

УДК 616-003.311.03

# ЛЕЧЕНИЕ СИНОВИАЛЬНОЙ САРКОМЫ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Д.Б. Хестанов, Э.Р. Сенжапова, О.М. Романцова, В.В. Кочиева, А.З. Дзампаев, М.Д. Алиев  
НИИ ДОГ «ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва

**Ключевые слова:** синовиальная саркома, детская онкология, химиотерапия

В настоящей работе проведен анализ результатов лечения 38 (18 мальчиков и 20 девочек) пациентов, средний возраст  $10,5 \pm 3,7$  года, с синовиальной саркомой различной локализации, находившихся на обследовании и получавших лечение в период с 1999 по 2014 г. в условиях НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Результаты терапии оценивались на 31.07.2016 г. Анализируемая группа получила лечение по схеме: полихимиотерапия (ПХТ) препаратами вепезид  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1–5-й дни, циклофосфан  $400 \text{ мг/м}^2$  в 1–5-й дни, карбоплатин  $500 \text{ мг/м}^2$  в 4-й день от 4 до 8 курсов; лучевая терапия (ЛТ) на первичный очаг в суммарной очаговой дозе (СОД)  $45\text{--}50 \text{ Гр}$ , по показаниям – крупнопольное облучение легких в СОД  $12 \text{ Гр}$  и хирургическое вмешательство в разных объемах, преимущественно органосохраняющего характера. Всем больным проводилась реинфузия субтрансплантационных доз аутологичных периферических стволовых клеток (ПСК). Общая 2-летняя выживаемость пациентов составила  $75,6 \pm 10,6\%$ , безрецидивная 2-летняя выживаемость –  $66,1 \pm 11,3\%$ .

## Введение

Синовиальная саркома (СС) – опухоль мягких тканей, встречающаяся среди группы опухолей, отличных от рабдомиосаркомы в детском и подростковом возрасте в 4% случаев. По частоте заболеваемости среди детей СС уступает лишь рабдомиосаркоме и чаще всего встречается у пациентов молодого и зрелого возраста (15–35 лет), с незначительным преобладанием у мужчин. Локализация СС в мягких тканях конечностей достигает 80%, в меньшей степени эти опухоли встречаются в области головы и шеи, туловища, забрюшинном пространстве, в области суставов (не более 5%). Также описаны случаи СС в средостении, периферических нервах, коже. Описаны случаи возникновения СС в висцеральных органах: сердце, перикард, глотка, гортань, плевра, легкие, слюнные железы, язык, пищевод, желудок, печень, кишечник, почки, предстательная железа, брыжейка, вульва, конъюнктивы. Возможна и внутрикостная локализация этого злокачественного новообразования [1, 6, 13, 24, 25, 27, 29, 30, 33, 35, 42, 45, 51, 60, 61].

Согласно определению ВОЗ, синовиальная саркома – это мезенхимальная веретенчатая опухоль с возможным присутствием тканевого

компонента с эпителиальной дифференцировкой, включая формирование железистых структур, а также с наличием специфической хромосомной транслокации  $t(X; 18)(p11q11)$ . Впервые термин «синовиальная саркома» появился в работе немецкого врача G. Simon в 1895 г. при описании случая опухолевого заболевания коленного сустава у мужчины зрелого возраста. Спустя 15 лет F. Lejars, H. Rubens-Duval (1910) дали подробную характеристику данной саркомы. В 1944 г. C.D. Haagenson, A.P. Stout, проведя тщательный анализ 104 наблюдений и сформулировав диагностические критерии, представили синовиальную саркому как самостоятельную клинко-морфологическую форму. И наконец, в 1947 г. AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) опубликовали сообщение о 33 случаях СС, в котором было дано детальное клинко-морфологическое описание опухоли с использованием методов лучевой диагностики и морфо-рентгенологических сопоставлений [28].

Вопреки названию СС не исходит из синовиальной ткани. Первоначальная точка зрения о происхождении опухоли из элементов синовиальной оболочки суставов не подтвердилась [44, 54, 58, 60]. На сегодняшний день СС в международной классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ (2002) фигурирует в группе опухолей с неясной тканевой дифференцировкой. Тем не менее исследования, направленные на выявление гистогенетической сущности СС, продолжают. Так, S. Nagayama и

*Адрес для корреспонденции*

Денис Борисович Хестанов  
E-mail: hestanov@mail.ru

соавт., изучая генетический профиль синовиальной саркомы, выявили схожую экспрессию многочисленных генов этой опухоли с MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour – злокачественная опухоль, исходящая из оболочки периферических нервов), что позволило им высказать предположение в пользу нейроэктодермальной природы СС [27, 31, 41, 46, 59].

Типичная картина СС при микроскопическом исследовании – веретеночлестчатая ткань с железистоподобными структурами. Однако гистологическое строение СС отличается вариабельностью. В ткани СС могут наблюдаться структуры типа «елочки», поляризация ядер с формированием палисадных структур, псевдорозетки Гомера–Врайта, массивные фокусы метапластического косте- и хрящобразования, миксоидная строма. Подобное морфологическое разнообразие опухоли отражено в ее многочисленных структурных вариантах. Классификация ВОЗ подразделяет СС на два гистологических субтипа: монофазный веретеночлестчатый и бифазный. При этом бифазный гистологический субтип, по данным D. Betal и соавт., составляет до 2/3 всех случаев СС. В то же время некоторые классификационные схемы включают в себя помимо перечисленных монофазный эпителиальный субтип. В 1997 г. F.M. Enzinger, S.W. Weiss было предложено дополнительно выделить низкодифференцированный гистологический субтип опухоли, составляющий не менее 20% и характеризующийся мелкокруглоклеточной морфологией. Помимо подразделения на гистологические субтипы некоторые авторы разделяют СС на гистологические варианты – кистозный, кальцифицирующий и миксоидный. При верификации СС подобное тканевое многообразие предполагает построение широкого дифференциально-диагностического ряда из новообразований эпителиального и мезенхимального генеза, к которым относятся MPNST, саркома Юинга/PNET, фибросаркома, лейомиосаркома, эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома, диффузный тип теносиновиальной гигантоклеточной опухоли, пальмарный/плантарный фиброматоз, гемангиоперицитомы, саркоматоидная карцинома, карциносаркома, мезотелиома. В большинстве своем синовиальные саркомы относятся к высокозлокачественным саркомам, соответствующим критерию G2 или G3 (система FNCLCC). Для больных СС характерен высокий риск развития рецидивов, метастатического поражения легких, а также лимфатических узлов, костей и плевры, при этом общая 5-летняя выживаемость составляет менее 50%. Необходимость рационального планирования своевременных и эффективных лечебных мероприятий больным СС предопределила востребованность в изучении прогноза СС, в превентивной оценке перспективы развития болезни. С целью поиска дееспособных

прогностических факторов изучались многочисленные характеристики СС [21, 26, 27, 33, 37, 39, 48, 51, 53, 57, 58, 60].

Среди пациентов моложе 20 лет 10-летняя выживаемость составляет около 90%, в то же время у больных старше 40 лет данный показатель достигает лишь 25%. При размере первичного опухолевого узла менее 5 см 5-летняя выживаемость составляет 90%. Если размер первичной опухоли более 5 см, то 5-летняя выживаемость достигает 40%. Неблагоприятными клиническими факторами являются мужской пол, локализация опухоли в мягких тканях нижней конечности, глубокое расположение опухолевого узла в мягких тканях. При локализации СС в проксимальном отделе конечности общая 5-летняя выживаемость ниже, и значительно выше риск возникновения рецидива опухоли по сравнению с локализацией в дистальном отделе – 22 и 3% соответственно [1, 32, 36, 40, 47, 50, 55, 56, 61]. В настоящее время в клинической онкологической практике широко распространены прогностические системы – способы прогнозирования течения СС, построенные на принципе комплексной оценки нескольких характеристик опухоли. Прогностические системы могут включать в себя как однородные характеристики (гистологические), так и характеристики различных методологических подходов (гистологические, клинические, иммуногистохимические). Система, предложенная А.М. Baptista и соавт. (2006), основана на гистологическом анализе опухолевой ткани и подразделяет бифазный субтип СС на две категории – высокозлокачественные и низкоклеточные, общая 5-летняя выживаемость при которых составляет 15 и 71% соответственно [36, 43]. Разделение на категории по системе Baptista осуществляется посредством полуколичественного анализа трех клеточно-тканевых параметров: митотического индекса (МИ), спонтанных некрозов и glandулярности. При численных значениях МИ >5 (подсчет митотических фигур в 10 полях зрения при большом увеличении в участках опухолевой ткани с высокой клеточностью), удельной площади спонтанных некрозов >25% и glandулярности (удельного отношения железистых структур к веретеночлестчатому компоненту) <50% опухоль квалифицируется как высокозлокачественная. Категории низкоклеточных бифазных СС соответствуют таковые со значениями МИ <5, спонтанных некрозов <25%, glandулярности >50% [23]. Согласно прогностической гистологической системе, разработанной В. Skytting и соавт. (1999), использующей количественно-описательные характеристики ткани СС, последние делятся на саркомы с благоприятным прогнозом и саркомы с неблагоприятным прогнозом. Прогностически благоприятными СС являются саркомы со слабой клеточной атипией, МИ <10 и с отсутствием спонтанных некрозов. К саркомам с

неблагоприятным прогнозом относятся СС с выраженной ядерной атипией, высокой клеточностью и с участками сближения ядер опухолевых клеток. Пятилетний безметастатический период при СС с благоприятным прогнозом достигает 83%, при неблагоприятном прогнозе – 31% [1, 15, 49, 52]. Прогностическая система P. Vergh и соавт. (1999) базируется на клинических и гистологическом параметрах СС: возрасте пациента, размере первичной опухоли и наличии/отсутствии участков недифференцированной саркоматозной ткани. При совокупной оценке иммуногистохимической, гистологической и клинической характеристик опухоли, являющихся основой прогностической системы M.J. Heslin и соавт. (1998), включающей в себя Ki-67 (>20%), критерий G (G2, G3) и размер первичной опухоли (>10 см), риск развития метастазов у больных СС в течение 5 лет достигает 60% [1, 22, 34, 38].

Современные воззрения клинических онкологов на тактику лечения больных СМТ, в частности СС, находятся в тесной связи с оценкой прогноза течения данного заболевания. Среди многочисленных характеристик СС, обладающих прогностической ценностью, выделяется ряд признаков с высокой информативностью, способных самостоятельно или в составе прогностических систем корректно оценивать прогноз течения СС. Тем не менее существует необходимость в продолжении поиска надежных факторов прогноза и изучении новых методов его оценки.

Существующее на сегодняшний день множество вариантов лечения детей, страдающих синовиальной саркомой, и разногласия исследователей по этому вопросу свидетельствуют о высокой актуальности данной проблемы и необходимости дальнейшего всестороннего ее изучения.

## Материалы и методы

В настоящей работе проведен анализ результатов лечения 38 пациентов с синовиальной саркомой различной локализации, получавших лечение в период с 1999 по 2014 г. в условиях НИИ ДОГ ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Результаты терапии оценивались на 31.07.2016 г.

В период с 1999 по 2014 г. проводилось комплексное лечение детей с саркомами мягких тканей высокой степени риска с применением режима интенсивной химиотерапии по схеме циклофосфан – вепезид – карбоплатин, проводимого с гемопозитической поддержкой периферическими стволовыми клетками на этапе консолидации. Общая схема лечения включала: 4 курса индуктивной химиотерапии; сбор после стимуляции кроветворения Г-КСФ и криоконсервацию периферических стволовых клеток, этап локального контроля первичной опухоли, состоящий из оперативного удаления первичного очага (при наличии технической

возможности данного этапа) и лучевой терапии на первичную опухоль и оставшиеся после индукции метастазы, консолидацию, состоящую из курсов ХТ, аналогичных индукционным, до общего количества курсов, равного восьми. Интенсивная химиотерапия проводилась по схеме: вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни, циклофосфан 400 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни, карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> в 4-й день.

В протокол были включены 38 детей в возрасте от 2 до 15 лет с синовиальной саркомой, средний возраст 10,84±3,28 года. Мальчиков было 18, что составило 47,9% общего количества детей, девочек – 20 (52,6%). При световой микроскопии диагноз бифазной синовиальной саркомы диагностирован у 10 (26,3%) пациентов, монофазная синовиальная саркома диагностирована у 24 (63,2%) пациентов, в 4 (10,5%) случаях выявлен низкокодифференцированный вариант, иммуногистохимическое исследование с целью уточнения гистогенеза опухоли выполнялось в 34 (89,4%) случаях. В основной группе у 22 (57,9%) пациентов диагноз был верифицирован методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) при молекулярно-генетическом исследовании с целью выявления характерной транслокации t(X;18), химерного гена SYT – SSX (1 или 2), позволяющий установить диагноз до получения результатов морфологического исследования, поскольку исследование выполняется с мазков-отпечатков при биопсии опухоли в течение 1–2 сут. Первичных больных в основной группе было 28 (73,7%) человек, с рецидивами – 10 (26,3%). Все первичные пациенты стадировались по TNM. Стадия T2bN0M0 отмечена у 14 детей, что составило 36,8% от всей группы, T2bN1M0 у 4 (10,5%) пациентов, T2bN0M1 – 6 (15,8%), TхN1M1 и TхN1M0 отмечались по 2 (5,3%) случая. Чаще всего поражение локализовалось в области нижних конечностей – 20 (52,6%) случаев, в области верхних конечностей – в 3 (15,8%), в области туловища поражение было отмечено в 10 (26,3%) случаях, у 2 пациентов была диагностирована синовиальная саркома малого таза. Средний объем опухоли в основной группе составил 59,8 см<sup>3</sup>, размеры опухоли, превышавшие 5 см<sup>3</sup>, были у 26 (68,4%) пациентов (24 первичных, 2 с рецидивом). Не выявлен первичный очаг при наличии метастазов у 4 (10,5%) пациентов. Метастатические очаги на момент постановки диагноза определялись у 16 (42,1%) больных основной группы: у 2 (5,3%) пациентов отмечались множественные метастазы в легких, у 2 (5,3%) – множественное поражение костей и легких, у 2 (5,3%) – поражение региональных лимфоузлов и легких, у 2 (5,3%) – множественное поражение легких и поражение мягких тканей. Метастазы в региональных и отдаленных лимфоузлах отмечались у 16 (21,1%) пациентов. Вышеперечисленное (размеры опухоли, наличие рецидива и метастазов) позволило отнести пациентов основной группы к категории «высокого риска».

Сбор ПСК производился после 2 курсов индуктивной ХТ при отсутствии поражения костного мозга по данным световой микроскопии. Собранный материал (ПСК) подвергался замораживанию в жидком азоте с использованием криоконсерванта ДМСО и хранился в банке костного мозга НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В фазе локального контроля проведено 36 оперативных вмешательств, 2 (5,3%) пациента не были оперированы ввиду невозможности выполнения радикальной операции. Из них: радикальных иссечений опухоли – 28 (73,7%), нерадикальных (опухолевые клетки по краю резекции) – 4 (10,5%), ампутаций и экзартикуляций – 4 (10,5%). Степень лечебного патоморфоза в остаточной опухоли определялась в 26 случаях: 1-я – 8 (30,7%) больных, 2-я степень – 14 (53,8%) больных, 4-я степень – у 4 (15,5%) пациентов. Лучевая терапия на первичный очаг в СОД 45,6–53,2 Гр проведена 34 (89,5%) больным (2 пациентам была проведена только ЛТ, 32 пациентам ЛТ проведена на область ложа удаленной опухоли), 4 (10,5%) ЛТ на первичный очаг не получили ввиду выполненной ампутации и экзартикуляции. Крупнопольное облучение легких в СОД 12 Гр проведено 8 (21,0%) детям с множественными метастазами в легкие. Этап консолидации, состоящий из 4 курсов ПХТ, аналогичных индукционным, проводился с гемопоэтической поддержкой аутологичными ПСК. После каждого курса ПХТ на 7-й день с целью гемопоэтической поддержки проводилась реинфузия ПСК в малых дозах –  $CD34^+ = 0,9-1,5 \pm 0,1 \times 10^6$ /кг. Интервал между курсами был от 21 до 27 дней, средний –  $26 \pm 0,54$  дня.

### Результаты

Эффективность индукции (полный эффект + частичный эффект) была высокой и составила 80% по критериям ВОЗ. Из 22 пациентов с локализованной стадией умерли 4 (18,2%), метастатический рецидив отмечен через 79, 54, 29 и 25 мес. В группе из 16 детей с метастатическим процессом погибли 8 (50%): 2 пациента с поражением лимфоузлов, 2 – с множественными метастазами в легких, 4 – с комбинированными метастазами: легкие + лимфоузлы, легкие + кости в сроки 14, 15, 24 и 9 мес, 6 пациентов от рецидива болезни – метастазы в легкие, 2 пациента – от прогрессирования метастатического процесса в легких и местного рецидива. Живы 8 (50%) пациентов: 2 пациента с метастазами в легкие, при первичном обращении живы в состоянии стабилизации после ПХТ и ЛТ, 2 пациента с локализацией опухоли в области голени и стопы, с метастазами в подколенные и пахово-бедренные лимфоузлы, после комплексного лечения живы с метастатическим рецидивом в легких в состоянии стабилизации после ПХТ, 4 пациента с инициальным поражением пахово-бедренных лимфоузлов, мягких тканей бедра и голени живы без признаков болезни.

В настоящем исследовании проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости пациентов с синовиальной саркомой. Оценивая результаты лечения, отмечено, что использование интенсивного режима химиотерапии по схеме ЦВК достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость пациентов с синовиальной саркомой до  $66,1 \pm 11,3\%$  (данные статистически достоверны,  $p=0,0097$ ). Общая выживаемость пациентов  $75,6 \pm 10,6\%$ ;  $p=0,003$ .

### Обсуждение

Синовиальная саркома относится к группе редко встречающихся опухолей, требующих обязательной гистологической верификации [10]. Применение тонкоигольной аспирационной биопсии опухоли и молекулярно-генетического исследования в качестве стандартного диагностического метода позволяют в короткие сроки установить диагноз и начать специальное лечение [12]. Прогностическая роль размеров первичной опухоли хорошо изучена многими исследовательскими группами [2, 5, 7–9]. В настоящем исследовании у большинства (68,4%) пациентов размеры первичного опухолевого очага превышали 5 см в наибольшем измерении, средний объем опухоли составил  $59,8 \text{ см}^3$ , метастазы на момент начала терапии выявлены в 42,1% случаев, что диктовало необходимость включения их в группу неблагоприятного прогноза. Следует отметить, что в 4 случаях у детей с метастатическим поражением локализация первичного очага на момент постановки диагноза не выявлялась визуализирующими методами исследования, что указывает на крайне агрессивный характер опухоли, склонной к метастазированию даже при небольших размерах. Настоящее исследование показало высокую эффективность индуктивной ПХТ в основной группе – 80%, позволившей добиться возможности выполнения органосохраняющего оперативного вмешательства за счет сокращения размеров. Адекватное иссечение опухоли в объеме радикальной резекции или широкой резекции с «чистыми», без опухолевых клеток, краями представляет собой краеугольный камень в лечении данной патологии [17, 19], в настоящем исследовании удалось достичь у 89,5% пациентов, что коррелирует с данными зарубежных коллег [18].

Целесообразность проведения лучевой терапии у больных с синовиальной саркомой в послеоперационном периоде остается предметом научных дискуссий. Мультифакторный анализ показал лучшую безрецидивную выживаемость больных, особенно с большими размерами первичной опухоли, подвергшихся лучевой терапии в послеоперационном периоде, согласно данным [3, 17–19]. Учитывая собственный опыт и опыт зарубежных коллег, мы проводили адьювантную лучевую терапию 84,2% пациентам, лишь 10,5% не получили ЛТ в связи с

выполнением калечащей операции. Не оставляет сомнений в необходимости проведения адъювантной ПХТ принадлежность пациентов нашего исследования к неблагоприятной прогностической группе [4]: возраст — 10 лет, локализация в области туловища и конечностей, размеры первичного очага, превышающие 5 см (T2b), наличие рецидива, регионарных и отдаленных метастазов на момент постановки диагноза. Проанализировав опыт двух десятилетий, педиатры-онкологи Европы пришли к выводу, что полихимиотерапия в лечении детей с синовиальной саркомой играет важную роль в отличие от взрослых пациентов, у которых синовиальная саркома не чувствительна к ПХТ. J.J. Lewis и соавт. (2000) [14], проанализировав 112 случаев синовиальной саркомы у подростков и взрослых, отмечают, что в 11 случаях после только хирургического лечения возникли местные рецидивы и у 43 больных — отдаленные метастазы. Несмотря на адекватное хирургическое лечение, у почти 40% пациентов развились отдаленные метастазы в течение 5 лет после окончания лечения, что, безусловно, указывает на необходимость поиска эффективной системной терапии. M.F. Окси и соавт. (2001) [16] на основании 33-летнего опыта наблюдений полагают, что у пациентов, получающих комплексную терапию, больше надежды на благополучный исход. В группе пациентов с неоперабельной опухолью у 50% детей был получен хороший эффект от предоперационной химиотерапии, позволивший выполнить широкую резекцию. Безрецидивная 5-летняя выживаемость детей с локализованной синовиальной саркомой, получивших комплексное лечение, достигает 44–68% при размерах первичной опухоли более 5 см и выходящей за пределы органа (T2b), то есть у пациентов, относящихся к «высокому риску» [1, 8, 9]. Следует отметить, что основной проблемой, ограничивающей интенсификацию лечения, остается гематологическая токсичность, которая возрастает с увеличением доз химиопрепаратов. Эффективным способом гемопоэтической поддержки следует считать применение субтрансплантационных доз стволовых клеток периферической крови как фактора заместительного лечения в процессе угнетения кроветворения. D.S. Hawkins и соавт. (2002) [11] на примере мультициклового интенсивной химиотерапии с поддержкой периферическими стволовыми клетками показали возможность применения этого метода в лечении больных с IV стадией рабдомиосаркомы, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли и злокачественной шванномы. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость детей с синовиальной саркомой высокой степени риска составила  $75,6 \pm 10,6$  и  $66,1 \pm 11,3\%$ , что не противоречит данным международных исследований, проведенных в аналогичной группе больных [4, 18, 20].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Н.В. Синовиальная саркома. Оценка прогноза. Сибирский онкологический журнал. 2010, № 1, с. 73–78.
2. Brecht I.B., Ferrari A. et al. Grossly-resected synovial sarcoma treated by the German and Italian Pediatric Soft Tissue Sarcoma Cooperative Groups: discussion on the role of adjuvant therapies. *Pediatr. Blood Cancer*. 2006, v. 46 (1), p. 11–17.
3. Casali P.G., Jost L., Sleijfer S. et al. ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol.* 2008, v. 19 (suppl. 2), p. ii89–ii93.
4. Casanova M., Meazza C. et al. Soft-tissue sarcomas of the extremities in patients of pediatric age. *J. Child Orthop.* 2007, v. 1 (3), p. 195–203.
5. Eilber F.C., Brennan M.F., Eilber F.R. et al. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann. Surg.* 2007, v. 246, p. 105–113.
6. Ferrari A., Casanova M. et al. Synovial sarcoma: Report of a series of 25 consecutive children from a single institution. *Med. and Pediat. Oncol.* 1999, v. 32 (1), p. 32–37.
7. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M. et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004, v. 101, p. 627–634.
8. Gofman A., Issakov J. et al. Synovial sarcoma of the extremities and trunk: a long-lasting disease. *Oncol. Rep.* 2007, v. 18 (6), p. 1577–1581.
9. Guadagnolo B.A., Zagars G.K. et al. Long-term outcomes for synovial sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007, v. 69 (4), p. 1173–1180. Epub 2007 Aug. 6.
10. Hasegawa T., Yamamoto S., Yokoyama R. et al. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer*. 2002, v. 95, p. 843–851.
11. Hawkins D., Felgenhauer J. et al. Peripheral blood stem cell support reduces the toxicity of intensive chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. *Cancer*. 2002, v. 95 (6), p. 1356–1365.
12. Kilpatrick S.E., Bergman S. et al. The usefulness of cytogenetic analysis in fine needle aspirates for the histologic subtyping of sarcomas. *Modern Pathology*. 2006, v. 19, p. 815–819.
13. Ladenstein R., Treuner J. et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence. Report of the German CWS-81 study. *Cancer*. 1993, v. 71, p. 3647–3655.
14. Lewis J.J., Antonescu C.R. et al. Synovial Sarcoma: A Multivariate Analysis of Prognostic Factors in 112 Patients with Primary Localized Tumors of the Extremity. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18 (10), p. 2087–2094.
15. Miser J.S., Pappo A.S., Triche T.J. et al. Other soft tissue sarcomas of childhood. In: Pizzo P.A., Poplack D.G., editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins. 2002, p. 1017–1050.
16. Okcu M.F., Despa S. et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: thirty three years of experience with multimodal therapy. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001, v. 37 (2), p. 90–96.
17. Okcu M.F., Munsell M. et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J. Clin. Oncol.* 2003, v. 21 (8), p. 1602–1611.

18. Palmerini E., Staals E.L. et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2009, v. 115 (13), p. 2988-2998.
19. Pisters P.W., Sullivan B.O., Maki R.G. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25, p. 1003-1008.
20. Ulmer C., Kettelhack C. et al. Synovial sarcoma of the extremities. Results of surgical and multimodal therapy. *Chirurg.* 2003, v. 74 (4), p. 370-374.
21. Weiss S.W., Goldblum J. Malignant soft tissue tumors of uncertain type. In: Weiss S.W., Goldblum J.R., editors. *Enzinger and Weiss soft tissue tumors*. St. Louis, Missouri: CV Mosby. 2001, p. 1483-1571.
22. Aydin O., Ersoz C., Ozbarlas S., Seydaoglu G. Assessment of proliferative activity in soft tissue sarcomas showing PCNA and Ki-67 reactivity immunohistochemically. *Turk. J. Med. Sci.* 2000, v. 30, p. 261-269.
23. Baptista A.M., de Camargo O.P., Croci A.T. et al. Synovial sarcoma of the extremities: prognostic factors for 20 nonmetastatic cases and a new histologic grading system with prognostic significance. *Clinics*. 2006, v. 61 (5), p. 381-386.
24. Billings S.D., Meisner L.F., Cummings O.W., Tejada E. Synovial sarcoma of the upper digestive tract: a report of two cases with demonstration of the X; 18 translocation by fluorescence in situ hybridization. *Mod. Pathol.* 2000, v. 13 (1), p. 68-76.
25. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *Cancer J. Clin.* 2004, v. 54 (94), p. 1-16.
26. Deyrup A.T., Haydon R.C., Huo D. et al. Myoid differentiation and prognosis in adult pleomorphic sarcomas of the extremity. *Cancer*. 2003, v. 98, p. 805-813.
27. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. eds. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon, France: IARC Press; World Health Organization Classification of Tumors. 2002, v. 5.
28. Frazier A.A., Franks T.J., Pugatch R.D., Galvin J.R. From the Archives of the AFIP. Pleuropulmonary synovial sarcoma. *Radiographics*. 2006, v. 26 (3), p. 923-941.
29. Gabilondo F., Rodriguez F., Mohar A. et al. Primary synovial sarcoma of the kidney: corroboration with in situ polymerase chain reaction. *Ann. Diagn. Pathol.* 2008, v. 12 (2), p. 134-137.
30. Goto Y., Kawauchi S., Ihara K. et al. The prognosis in spindle-cell sarcoma depends on the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 and cyclin E. *Cancer Sci.* 2003, v. 94, p. 412-417.
31. Guillou L., Benhattar J., Bonichon F. et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2004, v. 22, p. 4040-4050.
32. Hajdu S.I., Shiu M.H., Fortner J.G. Tendosynovial sarcoma: a clinical pathological study of 136 cases. *Cancer*. 1977, v. 39, p. 1201-1217.
33. Kawai A., Woodruff J., Healey J.H. et al. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N. Engl. J. Med.* 1998, v. 338, p. 153-160.
34. Kilpatrick S.E., Geisinger K.R., King T.S. et al. Clinicopathologic analysis of HER-2/neu immunoreactivity among various histologic subtypes and grades of osteosarcoma. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, p. 1277-1283.
35. Lee T.J., Chung J.H., Joh J.S. et al. Primary mediastinal synovial sarcoma. *J. Lung Cancer*. 2008, v. 7 (1), p. 29-33.
36. Lewis J.J., Antonescu C.R., Leung D.H.Y. et al. Synovial sarcoma: A multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18, p. 2087-2094.
37. Lopes J.M. Pathogenesis and prognostic parameters in synovial sarcoma. *Rev. Esp. Patol.* 2004, Short course 8, p. 430.
38. Machen S.K., Easley K.A., Goldblum J.R. Synovial sarcoma of the extremities: a clinicopathologic study of 34 cases, including semi-quantitative analysis of spindled, epithelial and poorly differentiated areas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999, v. 23, p. 268-275.
39. Morrison C., Wakely P.E. Jr., Ashman C.J. et al. Cystic synovial sarcoma. *Ann. Diagn. Pathol.* 2001, v. 5, p. 48-56.
40. Mullen J.R., Zagars G.K. Synovial sarcoma outcome following conservation surgery and radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1994, v. 33, p. 23-30.
41. Nagayama S., Katagiri T., Tsunoda T. et al. Genome-wide analysis of gene expression in synovial sarcomas using a cDNA microarray. *Cancer Res.* 2002, v. 62, p. 5859-5866.
42. Ahmed Q., Tien S.L. et al. Primary pleural synovial sarcoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003, v. 127, p. 85-90.
43. Oda Y., Hashimoto H., Takeshita S., Tsuneyoshi M. The prognostic value of immunohistochemical staining for proliferating cell nuclear antigen in synovial sarcoma. *Cancer*. 1993, v. 72, p. 478-485.
44. Oda Y., Hashimoto H., Tsuneyoshi M., Takeshita S. Survival in synovial sarcoma. A multivariate study of prognostic factors with special emphasis on the comparison between early death and long-term survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993, v. 17, p. 35-44.
45. Okcu M.F., Munsell M., Treuner J. et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J. Clin. Oncol.* 2003, v. 21 (8), p. 1602-1611.
46. Rooser B., Willen H., Hugoson A., Rydholm A. Prognostic factors in synovial sarcoma. *Cancer*. 1989, v. 63, p. 2182-2185.
47. Sato O., Wada T., Kawai A. et al. Expression of epidermal growth factor receptor, ERBB2 and KIT in adult soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2005, v. 103, p. 1881-1890.
48. Schmidt D., Thum P., Harms D., Treuner J. Synovial sarcoma in children and adolescents. A report from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Cancer*. 1991, v. 67, p. 1667-1672.
49. Siegel H.J., Sessions W., Cassillas M.A. Jr. et al. Synovial sarcoma: Clinicopathologic features, treatment, and prognosis. *Orthopedics*. 2007, v. 30, p. 1020-1029.
50. Singer S., Baldini E.H., Demetri G.D. et al. Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection, and mitotic activity for survival. *J. Clin. Oncol.* 1996, v. 14, p. 1201-1208.
51. Skubitz K.M., Dadamo D.R. Sarcoma. *Mayo Clin. Proc.* 2007, v. 82 (11), p. 1409-1432.
52. Skytting B., Meis-Kindblom J.M., Larsson O. et al. Synovial sarcoma – identification of favorable and unfavorable histologic types: a Scandinavian sarcoma group study of 104 cases. *Acta Orthop. Scand.* 1999, v. 70, p. 543-554.
53. Spillane A.J., A'Hern R., Judson I.R. et al. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J. Clin. Oncol.* 2000, v. 18, p. 3794-3803.

54. Spurrell E.L., Fisher C., Thomas J.M., Judson I.R. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann. Oncol.* 2005, v. 16, p. 437-444.
55. Thompson R.C. Jr., Garg A., Goswitz J. et al. Synovial sarcoma. Large size predicts poor outcome. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2000, v. 373, p. 18-24.
56. Ueda T., Aozasa K., Tsujimoto M. et al. Prognostic significance of mast cells in soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1989, v. 63, p. 1607-1611.
57. Varela-Duran J., Enzinger F.M. Calcifying synovial sarcoma. *Cancer.* 1982, v. 50, p. 345-352.
58. Weiss S.W., Goldblum J.R., Enzinger F.M. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors.* 4-ed. St. Louis: Mosby Co. 2001.
59. Wen P., Prasad M.L. Synovial Sarcoma With Rhabdoid Features. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003, v. 127 (10), p. 1391-1392.
60. White B.E., Kaplan A., Lopez-Terrada D.H. et al. Monophasic synovial sarcoma arising in the vulva. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008, v. 132, p. 698-702.
61. Wright P.H., Sim F.H., Soule E.H., Taylor W.F. Synovial sarcoma. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1982, v. 64, p. 112-122.

Статья поступила 26.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.  
Рекомендована к публикации Д.В. Нисиченко

## THE TREATMENT OF CHILDREN WITH SYNOVIAL SARCOMA

**Khestanov D.B., Senzhapova E.R., Romantsova O.M., Kochieva V.V., Dzampaev A.Z., Aliev M.D.**

**Institute of Paediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin Cancer Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow**

**Key words:** synovial sarcoma, pediatric oncology, chemotherapy

Improvement of the results of treatment of synovial sarcoma in children and adolescents is the target of this study. 38 children and adolescents at the mean age of  $10,5 \pm 3,7$  years (18 males, 20 females) with synovial sarcoma were treated between 1999 and 2014 years in the Research Institution of Pediatric Oncology in the Russian Cancer Center. Treatment included chemotherapy, radiotherapy and surgical operation. The toxicity of intensive chemotherapy was reduced by support of peripheral blood stem cells in the investigation group of patients. 2-year disease-free survival was  $66,1 \pm 11,3\%$ , overall 5-year survival  $-75,6 \pm 10,6\%$ .