

Дедифференцированная хондросаркома

Е.В. Козлова, И.В. Бульчева, А.В. Федорова, Е.А. Сушенцов, О.В. Ковалева, Н.Е. Кушлинский

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

Контакты: Ирина Владиславовна Бульчева irena@boulytcheva.com

Введение. Принято считать, что дедифференцированная хондросаркома является результатом трансформации хондросарком низкой степени злокачественности (I и II степеней) в саркому с выраженными признаками клеточно-тканевой анаплазии с более агрессивным клиническим течением. При морфологическом исследовании дедифференцированных хондросарком удается обнаружить присутствие предсуществующей ткани хондросаркомы низкой степени злокачественности. Дедифференцированная хондросаркома составляет около 10 % всех хондросарком. Наиболее часто эта опухоль локализуется в бедренной кости, костях таза и плечевой кости. Нередким клиническим осложнением дедифференцированной хондросаркомы является возникновение патологического перелома. Для данного заболевания характерно более агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом по сравнению с конвенциональными вариантами хондросаркомы.

Цель исследования – детальное изучение данных лабораторного, клинического, лучевого и морфологического обследований пациентов с различными вариантами хондросаркомы для детализации алгоритма обследования и диагностики дедифференцированной хондросаркомы.

Материалы и методы. За период с 2008 по 2022 г. были проанализированы данные 160 пациентов с хондросаркомами различных локализаций с разной степенью дифференцировки. Диагноз «хрящевая опухоль» был поставлен всем больным по результатам клинического и лучевого обследований, а также предоперационной биопсии. Диагноз «дедифференцированная хондросаркома» установлен 30 пациентам. Лучевое исследование включало несколько методов (рентгенографию, рентгеновскую компьютерную и магнитно-резонансную томографию) и режимов обследования пациентов. Морфологическая диагностика включала применение рутинных методов гистологического исследования с режимами щадящей декальцинации и последующим применением иммуногистохимического (PD-L1, PU-1, CD8, CD20, Ki67, CD34) и генетического исследований (*IDH1/IDH2*).

Результаты. Из 160 больных на этапе предоперационной биопсии диагноз «дедифференцированная хондросаркома» верифицирован лишь у 6 больных. У 4 пациентов заподозрена возможность трансформации хондросаркомы в низкодифференцированную саркому нехрящевой структуры. На этапе исследования послеоперационного материала диагноз «дедифференцированная хондросаркома» подтвержден у 4 больных с подозрением на более злокачественную трансформацию опухоли и вновь установлен еще у 20 пациентов. Незначительно преобладали пациентки женского пола (19/11). Средний возраст больных составил 59 лет. Патологический перелом на предоперационном этапе выявлен у 6 пациентов. Практически в трети случаев (36 %) отмечалось понижение степени дифференцировки хондросарком по сравнению с предоперационной биопсией. Для тактики ведения данных пациентов также немаловажно, что приблизительно в 13 % случаев хондросарком наблюдается рецидивирование с понижением степени дифференцировки опухоли.

Заключение. Стандартом лечения хондросаркомы остается радикальная хирургическая резекция, эффективность лучевой и химиотерапии ограничена, но чрезвычайно важна при дедифференцированном варианте заболевания. Данные обстоятельства привели к использованию иммунотерапии опухолей, нацеленной на поиск потенциального применения иммунного ответа для распознавания и гибели клеток различных злокачественных новообразований, в том числе дедифференцированной хондросаркомы. В связи с этим перспективным направлением исследований является определение значения макрофагов, ассоциированных с опухолью, а также опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов как проопухолевых факторов и биомаркеров, влияющих на клинико-морфологические характеристики различных онкологических заболеваний.

Ключевые слова: трансформация опухоли, недифференцированная плеоморфная саркома, гены *IDH1* и *IDH2*, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, опухолевое поле

Для цитирования: Козлова Е.В., Бульчева И.В., Федорова А.В. и др. Дедифференцированная хондросаркома. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):44–56. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-44-56

DIFFERENTIATED CHONDROSARCOMA, VARIANTS OF TRANSFORMATION OF THE SARCOMATOUS COMPONENT OF THE TUMOR

E.V. Kozlova, I.V. Bulycheva, A.V. Fedorova, E.A. Sushentsov, O.V. Kovaleva, N.E. Kushlinskii

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

Contacts: Irina Vladislavovna Bulycheva irena@boulytcheva.com

Introduction. It is generally accepted that dedifferentiated chondrosarcomas are a result of transformation of low-grade (grade I and II) malignant chondrosarcomas into sarcoma with marked signs of cellular and tissue anaplasia with more aggressive clinical progression. Morphological examination of dedifferentiated chondrosarcomas allows to detect presence of pre-existent low-grade malignant chondrosarcoma tissue. Dedifferentiated chondrosarcomas comprise about 10 % of all chondrosarcomas. Most frequently, this tumor is located in the femur, pelvic bones, and humerus. A common clinical complication of dedifferentiated chondrosarcomas is pathological fracture. This disease is characterized by more aggressive progression with unfavorable prognosis compared to conventional types of chondrosarcomas.

Aim. To study in detail the data of laboratory, clinical, radiological and morphological examinations of patients with different chondrosarcoma types for refinement of the algorithm of dedifferentiated chondrosarcoma examination and diagnosis.

Materials and methods. Between 2008 and 2022, data of 160 patients with chondrosarcomas of varying locations and differentiation were analyzed. Diagnosis of "cartilaginous tumor" was made in all patients after clinical and radiological exams, as well as preoperative biopsy. Diagnosis of "dedifferentiated chondrosarcoma" was made in 30 patients. Radiological exam included several methods (X-ray, X-ray computed tomography, and magnetic resonance imaging) and modes of patient examination. Morphological diagnosis included routine techniques of histological analysis with gentle decalcification and subsequent immunohistochemical (PD-L1, PU-1, CD8, CD20, Ki67, CD34) and genetic analyses (*IDH1/IDH2*).

Results. Among 160 patients, preoperative biopsy verified the diagnosis of "dedifferentiated chondrosarcoma" only in 6 patients. In 4 patients, the possibility of chondrosarcoma transformation into poorly differentiated sarcoma of non-cartilaginous structure was suspected. At the stage of postoperative material examination, diagnosis of "dedifferentiated chondrosarcoma" was confirmed in 4 patients with suspicion of more malignant tumor transformation and newly made in 20 more patients. Female patients were a little more common (19/11). Mean patient age was 59 years. Pathological fracture at the preoperative stage was observed in 6 patients. In almost one third of the cases (36 %), decreased differentiation of chondrosarcoma compared to preoperative biopsy was observed. It is important for management of these patients that in approximately 13 % of chondrosarcoma cases, recurrence with decreased tumor differentiation is observed.

Conclusion. Radical surgical resection remains the standard treatment of chondrosarcoma as the effectiveness of radio- and chemotherapy is limited though it remains important in dedifferentiated type of the disease. These circumstances lead to the use of tumor immunotherapy targeted at the search for potential use of the immune response for recognition and killing of various malignant cells including dedifferentiated chondrosarcoma. Consequently, a promising research direction is determination of the significance of tumor-associated macrophages, as well as tumor-infiltrating lymphocytes as antitumor factors and biomarkers affecting clinical and morphological characteristics of oncological diseases.

Keywords: tumor transformation, undifferentiated pleomorphic sarcoma, *IDH1* and *IDH2* gene, programmed death ligand-1, tumor tissue environment

For citation: Kozlova E.V., Bulycheva I.V., Fedorova A.V. et al. Differentiated chondrosarcoma, variants of transformation of the sarcomatous component of the tumor. *Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2023;15(1):44–56. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-44-56

Введение

Хондросаркома — злокачественная опухоль, характеризующаяся наличием хондрогенной дифференцировки. В большинстве случаев (у 75 % пациентов) встречается первичная центральная хондросаркома. Реже (15 % случаев) новообразование развивается на фоне предсуществующей остеохондромы (вторичная периферическая хондросаркома). Помимо обычной формы выделяют несколько редких подтипов хондросаркомы, таких как периостальная, светлоклеточная, мезенхимальная и дедифференцированная

хондросаркома. Последний подтип составляет менее 10 % всех хондросарком и морфологически характеризуется 2 компонентами: высокодифференцированной злокачественной хондрогенной опухолью и низкодифференцированным злокачественным «нехрящевым» новообразованием [1]. Вид опухоли представлен на рис. 1.

Компонент высокой степени злокачественности чаще всего имеет морфологические признаки недифференцированной плеоморфной/веретенноклеточной саркомы или остеосаркомы высокой степени злокачественности

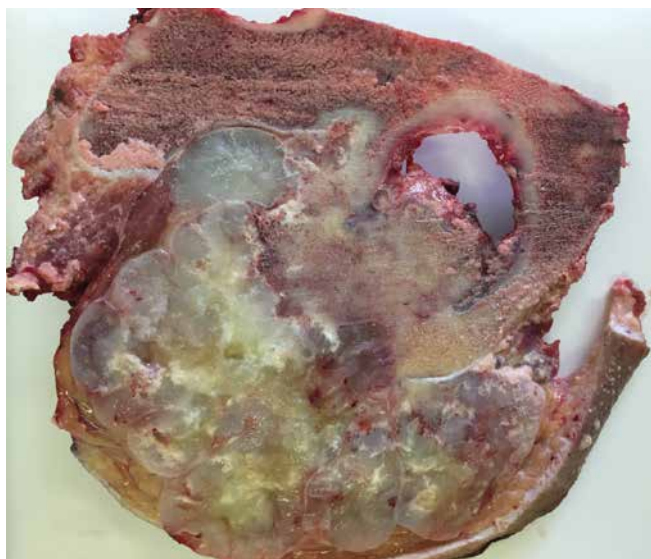


Рис. 1. Дедифференцированная хондросаркома костей таза. Макропрепарат. Синей стрелкой указаны фокусы хрящевого строения, красной – элементы низкодифференцированной саркомы
Fig. 1. Dedifferentiated chondrosarcoma of the pelvic bones. Gross specimen. Blue arrow shows cartilaginous foci, red arrow shows elements of poorly differentiated sarcoma

[2–4]. Редко сообщалось о наличии рабдомиосаркоматозной, лейомиосаркоматозной и ангиосаркоматозной дифференцировок [1–3]. Предыдущие исследования показали, что оба компонента имеют одно и то же изменение гена *IDH1*, указывающее на наличие общей клетки-предшественницы с ранним отклонением 2 компонентов [5, 6]. Аберрации гена *IDH1*, по-видимому, встречаются примерно в 50 % случаев. Дедифференцированная хондросаркома у пожилых пациентов чаще локализуется в бедренной кости и тазе и связана с худшим прогнозом по сравнению с обычными вариантами данной опухоли [7, 8].

Дедифференцированная хондросаркома представляет собой высокозлокачественный вариант хондросаркомы. Гистологически эта опухоль состоит из хрящевого компонента различной степени злокачественности в сочетании с одним из вариантов низкодифференцированной саркомы. Как правило, при тщательном гистологическом исследовании удается установить четкую границу между 2 вариантами опухоли. Хрящевой компонент в дедифференцированной хондросаркоме может составлять очень небольшую долю, поэтому диагностика данной патологии включает тщательное гистологическое исследование всей площади опухолевого узла.

Приблизительно 10 % хондросарком могут дедифференцироваться (трансформироваться) в более анаплазированные поражения. В большинстве случаев дедифференцированными компонентами данного варианта хондросаркомы являются плеоморфная не-

дифференцированная саркома и остеосаркома. Далее по частоте встречаемости следуют фибросаркома и иные варианты веретенчатых сарком (рис. 2).

Споры о том, происходят ли дедифференцированные и хрящевые компоненты из общей клетки-предшественницы или они представляют собой отдельные генотипические линии (коллизонная опухоль), продолжаются. Недавние исследования продемонстрировали убедительные доказательства того, что оба компонента получены из 1 предшественника. В этих работах компонент хондросаркомы низкой степени дифференцировки и компонент дедифференцированной хондросаркомы высокой степени дифференцировки из одних и тех же случаев были разделены, а затем исследованы с использованием анализа потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH), сравнительной геномной гибридизации (comparative genomic hybridization, CGH) и анализа *p53*. В обоих компонентах выявлены гиперэкспрессия *p53* и идентичная соматическая делеция 6 п.о. в 7-м экзоне гена *p53*. Результаты CGH и LOH показали, что оба компонента потеряли одну и ту же копию 13-й хромосомы. Эти исследования подтвердили, что нехрящевой компонент высокой степени злокачественности возникает из предыдущего хрящевого компонента [7, 9, 10].

Хотя 2 компонента дедифференцированной хондросаркомы имеют моноклональное происхождение и сходные генетические и молекулярные изменения, некоторые генотипические трансформации не являются

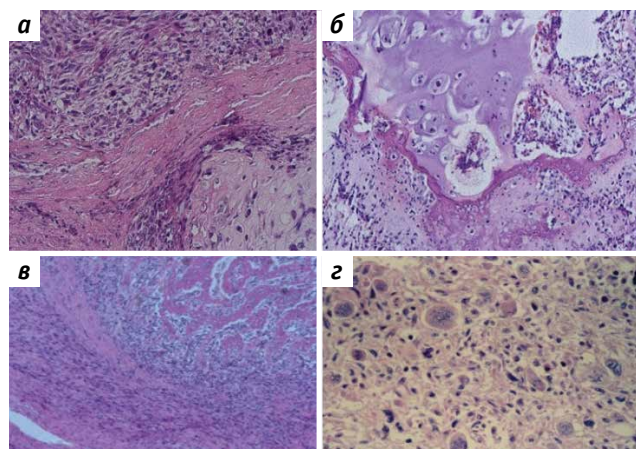


Рис. 2. Гистологические препараты: а – бифазный компонент опухоли, «соседствующие» структуры с хрящевой дифференцировкой и веретенчатой саркомой; б – микрофокусы костеобразования на фоне хрящевой дифференцировки с активацией клеточных элементов опухолевого поля; в – структуры патологического остеогенеза как один из вариантов трансформации опухоли; г – многоядерные гигантские клетки в опухоли
Fig. 2. Histological specimens: a – biphasic tumor component, neighboring structures with cartilaginous differentiation and spindle-cell sarcoma; б – microfoci of osteogenesis among cartilaginous differentiation with activation of tumor field cellular elements; в – structures of pathological osteogenesis as one type of tumor transformation; г – multinuclear giant cells in the tumor

Fig. 2. Histological specimens: a – biphasic tumor component, neighboring structures with cartilaginous differentiation and spindle-cell sarcoma; б – microfoci of osteogenesis among cartilaginous differentiation with activation of tumor field cellular elements; в – structures of pathological osteogenesis as one type of tumor transformation; г – multinuclear giant cells in the tumor

общими. При хондросаркоме наиболее часто наблюдаются структурные aberrации в 1-й и 9-й хромосомах и трисомия или тетрасомия 7-й хромосомы, также отмечается метилирование *p16IK4* и E-кадгерина. Подобные изменения можно наблюдать и в высокозлокачественном компоненте. Однако для анапластического компонента высокой степени злокачественности характерны выраженная анеуплоидия, ЛОН в дополнительных локусах, а также амплификация и делеция нескольких частей хромосом. Значительные генетические изменения в анапластическом компоненте включают сверхэкспрессию *p53*, *Rb* и *FHIT*, а также мутацию *H-ras*. Эти изменения могут быть ответственны за прогрессирование хондросаркомы низкой степени злокачественности в анапластическую саркому высокой степени злокачественности.

Несмотря на радикальное хирургическое лечение, прогноз дедифференцированной хондросаркомы неблагоприятный: 5-летняя выживаемость составляет 10 %, а адъювантная химиотерапия не улучшает прогноз [10]. В связи с этим изучение параметров контрольных точек иммунного ответа играет большую роль для разработки дополнительных современных методов иммунотерапии [11].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа произвели революцию в лечении многих видов злокачественных опухолей. Данные препараты представлены моноклональными антителами (mAb), предотвращающими иммуносупрессию и/или активирующими цитотоксическую активность иммунных клеток в опухоли. Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при саркомах костей пока неоднозначны, что требует проведения дальнейших клинических исследований [3, 12, 13].

Термин «микроокружение опухолей костей» описывает сложную структурную систему, которая содержит гемопоэтические и мезенхимальные клетки, синусоидальное кровоснабжение, строму костного мозга и костный внеклеточный матрикс. Клетки костного микроокружения включают в себя непосредственно костные клетки (остеокласты, остеобласты и остециты), а также другие типы клеток, такие как миелоидные клетки, тромбоциты, эндотелиальные и гемопоэтические клетки костного мозга и мезенхимальные стволовые клетки. Все они в той или иной степени могут участвовать в процессах развития и прогрессии опухолей [14–16].

Имеются данные о составе опухоль-ассоциированного иммунного микроокружения хондросаркомы, полученные при помощи иммуногистохимического метода [17]. Мы оценили экспрессию лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) в 12 образцах опухолевой ткани, полученных от пациентов с хондросаркомой. Результаты исследования показали, что в 40 % (5/7) исследованных образцов ткани была отмечена экспрессия маркера в клетках опухоли, а также в Т-клетках опухолевого поля (рис. 3).

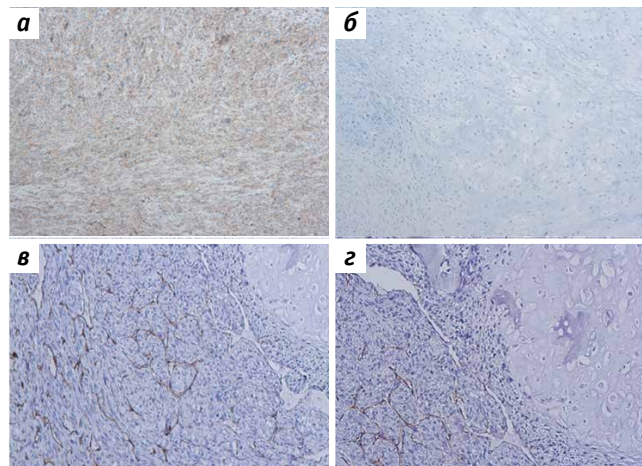


Рис. 3. Экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и CD34 в образцах хондросаркомы: а – экспрессия PD-L1 на мембранах опухолевых клеток дедифференцированного компонента хондросаркомы; б – отсутствие экспрессии в хрящевом компоненте; в, з – экспрессия маркера CD34 на границе 2 структурных компонентов в ткани дедифференцированной хондросаркомы

Fig. 3. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and CD34 in chondrosarcoma specimens: а – PD-L1 expression on the membranes of tumor cells of dedifferentiated chondrosarcoma component; б – absence of expression in the cartilaginous component; в, з – экспрессия маркера CD34 на границе 2 структурных компонентов в ткани дедифференцированной хондросаркомы

Цель исследования – детальное изучение данных лабораторного, клинического, лучевого и морфологического обследований пациентов с различными вариантами хондросаркомы для детализации алгоритма обследования и диагностики дедифференцированной хондросаркомы.

Стандартом лечения при хондросаркоме остается радикальная хирургическая резекция, эффективность лучевой и химиотерапии ограничена. Риск развития локального рецидива и отдаленного метастазирования вероятен при хондросаркоме и особенно высок у больных с дедифференцированной хондросаркомой. Данные обстоятельства привели к использованию иммунотерапии опухолей, нацеленной на поиск потенциального применения иммунного ответа для распознавания и гибели клеток различных злокачественных новообразований. Для уклонения от распознавания иммунной системой опухолевая ткань может использовать сигнальный путь PD-1 (рецептор программируемой клеточной гибели 1) / PD-L1, который препятствует активации опухолеспецифических Т-лимфоцитов. Применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 препятствует инактивированию Т-регуляторных и цитотоксических клеток, тем самым преодолевая иммунную супрессию.

Несмотря на то, что препараты против PD-1/PD-L1 были одобрены и эффективно применяются при лечении многих злокачественных новообразований, возможность использования ингибиторов контрольных

точек иммунного ответа при дедифференцированной хондросаркоме остается до конца не определенной. Ограниченность сведений связана с малым количеством наблюдений. Некоторые авторы сообщают, что положительная экспрессия PD-L1 коррелирует с худшим прогнозом у больных с дедифференцированным вариантом хондросаркомы.

Материалы и методы

За период с 2008 по 2022 г. мы проанализировали данные 160 пациентов с хондросаркомами различных локализаций с разной степенью дифференцировки. Диагноз «хрящевая опухоль» был поставлен всем пациентам по результатам клинического и лучевого обследований, а также предоперационной биопсии. Диагноз «дедифференцированная хондросаркома» был установлен 30 пациентам.

Проведено сопоставление данных клинического, лучевого и морфологического исследований всех пациентов с детальным анализом результатов серологических тестов и различных методов и режимов лучевой диагностики. Для морфологической диагностики применяли рутинные методы гистологического исследования с последующим применением иммуногистохимического (PD-L1, PU-1, CD8, CD20, Ki67, CD34) и генетического исследований (*IDH1/IDH2*).

Результаты

Из 160 больных на этапе предоперационной биопсии диагноз «дедифференцированная хондросаркома» верифицирован лишь у 6 больных. У 4 пациентов заподозрена возможность трансформации хондросаркомы в низкодифференцированную саркому нехрящевой структуры.

На этапе исследования послеоперационного материала диагноз «дедифференцированная хондросаркома» подтвержден у 4 больных с подозрением на более злокачественную трансформацию опухоли и вновь установлен еще у 20 пациентов. Таким образом, в нашем наблюдении доля дедифференцированной хондросаркомы оказалась несколько выше, чем описано в литературе, — 20 % (30/160). Это связано с изучением дополнительных случаев данной патологии, выявленных в других клиниках. Незначительно преобладали пациентки женского пола (19/11). Средний возраст больных составил 59 лет. Патологический перелом на предоперационном этапе выявлен у 6 пациентов.

Таким образом, по нашим данным практически в трети случаев (36 %) отмечается изменение степени дифференцировки хондросарком по сравнению с предоперационной биопсией. Во всех случаях степень дифференцировки понижалась. Это говорит о том, что для более корректного планирования объема оперативного вмешательства на этапе предоперационного ведения пациентов недостаточно просто выполнить биопсию и подтвердить наличие хрящевой опухоли. Необходимо также провести биопсию из определенного места опухоли, имеющего, предположительно, наименьшую степень дифференцировки. В выборе наименее дифференцированного участка опухоли врачу-клиницисту может помочь врач-рентгенолог.

Определение степени злокачественности хрящевой опухоли на этапе первичной диагностики является наиболее значимым прогностическим фактором и решающим критерием для выбора тактики лечения данных пациентов, поскольку непосредственно определяет частоту локорегионарного рецидивирования и отдаленного метастазирования [18, 19]. С понижением степени дифференцировки хондросаркомы повышаются риски рецидивирования и метастазирования, а также увеличиваются показатели смертности [20].

При адекватном объеме хирургического вмешательства прогноз пациентов довольно благоприятный. По данным A.G. Huvos [20], 5-летняя выживаемость больных со злокачественными хрящевыми опухолями вне зависимости от объема операции составляет 79 %, 10-летняя — 76 %, по данным клиники Мейо [20] — 77 и 66 % соответственно. Степень дифференцировки опухоли коррелирует с выживаемостью пациентов.

Для тактики ведения данных пациентов также немаловажно, что приблизительно в 13 % случаев хондросарком наблюдается рецидивирование с понижением степени дифференцировки опухоли [20].

На сегодняшний день мы зарегистрировали 30 случаев дедифференцированной хондросаркомы с преобладанием плеоморфной недифференцированной саркомы (89 % случаев; 24/30) в качестве 2-го саркоматозного компонента опухоли (см. таблицу). Ниже представлено клиническое наблюдение лечения пациентки с дедифференцированной хондросаркомой, демонстрирующее трудности и ошибки, возникающие на разных этапах диагностики и терапии этого заболевания.

Общая характеристика пациентов с хондросаркомами
General characteristics of patients with chondrosarcomas

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Локализация опухоли Tumor location	Размер опухоли, см Tumor size, cm	Хрящевой компонент, степень гистологической дифференцировки опухоли Artilaginous component, tumor histological differentiation grade	Саркоматозный компонент Sarcomatous component	Химио- терапия Chemotherapy	Лучевая терапия Radiotherapy	Результат Outcome
1	67	Ж F	Бедренная кость Femur	8,0	G ₁	НПС UPS	+	-	Умерла от заболевания Died of the disease
2	72	Ж F	Кости таза Pelvic bones	12,0	G ₁	НПС UPS	+	-	Умерла от заболевания Died of the disease
3	64	М	Грудина Sternum	7,5	G ₁₋₂	НПС UPS	+	+	Умерла от заболевания Died of the disease
4	58	М M	Бедренная кость Femur	6,5	G ₁₋₂	НПС UPS	+	-	Н/д N/a
5	76	Ж F	Кости таза Pelvic bones	11,0	G ₂	НПС UPS	+	-	Н/д N/a
6	58	М M	Плечевая кость Humerus	8,0	G ₁	НПС UPS	-	-	Умерла от заболевания Died of the disease
7	64	М M	Бедренная кость Femur	7,5	G ₁	НПС UPS	-	-	Местный рецидив Local recurrence
8	56	Ж F	Бедренная кость Femur	7,0	G ₁	НПС UPS	Н/д N/a	-	Н/д N/a
9	56	М M	Кости таза Pelvic bones	12,5	G ₁	ОС OS	-	+	Рецидив Recurrence
10	72	Ж F	Кости таза Pelvic bones	16,0	G ₂	НПС UPS	+	+	Метаастазы в легких Lung metastases
11	38	Ж F	Кости таза Pelvic bones	11,0	Н/д	ОС OS	+	-	Умерла от заболевания Died of the disease
12	47	Ж F	Плечевая кость Humerus	8,0	G ₁	НПС UPS	Н/д N/a	Н/д N/a	Метаастазы в легких Lung metastases
13	46	М M	Лопатка Scapula	6,0	G ₁	НПС UPS	+	+	Умерла от заболевания Died of the disease
14	64	Ж F	Бедренная кость Femur	10,0	G ₂	НПС UPS	+	+	Рецидив Recurrence
15	65	М M	Кости таза Pelvic bones	12,0	G ₁	ОС OS	Н/д N/a	Н/д N/a	Умерла от заболевания Died of the disease

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Локализация опухоли Tumor location	Размер опухоли, см Tumor size, cm	Хрящевой компонент, степень гистологической дифференцировки опухоли Articular component, tumor histological differentiation grade	Саркоматозный компонент Sarcomatous component	Химио- терапия Chemo- therapy	Лучевая терапия Radio- therapy	Результат Outcome
16	71	Ж F	Большеберцовая кость Tibia	6,0	G ₁₋₂	НПС UPS	+	-	Умерла от заболевания Died of the disease
17	67	Ж F	Бедренная кость Femur	8,5	G ₂	Н/д N/a	+	-	Н/д N/a
18	87	М M	Бедренная кость Femur	Н/д	Н/д	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a
19	47	Ж F	Кости таза Pelvic bones	13,5	G ₁	НПС UPS	+	+	Умерла от заболевания Died of the disease
20	72	М M	Плечевая кость Humerus	7,0	G ₁₋₂	НПС UPS	+	-	Н/д N/a
21	67	Ж F	Таз Pelvis	Н/д N/a	G ₁	Веретенокле- точная саркома Spindle-cell sarcoma	+	+	Н/д N/a
22	61	Ж F	Бедренная кость Femur	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	+	Н/д N/a	Н/д N/a
23	77	М M	Бедренная кость Femur	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	+	Н/д N/a	Нет данных No data
24	79	М M	Лопатка Scapula	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	+	+	Метаастазы в легких Lung metastases
25	48	Ж F	Большеберцовая кость Tibia	Н/д N/a	G ₁₋₂	Телангиэкти- ческая остео- саркома Telangiectatic osteosarcoma	+	-	Умерла от заболевания Died of the disease
26	72	Ж F	Кости таза Pelvic bones	Н/д N/a	G ₁₋₂	НПС UPS	+	-	Умерла от заболевания Died of the disease

Окончание табл. 1
End of table 1

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Локализация опухоли Tumor location	Размер опухоли, см Tumor size, cm	Хрящевой компонент, степень гистологической дифференцировки опухоли Articular component, tumor histological differentiation grade	Саркомагозный компонент Sarcomatous component	Химио- терапия Chemo- therapy	Лучевая терапия Radio- therapy	Результат Outcome
27	81	Ж F	Кости таза Pelvic bones	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a
28	48	Ж F	Бедренная кость Femur	Н/д N/a	G ₁	НПС UPS	Н/д N/a	Н/д N/a	Н/д N/a
29	51	М M	Бедренная кость Femur	Н/д N/a	G ₁₋₂	НПС UPS	+	Н/д N/a	Н/д N/a
30	60	Ж F	Бедренная кость Femur	27,0	G ₂	НПС UPS	+	+	Без рецидива No recurrence

Примечание. М – мужской; Ж – женской; НПС – недифференцированная плеоморфная саркома; ОС – остеосаркома; н/д – нет данных.
Note. M – male; F – female; UPS – undifferentiated pleiomorphic sarcoma; OS – osteosarcoma; n/a – not available.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 32 лет, предъявляла жалобы на боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, тазобедренных суставах, правой голени, общую слабость, снижение роста, деформацию костей скелета. При передвижении нуждалась в дополнительной опоре (ходунках). Со слов пациентки впервые почувствовала болевые ощущения в области правого тазобедренного сустава в октябре 2018 г. Обратилась к врачу по месту жительства. Получала неспецифическое лечение. В декабре 2018 г. после обследования под контролем компьютерной томографии (КТ) выполнена биопсия образования правой подвздошной кости. Пациентка направлена в поликлинику Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

В этом наблюдении данных стандартной рентгенографии оказалось достаточно для постановки диагноза и предположения дифференциально-диагностического ряда (рис. 4). Однако для планирования дальнейшего хирургического лечения нужны были и другие исследования. Для более точной оценки локализации и размеров опухолевого процесса, состояния коркового слоя и наличия внекостного компонента, а также взаимосвязи элементов опухоли с окружающими анатомическими структурами проведена рентгеновская КТ. Этот метод диагностики также необходимо использовать при планировании опилов и положения проектируемого имплантата на индивидуальных 3D-моделях зоны интереса (рис. 5).

В данном наблюдении рентгеновская КТ, несомненно, дала больше информации о структуре и распространенности опухоли, чем рентгенография, однако наиболее чувствительным методом для оценки данных параметров является магнитно-резонансная томография (МРТ) (рис. 6).



Рис. 4. Рентгенография области таза
Fig. 4. X-ray of the pelvis

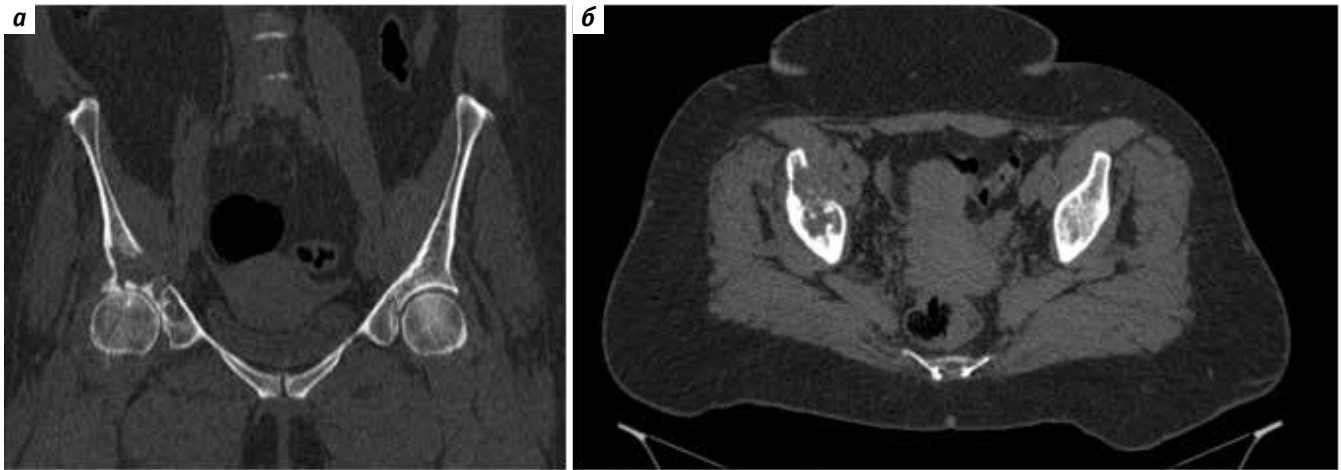


Рис. 5. Рентгеновская компьютерная томография: а – аксиальная проекция; б – коронарная реконструкция
Fig. 5. X-ray computed tomography: а – axial projection; б – coronal reconstruction

По данным МРТ дополнительной информации относительно распространенности опухоли выявлено не было. Использование этого метода позволило уточнить структуру опухоли: основной объем представлен узлами хрящевой структуры, что подтвердило предполагаемый диагноз «хондросаркома».

Внекостный компонент, а также отдельные участки опухоли между хрящевыми узлами были представлены тканью иной, солидной, структуры. Данные находки позволили на этапе лучевого обследования предположить, что опухоль является не просто высокозлокачественной хондросаркомой, а дедифференцированным вариантом хондросаркомы. Однако по результатам предоперационной биопсии это предположение не подтвердилось.

Этот клинический случай был обсужден на мультидисциплинарном консилиуме. С учетом клинической картины, морфологического заключения и распространенности опухолевого процесса пациентке предложено органосохраняющее лечение в объеме резекции костей таза с одномоментной реконструкцией индивидуальным имплантатом.

На основании данных КТ и МРТ совместно с биоинженерами были определены границы резекции, спроектирован дизайн имплантата и выбран метод его фиксации (рис. 7).

В ходе гистологического исследования операционного материала установлено, что опухоль правой подвздошной кости имеет строение дедифференцированной хон-

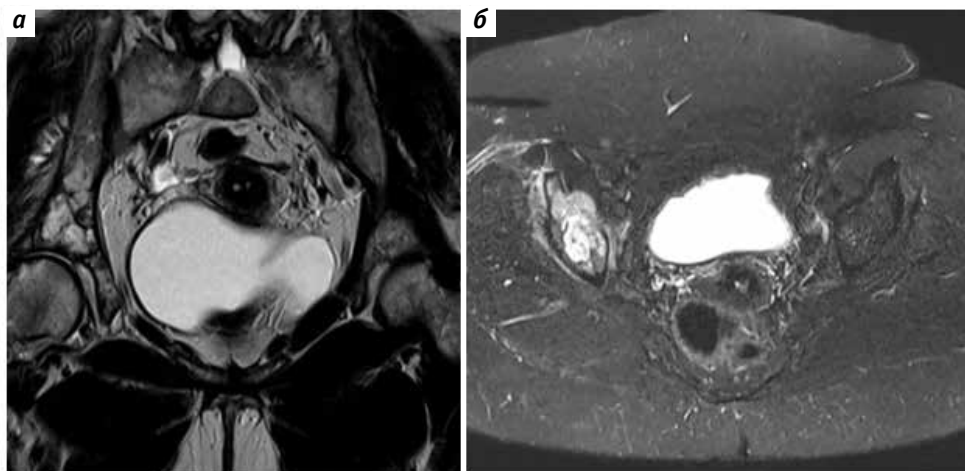


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография области таза: а – коронарная проекция в режиме T2; б – аксиальная проекция с жироподавлением после введения контраста
Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the pelvis: а – T2-weighted coronal projection; б – axial projection with fat suppression after contrast administration



Рис. 7. Резекции костей таза с одномоментной реконструкцией индивидуальным имплантатом
Fig. 7. Pelvic bones resection with immediate reconstruction using an individual implant

дросаркомы. В области опиала крыла подвздошной и седалищной костей, между костными балками, определяется наличие элементов внутрикостного компонента новообразования. Визуализируется опухоль бифазного строения. Один компонент представлен хондросаркомой различной степени злокачественности, другой – недифференцированной плеоморфной саркомой. Оба компонента прилежат друг к другу, но не переплетаются и формируют таким образом четкую границу (рис. 8). В нашем случае у пациентки в анамнезе имелась хондросаркома низкой степени злокачественности, а 2 года спустя

в том же месте выявлена плеоморфная недифференцированная веретенчатая саркома высокой степени злокачественности. Следовательно, у больной явно была дедифференцированная хондросаркома, хотя результаты биопсии после обширного забора материала не показали остаточной низкодифференцированной опухоли.

Через 6 мес после хирургического вмешательства пациентке выполнена контрольная рентгеновская КТ зоны операции (рис. 9).

Вокруг металлоконструкции выявлены множественные дополнительные узлы мягкой тканной структуры, сливающиеся в единый конгломерат протяженностью до 25 см. Основной объем узлов обнаружен в полости таза и мягких тканях по переднемедиальной поверхности верхней трети правого бедра. В структуре узлов не выявлено оссификатов, что позволяет предположить дедифференцированную природу узлов, однако морфологическая верификация в данном случае не проводилась. При этом признаков нестабильности металлоконструкции выявлено не было.

Практически в те же сроки была выполнена МРТ области таза (рис. 10).

Вокруг элементов металлоконструкции выявлены множественные солидные опухолевые узлы, вовлекающие сосуды и органы таза, сохранные мышцы. Структура узлов (не соответствуют хрящевой ткани, солидные) подтверждает дедифференцированный характер рецидива [21].

В данном наблюдении для выявления рецидива опухоли после операции выполнено более информативное исследование – МРТ. Однако большой размер рецидивных узлов визуализировался уже в ходе рентгеновской КТ.

С учетом прогрессирования заболевания пациентке рекомендована химиотерапия по схеме AP (доксорубин + цисплатин). Проведены 2 курса химиотерапии,

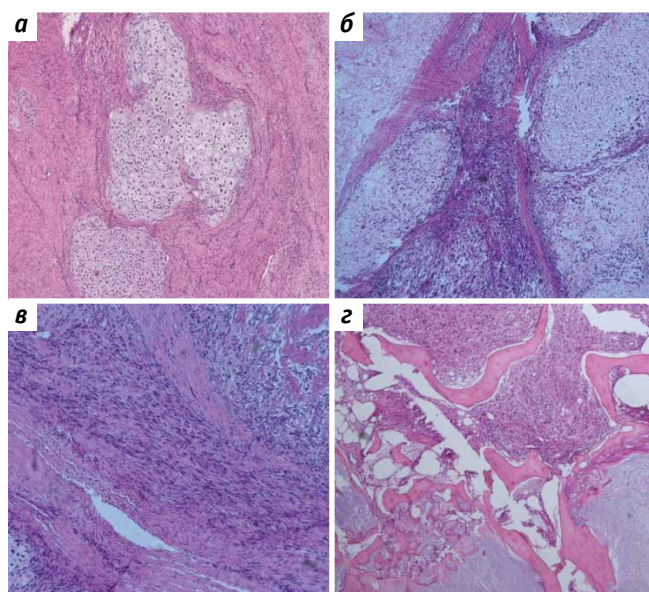


Рис. 8. Гистологические препараты: а – фокусы бифазного строения опухоли. В центре препарата островки хондросаркомы, по периферии – очаги веретенчатой саркомы; б – граница 2 компонентов опухоли, дольчатые фокусы хондросаркомы и пограничные с ними очаги недифференцированной плеоморфной саркомы; в – сочетание 2 гистологических компонентов опухоли. В левом нижнем углу – структуры хондросаркомы, в правом верхнем – очаги патологического остеогенеза; г – инфильтративный характер роста опухоли с разрушением предсуществовавших костных структур. Различные поля зрения опухоли бифазного строения: очаги хрящевой дифференцировки, фокусы веретенчатого строения и структуры патологического остеогенеза

Fig. 8. Histological specimens: а – foci of biphasic tumor structure. At the center of the specimen, islets of chondrosarcoma; on the periphery, spindle-cell sarcoma lesions; б – border between 2 tumor components, lobular chondrosarcoma foci and adjacent foci of undifferentiated pleiomorphic sarcoma; в – combination of 2 histological tumor components. In the bottom left corner, chondrosarcoma structures; in the top right, lesions of pathological osteogenesis; г – infiltrative character of tumor growth with destruction of pre-existing bone structures. Different fields of view for biphasic structure: foci of cartilaginous differentiation, foci of spindle-cell structure and pathological osteogenesis structures

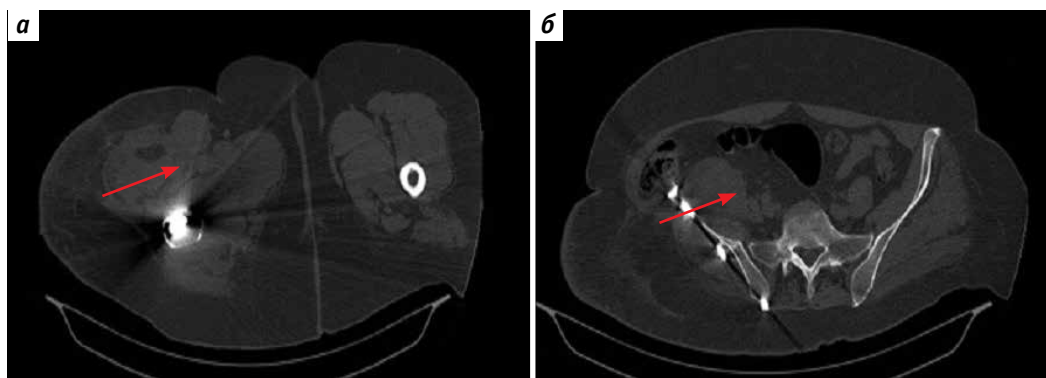


Рис. 9. Рентгеновская компьютерная томография области таза в аксиальной проекции на различных уровнях: а – аксиальная проекция; б – прямая проекция. Рост опухоли вокруг металлоконструкции. Множественные узлы вокруг металлоконструкции (указаны красными стрелками)

Fig. 9. X-ray computed tomography of the pelvis in the axial projection at different levels: а – axial projection; б – frontal projection. Tumor growth around metal structure. Multiple nodes around metal structure (red arrows)

на фоне которых отмечалось дальнейшее прогрессирование. Схема лекарственного лечения изменена: назначены эндоксан + метотрексат. На фоне проводимой терапии наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания, от которого пациентка скончалась через 10 мес после операции.

В данном клиническом наблюдении отмечается диагностическая ошибка морфологической верификации опухоли, в результате чего была выбрана только

хирургическая тактика лечения, характерная для центральных хондросарком в соответствии с предоперационной гистологией (хондросаркома G₂). В случае предоперационной верификации дедифференцированной хондросаркомы пациентке назначена комбинированная терапия, включающая предоперационную химиотерапию с последующей оценкой ее эффективности и выполнением инвалидизирующей операции в объеме межподвздошно-брюшной резекции без реконструкции тазового кольца или межподвздошно-брюшного вычленения с проведением курсов адъювантной химиотерапии.

Обсуждение

Дедифференцированная хондросаркома – редкое новообразование, составляющее примерно 10–15 % центральных хондросарком [1]. Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения [1], это высокозлокачественный вариант хондросаркомы, характеризующийся двухфазной гистологической картиной с областями хондросаркомы высокой степени злокачественности, расположенными рядом с нехондрогенной саркомой низкой степени злокачественности. Дедифференцированный компонент высокой степени злокачественности обычно имеет черты недифференцированной плеоморфной веретенноклеточной саркомы или остеосаркомы [2–5]. Сообщалось о редких случаях гетерологичной рабдомиосаркоматозной, лейомиосаркоматозной и ангиосаркоматозной дифференцировки [2–5].

Прогноз дедифференцированной хондросаркомы неблагоприятный: 5-летняя выживаемость составляет от 7 до 24 % [5]. Широкая или радикальная хирургическая резекция является методом выбора, в то время как химиотерапия и лучевая терапия, по-видимому, не улучшают показатели выживаемости.

У 86 % (23/30) пациентов через 3–9 мес после первоначальной резекции развился локальный рецидив;

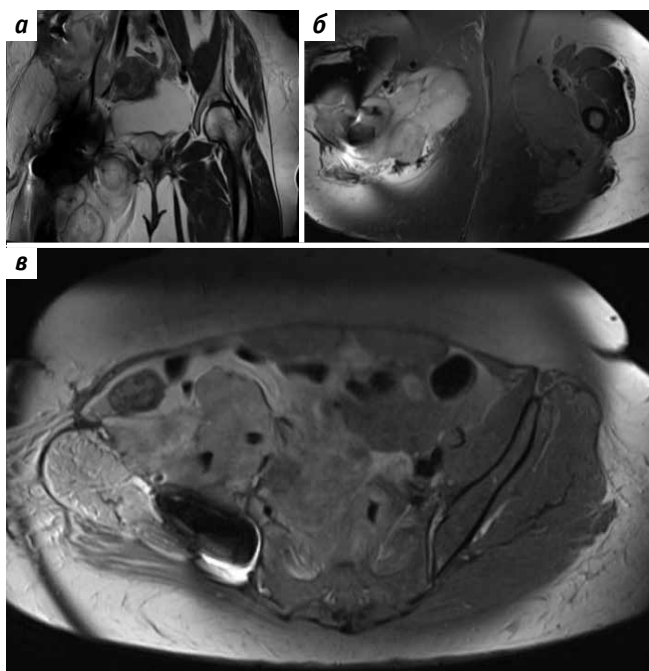


Рис. 10. Магнитно-резонансная томография области таза: а – режим T2, коронарная проекция; б, в – режим PD (аналог жироподавления) в аксиальной проекции на разных уровнях

Fig. 10. Magnetic resonance imaging of the pelvis: а – T2-weighted, coronal projection; б, в – PD mode (fat suppression equivalent) in the axial projection at different levels

метастазы обнаружены у 56 % (17/30) больных. Параллельное секвенирование дедифференцированного компонента показало мутацию в 4-м экзоне гена *IDH1* (в кодоне R132), приводящую к замене аргинина на серин у 6 из 11 пациентов. У 19 больных исследования мутации *IDH1/IDH2* не представлены. Эти данные коррелируют с результатами недавних работ, показывающими, что мутации генов *IDH1* и *IDH2* наблюдаются примерно у 50 % пациентов с центральной и дедифференцированной хондросаркома [10, 22]. Результаты исследования экспрессии PD-L1 подтверждают наличие опухолеассоциированного иммунного микроокружения в ткани хондросаркомы. Данный факт подлежит дальнейшему изучению.

Заключение

Стандартом лечения хондросаркомы остается радикальная хирургическая резекция, эффективность лучевой и химиотерапии ограничена, но чрезвычайно важна при дедифференцированном варианте заболевания. Данные обстоятельства привели к использованию иммунотерапии опухолей, нацеленной на поиск потенциального применения иммунного ответа для

распознавания и гибели клеток различных злокачественных новообразований, в том числе дедифференцированной хондросаркомы [3].

Несмотря на то, что препараты против PD-1/PD-L1 были одобрены и эффективно применяются при лечении многих злокачественных новообразований, возможность использования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при дедифференцированной хондросаркоме остается до конца не определенной. Ограниченность сведений связана с оценкой малого количества наблюдений. Детальное исследование поможет выявить перспективность применения иммунотерапии в этой группе пациентов как дополнительной опции лечения. Кроме того, неизвестна роль компонентов опухолевой стромы, в частности макрофагов, на течение и прогноз сарком костей. В связи с этим перспективным направлением исследований является определение значения макрофагов, ассоциированных с опухолью, а также опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов как проопухолевых факторов и биомаркеров, влияющих на клинико-морфологические характеристики различных онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Inwards C., Hohendorf P.C.W. Dedifferentiated chondrosarcoma. In: World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Ed. by C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendorf, F. Mertens. IARC Press, Lyon, 2002. Pp. 388–389.
- Bovée J.V., Cleton-Jansen A.M., Rosenberg C. et al. Molecular genetic characterization of both components of a dedifferentiated chondrosarcoma, with implication for its histogenesis. *J Pathol* 1999;189(4):454–62. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199912)189:4<454::AID-PATH467>3.0.CO;2-N
- Ropke M., Boltze C., Neumann H.W. et al. Genetic and epigenetic alterations in tumor progression in a dedifferentiated chondrosarcoma. *Pathol Res Pract* 2003;199(6):437–44. DOI: 10.1078/0344-0338-00443
- Amary M.F., Bacsi K., Maggiani F. et al. *IDH1* and *IDH2* mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumors. *J Pathol* 2011;224(3):334–43. DOI: 10.1002/path.2913
- Vigorita V.J. Orthopaedic Pathology, Lippincott Williams and Wilkins, 2008. Pp. 421–422.
- Radhi J.M., Loewy J. Dedifferentiated chondrosarcoma with features of telangiectatic osteosarcoma. *Pathology* 1999;31(4):428–30. DOI: 10.1080/003130299104873
- Cross W., Lyskjær I., Leslyes T. et al. A genetic model for central chondrosarcoma evolution correlates with patient outcome. *Genome Med* 2022;14(1):99. DOI: 10.1186/s13073-022-01084-0
- Zhu G.G., Nafa K., Agaram N. et al. Genomic profiling identifies association of *IDH1/IDH2* mutation with longer relapse-free and metastasis-free survival in high-grade chondrosarcoma. *Clin Cancer Res* 2020;26(2):419–27. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4212
- Staals E.L., Bacchini P., Bertoni F. Dedifferentiated central chondrosarcoma. *Cancer* 2006;106(12):2682–91. DOI: 10.1002/cncr.21936
- Yan H., Parsons D.W., Jin G. et al. *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:765–73. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710
- Richert I., Gomez-Bouchet A., Du Bouexic De Pinieux G. et al. The immune landscape of chondrosarcoma – potential for therapeutic targeting of CSFR1+ macrophages. *Elsevier J Bone Oncol* 2019;20:100271. DOI: 10.1016/j.jbo.2019.100271
- Aigner T., Unni K.K. Is dedifferentiated chondrosarcoma a 'de-differentiated' chondrosarcoma? *J Pathol* 1999;189(4):445–7. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199912)189:4<445::AID-PATH468>3.0.CO;2-M
- Bridge J.A., DeBoer J., Travis J. et al. Simultaneous interphase cytogenetic analysis and fluorescence immunophenotyping of dedifferentiated chondrosarcoma. Implications for histopathogenesis. *Am J Pathol* 1994;144(2):215–20.
- Sakamoto A., Oda Y., Adachi T. et al. H-ras oncogene mutation in dedifferentiated chondrosarcoma: polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *Mod Pathol* 2001;14(4):343–9. DOI: 10.1038/modpathol.3880313
- O'Malley D.P., Opheim K.E., Barry T.S. et al. Chromosomal changes in a dedifferentiated chondrosarcoma: a case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;124(2):105–11. DOI: 10.1016/s0165-4608(00)00335-6
- Dickey I.D., Rose P.S., Fuchs B. et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(11):2412–8.
- Nota S.P.F.T., Al-Sukaini A., Patel S.S. et al. HLA, and Immune Checkpoint Expression in Conventional High-Grade and Dedifferentiated Chondrosarcoma and Poor Clinical Course of the Disease. *Front Oncol* 2021;11:598001. DOI: 10.3389/fonc.2021.598001

18. Huvos G.H. Bone tumors diagnosis, treatment and prognosis. 3rd ed. Philadelphia: WB, Saunders, 1995.
19. Wold L.E., Unni K.K., Sim F.H. et al. Atlas of orthopedic pathology. 3rd edn. Saunders, 2008. Pp. 313–318.
20. Huvos A.G. Surgical pathology of bone sarcomas. World J Surg 1988;12(3):284–98. DOI: 10.1007/BF01655660
21. Pring M.E., Weber K.L., Unni K.K., Sim F.H. Chondrosarcoma of the pel-vis. A review of sixty-four cases. J Bone Joint Surg Am 2001;83(11):1630–42.
22. Lucas C.G., Grenert J.P., Horvai A. Targeted next-generation sequencing identifies molecular and genetic events in dedifferentiated chondrosarcoma. Arch Pathol Lab Med 2021;145(8):1009–17. DOI: 10.5858/arpa.2020-0379-OA

Вклад авторов

Е.В. Козлова: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
 И.В. Булычева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
 А.В. Федорова: сбор и обработка материала, редактирование;
 Е.А. Сушенцов: статистическая обработка данных;
 О.В. Ковалева, Н.Е. Кушлинский: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование.

Authors' contribution

E.V. Kozlova: collection and processing of material, article writing;
 I.V. Bulycheva: development of the concept and design of the study, collection and processing of the material, article writing;
 A.V. Fedorova: collection and processing of material, editing;
 E.A. Sushentsov: statistical data processing;
 O.V. Kovaleva, N.E. Kushlinskii: development of the concept and design of the study, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Булычева / I.V. Bulycheva: <https://orcid.org/0000-0001-7592-4249>
 А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-4516-3255>
 Е.А. Сушенцов / E.A. Sushentsov: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>
 О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>
 Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все 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 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

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

Статья поступила: 20.12.2022. **Принята к публикации:** 02.02.2023.
Article submitted: 20.12.2022. **Accepted for publication:** 02.02.2023.