлено образование инфильтрата, состоящего не только из зрелых полиморфноядерных клеток (характерных для синдрома Свита), но и из лейкоэмических бластов (очаги лейкозной инфильтрации кожи) или незрелых миелоидных клеток-предшественников [93]. Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе паранеопластической формы синдрома Свита, до конца неясны. Немаловажную роль в развитии данной патологии играют гиперпродукция и дисрегуляция провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) [12].

Кроме того, увеличение заболеваемости синдромом Свита наблюдается после предшествующего применения ряда противоопухолевых препаратов, включая полностью транс-ретиноевую кислоту (all-trans retinoic acid, ATRA), ингибиторы протеасом (бортезомиб), гипометилирующие агенты (азациитидин, децитабин), ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб) и леналидомид [91, 94].

Синдром Свита обычно хорошо поддается лечению системными кортикостероидами, независимо от сопутствующего ЗНО, а последующее лечение неоплазии приводит к полной ремиссии заболевания. Лечение данного синдрома, вызванного приемом противоопухолевых препаратов, предполагает отмену или временное прекращение приема лекарственного средства, использование системных кортикостероидов с повторным введением того же противоопухолевого препарата или его замены. Тем не менее одобренных рекомендаций по терапии этого заболевания, связанного с ЗНО, нет.

Заключение

В настоящее время в связи с ростом заболеваемости ЗНО и увеличением их доли в общей структуре смертности населения РФ актуальное значение имеет ранняя диагностика онкологических заболеваний, чему способствует распознавание паранеопластических дерматозов, предшествующих опухолевому процессу или протекающих одновременно с ним. Кожные проявления злокачественной опухоли могут быть крайне разнообразными, поэтому клиницисты должны знать основные, наиболее типичные ПД, чтобы вовремя заподозрить ЗНО и провести тщательное обследование пациента с целью его выявления и назначения противоопухолевого лечения. В долгосрочной перспективе это может улучшить прогноз и показатели выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khoschbin T., Loser C., Dippel E. Paraneoplastic skin diseases. *Internist* 2019;60(8):775–82. DOI: 10.1007/s00108-019-0636-1
2. Didona D., Fania L., Didona B. et al. Paraneoplastic dermatoses: a brief general review and an extensive analysis of paraneoplastic pemphigus and paraneoplastic dermatomyositis. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):2178. DOI: 10.3390/ijms21062178
3. Cohen P.R., Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003;42(10):761–78. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2003.01891.x
4. Silva J.A., Mesquita Kde C., Igreja A.C. et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013;88(1):9–22. DOI: 10.1590/s0365-05962013000100001
5. Brunsting L.A., Goeckerman W.H., O'Leary P.A. Pyoderma (echthyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Derm Syphilol* 1930;22(4): 655–80. DOI: 10.1001/archderm.1930.01440160053009
6. Powell F.C., O'Kane M. Management of pyoderma gangrenosum. *Dermatol Clin* 2002;20(2):347–55. DOI: 10.1016/s0733-8635(01)00029-8
7. Powell F.C., Su W.P., Perry H.O. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(3):395–409. DOI: 10.1016/s0190-9622(96)90428-4
8. Pereira N., Brites M.M., Goncalo M. et al. Pyoderma gangrenosum – a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol* 2013;52(8):938–45. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05451
9. Tolkachjov S.N., Fahy A.S., Wetter D.A. et al. Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): the Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(4):615–22. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.06.054
10. Allen C.P., Hull J., Wilkinson N. et al. Paediatric pyoderma gangrenosum with splenic and pulmonary. *Pediatr Dermatol* 2013;30(4):497–9. DOI: 10.1111/pde.12138

11. Braswell S., Kostopoulos T., Ortega-Loayza A. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(4):691–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.06.021
12. Marzano A.V., Fanoni D., Antiga E. et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2014;178(1):48–56. DOI: 10.1111/cei.12394
13. Su W.P., Davis M.D., Weenig R.H. et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43(11):790–800. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2004.01218.x
14. Weenig R.H., Davis M.D.P., Dahl P.R. et al. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;347(18):1412–8. DOI: 10.1056/NEJMoa013383
15. Gameiro A., Pereira N., Cardoso J. et al. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8: 285–93. DOI: 10.2147/CCID.S61202
16. Weizman A., Huang B., Targan S. et al. Pyoderma gangrenosum among patients with inflammatory bowel disease: a descriptive cohort study. *J Cutan Med Surg* 2015;19:125–31.
17. Clark L.G., Tolkachjov S.N., Bridges A.G. et al. Pyostomatitis vegetans (PSV)-pyodermitis vegetans (PDV): a clinicopathologic study of 7 cases at a tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(3):578–84. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.03.047
18. Schoch J.J., Tolkachjov S.N., Cappel J.A. et al. Pediatric pyoderma gangrenosum: a retrospective review of clinical features, etiologic associations, and treatment. *Pediatr Dermatol* 2017;34(1):39–45. DOI: 10.1111/pde.12990
19. Madkaikar M., Italia K., Gupta M. et al. Leukocyte adhesion deficiency-I with a novel intronic mutation presenting with pyoderma gangrenosum-like lesions. *J Clin Immunol* 2015;35(4):431–4. DOI: 10.1007/s10875-015-0155-3
20. Kechichian E., Haber R., Mourad N. et al. Pediatric pyoderma gangrenosum: a systematic review and update. *Int J Dermatol* 2017;56(5):486–95. DOI: 10.1111/ijd.13584
21. Landis E.T., Taheri A., Jorizzo J.L. Gulliver's sign: a recognizable transition from inflammatory to healing stages of pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat* 2015;26(2):171–2. DOI: 10.3109/09546634.2014.883061
22. Rajan N., Das S., Taylor A. et al. Idiopathic infantile pyoderma gangrenosum with stridor responsive to infliximab. *Pediatr Dermatol* 2009;26(1):65–9. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00825.x
23. Deregnaucourt D., Buche S., Coopman S. et al. Pyoderma gangrenosum with lung involvement treated with infliximab. *Ann Dermatol Vénereol* 2013;140(5):363–6. DOI: 10.1016/j.annder.2013.01.428
24. Miller J., Yentzer B.A., Clark A. et al. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4):646–54. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.05.030
25. Mendez E.P., Liptonn R., Ramsey-Goldman R. et al. US Incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases registry. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):300–5. DOI: 10.1002/art.11122
26. Rider L.G., Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med* 2016;280(1):24–38. DOI: 10.1111/joim.12444
27. Morris P., Dare J. Juvenile dermatomyositis as a paraneoplastic phenomenon: an update. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(3):189–91. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181bf29a2
28. Reed A.M., Pachman L., Ober C. Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with HLA-DQA1*0501. *Hum Immunol* 1991;32(4):235–40. DOI: 10.1016/0198-8859(91)90085-n
29. Mamuyova G., Rider L.G., Ehrlich A. et al. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(8):1342–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kex162
30. Bowles N.E., Dubowitz V., Sewry C.A., Archard L.C. Dermatomyositis, polymyositis, and Coxsackie-B-virus infection. *Lancet* 1987;1(8540):1004–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)92271-9
31. Kwa M.C., Silverberg J.I., Ardan K. Inpatient burden of juvenile dermatomyositis among children in the United States. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16(1):70. DOI: 10.1186/s12969-018-0286-1
32. Wienke J., Deakin C.T., Wedderburn L.R. et al. Systemic and tissue inflammation in juvenile dermatomyositis: from pathogenesis to the quest for monitoring tools. *Front Immunol* 2018;9:2951. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02951
33. Papadopoulou C., McCann L.J. The vasculopathy of juvenile dermatomyositis. *Front Pediatr* 2018;6:284. DOI: 10.3389/fped.2018.00284
34. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344–7. DOI: 10.1056/NEJM197502132920706
35. Ponyi A., Constantin T., Garami M. et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051:64–71. DOI: 10.1196/annals.1361.047
36. Buchbinder R., Forbes A., Hall S. et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. *Ann Intern Med* 2001;134(12): 1087–95. DOI: 10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00008
37. Chen Y.J., Wu C.Y., Shen J.L. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001;144(4):825–31. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04140.x
38. Buchbinder R., Hill C.L. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(5):415–26. DOI: 10.1007/s11926-002-0087-9
39. Bernard P., Bonnetblanc J.M. Dermatomyositis and malignancy. *J Invest Dermatol* 1993;100(1):128–32. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12356956
40. Cleary M.L., Nalesnik M.A., Shearer W.T. et al. Clonal analysis of transplant-associated lymphoproliferations based on the structure of the genomic termini of the Epstein-Barr virus. *Blood* 1988;72(1):349–52.
41. Kamel O.W., van de Rijn M., LeBrun D.P. et al. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 1994;25(7):638–43. DOI: 10.1016/0046-8177(94)90295-x
42. Naschitz J.E. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):62–6. DOI: 10.1097/00002281-200101000-00010
43. Stockton D., Doherty V.R., Brewster D.H. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and followup implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001;85(1):41–5. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1699
44. Young G., Toretsky J.A., Campbell A.B. et al. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician* 2000;61(7):2144–54.
45. Swafford C., Roach E.S. Juvenile dermatomyositis and the inflammatory myopathies. *Semin Neurol* 202040(3):342–8. DOI: 10.1055/s-0040-1705120
46. Anhalt G.J., Kim S.C., Stanley J.R. et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323(25):1729–35. DOI: 10.1056/NEJM199012203232503
47. Nguyen V.T., Ndoye A., Bassler K.D. et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137(2):193–206.
48. Solimani F., Maglie R., Pollmann R. et al. Thymoma-associated paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome-from pemphigus to lichenoid dermatitis. *Front Immunol* 2019;10:1413. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01413
49. Kim J.H., Kim S.C. Paraneoplastic pemphigus: paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Front Immunol* 2019;10:1259. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01259
50. Mimouni D., Anhalt G.J., Lazarova Z. et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol* 2002;147(4):725–32. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04992.x
51. Paolino G., Didona D., Magliulo G. et al. Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2532. DOI: 10.3390/ijms18122532
52. Lambert J., Bracke S., van Roy F. et al. Serum plakophilin-3 autoreactivity in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2010;163(2):630–2. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09845.x

53. Zimmermann J., Bahmer F., Rose C. et al. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(8):598–606. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07380.x
54. Numata S., Teye K., Tsuruta D. et al. Anti-alpha-2-macroglobulin-like-I autoantibodies are detected frequently and may be pathogenic in paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol* 2013;133(7):1785–93. DOI: 10.1038/jid.2013.65
55. Reich K., Brinck U., Letschert M. et al. Graft-versus-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;141(4):739–46. DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.03123.x
56. Cummins D.L., Mimouni D., Tzu J. et al. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):153–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.06.007
57. Wang D., Chong V.C., Chong W.S., Oon H.H. A review on pityriasis rubra pilaris. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):377–90. DOI: 10.1007/s40257-017-0338-1
58. Griffiths W.A. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980;5:105–12.
59. Auffret N., Quint L., Domart P. et al. Pityriasis rubra pilaris in a patient with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(2 Pt. 1):260–1. DOI: 10.1016/s0190-9622(08)80734-7
60. Lamberg O., Cao S., Sabater-Geib S. et al. A case of recurrent and paraneoplastic pityriasis rubra pilaris. *JAAD Case Rep* 2021;12:74–6. DOI: 10.1016/j.jcdr.2021.04.025
61. Richey P.M., Fairley J.A., Stone M.S. Transformation from pityriasis rubra pilaris to erythema gyratum repens-like eruption without associated malignancy: a report of 2 cases. *JAAD Case Rep* 2018;4(9):944–6. DOI: 10.1016/j.jcdr.2018.07.009
62. Hsu Y.S., Lien G.S., Lai H.H. et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol* 2000;35(6):460–4. DOI: 10.1007/s005350070092
63. Akyani M., Mansouri P., Taheri A., Asadi Kani Z. Paraneoplastic acrokeratosis (Bazex syndrome) associated with breast cancer. *Klin Exp Dermatol* 2004;29:429–30. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2004.01540.x
64. Wu S.L., Bai J.G., Xu J. et al. Necrolytic migrating erythema as the first manifestation of a neuroendocrine tumor of the pancreas. *World J Surg Oncol* 2014;12:220. DOI: 10.1186/1477-7819-12-220
65. Tierney E.P., Badger J. Etiology and pathogenesis of necrolytic migrating erythema: literature review. *MedGenMed* 2004;6(3):4.
66. Al-Fauri A., Ajarma K., Algazawi S. et al. Glucagonoma and glucagonoma syndrome: a disease report with an overview of recent advances in management. *Case Rep Surg* 2016;2016:1484089. DOI: 10.1155/2016/1484089
67. Teixeira R.S., Niko M.M., Gideti A.S. Necrolytic migrating erythema associated with glucagonoma: a report on 2 cases. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63(2):267–70. DOI: 10.1590/s1807-59322008000200016
68. Asri H., Suali M. Leser-trélat sign: think about lung adenocarcinoma. *Pan Afr Med J* 2018;30:270. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.270.16337
69. West L., Carlson M., Wallis L., Goff H.V. A sign of Leser-Trelat and malignant black acanthosis associated with carcinoma of the fallopian tubes. *Obstetrics Gynecol* 2018;132(5):1116–9. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002920
70. Pipkin V.A., Lio P.A. Skin manifestations of malignant neoplasms of internal organs: review. *Dermatol Wedge* 2008;26(1):1–15. DOI: 10.1016/j.det.2007.08.002
71. Kimayi-Asadi A., Kotcher L.B., Jih M.H. Molecular foundations of hereditary palmar-plantar keratodermy. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(3):327–43. DOI: 10.1067/mjd.2002.124814
72. Chamcheu J.C., Siddiqui I.A., Syed D.N. et al. Keratin gene mutations in human skin diseases and its appendages. *Arch Biochim Biophys* 2011;508(2):123–37. DOI: 10.1016/j.abb.2010.12.019
73. Avshalumova L., Fabrikant J., Koriakos A. Review of skin diseases associated with mutations of the connexin gene. *Int J Dermatol* 2014;53(2):192–205. DOI: 10.1111/jid.12062
74. Gedike M.M., Traupe H., Fischer B. et al. On the characteristics of palmar-plantar keratoderma caused by mutation with enhanced loricrin function: family analysis and literature review. *Br J Dermatol* 2006;154(1):167–71. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06995.x
75. Lai-Cheong J.E., Sethuraman G., Ramam M. et al. Recurrent heterozygous missense mutation. p.Gly573Ser in the TRPV3 gene in an Indian boy with sporadic Olmsted syndrome. *Br J Dermatol* 2012;167(2):440–2. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11115.x
76. Badri T., Hafsi W. Pityriasis rotunda. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459240>
77. Al-Refu K., Al-Tarawneh A., Odeibat H. Pityriasis rotunda. A clinical study in Jordan: experience of 10 years. *Int J Dermatol* 2018;57(7):759–62. DOI: 10.1111/jid.13994
78. Friedmann A.C., Ameen M., Swale V.J. Familial pityriasis rotunda in black-skinned patients; a first report. *Brit J Dermatol* 2021;156(6):1365–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07874.x
79. Fuller L.C., Higgins E.M. Racial influences on skin disease. In: Rook's textbook of dermatology. Ed. by Griffiths C.E.M., Barker J., Bleiker T.O. et al. 9th edn. 2017.
80. Wick M.R., Patterson J. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019;36(4):211–28. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.01.001
81. Bonito F., Costin A., Cunha H., Bártolo E. Pityriasis rotunda. *Australas J Dermatol* 2020;61(3):275–6. DOI: 10.1111/ajd.13261
82. Suzuki Y., Aoshima M., Fujiyama T. et al. Pityriasis rotunda associated with acute myeloid leukemia. *J Dermatol* 2018;45(1):105–6. DOI: 10.1111/1346-8138.13802
83. Riley C.A., Badri T., Hafsi W. Pityriasis Rotunda. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
84. Косарева И.Н., Шабалин А.Р., Епишева Н.Н. Синдром Свита. Клиническая дерматология и венерология 2014;12(4):18–21. Kosareva I.N., Shabalin A.R., Episheva N.N. Sweet's syndrome. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology 2014;12(4):18–21. (In Russ.).
85. Halpern J., Salim A. Pediatric Sweet syndrome: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 2009;26:452–7.
86. García-Romero M.T., Ho N. Pediatric Sweet syndrome. A retrospective study. *Int J Dermatol* 2015;54(5):518–22. DOI: 10.1111/jid.12372
87. Cunha D.G., Campos-do-Carmo G., Marujo J.M., Verardino G.C. Paraneoplastic Sweet's syndrome. *An Bras Dermatol* 2018;93(4):576–8. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187353
88. Gille J. Sweet's syndrome as initial presentation of diffuse large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(2):11–3. DOI: 10.1067/mjd.2002.104970
89. Morgan K.W., Callen J.P., Kentucky L. Sweet's syndrome in acute myelogenous leukemia presenting as periorbital cellulitis with an infiltrate of leukemic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):590–5. DOI: 10.1067/mjd.2001.119032
90. Bamelis M., Boyden B., Sente F. et al. Sweet's syndrome and acute myelogenous leukemia in a patient who presented with a sudden massive swelling of the tongue. *Dermatology* 1995;190(4):335–7. DOI: 10.1159/000246736
91. García-Río I., Pérez-Gala S., Aragüés M. et al. Sweet's syndrome on the area of postmastectomy lymphoedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(4):401–5. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01460.x
92. Shugarman I.L., Schmit J.M., Sbicca J.A. et al. Easily missed extracutaneous manifestation of malignancy associated Sweet's syndrome: systemic inflammatory response syndrome. *J Clin Oncol* 2011;29(24):702–5. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.3540
93. Paydas S., Sahin B., Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000;24(1):83–6. DOI: 10.1016/s0145-2126(99)00140-x
94. Arun B., Berberian B., Azumi N. et al. Sweet's syndrome during treatment with all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998;31:613–5. DOI: 10.3109/10428199809057622

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, Т.С. Бельшева, Д.И. Софронов, Ю.Е. Рябухина, М.И. Савельева, П.А. Зейналова: обзор литературы по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи, редактирование;

Н.Н. Мурашкин, Р.А. Иванов: обзор литературы по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи, редактирование, предоставление результатов собственных клинических наблюдений, иллюстрирующих описанные в статье патологические состояния.

Authors' contribution

T.T. Valiev, T.S. Belysheva, D.I. Sofronov, Yu.E. Ryabukhina, M.I. Savelyeva, P.A. Zeynalova: literature review on the subject of the article, data analysis, scientific conception formation, article text writing, editing;

N.N. Murashkin, R.I. Ivanov: literature review on the subject of the article, data analysis, article writing, editing, presenting a results of own clinical cases for pathological condition illustration.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Н. Мурашкин / N.N. Murashkin: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Т.С. Бельшева / T.S. Belysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Р.А. Иванов / R.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

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

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

М.И. Савельева M.I. Savelyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

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: 14.11.2023. **Принята к публикации:** 17.12.2023.

Article submitted: 14.11.2023. **Accepted for publication:** 17.12.2023.

Внутрикостная резекция при опухолевом поражении костей: наш опыт

В.В. Тепляков, С.В. Добросотский, А.А. Шапошников, А.В. Лазукин, А.П. Ухваркин, Е.А. Сапрыкина, В.А. Солодкий

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Святослав Вячеславович Добросотский svyatoslav.dobrosotsky@yandex.ru

Введение. Эффективность экономных хирургических вмешательств у пациентов с доброкачественными, пограничными и злокачественными поражениями костей является актуальной темой, поскольку такие операции подразумевают меньшие травматичность и объем оперативного пособия при большей физиологичности. По степени радикальности и, соответственно, безрецидивности они сопоставимы с более травматичными операциями, такими как сегментарные резекции кости с различными вариантами реконструкций (артродезирование, эндопротезирование, ауто-, аллопластика костными фрагментами и т.д.) и ампутация.

Цель работы – проанализировать результаты внутрикостной резекции при доброкачественных, первичных злокачественных, гигантоклеточных и метастатических опухолях костей.

Материалы и методы. С 2015 по 2023 г. выполнены 45 вмешательств в объеме внутрикостной резекции 44 пациентам: 19 (43 %) – с энхондромой, 6 (14 %) – с гигантоклеточной опухолью, 4 (9 %) – с фиброзной дисплазией, 3 (7 %) – с солитарной костной кистой, 3 (7 %) – с аневризматической костной кистой, 2 (5 %) – с хондромиксоидной фибромой, 4 (9 %) – с метастатическим поражением костей, 1 (2 %) – с остеонидной остеомой, 1 (2 %) – с доброкачественной фиброзной гистиоцитомой, 1 (2 %) – с хондросаркомой G₁. При этом 27 вмешательств проведены с применением адьювантов (криоабляции жидким азотом, аргонплазменной коагуляции, перекиси водорода, этанола). У 24 пациентов реконструкция выполнялась лиофилизированной трупной костью, у 5 – аутотрансплантатом (фрагментами гребня подвздошной кости), у 10 – пластическим материалом (у 6 – полиметилметакрилатом, у 4 – остеointегративным материалом «Рекост»), у 6 – ксенопластическим материалом «Силориф». Остеосинтезом были дополнены 16 операций (14 – на костных и 3 – интрамедуллярных остеосинтеза).

Результаты. Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде отмечены у 3 (7 %) больных, в отдаленном – у 2 (5 %). На достигнутых сроках наблюдения (от 2 до 97 мес) у 42 (95 %) пациентов не выявлены признаки рецидива. Функциональный статус по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) на данных сроках наблюдения у больных без рецидива был отличным (средняя оценка по шкале MSTS – 93,6 %) и хорошим (средняя оценка по шкале MSTS – 77 %). Оценка по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) также продемонстрировала высокий функциональный потенциал внутрикостной резекции – среднее ее значение составило 0,3 балла.

Заключение. Применение внутрикостной резекции, в том числе дополненной адьювантным воздействием, при среднем сроке наблюдения 39,8 мес при отсутствии рецидива позволило достичь отличных функциональных результатов у 42 (95 %) больных. Развившиеся у 2 пациентов переломы указывают на необходимость дополнения данного метода на костным остеосинтезом при операциях на длинных костях, несущих значительную нагрузку, независимо от объема вмешательства. Полученные результаты указывают на актуальность и высокую эффективность внутрикостной резекции. При наличии показаний она может быть методом выбора.

Ключевые слова: внутрикостная резекция, криоабляция, остеосинтез, энхондрома, гигантоклеточная опухоль, метастатическое поражение костей, послеоперационные осложнения, функциональный статус

Для цитирования: Тепляков В.В., Добросотский С.В., Шапошников А.А. и др. Внутрикостная резекция при опухолевом поражении костей: наш опыт. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):51–63. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-51-63>

INTRAOSSUEOUS RESECTION OF BONE TUMORS: OUR EXPERIENCE

V.V. Teplyakov, S.V. Dobrosotsky, A.A. Shaposhnikov, A.V. Lazukin, A.P. Ukhvarkin, E.A. Saprykina, V.A. Solodky

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117485, Russia

Contacts: Svyatoslav Vyacheslavovich Dobrosotsky svyatoslav.dobrosotsky@yandex.ru

Introduction. The effectiveness of efficient surgical interventions in patients with benign, borderline, and malignant bone tumors remains an important topic because such operations imply lower injury rate and volume of surgical intervention while being more physiological. In terms of radicality and consequently recurrence rates they are comparable to more traumatic surgeries such as segmental resections with various types of reconstructions (arthrodesis, endoprosthesis, auto- and allotransplantation using bone fragments, et al) and amputation.

Aim. To analyze the results of intraosseous resection for benign, malignant, giant cell, and metastatic bone tumors.

Materials and methods. Between 2015 and 2023, 45 interventions of intraosseous resection were performed in 44 patients: 19 (43 %) had enchondroma, 6 (14 %) – giant cell tumor, 4 (9 %) – fibrous dysplasia, 3 (7 %) – solitary bone cyst, 3 (7 %) – aneurysmal bone cyst, 2 (5 %) – chondromyxoid fibroma, 4 (9 %) – metastatic bone lesions, 1 (2 %) – osteoid osteoma, 1 (2 %) – benign fibrous histiocytoma, 1 (2 %) – chondrosarcoma G₁. Among them, 27 interventions were performed in combination with adjuvants (liquid nitrogen cryoablation, argon plasma coagulation, hydrogen peroxide, ethanol). In 24 patients, reconstruction was performed using lyophilized corpse bones, in 5 using autotransplant (fragments of the iliac crest), in 10 using plastic material (in 6 – polymethacrylate, in 4 – osseointegrative material “Rekost”), in 6 using xenoplastic material “Silorif.” Additionally, 16 surgeries were augmented with osteosynthesis (14 extramedullary and 3 intramedullary osteosyntheses).

Results. Complications in the early postoperative period were observed in 3 (7 %) patients, in the late postoperative period in 2 (5 %) patients. At follow ups (between 2 and 97 months), 42 (95 %) patients did not have signs of recurrence. Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) at these follow ups in recurrence-free patients was excellent (mean score – 93.6 %) and good (mean score – 77 %). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status also showed high functional potential of intraosseous resection: its mean value was 0.3.

Conclusion. Use of intraosseous resection including augmentation with adjuvant measures, allowed to achieve excellent functional results in 42 (95 %) of patients with mean follow-up duration of 39.8 months. Fractures in 2 patients demonstrate the necessity of extramedullary osteosynthesis in surgeries on long bones experiencing high load irrespective of the volume of intervention. The obtained results show applicability and high effectiveness of intraosseous resection. For certain indications, it can be the treatment of choice.

Keywords: intraosseous resection, cryoablation, osteosynthesis, enchondroma, giant cell tumor, metastatic bone lesions, postoperative complications, performance status

For citation: Teplyakov V.V., Dobrosotsky S.V., Shaposhnikov A.A. et al. Intraosseous resection of bone tumors: our experience. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024; 16(1):51–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-51-63>

Введение

Эффективность экономных хирургических вмешательств у пациентов с доброкачественными, пограничными и злокачественными поражениями костей является актуальной темой, поскольку такие операции подразумевают меньшие травматичность и объем оперативного пособия при большей физиологичности. По степени радикальности и, соответственно, безрецидивности они сопоставимы с более травматичными операциями, такими как сегментарные резекции (СР) кости на протяжении с различными вариантами реконструкций (артродезирование, эндопротезирование, ауто-, аллопластика костными фрагментами и т.д.) и ампутация.

К числу таких экономных вмешательств относится внутрикостная/внутриочаговая резекция (ВР). Суть метода заключается в проведении выскабливания (кюретажа/экскохлеации) новообразования кости через сформированное трепанационное окно в кортикальном слое кости с удалением патологических костных трабекул, например, с помощью высокоскоростных боров и костных фрез. При этом данный способ позволяет применять физические и химические агенты (адьюванты) с целью расширения хирургического края резекции.

Цель исследования — проанализировать результаты проведенных нами вмешательств в объеме ВР у пациентов с различными по характеру новообразованиями костей с применением адьювантов и остеосинтеза (накостного и интрамедуллярного) и без них посредством оценки степени радикальности метода и функционального статуса больных на достигнутых сроках наблюдения.

Материалы и методы

В период с 2015 по 2023 г. на базе отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей мягких тканей и кожи Российского научного центра рентгенорадиологии 44 пациентам (30 (68,2 %) женщин и 14 (31,8 %) мужчин) выполнены 45 хирургических вмешательств в объеме ВР. Средний возраст больных составил 43,3 года (от 21 до 75 лет). Доброкачественная опухоль диагностирована у 33 (75 %) пациентов, энхондрома (ЭХ) — у 19 (43 %), фиброзная дисплазия — у 4 (9 %), солитарная костная киста — у 3 (7 %), аневризматическая костная киста — у 3 (7 %), хондромиксоидная фиброма — у 2 (5 %), остеоидная остеома — у 1 (2 %), доброкачественная фиброзная гистиоцитома — у 1 (2 %).

У 6 (14 %) больных отмечалось новообразование, имеющее пограничный потенциал злокачественности (гигантоклеточная опухоль (ГКО) кости), у 4 (9 %) — метастатическое поражение костей, у 1 (2 %) — центральная хондросаркома (ЦХС) G₁. В группе метастатического поражения костей 2 пациента имели метастазы рака легкого, 1 — рака почки, 1 — щитовидной железы. При этом развитие локального рецидива у 1 больной с метастазом рака почки потребовало проведения повторной операции в срок 23 мес после первичного вмешательства. У 3 пациентов (у 2 — с ЭХ пястных костей, у 1 — с ЭХ фаланги пальца) до операции отмечалось наличие патологического перелома в зоне поражения.

У 23 (52 %) пациентов опухоль локализовалась в костях нижней, у 18 (41 %) — в костях верхней конечности, у 2 (5 %) — в костях таза (подвздошной и лонной), у 1 (2 %) — в крестцовом позвонке (S₁). Распределение пациентов в зависимости от локализации поражения и средних объемов очагов поражения представлено в табл. 1.

В 27 (60 %) случаях применяли адъюванты: в 25 (55 %) случаях — криоабляцию жидким азотом с помощью контактного аппарата «Криоиней», которая

у 4 (9 %) пациентов была дополнена аргонплазменной коагуляцией, в 1 (2 %) — перекись водорода, в 1 (2 %) — этанол. Избранным режимом при использовании криоабляции стало 3–4-минутное воздействие 2–3 фракциями (при проведении вмешательства на длинных костях) и 1 фракцией (при проведении вмешательства на коротких костях).

В ходе 24 (53 %) операций полость после ВР с реконструктивно-пластической целью была заполнена лиофилизированной трупной костью, 5 (11 %) — ауто-трансплантатом в виде фрагментов гребня собственной подвздошной кости, 10 (22 %) (у 9 пациентов) — пластическим материалом (у 5 пациентов — полиметилметакрилатом (ПММА), у 4 — остеointегративным материалом «Рекост»). Еще 6 (13 %) хирургических вмешательств были дополнены применением ксенопластического материала «Силориф» (природный костнозамещающий материал, представленный гранулами скелета натурального коралла).

Остеосинтезом были дополнены 16 (36 %) вмешательств по поводу новообразований длинных костей, несущих осевую нагрузку (таких как бедренная, большеберцовая и плечевая кости), из которых в 14 (32 %) случаях применяли накостный, в 3 (7 %) — интраме-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации патологического процесса и средних объемов очагов поражения
Table 1. Patient distribution per pathological process location and mean lesion volume

Локализация Location	Число пациентов, n Number of patients, n	Объем очага поражения (среднее значение), см ³ Lesion volume (mean value), cm ³
Нижняя конечность: Lower limb:		
бедренная кость femur	16	2–31 (12,9)
большеберцовая кость tibia	6	5–20 (12,5)
малоберцовая кость fibula	1	17
Верхняя конечность: Upper limb:		
плечевая кость humerus	7	4–46 (18,6)
лучевая кость radius	2	11–18 (14,5)
фаланги пальцев phalanges	5 (4 + 1*)	2–4 (2,6)
пястные кости metacarpals	4 (2 + 2*)	2–6 (3,5)
Кости таза Pelvic bones	2	24–50 (37)
Крестцовый позвонок (S1) Sacral vertebra (S1)	1	23

*Случаи с патологическим переломом.

*Cases with pathological fracture.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли и вида остеосинтеза (ОС), n**Table 2.** Patient distribution per tumor location and osteosynthesis (OS) type, n

Локализация Location	Без ОС Without OS	Накостный ОС Extramedullary OS	Интрамедуллярный ОС Intramedullary OS
Бедренная кость Femur	6 (5 + 1*)	8	2
Большеберцовая кость Tibia	4	1	1
Плечевая кость Humerus	2 (1 + 1*)	5	0
Всего Total	12 (2*)	14	3

*Случаи с состоявшимся переломом в отдаленном послеоперационном периоде.

*Cases with fractures in the late postoperative period.

дуллярный остеосинтез (у 2 пациентов — с метастазами рака легкого, у 1 — с метастазами рака почки). Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли и вида остеосинтеза представлено в табл. 2.

У всех пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство на костях, составляющих коленный сустав, в послеоперационном периоде (до 1 мес после операции) при вертикализации и передвижении применялись специализированные ортезы и средства дополнительной опоры (с целью снижения нагрузки на область вмешательства) с последующим отказом от них. При операциях на коротких костях, а также костях, не несущих значительной осевой нагрузки (малоберцовая, лучевая кости, кости фаланг и пальца), проводилась гипсовая иммобилизация или иммобилизация с помощью специализированных ортезов и туторов, также с постепенным отказом от них в срок до 1–1,5 мес после вмешательства.

Функциональный статус на достигнутых сроках наблюдения определяли по шкалам Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) и Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), а оценка локального контроля (безрецидивности) осуществлялась путем динамического наблюдения с проведением рентгенографического исследования, компьютерной томографии (КТ) и позитронной эмиссионной КТ, совмещенной с рентгеновской КТ (по показаниям).

Всем пациентам группы метастатического поражения скелета назначено специальное лечение как до, так и после выполнения вмешательства. Все 6 больных с ГКО получали терапию ингибитором костной резорбции (деносумаб), причем 3 из них не только в неоадьювантном (от 10 до 25 введений), но и в адьювантном (от 3 до 10 введений) режимах.

Средний срок наблюдения составил 39,8 мес (от 2 до 97 мес). Под наблюдением в срок от 2 до 12 мес

находились 12 пациентов, от 13 до 23 мес — 5, от 24 мес и более — 27. Максимальный срок наблюдения составил 97 мес (у 1 больной с анапластической костной кистой S₁). Выбыли из-под наблюдения в сроки от 5 до 67 мес по причине смерти 3 пациента, 1 из которых — с метастазами аденокарциномы легкого в кости по причине прогрессирования основного заболевания.

Результаты

По данным динамического контроля рецидив констатирован у 2 (5 %) больных. У 1 пациентки с метастазом рака почки в кости он диагностирован через 23 мес после операции, что потребовало проведения повторного хирургического вмешательства, но не привело к снижению достигнутых функциональных результатов, сохранившихся вплоть до ее выбытия из-под наблюдения на сроке 43 мес (по причине смерти от сердечно-сосудистой патологии). Еще 1 рецидив диагностирован у больной с ГКО второй пястной кости через 6 мес после вмешательства. Это привело к выполнению ампутации по месту жительства на сроке наблюдения 28 мес без согласования с нашими специалистами. У 42 (95 %) пациентов период наблюдения оказался безрецидивным.

Осложнения в послеоперационном периоде отмечены у 5 (11 %) больных, из них ранние — у 3 (7 %). У 1 пациента с ранними нежелательными явлениями возникло инфицирование послеоперационной раны, повлекшее за собой увеличение срока госпитализации для его купирования; у 1 — компрессионный корешковый синдром, вызванный давлением ксенотрансплантата, что потребовало проведения ревизионного вмешательства с купированием осложнения, у 1 — тромбоз глубоких вен, приведший к имплантации кава-фильтра и коррекции антикоагулянтной терапии.

В отдаленном послеоперационном периоде у 2 (17 %) из 12 больных, которым проведена ВР длинных

костей конечностей без накостного остеосинтеза, произошли переломы в зоне вмешательства. У 1 пациента с ЭХ бедренной кости (после ВР с пластикой материалом «Силорифом») на 4-м месяце наблюдения на фоне избыточных физических нагрузок возник перелом дистального отдела левой бедренной кости в зоне операции. Осложнение купировано интрамедуллярным остеосинтезом, что позволило достичь отличного функционального статуса (по шкале MSTS — 100 %, по ECOG — 0 баллов), сохраняющегося на текущем сроке наблюдения (95 мес). У 1 пациентки с фиброзной дисплазией на сроке наблюдения 2 мес после ВР произошел перелом хирургической шейки плечевой кости. Консервативная тактика по месту жительства оказалась неэффективной. Это привело к потере движений в плечевом суставе и значительному снижению функционального статуса (по шкале MSTS — 33%).

Функциональный статус пациентов без рецидива, оцененный по шкале MSTS, на достигнутых сроках наблюдения оказался отличным (средняя оценка — 96,7 %) и хорошим (77 % — у 1 пациентки с метастазом рака почки в кости и развившимся рецидивом). Оценка по шкале ECOG также продемонстрировала высокий функциональный потенциал ВР (ее среднее значение составило 0,3 балла).

При динамическом локальном контроле у всех пациентов отмечены адекватное заполнение очага и нарастание

остеоинтегративных процессов (кроме пациентов с остеопластикой ПММА и материалом «Рекостом», для которых такая оценка неприменима). При этом у 3 больных с патологическим переломом к среднему сроку наблюдения 1,5 мес по данным рентгенографии констатирована консолидация перелома, что клинически выражалось в полном восстановлении функции.

Средние сроки остеоинтеграции оказались различными и зависели как от использованного реконструктивного материала, так и от локализации опухоли (табл. 3).

Согласно результатам анализа лучшие остеоинтегративные свойства в качестве реконструктивного материала продемонстрировал «Силориф». Однако число пациентов, удовлетворяющих условиям выборки (применение реконструктивного материала, позволяющего оценить процесс остеоинтеграции — трупной аллокости, аутокости или материала «Силориф») и достигших необходимого срока наблюдения для окончательных выводов, недостаточно.

У 7 из 16 больных при среднем сроке наблюдения 21,7 мес (от 10 до 42 мес) выполнено удаление металлоконструкций в связи с полной остеоинтеграцией. Сроки наблюдения представлены в табл. 4. Остальные 9 пациентов либо не достигли достоверных признаков остеоинтеграции, либо отказались от повторного вмешательства, несмотря на рекомендации.

Таблица 3. Сроки остеоинтеграции в зависимости от локализации опухоли и использованных реконструктивных материалов

Table 3. Duration of osteointegration depending on tumor location and used reconstructive materials

Локализация Location	Реконструктивный материал Reconstructive material	Средний срок остеоинтеграции, мес Mean duration of osteointegration, months
Бедренная кость ($n = 7$) Femur ($n = 2$)	Аллокость Allotransplant	11,2
Большеберцовая кость ($n = 2$) Tibia ($n = 2$)	Аутокость Autotransplant	11,0
	Материал «Силориф» “Silorif” material	7,0
Плечевая кость ($n = 6$) Humerus ($n = 6$)	Аллокость Allotransplant	10,0
	Материал «Силориф» Allobone	8,0
Лучевая кость ($n = 2$) Radius ($n = 2$)	Аллокость Allotransplant	7,5
Кости кисти ($n = 6$) Hand bones ($n = 6$)	Аллокость Allotransplant	4,0
	Аутокость Autotransplant	3,5

Примечание. Представлены данные пациентов, удовлетворяющих условиям оценки показателя и достигших необходимых для констатации факта остеоинтеграции реконструктивного материала сроков наблюдения.

Note. Data from patients satisfying the conditions of characteristic evaluation and with follow-up periods necessary for assertion of reconstructive material osseointegration are presented.

Таблица 4. Распределение пациентов по срокам удаления металлоконструкций**Table 4.** Distribution of patients according to the timing of removal of metal structures

Локализация Metal structure location	10–15 мес 10–15 months	21–25 мес 21–25 months	42 мес 42 months
Бедренная кость (n = 4) Femur (n = 4)	2	2	0
Плечевая кость (n = 3) Humerus (n = 3)	1	1	1

Приведем несколько клинических наблюдений, отражающих результаты проведенного лечения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка М., 48 лет, обратилась в поликлинику Российского научного центра рентгенорадиологии по поводу периодического болевого синдрома (2–3 балла



Рис. 1. Рентгенографическая картина новообразования левой плечевой кости пациентки М.

Fig. 1. X-ray of the left humerus of female patient M.

по визуально-аналоговой шкале, ВАШ) в области левого плечевого сустава. При обследовании в проксимальном отделе левой плечевой кости выявлено новообразование размерами до 63 × 35 × 40 мм (рис. 1). Клинико-рентгенологически установлен диагноз «ЭХ метадиафизарной зоны левой плечевой кости».

Под контролем электронно-оптического преобразователя 22.10.2019 выполнены ВР с криоабляцией (тремя фракциями по 3 мин), аллопластика лиофилизированной трупной костью и накостным остеосинтезом (рис. 2).

По данным контрольной рентгенографии реконструкция адекватна (рис. 3). Морфологическое исследование операционного материала подтвердило диагноз ЭХ.

В послеоперационном периоде проводились реабилитационные мероприятия и лечебная физкультура в адекватных объемах, что позволило к концу 2-го месяца наблюдения достигнуть 100 % функциональных результатов. Через 9 мес после операции при контрольном обследовании отмечены признаки остеоинтеграции реконструктивного материала. Пациентке рекомендовано удаление накостной пластины. Однако в связи с пандемией COVID-19 металлоконструкция удалена лишь через 23 мес (рис. 4). В настоящий момент срок наблюдения составляет 45 мес, функциональный статус по шкале MSTTS составил 100 %; больная жалоб не предъявляет.



Рис. 2. Этапы операции пациентки М.: а – костномозговой канал после внутрикостной резекции; б – процедура криоабляции; в – вид установленной накостной пластины

Fig. 2. Surgical stages during operation on female patient M.: а – medullary canal after intraosseous resection; б – cryoablation procedure; в – installed extramedullary plate

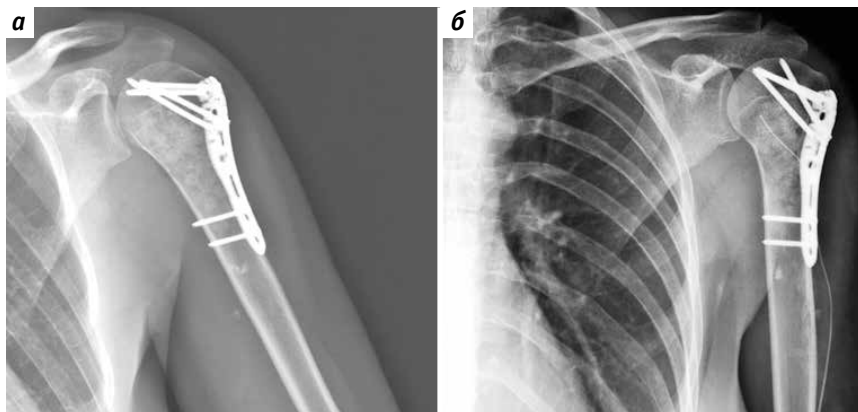


Рис. 3. Послеоперационные контрольные рентгенограммы левой плечевой кости пациентки М.: а – с отведенной конечностью; б – с приведенной конечностью
Fig. 3. Postoperative control X-rays of the left humerus of female patient M.: a – with abducted limb; б – with adducted limb



Рис. 4. Контрольная рентгенограмма левой плечевой кости пациентки М. после удаления накостной пластины
Fig. 4. Control X-ray of the left humerus of female patient M. after extramedullary plate removal

Клиническое наблюдение 2

Пациентка У., 30 лет, обратилась в поликлинику Российского научного центра рентгенорадиологии с жалобами на периодические боли в области дистального отдела левого бедра (4 балла по ВАШ). По данным КТ и рентгенографии выявлено интрамедуллярное новообразование дистального отдела левой бедренной кости – ЭХ (рис. 5, а).

Под контролем электронно-оптического преобразователя 10.12.2019 выполнена ВР новообразования с криоабляцией (три фракции по 3 мин), аллопластикой лиофилизированной трупной костью и накостным остеосинтезом. По данным контрольной рентгенографии реконструкция адекватна (рис. 5, б, в). Гистологическое заключение: ЭХ.

В послеоперационном периоде проводились реабилитационные мероприятия, на протяжении 1 мес соблюдалась фиксация коленного сустава в ортезе, в течение 2 нед – передвижение при помощи костылей. К концу 2-го месяца наблюдения достигнуты 100 % функциональные результаты.

При рентгенографическом исследовании через 8 мес после операции констатированы признаки остеоинтеграции реконструктивного материала (рис. 6, а). На сроке наблюдения 15 мес удалена накостная пластина (рис. 6, б). Срок наблюдения составил 33 мес, функциональный статус по шкале MSTS – отличный; больная жалоб не предъявляет.

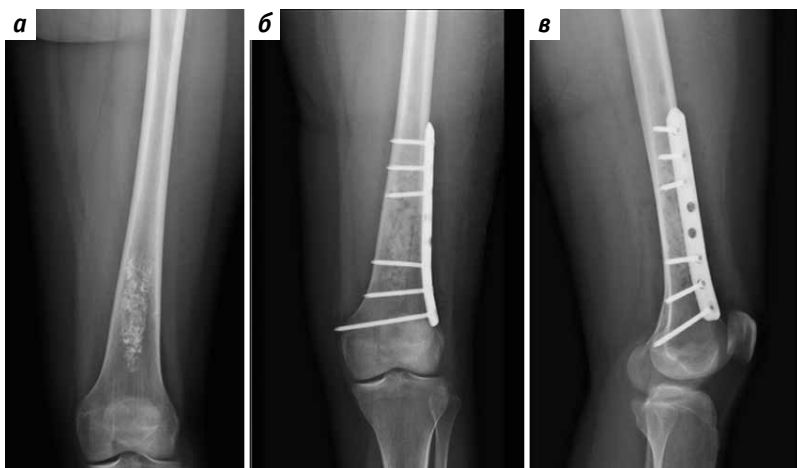


Рис. 5. Серия рентгенограмм левой бедренной кости пациентки У.: а – рентгенографическая картина новообразования; б, в – послеоперационная контрольная рентгенография
Fig. 5. X-ray series of the left femur of female patient U.: а – X-ray of the lesion; б, в – postoperative control X-rays

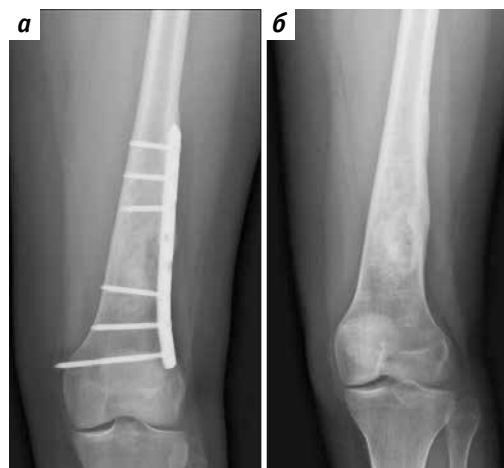


Рис. 6. Рентгенограммы левой бедренной кости пациентки У.: а – на сроке наблюдения 8 мес; б – после удаления накостной пластины
Fig. 6. X-rays of the left femur of female patient U.: а – at 8-month follow-up; б – after removal of the extramedullary plate

Клиническое наблюдение 3

Пациентка М., 21 год, обратилась в поликлинику Российского научного центра рентгенорадиологии с жалобами на боли в области правого лучезапястного сустава (5 баллов по ВАШ). Диагностирована ГКО дистального метаэпифиза лучевой кости с экстраоссальным компонентом (рис. 7, а).

С марта 2017 г. по февраль 2019 г. проведено неoadъювантное лечение в объеме 24 введений деносумаба (в дозе 120 мг, 1 раз в 28 дней). По данным динамического контроля на фоне терапии отмечались нарастание склеротических изменений (рис. 7, б, в) и снижение интенсивности болевого синдрома до 3 баллов по ВАШ.

Внутрикостная резекция с криоаблацией (двумя фракциями по 3 мин) и аллопластикой лиофилизирован-

ной трупной костью (крошкой) выполнена 05.03.2019. Гистологическое заключение: ГКО лечебного патоморфоза IV степени. По данным послеоперационного контроля отмечено адекватное заполнение полости аллопластическим материалом (рис. 8, а).

На протяжении 1,5 мес послеоперационного периода лучезапястный сустав фиксировался в ортезе, правая верхняя конечность — в косыночной повязке. В последующем проводили реабилитационные мероприятия. К 3 мес наблюдения достигнуты 100 % функциональные результаты, болевой синдром купирован. Данные контрольных обследований наглядно продемонстрировали в динамике процесс остеоинтеграции реконструктивного материала (см. рис. 8). Срок наблюдения составил 51 мес; больная жалоб не предъявляет, функциональный статус по шкале MSTS — отличный.



Рис. 7. Динамическая серия рентгенограмм и компьютерных томограмм правого лучезапястного сустава пациентки М.: а – картина новообразования до лечения; б – контрольное обследование после 7 курсов деносумаба; в – контрольное обследование после 24 курсов деносумаба

Fig. 7. Dynamic X-ray and computed tomography series of the right radiocarpal joint of female patient M.: а – lesion prior to treatment; б – control examination after 7 courses of denosumab; в – control examination after 24 courses of denosumab



Рис. 8. Динамическая серия контрольных исследований (рентгенограмм и компьютерных томограмм) пациентки М.: а – на 2-е сутки после операции; б – через 6 мес после операции; в – через 15 мес после операции; г – через 22 мес после операции

Fig. 8. Dynamic series of control examinations (X-rays and computed tomography) of female patient M.: а – at day 2 after surgery; б – 6 months after surgery; в – 15 months after surgery; г – 22 months after surgery

Обсуждение

Анализ литературы по этой теме показал, что большая часть исследований посвящена применению ВР при хондрогенных опухолях (ЭХ и ЦХС G₁), которые часто становятся случайными находками или, как правило, выявляются при достижении протяженного опухолевого поражения, сопровождающегося болевым синдромом.

Понятие «энхондрома» ввел в 1838 г. немецкий физиолог и анатом J.P. Müller. Он называл энхондромой гетерогенную хондрому, образовавшуюся из хряща, случайно сохранившегося или сместившегося, а экхондромой — гомологенную хондрому, которая развивается там, где есть хрящ. Таким образом, выделение этих видов опухолей имело прежде всего генетическую привязку, а не исходило из локализации и направления роста новообразования [1]. Сегодня под ЭХ понимают доброкачественную опухоль из гиалинового хряща, расположенную в костномозговом канале кости, которая развивается из хрящевых структур

зоны роста и проникает в этот канал в виде эллипсовидных структур [2].

Наиболее частой локализацией ЭХ являются прилежащие к коленному суставу отделы большеберцовой и бедренной костей, проксимальный отдел плечевой кости и короткие трубчатые кости кистей и стоп. Энхондрома, как и ЦХС, наиболее часто поражает бедренную кость, однако, как правило, локализуется в ее проксимальном отделе. При этом необходимо отметить, что эта опухоль может развиваться из ЭХ вследствие малигнизации последней (частота такой трансформации, по данным разных авторов, составляет около 6 %) [3].

В 1955 г. в труде, посвященном рентгенодиагностике заболеваний костей и суставов, С.А. Рейнберг писал о том, что, поскольку момент малигнизации невозможно рентгенологически установить в ранних фазах, при крупных центральных хондромах важна продуманная и осторожная тактика. По его мнению, при их лечении следует преодолеть недостаточно обо-

снованный радикализм одних врачей и чрезмерный консерватизм других [4]. Согласно Т.П. Виноградовой, наибольшие трудности патологоанатом испытывает при дифференциальной диагностике хондром и хондросарком: именно к этим новообразованиям применимы слова W. Coley о том, что изучение опухолей костей «делает скромными самых лучших патологов, которые должны обладать глубоким знанием всей костной патологии» [5]. Наличие риска малигнизации ЭХ, схожесть локализации, а также определенные сложности в дифференциальной диагностике вышеупомянутых новообразований остаются актуальными вопросами и по сей день [6–8].

Первые упоминания о лечении ЭХ путем ВР относятся к началу XX в. Что касается замещения дефекта, образующегося при таком вмешательстве, то уже в 1942 г. кубинский хирург R. Inclan впервые успешно применил в клинике консервированные охлаждением костные гомотрансплантаты. Это стало новым этапом в развитии костной пластики [9].

На сегодняшний день ВР считается методом выбора для лечения ЭХ. Так, G.W. Omlor и соавт. в 2018 г. провели ретроспективный анализ результатов лечения 42 пациентов с ЭХ (средний период наблюдения 73 мес, диапазон 8–224 мес), которым выполнена ВР с пластикой костным цементом, у 17 больных дополненная на костным остеосинтезом. Продемонстрирована высокая эффективность данного метода: рецидив ЭХ диагностирован лишь у 1 (4 %) из 25 больных, достигших срока наблюдения в 4 года после вмешательства. При этом рецидив был успешно вылечен путем проведения ревизионной операции в прежнем объеме. Функциональный статус после хирургических вмешательств по шкале MSTS оказался отличным ($97 \pm 5,7$ %) [10].

Что касается ЦХС G_1 , то вплоть до конца XX в. «золотым стандартом» ее лечения считалась внеочаговая резекция en-block (СР) [11]. В 90-х годах XX в. появились сообщения об онкологических результатах данного метода, сопоставимых с радикальными резекциями. При этом при ВР получены значительно лучшие клинические и функциональные результаты [12]. Риск развития рецидива при выполнении вмешательства в объеме ВР по поводу ЦХС G_1 с применением различных по характеру адъювантных воздействий (химических, термических и т.д.), по данным разных авторов, не превышает 11–13 %, а 5-летняя выживаемость приближается к 100 % [13, 14].

D.A. Campanacci и соавт. в ходе исследования 2013 г., посвященного выбору тактики хирургического лечения ЦХС G_1 , в которое вошли 85 пациентов (у 64 из которых выполнена ВР, у 21 — СР), проанализировали и сравнили результаты этих вмешательств. Внутрикостная резекция выполнялась с использованием фенола и спирта в качестве местных адъювантов, а полученная после операции полость в 60 случаях заполнялась

аллогенной костной крошкой, в 3 — костным цементом, в 1 — костный заменителем (без уточнения его характера). Профилактическая накостная фиксация проведена 16 больным. Развитие локального рецидива диагностировано у 2 (3 %) пациентов, перенесших ВР. Однако, по мнению авторов, это не обусловило статистически значимое различие в частоте развития рецидивов между двумя группами. Послеоперационные осложнения были достоверно выше в группе СР ($n = 6$) по сравнению с группой ВР ($n = 1$). Среднее время наблюдения составило 67 мес (24–206 мес) [15].

В ходе многоцентрового исследования E.F. Diersel-huis и соавт. (2019) проведен метаанализ данных 238 участников 7 исследований. Продемонстрирована незначительная разница или отсутствие различий в показателях безрецидивной выживаемости при ЦХС G_1 длинных костей после ВР по сравнению с СР (отношение рисков (ОР) 0,98; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,92–1,04). Функциональные результаты пациентов по шкале MSTS были ожидаемо лучше после ВР (среднее значение — 93 %) по сравнению с широкой резекцией (среднее значение — 78 %). Частота возникновения осложнений в 6 исследованиях, включавших 203 пациента, была значительно ниже при использовании ВР (в 5 (4 %) из 125 случаев) по сравнению с применением СР (в 18 (23 %) из 78 случаев). У 4 больных (0,5 % от общего числа) после локального рецидива обнаружена опухоль высокой степени злокачественности (дифференцированная хондросаркома). Двум из них проведена повторная операция с последующим безрецидивным наблюдением, 2 (0,26 %) пациента умерли от прогрессирования заболевания. Согласно анализу данных 4 исследований, включавших 115 больных, безрецидивная выживаемость пациентов, перенесших СР ($n = 51$), составила 96 % при максимальном сроке наблюдения до 300 мес, а пациентов, которым выполнена ВР ($n = 64$), — 94 % при максимальном сроке наблюдения 251 мес [11].

В 2017 г. специалисты из Китая X. Chen, L.J. Yu и соавт. провели поиск в базах данных Medline, Embase и Кокрановской библиотеке исследований, сравнивающих результаты ВР и СР при ЦХС G_1 . Проанализированы 10 исследований с участием 394 пациентов, из которых 214 больным выполнена ВР, а 180 — СР. Внутрикостная резекция ассоциировалась с более низкой частотой развития осложнений и более высокой оценкой по шкале MSTS; в отношении локального контроля существенных различий установлено не было ($p = 0,27$) [16].

Что касается применения ВР, многие исследования показали его высокую эффективность. Так, H. Abuhejleh и соавт. в 2019 г. сравнили результаты вмешательств в объеме ВР у 34 больных и СР с артродезиранием у 23 пациентов с ГКО дистального отдела лучевой кости. После ВР рецидив возник у 10 больных, после СР — у 1.

Однако, несмотря на то что развитие рецидива потребовало проведения повторного вмешательства (в объеме ВР), при дальнейшем наблюдении рецидивов отмечено не было (конкретные сроки наблюдения авторы исследования не представили). После ВР послеоперационных осложнений не наблюдалось, в то время как после СР у 7 (30 %) пациентов отмечены различные значимые осложнения [17].

В. Sahito и соавт. в 2022 г. ретроспективно оценили эффективность 25 ВР у пациентов с ГКО костей, образующих коленный сустав. У всех прооперированных больных ВР была дополнена электрокоагуляцией. В 12 случаях проведено вмешательство с применением для реконструкции аллотрансплантата и костного цемента, в 13 — только костного цемента. Для профилактики переломов у всех пациентов применяли накостный остеосинтез. Пятилетний безрецидивный период составил 100 % [18].

Р. Saiz и соавт. продемонстрировали результаты ВР с адьювантным температурным (электрокоагуляция) и химическим (фенол) воздействием с пластикой ПММА у 40 пациентов по поводу ГКО кости. Все больные наблюдались в течение как минимум 2 лет (средний период наблюдения — 76 мес, диапазон — 26–178 мес). Частота развития рецидивов составила 12,5 %, неонкологических осложнений — 7,5 %. При этом функциональный статус по шкале MSTS был отличным (среднее значение — 93 %) [19].

При определенных условиях ВР можно применять и у пациентов с метастатическим поражением костей. Так, в ряде исследований показана довольно высокая эффективность этой методики при метастазах почечно-клеточного рака в кости, при этом отмечают ее умеренная травматичность и лучшая переносимость по сравнению с обширными вмешательствами [20, 21]. Однако ВР можно применять в случаях прогнозируемой высокой степени ответа опухоли на системное лечение или в паллиативных (циторедуктивных) целях. Например, D.W. Langerhuizen и соавт. в 2016 г. ретроспективно оценили результаты лечения 183 пациентов, 54 из которых (с метастазами почечно-клеточного рака в кости) выполнена ВР. Развитие локального рецидива отмечено после 22 % операций [20]. В исследовании Y. Kollender и соавт. рецидив отмечен у 3 (12 %) из 25 пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в кости, перенесших хирургическое вмешательство в объеме ВР с использованием в качестве адьюванта жидкого азота [21].

Анализ отечественной литературы также показал эффективность ВР при опухолевом поражении костей, допускающем ее выполнение. Так, Д.К. Агаев и соавт. в 2019 г. проанализировали результаты лечения 24 пациентов, которым была выполнена ВР по поводу ЦХС G₁ ($n = 15$) и ЭХ ($n = 9$). Для реконструкции авторы использовали фосфаткальциевый биокомпозитный

материал. Ни в одном случае при среднем периоде наблюдения 32 мес (от 7 до 54 мес) не было констатировано развитие локального рецидива или неонкологических осложнений. Средние функциональные результаты, оцененные по шкале MSTS, к 6-му месяцу наблюдения составили 94 % для верхней конечности и 96 % для нижней конечности [22].

В настоящий момент рекомендовано применение адьювантных агентов при выполнении ВР с целью снижения рисков развития локального рецидива заболевания, поскольку достижение негативных краев резекции лишь при помощи кюретажа считается спорным [23–25]. Так, по данным Т. Ozaki и соавт., при отсутствии дополнительного локального воздействия после ВР по поводу ЦХС G₁ риск развития рецидива может достигать 50–100 % [12, 14]. В качестве дополнительного локального воздействия после ВР на сегодняшний день применяют как термические (криоабляция жидким азотом, аргоноплазменная или электрокоагуляция), так и химические (фенол, этанол, перекись водорода) факторы. Так, W.T. Becker и соавт. сообщили, что среди пациентов, перенесших ВР по поводу ГКО ($n = 306$), частота развития местных рецидивов без применения адьювантов достигла 49 %, в то время как при применении фенола и ПММА данный показатель оказался ниже — 27 % [26]. Однако вопрос выбора адьювантного воздействия остается открытым. Р.М. Тахиров и соавт. в исследовании, посвященном хирургическому лечению больных с ГКО, проанализировали результаты использования ВР с различными параметрами адьювантного воздействия. Ретроспективный анализ позволил авторам выделить 4 группы пациентов, сопоставимые по характеру и локализации патологического процесса, у которых применяемые адьюванты и варианты пластики/реконструкции оказались различными. В 1-ю группу вошли 35 больных, в лечении которых последовательно использовались перекись водорода и этанол, а пластика осуществлялась с помощью биокомпозитного материала. Во 2-ю группу были включены 38 пациентов со схожим адьювантным воздействием, у которых в качестве реконструктивного материала применяли костный алло- или аутоотрансплантат (или их сочетание). В 3-ю группу вошли 43 пациента с прежним объемом адьювантного воздействия, но с пластикой ПММА, в 4-ю — 23 пациента, у которых до выполнения кюретажа и применения адьювантов (в том же объеме) с последующей пластикой костным цементом использовалась радиочастотная термоабляция. В 1-й группе частота развития рецидива составила 20 % ($n = 7$), во 2-й — 15,8 % ($n = 6$), в 3-й — 9,3 % ($n = 4$), в 4-й — 0 % ($n = 0$). Полученные данные свидетельствуют о том, что расширение спектра применяемого адьювантного воздействия позволило уменьшить число рецидивов [27]. Однако авторы не приводят конкретные сроки наблюдения по группам, а также объемы опухолей.

Заключение

Применение ВР, в том числе дополненной адьювантным воздействием, у 42 (95 %) пациентов оказалось радикальным и позволило достичь отличных и хороших функциональных результатов (в 2,5 % случаев), что подтверждает тенденции, выявленные при анализе мировой литературы. Развившиеся у 2 больных переломы указывают на необходимость дополнения ВР на костным остеосинтезом при операциях на длинных костях, несущих значительную нагрузку, независимо от объема вмеша-

тельства. Вопрос предпочтения какого-либо реконструктивного материала нуждается в дальнейшем изучении, поскольку подходящая для оценки выборка пациентов не позволяет сделать окончательные выводы относительно темпов развития процесса остеоинтеграции. Адекватное применение адьювантов является желательным этапом вмешательства, поскольку данный метод характеризуется доступностью, невысокой сложностью, способствует повышению радикальности операции и позволяет расширить хирургический край резекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Лагунова И.Г. Опухоли скелета. М.: Медгиз, 1962. Lagunova I.G. Skeletal tumors. Moscow: Medgiz, 1962. (In Russ.).
- Булычева И.В., Федорова А.В., Klein M.J., Соловьев Ю.Н. Атлас ортопедической патологии. Т. 1. Хрящобразующие опухоли. М.: АБВ-пресс, 2021. 192 с. Bulycheva I.V., Fedorova A.V., Klein M.J., Soloviev Yu.N. Atlas of orthopedic pathology. Vol. 1. Cartilage-forming tumors. Moscow: ABC-press, 2021. 192 p. (In Russ.).
- Державин В.А., Халимон А.И., Карпенко В.Ю. и др. Современные аспекты диагностики и лечения энхондромы и внутрикостной высокодифференцированной хондросаркомы длинных костей. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(5):385–93. DOI: 10.17116/onkolog20198051385 Derzhavin V.A., Khalimon A.I., Karpenko V.Yu. et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of enchondroma and intraosseous well-differentiated chondrosarcoma of long bones. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen 2019;8(5):385–93. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20198051385
- Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов: в 2 т. Т. 1. 3-е изд. М.: Медгиз, 1955. 640 с. Reinberg S.A. X-ray diagnostics of diseases of bones and joints: in 2 vol. Vol. 1. 3rd edn. Moscow: Medgiz, 1955. 640 p. (In Russ.).
- Виноградова Т.П. Опухоли костей: руководство для врачей. М., 1973. 335 с. Vinogradova T.P. Bone tumors: a guide for doctors. Moscow, 1973. 335 p. (In Russ.).
- Fiorenza F., Abudu A., Grimer R.J. et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. J Bone Joint Surg Br 2002; 84(1):93–9. DOI: 10.1302/0301-620X.84b1.0840093
- Crim J., Schmidt R., Layfield L. et al. Can imaging criteria distinguish enchondroma from grade 1 chondrosarcoma? Eur J Radiol 2015;84(11):2222–30. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.06.033
- Skeletal Lesions Interobserver Correlation among Expert Diagnosticians (SLICED) Study Group. Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones. J Bone Joint Surg Am 2007;89(10):2113–23. DOI: 10.2106/00004623-200710000-00003
- Трапезников Н.Н. Лечение первичных опухолей костей. М.: Медицина, 1968. 195 с. Trapeznikov N.N. Treatment of primary bone tumors. Moscow: Medicine, 1968. 195 p. (In Russ.).
- Omlor G.W., Lohnherr V., Lange J. et al. Enchondromas and atypical cartilaginous tumors at the proximal humerus treated with intralesional resection and bone cement filling with or without osteosynthesis: retrospective analysis of 42 cases with 6 years mean follow-up. World J Surg Oncol 2018;16(1):139. DOI: 10.1186/s12957-018-1437-z
- Dierselhuis E.F., Goulding K.A., Stevens M., Jutte P.C. Intralesional treatment versus wide resection for central low-grade chondrosarcoma of the long bones. Cochrane Database Syst Rev 2019;3(3):CD010778. DOI: 10.1002/14651858.CD010778.pub2
- Ozaki T., Lindner N., Hillmann A. et al. Influence of intralesional surgery on treatment outcome of chondrosarcoma. Cancer 1996;77(7):1292–7. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19960401)77:7<1292::aid-cncl10>3.0.co;2-x
- Etchebehere M., de Camargo O.P., Croci A.T. et al. Relationship between surgical procedure and outcome for patients with grade I chondrosarcomas. Clinics 2005;60(2):121–6. DOI: 10.1590/s1807-59322005000200007
- Errani C., Tsukamoto S., Ciani G. et al. Risk factors for local recurrence from atypical cartilaginous tumour and enchondroma of the long bones. Eur J Orthop Surg Traumatol 2017;27(6):805–11. DOI: 10.1007/s00590-017-1970-4
- Campanacci D.A., Scoccianti G., Franchi A. et al. Surgical treatment of central grade 1 chondrosarcoma of the appendicular skeleton. J Orthop Traumatol 2013;14(2):101–7. DOI: 10.1007/s10195-013-0230-6
- Chen X., Yu L.J., Peng H.M. et al. Is intralesional resection suitable for central grade 1 chondrosarcoma: A systematic review and updated meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2017;43(9):1718–26. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.05.022
- Abuhejleh H., Wunder J.S., Ferguson P.C. et al. Extended intralesional curettage preferred over resection-arthrodesis for giant cell tumor of the distal radius. Eur J Orthop Surg Traumatol 2020;30(1):11–7. DOI: 10.1007/s00590-019-02496-2
- Sahito B., Ali S.M.E., Majid B. et al. Outcomes of extended curettage with and without bone allograft for grade ii giant cell tumors around the knee. A retrospective comparative study. Rev Bras Ortop (Sao Paulo) 2022;58(1):141–8. DOI: 10.1055/s-0042-1742603
- Saiz P., Virk W., Piasecki P. et al. Results of giant cell tumor of bone treated with intralesional excision. Clin Orthop Relat Res 2004;(424):221–6. DOI: 10.1097/01.blo.0000128280.59965.e3
- Langerhuizen D.W., Janssen S.J., van der Vliet Q.M. et al. Metastasectomy, intralesional resection, or stabilization only in the treatment of bone metastases from renal cell carcinoma. J Surg Oncol 2016;114(2):237–45. DOI: 10.1002/jso.24284
- Kollender Y., Bickels J., Price W.M. et al. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. J Urol 2000;164(5):1505–8.
- Агаев Д.К., Соколовский А.В., Булычева И.В. и др. Пятилетний опыт использования фосфат-кальциевых биокомпозитных материалов для реконструкции костных дефектов при атипических хрящевых опухолях. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2019;11(4):36–46. Agaev D.K., Sokolovskii A.V., Bulycheva I.V. et al. Five years practical experience of using calcium phosphate bone graft substitute for reconstruction of bone defects in atypical cartilage tumors. Sarkomy kostei,

- miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2019;11(4):36–46. (In Russ.).
23. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Результаты неoadъювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносумабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):28–48. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48 Tararykova A.A., Fedenko A.A., Musaev E.R. et al. Results of neoadjuvant denosumab in giant cell tumor of the bone depending of the tumor location and the surgical grade. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opu-kholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2021;13(3):28–48. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48
 24. Montgomery C., Couch C., Emory C.L., Nicholas R. Giant cell tumor of bone: review of current literature, evaluation, and treatment options. J Knee Surg 2019;32(4):331–6. DOI: 10.1055/s-0038-1675815
 25. Mankin H.J., Hornicek F.J. Treatment of giant cell tumors with allograft transplants: a 30-year study. Clin Orthop Relat Res 2005;439:144–50. DOI: 10.1097/01.blo.0000174684.85250.b5
 26. Becker W.T., Dohle J., Bernd L. et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. J Bone Joint Surg Am 2008;90(5):1060–7. DOI: 10.2106/JBJS.D.02771
 27. Тихилов Р.М., Пташников Д.А., Михайлов И.М. и др. Оперативное лечение больных с гигантоклеточной опухолью костей. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2017;1:5–11. DOI: 10.17116/onkolog2017615-11 Tikhilov R.M., Ptashnikov D.A., Mikhailov I.M. et al. Surgical treatment for giant cell tumor of the bones. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen 2017;1:5–11. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2017615-11

Вклад авторов

В.В. Тепляков: разработка концепции и дизайна исследования, проведение операций, сбор и обработка материала, редактирование;
С.В. Добросотский: проведение операций, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи;
А.А. Шапошников, А.В. Лазукин: проведение операций, сбор и обработка материала, редактирование;
А.П. Ухваркин: проведение операций, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование;
Е.А. Сапрыкина: сбор и обработка материала;
В.А. Солодкий: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contributions

V.V. Teplyakov: development of the concept and design of the study, conducting operations, collecting and processing material, editing;
S.V. Dobrosotsky: conducting operations, collecting and processing material, statistical data processing, article writing;
A.A. Shaposhnikov, A.V. Lazukin: conducting operations, collecting and processing material, editing;
A.P. Ukhvarkin: conducting operations, collecting and processing material, statistical data processing, editing;
E.A. Saprykina: collection and processing of material;
V.A. Solodky: development of the concept and design of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Тепляков / V.V. Teplyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8063-8797>
С.В. Добросотский / S.V. Dobrosotsky: <https://orcid.org/0000-0001-8778-3340>
А.А. Шапошников / A.A. Shaposhnikov: <https://orcid.org/0000-0001-7441-1150>
А.В. Лазукин / A.V. Lazukin: <https://orcid.org/0000-0002-0430-0719>
А.П. Ухваркин / A.P. Ukhvarkin: <https://orcid.org/0000-0001-7659-2557>
Е.А. Сапрыкина / E.A. Saprykina: <https://orcid.org/0009-0005-9862-8027>
В.А. Солодкий / V.A. Solodky: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

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 ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 20.12.2023. **Принята к публикации:** 19.01.2024.

Article submitted: 20.12.2023. **Accepted for publication:** 19.01.2024.

Валидизация русскоязычной версии опросника качества жизни пациентов с опухолями позвоночника

Е.Б. Цыренова¹, О.Ю. Щелкова², Д.И. Софронов¹, К.А. Борзов¹, А.К. Валиев¹, А.В. Кулага³, В.Л. Матанова⁴

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

³Университетская клиническая больница № 4 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Россия, 119048 Москва, ул. Доватора, 15;

⁴Институт психического здоровья; Болгария, 1000 София, ул. Шести Септември, 4, эт. 2

Контакты: Екатерина Бахромовна Цыренова usmanovakate@ya.ru

Введение. Хирургическое вмешательство является единственным или основным компонентом комбинированного лечения большинства злокачественных новообразований позвоночника. Выраженный болевой синдром и неврологический дефицит, вызванные опухолевым поражением позвоночника, значительно отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни пациентов.

Цель исследования – разработка русскоязычной версии специализированного опросника для изучения качества жизни пациентов с опухолями позвоночника Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire (SOSG-OQ).

Материалы и методы. На выборке из 82 больных с опухолями различных отделов позвоночника, проходящих лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, проведена психометрическая проверка опросника SOSG-OQ, которая подтвердила его конвергентную валидность и надежность – согласованность (α Кронбаха = 0,899).

Результаты. Эксплаторный факторный анализ подтвердил адекватность структуры опросника и ее соответствие базовой факторной модели. Приведен инструментарий валидизированной русскоязычной версии опросника SOSG-OQ (текст и инструкция по обработке данных) для его применения в клинической практике. Полученные с помощью нового опросника SOSG-OQ результаты свидетельствуют о значительном снижении качества жизни пациентов с опухолями позвоночника. При этом в целом после операции больные оценивали качество жизни, связанное со здоровьем, значительно выше, чем до лечения.

Заключение. Валидизированная русскоязычная версия опросника SOSG-OQ может быть рекомендована для применения в онкологической клинике для более точной и дифференцированной оценки функционального и эмоционального состояний, характера переживаний больных, оценки жизненной ситуации, связанной с болезнью, что, в свою очередь, способствует оказанию более прицельной и индивидуализированной психологической помощи.

Ключевые слова: опухоли позвоночника, опросник качества жизни пациентов с опухолями позвоночника, опросник Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire, русскоязычная версия опросника качества жизни пациентов с опухолями позвоночника, валидизация

Для цитирования: Цыренова Е.Б., Щелкова О.Ю., Софронов Д.И. и др. Валидизация русскоязычной версии опросника качества жизни пациентов с опухолями позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):64–75. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-64-75>

VALIDATION OF THE RUSSIAN VERSION OF SPINE ONCOLOGY STUDY GROUP OUTCOMES QUESTIONNAIRE

E.B. Tsyrenova¹, O.Yu. Shchelkova², D.I. Sofronov¹, K.A. Borzov¹, A.K. Valiev¹, A.V. Kulaga³, V.L. Matanova⁴

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

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

³University Clinical Hospital No. 4 of the Sechenov University; 15 Dovator St., Moscow 119048, Russia;

⁴Institute of Mental Health; Fl. 2, 4 Six Septemvres St., Sofia 1000, Bulgaria

Contacts: Ekaterina Bahromovna Tsyrenova usmanovakate@ya.ru

Introduction. Surgical intervention is the only or main component of combination treatment of the majority of malignant tumors of the spine. Pronounced pain syndrome and neurological deficit caused by spinal tumors significantly worsen disease progression, decrease patients' quality of life.

Aim. To develop a Russian-language version of a specialized questionnaire to study the quality of life of patients suffering from tumor lesions of the spine Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire (SOSG-OQ).

Materials and methods. In 82 patients with tumors of various parts of the spine who are treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, psychometric evaluation of the SOSG-OQ questionnaire was performed confirming its convergent validity and reliability—consistency (Cronbach's $\alpha = 0.899$).

Results. Exploratory factor analysis confirmed adequacy of the questionnaire's structure and its conformity to the basic factor model. Instruments of the validated Russian version of the SOSG-OQ questionnaire (text and data analysis instructions) for its use in clinical practice are presented. Results obtained using the new SOSG-OQ questionnaire show a significant decrease in quality of life of patients with spinal tumors. Additionally, after surgery patients described their health-related quality of life significantly higher than prior to treatment.

Conclusion. Validated Russian version of the SOSG-OQ questionnaire can be recommended for application in oncological clinic for more precise and differentiated evaluation of performance status, emotional condition, experience of patients, evaluation of life circumstances associated with the disease to promote more targeted and personalized psychological care.

Keywords: spine tumors, Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire, Russian version of Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire, validation

For citation: Tsyrenova E.B., Shchelkova O.Yu., Sofronov D.I. et al. Validation of the Russian version of Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(1):64–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-64-75>

Введение

Хирургическое лечение опухолей позвоночника представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему, находящуюся на стыке онкологии, ортопедии, нейрохирургии, неврологии и психологии. Хирургическое вмешательство является единственным или основным компонентом комбинированного лечения большинства злокачественных новообразований позвоночника. Выраженный болевой синдром и неврологический дефицит, вызванные опухолевым поражением позвоночника, значительно отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни (КЖ), что зачастую делает невозможным проведение дальнейшего системного лечения.

Появление современных диагностических технологий, внедрение в практику расширенных хирургических вмешательств, позволяющих радикально удалять злокачественное новообразование, а также новых лекарственных препаратов (в первую очередь таргетной терапии и иммунотерапии), значительно увеличили продолжительность жизни онкологических больных, что способствует их дожитию до диссеминации опухоли в позвоночник [1–3].

В настоящее время среди больных с опухолями позвоночника преобладают пациенты со множественными метастазами. В связи со значительной распространенностью первичной опухоли и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни большинству из них проводят только симптоматическое лечение, включающее прием анальгетиков, кортикостероидов и лучевую терапию [4].

Хирургические вмешательства при метастатическом поражении позвоночника носят в основном паллиативный характер, за исключением солитарного поражения позвонков. У большинства пациентов, которым проводится локальное лечение в том или ином объеме в сочетании с системной терапией, отмечаются улучшение общего состояния, регресс неврологической симптоматики и повышение КЖ [5].

В связи с этим актуальна проблема комплексного психологического сопровождения лечебного процесса и индивидуализированной психологической помощи больным на предоперационном и послеоперационном этапах, а также психосоциальной реабилитации после хирургического лечения, нацеленной на оптимизацию КЖ пациентов с метастазами в позвоночник.

Для корректного и эффективного психологического вмешательства на пред- и послеоперационном этапах лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника необходимы диагностические инструменты, предназначенные для целенаправленного определения функционального состояния больных и их эмоционально-личностного отношения к болезни, лечению, различным аспектам своего физического, психического и социального функционирования, которые характеризуют КЖ, связанное со здоровьем (КЖЗ) [6].

В настоящее время в медицине существует большое количество инструментов изучения КЖ пациентов [7]. Одни из них представляют собой обобщенные меры КЖ, предназначенные для оценки жизненного благополучия в целом и общего состояния здоровья, другие —

нозоспецифические меры КЖ, используемые для отдельных групп больных, третьи — частные меры КЖ, помогающие определить влияние болезни и лечения на отдельные сферы жизни человека [8]. С учетом практически полного отсутствия в отечественной практике адекватных, проверенных и признанных инструментов изучения КЖЗ при опухолях позвоночника, мы решили создать русскоязычную версию специализированного опросника качества жизни пациентов с опухолями позвоночника (Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire, SOSG-OQ) как метода экспресс-диагностики функционального состояния и КЖЗ пациентов с метастазами в позвоночник, пригодного в том числе для изучения динамики этих показателей в процессе основного этапа лечения и реабилитации после хирургического вмешательства.

Цель исследования — разработка русскоязычной версии опросника SOSG-OQ, рекомендованного к применению Spine Oncology Study Group.

Материалы и методы

Выборка. Выборку для валидации русскоязычной версии опросника SOSG-OQ составили 82 пациента (28 (34,1 %) мужчин и 54 (65,9 %) женщины) с опухолевым поражением позвоночника, дважды исследованных с помощью диагностических опросников КЖ: до и после хирургического лечения. Средний возраст больных составил $55,67 \pm 1,46$ года.

Все пациенты находились на лечении в отделении вертебральной и тазовой хирургии Научно-исследовательского института клинической онкологии Национального медицинского исследовательского центра им. Н.Н. Блохина. Больным проведена паллиативная локальная терапия в различном объеме. Показаниями к ней являлись болевой синдром, патологические переломы и нестабильность позвонков, наличие компрессии спинного мозга с развитием неврологического дефицита.

У 4 (5 %) пациентов было заболевание I стадии по классификации Tumor, Nodus and Metastasis (TNM), у 18 (22 %) — II стадии, у 14 (17 %) — III стадии, у 46 (56 %) — IV стадии. На момент обращения у 72 (88 %) больных наблюдалось прогрессирование онкологического процесса, у 10 (12 %) — стабилизация заболевания.

У 46 (56 %) пациентов было осложненное течение метастатической болезни в виде патологического перелома (ПП) позвонков, из них в 25 % случаев диагностированы многоуровневые ПП. Большинство реализовавшихся ПП возникли на фоне литического типа поражения позвонков и наблюдались у 40 больных с реализовавшимся переломом, тогда как у больных без него преимущественно встречались остеобластических и смешанных типов поражения позвонков.

У 51 (62 %) пациента было множественное метастатическое поражение позвонков, в то время как

у остальных пациентов — солитарное или единичное поражение позвоночника.

В 43 (52 %) случаях отмечался неврологический дефицит различной степени выраженности. Однако больных с глубоким неврологическим поражением (плегией) в исследуемой группе не было, большинство пациентов имели статус С по шкале Frankel (глубокий парез, незначительная двигательная активность) и D (сохранена способность самостоятельно передвигаться, признаки неврологического дефицита). Следует отметить, что у большинства больных (36 случаев; 44 %) длительность неврологического дефицита составила более 7 сут.

Важным этапом определения стабильности позвоночника была оценка параметров пациента по шкале Spinal Instability Neoplastic Score (SINS). У 18 (22 %) больных выявлена нестабильность позвоночника III степени, требующая хирургической коррекции.

Еще одним частым показанием к локальному лечению является болевой синдром, который присутствовал в 82 % наблюдений и оценивался по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (субъективная оценка интенсивности боли) и шкале Watkins (учет частоты приема анальгетиков). Средняя оценка по шкале ВАШ составила 6 баллов, по шкале Watkins — 4 (постоянный прием ненаркотических анальгетиков).

При планировании хирургического лечения состояние всех пациентов оценено по шкалам прогноза ожидаемой продолжительности жизни (Tokuhashi, Tomita, Bauer) с целью определения оптимального объема вмешательства.

Методики. Исследование КЖЗ в онкоортопедической клинике требует использования комплекса методов, включающих как общие опросники КЖЗ для пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, так и специфические методы изучения КЖ онкологических больных, в том числе опросники, направленные на выявление основных параметров КЖЗ при опухолях позвоночника. Такой комплекс применялся в настоящем исследовании. В него вошли следующие опросники.

1. *Краткий общий опросник оценки статуса здоровья (Medical Outcomes Study Short-Form 36 Items Health Survey, SF-36)*, предназначенный для определения степени удовлетворенности пациента своим физическим, психическим и социальным функционированием в условиях болезни [9, 10]. Он состоит из 36 вопросов и позволяет оценить КЖ по 8 категориям: «Физическое функционирование», «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности», «Интенсивность боли», «Общее состояние здоровья», «Жизненная активность», «Социальное функционирование», «Роль эмоциональных проблем», «Психическое здоровье». Дополнительная категория «Сравнение самочувствия» характеризует динамику общего самочувствия респон-

дента за прошедший год. Опросник SF-36 широко применяется в зарубежных и отечественных исследованиях КЖ различных категорий больных [7].

2. *Специализированный опросник качества жизни при онкологической патологии (Quality of Life Questionary-Core 30, EORTC QLQ-C30)*, разработанный Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer, EORTC) и отражающий субъективную оценку пациентом симптомов и жизненного функционирования при онкологической патологии [11–13]. Он отвечает критериям опросников, применяемых в онкологии (надежности, обоснованности и реализуемости), включает 30 вопросов и состоит из шкалы общего качества, 5 функциональных («Физическое функционирование», «Ролевое функционирование», «Когнитивное функционирование», «Эмоциональное функционирование» и «Социальное функционирование»), 3 симптоматических («Слабость/утомляемость», «Тошнота/рвота» и «Боль») шкалы и 6 одиночных пунктов («Одышка», «Нарушение сна», «Анорексия», «Констипация», «Диарея», «Финансовые затруднения») [14]. Опросник EORTC QLQ-C30 апробирован во многих отечественных и зарубежных исследованиях [15–17].

3. *Специализированный опросник качества жизни пациентов с опухолями позвоночника (SOSG-OQ)* [18], разработанный непосредственно для определения КЖ, связанного с опухолевым поражением всех отделов позвоночника. Он включает 20 вопросов, объединенных в 5 шкал: «Физическое функционирование», «Неврологические функции» (двигательная, выделительная и другие функции), «Боль», «Социальное функционирование» и «Эмоциональное функционирование». Оценивается также показатель удовлетворенности пациентов проведенным лечением по шкале «Вопросы после завершения лечения», включающей дополнительно 7 вопросов. При анализе результатов следует учитывать, что более высокая оценка соответствует более высокому уровню КЖ по каждой шкале. В отечественных исследованиях SOSG-OQ применялся для изучения динамики основных параметров КЖ пациентов с опухолями позвоночника до и после хирургического лечения [19, 20].

Опросники SF-36 и EORTC QLQ-C30 имеют русскоязычные валидизированные версии, в течение длительного времени широко применяющиеся в клинической практике для оценки КЖЗ пациентов с онкологическими заболеваниями. Для использования в нашей стране опросник SOSG-OQ нуждался в переводе на русский язык и валидации русскоязычной версии. Для этого мы предприняли следующие шаги.

1. Сделали пошаговый перевод опросника, описанный в руководстве по переводу англоязычных модулей на другие языки EORTC [13], включающий:

- перевод опросника с английского языка на русский двумя независимыми переводчиками;
- сопоставление и обобщение двух вариантов перевода данными переводчиками;
- составление комментариев по процессу создания единого русскоязычного перевода данными переводчиками;
- обратный перевод с русского на английский язык двумя независимыми переводчиками;
- сравнение оригинального текста и обратных переводов;
- составление итоговой версии русскоязычного перевода опросника SOSG-OQ для пилотного исследования в онкологической клинике пациентов с опухолевым поражением позвоночника.

2. Апробировали пилотную русскоязычную версию опросника SOSG-OQ на выборке из 82 пациентов. В рамках пилотного исследования больные заполняли опросник и форму обратной связи, в которой их просили указать, какие вопросы показались им неточными, сложными, содержащими непонятные слова, устраивающими, а также написать, как бы они сами сформулировали данные вопросы.

3. В процессе адаптации методики проверили ее валидность и надежность. Конвергентная валидность оценивалась путем сопоставления результатов, полученных с помощью SOSG-OQ и признанных научным сообществом методик исследования КЖ SF-36 и EORTC QLQ-C30. Надежность методики в определении шкал КЖ проверялась по коэффициенту α Кронбаха.

Русскоязычный валидизированный вариант опросника SOSG-OQ представлен в приложении.

Результаты

Оценка конвергентной валидности. Для проверки конвергентной валидности опросника SOSG-OQ проведен корреляционный анализ показателей по шкалам этого опросника с показателями по шкалам других широко используемых в медицине опросников КЖ — SF-36 и EORTC QLQ-C30 (с использованием критерия Спирмана). Показатели 3 опросников получены на одной выборке пациентов, находящихся на стационарном лечении в период подготовки к хирургическому вмешательству. В табл. 1 представлены результаты корреляционного анализа показателей по шкалам опросников SOSG-OQ и SF-36.

Результаты корреляционного анализа, представленные в табл. 1, демонстрируют наличие прямой взаимосвязи показателей 2 опросников КЖ — SOSG-OQ и SF-36, так как в каждом из них шкалы имеют одинаковую направленность: чем выше шкальная оценка, тем лучше соответствующий аспект КЖЗ. Наиболее насыщенные корреляционные связи со шкалами опросника SF-36 имеют 2 шкалы опросника SOSG-OQ —

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа показателей по шкалам краткого общего опросника оценки статуса здоровья (Medical Outcomes Study Short-Form 36 Items Health Survey, SF-36) и специализированного опросника качества жизни пациентов с опухолями позвоночника (Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire, SOSG-OQ)

Table 1. Results of correlation analysis of the Medical Outcomes Study Short-Form 36 Items Health Survey (SF-36) and the specialized Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire (SOSG-OQ) scores

Шкала SF-36 SF-36 scale	Шкала SOSG-OQ SOSG-OQ scale				
	NS	PA	SF	EF	PTQ
GH	0,301*	—	—	—	—
PF-2	0,357**	—	—	0,332*	0,350**
SF	0,300*	—	—	—	—
BP	0,384**	0,564**	0,226*	0,360**	0,439**
VT	—	0,329*	—	—	—
MH	—	0,334*	—	—	—

* $p = 0,05$. ** $p = 0,01$.

Примечание. Приведены только значимые корреляции. GH — шкала «Общее состояние здоровья»; PF-2 — шкала «Физическое функционирование»; SF — шкала «Социальное функционирование»; BP — шкала «Интенсивность боли»; VT — шкала «Жизненная активность»; MH — шкала «Психическое здоровье»; NS — шкала «Неврологические функции»; PA — шкала «Боль»; SF — шкала «Социальное функционирование»; EF — шкала «Эмоциональное функционирование»; PTQ — шкала «Вопросы после завершения лечения».

Note. Only significant correlations are presented. GH — general health score; PF-2 — physical function score; SF — social function score; BP — bodily pain score; VT — vitality score; MH — mental health score; NS — neurological function score; PA — pain score; EF — emotional function score; PTQ — posttherapy questions score.

«Неврологические функции» и «Боль»: чем менее выражены неврологическая дисфункция и боль, связанные с опухолевым поражением разных отделов позвоночника, тем выше пациенты оценивают различные аспекты КЖ в условиях болезни (общее состояние здоровья, физическую и социальную активность, состояние психических функций, настроение, жизненную энергию). Важно отметить, что шкалы «Боль»

опросника SOSG-OQ и «Интенсивность боли» опросника SF-36 имеют высоко статистически значимую положительную корреляцию ($p < 0,01$).

В табл. 2 представлены результаты корреляционного анализа показателей по шкалам опросников SOSG-OQ и QLQ-C30.

Согласно данным, приведенным в табл. 2, показатели опросника SOSG-OQ положительно коррелируют

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа показателей по шкалам специализированного опросника качества жизни при онкологической патологии (Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-C30) и специализированного опросника качества жизни пациентов с опухолями позвоночника (Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire, SOSG-OQ) до операции

Table 2. Results of correlation analysis of the specialized Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) and the specialized Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire (SOSG-OQ) scores prior to surgery

Шкала опросника QLQ-C30 QLQ-C30 scale	Шкала опросника SOSG-OQ SOSG-OQ scale				
	NS	PA	SF	EF	PTQ
QL-2	0,293*	0,401**	0,302*	0,267*	0,358**
Функциональные шкалы Function scales					
PF-2	0,331**	0,355**	—	—	0,257*
RF-2	—	0,290*	—	—	—
CF	0,242*	0,329**	—	—	—

Окончание табл. 2
End of table 2

Шкала опросника QLQ-C30 QLQ-C30 scale	Шкала опросника SOSG-OQ SOSG-OQ scale				
	NS	PA	SF	EF	PTQ
Симптоматические шкалы Symptom scales					
FA		–0,254*	–	–	–
PA	–0,249*	–0,509**	–	–	–0,293*
AP		–0,261*	–	–	–
CO		–0,279*	–	–0,259*	–

* $p = 0,05$. ** $p = 0,01$.

Примечание. Приведены только значимые корреляции. QL-2 – шкала «Общая оценка качества жизни, связанного со здоровьем»; PF-2 – шкала «Физическое функционирование»; RF-2 – шкала «Ролевое функционирование»; CF – шкала «Когнитивное функционирование»; FA – шкала «Слабость/устоляемость»; PA – шкала «Боль»; AP – шкала «Потеря аппетита»; CO – шкала «Констипация»; NS – шкала «Неврологические функции»; RA – шкала «Боль»; SF – шкала «Социальное функционирование»; EF – шкала «Эмоциональное функционирование»; PTQ – шкала «Вопросы после завершения лечения».

Note. Only significant correlations are presented. QL-2 – global health status score; PF-2 – physical function score; RF-2 – role function score; CF – cognitive function score; FA – fatigue score; PA – pain score; AP – appetite loss score; CO – constipation score; NS – neurological function score; SF – social function score; EF – emotional function score; PTQ – posttherapy questions score.

с оценками по одинаково направленным функциональным шкалам опросника QLQ-C30: чем выше значения по шкалам, тем лучше пациенты оценивают соответствующий аспект КЖ в условиях онкологического заболевания. Получены высоко статистически значимые положительные корреляции показателей опросника SOSG-OQ с показателями опросника QLQ-C30, отражающими общую удовлетворенность КЖ, своей физической, ролевой и когнитивной активностью. Как и в случае опросника SF-36, наиболее насыщенные положительные корреляционные связи с функциональными шкалами опросника QLQ-C30 имеют 2 шкалы опросника SOSG-OQ: «Неврологические функции» и «Боль». Показатели по 5 из 6 шкал этого опросника, включая показатель «Вопросы после завершения лечения», положительно коррелируют с показателем по шкале «Общая оценка качества жизни» опросника QLQ-C30.

При этом показатели опросника SOSG-OQ отрицательно коррелируют с оценками по симптоматическим шкалам опросника QLQ-C30, имеющим противоположную направленность: чем выше оценка по шкале, тем больше выражен соответствующий симптом и тем сильнее он ограничивает жизненное функционирование пациента. Наиболее насыщенные отрицательные корреляционные связи с симптоматическими шкалами опросника QLQ-C30 имеет шкала «Боль» опросника SOSG-OQ.

Результаты корреляционного анализа подтверждают конвергентную валидность опросника SOSG-OQ. В содержательном плане они показывают выраженность

болевой и неврологической симптоматики, связанной с опухолевым поражением позвоночника, для субъективной оценки пациентами различных аспектов КЖ.

Надежность–согласованность методики. Проверка надежности русскоязычной версии опросника SOSG-OQ проводилась с помощью определения коэффициента α Кронбаха. В результате вычислений она показала довольно высокий уровень надежности, отражающийся в согласованности пунктов шкал (коэффициент α Кронбаха составил 0,899).

Также в ходе математико-статистической обработки данных посчитаны показатели согласованности шкал опросника SOSG-OQ при удалении из них каждого из вопросов. По шкале «Физическое функционирование» коэффициент α Кронбаха составил 0,901; по шкале «Неврологические функции» – 0,892; по шкале «Боль» – 0,901; по шкале «Социальное функционирование» – 0,889; по шкале «Эмоциональное функционирование» – 0,886; по шкале «Вопросы после завершения лечения» – 0,886.

Согласно полученным данным вклад каждого пункта в общую надежность шкалы достаточно велик, и необходимости удалять какой-то из них нет.

Факторный анализ. Для проверки структуры опросника проведен факторный анализ методом главных компонент (вращение варимакс с нормализацией Кайзера).

Согласно данным, представленным в табл. 3, результаты эксплораторного факторного анализа подтвердили адекватность структуры опросника и ее соответствие базовой факторной модели.

Таблица 3. Факторная структура специализированного опросника качества жизни пациентов с опухолями позвоночника (Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire, SOSG-OQ) после вращения варимакс

Table 3. Factor structure of the specialized Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire (SOSG-OQ) after varimax rotation

Шкала Scale	Компонент 1 Component 1	Компонент 2 Component 2
PF	—	0,727
NS	0,853	—
PA	—	0,797
SF	0,850	—
EF	0,416	0,714
PTQ	0,980	—

Примечание. PF — шкала «Физическое функционирование»; NS — шкала «Неврологические функции»; PA — шкала «Боль»; SF — шкала «Социальное функционирование»; EF — шкала «Эмоциональное функционирование»; PTQ — шкала «Вопросы после завершения лечения».

Note. PF — physical function score; NS — neurological function score; PA — pain score; SF — social function score; EF — emotional function score; PTQ — posttherapy questions score.

Обсуждение

Сотрудники Санкт-Петербургского государственного университета и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина перевели, валидизировали и апробировали русскоязычную версию опросника SOSG-OQ, которая получила название «Опросник качества жизни при опухолях позвоночника». Психометрическая проверка показала валидность и надежность данного опросника. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что данная версия может применяться в практической и исследовательской работе, как в комплексе с опросником QLQ-C30, так и в качестве самостоятельного психодиагностического инструмента для изучения КЖЗ пациентов с опухолевым поражением позвоночника. «Опросник качества жизни пациентов с опухолями позвоночника» включен в качестве исследовательского метода в междисциплинарный проект «Психологические и социальные аспекты хирургического лечения больных с опухолями позвоночника и костей таза», поддержанный Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ) (грант № 19-013-00154А).

Результаты применения русскоязычной версии SOSG-OQ, полученные в ходе динамического исследования (до и после операции) 28 пациентов с метастатическим поражением позвоночника, находящихся на стационарном лечении в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, показали, что больные оценивали КЖЗ после операции в целом значительно выше, чем до лечения, особенно это касалось эмоционального аспекта КЖ. Кроме того, согласно данным SOSG-OQ у больных с метастатическим поражением позвоноч-

ника после операции по сравнению с дооперационным периодом выявлено улучшение КЖ по показателю «Неврологические функции» (двигательная, выделительная и др.). Это свидетельствует о том, что после хирургического вмешательства соответствующие симптомы оказывают значительно меньшее влияние на жизнедеятельность и социальное функционирование пациентов [19]. В другом динамическом исследовании, в которое вошли 62 больных с опухолями позвоночника, показаны существенные изменения структуры параметров КЖ (соотношения шкальных оценок SOSG-OQ): доминирующими после операции являются показатели по шкалам «Социальное функционирование» и «Общая оценка здоровья» [20].

Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследований КЖ пациентов с опухолевым поражением позвоночника. В работу О. Barzilai и соавт. [21] вошли 393 пациента: 215 — с олигометастатическим и 178 — с полиметастатическим поражением позвоночника. Авторы провели международное мультицентровое проспективное исследование (с мая 2013 г. по август 2017 г.), используя для изучения КЖ пациентов Европейский опросник оценки качества жизни EuroQol Group (EuroQOL 5 Dimensions 3-level Questionnaire, EQ-5D-3L), а также опросники SF-36 и SOSG-OQ. Полученные результаты показали, что у пациентов с олигометастатическим поражением позвоночника выявлены лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с полиметастатическим поражением: 90,1 и 77,3 % через 3 мес соответственно и 77,0 и 65,1 % через 6 мес после лечения соответственно. Следует отметить, что в обеих группах отмечается улучшение КЖ по нескольким показателям через 6 мес после

лечения, без каких-либо различий между группами. Авторы заключают, что лечение олигометастатического поражения позвоночника дает значительное преимущество в выживаемости по сравнению с лечением полиметастатического поражения, независимо от типа терапии. Обнаружено, что показатели КЖ значимо улучшились в обеих группах, что демонстрирует паллиативную пользу хирургического лечения для всех пациентов.

В соответствии с полученными результатами, показавшими значительное снижение КЖ пациентов с опухолевым поражением позвоночника, определены основные направления психологической помощи таким больным. Предполагается, что психологическая помощь в данном случае должна включать обсуждение реальной клинической ситуации и формирование корректных ожиданий от хирургического лечения (прогноз заболевания, возможные уровни физической и социальной активности, интенсивность и распространенность болевых ощущений в послеоперационном периоде, предполагаемые ограничения, длительность процесса реабилитации).

Заключение

Психометрические характеристики опросника SOSG-OQ (показатели валидности, надежности) оказались довольно высокими. Факторный анализ подтверждает соответствие факторной структуры опросника предлагаемому ключу. Каждый вопрос вносит большой вклад в структуру методики, что подтверждается высокими значениями коэффициента α Кронбаха.

Полученные с использованием новой методики показатели КЖ пациентов с опухолевым поражением костей согласуются с результатами исследования этого параметра с помощью других методов (опросников SF-36 и EORTC QLQ-C30). «Опросник качества жизни при опухолях позвоночника» может быть рекомендован для применения в онкологической клинике с целью более точной и дифференцированной оценки функционального и эмоционального состояний, характера переживаний больных, оценки жизненной ситуации, связанной с болезнью, что, в свою очередь, способствует оказанию более прицельной и индивидуализированной психологической помощи.

Приложение

Опросник качества жизни пациентов с опухолями позвоночника (Spine Oncology Study Group Outcomes Questionnaire, SOSG-OQ)

Инструкция. Укажите, в какой степени у Вас присутствовали эти симптомы или проблемы в течение последней недели. Обведите цифру напротив ответа, который наиболее Вам подходит.

1. Как Вы оцениваете свою активность?

1	2	3	4	5
Очень высоко	Высоко	Средне	Низко	Очень низко

2. Как Вы оцениваете свою возможность работать (включая работу по дому/учебу)?

1	2	3	4	5
Очень высоко	Высоко	Средне	Низко	Очень низко

3. Спина ограничивает Вашу возможность обслуживать себя?

1	2	3	4	5
Очень сильно	Сильно	Средне	Незначительно	Не ограничивает

4. Вам требуется помощь окружающих в поездках?

1	2	3	4	5
Крайне необходима	Всегда требуется	Иногда	Незначительно	Не требуется

5. У Вас есть слабость в ногах?

1	2	3	4	5
Очень сильная	Сильная	Средняя	Незначительная	Нет

6. У Вас есть слабость в руках?

1	2	3	4	5
Очень сильная	Сильная	Средняя	Незначительная	Нет

7. Вам нужна помощь при ходьбе?

1	2	3	4	5
Крайне необходима	Всегда требуется	Иногда	Незначительно	Не требуется

8. У Вас есть трудности с контролем функции кишечника и мочеиспускания, не считая диареи и запора?

1	2	3	4	5
Постоянно	Часто	Иногда	Редко	Нет

9. В среднем насколько сильную боль в спине или шее Вы испытывали в течение последних 4 нед?

1	2	3	4	5
Очень сильную	Сильную	Среднюю	Незначительную	Не испытывал(а)

10. Когда Вы находитесь в наиболее удобной позе, все равно испытываете боль в спине или шее, мешающую Вам спать?

1	2	3	4	5
Да, очень сильную	Да, сильную	Да, среднюю	Да, незначительную	Не испытываю

11. Насколько сильно боль ограничивает Вашу подвижность (когда Вы сидите, стоите, ходите)?

1	2	3	4	5
Очень сильно	Сильно	Средне	Незначительно	Не ограничивает

12. Насколько, по Вашему мнению, Вы можете самостоятельно контролировать свою боль?

1	2	3	4	5
Не могу	Незначительно	Средне	Значительно	Полностью контролирую

13. Вы чувствовали себя подавленным в течение последних 4 нед?

1	2	3	4	5
Постоянно	Часто	Иногда	Редко	Нет

14. Вы испытываете тревогу за свое здоровье в связи с заболеванием позвоночника?

1	2	3	4	5
Постоянно	Часто	Иногда	Редко	Нет

15. У Вас много энергии?

1	2	3	4	5
Очень мало	Мало	Средне	Достаточно	Много

16. Когда Вы испытываете боль, она ужасна, и Вы чувствуете, что она переполняет Вас?

1	2	3	4	5
Постоянно	Часто	Иногда	Редко	Нет

17. Боль в спине влияет на возможность сосредоточиться на разговоре, чтении, просмотре телевизора?

1	2	3	4	5
Постоянно	Часто	Иногда	Редко	Нет

18. Вы ощущаете, что состояние спины ухудшает или подвергает риску Ваши личные отношения?

1	2	3	4	5
Постоянно	Часто	Иногда	Редко	Нет

19. Вам нравится знакомиться с новыми людьми?

1	2	3	4	5
Нет	Редко	Иногда	Часто	Да

20. Вы выходите из дома, чтобы встречаться с людьми?

1	2	3	4	5
Нет	Редко	Иногда	Часто	Да

Вопросы после завершения лечения

21. Вы удовлетворены результатами лечения опухоли в позвоночнике?

1	2	3	4	5
Полностью удовлетворен(а)	Значительно	Средне	Незначительно	Нет

22. Вы бы выбрали то же самое лечение снова?

1	2	3	4	5
Да	Скорее всего, да	Возможно	Скорее всего, нет	Нет

23. Как лечение позвоночника изменило Вашу физическую активность и возможность справиться с повседневными делами?

1	2	3	4	5
Очень сильно	Сильно	Средне	Незначительно	Не изменило

24. Как лечение позвоночника повлияло на функции нервов?

1	2	3	4	5
Очень сильно	Сильно	Средне	Незначительно	Не повлияло

25. Как лечение позвоночника повлияло на общую боль в спине?

1	2	3	4	5
Очень сильно	Сильно	Средне	Незначительно	Не повлияло

26. Как лечение позвоночника изменило Ваше ощущение подавленности и тревоги?

1	2	3	4	5
Очень сильно	Сильно	Средне	Незначительно	Не изменило

27. Как лечение позвоночника изменило Вашу социальную активность?

1	2	3	4	5
Очень сильно	Сильно	Средне	Незначительно	Не изменило

Обработка результатов

Ключ к шкалам опросника

Шкала	Количество вопросов (пунктов)	Диапазон, балл*	Номер вопроса (пункта)
Физическая активность	4	4	1–4
Неврологические функции	4	4	5–8
Боль	4	4	9–12
Социальная активность	4	4	13–16
Эмоциональная активность	4	4	17–20
Вопросы после завершения лечения	7	4	21–27

* Диапазон — разница между максимально и минимально возможными баллами при ответе на каждый вопрос.

Подсчет показателей по шкалам производится путем суммирования баллов (номеров ответов пациента на вопросы (пункты) опросника, входящие в шкалу). Опросник не является стандартизованным психометрическим инструментом (тестом), предполагающим возможность сопоставления показателей по шкалам с нормативными данными, полученными на выборке здоровых лиц из-за специфики содержания вопросов, связанных с функциональным состоянием и ограничением жизнедеятельности больных с опухолями позвоночника.

Ответы на вопросы по каждой шкале подвергались процедуре линейной трансформации, в результате чего значения шкал имеют диапазон от 0 до 100. Чем выше значения оценок по шкалам, тем выше уровень благополучия пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guo Y., Ngo-Huang A.T., Fu J.B. Perspectives on spinal precautions in patients who have cancer and spinal metastasis. *Phys Ther* 2020;100(3):554–63. DOI: 10.1093/ptj/pzz178
- Liu Y.H., Hu Y.C., Yang X.G. et al. Prognostic factors of ambulatory status for patients with metastatic spinal cord compression: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2018;116:e278–90. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.188
- Алиев М.Д., Степанова А.М., Мусаев Э.Р. и др. Метастатическое поражение позвоночника у больных раком молочной железы. Факторы прогноза. *Сибирский онкологический журнал* 2015;3:61–7. Aliiev M.D., Stepanova A.M., Musaev E.R. et al. Metastatic spinal lesion in patients with breast cancer. Forecast factors. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2015;3:61–7. (In Russ.).
- Жообасарова Д.Ж. Метастатические поражения позвоночника при различных локализациях первичных опухолей. Наука, новые технологии и инновации 2014;5:55–7. Zhoobasarova D.J. Metastatic lesions of the spine in various locations of primary tumors. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii* = *Science, New technologies and Innovations* 2014;5:55–7. (In Russ.).
- Smeijers S., Depreitere B. Prognostic scores for survival as decisional support for surgery in spinal metastases: a performance assessment systematic review. *Eur Spine J* 2021;30(10):2800–24. DOI: 10.1007/s00586-021-06954-6
- Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Методология исследования связанного со здоровьем качества жизни. Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности. СПб.: Скифия-принт, 2014. С. 30–43. Wasserman L.I., Trifonova E.A. Methodology for the study of health-related quality of life. Psychological diagnosis of disorders of the emotional sphere and personality. Saint Petersburg: Scythia-print, 2014. Pp. 30–43. (In Russ.).
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Под ред. Ю.Л. Шевченко. 2-е изд. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 320 с. Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Ed. by Yu.L. Shevchenko. 2nd edn. Moscow: OLMA Media Group, 2007. 320 p. (In Russ.).
- Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. Медицинская психодиагностика: Теория, практика, обучение. СПб; М.: Издательский центр «Академия», 2004. 736 с. Wasserman L.I., Shchelkova O.Yu. Medical psychodiagnostics: Theory, practice, training. Saint Petersburg; Moscow: Publishing center “Academy”, 2004. 736 p. (In Russ.).
- Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute, 1993. 11 p.
- User’s Manual for the SF-36v2 Health Survey Ed. by M.E. Maruish. 3rd edn. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2011. 330 p.
- Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Nat Cancer Inst* 1993;85(5):365–75. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365
- Fayers P., Aaronson N., Bjordal K., Sullivan M. QLQ C-30 Scoring Manual. Brussels, 1995. 50 p.
- EORTC Quality of Life Group translation procedure. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. 4th edn. Brussels, 2017.
- Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Качество жизни онкологических больных. Вопросы онкологии 1998;44(6):749–52. Ionova T.I., Novik A.A., Sukhonos Yu.A. Quality of life of cancer patients. *Voprosy onkologii* = *Oncology Issues* 1998;44(6):749–52. (In Russ.).
- Белозер А.С., Дорофейков В.В., Петрова Н.Н. Влияние аффективных и нейрокогнитивных нарушений на качество жизни у больных раком яичников. Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта 2019;5(171):410–8. Belozher A.S., Dorofeykov V.V., Petrova N.N. The influence of affective and neurocognitive disorders on the quality of life in patients with ovarian cancer. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta* = *Scientific Notes of the P.F. Lesgaft University* 2019;5(171):410–8.
- Усманова Е.Б., Щелкова О.Ю., Сушенцов Е.А. и др. Качество жизни и выживаемость пациентов с опухолевым поражением костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2019;11(2):34–9. Usmanova E.B., Shchelkova O.Yu., Sushentsov E.A. et al. Quality of life and survival rate in patients with bone tumors. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = *Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2019;11(2):34–9. (In Russ.).
- McKenzie L., van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. *Value Health* 2009;12(1):167–71. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2008.00405.x
- Janssen S.J., Teunis T., van Dijk E. et al. Validation of the Spine Oncology Study Group-Outcomes Questionnaire to assess quality of life in patients with metastatic spine disease. *Spine J* 2017;17(6):768–76. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.07.456
- Щелкова О.Ю., Усманова Е.Б., Исурина Г.Л. и др. Методология и опыт изучения психосоциальных аспектов хирургического лечения больных с опухолями костей опорно-двигательного аппарата. Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология 2019;9(3):254–67. DOI: 0.21638/spbu16.2019.303 Shchelkova O.Yu., Usmanova E.B., Isurina G.L. et al. Methodology and experience of studying the psychosocial aspects of surgical treatment of patients with tumors of the bones of the musculoskeletal system. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Psihologiya* = *Bulletin of St. Petersburg University. Psychology* 2019;9(3):254–67. (In Russ.). DOI: 0.21638/spbu16.2019.303
- Щелкова О.Ю., Исурина Г.Л., Усманова Е.Б. и др. Совладание со стрессом болезни и качество жизни пациентов, перенесших операцию в связи с опухолевым поражением позвоночника. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2021;1:97–106. Shchelkova O.Yu., Isurina G.L., Usmanova E.B. and others. Coping with the stress of the disease and the quality of life of patients who underwent surgery due to a tumor lesion of the spine. *Mediko-biologicheskie i social’no-psiologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah* = *Biomedical and Socio-psychological Problems of Safety in Emergency Situations* 2021;1:97–106. (In Russ.).
- Barzilai O., Versteeg A.L., Sahgal A. et al. Survival, local control, and health-related quality of life in patients with oligometastatic and polymetastatic spinal tumors: a multicenter, international study. *Cancer* 2019;125(5):770–8. DOI: 10.1002/cncr.31870

Вклад авторов

Е.Б. Цыренова: сбор материала, написание текста статьи;
 О.Ю. Шелкова, В.Л. Матанова: обработка и интерпретация данных, написание текста статьи;
 К.А. Борзов: редактирование, написание текста статьи;
 Д.И. Софронов: сбор материала;
 А.В. Кулага: обработка и интерпретация данных;
 А.К. Валиев: редактирование.

Authors' contribution

E.B. Tsyrenova: collecting material, article writing;
 O.Yu. Shchelkova, V.L. Matanova: data processing and interpretation, article writing;
 K.A. Borzov: editing, article writing;
 D.I. Sofronov: collecting material;
 A.V. Kulaga: data processing and interpretation;
 A.K. Valiev: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Б. Цыренова / E.B. Tsyrenova: <https://orcid.org/0000-0002-4853-308X>
 О.Ю. Шелкова / O.Yu. Shchelkova: <https://orcid.org/0000-0001-9444-4742>
 Д.И. Софронов / D.I. Sofronov: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>
 К.А. Борзов / K.A. Borzov: <https://orcid.org/0000-0002-3512-0390>
 А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3719>
 А.В. Кулага / A.V. Kulaga: <https://orcid.org/0000-0001-8083-8345>

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 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
 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 Saint Petersburg State University.
 All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 03.12.2023. **Принята к публикации:** 12.01.2024.

Article submitted: 03.12.2023. **Accepted for publication:** 12.01.2024.

Реабилитация онкологических пациентов: применение пневматической компрессии в лечении вторичного лимфатического отека

В.Ю. Ивашков¹, А.В. Ровная², А.С. Денисенко³, А.В. Колсанов⁴, А.Н. Николаенко¹

¹Центр национальной технологической инициативы «Бионическая инженерия в медицине» ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 10а;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

Контакты: Александр Сергеевич Денисенко allexander.pafem@gmail.com

В консервативном лечении хронических лимфатических отеков большую роль играет комплексная противоотечная терапия, включающая лимфодренажный мануальный массаж, компрессионное бандажирование, использование компрессионного трикотажа, уход за кожей и физические упражнения. Существуют и другие методы консервативного лечения, например пневматическая компрессия. В ее основе лежит воздействие давлением на подлежащие ткани, что способствует продвижению лимфы по лимфатическим структурам. Несмотря на продолжительный период существования, по некоторым данным – с 1972 г., пневматическая компрессия не нашла поддержки со стороны профессионального сообщества как самостоятельный метод консервативного лечения лимфедемы, хотя она довольно широко применяется в различных реабилитационных центрах.

Цель исследования – определить показания и эффективность пневматической компрессии, а также обозначить возможность использования данного метода в практике лечения лимфатических отеков.

Ключевые слова: пневматическая компрессия, лимфостаз, лимфедема, лимфатический отек, комплексная противоотечная терапия

Для цитирования: Ивашков В.Ю., Ровная А.В., Денисенко А.С. и др. Реабилитация онкологических пациентов: применение пневматической компрессии в лечении вторичного лимфатического отека. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):76–80. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-76-80>

REHABILITATION OF CANCER PATIENTS: THE USE OF PNEUMATIC COMPRESSION IN SECONDARY LYMPHEDEMA TREATMENT

V.Yu. Ivashkov¹, A.V. Rovnaya², A.S. Denisenko³, A.V. Kolsanov⁴, A.N. Nikolaenko¹

¹Center of the National Technology Initiative “Bionic Engineering in Medicine”, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

²Pavlov University, Ministry of Health of Russia; 10a Rentgena St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

Contacts: Alexander Sergeevich Denisenko allexander.pafem@gmail.com

Complex decongestive therapy is a cornerstone of conservative chronic lymphedema treatment. There are other conservative treatment options that include intermittent pneumatic compression. Its mechanism of action is based on pressure applying on the underlying tissues and promoting the lymph flow through the lymphatic structures. Pneumatic compression was invented in 1972; nevertheless it has not found widespread support of professional community as a self-sufficient method of conservative lymphedema treatment, though it's used a lot in many rehab clinics worldwide.

Aim. To determine the indications and effectiveness of pneumatic compression, as well as to identify the possibility of using this method in the practice of treating lymphatic edema.

Keywords: intermittent pneumatic compression, lymphostasis, lymphedema, lymphatic edema, complex decongestive therapy

For citation: Ivashkov V.Yu., Rovnaya A.V., Denisenko A.S. et al. Rehabilitation of cancer patients: the use of pneumatic compression in secondary lymphedema treatment. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(1):76–80. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-76-80>

Введение

Вторичный лимфатический отек — состояние, возникающее вследствие нарушения транспорта лимфы, клинически проявляющееся хроническим увеличением объема пораженной области за счет скопления лимфатической жидкости, а также увеличением объема жировой клетчатки и развивающимся фиброзом вследствие противоопухолевого лечения: лучевой терапии и хирургических методов, сопровождающихся лимфодиссекцией. Лимфатический отек существенно ухудшает качество жизни пациентов, вызывает субъективный дискомфорт, ограничение двигательной активности и трудности в ношении привычной одежды. У больных с данной патологией значительно снижается местный иммунитет и, как следствие, повышается риск развития инфекционного процесса — рожистого воспаления. Терминальной фазой лимфатического отека является фибротическая трансформация тканей пораженной конечности с возможным возникновением злокачественного новообразования — лимфангиосаркомы [1].

Для лечения лимфатических отеков применяются как консервативные, так и хирургические методики. Последние включают лимфовенозные анастомозы, пересадку васкуляризированных лимфатических узлов (ЛУ) и липосакцию. К консервативным методам относится комплексная физическая противоотечная терапия (КФПТ). В мировой практике КФПТ является наиболее распространенным методом лечения лимфатических отеков [2, 3]. В научной литературе описан еще один метод их уменьшения — пневматическая компрессия (ПК). В ходе этой процедуры используются пневматические манжеты с разным количеством камер, подключенных к насосам. Механизм ПК основан на воздействии давлением на подлежащие ткани, что способствует продвижению лимфы по лимфатическим структурам [4].

Первые публикации, описывающие данную методику, датируются 1972 г. [5, 6]. В исследовании 1985 г. приняли участие 25 пациентов с лимфостазом верхней ($n = 7$) и нижней ($n = 18$) конечностей. Для уменьшения размеров отека использовалась ПК. Прибор состоял из 8–12 отдельных камер, которые надевали на конечность пациента и обеспечивали высокое давление на ткани (от 80 до 130 мм рт. ст.). Камеры надувались последовательно, начиная с дистального конца

и заканчивая проксимальным. После наполнения всех камер, после 2-секундной задержки, они сдувались, и процесс начинался заново. Такая процедура длилась от 6 до 8 ч. Среднее уменьшение объема верхней конечности в области запястья составило до 45 %, нижней конечности в области нижней половины голени — до 47 %. По мнению ряда авторов, ПК способна быстро и безопасно уменьшать отек [7]. Однако данные об эффективности применения этого метода противоречивы.

Цель исследования — определить показания и эффективность ПК, а также обозначить возможность использования данного метода в практике лечения лимфатических отеков.

Мануальный лимфодренаж

Главная задача мануального лимфодренажа (МЛД) — подготовить физиологические пути оттока лимфы, через которые вымещаемая последующим давлением бандажа жидкость будет доходить до здоровых участков лимфатической системы (до здоровых ЛУ). Применение этого метода увеличивает абсорбцию богатой белком жидкости и усиливает лимфоангиомоторику. Растяжение — основное движение на коже во время МЛД. За счет него происходят натяжение якорных филаментов и вхождение интерстициальной жидкости в инициальные лимфатические капилляры, а также повышается давление в лимфангионах, что усиливает лимфоангиомоторику [8, 9]. В процессе ПК создается давление на подлежащие ткани, а растяжения кожи не возникает. По этой причине, вероятно, снижается способность вхождения интерстициальной жидкости в лимфатическую систему.

Мануальный лимфодренаж способствует перенаправлению тока жидкости из пораженной конечности в обход заблокированных участков. Методика выполняется следующим образом: подготавливаются ЛУ шеи и живота, стимулируется область здоровых ЛУ, дренируется область здорового квадранта, затем отечный сегмент корпуса и конечность. Мануальный лимфодренаж способствует беспрепятственному поступлению жидкости по существующей поверхностной лимфатической системе в здоровые ЛУ.

Существующий дизайн изделий для ПК не подразумевает воздействия на область здоровых ЛУ. Чтобы приблизиться к последовательности действий, анало-

гичной при МЛД, необходимо использовать изделия с большим количеством камер, покрывающие большую часть тела: в виде высоких штанов, доходящих до области груди при лимфатическом отеке нижней конечности, и в виде куртки при лимфатическом отеке верхней конечности.

В отличие от ПК при выполнении МЛД вручную осуществляется воздействие на сложные области — межкостные промежутки кисти/стопы, пальцы, анатомические углубления в районе щиколоток, локтевого и коленного суставов.

При выполнении МЛД кожа отдыхает от длительного воздействия компрессионного белья. Поскольку массаж обеспечивает релаксирующий и в какой-то степени обезболивающий эффекты, он помогает создать правильный контакт «специалист—пациент». Это особенно важно с учетом того, что большинство больных с лимфостазом имеют психологические проблемы, находятся в состоянии хронического стресса [10]. При проведении МЛД значительно возрастают комплаентность, психологический комфорт, уверенность в результатах и доверие пациента к специалисту. Пневматическая компрессия не может в полной мере реализовать данные психологические эффекты.

По совокупности перечисленных факторов ПК не способна полностью заменить МЛД по механизму действия и ожидаемым эффектам.

Компрессионная терапия

Компрессионная терапия включает бандажирование бинтами низкой степени растяжимости и применение трикотажа плоской вязки. Она основана на градиентном повышении давления в интерстиции конечности и, как следствие, снижении ультрафильтрации и увеличении реабсорбции жидкости. Однако при выполнении данной манипуляции всегда присутствуют субъективные факторы — квалификация, опыт и ощущения специалиста. Этот метод не стандартизирован, поскольку датчики для определения градиента давления не используются. В пневмокомпрессионном же аппарате давление в камерах определяется программой, что позволяет проводить процедуру многократно и независимо от специалиста. Необходимым требованием к прибору для ПК является такой дизайн помпы, при котором дистальные камеры надуваются с большим давлением, чем проксимальные, и давление в них не ослабевает, пока не надуется весь рукав. За счет компрессионной терапии уменьшается просвет лимфатических сосудов и увеличивается линейная скорость лимфотока. Пневматическая компрессия также обеспечивает данный эффект.

Наибольшая эффективность компрессионной терапии достигается в процессе движений, поскольку активируется мышечная помпа — основной механизм транспорта лимфы. Благодаря этой терапии сокраще-

ние скелетной мускулатуры обеспечивает транспорт лимфы через лимфатические сосуды в течение всего времени физической активности, даже при несостоятельной лимфатической системе [11]. В ходе ПК данный компонент не удастся реализовать в полной мере, поскольку во время процедуры человек находится в неподвижном состоянии. При классической компрессионной терапии лимфатическая жидкость перемещается в течение 16–24 ч в соответствии с естественными временными и транспортными способностями лимфатической системы. Пневматическая компрессия под довольно большим давлением (от 80 до 130 мм рт. ст.) в течение небольшого времени (0,5–1 ч) способствует нефизиологическому перемещению жидкости. В связи с этим КФПТ более естественно повторяет транспорт лимфы здорового человека, поскольку благодаря этому методу жидкость преимущественно перемещается внутри лимфатической системы. При использовании ПК в течение короткого времени под воздействием давления и при отсутствии мышечных сокращений скелетной мускулатуры основной объем жидкости перемещается не внутри лимфатической системы, а в интерстиции, что может привести к негативным последствиям, если не будут приняты профилактические меры.

Результаты применения пневматической компрессии

Результаты применения ПК сильно различаются. Исследование 2013 г. с участием 196 пациентов с лимфостазом нижней конечности, которым проводилась ПК, показало, что среднее уменьшение размеров конечности составило 1150 (8 %) мл, при этом у 35 % пациентов конечность уменьшилась более чем на 10 % [12]. В исследовании 2015 г. вошли 100 больных, у которых в качестве лечения вторичного лимфатического отека применялась ПК. Среднее время лечения составило 12 мес, среднее количество сеансов в неделю — 5,3. Объем конечности в области лодыжки уменьшился на 2,8 %, в области голени — на 2 % [13].

В исследовании 2012 г. вошли 30 пациентов с лимфостазом, которые были разделены на 2 группы по 15 человек. В 1-й группе применяли КФПТ, во 2-й — ПК. Авторы не отметили существенной разницы в результатах: среднее уменьшение объема конечности в 1-й группе составило 14,9 %, во 2-й — 12,2 % [14]. В исследовании 2015 г. участвовали 46 пациентов с лимфостазом верхней конечности после радикальной мастэктомии, которые были разделены на 2 группы. В 1-й группе использовалась КФПТ, во 2-й — КФПТ в комбинации с ПК. Авторы не выявили статистически значимой разницы между результатами лечения у пациентов 1-й и 2-й групп [15].

В исследовании S. Naghighat и соавт. 2010 г. вошли 112 пациентов, которые были разделены на 2 группы.

В 1-й группе для лечения лимфостаза верхней конечности использовали КФПТ, а во 2-й — комбинацию КФПТ и ПК. Во время интенсивной фазы в 1-й группе среднее уменьшение объема пораженной конечности составило 43,1 %, во 2-й — 37,5 %. Через 3 мес после терапии в 1-й группе отмечено снижение объема конечности на 16,9 %, во 2-й — на 7,5 %. Подобную разницу в результатах можно объяснить неэффективным протоколом лечения с помощью ПК: аппарат состоял из 4 камер, рабочее давление в камерах составляло 40 мм рт. ст., процедура длилась 30 мин [16].

В метаанализ 2014 г. вошли 7 исследований (данные 287 пациентов). Было выявлено, что применение ПК для лечения лимфатических отеков обосновано, однако не отмечалось существенных различий в эффективности КФПТ в комбинации с ПК или без нее [17]. М. Zaleska и соавт. и W.L. Olszewski и соавт. определили, какой дизайн должен быть у пневмокомпрессионных помп: довольно высокое давление, продолжительное время инфляции, т. е. скорости, с которой надувается камера (50 с), большое количество камер (8–12). Дистальные камеры не должны сдуваться по мере надувания всех проксимальных камер. При данных условиях будет создаваться необходимый градиент давления. Также должны закрываться проксимальные участки корпуса — модель в виде куртки/штанов [18–20].

Осложнения пневматической компрессии

К осложнениям ПК относят отек области корпуса при использовании коротких изделий, закрывающих только верхнюю или нижнюю конечность, гениталий и противоположной конечности. Исследование М. Boris и соавт. (1998) показало наличие отека гениталий у 43 % пациентов с лимфатическим отеком нижних конечностей при проведении ПК [21], однако более поздние исследования (2010–2019 гг.) демонстрируют полное отсутствие таких осложнений [12–16, 18–20].

Наиболее безопасным представляется использование ПК в фазе поддержания результатов, так как уже нет больших объемов жидкости, перемещаемых в подкожно-жировой клетчатке.

Обсуждение

Пневматическая компрессия может иметь преимущество в случаях, когда проведение КФПТ малодоступно из-за различных факторов (к примеру, территориальная удаленность пациента от мест проведения КФПТ), а также невозможно по тем или иным причинам носить компрессионный трикотаж или продолжать бандажирование. Некоторые авторы демонстрируют преимущества использования ПК как дополнения к компрессионному трикотажу в фазе поддержания результата. Актуальная точка применения ПК — пациенты с параличами, у которых работает один из главных механизмов транспорта лимфы — мышечная помпа.

Противопоказания к ПК схожи с таковыми при КФПТ: декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, тромбофлебиты, инфекционные заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки, активный онкологический процесс, ишемические артериальные заболевания.

Заключение

Безусловный недостаток большинства исследований, посвященных применению ПК, — малая выборка пациентов. Помимо этого, достоверность исследований снижает отсутствие стандартизации оборудования для проведения ПК (разные количество камер, время инфляции, рабочее давление) и единого протокола лечения пациентов и методов оценки результата.

С учетом развития современных технологий ПК является перспективным методом комплексного лечения лимфатических отеков, однако для ее повсеместного применения необходимы дальнейшие исследования на большей выборке больных, стандартизация аппаратов ПК и разработка эффективных протоколов лечения с высоким уровнем безопасности. На данный момент говорить о широком внедрении ПК в практику лечения лимфостаза преждевременно. Сегодня для лечения лимфатических отеков рекомендуется использовать ПК в сочетании с КФПТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ивашков В.Ю., Денисенко А.С., Ушаков А.А. Лимфангиосаркома — грозное осложнение лимфостаза: обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(2):22–7. DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-22-27
- Ivashkov V.Yu., Denisenko A.S., Ushakov A.A. Lymphangiosarcoma. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(2):22–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-2-22-27
- Norman S.A., Localio A.R., Potashnik S.L. et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. J Clin Oncol 2009;20(27):390–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.9291
- Vignes S., Porcher R., Arrault M., Dupuy A. Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. Breast Cancer Res Treat 2007;101(3):285–90. DOI: 10.1007/s10549-006-9297-6
- Morris R.J. Intermittent pneumatic compression — systems and applications. J Med Eng Technol 2008;32(3):179–88. DOI: 10.1080/03091900601015147
- Terrier H., Ganascia-Goetschel J., Lary A., Griton P. Pneumatic compression of edema of the limbs. New technic. Nouv Presse Med 1972;1(31):2051–2.
- Terrier H., Ganascia-Goetschel J., Lary A., Griton P. Treatment of lymphedema and different edematous diseases of the extremities

- with a new pneumatic compression apparatus. *Phlebologie* 1972;25(3):319–27. (In French).
7. Richmand D.M., O'Donnell T.F., Zelikovski A. Sequential pneumatic compression for lymphedema. A controlled trial. *Arch Surg* 1985;120(10):1116–9. DOI: 1001/archsurg.1985.01390340014002
 8. Chevillat A.L., McGarvey C.L., Petrek J.A. et al. Lymphedema management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13(3):290–301. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00035-3
 9. Leduc O., Leduc A., Bourgeois P., Belgrado J.P. The physical treatment of upper limb edema. *Cancer* 1998;83(12 Suppl. American):2835–9. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83:12b+<2835::aid-cncr36>3.0.co;2-v
 10. Penha T.R., Botter B., Heuts E.M. et al. Quality of life in patients with breast cancer-related lymphedema and reconstructive breast surgery. *J Reconstr Microsurg* 2016;32(6):484–90. DOI: 10.1055/s-0036-1572538
 11. Cohen S.R., Payne D.K., Tunkel R.S. Lymphedema: strategies for management. *Cancer* 2001;92(4):980–7. DOI: 10.1002/1097-0142(20010815)92:4+<980::aid-cncr1410>3.0.co;2-e
 12. Muluk S.C., Hirsch A.T., Taffe E.C. Pneumatic compression device treatment of lower extremity lymphedema elicits improved limb volume and patient-reported outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46(4):480–7. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.07.012
 13. Blumberg S.N., Berland T., Rockman C. et al. Pneumatic Compression improves quality of life in patients with lower-extremity lymphedema. *Ann Vasc Surg* 2016;30:40–4. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.07.004
 14. Gurdal S.O., Kostanoglu A., Cavdar I. et al. Comparison of intermittent pneumatic compression with manual lymphatic drainage for treatment of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2012;10(3):129–35. DOI: 10.1089/lrb.2012.0002
 15. Uzkeser H., Karatay S., Erdemci B. et al. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: a randomized controlled trial. *Breast Cancer* 2015;22(3):300–7. DOI: 10.1007/s12282-013-0481-3
 16. Haghighat S., Lotfi-Tokaldany M., Yunesian M. et al. Comparing two treatment methods for post mastectomy lymphedema: complex decongestive therapy alone and in combination with intermittent pneumatic compression. *Lymphology* 2010;43(1):25–33.
 17. Shao Y., Qi K., Zhou Q.H., Zhong D.S. Intermittent pneumatic compression pump for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat* 2014;37(4):170–4. DOI: 10.1159/000360786
 18. Zaleska M., Olszewski W.L., Jain P. et al. Pressures and timing of intermittent pneumatic compression devices for efficient tissue fluid and lymph flow in limbs with lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2013;11(4):227–32. DOI: 10.1089/lrb.2013.0016
 19. Zaleska M., Olszewski W.L., Durlak M., Kaczmarek M. A novel clinical test for setting intermittent pneumatic compression parameters based on edema fluid hydromechanics in the lymphedematous calf. *Lymphat Res Biol* 2015;13(3):208–14. DOI: 10.1089/lrb.2014.0038
 20. Zaleska M.T., Olszewski W.L. The effectiveness of intermittent pneumatic compression in therapy of lymphedema of lower limbs: methods of evaluation and results. *Lymphat Res Biol* 2019;17(1):60–9. DOI: 10.1089/lrb.2018.0005
 21. Boris M., Weindorf S., Lasinski B.B. The risk of genital edema after external pump compression for lower limb lymphedema. *Lymphology* 1998;31(1):15–20.

Вклад авторов

В.Ю. Ивашков, А.В. Колсанов, А.Н. Николаенко: научное редактирование;

А.В. Ровная, А.С. Денисенко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, сбор и обработка материала.

Authors' contribution

V.Yu. Ivashkov, A.V. Kolsanov, A.N. Nikolaenko: scientific editing;

A.V. Rovnaya, A.S. Denisenko: review of publications on the topic of the article, article writing, collecting and processing the material.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Ю. Ивашков / V.Yu. Ivashkov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-7478>

А.С. Денисенко / A.S. Denisenko: <https://orcid.org/0000-0002-6791-2237>

А.В. Колсанов / A.V. Kolsanov: <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>

А.Н. Николаенко / A.N. Nikolaenko: <https://orcid.org/0000-0003-3411-4172>

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: 25.12.2023. **Принята к публикации:** 27.01.2024.

Article submitted: 25.12.2023. **Accepted for publication:** 27.01.2024.

Редкий клинический случай диагностики и лечения метастазов карциномы Меркеля в правые паховые лимфатические узлы без выявленного первичного очага

К.С. Титов^{1,2}, И.Н. Лебединский¹, М.М. Магомедова¹, Ш.Р. Джамилев¹, Д.Н. Греков^{1,3}, М.В. Сорокина¹, Ю.В. Карабач¹

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;

³ФГБОУ ВПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Маликат Мурадхановна Магомедова malikatmagomedova98@gmail.com

Введение. Карцинома Меркеля – нейроэндокринная злокачественная эпителиальная быстропрогрессирующая, склонная к местным рецидивам и метастазированию в регионарные лимфатические узлы и внутренние органы опухоль кожи. Этиология и патогенез данного новообразования до сих пор остаются недостаточно изученными. Из-за своей редкой встречаемости в мировой литературе описаны только единичные наблюдения метастазов карциномы Меркеля без выявленного первичного очага, чаще всего с поражением регионарных лимфатических узлов.

Клинический случай. В данной статье представлен клинический случай метастатического поражения паховых лимфатических узлов с микроинвазией в бедренную артерию при карциноме Меркеля без выявленного первичного очага. После комплексного обследования и онкологического консилиума пациентке проведено хирургическое лечение в объеме циторедуктивного иссечения конгломерата паховых лимфатических узлов справа и протезирования артерии аутовенозным трансплантатом. По данным плановых послеоперационных патоморфологического и иммуногистохимического исследований окончательно подтвержден диагноз «метастаз карциномы Меркеля».

Заключение. Выявление и описание подобных клинических случаев имеют практическую значимость и способствуют формированию алгоритмов лечения карциномы Меркеля и с локальными проявлениями, и при прогрессирующих формах. Случаи данного заболевания должны обсуждаться на онкологических консилиумах, поскольку лечение может включать хирургический этап, в том числе биопсию сторожевых лимфатических узлов, адъювантную лучевую, химиотерапию и иммунотерапию при диссеминации опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак кожи, карцинома Меркеля, паховая лимфаденопатия, лимфаденэктомия, иммунотерапия, орфанная опухоль

Для цитирования: Титов К.С., Лебединский И.Н., Магомедова М.М. и др. Редкий клинический случай диагностики и лечения метастазов карциномы Меркеля в правые паховые лимфатические узлы без выявленного первичного очага. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):81–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-81-87>

A RARE CLINICAL CASE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF METASTASES OF MERKEL CARCINOMA IN THE RIGHT INGUINAL LYMPH NODES WITHOUT AN IDENTIFIED PRIMARY FOCUS

K.S. Titov^{1,2}, I.N. Lebedinsky¹, M.M. Magomedova¹, S.R. Dzhamilov¹, D.N. Grekov^{1,3}, M.V. Sorokina¹, Yu.V. Karabach¹

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

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

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Malikat Muradkhanova Magomedova malikatmagomedova98@gmail.com

Introduction. Merkel's carcinoma is a neuroendocrine malignant epithelial skin tumor, rapidly progressive, prone to local recurrence and metastasis to regional lymph nodes and internal organs. The etiology and pathogenesis of Merkel's carcinoma are still an insufficiently studied issue. Because of its rare occurrence, only single observations of Merkel's carcinoma metastasis without an identified primary focus, most often with regional lymph node involvement, have been described in the world literature.

Clinical case. This article presents a clinical case of metastatic lesion of inguinal lymph nodes with microinvasion into femoral artery in Merkel's carcinoma without identified primary focus. After a comprehensive examination and onco-consilium the patient underwent surgical treatment in the scope of cytoreductive excision of the inguinal lymph node conglomerate on the right side and artery prosthesis with an autovenous graft. According to the routine postoperative pathomorphologic and immunohistochemical studies, the diagnosis of Merkel's carcinoma metastasis was finally confirmed.

Conclusion. Identification and description of such clinical cases are practically significant and can serve for formation of certain algorithms for treatment of Merkel's carcinoma both with local manifestations and in progressive forms. Patients with Merkel's carcinoma should be discussed in oncological consiliums, as treatment may include surgical stage, including biopsy of sentinel lymph nodes, adjuvant radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in case of tumor dissemination.

Keywords: skin cancer, Merkel's carcinoma, inguinal lymphadenopathy, lymphadenectomy, immunotherapy, orphan tumor

For citation: Titov K.S., Lebedinsky I.N., Magomedova M.M. et al. A rare clinical case of diagnosis and treatment of metastases of Merkel carcinoma in the right inguinal lymph nodes without an identified primary focus. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(1):81–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-81-87>

Введение

Рак кожи (РК) — часто встречающееся заболевание, лечение которого является актуальной проблемой современной онкологии. Согласно данным GLOBOCAN в 2020 г. заболеваемость РК составила 1 198 073 (6,2 % выявленных злокачественных новообразований) случая, смертность — 63 731 (5,5 %) случаев.

Неуклонный рост заболеваемости РК в последние десятилетия обуславливает необходимость продолжения исследований по данной теме [1]. Большие трудности возникают при диагностике и лечении наиболее редких форм РК, к которым относится карцинома Меркеля (КМ) — агрессивная форма данной опухоли.

Карцинома Меркеля (рак из клеток Меркеля) — нейроэндокринная злокачественная эпителиальная быстропрогрессирующая опухоль кожи, склонная к местным рецидивам и метастазированию в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и внутренние органы [2]. Она встречается чаще у мужчин (62 % случаев) старше 65 лет (75 % случаев) [1]. Из-за редкой встречаемости в мировой литературе описаны только единичные наблюдения метастазов КМ без выявленного первичного очага, чаще всего с поражением регионарных ЛУ [3].

В данной статье представлен клинический случай метастатического поражения паховых ЛУ с микроинвазией в бедренную артерию при КМ без выявленного первичного очага.

Клинический случай

В отделение экстренной хирургической помощи Городской клинической больницы им. С.П. Боткина поступила пациентка И., 68 лет, с жалобами на опухоль мягких

тканей правой паховой области с отеком правой нижней конечности. Со слов больной, данное образование появилось год назад, но за медицинской помощью она не обращалась в связи с отсутствием других жалоб.

При осмотре в правой паховой области обнаружено плотное бугристое малоподвижное образование до 8 см в диаметре. При полном осмотре кожного покрова изменений, свидетельствующих о наличии злокачественного образования, не выявлено. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) мягких тканей в правой паховой области подкожно обнаружено гипэхогенное объемное образование размерами 70 × 78 × 72 мм с неровными (волнистыми), нечеткими контурами, неоднородной эхоструктуры, с множественными локусами кровотока при цветовом доплеровском картировании.

С учетом наличия отека правой нижней конечностей выполнено УЗИ магистральных артерий и вен нижних конечностей, по данным которого общая бедренная артерия недоступна осмотру, визуализированы окклюзивно тромбированные вены голени, глубокая и поверхностная бедренные вены, а также нижняя часть общей бедренной вены. Оценить состояние общей бедренной и наружной подвздошной вен на уровне опухолевого инфильтрата сложно. В соответствии с данными УЗИ заподозрена инвазия опухоли.

Принято решение выполнить CORE-биопсию опухолевого конгломерата с целью его морфологической верификации. По данным патоморфологического и иммуногистохимического исследований — КМ.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием вторичное поражение внутренних органов не выявлено. В ходе магнитно-

резонансной томографии органов малого таза с контрастированием в проекции паховых ЛУ справа обнаружено опухолевое образование солидной структуры размерами $7,4 \times 6,4 \times 7,6$ см с кистозным включением (опухолевый распад) размерами $2,9 \times 2,5 \times 2,5$ см. Сольный компонент опухоли интенсивно накапливал контрастное вещество в раннюю фазу контрастирования. Образование в проекции паховых ЛУ интимно прилежало к бедренным сосудам; неизменная жировая клетчатка между ними не прослеживалась (не исключена микроинвазия) (рис. 1, 2).

По данным эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии патологических изменений не выявлено. Таким образом, после комплексного обследования установлен предварительный клинический диагноз: метастазы КМ в правые паховые ЛУ без выявленного первичного очага, с TхN3M0.

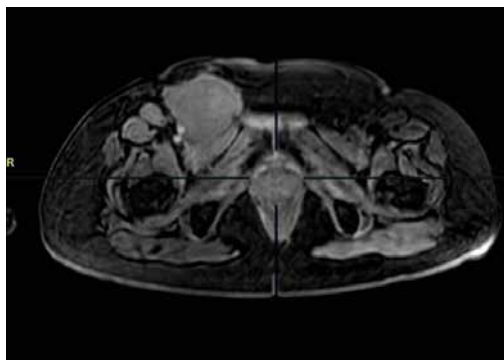


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием: опухолевое образование солидной структуры размерами $7,4 \times 6,4 \times 7,6$ см с кистозным включением (опухолевый распад) размерами $2,9 \times 2,5 \times 2,5$ см

Fig. 1. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the pelvis: solid tumor, size $7.4 \times 6.4 \times 7.6$ cm, with cystic inclusion (tumor degradation), size $2.9 \times 2.5 \times 2.5$ cm

Данный клинический случай рассмотрен на онкологическом консилиуме, на котором принято решение о хирургическом вмешательстве на первом этапе противоопухолевого лечения. Пациентке 29.08.2023 выполнена циторедуктивная операция (операция Дюкена) справа. Интраоперационно при ревизии выявлен малоподвижный конгломерат спаянных ЛУ, общие размеры которых составили $20 \times 15 \times 12$ см, каменистой плотности, с распространением в полость малого таза и вовлечением бедренных сосудов. Выполнена мобилизация основного опухолевого конгломерата (с техническими трудностями), перевязана большая подкожная вена, проведена циторедукция основного опухолевого конгломерата с зоной распада, мобилизована бедренная артерия, глубокая вена бедра — в составе порции опухолевого конгломерата. При осмотре пульсация бедренной артерии в зоне опухоли достоверно не ощущалась. Интраоперационный консилиум в составе оперирующей бригады и приглашенного сосудистого хирурга принял решение о протезировании артерии аутовенозным трансплантатом (рис. 3, 4).

Послеоперационный период протекал гладко, в соответствии с объемом и сроками хирургического вмешательства. Пациентка выписана на 9-е сутки в удовлетворительном состоянии.

По данным планового послеоперационного патоморфологического и иммуногистохимического исследований окончательно подтвержден диагноз «метастаз КМ (иммунофенотип опухолевых клеток CK8/18+, CD20—, CD3—, Ki67— 100 %, Tdt—, S-100—, CD56+)» (рис. 5, 6).

Гистологические препараты пересмотрены в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена, диагноз подтвержден.

Далее проведен повторный онкологический консилиум, на котором принято решение о проведении вторым этапом лечения иммунотерапии ниволумабом.



Рис. 2. Компьютерная томография мягких тканей правой паховой области: кистозно-солидное образование с бугристыми контурами, интимно прилегающее к бедренной артерии, накапливающее контрастный препарат, размерами до $66 \times 64 \times 70$ мм: а) горизонтальная плоскость; б) фронтальная плоскость

Fig. 2. Computed tomography of the soft tissues of the right inguinal region: cystic-solid lesion with bumpy margins adjacent to the pelvic artery and accumulating the contrast agent, size up to $66 \times 64 \times 70$ mm: а – horizontal plane; б – frontal plane

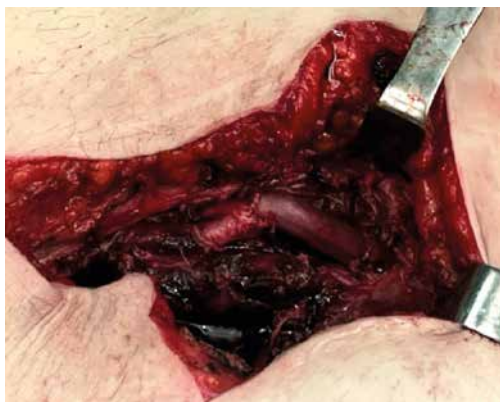


Рис. 3. Интраоперационная картина: состояние после иссечения конгломерата паховых лимфатических узлов и протезирования бедренной артерии аутовенозным трансплантатом

Fig. 3. Intraoperative photo: condition after dissection of a conglomerate of pelvic lymph nodes and pelvic artery prosthesis with an autologous venous transplant



Рис. 4. Макропрепарат после иссечения образования: конгломерат паховых лимфатических узлов

Fig. 4. Gross specimen after lesion resection: conglomerate of pelvic lymph nodes

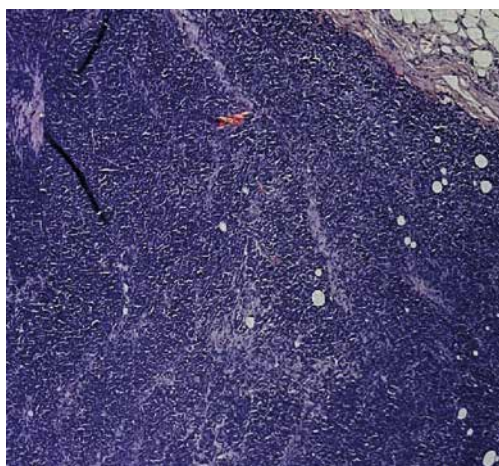


Рис. 5. Гистологический препарат. При микроскопии обнаружены большие узлы из диффузно расположенных базофильных клеток с характерным круглым или овальным ядром и малозаметным ядрышком. $\times 20$. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 5. Histological slide. Microscopy showed large nodes consisting of diffuse basophilic cells with characteristic round oval nuclei and poorly visible nucleoli. $\times 20$. Hematoxylin and eosin staining

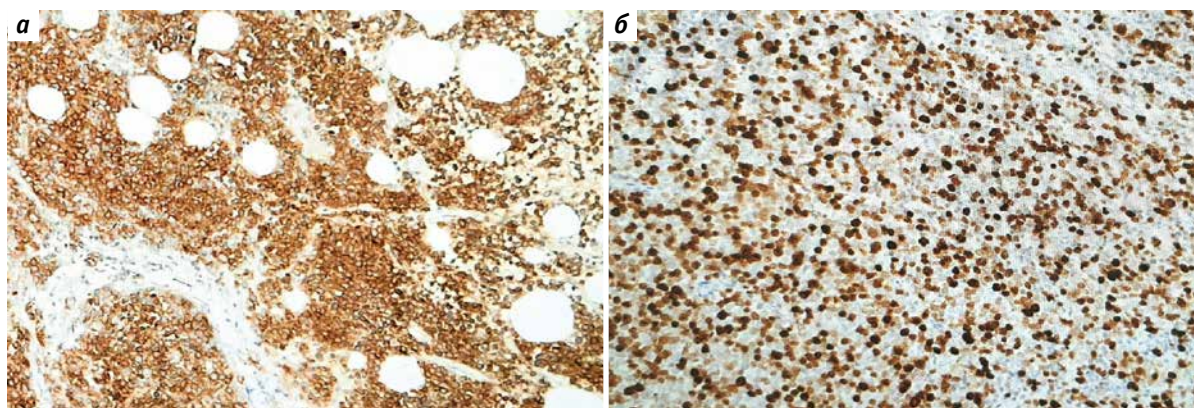


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование. В подавляющем большинстве карцинома экспрессирует эпителиальные маркеры, наиболее часто – CK20 (а) с парануклеарным точечным окрашиванием, а ее нейроэндокринные особенности показывает экспрессия нейроэндокринных маркеров, таких как CD56 (б)

Fig. 6. Immunohistochemical examination. In most cases, carcinoma expresses epithelial markers, most commonly CK20 (a) with paranuclear spotty staining, and its neuroendocrine features manifest through expression of neuroendocrine markers such as CD56 (b)

Обсуждение

Карцинома Меркеля — редкая агрессивная злокачественная опухоль кожи, возникающая из нейроэндокринных клеток Меркеля, которая составляет менее 1 % всех злокачественных новообразований кожи [4]. Данное орфанное новообразование входит в гетерогенную группу РК наряду с базальноклеточным, плоскоклеточным и метатипическим РК [5]. По современным эпидемиологическим данным, в США и некоторых странах Европы заболеваемость КМ продолжает увеличиваться. Этот показатель в значительной степени зависит от возраста пациентов, что актуально для взрослого населения. Так, согласно результатам зарубежных исследований, в 2013 г. заболеваемость КМ составила 0,7 случая на 100 тыс. человек и 2488 случаев в год [6].

Ежегодно в США регистрируется около 1500 новых случаев КМ в год, в странах Европейского союза — около 2500 [7].

Этиология и патогенез КМ до сих пор остаются недостаточно изученными. Многие исследователи считают, что наиболее важными факторами риска развития данной патологии являются ультрафиолетовое излучение, пожилой возраст (от 65 лет), европеоидная раса, иммуносупрессия (инфекция вируса иммунодефицита человека, синдром приобретенного иммунного дефицита, иммунодепрессивная терапия после трансплантации органов), а также носительство полиомавируса клеток Меркеля (MCV) [4, 5]. Согласно данным, полученным Н. Feng в 2008 г., последовательности MCV обнаружены в 8 (80 %) из 10 случаев КМ, при этом в контрольных группах (ткани различных участков тела) антигены вируса найдены в 5 (8 %) из 59 случаев. В 6 из 8 MCV-положительных образцов КМ вирусная ДНК была интегрирована в геном опухоли [8].

Согласно данным мировой литературы существует тесная связь между появлением КМ и действием ультрафиолета. Ультрафиолетовое облучение не только вызывает повреждение кожи и повышает риск развития рака, но и подавляет работу иммунной системы, что приводит к снижению ее способности восстанавливать повреждения кожи, а также распознавать РК и другие заболевания и бороться с ними [9].

Карцинома Меркеля возникает в дерме, часто распространяется в подкожно-жировую клетчатку и представляет собой плотное быстрорастущее безболезненное узловое образование розового или фиолетового цвета, которое часто располагается на коже головы, шеи, реже — на ногах или руках, но может появиться на любом участке тела. В редких случаях наблюдается изъязвление [7].

В мировой литературе крайне мало сообщений о КМ без первичного очага. Так, в 2015 г. Р. Yamada описал редкий случай поражения регионарных ЛУ и внутренних органов, в частности двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, без первичного

очага [3]. Также в литературе представлены отдельные случаи изолированного метастатического поражения ЛУ. В подобных клинических ситуациях наиболее важным является решение вопросов диагностики и правильного, своевременного лечения.

Наиболее значимым методом диагностики КМ служит иммуногистохимическое исследование материала. Чаше всего карцинома экспрессирует эпителиальные маркеры, наиболее характерным из которых является CK20 с парануклеарным точечным окрашиванием, а ее нейроэндокринные особенности показывает экспрессия нейроэндокринных маркеров: CD56, хромогранина А и синаптофизина. Для дифференциальной диагностики КМ используется ряд показателей: отсутствие общего антигена лейкоцитов CD45 (в отличие от лимфомы), S-100 (в отличие от меланомы), CK7 и TTF-1 (в отличие от мелкоклеточного рака легкого) [10].

Случаи КМ должны обсуждаться на онкологических консилиумах, поскольку лечение данного заболевания может включать хирургический этап, в том числе биопсию сторожевых ЛУ, адъювантную лучевую и химиотерапию и иммунотерапию при диссеминации опухолевого процесса [1].

Выбор и эффективность лечения нейроэндокринной опухоли в значительной степени зависят от стадии процесса и общего состояния пациента (оценки по шкале Всемирной организации здравоохранения / Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), наличия сопутствующих заболеваний и др.). Перед составлением плана терапии необходимо комплексное обследование пациента. «Золотым стандартом» диагностики для исключения регионального поражения лимфатического аппарата и вторичных изменений органов является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ. Чувствительность метода составляет 90 %, а специфичность — 98 % [9].

Основным вариантом лечения КМ без регионального и отдаленного метастазирования является хирургическое вмешательство с радикальным иссечением опухоли кожи в пределах здоровых тканей с определением сторожевого ЛУ, при региональном метастазировании — с лимфаденэктомией [4]. Карцинома Меркеля чувствительна к лучевой терапии, которая используется в качестве адъювантного лечения при высоком риске местного рецидива или локального метастазирования. При прогрессирующей КМ в последнее время стали применять иммунотерапию ингибиторами рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1). До появления новой иммунотерапии при прогрессирующей КМ использовали химиотерапию. Хотя у большинства пациентов отмечался первоначальный ответ на лечение, его эффективность была недолгой (около 3–4 мес),

и не получено доказательств преимущества применения данной терапии в увеличении показателей общей выживаемости [5]. Анти-PD-1-ингибиторы улучшили выживаемость многих пациентов с распространенным РК. Иммуноterapia играет большую роль в лечении прогрессирующих онкологических заболеваний и считается стандартом 1-й линии системной терапии распространенной КМ [5]. Важным критерием своевременной диагностики и лечения этой патологии является оценка общей 5-летней выживаемости, которая, по разным данным, варьирует от 18 до 85 % в зависимости от стадии заболевания и наличия региональных и отдаленных метастазов [7]. Так, K. Harms и соавт. проанализировали 9387 случаев КМ из Национальной базы данных о раке (National Cancer Data Base Participant User File, NCDDB PUF) и определили корреляцию стадии заболевания и 5-летней общей выживаемости: при I–II стадии выживаемость составила 51 %, при III стадии – 35 %, при IV стадии – 14 %. Также авторы выявили 336 случаев с региональным метастазированием без первичного опухолевого очага. Показано, что у таких пациентов наблюдается лучший прогноз по сравнению с пациентами с наличием первичного очага КМ (5-летняя выживаемость составила 42 % против 27 %) [11].

Представленный клинический случай наглядно показывает, что комплексное дообследование пациентки с паховой лимфаденопатией помогло установить правильный диагноз редкой формы РК с невыявленным первичным очагом и его региональным метастазом и провести своевременное противоопухолевое лечение.

Заключение

Редкими проявлениями КМ – орфанной злокачественной опухоли – служат региональные и отдаленные метастазы без выявленного первичного очага. Не существует точного алгоритма диагностики и лечения пациентов с данной патологией. В литературе приводятся лишь методы терапии КМ, применяющиеся в индивидуальном порядке согласно рекомендациям по лечению РК. Поэтому выявление и описание клинических случаев КМ представляют практическую значимость и могут способствовать разработке алгоритмов лечения данной опухоли как с локальными проявлениями, так и прогрессирующих форм. Необходимо помнить, что у клиницистов любой специализации должна быть онконастороженность; важно правильно верифицировать диагноз и своевременно начинать лечение, даже когда заболевание имеет нетипичные проявления, как у пациентки в описанном клиническом случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xue Y., Thakuria M. Merkel cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(1):39–52. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.08.002
- Liapakis I.E., Korkolis D.P., Koutsoumbi A. et al. Merkel cell carcinoma: clinicopathological aspects of an unusual neoplasm. *J BUON* 2007;12(2):173–9.
- Yaramada P., Lim B.S., Flannery C.M. et al. Merkel cell carcinoma of unknown primary with lymph node and mesenteric metastasis involving the pancreas and duodenum. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(Suppl. 1):S66–70. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.043
- Gauci M.L., Aristei C., Becker J.C. et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. *Eur J Cancer* 2022;171:203–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.03.043
- Shalhout S.Z., Emerick K.S., Kaufman H.L., Miller D.M. Immunotherapy for non-melanoma skin cancer. *Curr Oncol Rep* 2021;23(11):125. DOI: 10.1007/s11912-021-01120-z
- Paulson K.G., Park S.Y., Vandeven N.A. et al. Merkel cell carcinoma: current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(3):457–63.e2. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.028
- Поляков А.П., Титов К.С. Злокачественные опухоли кожи: учеб. пособие. М., 2020. Polyakov A.P., Titov K.S. Malignant skin tumors: studies. Moscow, 2020. (In Russ.).
- Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319(5866):1096–100. DOI: 10.1126/science.1152586
- Merkel cell carcinoma. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 2019.
- Moshiri A.S., Doumani R., Yelistratova L. et al. Polyomavirus-negative merkel cell carcinoma: a more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multimodal tumor virus detection. *J Invest Dermatol* 2017;137(4):819–27. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.028
- Harms K.L., Healy M.A., Nghiem P. et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3564–71. DOI: 10.1245/s10434-016-5266-4

Вклад авторов

Т.С. Титов: редактирование;

И.Н. Лебединский: сбор и обработка материала, редактирование;

М.М. Магомедова, Ш.Р. Джамиллов, Д.И. Греков, М.В. Сорокина, Ю.В. Карабач: сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование.

Author's contribution:

T.S. Titov: editing;

I.N. Lebedinsky: collection and processing of material, editing;

M.M. Magomedova, Sh.R. Dzhamilov, D.I. Grekov, M.V. Sorokina, Yu.V. Karabach: collecting and processing material, article writing, editing.

ORCID авторов / ORCID authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>

И.Н. Лебединский / I.N. Lebedinsky: <https://orcid.org/0000-0001-7735-1106>

М.М. Магомедова / M.M. Magomedova: <https://orcid.org/0000-0003-0706-6128>

Ш.Р. Джамилев / S.R. Dzhamilov: <https://orcid.org/0000-0002-1445-7277>

Д.Н. Греков / D.N. Grekov: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>

М.В. Сорокина / M.V. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4436-8101>

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

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

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

Статья поступила: 23.11.2023. **Принята к публикации:** 25.12.2023.

Article submitted: 23.11.2023. **Accepted for publication:** 25.12.2023.

Хирургическое лечение массивной нейрофибromы мягких тканей при нейрофиброматозе 1-го типа

А.К. Валиев, А.Г. Сальков, Н.С. Петроченко

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

Контакты: Аслан Камрадинович Валиев dsion@rambler.ru

Введение. Нейрофибromы, возникающие при нейрофиброматозе 1-го типа, редко достигают больших размеров, однако при массивном поражении выбор оптимальной тактики лечения сопряжен с рядом трудностей. Наиболее часто клиницисты прибегают к хирургическому лечению, которое на данный момент является эффективным инструментом улучшения качества жизни пациентов и позволяет получить хорошие косметические результаты.

Цель работы – описать успешный опыт хирургического лечения пациента с гигантской нейрофибromой 1-го типа, поражающей массивный пул мягких тканей.

Клинический случай. Пациент, 22 лет, обратился в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом «нейрофиброматоз 1-го типа с массивным поражением мягких тканей нижней трети спины, ягодичной области, бедер». Заболевание существует с рождения, семейный анамнез отягощен: отец умер от злокачественного проявления нейрогенной опухоли. У младшей сестры также диагностирован нейрофиброматоз с поражением головного мозга и наличием пятен цвета кофе с молоком на теле. С учетом массивного опухолевого поражения, значительно снижающего качество жизни больного, решено выполнить циторедуктивное хирургическое лечение, задача которого – максимально радикальное удаление всех доступных опухолевых масс с целью облегчения состояния пациента.

Заключение. Представленный клинический случай продемонстрировал успешный опыт хирургического лечения пациента с гигантской нейрофибromой, поражающей массивный пул мягких тканей.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, нейрофиброма, болезнь Реклингхаузена, массивная опухоль, гигантская опухоль, онкология, ортопедия

Для цитирования: Валиев А.К., Сальков А.Г., Петроченко Н.С. Хирургическое лечение массивной нейрогенной опухоли мягких тканей при нейрофиброматозе 1-го типа. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(1):88–92. DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-88-92>

SURGICAL TREATMENT OF A MASSIVE SOFT TISSUE NEUROFIBROMA IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

A.K. Valiev, A.G. Salkov, N.S. Petrochenko

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

Contacts: Aslan Kamraddinovich Valiev dsion@rambler.ru

Introduction. Neurofibromas developing in neurofibromatosis type 1 rarely grow to a large size. However, in cases of massive lesions, selection of optimal treatment tactics can be complicated. Clinicians usually resort to surgical treatment which currently serves as an effective instrument for improving patients' quality of life and for achieving good cosmetic results.

Aim. To describe a successful experience of surgical treatment in a patient with giant neurofibroma type 1 affecting a massive pool of soft tissues.

Clinical case. Patient, 22 years, sought medical help at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology with diagnosis of neurofibromatosis type 1 with massive lesions in the tissues of the lower third of the back, gluteal region, thighs. The disease has existed since birth, family medical history is fraught: father died of malignant manifestation of a neurogenic tumor. The younger sister is also diagnosed with neurofibromatosis affecting the brain and manifesting through café au lait spots on the body. Due to massive tumors significantly decreasing the patient's quality of life, cytoreductive surgical treatment was prescribed aimed at maximally radical resection of all available tumors to alleviate the patient's condition.

Conclusion. The presented clinical case demonstrates successful experience of surgical treatment of a patient with giant neurofibroma affecting a massive pool of soft tissues.

Keywords: neurofibromatosis, neurofibroma, Recklinghausen syndrome, massive tumor, giant tumor, oncology, orthopedic oncology

For citation: Valiev A.K., Salkov A.G., Petrochenko N.S. Surgical treatment of a massive soft tissue neurofibroma in neurofibromatosis type 1. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(1):88–92. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-1-88-92>

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) (болезнь Реклингхаузена) — генетическое заболевание, обусловленное аутосомно-доминантным типом наследования, связанное с мутациями в генах, кодирующих белок нейрофибромин [1]. Как правило, это доброкачественные нейрогенные опухоли, которые могут диффузно поражать нервную систему, мягкие ткани, кожу, внутренние органы, а также объединяться в солитарные узлы, смещая перечисленные структуры и вызывая пороки развития [2]. Заболевание характеризуется наличием пятен цвета кофе с молоком, подмышечных веснушек, узелков Лиша и множественных кожных нейрофибром. Также нередки случаи малигнизации данных структур с развитием злокачественных форм опухолей из оболочек периферических нервов [3].

Пациенты с НФ1 часто страдают врожденными плексиформными нейрофибромами, которые могут иметь непрерывный рост и объединяться в гигантскую нейрофибром. Термин «гигантская нейрофиброма» не имеет четкого определения и используется для описания нейрофибромы, которая разрослась до значительных и неопределенных размеров. В литературе имеется ряд со-

общений о случаях и сериях наблюдений гигантских нейрофибром [4–10]. Некоторые авторы используют термин «гигантская нейрофиброма» для опухолей весом в несколько килограммов; самая крупная опухоль, о которой сообщалось в литературе, весила 90 кг [11].

Было продемонстрировано, что пациенты с НФ1 более тяжело переносят симптомы, чем пациенты с опухолями оболочек периферических нервов [12]. В редких случаях позднее обращение за медицинской помощью может привести к развитию очень больших опухолей, требующих сложной интраоперационной и послеоперационной терапии. К сожалению, информации о лечении больших гигантских нейрофибром недостаточно.

Клинический случай

Пациент М., 22 лет, обратился в клинику Национального медицинского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в ноябре 2022 г. При осмотре визуализирована гигантская опухоль мягких тканей спины, поясницы и бедер (рис. 1). Основной жалобой являлось ухудшение качества жизни в связи с ростом опухоли, достигшей больших размеров.



Рис. 1. Внешний вид пациента на момент обращения в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина
Fig. 1. Appearance of the patient at the time of admission to the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology



Рис. 2. Состояние пациента после операции
Fig. 2. Patient's condition after surgery

В ходе магнитно-резонансной томографии выявлено наличие массивного опухолевого поражения мягких тканей нижней трети спины, поясничной и ягодичной об-



Рис. 3. Удаленная опухоль
Fig. 3. Resected tumor

ластей, бедер. По результатам гистологического заключения признаков злокачественного роста не обнаружено. Диагноз: гигантская нейрофиброма. Ранее пациент обращался к онкологам по месту жительства, однако в хирургическом лечении было отказано. Наблюдался хирургом по месту жительства.

Данный клинический случай обсуждался на мультидисциплинарном консилиуме. Рекомендовано хирургическое лечение в объеме максимального циторедуктивного удаления доступных опухолевых узлов с целью улучшения качества жизни пациента и достижения оптимальных



Рис. 4. Внешний вид пациента через 2 мес после операции
Fig. 4. Appearance of the patient 2 months after surgery

косметических результатов. Операция выполнена в декабре 2022 г. в отделе общей онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (рис. 2, 3).

Продолжительность операции — 7 ч, общая кровопотеря составила 6 л, вес удаленной опухоли — 23 кг.

Послеоперационный период осложнился частичным инфицированием послеоперационной раны, что потребовало проведения ревизионного вмешательства и установки VAC-системы (VAC — vacuum-assisted closure) для максимальной эрадикации отделяемого из ложа удаленного образования. Пациент выписан на 28-е сутки под наблюдение онколога по месту жительства.

В послеоперационном периоде больной отмечал значительное улучшение состояния (увеличение подвижности и объема выполняемых движений), а также хороший косметический эффект (рис. 4).

По результатам двухмесячного наблюдения — положительная динамика заживления. Пациент отмечает облегчение состояния и улучшение внешнего вида (см. рис. 4).

Обсуждение

Опухолевое поражение при НФ1, как правило, носит доброкачественный характер. Однако есть ве-

роятность злокачественного перерождения, которая составляет 2–5 % [13]. Нейрофибромы при НФ1 могут быть классифицированы как диффузные и узловые. Диффузные нейрофибромы представляют собой плохо очерченные опухоли, которые широко распространяются вдоль плоскостей соединительной ткани и окружают нормальные структуры без инвазивной деструкции [14, 15]. Эти опухоли называют нейрофиброматозной слоновой болезнью, когда имеется разрастание окружающих тканей с измененной кожей над ними [16]. В приведенном клиническом случае у пациента была гигантская (23 кг) диффузная нейрофиброма, связанная с НФ1, которая росла более 20 лет.

Заключение

Представленный клинический случай продемонстрировал успешный опыт хирургического лечения пациента с гигантской нейрофибромой, поражающей массивный пул мягких тканей. Выбранная лечебная тактика заключалась в максимальном удалении доступной опухоли и пластике дефектов местными тканями, что позволило получить удовлетворительные косметические результаты и улучшить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shen X.Q., Shen H., Wu S.C. et al. Surgically treated solitary giant gluteal and retroperitoneal neurofibroma: a case report World J Surg Oncol 2016;14:125. DOI: 10.1186/s12957-016-0880-y
- Ross A.L., Panthaki Z., Levi A.D. Surgical management of a giant plexiform neurofibroma of the lower extremity. Surgical management of a giant plexiform neurofibroma of the lower extremity. World Neurosurg 2011;75(5–6):754–7.
- Zhou J.D., Chen Z.Z., Li W.M. et al. Clinical features and pedigree report of a patient with giant neurofibroma. Med Oncol 2012;29(2):1280–4. DOI: 10.1007/s12032-011-9882-3
- Hamilton S.J., Friedman J.M. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. Clin Genet 2000;58(5):341–4. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2000.580501.x
- Beall D.P., Vander Kolk C.A. Giant dorsal neurofibroma in a young male. Clin Radiol 1997;52(12):958–60. DOI: 10.1016/s0009-9260(97)80233-4
- Bhatia S., Khosla A., Dhir R. et al. Giant lumbosacral nerve sheath tumors. Surg Neurol 1992;37(2):118–22. DOI: 10.1016/0090-3019(92)90187-r
- Cebesoy O., Tutar E., Isik M., Arpaciglu O. A case of isolated giant plexiform neurofibroma involving all branches of the common peroneal nerve. Arch Orthop Trauma Surg 2007;127(8):709–12. DOI: 10.1007/s00402-007-0303-1
- Ghani A.R., Ariff A.R., Ronzi A.R. et al. Giant nerve sheath tumor: report of six cases. Clin Neurol Neurosurg 2005;107(4):318–24. DOI: 10.1016/j.clineuro.2004.07.006
- Margaritora S., Galetta D., Cesario A., Granone P. Giant neurofibroma of the chest wall. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21(2):339. DOI: 10.1016/s1010-7940(01)01120-4
- Rekha A., Gopalan T.R. Von Recklinghausen neurofibromatosis-pachydermatocele causing lower limb gigantism: a case report. Int J Low Extrem Wounds 2006;5(1):61–3. DOI: 10.1177/1534734606286469
- Seitz I.A., Song D.H., Schecter L.S. et al. Giant neurofibroma of the trunk: surgical approach and pathology. Plast Reconstr Surg 2006;118:122–3. DOI: 10.1097/00006534-200609151-00137
- Levi A.D., Ross A.L., Cuatrecasas E. et al. The surgical management of peripheral nerve sheath tumors. Neurosurgery 2010;66(4):833–40. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367636.91555.70
- Hope D.G., Mulvihill J.J. Malignancy in neurofibromatosis. Adv Neurol 1981;29:33–56.
- Prayson R.A. Neuropathology: a volume in the foundations in diagnostic pathology series. 2nd edn. Saunders, 2011.
- Tsao H., Luo S. Neurofibromatosis and tuberous sclerosis complex. In: Dermatology. Ed. by J.L. Bologna, J.V. Schaffer, L. Cerroni et al. 4th edn. Philadelphia, 2003.
- Harper J.I. Genetics and genodermatoses. In: Text-book of dermatology. 6th edn. Oxford, UK: Blackwell Science, 1998. Pp. 378–384.

Вклад авторов

А.К. Валиев: написание текста статьи;
А.Г. Сальков: лечение пациента, описание клинического наблюдения;
Н.С. Петроченко: анализ полученных данных, подбор иллюстративного материала.

Authors' contribution

A.K. Valiev: article writing;
A.G. Salkov: treatment of the patient, description of clinical observation;
N.S. Petrochenko: analysis of the data obtained, selection of illustrative material.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.Г. Сальков / A.G. Salkov: <https://orcid.org/0009-0006-0400-3331>

Н.С. Петроченко / N.S. Petrochenko: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>

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

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: 12.12.2023. **Принята к публикации:** 15.01.2024.

Article submitted: 12.12.2023. **Accepted for publication:** 15.01.2024.

IX Конгресс «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии. Акцент на пациента: путь от теории к практике»

IX Congress "The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics. Focus on the patient: the path from theory to practice"

16–17 февраля 2024 г. в Москве прошел IX Конгресс «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии. Акцент на пациента: путь от теории к практике», посвященный 100-летию Сергея Тимофеевича Зацепина.

Всю свою жизнь С.Т. Зацепин посвятил медицине. Его трудовая биография неразрывно связана с Центральным научно-исследовательским институтом травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова (ЦИТО, ныне — Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова Минздрава России), где он проработал 65 лет.

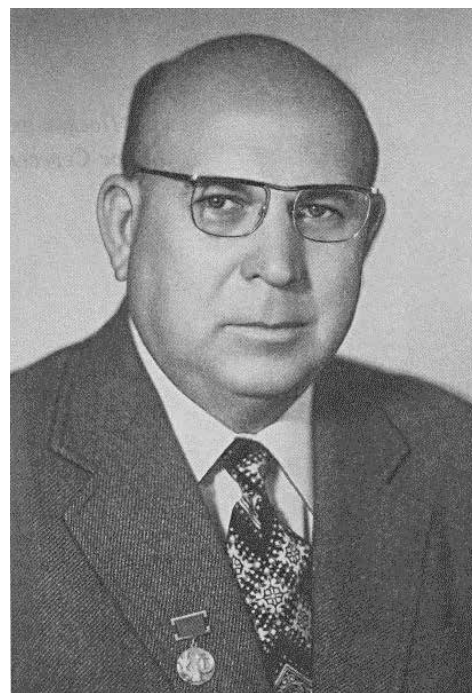
В 1940 г. Сергей Тимофеевич поступил в 1-й Московский медицинский институт. В самом начале Великой Отечественной войны он работал санитаром в ЦИТО (тогда институт функционировал как военный госпиталь).

В 1944 г., будучи студентом 5-го курса, С.Т. Зацепин добровольно отправился на фронт. Он работал хирургом в бригаде академика С.С. Юдина в медсанбатах и хирургических полевых госпиталях. Трудовая и военная доблесть Сергея Тимофеевича отмечена орденами Отечественной войны II степени, Трудового Красного Знамени, медалями «За боевые заслуги», «За победу над Германией», «За оборону Москвы», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне» и др.

После демобилизации С.Т. Зацепин вернулся в ЦИТО, участвовал в создании нового, первого в стране, отделения костной патологии взрослых, в котором и работал все последующие годы. Он руководил им в течение 24 лет (1966–1990). В 1968 г. С.Т. Зацепин защитил докторскую диссертацию на тему «Хондроматоз суставов, клиника и лечение».

Сергею Тимофеевичу принадлежит большая заслуга в разработке органосохраняющей хирургии при опухолях костей, а также метода пересадки крупных консервированных костных аллотрансплантатов, благодаря которому стало возможным избежать ампутации и сохранить функционирование конечности. За эту работу в 1977 г. С.Т. Зацепин удостоен Государственной премии СССР.

В 1967 г. С.Т. Зацепин первым в стране создал оригинальные эндопротезы для замещения дефектов костей после их резекции при опухолевых поражениях. Эндопротезирование в комбинации с химиотерапией



С.Т. Зацепин

дало возможность получать хорошие результаты при лечении остеогенной саркомы. За эту работу в 1999 г. С.Т. Зацепину и сотрудникам Российского онкологического центра присуждена Государственная премия Российской Федерации.

С.Т. Зацепин является основоположником новой научной школы. Итогом его работы стало создание сохранно-восстановительного направления в лечении больных с опухолями костей. Благодаря усилиям Сергея Тимофеевича в стране начала активно изучаться проблема метаболических остеопатий, в том числе остеопороза.

Работы С.Т. Зацепина получили широкое признание не только в нашей стране, но и за рубежом. В течение 12 лет он достойно представлял СССР в Международном обществе хирургической ортопедии и травматологии (Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie, SICOT). В 1978 г. на конгрессе в Киото



Приветственная речь на открытии мероприятия д.м.н., профессора РАН, директора Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Минздрава России А.Н. Назаренко



Доклад академика Российской академии наук М.Д. Алиева

(Япония) Сергей Тимофеевич был избран вице-президентом SICOT. С 1981 г. он был заместителем председателя, а с 1985 по 1989 г. — председателем Всесоюзного общества травматологов-ортопедов.

В 2001 г. вышла в свет монография С.Т. Зацепина «Костная патология взрослых», в которой он обобщил ценнейший опыт лечения больных с опухолями, опухолеподобными заболеваниями костей и метаболическими остеопатиями. Это лучшая отечественная публикация в данной области за многие десятилетия.

Сергей Тимофеевич Зацепин по праву принадлежит к числу выдающихся врачей, для которых медицина стала не только профессией, но и призванием, делом всей жизни.

Главной целью прошедшего мероприятия традиционно стало улучшение качества оказания помощи пациентам с повреждениями и заболеваниями костей, в том числе на фоне остеопороза, асептического некроза и других ортопедических проблем.

Тематика заседаний и доклады показали, что идеи Сергея Тимофеевича, в частности в области онкоор-

топедии, лечения остеопороза, необыкновенно актуальны и сегодня.

Конгресс объединил ведущих специалистов России по травматологии и ортопедии, лечебной физкультуре и спортивной медицине, неврологии, нейрохирургии, онкологии, организации здравоохранения, общественному здоровью, ревматологии, физической и реабилитационной медицине.

В течение двух дней работы конференции были проведены 18 научных секций, посвященных проблемам травматологии-ортопедии и остеопороза. Также обсуждались вопросы фармакотерапии в сочетании с хирургическими методами лечения. В конференции приняли участие специалисты 12 федеральных учреждений России. Были зачитаны более 100 научно-практических докладов, проведены 4 сателлитных симпозиума. Во время дискуссий обсуждались узкие, профильные вопросы остеопороза.

Мероприятие очно посетило более 400 специалистов из 50 регионов России и зарубежья. Особыми гостями мероприятия были ученые из Индии.

Академик РАН, главный редактор журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» Мамед Джавадович Алиев награжден орденом Дружбы

Academician of the Russian Academy of Sciences, editor-in-chief of the journal "Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin" Mamed Javadovich Aliyev was awarded the Order of Friendship



Президент и академик РАН Г.Я. Красников, академик РАН М.Д. Алиев, помощник президента РФ А.А. Фурсенко (слева направо)

Указом Президента РФ 8 февраля 2024 г., в день 300-летия основания Российской академии наук (РАН), за большой вклад в развитие отечественной науки и многолетнюю плодотворную деятельность орденом Дружбы награжден академик РАН Мамед Джавадович Алиев — выдающийся российский врач-онколог, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, советник генерального директора Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, главный редактор журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи».

Мамед Джавадович является членом президиума РАН, много лет руководит секцией фундаментальной медицины отделения физиологии РАН и возглавляет Восточно-Европейскую группу по изучению сарком. Его научный вклад в решение проблем онкопатологии получил признание международного сообщества и отмечен рядом правительственных наград, в том числе Государственной премией РФ и премией Правительства РФ.

Мамед Джавадович — автор более 500 опубликованных работ и научный руководитель более 40 кандидатских и докторских диссертаций.

Поздравляем Мамеда Джавадовича с заслуженной наградой!

Редакция журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Академику Дилшоду Зукировичу Зикирхонджоеву – 75!



Академику Национальной академии наук Таджикистана, основателю современной школы онкологии Республики Таджикистан, одному из самых ярких учеников и последователей академиков Российской академии наук Н.Н. Блохина, Н.Н. Трапезникова и Б.П. Ахмедова Дилшоду Зукировичу Зикирхонджоеву 9 апреля 2024 г. исполняется 75 лет.

После окончания Таджикского государственного медицинского института с 1975 по 1976 г. проходил ординатуру на кафедре онкологии этого высшего учебного заведения. С 1977 г. работал ассистентом этой кафедры, а уже спустя 2 года защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рак легкого, впервые появившиеся метастазы» во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР (ныне — Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва). В ноябре 1980 г. Д.З. Зикирхонджоев назначен на должность главного врача Республиканского клинического онкологического диспансера (Душанбе).

Быстрый карьерный рост Дилшода Зухуровича был обусловлен не только энергичностью, но и настойчивостью, заинтересованностью в научных исследованиях, стремлением повысить свои профессиональные знания в области онкологии. Благодаря прекрасным организаторским способностям Д.З. Зикирхонджоев внес существенные изменения в структуру службы

здравоохранения Республики Таджикистан: создал отделение автоматизированных систем управления, которое в последующем превратилось в Вычислительный центр Минздрава Республики Таджикистан, специализированную врачебно-трудовую экспертную комиссию для онкологических больных, детское онкологическое отделение, иммунологическую лабораторию и др. При поддержке профессора Б.П. Ахмедова Дилшод Зухурович расширил повседневную хирургическую практику, внедрив в нее технологии проведения сложнейших операций на пищеводе, поджелудочной железе, печени и других органах грудной и брюшной полостей.

В 1984 г. Д.З. Зикирхонджоев был переведен в Таджикский государственный медицинский институт и прикомандирован в качестве докторанта во Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР для завершения работы над докторской диссертацией на тему «Нефробластома и нейробластома у детей. Клинико-иммунологическое исследование», которую успешно защитил в 1987 г. В 1988 г. Д.З. Зикирхонджоев был утвержден в звании доцента, а в 1989 г. — в звании профессора по специальности «онкология».

За весь свой длительный научный и трудовой путь Д.З. Зикирхонджоев проявил себя как замечательный руководитель, педагог и хирург высшей квалификации. Он является одним из инициаторов создания Ассоциации директоров институтов онкологии и радиологии стран СНГ и Евразии (АДИОР), организованной в 1994 г. и руководимой всемирно известным хирургом, академиком М.И. Давыдовым. Благодаря Д.З. Зикирхонджоеву Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Таджикистан вошел в АДИОР. Дилшод Зухурович и сейчас курирует самые важные направления этой организации — международные контакты и программу подготовки научных кадров.

Дилшод Зухурович по сей день ведет активную деятельность, является членом редакционного совета журналов «Вопросы онкологии» (Россия) и «Опухоли мягких тканей и кожи» (Россия), главным онкологом Минздрава Республики Таджикистан. В 1992 г. при участии Д.З. Зикирхонджоева Общество онкологов Республики Таджикистан реорганизовано в Противоопухолевую ассоциацию, президентом которой он был избран в 1993 г. В 1994 г. Дилшод Зухурович стал действительным членом Европейского общества детских онкологов (SIOP), в 1998 г. — почетным академиком Международного академического общества (штаб-квартира в Нью-Йорке).

Несколько лет профессор Д.З. Зикиряходжаев занимал руководящую должность в Объединенной республиканской комиссии по хирургическим дисциплинам, где регулярно обсуждались докторские и кандидатские диссертации, планы развития хирургической службы Республики Таджикистан. Также он был председателем диссертационного совета по специальностям «онкология», «акушерство и гинекология» при Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ в Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино (ТГМУ), а также членом диссертационного совета по специальности «хирургия», куда входила и онкология.

Д.З. Зикиряходжаев — автор более 400 печатных работ и 12 монографий, посвященных проблемам клинической онкологии, один из разработчиков и редакторов методических рекомендаций по вопросам диагностики и лечения онкологических заболеваний. Дилшод Зухурович имеет более 60 рационализаторских предложений и патентов на изобретения, множество почетных наград

и званий зарубежных онкологических обществ, является автором учебника по онкологии (1994). В тяжелые постсоветские годы он был одним из немногих, кто остался на Родине, и стал Главным онкологом Минздрава Республики Таджикистан. Д.З. Зикиряходжаеву удалось сохранить структуру, научный и кадровый потенциал онкологической службы Республики. В 2008 г. под его руководством приняты стандарты лечения злокачественных новообразований.

Особо хочется отметить стремление Дилшода Зухуровича делиться своим опытом, огромным багажом знаний и навыков с молодыми специалистами. Большинство учеников профессора Д.З. Зикиряходжаева работают в крупных медицинских центрах СНГ, США, Европы и других стран. Под его руководством были защищены 12 докторских и 35 кандидатских диссертаций. А кафедра онкологии ТГМУ в течение долгого периода являлась одной из ведущих клинических кафедр института. Здесь углубленно изучались все звенья патогенеза генерализации злокачественных новообразований с использованием современных методов диагностики и лечения.

От всей души поздравляем Дилшода Зухуровича с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейшей успешной реализации всех творческих планов!

*Восточно-Европейская группа по изучению сарком и редколлегия журнала
«Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»*

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

При направлении статьи в редакцию «Русского журнала детской неврологии» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов или их представителей на участие в исследовании и публикацию данных (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Источники на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

Инновационные методы лечения

Пациентоориентированный подход

Команда высокопрофессиональных специалистов

Свикс Биофарма - фармацевтическая компания, представляющая портфель транснациональных корпораций по производству биофармацевтических, безрецептурных препаратов и изделий медицинского назначения, заменяя их филиалы или отдельные бизнес-подразделения на рынках, где они не ведут деловую активность. Наша преданная своему делу команда специалистов стремится обеспечить доступ пациентов к необходимым им современным лекарственным препаратам, которые производят наши партнеры.

Свикс Биофарма стратегически фокусируется на 4 терапевтических областях, предлагая инновационные методы лечения редких, онкологических и гематологических заболеваний, специализированной помощи и вакцинах.

ООО «СВИКС ХЭЛСКЕА», МЕЖДУНАРОДНАЯ ГРУППА КОМПАНИЙ СВИКС БИОФАРМА
105 064, г. Москва, Земляной вал, д. 9
Тел.: +7 495 229 06 61
Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com