

А.В. Нарыков, А.А. Завьялов

ИННОВАЦИОННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ САРКОМ

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Нарыков Антон Вадимович: vaaanton1999@gmail.com

Резюме

Саркомы – относительно редкие и гетерогенные злокачественные опухоли, происходящие из мезенхимальных тканей, включающие более 70 подтипов. Эти опухоли крайне вариабельны в своём клиническом течении и молекулярных характеристиках. Саркомы, составляющие лишь 1% в группе всех злокачественных новообразований, представляют собой серьёзную проблему, ввиду высокой частоты рецидивов, метастатических особенностей и устойчивости к традиционным методам лечения: химиотерапия и лучевая терапия. Однако последние достижения в понимании биологии сарком открыли новые возможности воздействия на эти опухоли.

Современные достижения в методиках хирургического и лучевого лечения уже сыграли значимую роль в улучшении местного контроля заболевания и снижении частоты рецидивов. Новейшие органосохранные операции, соответствующие классическим принципам зональности и футлярности показывают успешные результаты лечения пациентов, сводя к минимуму частоту калечащих (косметические и физические дефекты) последствий оперативного пособия. Параллельно с этим в клинических исследованиях активно изучаются комбинированные стратегии, объединяющие системные и локальные методы лечения, направленные на достижение максимальной эффективности при снижении токсичности.

Поиск источников информации проводился в PubMed, Google Scholar. Горизонт исследования данных литературы составлял 10 лет. При систематизации материала предпочтение отдавалось научным трудам, опубликованным в период 2018–2024 гг.

Молекулярно-направленная (таргетная) терапия, включая ингибиторы тирозинкиназ и ингибиторы контрольных иммунных точек, показала свою эффективность при определенных подтипах саркомы. Клеточная терапия CAR-T (chimeric antigen receptors-therapy), онколитические вирусы и модуляторы микроокружения опухоли становятся все более перспективными и доступными методиками воздействия на опухоль, особенно при рефрактерных к «классическим» схемам лечения случаях. Масштабные исследования возможностей геномного профилирования позволяют более точно определять мутации для каждой конкретной опухоли и разрабатывать персонализированные стратегии лечения. Нанотерапия стала новаторским подходом к лечению сарком, позволяющим использовать нанотехнологии для преодоления ограничений традиционных методов лечения. Наночастицы улучшают доставку лекарств, целенаправленно воздействуя на опухолевые ткани с помощью пассивных механизмов, таких как эффект повышенной проницаемости и удержания (EPR), или активного воздействия с помощью опухолеспецифических лигандов. Эти транспортные формы повышают биодоступность химиотерапевтических препаратов, снижают системную токсичность. Кроме того, ведутся активные исследования по доставке РНК-терапевтических препаратов при помощи наночастиц.

В обзоре освещаются перспективные достижения в области терапии сарком, особое внимание уделяется новаторским исследованиям и их потенциалу внедрения в клиническую практику. Новые направления включают в себя переосмысление уже существующих методов лечения, выявление новых биомаркеров и развитие подходов точной онкологии для более эффективного решения сложных проблем в лечении сарком.

Ключевые слова: саркомы, клеточная терапия CAR-T, онколитические вирусы, нанотехнологии, искусственный интеллект

Для цитирования: Нарыков А.В. Завьялов А.А. Инновационные направления в лечении сарком // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2025. №2. С. 65–71. DOI: 10.33266/2782-6430-2025-2-65-71

A.V. Narykov, A. A. Zavialov

Innovative Directions in the Treatment of Sarcomas

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Narykov Anton Vadimovich: vaaanton1999@gmail.com

Abstract

Sarcomas are relatively rare and heterogeneous malignant tumors originating from mesenchymal tissues, comprising more than 70 subtypes. These tumors are highly variable in their clinical course and molecular characteristics. Sarcomas, representing only 1% of all malignancies, represent a major challenge due to their high recurrence rate, metastatic features, and resistance to conventional therapies: chemotherapy and radiation therapy. However, recent advances in the understanding of sarcoma biology have opened up new opportunities to target these tumors.

Modern advances in surgical and radiation treatment techniques have already played a significant role in improving local control of the disease and reducing recurrence rates. The latest organ-preserving surgeries conforming to the classical principles of zonality and footplate show successful results of treatment of patients, minimizing the frequency of mutilating (cosmetic and physical

defects) consequences of surgical treatment. In parallel, combination strategies that combine systemic and local therapies to maximize efficacy while minimizing toxicity are being actively studied in clinical trials.

The search for sources of information was conducted in PubMed, Google Scholar. The horizon of the literature data study was 10 years. When systematizing the material, preference was given to scientific works published in the period 2018-2024.

Molecularly targeted therapies, including tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors, have shown efficacy in certain sarcoma subtypes. CAR-T (chimeric antigen receptors-therapy) cell therapy, oncolytic viruses and tumor microenvironment modulators are becoming increasingly promising and accessible methods of influencing tumors, especially in cases refractory to "classical" treatment regimens.

Large-scale studies of genomic profiling capabilities allow for more precise mutation identification for each specific tumor and the development of personalized treatment strategies. Nanotherapy has emerged as a novel approach to the treatment of sarcomas, allowing the use of nanotechnology to overcome the limitations of conventional therapies. Nanoparticles improve drug delivery by targeting tumor tissues through passive mechanisms such as enhanced permeability and retention (EPR) effects, or actively through tumor-specific ligands. These transport forms increase the bioavailability of chemotherapeutic drugs and reduce systemic toxicity. In addition, active research is underway to deliver RNA therapeutic drugs using nanoparticles.

This review highlights promising advances in sarcoma therapeutics, emphasizing novel research and its potential for implementation into clinical practice. New directions include rethinking existing therapies, identifying novel biomarkers, and developing precision oncology approaches to better address the complexities of sarcoma treatment.

Keywords: *sarcomas, CAR-T cell therapy, oncolytic viruses, nanotechnology, artificial intelligence*

For citation: Narykov AV, Zavialov AA. Innovative Directions in the Treatment of Sarcomas. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2025.2:65-71. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2025-2-65-71

Введение

Саркомы – это гетерогенная группа опухолей, которые возникают в тканях, поддерживающих и связывающих структуры тела. Такие опухоли могут развиваться практически в любом участке тела, но чаще всего встречаются на конечностях (особенно в бедре-30%), 60%, туловище 30% (из них в забрюшинном пространстве 30-40%), в области головы и шеи – до 10% [1].

Различают две основные группы заболеваний: саркомы опорно-двигательного аппарата и саркомы мягких тканей. Наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью опорно-двигательного аппарата является остеосаркома (ОС). Она наиболее часто встречается среди лиц детского и подросткового возраста. Такие опухоли обладают крайне высокой степенью злокачественности, отличаются быстрым ростом и агрессивностью течения онкологического процесса. Наиболее часто поражаются метафизы длинных трубчатых костей (бедренная и большеберцовая кости).

Исследования показывают, что около 20-30% пациентов на момент первого обращения уже имеют метастазы. Пятилетняя выживаемость пациентов с ОС при своевременно начатом лечении (стадии II-III) достигает лишь 60-70%. Это подчеркивает необходимость поиска средств и способов ранней диагностики и инновационных терапевтических подходов [2, 3].

Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют около 1% от числа всех злокачественных опухолей у взрослых, но их частота встречаемости значительно варьирует в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности. СМТ включают более 50 подтипов, среди которых наиболее распространены: липосаркомы (источник = жировая ткань), рабдомиосаркомы (поперечнополосатая мышечная ткань) и фибросаркомы (фиброзная соединительная ткань). Пик заболеваемости отмечается в возрасте от 50 до 70 лет.

В среднем заболеваемость саркомами составляет около 30 случаев на 1 миллион человек, при этом каждый год в РФ регистрируется более 6 000 новых случаев этих опухолей, из которых до 60% составляют СМТ.

Саркомы занимают второе место по смертности среди онкологических заболеваний в России, так как они часто склонны к рецидивам и метастазированию, что осложняет лечение и снижает шансы на выздоровление. Примерно треть всех случаев сарком регистрируются у пациентов моложе 30 лет, что подчеркивает социальную значимость этой группы заболеваний [4].

Злокачественные опухоли соединительной ткани имеют разнообразные морфологические и генетические характеристики, в зависимости от которых СМТ имеют определённые различия в ответе на проводимую терапию и исходах лечения.

Материалы и методы

Поиск источников информации проводился в PubMed, Google Scholar. Горизонт исследования данных литературы составлял 10 лет. В поисковых запросах применялись термины: «sarcomas», «CAR-T cell therapy», «oncolytic viruses», «nanotechnology», «artificial intelligence» также другие словарные и тематические формы. При систематизации материала предпочтение отдавалось научным трудам, опубликованным в период 2018-2024 гг.

Результаты

Chimeric antigen receptors-therapy (CAR-T)

CAR-T сарком – это инновационный подход в иммунотерапии опухолей, основанный на модификации донорских Т-лимфоцитов с целью воздействия на специфические опухолевые антигены реципиента. В то время как эта технология продемонстрировала значительный успех при гематологических

злокачественных опухолях, ее применение при солидных опухолях, таких как саркомы, все еще находится в стадии изучения.

Применение CAR-T терапии при лечении сарком ассоциировано с определенными сложностями из-за ограниченного числа специфических мишеней, трудностей с инфильтрацией Т-клеток в солидные опухоли и иммуносупрессивного микроокружения опухоли.

Перспективными мишенями для CAR-T-терапии сарком являются белок HER-2 (экспрессируется в остеосаркомах и рабдомиосаркомах), гликолипидный антиген GD2 (обнаружен в остеосаркоме и саркоме Юинга), белок MAGE-A4 (специфичен для синовиальной саркомы), белок B7-H3 (широко экспрессируется во всех подтипах сарком) и рецептор EphA2 (был выявлен в саркоме Юинга и прочих подтипах остеосарком) [5].

В настоящее время в клинических испытаниях находятся несколько CAR-T препаратов: применение GD2-CAR-T (CAR-T, основанная на таргетном воздействии на белок GD2 сарком путем иммунизации специфическими антителами донорских лимфоцитов) оценивается для поиска терапевтических агентов в каждом конкретном случае лечения остеосаркомы и саркомы Юинга. В основе метода лежит протокол лечения, включающий инфузию Т-клеток после лимфодемоделирующей химиотерапии с циклофосфамидом и флударабином. Результаты показали улучшение контроля над опухолью, однако отмечен выраженный побочный эффект, такой как синдром высвобождения цитокинов.

HER2-CAR-T тестируется для лечения остеосаркомы, дозы варьируются от 1×10^6 до 1×10^8 клеток/кг. Получены многообещающие результаты, связанные с уменьшением опухолевой массы, особенно в комбинации с классическими схемами химиотерапевтического лечения. В протокол B7-H3-CAR-T (терапия иммунизированными клетками, направленная на специфическое ингибирование внеклеточного белка B7-H3), по исследованию воздействия на различные виды сарком, включена модель лимфодеплеции.

Активно исследуется схема MAGE-A4-TCR (Лимфоциты с CAR-рецепторами, подобными TCR, специфическими к антигену MAGE-A4, который является раково-эмбриональным и экспрессируется только в саркомах) – вид родственной адаптивной клеточной терапии применительно к лечению синовиальной саркомы.

Преимущества CAR-T-терапии включают высокую специфичность и длительную активность модифицированных Т-клеток. Однако внедрение в широкую клиническую практику новейших протоколов лечения лимитируется такими проблемами, как иммуносупрессивное микроокружение опухоли, риск тяжелых токсических реакций (например, цитокиновый шторм и нейротоксичность (ICANS-синдром)), а также трудности с определением безопасных и специфических мишеней [6].

ICANS (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) - серьезное неврологическое

осложнение, наблюдаемое при CAR-T-терапии, в том числе при лечении саркомы. Он возникает в результате чрезмерной иммунной активации и выброса цитокинов, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и последующему воспалению нервной ткани центральной нервной системы. Симптомы включают головную боль, спутанность сознания, афазию, судороги, изменение сознания и, в тяжелых случаях, отек головного мозга. Хотя при лечении сарком это встречается реже, чем при лечении гематологических заболеваний, риск возрастает при использовании агрессивных схем лимфодеплеции и высоких доз CAR-T агентов. Терапия включает тщательный мониторинг с использованием шкалы ICE и лечение тяжелых случаев кортикостероидами или ингибиторами IL-6, такими как тоцилизумаб [7,8].

Современные исследования сосредоточены на повышении эффективности и безопасности CAR-T терапии при саркомах, что позволит использовать её как перспективный и результативный метод лечения этих опухолей.

Онколитические вирусы

Использование онколитических вирусов – это перспективный метод лечения сарком. Используется специально модифицированные вирусы для таргетной интеграции в опухолевые клетки, встраивания вирусной ДНК в опухолевую и последующего синтеза летальных белков, пораженной опухолевой клеткой. При этом, минимизируется воздействие на здоровые ткани. Такие вирусы могут также стимулировать иммунный ответ, направленный против опухоли, что дополнительно усиливает терапевтический эффект [9].

Для лечения сарком исследуются различные типы онколитических вирусов, такие как вирус простого герпеса (HSV-1), аденовирус, реовирус и др. Talimogene laherparepvec (T-VEC) – вирус, синтетически созданный на основе HSV-1, уже прошел клинические испытания для лечения некоторых солидных опухолей, включая саркомы. Он показал способность не только разрушать опухолевые клетки, но и активировать иммунный ответ, что способствует регрессии опухоли. В клинических исследованиях его сочетали с другими методами лечения, такими как химиотерапия или иммунотерапия. В одном из протоколов лечения пациентам с метастатическими саркомами вводили T-VEC инъекциями непосредственно в опухоль, при этом дополнительные дозы препарата вводились внутривенно после завершения начальной фазы. Исследования показали, что комбинация T-VEC с иммунными модуляторами (например, с блокаторами PD-1) может усиливать терапевтический эффект, улучшая не только локальное воздействие на опухоль, но и системный иммунный ответ.

Реовирусы – вирусы, активно применяющиеся при саркомах, обладающих активированным сигнальным путем RAS/MEK, что характерно для большинства остеосарком. В некоторых исследованиях реовирус вводился в монорежиме, а в других случаях – сочетался с химиотерапией. Например, в

клинических испытаниях использовали реовирус в сочетании с химиотерапевтическими агентами: метотрексат или доксорубин. Это позволило увеличить эффективность вирусной терапии [10].

Также была оценена роль модифицированных аденовирусов при лечении саркомы Юинга: пациента лечили с помощью инъекций аденовируса непосредственно в опухоль, а затем применяли традиционную химиотерапию или радиотерапию. Кроме того, проводились исследования по применению аденовирусов в сочетании с другими вирусами, такими как реовирус, что позволяло улучшить результаты, за счет кумуляции вирусной репликации в опухолевых клетках. В настоящее время исследуются возможности их сочетания с другими современными методами лечения, такими как CAR-T терапия и иммунные checkpoint-ингибиторы [11].

Модуляция микроокружения опухоли

Микроокружение опухоли (ТМЕ) в саркомах играет главенствующую роль в прогрессии, метастазировании и резистентности опухоли к лечению. Модуляция ТМЕ является перспективной стратегией для повышения эффективности лечения сарком. Ключевые компоненты ТМЕ включают иммунные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки, белки внеклеточного матрикса и сигнальные молекулы, которые в совокупности влияют на поведение опухоли и терапевтический ответ. В настоящее время изучаются несколько подходов к изменению ТМЕ при саркомах.

Компоненты иммунной системы в ТМЕ, такие как макрофаги, Т-клетки и дендритные клетки, могут либо способствовать, либо препятствовать росту опухоли. В частности, макрофаги могут играть проопухолевую роль, и их поляризация с фенотипа М2 (способствующего развитию опухоли) на фенотип М1 (подавляющий опухоль) является мишенью для терапии. Такие препараты, как ингибиторы рецептора колониестимулирующего фактора макрофагов CSF-1R и агенты перепрограммирования макрофагов М2, изучаются на моделях саркомы для изменения поляризации макрофагов и повышения противоопухолевого иммунитета, а ингибиторы контрольных иммунных точек (например, анти-PD-1/PD-L1 и анти-CTLA-4 антитела) изучаются для восстановления иммунной активности в ТМЕ [12].

Опухоль-ассоциированные фибробласты являются ключевыми участниками внеклеточного матрикса (ЕСМ), способствуя росту опухоли, ангиогенезу и метастазированию. Модуляция активности фибробластов с помощью препаратов, направленных на рецептор TGF- β , который участвует в фиброзе и ремоделировании ЕСМ, может изменить микроокружение опухоли, сделав ее менее благоприятной для роста опухоли. Такие препараты, как фрезолимумаб (ингибитор TGF- β), тестируются в сочетании с другими методами лечения, чтобы противостоять проопухолевым эффектам ЕСМ [13].

Нанотерапия

Нанотерапия является одним из наиболее развивающихся направлений в лечении онкологических заболеваний, включая саркомы мягких тканей и остеогенные саркомы. Использование нанотехнологий в онкологии, в большинстве своем, направлено на создание систем доставки препаратов, которые позволяют воздействовать непосредственно на опухолевые клетки, тем самым, снижая побочные действия и увеличивая эффективность терапии.

Наночастицы – это частицы размером от 1 до 100 нанометров. Они изготавливаются из различных материалов, таких как липиды, некоторые биополимеры, золото, серебро или оксиды металлов и др. Данные агенты способны нести как химиотерапевтические препараты, так и биомолекулы (например, ДНК или РНК) [14].

Липосомы – это наноструктуры, образованные одним или несколькими фосфолипидными бислоями, окружающими водное ядро. Их уникальная структура позволяет эффективно инкапсулировать и транспортировать как гидрофильные, так и липофильные вещества. Липосомы характеризуются высокой биосовместимостью и стабильностью, что делает их перспективными носителями противоопухолевых агентов. Поверхность липосом может быть модифицирована для улучшения циркуляции в кровотоке и повышения специфичности, например, путем включения полимерных покрытий или функциональных лигандов. Эти свойства активно изучаются для применения в онкологии, в том числе для лечения сарком [15].

Наночастицы могут быть покрыты полиэтиленгликолем (PEG наночастицы), что увеличивает их время циркуляции в кровотоке и помогает избежать их захвата макрофагами, увеличивая вероятность накопления лекарственных веществ в опухоли. PEG используется в лечении сарком в качестве модификатора, повышающего стабильность и эффективность лекарств. Присоединение полиэтиленгликоля к химиотерапевтическим агентам или наночастицам увеличивает время их циркуляции в организме и снижает клиренс препаратов, способствуя их накоплению в опухолевых тканях. Это достигается за счет эффектов повышенной проницаемости мембраны к PEG и удержанию препарата, который позволяет лекарствам проще, относительно агентов не обработанных PEG проникать в опухолевую ткань из-за негерметичности кровеносных сосудов в опухолях. PEG также снижает иммунный ответ, уменьшает побочные эффекты и улучшает доставку плохо растворимых препаратов, повышая общую терапевтическую эффективность при лечении саркомы [16].

Основное преимущество нанотерапии заключается в возможности таргетированной доставки лекарств к опухолевым клеткам, что достигается следующими способами:

– пассивная таргетированная доставка – основана на эффекте усиленной проницаемости и задержки (EPR-эффект). Опухолевые сосуды, как правило, обладают большей проницаемостью, чем

нормальные ткани, что позволяет наночастицам накапливаться в опухоли. Это повышает концентрацию препарата непосредственно в клетках неоплазмы и снижает системные побочные эффекты;

– активная таргетированная доставка, включающая использование наночастиц, которые модифицированы лигандом – молекулой, способной связываться с определенными рецепторами на поверхности клеток саркомы. Например, наночастицы могут быть модифицированы антителами, пептидами или другими молекулами, которые специфически связываются с рецепторами, такими как HER2, VEGF, или IGF-1R, которые часто экспрессируются на саркомах [17].

В настоящее время активно ведутся исследования по использованию наночастиц, которые содержат светочувствительные агенты (фотосенсибилизаторы), для фотодинамической и фототермической терапии. После их накопления в клетках саркомы, на опухоль воздействуют монохроматическим лучом определенной длины волны, что активирует фотосенсибилизаторы и приводит к образованию активных форм кислорода, которые разрушают опухолевые клетки. Преимущество метода заключается в его селективности – воздействие происходит исключительно в той области, где накопились наночастицы, что минимизирует повреждение здоровых тканей [18].

Для фототермической терапии используются наночастицы на основе металлов (чаще всего золота), которые способны поглощать свет в инфракрасном диапазоне. Под воздействием света они нагреваются, что приводит к значительному локальному повышению температуры в опухоли, что приводит к разрушению клеток саркомы.

Наночастицы могут быть использованы для доставки малых интерферирующих РНК (siRNA), которые ингибируют экспрессию специфических онкогенов в опухолевых клетках. Такой способ воздействия будет приводить к остановке прогрессии опухоли или апоптозу (запрограммированной клеточной гибели).

Также наночастицы могут доставлять «молекулярные ножницы» CRISPR-Cas9-системы, которые модифицируют ДНК клеток и устраняют генетические мутации, вызывающие малигнизацию (трансформацию клеток в злокачественные). Это перспективный метод, который может применяться для коррекции мутаций в генах сарком [19].

Комбинированная нанотерапия позволяет одновременно доставлять в опухоль несколько агентов, к примеру, химиопрепараты в сочетании с фотосенсибилизаторами или генетическими материалами.

Внедрение нанотерапии в практику лечения пациентов с саркоматозным процессом, открывает новые возможности для комбинированного лечения, что позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Некоторые нанолекарства уже успешно применяются в онкологии и способны быть адаптированными для лечения сарком: Doxil (липосомальная форма доксорубицина) применяется при лечении различных видах злокачественных новообразований

и обладает меньшей кардиотоксичностью в сравнении с обычным доксорубицином за счет липосомальной оболочки, которая обеспечивает более избирательную доставку препарата в опухоль. Помимо противоопухолевых антибиотиков также исследуются возможности специфической упаковки таксанов, к примеру, препарат Abraxane (наночастицы альбумина, содержащие паклитаксел) показал более избирательную доставку в сравнении с классической формой паклитаксела и меньшее количество побочных эффектов (нейропатия и аллопеция) [20].

Применение искусственного интеллекта при лечении сарком

Персонализация лечения и прогнозирование течения опухолевого процесса с помощью искусственного интеллекта (ИИ) – ключевые направления в онкологии, в том числе при терапии СМТ и ОС. Благодаря анализу больших данных, ИИ позволяет строить корреляционные связи, учитывая множество факторов, таких как возраст и коморбидность пациента, морфологические, генетические и эпигенетические характеристики опухоли, особенности предложенного плана лечения, воздействие внешних причин на переносимость лечения и множество других факторов.

ИИ использует алгоритмы машинного обучения для анализа данных с целью прогнозирования реакции пациента на лечение [21].

Модели машинного обучения используются для предсказания ответа на химиотерапию. Учитываются клинические данные пациентов, геномные характеристики опухолей, информация об экспрессии белков и РНК, чтобы предсказать, насколько эффективно тот или иной химиотерапевтический препарат подействует на конкретную опухоль. Это позволяет избежать применения неэффективных или чрезмерно токсичных препаратов, выбирая наиболее подходящие. Такие прогнозы помогают врачам и пациентам лучше понимать возможные исходы и корректировать стратегию лечения [22.]

Система глубокого машинного обучения может предсказывать, насколько вероятно, что пациент с остеосаркомой ответит на лечение общепринятыми химиопрепаратами (метотрексат и доксорубин) и какой патоморфоз мы можем ожидать в каждом конкретном случае применения. Если вероятность ответа низкая, ИИ может предложить другие, более подходящие варианты лечения, включая таргетную терапию.

Одним из важнейших факторов для индивидуализации лечения сарком является анализ геномных и молекулярных данных опухоли. ИИ способен анализировать генетические мутации, изменения в экспрессии генов и белков, а также другие молекулярные характеристики опухоли для определения наиболее эффективных методов терапии [23].

Определенные профили экспрессии генов могут указывать на чувствительность опухоли к определенным видам лечения. ИИ может анализировать такие профили, чтобы определить, будет ли пациент реагировать на химиотерапию, иммунотерапию или другие виды лечения. Например, если у пациента

обнаружена мутация в гене KIT, ИИ может предложить использовать ингибиторы тирозинкиназы (такие как иматиниб), которые эффективны при этой мутации. ИИ может помочь выбрать препараты, направленные на определенные молекулярные мишени, такие как рецепторы тирозинкиназы (например, IGF-1R или VEGF), экспрессия которых может быть повышена в саркомах. Это позволяет увеличить эффективность лечения и минимизировать побочные эффекты [24].

ИИ помогает подобрать таргетную терапию и иммунотерапию на основе молекулярных особенностей опухоли. Пациент с остеогенной саркомой, у которого была проведена молекулярная диагностика, показал наличие повышенной экспрессии IGF-1R. ИИ анализирует эту информацию и предлагает включить в схему лечения ингибитор IGF-1R в сочетании с традиционной химиотерапией, что может улучшить прогноз [25].

Алгоритмы ИИ могут предлагать оптимальные дозы химиотерапевтических препаратов, минимизируя побочные эффекты и при этом сохраняя высокую эффективность. Это особенно важно для пациентов с сопутствующими заболеваниями или ослабленной иммунной системой, когда стандартные дозировки могут быть опасны.

Заключение

Все настоящее время, все более возрастает роль комплексного подхода в лечении сарком мягких тканей и остеогенных сарком, включающего применение хирургического лечения, химиотерапевтического, таргетного и лучевого воздействия на разных этапах ведения пациентов. Значительно возрос интерес исследователей к внедрению в практику инновационных методик нанотерапии и расширению спектра применения иммунотаргетных препаратов, чему способствовало углубление знаний о молекулярно-генетических характеристиках сарком. Использование искусственного интеллекта в качестве «виртуального помощника» врача, продемонстрировало ощутимое улучшение результатов лечения пациентов. Несмотря на значительные успехи, многие вопросы остаются нерешенными, включая диагностику ранних форм сарком, снижение побочных эффектов терапии, внедрения в клиническую практику методик эффективного контроля метастатического поражения и др.

Дальнейшие исследования в области молекулярной биологии, генетики, биомедицинских технологий позволят повысить эффективность лечения и улучшить прогноз у пациентов с остеогенными саркомами и саркомами мягких тканей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бенберин В.В., Байзаков Б.Т., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В. Саркомы мягких тканей: современный взгляд на проблему // Вестник Авиценны. 2019. Т.21. №2. С. 291-297. doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297.
2. Егоренков В.В., Бохан А.Ю., Конев А.А., Нестерова А.И., Тарарыкова А.А., Тюляндина А.С. и др. Саркомы мягких тканей // Злокачественные опухоли. 2023. Т.13. №3s2-1. С. 356-374.
3. Булычева И.В., Рогожин Д.В., Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Рошин В.Ю., Казакова А.Н. и др. Классическая остеосаркома // Вестник российских университетов. Математика. 2015. Т.20. №1. С. 130-136.
4. Каприн А.Д., Алиев М.Д., Феденко А.А. Саркомы мягких тканей. М.: АБВ-пресс, 2024. 320 с.
5. Hegde M., Navai S., DeRenzo C., Joseph S.K., Sanber K., Wu M., et al. Autologous HER2-Specific CAR T Cells after Lymphodepletion for Advanced Sarcoma: a Phase 1 Trial // Nature Cancer. 2024. V.5. No.6. P. 880-894. doi: 10.1038/s43018-024-00749-6.
6. Штыров Е.М., Зотов Р.А., Лапштаева А.В. CAR T-клеточная терапия как современный метод лечения онкологических заболеваний // Бюллетень науки и практики. 2019. Т.5. №5. С. 121-127. doi: 10.33619/2414-2948/42/16.
7. Lee D.W., Santomasso B.D., Locke F.L., Ghobadi A., Turtle C.J., Brudno J.N., et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells // Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019. V.25. No.4. P. 625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
8. Sterner R.C., Sterner R.M. Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome in Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy // Frontiers in Immunology. 2022. No.13. P. 879608. doi.org/10.3389/fimmu.2022.879608.
9. Zheng M., Huang J., Tong A., Yang H. Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances // Molecular Therapy-Oncolytics. 2019. No.15. P. 234-247. doi: 10.1016/j.omto.2019.10.007.
10. Robinson S.I., Rochell R.E., Penza V., Naik S. Translation of Oncolytic Viruses in Sarcoma // Molecular Therapy Oncology. 2024. V.32. No.3. P. 200822. doi: 10.1016/j.omton.2024.200822.
11. Apolonio J.S., De Souza Gonçalves V.L., Santos M.L.C., Luz M.S., Souza J.V.S., Pinheiro S.L.R., et al. Oncolytic Virus Therapy in Cancer: a Current Review // World Journal of Virology. 2021. V.10. No.5. P. 229-255. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.229.
12. Лохонина А.В., Джуманиязова Э.Д., Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Казарян Г.Г., Фатхудинов Т.Х. Компоненты микроокружения сарком мягких тканей. Часть 1 // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2024. Т.16. №1. С. 25-33. doi: 10.17650/2219-4614-2024-16-1-25-33.
13. Зяблицкая Е.Ю., Кубышкин А.В., Сорокина Л.Е., Серебрякова А.В., Алиев К.А., Максимова П.Е. и др. Клеточное микроокружение как объект таргетной терапии злокачественных новообразований // Успехи молекулярной онкологии. 2023. Т.10. №4. С. 8-20. doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-4-8-20.
14. Дураиди А.Д.А., Цибизова О.В. Нанотехнологии в лечении рака // Биомедицина. 2021. Т.17. №3Е. С. 26-27. doi: 10.33647/2713-0428-17-3Е-26-27.
15. Толчева Е.В., Оборотова Н.А. Липосомы как транспортное средство для доставки биологически активных молекул // Российский биотерапевтический журнал. 2007. Т.5. №1. С. 54-61.
16. Martin-Broto J., Hindi N., Cruz J., Martinez-Trufero J., Valverde C., De Sande L.M., et al. Relevance of Reference Centers in Sarcoma Care and Quality Item Evaluation: Results from the Prospective Registry of the Spanish Group for Research in Sarcoma (GEIS) // Oncologist. 2019 Jun. V.24. No.6. P. e338-e346. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0121.
17. Kathmann W. Nanotherapie in der Onkologie // DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2012. V.137. No.S 01. P. S11-S13.
18. Стилиди И.С., Никулин М.П., Калинин А.Е., Абгярян М.Г., Вашакмадзе Л.А., Файнштейн И.А. и др. Современная стратегия лечения больных забрюшинными саркомами // Современная онкология. 2022. Т.24. №2. С. 157-162. doi: 10.26442/18151434.2022.2.201541.
19. Ahmad A., Khan F., Mishra R.K., Khan R. Precision Cancer Nanotherapy: Evolving Role of Multifunctional Nanoparticles for Cancer Active Targeting // J Med Chem. 2019 Dec 12. V.62. No.23. P. 10475-10496. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00511.
20. Edirivickrema A., Saltzman W.M. Nanotherapy for Cancer: Targeting and Multifunctionality in the Future of Cancer Therapies // ACS Biomater Sci Eng. 2015 Feb 9. V.1. No.2. P. 64-78. doi: 10.1021/ab500084g.
21. Нарыков А.В., Завьялов А.А. Использование элементов алгоритмических нейронных сетей на современном этапе развития практической онкологии // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2024. №3. С. 5-10.
22. Shimizu H., Nakayama K. I. Artificial Intelligence in Oncology // Cancer Science. 2020. V.111. No.5. P. 1452-1460. doi:

- 10.1111/cas.14377.
23. Aerts H.J., Velazquez E.R., Leijenaar R.T., Parmar C., Grossmann P., Carvalho S., et al. Decoding Tumour Phenotype by Noninvasive Imaging Using a Quantitative Radiomics Approach // *Nat Commun.* 2014. V.5. No.1. P. 4006.
 24. Bodalal Z., Trebeschi S., Nguyen-Kim T.D.L., Schats W., Beets-Tan R. Radiogenomics: Bridging Imaging and Genomics // *Abdom. Radiol.* 2019. V.44. P. 1960-1984. doi: 10.1007/s00261-019-02028-w.
 25. Bera K., Schalper K.A., Rimm D.L., Velcheti V., Madabhushi A. Artificial Intelligence in Digital Pathology – New Tools for Diagnosis and Precision Oncology // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019. No.16. P. 703-715. doi: 10.1038/s41571-019-0252-y.
 26. Topf V., Kheifetz Y., Daum S., Ballhausen A., Schwarzer A., Trung K.V., Stocker G., Aigner A., et al. Individual Hematotoxicity Prediction of Further Chemotherapy Cycles by Dynamic Mathematical Models in Patients with Gastrointestinal Tumors // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023. No.10. P. 6989-6998. doi: 10.1007/s00432-023-04601-9.
- REFERENCES
1. Benberin V.V., Bayzakov B.T., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Soft Tissue Sarcomas: a Modern View of the Problem. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin.* 2019;21;2:291-297 (In Russ.). doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297.
 2. Yegorenkov V.V., Bokhyan A.Yu., Konev A.A., Nesterova A.I., Tararykova A.A., Tyulyandina A.S., et al. Soft Tissue Sarcomas. *Zlokhachestvennyye opukholi = Malignant Tumors.* 2023;13;3s2-1:356-374 (In Russ.).
 3. Bulychева I.V., Rogozhin D.V., Kushlinskiy N.Ye., Solov'yev Yu.N., Roshchin V.Yu., Kazakova A.N., et al. Classical Osteosarcoma. *Vestnik Rossiyskikh Universitetov. Matematika = Bulletin of Russian Universities. Mathematics.* 2015;20;1:130-136 (In Russ.).
 4. Kaprin A.D., Aliyev M.D., Fedenko A.A. *Sarkomy Myagkikh Tkany = Soft Tissue Sarcomas.* Moscow, ABV-press Publ., 2024. 320 p. (In Russ.).
 5. Hegde M., Navai S., DeRenzo C., Joseph S.K., Sanber K., Wu M., et al. Autologous HER2-specific CAR T Cells after Lymphodepletion for Advanced Sarcoma: a Phase I Trial. *Nature Cancer.* 2024;5;6:880-894. doi: 10.1038/s43018-024-00749-6.
 6. Shtyrov Ye.M., Zotov R.A., Lapshtayeva A.V. CAR T-Cell Therapy as a Modern Method of Treating Oncological Diseases. *Byulleten' Nauki i Praktiki = Bulletin of Science and Practice.* 2019;5;5:121-127 (In Russ.). doi: 10.33619/2414-2948/42/16.
 7. Lee D.W., Santomasso B.D., Locke F.L., Ghobadi A., Turtle C.J., Brudno J.N., et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019;25;4:625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
 8. Sterner R.C., Sterner R.M. Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome in Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy. *Frontiers in Immunology.* 2022;13:879608. doi:10.3389/fimmu.2022.879608.
 9. Zheng M., Huang J., Tong A., Yang H. Oncolytic Viruses for Cancer Therapy: Barriers and Recent Advances. *Molecular Therapy-Oncolytics.* 2019;15:234-247. doi: 10.1016/j.omto.2019.10.007.
 10. Robinson S.I., Rochell R.E., Penza V., Naik S. Translation of Oncolytic Viruses in Sarcoma. *Molecular Therapy Oncology.* 2024;32;3:200822. doi: 10.1016/j.omton.2024.200822.
 11. Apolonio J.S., De Souza Gonçalves V.L., Santos M.L.C., Luz M.S., Souza J.V.S., Pinheiro S.L.R., et al. Oncolytic Virus Therapy in Cancer: a Current Review. *World Journal of Virology.* 2021;10;5:229-255. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.229.
 12. Lokhonina A.V., Dzhumaniyazova E.D., Dzhaliylova D.Sh., Kosyrev A.M., Kazaryan G.G., Fatkhudinov T.Kh. Components of the Microenvironment of Soft Tissue Sarcomas. Part 1. *Sarkomy Kostey, Myagkikh Tkany i Opukholi Kozhi = Bone, Soft Tissue Sarcomas and Skin Tumors.* 2024;16;1:25-33 (In Russ.). doi: 10.17650/2219-4614-2024-16-1-25-33.
 13. Zyablitskaya Ye.Yu., Kubyshev A.V., Sorokina L.Ye., Serebryakova A.V., Aliyev K.A., Maksimova P.Ye., et al. Cellular Microenvironment as an Object of Targeted Therapy of Malignant Neoplasms. *Uspekhi Molekulyarnoy Onkologii = Advances in Molecular Oncology.* 2023;10;4:8-20 (In Russ.). doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-4-8-20.
 14. Duraidi A.D.A., Tsibizova O.V. Nanotechnology in Cancer Treatment. *Biomeditsina = Biomedicine.* 2021;17;3E:26-27 (In Russ.). doi: 10.33647/2713-0428-17-3E-26-27.
 15. Tolcheva Ye.V., Oborotova N.A. Liposomes as a Vehicle for Delivery of Biologically Active Molecules. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal.* 2007;5;1:54-61 (In Russ.).
 16. Martin-Broto J., Hindi N., Cruz J., Martinez-Trufero J., Valverde C., De Sande L.M., et al. Relevance of Reference Centers in Sarcoma Care and Quality Item Evaluation: Results from the Prospective Registry of the Spanish Group for Research in Sarcoma (GEIS). *Oncologist.* 2019 Jun;24;6:e338-e346. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0121.
 17. Kathmann W. Nanotherapie in der Onkologie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2012;137;S01:S11-S13.
 18. Stilidi I.S., Nikulin M.P., Kalinin A.Ye., Abgaryan M.G., Vashakmadze L.A., Faynshteyn I.A., et al. Modern Strategy for Treating Patients with Retroperitoneal Sarcomas. *Sovremennaya Onkologiya = Modern Oncology.* 2022;24;2:157-162 (In Russ.). doi: 10.26442/18151434.2022.2.201541.
 19. Ahmad A., Khan F., Mishra R.K., Khan R. Precision Cancer Nanotherapy: Evolving Role of Multifunctional Nanoparticles for Cancer Active Targeting. *J Med Chem.* 2019 Dec 12;62;23:10475-10496. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00511.
 20. Ediriwickrema A., Saltzman W.M. Nanotherapy for Cancer: Targeting and Multifunctionality in the Future of Cancer Therapies. *ACS Biomater Sci Eng.* 2015 Feb 9;1;2:64-78. doi: 10.1021/ab500084g.
 21. Narykov A.V., Zav'yalov A.A. Use of Elements of Algorithmic Neural Networks at the Current Stage of Development of Practical Oncology. *Klinicheskiy Vestnik FMBTS im. A.I. Burnazyana = Clinical Bulletin of the A.I. Burnazyan Federal Medical and Biomedical Center.* 2024;3:5-10 (In Russ.).
 22. Shimizu H., Nakayama K.I. Artificial Intelligence in Oncology. *Cancer Science.* 2020;111;5:1452-1460. doi: 10.1111/cas.14377.
 23. Aerts H.J., Velazquez E.R., Leijenaar R.T., Parmar C., Grossmann P., Carvalho S., et al. Decoding Tumour Phenotype by Noninvasive Imaging Using a Quantitative Radiomics Approach. *Nat Commun.* 2014;5:1:4006.
 24. Bodalal Z., Trebeschi S., Nguyen-Kim T.D.L., Schats W., Beets-Tan R. Radiogenomics: Bridging Imaging and Genomics. *Abdom. Radiol.* 2019;44:1960-1984. doi: 10.1007/s00261-019-02028-w.
 25. Bera K., Schalper K.A., Rimm D.L., Velcheti V., Madabhushi A. Artificial Intelligence in Digital Pathology – New Tools for Diagnosis and Precision Oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019;16:703-715. doi: 10.1038/s41571-019-0252-y.
 26. Topf V., Kheifetz Y., Daum S., Ballhausen A., Schwarzer A., Trung K.V., Stocker G., Aigner A., et al. Individual Hematotoxicity Prediction of Further Chemotherapy Cycles by Dynamic Mathematical Models in Patients with Gastrointestinal Tumors. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;10;6:6989-6998. doi: 10.1007/s00432-023-04601-9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 11.01.2025. **Принята к публикации:** 15.02.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 11.01.2025. **Accepted for publication:** 15.02.2025