

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКОЙ ГРУППЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ САРКОМ

РЕКОМЕНДОВАН ВАК МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИЙ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

Председатель редакционного совета

акад. РАН М.Д. Алиев

Главный редактор

проф. В.А. Горбунова

Научный редактор

д.м.н. А.А. Феденко

Заместители главного редактора

к.м.н. Б.Ю. Бохян, к.м.н. Е.А. Сушенцов

Ответственный секретарь

к.м.н. Д.И. Софронов

Редакционная коллегия

д.м.н. Г.И. Гафтон (С.-Петербург)	М.Ю. Щупак (Москва)
д.м.н. А.К. Аллавердиев (Москва)	к.м.н. А.А. Курильчик (Обнинск)
к.м.н. О.А. Анурова (Москва)	к.м.н. Г.А. Серикбаев (Алматы)
д.м.н. О.П. Близнюков (Москва)	к.м.н. А.С. Неред (Москва)
д.м.н. И.В. Булычева (Москва)	к.м.н. Д.В. Нисиченко (Москва)
д.м.н. М.Б. Долгушин (Москва)	д.м.н. Д.Ш. Полатова (Ташкент)
к.м.н. А.З. Дзампаев (Москва)	к.м.н. И.Р. Сафин (Казань)
проф. Э.Р. Мусаев (Москва)	проф. В.А. Соболевский (Москва)
к.м.н. Я.А. Щипахина (Москва)	д.м.н. В.А. Соколовский (Москва)
д.м.н. Л.Г. Жукова (Москва)	к.м.н. Д.Л. Строяковский (Москва)
к.м.н. А.В. Назаренко (Москва)	проф. В.В. Тепляков (Москва)
А.Б. Кожевников (Иркутск)	проф. С.А. Тюлядин (Москва)
к.м.н. А.А. Жеравин (Новосибирск)	проф. Т.К. Харатишвили (Москва)
к.м.н. В.В. Егоренков (С.-Петербург)	к.м.н. А.В. Богоутдинова (Томск)
к.м.н. А.А. Бабалаев (Бишкек)	

Редакционный совет

Д.А. Алиев (Азербайджан)	А.Н. Махсон (Москва)
А.Т. Амирасланов (Азербайджан)	В.М. Моисеенко (С.-Петербург)
С.Х. Атаев (Туркмения)	И.В. Поддубная (Москва)
Ю.М. Богдаев (Минск)	В.Г. Поляков (Москва)
А.М. Галстян (Армения)	Б.Б. Султангазиева (Киргизия)
Г.И. Гафтон (С.-Петербург)	Ю.Н. Соловьев (Москва)
М.А. Гафур-Ахунов (Узбекистан)	Р.Ш. Хасанов (Казань)
М.М. Давыдов (Москва)	Е.Ц. Чойнзонов (Томск)
В.В. Дворниченко (Иркутск)	Ю.В. Шишкин (Москва)
А.Г. Дедков (Украина)	А.М. Гарин (Москва)
Л.В. Демидов (Москва)	А.Н. Махсон (Москва)
Д.З. Закирходжаев (Таджикистан)	И.Б. Зборовская (Москва)
Н.Е. Кушлинский (Москва)	З.Г. Кадагидзе (Москва)
А.Ф. Лазарев (Барнаул)	Д. Р. Кайдарова (Казахстан)
А.М. Беляев (С.-Петербург)	М.Н. Тиллайшайхов (Узбекистан)
Г.М. Манихас (С.-Петербург)	М.Р. Личиницер (Москва)

Содержание

■ От редакции

А.А. Конев, А.А. Феденко

Выбор терапии второй линии больных диссеминированными саркомами мягких тканей 3

■ Саркомы костей

Э.Р. Мусаев, Д.И. Софронов, Е.А. Сушенцов, Н.С. Бабкин, А.В. Федорова, С.А. Щипахин

Вторичная хондросаркома таза. Клинический пример и обзор литературы 17

И.В. Булычева, А.В. Федорова, Н.В. Кочергина, А.С. Неред, Я.А. Щипахина, А.Б. Блудов, Э.Р. Мусаев

Синовиальный хондроматоз позвоночника. Клиническое наблюдение. Обзор литературы 23

■ Саркомы мягких тканей

Г.А. Серикбаев, Д.А. Тулеуова, А.К. Курманалиев, К.М. Орманов

Первый опыт применения электрохимиотерапии в лечении поверхностных метастазов злокачественной меланомы 28

А.А. Бабалаев, А.Т. Алымкулов, Т.А. Абдылдаев, Р.В. Решетин, У.А. Тургунбаев, Д.К. Айдаралиева

Применение высокодозного ифосфамида в комбинированном лечении сарком мягких тканей (Первый опыт в Национальном центре онкологии и гематологии г. Бишкек) 34

■ Реконструктивная хирургия

В.А. Соболевский, М.М. Давыдов, Э.П. Межецкий, Р.М. Доколин

Клинический случай лечения больного с рецидивом хондросаркомы I ребра 38

■ Кунсткамера

Б.Б. Ахмедов, М.М. Давыдов, М.А. Ибраев, И.А. Дадыев

Возможности хирургического лечения при метастазах мезенхимальной хондросаркомы в легком. Клиническое наблюдение 43

■ Хроника научной жизни

Накен Касиевич Касиев (к 70-летию со дня рождения) 46

Конгрессы, конференции, форумы 49

Библиография 50

■ Для авторов

Требования к оформлению рукописей 54

Учредители

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

Восточно-Европейская Группа
по Изучению Сарком

Издательство ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

САРКОМЫ

КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Зарегистрирован в Министерстве
Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций

Регистрационный номер
ПИ № ФС 77–37915 от 03.012.2009

Выходит 4 раза в год

Все материалы издания подлежат обязательному
рецензированию ведущими российскими
специалистами

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов

Использование материалов журнала допускается
только по согласованию с редакцией

При перепечатке материалов ссылка на журнал
обязательна

Издательство ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Генеральный директор
Екатерина Родникова

Художественно-технический редактор
Лидия Вязьмина

Литературный редактор
Мария Козлова

Отдел реализации и подписки
Ольга Пентюхова

Отдел рекламы:
Тел. +7 (977) 469-24-40
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Отдел реализации и подписки:
Тел. +7 (977) 469-24-40
Эл. почта: farmarus@com2com.ru

Адрес редакции:
117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, помещение 6
Эл. почта: pharmpr@com2com.ru

© ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

© Восточно-Европейская Группа
по Изучению Сарком

© ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»

Подписка на 1-е полугодие 2018 г.

Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс – 13157

Отпечатано в типографии

ООО «КОНТРАСТ»
108817, г. Москва, ул. Омская, д. 19, пом. 260, ком. 8

Тираж 4500 экз.
Цена свободная

Contents

■ Editorial

Konev A.A., Fedenko A.A.

The choice of second-line therapy for patients with advanced soft tissue sarcomas..... 3

■ Bone Tumors

Musaev E.R., Sofronov D.I., Sushentsov E.A., Babkin N.S., Fedorova A.V., Shipakhin S.A.

Secondary chondrosarcoma of pelvis. Case report and review of literature 17

Boulytcheva I.V., Fedorova A.V., Kochergina N.V., Nered A.S., Shchipakhina Y.A., Bludov A.B., Musaev E.R.

Synovial chondromatosis of the spine. Case report. Literature review..... 23

■ Soft tissue sarcomas

Serikbaev G.A., Tuleuova D.A., Kurmanaliyev A.K., Ormanov K.M.

The first experience of electrochemotherapy in the treatment of patients with melanoma of the skin superficial metastasis 28

Babalaev A.A., Alymkulov A.T., Abdylbaev T.A., Reshetin R.V., Turgunbaev U.A., Aydaralyeva D.K.

The use of high-dose ifosfamide in the combined treatment of soft tissue sarcomas (First experience in the National center of oncology and hematology in Bishkek) 34

■ Rehabilitation

Sobolevsky V.A., Davidov M.M., Mezhetkiy E.P., Dokolin R.M.

Surgical treatment of the first rib recurrent chondrosarcoma. Clinical case report 38

■ Rear clinical cases

Akhmedov B.B., Davydov M.M., Ibraev M.A., Dadyev I.A.

The possibility of surgical treatment of metastatic mesenchymal chondrosarcoma of the lung. Case report 43

■ Chronicles

Naken Kasievich Kasiev. 70th anniversary 46

Congresses, Conferences 49

Bibliografiya 50

■ For Authors

Instructions for Authors 54

УДК 616-006.6

ВЫБОР ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Конев, А.А. Феденко

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: саркома мягких тканей, химиотерапия, таргетная терапия, пазопаниб, гемцитабин, доцетаксел, трабектедин

Системное лечение пациентов с диссеминированными саркомами мягких тканей (СМТ) может включать цитотоксическую химиотерапию и/или таргетную терапию. Несмотря на более благоприятный профиль токсичности таргетных препаратов по сравнению с цитостатической терапией, применение химиотерапии, как правило, демонстрирует более высокие результаты. В настоящее время разные морфологические типы СМТ требуют разной терапии. Необходимость проведения 2-й и более линий терапии при СМТ не вызывает сомнений, однако в настоящее время не разработано четких алгоритмов лечения.

Цель работы. Оценить и сравнить эффективность трабектедина, пазопаниба и комбинации гемцитабина с доцетакселом во 2-й линии лечения больных СМТ.

Материалы и методы. В исследование включены 106 пациентов с различными подтипами СМТ, выделены три группы лечения: 1-я группа пациентов (n=43) получала терапию трабектедином в дозе 1,5 мг/м² в виде 24-часовой непрерывной внутривенной инфузии каждые 3 нед; 2-я группа пациентов (n=37) получала пазопаниб в дозе 800 мг внутрь 1 раз в сутки непрерывно; 3-я группа пациентов (n=26) получала комбинацию гемцитабина и доцетаксела (GemTax): гемцитабин в дозе 900 мг/м² в/в 1,5-часовая инфузия в 1-й и 8-й дни, доцетаксел в дозе 100 мг/м² в/в в 8-й день каждые 3 нед с поддержкой КСФ. Оценка эффекта лечения производилась по критериям RECIST 1.1. Оценка токсичности лечения проводилась по критериям NCCN CTC AE версии 4.03.

Результаты. Эффективность комбинации гемцитабина и доцетаксела оценена у 26 больных: полная ремиссия — 1 (3,8%) пациент, частичная ремиссия — 6 (23,1%) пациентов, стабилизация процесса — 13 (50%) пациентов, прогрессирование — 6 (23,1%) пациентов. Таким образом, контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) составил 76,9%. Медиана времени без прогрессирования составила 6,7 мес. Медиана общей выживаемости пациентов — 15,4 мес.

Эффективность пазопаниба оценена у 37 больных: полная ремиссия — не отмечено (0%), частичная ремиссия — 4 (10,8%) пациента, стабилизация процесса — 27 (73%) пациентов, прогрессирование — 6 (16,2%) пациентов. Таким образом, контроль роста опухоли составил 83,8%. Медиана времени без прогрессирования составила 7 мес. Медиана общей выживаемости пациентов — 14,5 мес.

Эффективность трабектедина оценена у 43 больных: полная ремиссия — не отмечено (0%), частичная ремиссия — 4 (9,3%) пациента, стабилизация процесса — 21 (48,8%) пациент, прогрессирование — 18 (41,9%) пациентов. Таким образом, контроль роста опухоли составил 58,1%. Медиана времени без прогрессирования составила 2,3 мес. Медиана общей выживаемости пациентов — 10,3 мес.

Профиль токсичности не отличался от мировых опубликованных данных.

Выводы. При сравнении режимов химиотерапии мы получили следующие данные: при лейомиосаркомах, ангиосаркомах применение высокодозной химиотерапии GemTax в качестве 2-й линии показывает наибольшие показатели МВБП: 10 и 8,2 мес соответственно, МОВ пациентов составила 14,7 и 15,3 мес соответственно. При синовиальных саркомах применение пазопаниба показало наиболее длительную МВБП, равную 14 мес. МОВ составила 15,5 мес, поэтому в качестве 2-й линии наиболее предпочтительно применение данного режима. При липосаркомах применение трабектедина во 2-ю линию показывает наилучшие результаты: МВБП составила 2,1 мес, МОВ — 8,3 мес. При нечувствительных и слабочувствительных подтипах СМТ пазопаниб показывает высокие показатели МВБП и МОВ, поэтому применение пазопаниба возможно как во 2-ю линию терапии, а также в 1-ю линию лечения для химиорезистентных подтипов диссеминированных СМТ.

Адрес для корреспонденции

Конев А.А.

E-mail: konev@eesg.ru

Саркомы мягких тканей (СМТ) — сравнительно редкая группа злокачественных опухолей. В России ежегодно регистрируется более 3500 тыс. новых случаев, что составляет около 0,6% всех злокачественных новообразований [1]. Заболеваемость составляет 2,4 случая на 100 000 населения, прирост показателя заболеваемости — более 4% за последнее десятилетие. При этом у 57% пациентов СМТ диагностируют в локализованной стадии (I–II стадии), 17% больных составляют пациенты с СМТ III стадии, и около 15,5% пациентов составляют больные с запущенной формой СМТ (IV стадия) [2]. Ежегодно, по сведениям отечественной статистики, от данного заболевания умирают около 3200 человек [1], показатель летальности на первом году наблюдения за пациентами с СМТ составляет около 20% [2].

Показатель 5-летней общей выживаемости пациентов с СМТ различных стадий (вне зависимости от гистологического подтипа опухоли) составляет 64% [3]. По данным Американского объединенного комитета по раку и Международного противоракового союза (American Joint Committee on Cancer и International Union Against Cancer), показатель 5-летней выживаемости пациентов при I стадии СМТ достигает 99%, при II и III стадиях — 82 и 52% соответственно, при IV стадии не превышает 10% [4].

Актуальной проблемой лекарственной терапии СМТ является ее низкая эффективность. Попытки преодоления этой проблемы проводятся по нескольким направлениям: применение комбинированных режимов вместо монокимиотерапии, применение модификаций дозовой интенсивности режимов, пролонгация периода лечения, поиск новых препаратов, «гистологически-направленная» терапия.

Гемцитабин и доцетаксел в лечении сарком мягких тканей

Гемцитабин — противоопухолевый лекарственный препарат из группы аналогов пиримидина (антиметаболит), подавляющий синтез ДНК в фазах S и G1/S клеточного цикла. Доцетаксел — противоопухолевый препарат растительного происхождения, повреждающий микротубулярную сеть на стадии митоза и в интерфазе. Активность монотерапии доцетакселом в отношении СМТ достигает 17% [5], гемцитабина — 18% [6].

В рандомизированном исследовании II фазы по сравнению комбинации GemTax (гемцитабин в дозе 900 мг/м² 90-минутная внутривенная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксел 100 мг/м² 60-минутная внутривенная инфузия в 8-й день каждые 3 нед) и монотерапии гемцитабином (в дозе 1200 мг/м² 120-минутная внутривенная инфузия в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед) у пациентов с диссеминированной СМТ (n=122) было продемонстрировано преимущество комбинированного режима [7]. ЧОО составила 14%

в группе GemTax и 8% в группе гемцитабина, МВБП и МОВ составили 3 и 11,5 мес в группе монотерапии и 6,2 и 17,9 мес в группе GemTax. Следует отметить довольно высокую гематологическую токсичность лечения: анемия 3-й степени выявлена у 13% пациентов в группе гемцитабина и у 7% пациентов в группе GemTax, тромбоцитопения 3–4-й степени — у 35 и 40% пациентов соответственно, фебрильная нейтропения — у 7 и 5% пациентов соответственно (несмотря на профилактическое введение Г-КСФ). Негематологическая токсичность лечения в группе гемцитабина не превышала 8%, в группе GemTax была зарегистрирована у 23% пациентов. Подгрупповой анализ выявил наиболее высокую активность препаратов при лейомиосаркоме, злокачественной фиброзной гистиоцитоме.

В 2012 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования по оценке эффективности и токсичности комбинации гемцитабина в дозе 900 мг/м² 90-минутная инфузия в 1-й и 8-й дни и доцетаксела в дозе 75 мг/м² 60-минутная инфузия в 8-й день 21-дневного цикла в качестве 2-й линии химиотерапии у пациентов с различными СМТ (n=64) [8]. Гистологические подтипы: у 14 пациентов — лейомиосаркома, у 30 пациентов — недифференцированная саркома, у 20 пациентов — другие подтипы. ЧОО составила 20,3% (у 2 пациентов — полный ответ, у 11 — частичная регрессия), стабилизация заболевания была отмечена у 32,8% пациентов, таким образом, контроль роста опухоли достиг 53,1%. При медиане наблюдения 21 мес показатели МВБП и МОВ составили 4,8 мес (95% ДИ 3,6–6) и 18 мес (95% ДИ 12,1–23,9).

В 2015 г. были опубликованы результаты исследования II фазы Seddon и соавт. по оценке эффективности комбинации гемцитабина в дозе 900 мг/м² в 1-й и 8-й дни и доцетаксела в дозе 100 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед с поддерживающей терапией Г-КСФ с 9-го по 15-й дни у пациенток (n=44) с лейомиосаркомой матки (54,5%) и лейомиосаркомой других локализаций (45,5%). ЧОО составила 25% (33% в подгруппе лейомиосарком матки), контроль роста опухоли достиг 61,4% (62,3% в группе лейомиосарком матки). Медиана наблюдения составила 41 мес, МВБП — 7,1 мес, МОВ — 17,9 мес [9].

Трабектедин в лечении сарком мягких тканей

Трабектедин — лекарственный препарат растительного происхождения из группы алкилирующих агентов. Его молекула включает три тетрагидроизохиноловых кольца и образует ковалентные связи в малой бороздке ДНК, вследствие чего спираль ДНК изгибается в сторону большой бороздки, запускается каскад процессов, влияющих на факторы транскрипции ДНК, белки, связывающиеся с ДНК, и механизмы репарации ДНК. В результате это приводит к нарушению клеточного цикла [10].

В исследовании II фазы (Le Cesne A. и соавт.) трабектедин в дозе 1,5 мг/м² в качестве 24-часовой инфузии получили пациенты с нерезектабельной/диссеминированной СМТ (n=104) после прогрессирования на стандартной химиотерапии [11]. Гистологические подтипы СМТ у пациентов, принявших участие в исследовании: 41% — лейомиосаркома, 17,3% — синовиальная саркома, 9,6% — липосаркома и 32,1% — другие подтипы СМТ (исключая ГИСТ). Оценку эффекта лечения проводили по критериям ВОЗ. Медиана наблюдения за пациентами составила 34 мес. ЧОО достигла 8,1% (частичный ответ был зарегистрирован у пациентов с лейомиосаркомой (56%), синовиальной саркомой (61%), липосаркомой (40%) и ЗФГ (83%)), при этом медиана длительности объективного ответа составила 352 дня! Стабилизация процесса была отмечена у 40,5% пациентов, при этом у 26% больных — на протяжении более 6 мес. Медиана времени до прогрессирования достигла 105 дней (95% ДИ 75–124). Показатели 3-, 6- и 12-месячной ВБП составили 52; 29 и 17% соответственно. МОВ составила 9,2 мес (95% ДИ 7,9–12,3). Показатель 1-летней ОВ достиг 42%. Токсичность 3–4-й степени была представлена как гематологической, так и негематологической: нейтропения осложнила лечение 52,5% пациентов (9,1% фебрильная), тромбоцитопения — 19,2%, анемия — 16,1%, повышение печеночных трансаминаз — 35–44%, гипербилирубинемия 2-й степени и более — 18,2%, эметогенная токсичность не превышала 10%.

Поскольку трабектедин продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с липо- и лейомиосаркомами, в рандомизированном исследовании II фазы STS-201 приняли участие больные с данными гистологическими подтипами (n=270), у которых было зарегистрировано прогрессирование после 1-й линии химиотерапии с антрациклинами и ифосфамидом [12]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы лечения: трабектедин в дозе 1,5 мг/м² 24-часовая инфузия каждые 3 нед либо в дозе 0,58 мг/м² 3-часовая инфузия в еженедельном режиме. Оценку эффекта лечения проводили по критериям RECIST. ЧОО составила 5,6% в группе 3-недельного режима и 1,6% в группе еженедельного лечения, при этом контроль роста опухоли достиг 50,5 и 32,4% соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 3,7 мес в группе 3-недельного режима и 2,3 мес в группе еженедельного лечения (HR 0,734, 95% ДИ 0,554–0,974, p=0,0302), что оказалось независимым прогностическим фактором при проведении многофакторного анализа (HR 0,68, 95% ДИ 0,495–0,935, p=0,0174). МВБП составили 3,3 и 2,3 мес (HR 0,775, 95% ДИ 0,574–0,992, p=0,0418), МОВ — 13,9 и 11,8 мес (HR 0,843, 95% ДИ 0,635–1,09, p=0,192) в группе 3-недельного и еженедельного режимов

лечения соответственно. Негематологическая токсичность 3–4-й степени осложнила лечение 5% пациентов, нейтропения 4-й степени наиболее часто отмечена в группе 3-недельного режима — 21% (2% в группе еженедельного лечения), как и повышение печеночных трансаминаз 3–4-й степени — 32–45 и 3–9% соответственно. Частота анемии и тромбоцитопении 3–4-й степени не превышала 10%.

По результатам данного исследования трабектедин был утвержден по ускоренной схеме Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения взрослых пациентов с СМТ после неэффективности антрациклинов и/или ифосфамида [13]. При этом Американское управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) отказало в регистрации препарата в США по результатам исследования II фазы и рекомендовало проведение III фазы.

В 2016 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности трабектедина в сравнении с дакарбазином у пациентов с метастатической лейомиосаркомой или липосаркомой после прогрессирования на химиотерапии [14]. Пациенты (n=518) были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы лечения: трабектедин в дозе 1,5 мг/м² 24-часовая внутривенная инфузия либо дакарбазин 1 г/м² 0,3–2-часовая внутривенная инфузия каждые 3 нед. В данном исследовании было продемонстрировано снижение риска прогрессирования и смерти на 45% в группе трабектедина по сравнению с дакарбазином (HR 0,55, 95% ДИ 0,44–0,7, p<0,001). МВБП составили 4,2 и 1,5 мес соответственно, показатели 3- и 6-месячной ВБП достигли 56 и 37% в группе трабектедина и 34 и 14% в группе дакарбазина соответственно. ЧОО в группе трабектедина оказалась 9,9%, медиана продолжительности — 6,5 мес. В группе дакарбазина данные показатели составили 6,9% и 4,2 мес соответственно. Стабилизация заболевания была зарегистрирована у 51% пациентов в группе трабектедина и у 35% — в группе дакарбазина, длительность стабилизации составила 6 и 4,2 мес соответственно, p<0,001. Промежуточный анализ не продемонстрировал достоверного преимущества трабектедина по сравнению с дакарбазином в отношении увеличения выживаемости пациенток (МОВ составили 12,4 и 12,9 мес соответственно, HR 0,87, p=0,37).

В данном исследовании был проведен подгрупповой анализ пациенток с лейомиосаркомой матки (n=232), который также не выявил достоверного увеличения МОВ в группе трабектедина (13,4 и 12,9 мес, HR=0,89, p=0,51), тем не менее было достигнуто достоверное увеличение МВБП в группе трабектедина (4 и 1,5 мес, HR=0,57, p=0,001). Также несмотря на отсутствие статистически значимого

преимущества в ЧОО (11 и 9%, $p=0,82$), в группе трабектедина контроль роста опухоли регистрировался достоверно чаще по сравнению с дакарбазином (31 и 18% соответственно, $p=0,05$) [15].

На основании данных исследования III фазы трабектедин получил одобрение FDA в лечении пациентов с нерезектабельной или метастатической липосаркомой и лейомиосаркомой, ранее прошедших лечение антрациклинами.

Необходимо отметить благоприятный профиль безопасности препарата. Гематологическая токсичность лечения была представлена нейтропенией 4-й степени (16%), тромбоцитопенией 4-й степени (9%), анемией 3-й степени (14%). Негематологическая токсичность лечения включала тошноту/рвоту 3-й степени (5%), общую слабость 3-й степени (6%), транзиторное повышение печеночных трансаминаз (12–25%) [14]. Побочные эффекты лечения не были кумулятивными, носили преходящий и управляемый характер. Важным моментом анализа токсичности явилось заключение о целесообразности использования дексаметазона для улучшения переносимости трабектедина: уменьшения подъема печеночных ферментов (АЛТ и АСТ), а также нейтропении и анемии [16].

Рабдомиолиз — синдром, развивающийся вследствие повреждения скелетной мышцы, при котором в крови появляется свободный миоглобин (миоглобинемия). Миоглобин крови фильтруется клубочками почек и появляется в моче (миоглобинурия), что может привести к развитию ОПН. Подобные случаи описаны в литературе при терапии трабектедином и с частотой встречаемости менее 1% пациентов.

В 2017 г. были опубликованы результаты проспективного неинтервенционного исследования IV фазы по оценке эффективности трабектедина в лечении пациентов с СМТ в Европе [17]. Пациенты ($n=218$) с Л-саркомами (65,6%) и другими гистологическими подтипами, которым было ранее проведено лечение антрациклинами и/или ифосфамидом (83,9%), по поводу прогрессирования заболевания получили лечение трабектедином в стандартном режиме. МВБП составила 5,9 мес, показатели 3- и 6-месячной ВБП — 70 и 49% соответственно. ЧОО достигла 26,6%, контроль роста опухоли — 65,6%. МОВ составила 21,3 мес.

Таким образом, трабектедин представляет собой перспективный лекарственный препарат в лечении пациентов с СМТ, в особенности липосарком и лейомиосарком.

Пазопаниб в лечении сарком мягких тканей

Пазопаниб — лекарственный препарат из группы мультитирозинкиназных ингибиторов ангиогенеза, нацеленный на рецепторы VEGFR-1, -2 и -3 и рецептор PDGFR-А и -В и с-Kit [18]. Противоопухолевый эффект препарата обусловлен ингибированием опухолевого неоангиогенеза.

В клиническом исследовании I фазы пазопаниб изучался у пациентов ($n=63$) с различными диссеминированными опухолями, резистентными к стандартной терапии, включая 9 пациентов с саркомами. Несмотря на отсутствие объективных ответов в группе сарком, у четырех пациентов отмечалась длительная стабилизация заболевания при лечении пазопанибом в дозе 800 мг/сут ежедневно (хондросаркома — 7,6 и 19,8 мес, ГИСТ — 15,8 мес, лейомиосаркома — 9 мес) [19]. Полученные результаты позволили продолжить изучение активности пазопаниба у пациентов с саркомами.

В исследовании II фазы EORTC-62043 пациентам с диссеминированными СМТ ($n=142$), получившим в анамнезе не более 2 линий химиотерапии в адъювантном или лечебном режиме, проводили лечение пазопанибом в дозе 800 мг/сут ежедневно. В зависимости от гистологического подтипа опухоли больные были разделены на 4 подгруппы: липосаркомы ($n=19$), синовиальные саркомы ($n=38$), лейомиосаркомы ($n=42$) и другие подтипы ($n=43$), включающие злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, рабдомиосаркомы, сосудистые опухоли, злокачественную солитарную фиброзную опухоль/гемангиоперицитому и недифференцированные саркомы. Исключение составили следующие гистологические подтипы: саркомы семейства Юинга, остеосаркомы, эмбриональные рабдомиосаркомы, хондросаркомы, ГИСТ, дерматофибросаркомы протуберанс и воспалительная миофибробластная опухоль. Показатель 12-недельной ВБП в группе липосарком достиг 26%, синовиальных сарком — 49%, лейомиосарком — 44% и в группе других СМТ — 39%. Медиана наблюдения составила 677 дней, при этом было зарегистрировано 9 частичных ответов (1 пациент с лейомиосаркомой, 5 — с синовиальными саркомами и 3 — с недифференцированными саркомами). МВБП для пациентов в группе липосарком составила 80 дней (95% ДИ 62–113), в группе лейомиосарком — 91 день (95% ДИ 84–168), в группе синовиальных сарком — 161 день (95% ДИ 80–193) и в группе других СМТ — 91 день (95% ДИ 84–172). МОВ составила 197 дней (95% ДИ 128–610), 354 дня (95% ДИ 318–544), 310 дней (95% ДИ 230–405) и 299 дней (95% ДИ 245–671) соответственно. Профиль токсичности оказался благоприятным: 3–4-я степень встречалась у единичных пациентов и в основном была представлена гипербилирубинемией (6,3%), гипертензией (7,7%), слабостью (7,7%). Таким образом, пазопаниб позволяет достичь длительного периода стабилизации заболевания у пациентов с лейомиосаркомами, синовиальными саркомами и другими типами СМТ [20].

В рандомизированном исследовании III фазы PALETTE пациенты с диссеминированной СМТ ($n=369$) после прогрессирования на стандартном

лечении получали пазопаниб в дозе 800 мг/сут ежедневно (n=246) либо плацебо (n=123). В исследование не были включены гистологические подтипы, указанные во II фазе, и липосаркомы; 43% рандомизированных больных составили пациенты с лейомиосаркомой, 10% — с синовиальной саркомой и 47% — с другими подтипами. Было выявлено достоверное увеличение МВБП в группе пазопаниба по сравнению с группой плацебо (4,6 мес (95% ДИ 3,7–4,8) и 1,6 мес (95% ДИ 0,9–1,8) соответственно, HR 0,31, 95% ДИ 0,24–0,4, $p<0,0001$). Тем не менее статистически значимого преимущества в МОВ достигнуто не было (12,5 мес (95% ДИ 10,6–14,8) и 10,7 мес (95% ДИ 8,7–12,8) соответственно, HR 0,86, 95% ДИ 0,67–1,11, $p=0,25$). ЧОО оказалась низкой: 6% в группе пазопаниба и 0% в группе плацебо. Однако контроль роста опухоли в группе пазопаниба практически вдвое превысил данный показатель в группе плацебо (73% против 38% соответственно). Факторами неблагоприятного прогноза в отношении ВБП оказались ECOG-1 ($p=0,03$), 2 и более предшествующие линии ПХТ ($p=0,04$), Grade3 ($p=0,004$). Токсичность 3–4-й степени в группе пазопаниба осложнила лечение у единичных больных: 14% слабость, 5% диарея, 7% гипертензия [21]. Однако отсутствие статистически значимых различий качества жизни в группе терапии пазопанибом и в группе плацебо говорит о благоприятном профиле токсичности [22].

Положительные результаты данного исследования позволили FDA утвердить пазопаниб для лечения диссеминированных СМТ при прогрессировании после по крайней мере одной линии химиотерапии за исключением GIST и липосарком.

В литературе описаны клинические случаи эффективности пазопаниба у пациентов с другими саркомами (ангиосаркома перикарда, эпителиоидная саркома, ГИСТ, хондросаркома) [19, 23]. Голландскими учеными в течение 8 лет проведено лечение пазопанибом пациента с эпителиальной гемангиоэндотелиомой со стабилизацией метастатического поражения печени и легких [24].

Таким образом, системное лечение пациентов с диссеминированными СМТ может включать цитотоксическую химиотерапию и/или таргетную терапию. Несмотря на то что назначение таргетных препаратов с более благоприятным профилем токсичности, чем у цитостатических препаратов, является более привлекательным, применение ци-

тотоксической терапии, как правило, демонстрирует более высокие результаты. В настоящее время разные морфологические типы СМТ требуют разной терапии. Необходимость проведения 2-й и более линий терапии при СМТ не вызывает сомнений, однако в настоящее время не разработано четких алгоритмов лечения.

Терапия 2-й линии больных диссеминированными саркомами мягких тканей.

Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Изучение эффективности и токсичности трабектедина у больных диссеминированными саркомами мягких тканей в качестве 2-й линии лечения

Характеристика больных, получавших терапию трабектедином

В исследовании трабектедина приняли участие 43 пациента с диссеминированными СМТ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2010–2014 гг. Все пациенты перед началом химиотерапии прошли необходимый объем морфологических и клиничко-рентгенологических исследований. Трабектедин применялся в дозе 1,5 мг/м² в виде 24-часовой непрерывной внутривенной инфузии каждые 3 нед на фоне антиэметической терапии (блокаторы 5-НТ₃-рецепторов) и обязательной премедикации глюкокортикостероидами (дексаметазон 20 мг в/м за 12 ч до инфузии, в/в непосредственно перед инфузией и в/м через 24 ч после инфузии). Лечение проводили до прогрессирования заболевания или появления тяжелых побочных явлений.

Эффективность химиотерапии трабектедином была оценена у 43 (100%) больных. Полных ремиссий за время лечения зарегистрировано не было, тем не менее у 4 (9,3%) пациентов был достигнут частичный ответ. Стабилизация была отмечена у 21 (48,8%) пациента, таким образом, контроль роста опухоли (частота полных и частичных регрессий, а также стабилизации) составил 58,1%.

Следует отметить, что лечение сопровождалось постепенным нарастанием эффекта: у одного пациента частичный ответ был зарегистрирован после 2 курсов, у одного пациента — после 4 курсов, у одного пациента — после 10 курсов и у одного пациента — после 16 курсов химиотерапии.

В табл. 1 представлены результаты эффективности трабектедина в зависимости от гистологического

Таблица 1. Эффективность лечения в группе трабектедина в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Гистологический тип	Абс. число пациентов (%)	ПР (%)	ЧО (%)	СБ (%)	КРО (%)	ПБ (%)
Лейомиосаркома	23 (53,5)	—	2 (8,7)	12 (52,2)	14 (60,9)	9 (39,1)
Синовиальная саркома	12 (27,9)	—	2 (16,6)	5 (41,7)	5 (58,3)	5 (41,7)
Липосаркома	8 (18,6)	—	—	4 (50)	4 (50)	4 (50)

подтипа опухоли. Во всех гистологических подтипах мы получили высокие значения контроля роста опухоли (КРО). При лейомиосаркомах, синовиальных саркомах и липосаркомах КРО составил 60,9; 58,3 и 50% соответственно.

Подгрупповой анализ эффективности лечения в зависимости от степени злокачественности опухоли выявил высокую частоту достижения контроля роста опухоли у пациентов с высокой ($n=22$) и умеренной ($n=20$) степенью злокачественности: 54,6 и 60% соответственно. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2. Эффективность лечения в группе трабектедина в зависимости от степени злокачественности опухоли

Степень злокачественности	Абс. число пациентов (%)	ПО (%)	ЧО (%)	СБ (%)	КРО (%)	ПБ (%)
G1	1 (2,3)	—	—	1 (100)	1 (100)	—
G2	20 (46,5)	—	2 (10)	10 (50)	12 (60)	8 (40)
G3	22 (51,2)	—	2 (9,1)	10 (45,5)	12 (54,6)	10 (45,4)

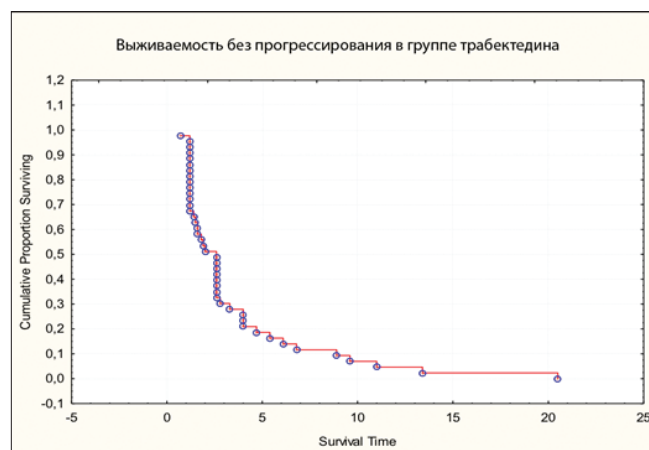


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов в группе трабектедина

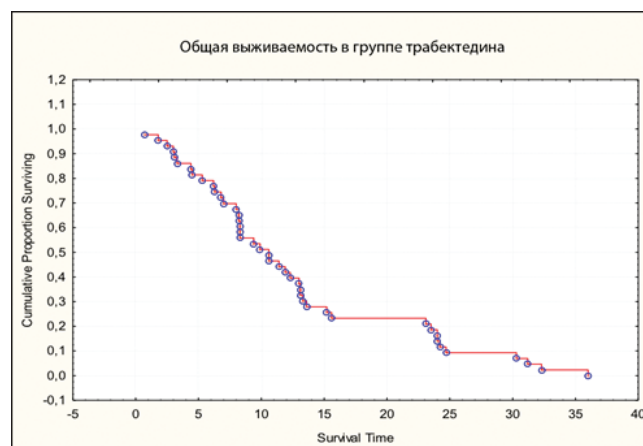


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в группе трабектедина

Таблица 3. Токсичность терапии трабектедином больных диссеминированными СМТ

Вид токсичности	Степень токсичности, абс. число больных (%)				
	0	1-я	2-я	3-я	4-я
Гематологическая					
Лейкопения	4 (9,3)	16 (37,2)	13 (30,2)	10 (23,3)	—
Нейтропения	3 (6,9)	14 (32,6)	11 (25,6)	9 (20,9)	6 (14,0)
Анемия	15 (34,9)	11 (25,6)	9 (20,9)	6 (14,0)	2 (4,7)
Тромбоцитопения	11 (25,6)	18 (41,9)	9 (20,9)	3 (6,9)	2 (4,7)
Негематологическая					
Тошнота	21 (48,8)	13 (30,2)	7 (16,3)	2 (4,7)	—
Рвота	18 (41,9)	18 (41,9)	6 (14,0)	1 (2,3)	—
Повышение сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ)	4 (9,3)	10 (23,3)	20 (46,5)	7 (16,3)	2 (4,7)
Повышение креатинкиназы	39 (90,7)	2 (4,7)	1 (2,3)	—	1 (2,3)
Общая слабость	11 (25,6)	21 (48,8)	8 (18,6)	3 (6,9)	—

Рабдомиолиз в нашем исследовании был отмечен у 3 (6,9%) пациентов, при этом у одного больного исход оказался фатальным, два пациента были переведены в отделение реанимации, где после комплекса интенсивной терапии, гемофильтрации состояние пациентов удалось стабилизировать с последующим полным купированием синдрома.

Изучение эффективности и токсичности схемы гемцитабин+доцетаксел (GemTax) у больных диссеминированными саркомами мягких тканей в качестве 2-й линии лечения

В исследовании комбинации «гемцитабин+доцетаксел» приняли участие 26 пациентов с диссеминированными СМТ, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2011 по 2016 г. Все пациенты перед началом химиотерапии прошли необходимый объем морфологических и клинико-рентгенологических исследований. Режим GemTax: гемцитабин в дозе 900 мг/м² в/в 1,5-часовая инфузия в 1-й и 8-й дни, доцетаксел в дозе 100 мг/м² в/в в 8-й день каждые 3 нед на фоне антиэметической терапии (блокаторы 5-НТ₃-рецепторов) и с обязательным назначением Г-КСФ препаратов с 9-го по 18-й дни для профилактики фебрильной нейтропении. С целью снижения частоты и тяжести реакций гиперчувствительности и задержки жидкости перед инфузией доцетаксела пациенты получали стандартную премедикацию и постмедикацию кортикостероидами (дексаметазон 8 мг в/м за 12 ч до инфузии, в/в непосредственно перед инфузией и в/м через 24 ч после инфузии).

Эффективность химиотерапии оценена у всех 26 больных. Полная ремиссия была зарегистрирована у 1 (3,8%) пациента, частичная ремиссия — у 6 (23,1%) пациентов, стабилизация процесса — у 13 (50%) больных, прогрессирование — у 6 (23,1%) больных. Таким образом, общая эффективность (полные и частичные ремиссии) составила 26,9%, КРО был достигнут у 76,9% больных.

Тем не менее следует отметить, что в подгруппе пациентов с ангиосаркомой (n=12) непосредственная эффективность данного режима составила 41,7%, КРО — 91,7%. Таким образом, комбинация GemTax оказалась наиболее высокоэффективной во 2-ю линию лечения при ангиосаркомах (табл. 4).

В подгруппах со средней (n=7) и высокой (n=18) степенью злокачественности КРО составил 71,4 и 77,7% соответственно. Таким образом, комбинация GemTax эффективна как при опухолях высокой степени злокачественности, так и при опухолях средней степени злокачественности (табл. 5).

Медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группе больных, получавших высокодозную химиотерапию по схеме GemTax, составила 15,4 мес (от 3 до 45,3 мес) и 6,7 мес (от 0,7 до 45,3 мес) соответственно (рис. 3, 4). Одногодичная общая выживаемость составила 67,2%.

Нежелательные явления

Токсичность комбинации гемцитабина и доцетаксела за время нашего исследования не отличалась от данных мировых исследований [14, 16] (табл. 6).

Таблица 4. Эффективность лечения в группе высокодозной химиотерапии по схеме GemTax в зависимости от гистологического подвида опухоли

Характеристика	Абс. число пациентов (%)	ПР (%)	ЧР (%)	СБ (%)	КРО (%)	ПБ (%)
Ангиосаркома	12 (46,3)	1 (8,3)	4 (33,4)	6 (50)	11 (91,7)	1 (3,8)
Лейомиосаркома	7 (26,9)	—	—	5 (71,4)	5 (71,4)	2 (28,6)
Фибросаркома	5 (19,2)	—	1 (20)	2(40)	3 (60)	2 (40)
Синовиальная саркома	1 (3,8)	—	1 (100)	—	1 (100)	—
Липосаркома	1 (3,8)	—	—	—	—	1 (100)

Таблица 5. Эффективность лечения в группе высокодозной химиотерапии по схеме GemTax в зависимости от степени злокачественности опухоли

Характеристика	Абс. число пациентов (%)	ПР (%)	ЧР (%)	СБ (%)	КРО (%)	ПБ (%)
G2	7 (26,9)	—	2 (28,6)	3 (42,8)	11 (71,4)	2 (28,6)
G3	18 (69,2)	1 (5,5)	3 (16,5)	10 (55)	14 (77)	4 (22)
Неклассифицируемая	1 (3,8)	—	—	1 (100)	3 (100)	—

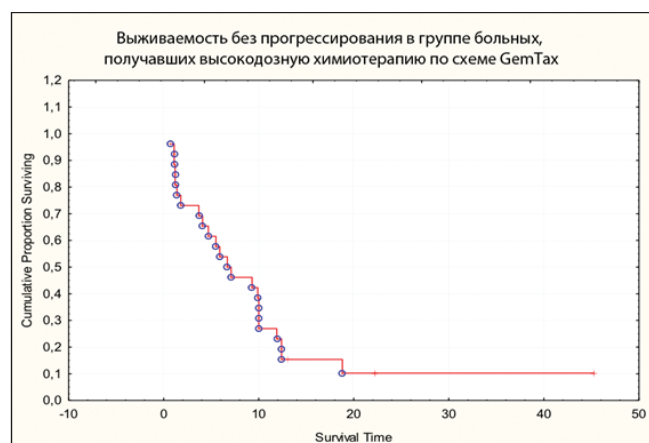


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в группе больных, получавших высокодозную химиотерапию по схеме GemTax

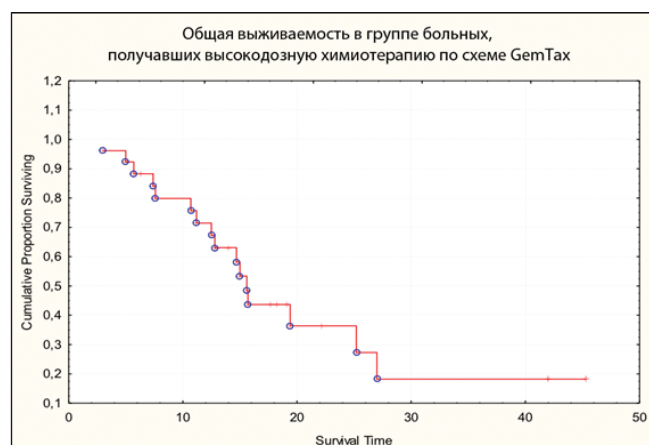


Рис. 4. Общая выживаемость в группе больных, получавших высокодозную химиотерапию по схеме GemTax

2016 г. Пазопаниб применялся в дозе 800 мг внутрь 1 раз в сутки непрерывно. Лечение проводили до прогрессирования заболевания либо появления непереносимой токсичности.

Эффективность химиотерапии оценена у 37 больных: полная ремиссия — не отмечено, частичная ремиссия — 4 (10,8%), стабилизация процесса — 27 (73%), прогрессирование — 6 (16,2%). Таким образом, непосредственная эффективность составила 10,8%. Контроль роста опухоли составил 83,8%.

Тем не менее следует отметить, что в подгруппах пациентов с нечувствительными СМТ к стандартным режимам ПХТ (светлоклеточная саркома (n=3), альвеолярная саркома (n=2) и эпителиоидная саркома (n=1)) КРО был достигнут у 83% пациентов (табл. 7).

Применение пазопаниба высокоэффективно как при опухолях высокой степени злокачественности (n=24), так и при опухолях средней степени злокачественности (n=11). КРО составил 87,5 и 72,7% соответственно (табл. 8).

Медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов в группе пазопаниба составила 14,5 мес (от 3 до 45,3 мес) и 7 мес (от 1 до 20 мес) соответственно (рис. 5, 6). Одногодичная общая выживаемость составила 56%.

Нежелательные явления

Токсичность пазопаниба за время нашего исследования не отличалась от данных мировых исследований [14, 16] (табл. 9).

Таблица 6. Токсичность лечения в группе высокодозной химиотерапии по схеме GemTax

Вид токсичности	Степень токсичности, абс. число больных (%)				
	0	1-я	2-я	3-я	4-я
Лейкопения	13 (50)	7 (26,9)	4 (15,4)	2 (7,7)	0
Нейтропения	15 (57,7)	5 (19,2)	4 (15,4)	1 (3,8)	1 (3,8)
Анемия	16 (61,4)	6 (23,1)	3 (11,5)	1 (3,8)	0
Тромбоцитопения	21 (82%)	2 (7,7)	2 (7,7)	1 (3,8)	0
Тошнота	22 (84,6)	3 (11,5)	1 (3,8)	0	0
Дерматотоксичность	22 (84,6)	1 (3,8)	1 (3,8)	2 (7,7)	0

Изучение эффективности и токсичности пазопаниба у больных диссеминированными саркомами мягких тканей в качестве 2-й линии лечения

В исследовании пазопаниба приняли участие 37 пациентов с диссеминированными СМТ с 2012 по

Редукция дозы до 400 мг отмечалась только у одного пациента и связана с выраженной астенией, снижением массы тела, анорексией и тошнотой. После редукции пациент продолжал прием препарата еще в течение 9 мес, явления токсичности существенно снизились.

Таблица 7. Эффективность лечения в группе пазопаниба в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Характеристика	Абс. число пациентов (%)	ПР (%)	ЧР (%)	СБ (%)	КРО (%)	ПБ (%)
Лейомиосаркома	11 (29,7)	—	1 (9,1)	7 (63,6)	7 (72,7)	3 (27,3)
Шваннома	7 (19,0)	—	—	5 (71,4)	5 (71,4)	2 (28,6)
Гемангиоперицитомы	5 (13,5)	—	—	5 (100)	5 (100)	—
Синовиальная саркома	4 (10,8)	—	2 (50)	2 (50)	4 (100)	—
Светлоклеточная саркома	3 (8,1)	—	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (66,7)	1 (33,3)
ЗФГ	2 (5,4)	—	—	2 (100)	2 (100)	—
Ангиосаркома	2 (5,4)	—	—	2 (100)	2 (100)	—
Альвеолярная саркома	2 (5,4)	—	—	2 (100)	2 (100)	—
Эпителиоидная саркома	1 (2,7)	—	—	1 (100)	1 (100)	—

Таблица 8. Эффективность лечения в группе пазопаниба в зависимости от степени злокачественности опухоли

Характеристика	Абс. число пациентов (%)	ПР (%)	ЧР (%)	СБ (%)	КРО (%)	ПБ (%)
G2	11 (29,7)	—	1 (9,1)	7 (63,6)	8 (72,7)	3 (8,1)
G3	24 (64,9)	—	3 (12,5)	18 (75)	21 (87,5)	3 (12,5)
Неклассифицируемая	2 (5,4)	—	—	2 (100)	2 (100)	—

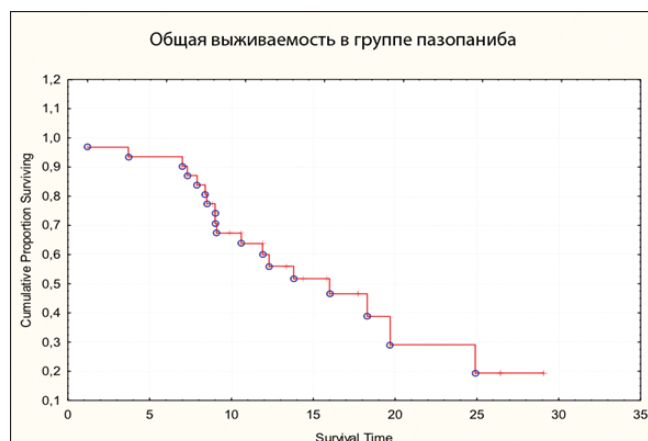


Рис. 5. Общая выживаемость в группе пазопаниба (оценен 31 пациент)

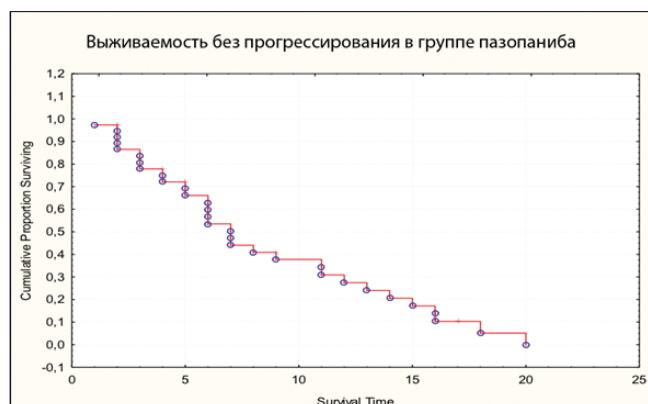


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования в группе пазопаниба (оценены 37 пациентов)

Сравнение эффективности изученных режимов

Сравнение эффективности лечения, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов в группах трабектедина, пазопаниба и GemTax

Мы провели сравнительную оценку эффективности 3 изученных режимов лечения больных с диссеминированными СМТ.

При сравнении непосредственной эффективности изучаемых режимов лечения были достигнуты статистически значимые различия между группами трабектедина и пазопаниба ($p=0,006$), в остальных случаях — достигнуто не было (трабектедина и GemTax ($p=0,09$), пазопаниба и GemTax ($p=0,38$)) (табл. 10).

Сравнение эффективности режимов лечения в зависимости от гистологического подтипа (табл. 11) выявило схожие результаты КРО при лейомиосаркомах в группах пазопаниба и режима GemTax: 72,7 и 71,4% соответственно; в группе трабектедина КРО составил 60,9%. При синовиальных саркомах КРО составил 100% в группах пазопаниба и режима GemTax, в группе трабектедина — 58,3%. Вероятно, высокие показатели ответа на лечение при синовиальных саркомах связаны с небольшим количеством пациентов в группах пазопаниба и режима GemTax. Особый интерес представляет эффект пазопаниба при злокачественных шванномах (КРО 71,4%) — опухолях с низкой химиочувствительностью, также отмечаются высокие показатели КРО у редких морфологических подтипов.

При сравнении отдаленных результатов статистический анализ показал отсутствие значимых раз-

Таблица 9. Токсичность лечения в группе пазопаниба

Вид токсичности	Степень токсичности, абс. число больных (%)				
	0	1-я	2-я	3-я	4-я
Лейкопения	19 (51,4)	11 (29,7)	6 (16,2)	—	—
Нейтропения	3 (8,1)	14 (37,8)	11 (29,7)	—	—
Анемия	33 (89,2)	2 (5,4)	1 (2,7)	1 (2,7)	—
Тромбоцитопения	20 (54,1)	13 (35,1)	3 (8,1)	1 (2,7)	—
Повышение сывороточных трансаминаз	19 (51,4)	11 (29,7)	5 (13,5)	2 (5,4)	—
Артериальная гипертензия	26 (70,3)	4 (10,8)	3 (8,1)	2 (5,4)	2 (5,4)
Общая слабость	21 (56,8)	7 (19,0)	6 (16,2)	3 (8,1)	—
Диарея	26 (70,3)	7 (19,0)	3 (8,1)	1 (2,7)	—
Тошнота	29 (78,4)	5 (13,5)	3 (8,1)	—	—
Рвота	32 (86,5)	3 (8,1)	2 (5,4)	—	—
Извращение вкуса	29 (78,4)	6 (16,2)	2 (5,4)	—	—
Анорексия	28 (75,7)	5 (13,5)	3 (8,1)	1 (2,7)	—
Изменение цвета волос	3 (8,1)	34 (91,9)	—	—	—

Таблица 10. Непосредственная эффективность изучаемых режимов

Эффект, %	Трабектедин (n=43)	Пазопаниб (n=37)	GemTax (n=26)
Полный эффект	—	—	3,8
Частичный эффект	9,3	10,8	23,1
Стабилизация	48,8	73,0	50,0
Непосредственная эффективность	9,3	10,8	26,9
Контроль роста опухоли	58,1	83,8	76,9
Прогрессирование	41,9	16,2	23,1

личий в выживаемости без прогрессирования при сравнении групп GemTax и пазопаниба ($p=0,95$). При сравнении данных режимов с трабектедином получено статистически значимое увеличение показателей выживаемости без прогрессирования (GemTax $p=0,001$; пазопаниб $p<0,001$).

МВБП в группе GemTax ($n=26$) составила 6,7 мес, в группе пазопаниба ($n=37$) — 7 мес и в группе трабектедина ($n=43$) — 2,3 мес (рис. 7).

Анализ МВБП показал, что при лейомиосаркомах наибольшее значение было достигнуто при использовании режима GemTax, затем — пазопаниба и низкие показатели в группе трабектедина. При синовиальных саркомах значительное преимущество показывает пазопаниб при сравнении

с трабектедином, МВБП составила 14 и 1,9 мес соответственно. При синовиальных саркомах режим GemTax использовался только у одного пациента. При ангиосаркомах, несмотря на небольшое количество наблюдений, комбинация гемцитабина и доцетаксела показывает лучшие результаты по сравнению с пазопанибом, МВБП 8,2 и 5,5 мес. При данном гистологическом подтипе трабектедин не использовался с учетом литературных данных (табл. 12).

При сравнении общей выживаемости статистический анализ показал отсутствие значимых различий при сравнении групп GemTax и пазопаниба ($p=0,49$). При сравнении этих режимов с трабектедином получено статистически значимое увеличение показателей общей выживаемости (GemTax $p=0,009$; пазопаниб $p<0,03$).

МОВ в группе GemTax ($n=26$) составила 15,4 мес, в группе пазопаниба ($n=28$) — 14,5 мес и в группе трабектедина ($n=43$) — 10,3 мес (рис. 8).

Анализ МОВ при лейомиосаркомах продемонстрировал более высокие показатели при использовании режима GemTax, затем — трабектедина и пазопаниба. При синовиальных саркомах преимущество показал пазопаниб при сравнении с трабектедином, МОВ составили 15,5 и 11,5 мес соответственно. При ангиосаркомах наиболее эффективен режим GemTax по сравнению с пазопанибом. Медиана ОВ в группе пазопаниба для СМТ с низкой химиочувствительностью составила более 14 мес, в то время как медиана ОВ для всех типов диссеминированных СМТ не превышает 12 мес (табл. 13).

Таблица 11. Сравнение эффективности режимов лечения в зависимости от гистологического подтипа

Характеристика	Абс. число пациентов (%)			ПР (%)			ЧР (%)			СБ (%)			КРО (%)			ПБ (%)		
	Трабектедин	Пазопаниб	GemTax	Трабектедин	Пазопаниб	GemTax	Трабектедин	Пазопаниб	GemTax	Трабектедин	Пазопаниб	GemTax	Трабектедин	Пазопаниб	GemTax	Трабектедин	Пазопаниб	GemTax
Лейомиосаркома	23	11	7	—	—	—	8,7	9,1	—	52,2	63,6	71,4	60,9	72,7	71,4	39,1	27,3	28,6
Синовиальная саркома	12	4	1	—	—	—	16,6	50	100	41,7	50	—	58,3	100	100	41,7	—	—
Липосаркома	8		1	—		—	—		—	50	—	—	50	—	—	50	—	100
Злокачественная шваннома	—	7	—	—	—	—	—	—	—	—	71,4	—	—	71,4	—	—	28,6	—
Фибросаркома	—	—	5	—	—	—	—	—	20	—		40	—	—	60	—	—	40
Гемангио-перитцитома	—	5	—	—	—	—	—	—	—	—	100	—	—	100	—	—	—	—
Светлоклеточная саркома	—	3	—	—	—	—	—	33,3	—	—	33,3	—	—	66,7	—	—	33,3	—
ЗФГ	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	100	—	—	100	—	—	—	—
Ангиосаркома	—	2	12	—	—	8,3	—	—	33,4	—	100	50	—	100	91,7	—	—	8,3
Альвеолярная саркома	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	100	—	—	100	—	—	—	—
Эпителиоидная саркома	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	100	—	—	100	—	—	—	—

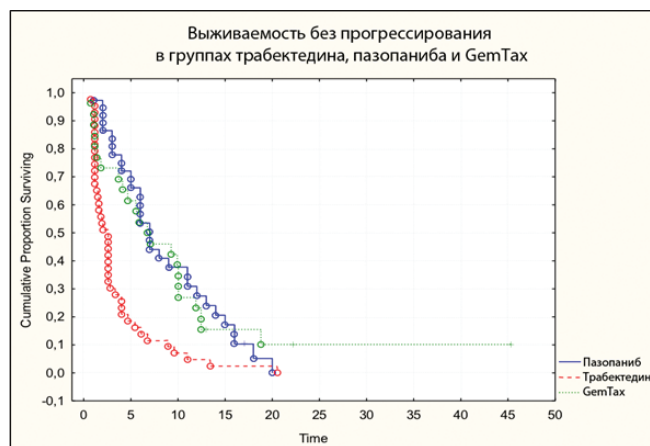


Рис. 7. Выживаемость без прогрессирования в группах трабектедина, пазопаниба и GemTax

Закключение

Основным методом лечения пациентов с диссеминированными СМТ является химиотерапия. В настоящее время разные морфологические типы СМТ требуют разной терапии.

Комбинация гемцитабина и доцетаксела показала высокую эффективность благодаря широкому

спектру действия лекарственных препаратов и благоприятному профилю токсичности. Применение этого режима позволило получить общую эффективность в 26,9%, контроль роста — 76,9% во 2-ю линию терапии больных СМТ. Данная комбинация оказалась высокоэффективной во 2-ю линию лечения при ангиосаркомах. В подгруппах со средней и высокой степенью злокачественности отмечался контроль роста опухоли в 71,4 и 77,7% соответственно. Таким образом, комбинация GemTax эффективна как при опухолях высокой степени злокачественности, так и при опухолях промежуточной степени злокачественности.

Пазопаниб показал свою эффективность для ряда гистологических подтипов, таких как светлоклеточная и альвеолярная саркомы, которые до настоящего времени являлись резистентными опухолями к существующим лекарственным препаратам. В мире применялись все имеющиеся в арсенале схемы химиотерапии, однако безрезультатно. На основании данных, полученных в нашем исследовании, применение пазопаниба возможно как во 2-ю линию терапии, так и в 1-ю линию для химиорезистентных подтипов СМТ.

Таблица 12. Сравнение отдаленных результатов. МВБП 3 групп

Гистологический подтип опухоли	GemTax		Пазопаниб		Трабектедин	
	Абс. число пациентов	МВБП (мес)	Абс. число пациентов	МВБП (мес)	Абс. число пациентов	МВБП (мес)
Лейомиосаркома	7	10	11	6	23	2,6
Синовиальная саркома	1	1,2	4	14	12	1,9
Липосаркома	1	0,7	—	—	8	2,1
Злокачественная шваннома	—	—	7	4	—	—
Фибросаркома	5	1,8	—	—	—	—
Гемангиоперицитома	—	—	5	12	—	—
Светлоклеточная саркома	—	—	3	3	—	—
ЗФГ	—	—	2	4	—	—
Ангиосаркома	12	8,2	2	5,5	—	—
Альвеолярная саркома	—	—	2	12	—	—
Эпителиоидная саркома	—	—	1	6	—	—

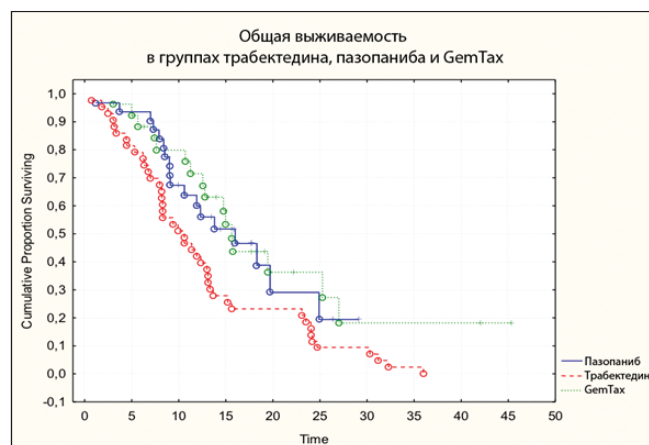


Рис. 8. Общая выживаемость в группах трабектедина, пазопаниба и GemTax

Трабектедин эффективен в лечении диссеминированных липосарком, лейомиосарком и, как показало наше исследование, синовиальных сарком в качестве 2-й линии лечения. Результаты оценки непосредственной эффективности показали высокий процент контроля роста опухоли — 58,1% во 2-й линии терапии больных СМТ. Отсутствие полных эффектов и достижение 9,3% частичных регрессий и 58,1% стабилизаций разительно отличают данный препарат от других цитостатиков по получению непосредственного эффекта и наличию отсроченных эффектов после 6 и более курсов терапии.

При сравнении режимов химиотерапии мы получили следующие данные. При лейомиосаркомах, ангиосаркомах применение высокодозной химиотерапии GemTax в качестве 2-й линии показывает

Таблица 13. Сравнение отдаленных результатов. МОВ 3 групп

Гистологический подтип опухоли	GemTax		Пазопаниб		Трабектедин	
	Абс. число пациентов	МОВ (мес)	Абс. число пациентов	МОВ (мес)	Абс. число пациентов	МОВ (мес)
Лейомиосаркома	7	14,7	9	9,1	23	10,6
Синовиальная саркома	1	12,5	4	15,5	12	11,5
Липосаркома	1	6,3	—	—	8	8,3
Злокачественная шваннома	—	—	5	10,6	—	—
Фибросаркома	5	10,7	—	—	—	—
Гемангиоперицитома	—	—	5	17	—	—
Светлоклеточная саркома	—	—	2	16,7	—	—
ЗФГ	—	—	1	17,7	—	—
Ангиосаркома	12	15,3	2	6,35	—	—
Альвеолярная саркома	—	—	2	14,5	—	—
Эпителиоидная саркома	—	—	1	19,7	—	—

наибольшие показатели МВБП — 10 и 8,2 мес соответственно. МОВ составила 14,7 и 15,3 мес соответственно. При синовиальных саркомах применение пазопаниба показало наиболее длительную МВБП, равную 14 мес. МОВ составила 15,5 мес, поэтому в качестве 2-й линии наиболее предпочтительно применение данного режима. При липосаркомах применение трабектедина во 2-ю линию показывает наилучшие результаты — МВБП составила 2,1 мес, МОВ — 8,3 мес. При нечувствительных и слабочувствительных подтипах СМТ к стандартным режимам химиотерапии пазопаниб показывает высокие показатели МВБП и МОВ. Поэтому применение пазопаниба возможно как во 2-ю линию терапии, так и в 1-ю линию лечения для химиорезистентных подтипов диссеминированных СМТ. Полученные результаты косвенно могут служить ориентиром для выбора терапии 2-й линии лечения СМТ, однако каждый клинический случай должен рассматриваться индивидуально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред.). Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. 2014, с. 14-53.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). 2016, с. 4-22.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society. 2017, p. 36.
4. Greene F.L., Page D.L., Fleming I.D. et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. 2002, p. 193-200.
5. Van Hoesel Q.G., Verweij J., Catimel G. et al. Phase II study with docetaxel (Taxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Ann. Oncol. 1994, v. 5, p. 539-542.
6. Patel S.R., Gandhi V., Jenkins J. et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. J. Clin. Oncol. 2001, v. 19, p. 3483-3489.
7. Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R. et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft-tissue sarcomas. J. Clin. Oncol. 2007, v. 25, p. 2755-2763.
8. Kaya A.O., Büyükberber S., Ozkan M., Alkiş N., Sevinc A. et al. Efficacy and toxicity of gemcitabine plus docetaxel combination as a second line therapy for patients with advanced stage soft tissue sarcoma. Asian. Pac. J. Cancer Prev. 2012, v. 13 (2), p. 463-467.
9. Seddon B., Scurr M., Jones R.L., Wood Z., Probert-Lewis C. et al. A phase II trial to assess the activity of gemcitabine and docetaxel as first line chemotherapy treatment in patients with unresectable leiomyosarcoma. Clin. Sarcoma Res. 2015, v. 5, p. 13. DOI: 10.1186/s13569-015-0029-8.
10. Pommier Y., Kohlhaagen G., Bailly C., Waring M., Mazumder A., Kohn K.W. DNA sequence- and structure-selective alkylation of guanine N2 in the DNA minor groove by ecteinascidin 743, a potent antitumor compound from the Caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*.
11. Le Cesne A., Blay J.Y., Judson I. et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. Clin. Oncol. 2005, v. 23, p. 576-584.
12. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M. et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J. Clin. Oncol. 2009, v. 27 (25), p. 4188-4196.
13. European Medicines Agency (EMA) 2012. Yondelis (trabectedin): Summary of product characteristics.
14. Demetri G.D., von Mehren M., Jones R.L., Hensley M.L., Schuetz S.M. et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. J. Clin. Oncol. 2016, v. 34 (8), p. 786-793. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4734. Epub 2015 Sep 14.
15. Hensley M.L., Patel S.R., von Mehren M., Ganjoo K., Jones R.L., Staddon A., Rushing D., Milhem M., Monk B., Wang G., McCarthy S., Knoblauch R.E., Parekh T.V., Maki R.G., Demetri G.D. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial. Gynecol. Oncol. 2017, v. 146 (3), p. 531-537.
16. Grosso F., Dileo P., Sanfilippo R. et al. Steroid premedication markedly reduces liver and bone marrow toxicity of trabectedin in advanced sarcoma. Eur. J. Cancer. 2006, v. 42, p. 1484-1490.
17. Buonadonna A., Benson C., Casanova J., Kasper B., López Pousa A. et al. A noninterventional, multicenter, prospective phase IV study of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma. Anticancer Drugs. 2017, v. 28 (10), p. 1157-1165.
18. Harris P.A., Bolor A., Cheung M. et al. Discovery of 5-[[4-[(2,3-Dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino] 2-methylbenzenesulfonamide (pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. J. Med. Chem. 2008, v. 51, p. 4632-4640.
19. Hurwitz H.I., Dowlati A., Saini S. et al. Phase I trial of pazopanib (GW786034), an oral multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with advanced cancer: results of safety, pharmacokinetics, and clinical activity. Clin. Cancer Res. 2009, v. 15, p. 4220-4227.
20. Sleijfer S., Ray-Coquard I., Papai Z. et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a Phase II study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer — Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). J. Clin. Oncol. 2009, v. 27 (19), p. 3126-3132.
21. Van der Graaf W.T.A., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012, v. 379, p. 1879-1886.

22. Coens C., van der Graaf W.T., Blay J.Y. et al. Health-related quality-of-life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy—a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072). *Cancer*. 2015, v. 121, No. 17, p. 2933-2941. DOI: 10.1002/cncr.29426. Epub. 2015 May 29.
23. Irimura S., Nishimoto K., Kikuta K. et al. Successful Treatment with Pazopanib for Multiple Lung Metastases of Inguinal Epithelioid Sarcoma: A Case Report. *Case Rep. Oncol.* 2015, v. 8 (3), p. 378-384. DOI: 10.1159/000439427.
24. Bally O., Tassy L., Richioud B. et al. Eight years tumor control with pazopanib for a metastatic resistant epithelioid heman-gioendothelioma. *Clin. Sarcoma Res.* 2015, v. 5, p. 12. DOI: 10.1186/s13569-014-0018-3.
- Статья поступила 08.10.2017 г., принята к печати 07.11.2017 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

THE CHOICE OF SECOND-LINE THERAPY FOR PATIENTS WITH ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMAS

Konev A.A., Fedenko A.A.

FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Key words: soft tissue sarcoma, chemotherapy, targeted therapy, pazopanib, gemcitabine, docetaxel, trabectedin

Systemic treatment of patients with advanced STS may include cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy. Although the use of targeted drugs with a more favorable toxicity profile than cytotoxic drugs is more attractive, the use of cytotoxic therapy generally demonstrates better results. Currently, different morphological types of soft tissue sarcomas require different therapies. Necessity of carrying out of 2nd and more lines of therapy at SMT does not raise doubts, however now clear algorithms of treatment are not yet developed.

Objective. To evaluate the efficacy of trabectedin, pazopanib and a combination of gemcitabine and docetaxel as a second line of treatment for patients with soft tissue sarcomas

Materials and methods. 106 patients with different STS were divided into three treatment groups: 1st group of patients (n=43) received trabectedin 1,5 mg/m² as a 24-hour continuous intravenous infusion every 3 weeks; The 2nd group of patients (n=37) received pazopanib 800 mg orally once a day; third group of patients (n=26) received combination of gemcitabine and docetaxel (GemTax): gemcitabine 900 mg/m² IV in a 1,5 hour infusion on days 1 and 8, docetaxel 100 mg/m² IV the 8th day every 3 weeks with G-CSF support. Tumor assessment was done according to RECIST 1.1 criteria.

Results. The efficacy of the combination of gemcitabine and docetaxel was evaluated in 26 patients: CR – 1 patient (3,8%), PR – 6 patients (23,1%), SD – 13 patients (50%), PD – 6 patients (23,1%). Thus, tumor control rate (complete remission, partial remission, stabilization) was 76,9%. The median time to progression was 6,7 months. The median overall survival was 15,4 months.

The effectiveness of pazopanib was evaluated in 37 patients: CR – 0%, PR – 4 patients (10,8%), SD – 27 patients (73%), PD – 6 patients (16,2%). Thus, tumor control rate was 83,8%. The median time to progression was 7 months. Median overall survival was 14,5 months.

Efficacy of trabectedin was evaluated in 43 patients: CR – 0%, PR – 4 patients (9,3%), SD – 21 patients (48,8%), PD – 18 patients (41,9%). Thus, tumor control rate was 58,1%. The median time to progression was 2,3 months. Median overall survival was 10,3 months.

The toxicity profile did not differ from the world published data.

Conclusions. When comparing chemotherapy regimens, we obtained the following data – for leiomyosarcomas and angiosarcomas, the use of high-dosage chemotherapy GemTax as the second line showed the highest indices of median PFS 10 and 8,2 months, respectively. The median OS was 14,7 and 15,3 months, respectively. For synovial sarcomas, the use of pazopanib showed the longest median PFS equal to 14 months. Median OS was 15,5 months, so pazopanib the most preferable regimen of second line therapy. In case of liposarcomas, the use of trabectedin in the second line shows the best results: the median PFS was 2,1 months, and the median OS was 8,3 months. With insensitive and weakly sensitive subtypes of soft tissue sarcomas to standard chemotherapy regimens, pazopanib shows high rates of median PFS and OS. Therefore, the use of pazopanib is possible both in the second line of therapy, and also in the front line of treatment for chemoresistant subtypes of advanced STS.

УДК 616-006.6

ВТОРИЧНАЯ ХОНДРОСАРКОМА ТАЗА. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Э.Р. Мусаев, Д.И. Софронов, Е.А. Сушенцов, Н.С. Бабкин, А.В. Федорова, С.А. Щипахин
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: хондросаркома, опухоли костей, дисплазия, костно-хрящевой экзостоз, энхондрома

Вторичная хондросаркома является отличительным типом опухоли, которая возникает из ранее существовавшего хрящевого поражения. Чаще всего это связано с одиночными или множественными остеохондромами. Часть случаев возникает из других заболеваний, таких как синдром Маффуччи и болезнь Олье. Резкое увеличение размера «хрящевой шапочки» остеохондромы является признаком превращения во вторичную хондросаркому. Однако нет строгого ограничения по толщине «хрящевой шапочки», которая может считаться патогномоничной злокачественности. Общая выживаемость на 5 лет составляет приблизительно 90%. Хирургическая резекция с широкими полями является лучшим вариантом лечения, но местный рецидив остается значительной проблемой примерно у 10–20% пациентов. Пациенты с вторичной хондросаркомой таза особенно подвержены риску локального рецидива.

Введение

Хондросаркома кости — злокачественная опухоль, клетки которой продуцируют хрящевой матрикс [18]. По частоте встречаемости среди первичных злокачественных опухолей костей хондросаркома занимает 2-е место после остеосаркомы и составляет, по данным различных авторов, от 10 до 25% всех первичных опухолей костей [17, 19], по D.C. Dahlin — 11%, причем первичные хондросаркомы наблюдаются в 90% случаев, вторичные — в 10%.

По своим биологическим свойствам и, следовательно, по клиническому течению различные варианты хондросарком значительно отличаются друг от друга. Одни протекают весьма медленно и почти никогда не метастазируют, другие ведут себя агрессивно и дают достаточно ранние и распространенные метастазы (преимущественно в легкие).

По локализации наряду с внутрикостными выделяют (значительно более редкие) периферические или юкстакортикальные варианты хондросаркомы. Кроме этого, встречаются так называемые вторичные хондросаркомы, развивающиеся в результате малигнизации таких предсуществующих поражений, как множественный энхондроматоз (болезнь Олье) и синдром Маффуччи, множественные

наследственные костно-хрящевые экзостозы, солитарный костно-хрящевой экзостоз, солитарная энхондрома, болезнь Педжета, предшествующие лучевые воздействия.

Хотя болезнь Олье присутствует при рождении, она может не проявиться до раннего детства, когда происходят скелетные деформации или аномальный рост конечности [8]. Болезнь Олье в первую очередь влияет на длинные трубчатые кости и хрящи суставов рук и ног, реже встречается в костях таза. Энхондромы могут подвергаться злокачественной дегенерации, но гораздо реже, чем при синдроме Маффуччи. Было обнаружено, что у энхондромы у пациентов с болезнью Олье были мутации в гене PTH/PTHrP рецептора I, расположенный на хромосоме 3, но эти мутации не обнаруживаются при синдроме Маффуччи [12].

В 2011 г. было обнаружено, что причиной синдрома Маффуччи является мутация в гене, известном как IDH1 (редко IDH2). Те же самые мутации были обнаружены в связанном с ним заболевании Олье. Поскольку дефект возникает после оплодотворения (называемого соматической мутацией), синдром Маффуччи не считается наследственным [12].

Вторичные хондросаркомы, несомненно, встречаются намного чаще, чем это принято считать, и отличаются по своему развитию благодаря связи с предсуществующими патологическими состояниями [9]. Далеко не всегда возможно морфологически доказать, что вначале была доброкачественная

Адрес для корреспонденции

Софронов Денис Игоревич
E-mail: mdsufronov@mail.ru

хрящевая опухоль или диспластический процесс, которые затем озлокачествились. Морфологически и рентгенологически вторичные хондросаркомы сходны с обычными хондросаркомами, и их нельзя отличить только на основании микроскопических данных без привлечения дополнительных клинических (анамнестических) и рентгенологических сведений. После удаления хондросарком больших размеров патологоанатомы в силу различных причин удовлетворяются установленным диагнозом «хондросаркома», и такой диагноз удовлетворяет и лечащих врачей.

Данные лучевых методов диагностики при наличии рентгенологического архива зачастую являются единственным способом достоверно доказать, что хондросаркома возникла на фоне ранее существовавшего процесса. Рентгенологические проявления внутрикостных (возникающих на фоне энхондромы) и поверхностных (возникающих на фоне костно-хрящевого экзостоза) вторичных хондросарком различны, однако для обоих видов основным критерием озлокачествления является размер хрящевого компонента опухоли и его изменение при динамическом наблюдении.

Внутрикостно расположенные вторичные хондросаркомы наиболее часто развиваются из энхондром. По данным рентгенографии, основным признаком наличия хрящевой опухоли являются участки оссификации, характерные для хрящевой ткани (крапчатые и по типу колец и полуколец). Их наличие может сопровождаться присутствием зоны литической деструкции, однако зачастую при небольших размерах опухоли зона деструкции может четко не дифференцироваться на рентгенограммах, что затрудняет установление истинных размеров опухоли. Более точными методами в определении размера опухоли являются РКТ и МРТ. По данным РКТ, хондросаркомам, как правило, соответствует зона литической деструкции, выполненная опухолью мягкотканной рентгенологической плотности, с наличием хрящевых оссификатов. РКТ, как правило, является более точным методом в выявлении оссификатов, особенно если они имеют малые размеры. По данным МРТ, опухолям хрящевой природы соответствует типичный МР-сигнал, характерный для хрящевой ткани, — высокий в режимах T2 и T2 с жироподавлением и низкий в режиме T1. МРТ также позволяет установить типичную для хондросарком дольчатость структуры. При внутривенном контрастировании опухоли накапливают контрастный препарат по периферии долек в виде тонких ободков. Разрушение коркового слоя с формированием внекостного компонента обычно визуализируется по данным всех методов исследования за исключением тех случаев, когда

внекостный компонент имеет малые размеры (в данном случае деструкция коркового слоя может быть не видна на рентгенографии, только при РКТ и МРТ). Основным критерием озлокачествления является размер опухоли. По классификации ВОЗ от 2013 г. [13], образования, имеющие размер более 5 см в наибольшем протяжении, следует рассматривать как хондросаркомы.

Поверхностные вторичные хондросаркомы возникают на фоне костно-хрящевых экзостозов и, крайне редко, на фоне экхондром. Данные опухоли располагаются околокостно. Вторичные хондросаркомы на фоне костно-хрящевых экзостозов имеют типичное макроскопическое строение, отображение которого мы видим по данным лучевых методов: опухоли состоят из двух компонентов — «костной ножки» и «хрящевой шапочки». «Костная ножка» непосредственно продолжается в костномозговой канал кости и имеет строение губчатой кости по всем методам исследования. «Костная ножка» может четко не визуализироваться по данным рентгенографии, особенно при поражении плоских костей. При таких локализациях опухоли для выявления «костной ножки» наиболее информативна РКТ. «Хрящевая шапочка» может не визуализироваться по данным рентгенографии и РКТ, если в ее структуре нет оссификатов, поэтому наиболее информативным методом в выявлении толщины «хрящевой шапочки» является МРТ. По данным ВОЗ [13], толщина «хрящевой шапочки» более 2 см говорит об озлокачествлении костно-хрящевого экзостоза.

Опухоль преимущественно встречается у лиц среднего возраста и наиболее часто поражает кости таза и проксимальный отдел бедренной кости. По данным Н.Н. Трапезникова и соавт. (1985) [1], удельный вес первичных злокачественных опухолей костей таза составляет 15,7%. Однако именно кости таза являются одной из самых частых локализаций хондросаркомы (около 25% всех случаев). И.Т. Кныш и соавт. (1989) [3] проанализировали 291 пациента с опухолями костей таза: чаще всего поражалась подвздошная кость (37,8%), далее крестец (24,7%), лонная (10,3%) и седалищная (7,56%) кости. Э.Р. Мусаев (2008) сообщил, что чаще всего поражается подвздошная кость (около 15%), затем следуют лонные и седалищные кости (9%) [2]. Из-за особенности строения плоских костей разрушение кортикального слоя в них происходит гораздо раньше, чем в длинных трубчатых костях. Фактически все хондросаркомы таза имеют признаки разрушения кортикального слоя и распространения опухоли в мягкие ткани уже к моменту установления диагноза [14]. Типичным для хондросарком таза является большой объем опухолевых масс, чего к этим срокам не наблюдается в длинных трубчатых

костях. Прогноз при локализации процесса в костях таза значительно хуже, чем для хондросарком длинных трубчатых костей, что связано с более поздними стадиями далеко зашедших в своем росте опухолей и трудностями более радикального их удаления при оперативных вмешательствах.

Клинический пример

Пациент С., 20 лет, обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с диагнозом «хондросаркома левой подвздошной кости». Из анамнеза известно, что отмечает наличие образования с детства. В 2014 г. стал отмечать увеличение опухоли в поясничной области. Выполнена биопсия образования. Гистологическое заключение: хондросаркома G1. После установки диагноза перестал наблюдаться в онкологическом диспансере. В 2016 г. снова обратился в онкологический диспансер, когда

появились жалобы на увеличение образования в объеме и появление болей при ходьбе, слабость в левой ноге. Направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» для определения тактики лечения. Из-за большого объема опухоли проведение МР-исследования невозможно, при рентгенографии и РКТ периферические отделы опухоли не попадают в зону исследования, имеются артефакты от движения на фоне болевого синдрома. В левой ягодичной области и в мягких тканях спины слева выявляется массивная опухоль, исходящая из костей левой половины таза (вероятно, из крыла подвздошной кости «костной ножкой»). Общие размеры опухоли составляют не менее 36×23×25 см. Опухоль состоит преимущественно из ткани с мягкой рентгенологической плотностью, с наличием в структуре интенсивной оссификации по типу полуколец (рис. 1). Опухоль выполняет

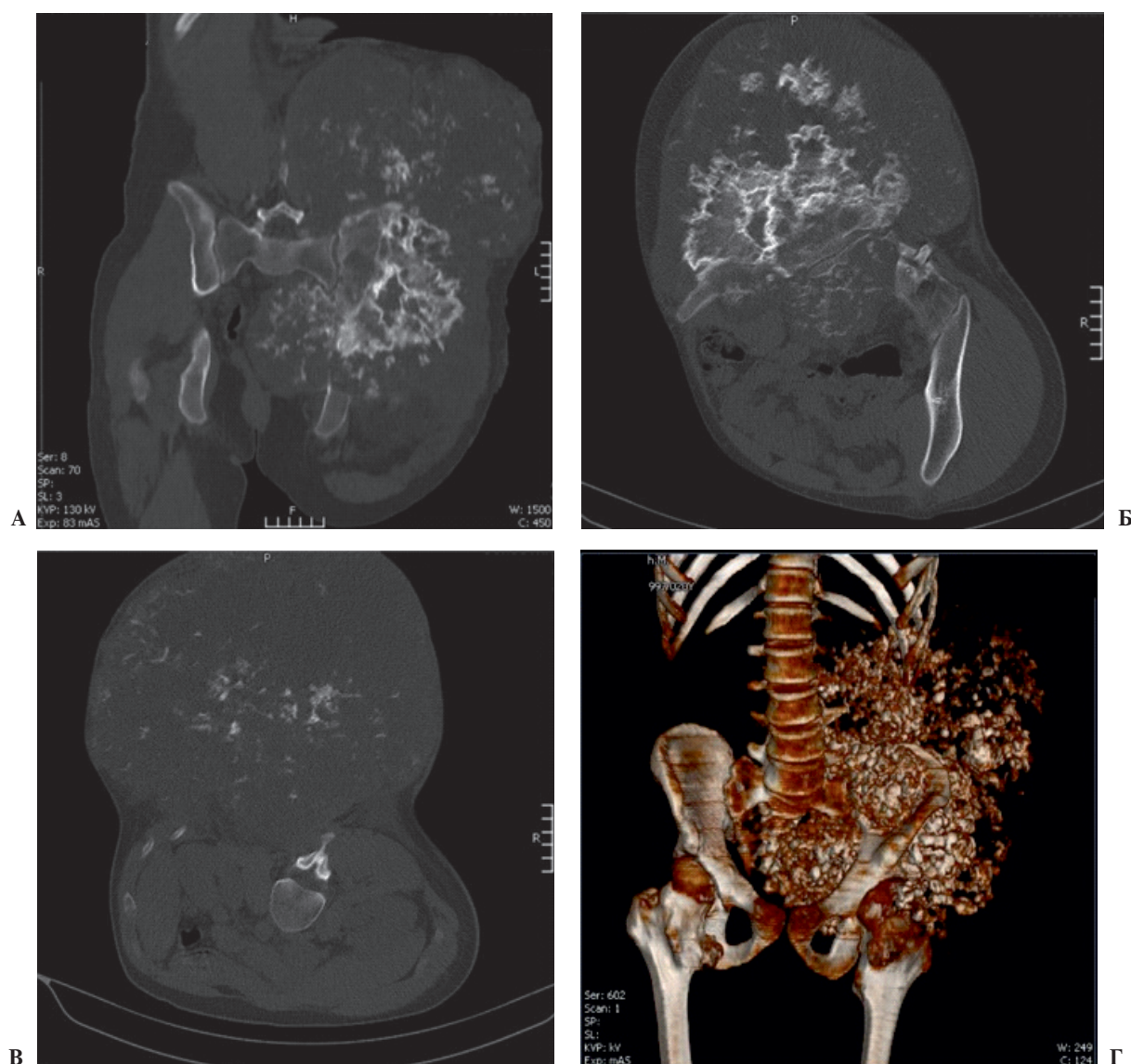


Рис. 1. В полости таза определяется массивная многоузловая опухоль с четкими контурами, состоящая из хрящевой ткани

левую подвздошную кость тотально, прилежит к передней поверхности крестца практически на всем протяжении, вырастает в левую боковую массу крестца и тела крестцовых позвонков на уровне S2–S4, сужает соответствующие межпозвонковые отверстия, нервные корешки сдавлены. Прилежит спереди к большому вертелу левой бедренной кости, без признаков его вовлечения в опухолевый процесс. Выполняет левую ягодичную область, мышцы (большая, средняя и малая ягодичные) не дифференцируются – вероятно, экспансивно оттеснены назад, сдавлены и атрофичны. В проксимальном направлении распространяется подкожно в левую поясничную область до уровня L1 позвонка, вырастает в левый поперечный отросток L5 позвонка, тесно прилежит к левым поперечным отросткам L2–L4 позвонков без четких признаков врастания в них. Связи с нижними левыми ребрами, органами брюшинного пространства нет. В основании большого вертела левой бедренной кости внутрикостно выявляется участок мягкотканной рентгенологической плотности, до 2,3 см в диаметре, с участками крапчатой оссификации в структуре – энхондрома (?). Проксимальные метадиафизы обеих бедренных костей деформированы за счет губчатых остеом (?) костно-хрящевых экзостозов (?).

При осмотре передвигается без дополнительных средств опоры, шатающаяся хромота слева. Визуально в левой поясничной области определяется гигантская опухоль, плотной консистенции, неподвижная, безболезненная, без четких границ, размерами 25×40 см. При осмотре деформации позвоночного столба и длинных трубчатых костей нет. Движения в левом тазобедренном суставе ограничены. Неврологически отмечается нижний гемипарез слева до 4 баллов. Физиологические отправления контролирует. Признаков компрессии спинного мозга и конского хвоста нет. Оценка по шкалам ECOG – 1, Karnofski – 70, VAS – 4, Watkins – 1.

Учитывая морфологический тип опухоли, ее распространенность, решено выполнить хирургическое вмешательство в объеме межподвздошно-брюшного вычленения, учитывая поражение ягодичных мышц, операцию проводили, используя передний кожно-мышечный лоскут (рис. 2–4).

Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила с первичным натяжением. Гистологическое заключение: опухоль на разрезе дольчатого строения, миксоидного вида, разрушает кость, вырастает в прилежащие мягкие ткани, подрастает к коже. В салфетке, перевязанной капроновой нитью, лимфатический узел 4,5 см по длиннику, темно-бордового цвета, мягко-эластичной консистенции. Кусочки хрящевой опухоли дольчатого строения с участками повышенной клеточной



Рис 2. Внешний вид пациента

плотности с умеренной клеточной атипией, низкой митотической активностью, муко-миксоидными изменениями матрикса. Опухоль вырастает в подкожно-жировую клетчатку, подрастает к ретикулярной дерме. В отдельно присланном лимфоузле признаки реактивной гиперплазии. Заключение: рентген-морфологическая картина соответствует хондросаркоме G2 левой подвздошной кости.

На 5-е сутки после операции больной активизирован, на 12-е сутки был выписан из стационара с последующим амбулаторным лечением. При контрольном обследовании через 12 мес без признаков рецидива и прогрессирования.

Обсуждение

Хондросаркома является хорошо описанным явлением, но чрезвычайно редко встречается в детском и юношеском возрасте [4–6]. Точная частота возникновения хондросаркомы в остеохондроме неизвестна. Многие авторы утверждают, что риск злокачественной дегенерации одиночной остеохондромы в любом возрасте оценивается менее чем 1% [10, 11] и заболеваемость составляет от 0,4 до 2% у пациентов с одиночной остеохондромой и между 5 и 25% у пациентов с множественными экзостозами [12, 15, 16]. Из-за трудности в изучении расстройства, которое часто бессимптомно и часто идет недиагностированным, истинная заболеваемость злокачественной трансформации одиночных остеохондром неизвестна [7]. Wuisman и соавт. сообщили о 27 пациентах с множественными экзостозами, двое из которых имели хондросаркомы. В исследовании Ahmed и соавт. сообщили, что большинство случаев дегенерации остеохондромы в хондросаркому у пациентов с множественными экзостозами, и даже тогда средний возраст был 34,9 года [6]. Young и соавт. сообщили о 7 (15%) из 47 случаев малигнизации одиночной остеохондромы у взрослых [7]. Huvos и соавт. сообщили о том же обнаружении 10 (13%) из 79 случаев [8].

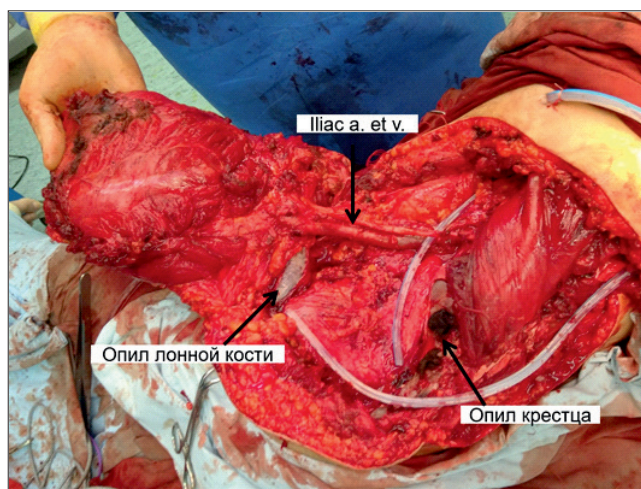


Рис. 3. Вид раны после удаления опухоли



Рис. 4. Удаленный макропрепарат

Наконец, были значительные дебаты относительно диагноза опухоли: хондросаркома и хондробластический вариант остеосаркомы. Учитывая чрезвычайно низкую частоту хондросаркомы в подростковой популяции, необходимо иметь высокую настороженность в отношении наиболее частых костных опухолей в этой возрастной группе (то есть остеосаркома, саркома Юинга). Точный диагноз полностью зависит от патологоанатомической интерпретации слайдов. В настоящий момент не существует иммуногистохимической или генетической транслокации, которые, как полагают, полезны при дифференциации хондробластической остеосаркомы от хондросаркомы. Авторы клиники Майо отметили, что 2 из 53 установленных диагноза хондросаркомы были изменены на второй хондробластический вариант остеосаркомы [7]. Это является важным диагностическим соображением, поскольку эти два диагноза имеют значительные последствия для лечения.

Заключение

Для достижения успешных результатов требуются раннее распознавание и соответствующее хирургическое лечение. Частота локального рецидива во вторичных хондросаркомах зависит не только от адекватного хирургического лечения, но и от локализации и гистологического класса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н., Еремина Л.А., Амирасланов А.Т. Опухоли костей. М., «Медицина», 1985.
2. Мусаев Э.Р. Современные подходы к хирургическому лечению больных опухолями костей таза. Диссертация д-ра. мед. наук. М., 2008, с. 194.
3. Кныш И.Т., Толстомятов Б.А., Королев В.И. Первичные опухоли таза. К., «Здоров'я», 1989.
4. Pierz K.A., Womer R.B., Dormans Jp. Pediatric bone tumors: osteosarcoma ewing's sarcoma, and chondrosarcoma associated with multiple hereditary osteochondromatosis. J. Pediatr. Orthop. 2001, v. 21-3, p. 412-418.
5. Pierz K.A., Stieber Jr., Kusumi K., Dormans Jp. Hereditary multiple exostoses: one center's experience and review of etiology. Clin. Orthop. Relat. Res. 2002, v. 401, p. 49-59.
6. Ahmed A.R., Tan T.S., Unni K.K., Collins M.S., Wenger D.E., Sim F.H. Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients. Clin. Orthop. Relat. Res. 2003, v. 411, p. 193-206.
7. Young C.L., Sim F.H., Unni K.K., McLeod R.A. Chondrosarcoma of bone in children. Cancer. 1990, v. 66-67, p. 1641-1648.
8. Huvo A.G., Marcove R.C. Chondrosarcoma in the young. A clinicopathologic analysis of 79 patients younger than 21 years of age. Am. J. Surg. Pathol. 1987, v. 11-12, p. 930-942.
9. Lin P.P., Moussallem C.D., Deavers M.T. Secondary chondrosarcoma. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2010, v. 18-10, p. 608-615.

10. Garrison R.C., Unni K.K., McLeod R.A., Pritchard D.J., Dahlin D.C. Chondrosarcoma arising in osteochondroma. *Cancer*. 1982, v. 49-49, p. 1890-1897.
11. Biesecker L.G. Proteus syndrome. In: Cassidy S.B., Allanson J.E., editors. *Management of Genetic Syndromes*. New York, NY: Wiley. 2005, p. 449-456.
12. Pansuriza T.C., van Eijk R., D'Amato P. et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutation is associated with enchondromas and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nature Genet.* 2011, v. 43, p. 1256-1261.
13. Fletcher C., Bridge J., Hogendoorn P., Mertens F., eds. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*, 4th edn. Lyon: IARC, 2013.
14. Wirbel R.J., Schulte M., Mutschler W.E. Surgical treatment of pelvic sarcomas: oncologic and functional outcome. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2001, v. 390, p. 190-205.
15. Garrison R.C., Unni K.K., McLeod R.A., Pritchard D.J., Dahlin D.C. Chondrosarcoma arising in osteochondroma. *Cancer*. 1982, v. 49, p. 1890-1897.
16. Schajowicz F. Cartilage-Forming Tumors. In: Schajowicz F. (ed.). *Tumors and Tumorlike Lesions of Bone: Pathology, Radiology, and Treatment*. Ed 2. Berlin, Springer-Verlag. 1994, p. 220-229.
17. Соловьев Ю.Н. Хрящобразующие опухоли. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей (ред. Н.А. Краевский, А.В. Смольяников, Д.С. Саркисов). М., «Медицина». 1993, с. 498-513.
18. Берченко Г.Н., Шугаева О.Б. Трудности диагностики хондросарком кости различной степени злокачественности. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2011, № 4, с. 21-28.
19. Horvai A. Cartilage-Forming tumors. In: *Bone and Soft-Tissue Pathology (Foundations in diagnostic pathology)*. Edit. Folpe A.L., Inwards C.I. Saunders. 2010, p. 330-354.

Статья поступила 10.11.2017 г., принята к печати 12.12.2017 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Бояном

SECONDARY CHONDROSARCOMA OF PELVIS. CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Musaev E.R., Sofronov D.I., Sushentsov E.A., Babkin N.S., Fedorova A.V., Shipakhin S.A.

FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Key words: chondrosarcoma, bone tumors, dysplasia, bone-cartilage exostosis, endochondroma

Secondary chondrosarcoma is a distinctive type of tumor that arises from cartilage lesion. Frequently it has a connection with single or multiple osteochondromas. Some cases arise from other diseases, such as Maffucci Syndrome and Ollier's disease. A sharp increase in the size of the «cartilaginous cap» osteochondromas is a sign of transformation into a secondary chondrosarcoma. However, there is no strict restriction on the thickness of the «cartilaginous cap», which can be considered pathognomonic malignancy. The overall survival rate for 5 years is approximately 90%. Surgical resection with wide margins is the best treatment option, but local recurrence remains a significant problem in about 10–20% of patients. Patients with secondary pelvic chondrosarcoma are particularly at risk of local recurrence.

УДК 616-089-06

Синовиальный хондроматоз позвоночника. Клиническое наблюдение. Обзор литературы

И.В. Булычева, А.В. Федорова, Н.В. Кочергина, А.С. Неред, Я.А. Щипахина, А.Б. Блудов, Э.Р. Мусаев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: синовиальный хондроматоз, позвоночник, кальциноз

Первичный синовиальный хондроматоз описывается как редкий доброкачественный неопластический процесс с формированием узелков и долек из гиалинового хряща, расположенных в ткани синовиальной оболочки, сухожильного влагалища или суставной сумки одного крупного сустава, например, бедренного, коленного или голеностопного. Новообразованные хрящевые дольки способны «отшнуровываться» от первоначального влагалища и располагаться свободно в полости сустава. Синовиальный хондроматоз позвоночника насчитывает единичные наблюдения в зарубежных публикациях и не описан в отечественной литературе. Целью настоящего сообщения является публикация редкого клинического наблюдения, в котором возникли характерные сложности в дифференциальной диагностике с первичной хондросаркомой позвоночника. В статье приводятся данные литературы и детально описываются рентгенологические и морфологические особенности первичного хондроматоза позвоночника.

Введение

Синовиальный хондроматоз является достаточно редким доброкачественным заболеванием, изначально классифицированным как метастатический процесс с вовлечением хрящевой ткани. В настоящее время синовиальный хондроматоз принято считать самостоятельным неопластическим заболеванием, характеризующимся формированием хрящевых островков в толще пролиферирующих, утолщенных синовиальных структур. Формирующиеся хрящевые дольки или узелки способны «отшнуровываться» от синовиальной оболочки, кальцифицироваться и превращаться в грозди четко отграниченных узелков различной величины с гладкой поверхностью, свободно расположенных в полости сустава [3, 4].

Синовиальный хондроматоз крупных суставов — тазобедренного, коленного и голеностопного — широко известен и детально описан в отечественной и зарубежной литературе [1, 2]. При этом синовиальному хондроматозу позвоночника посвящены единичные наблюдения в англоязычной литературе и отсутствуют в отечественной литературе. Основ-

ной задачей нашей публикации является детальное описание сравнительных рентгенологических и морфологических характеристик синовиального хондроматоза классических локализаций и синовиального хондроматоза позвоночника, поскольку подобных описаний крайне мало, и синовиальный хондроматоз позвоночника обладает рядом отличий. Особенно важно выявить структурные компоненты и симптомы, позволяющие прогнозировать и предвидеть возможность развития синовиального хондроматоза в межпозвонковых суставах, а также определить дифференциально-диагностический ряд для подобной категории пациентов. Синовиальный хондроматоз позвоночника необходимо включать в дифференциально-диагностический ряд при поражении эпидуральных и параспинальных мягких тканей вокруг межпозвонковых суставов [5, 6].

Клиническое наблюдение

Пациентка, 61 год, считает себя больной несколько лет, в течение последнего полугодия отмечает значительное усиление болевого синдрома. При обследовании по месту жительства выявлена опухоль крестца, направлена в ФГБУ НМИЦО им. Н.Н. Блохина для консультации и определения тактики лечения.

При трепан-биопсии выявлены мелкие фрагменты хрящевой ткани с умеренными признаками

Адрес для корреспонденции

Булычева Ирина Владиславовна
E-mail: irena@boulytcheva.com

ядерной атипии хондроцитов, с гиалиновым матриксом и слабо выраженной дольчатостью, без соединительнотканых прослоек. Было высказано предположение, что «морфологическая картина крайне подозрительна на принадлежность к высококодифференцированной хондросаркоме».

По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) (рис. 1, 2) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рис. 3, 4), вокруг сочленения левого нижнего суставного отростка L5 позвонка и левого верхнего суставного отростка S1 позвонка определялись образования неоднородной структуры. По данным РКТ, образования имели мягкотканую рентгенологическую плотность с оссификатами в структуре, по данным МРТ — состояли из ткани с преимущественно низким МР-сигналом в режимах T1, T2 и T2 с жироподавлением. При внутривенном контрастировании образования не накапливали контрастный препарат. Наиболее крупный узел имел размеры до 2,7 см в диаметре, располагался интраканально экстрадурально по передне-левой стенке позвоночного канала и пролабировал в межпозвонковое отверстие L5—S1 слева, поддавливая соответствующий нервный корешок. В задне-левом отделе тела L5 позвонка на этом фоне отмечались изменения по типу атрофии от длительного сдавления. По нижнему краю сочленения отмечался аналогичный узел до 1,4 см в диаметре, оттесняющий вниз и поддавливающий левый нервный корешок S1 интраканально. По задней поверхности сочленения отмечался аналогичный узел до 1,7 см в диаметре, оттесняющий назад элементы мышц, выпрямля-

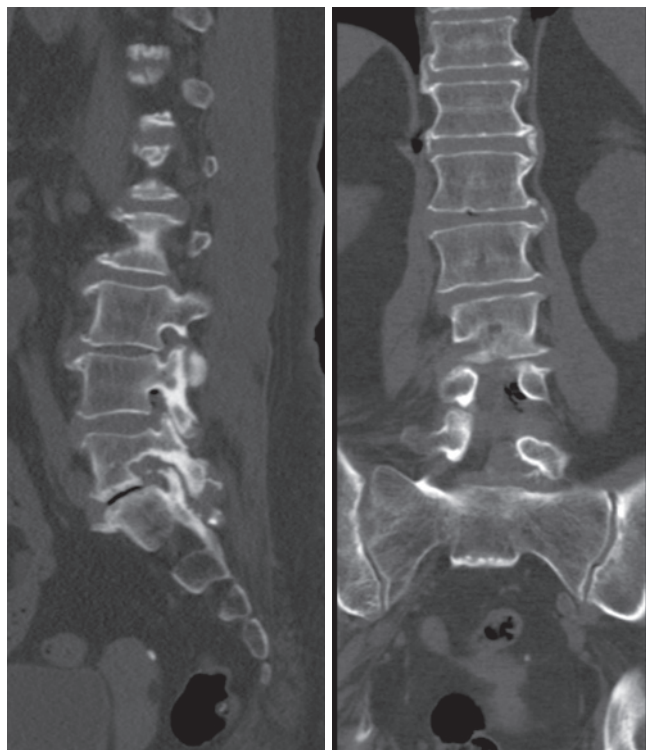


Рис. 1. КТ. Сагиттальная и коронарная проекции

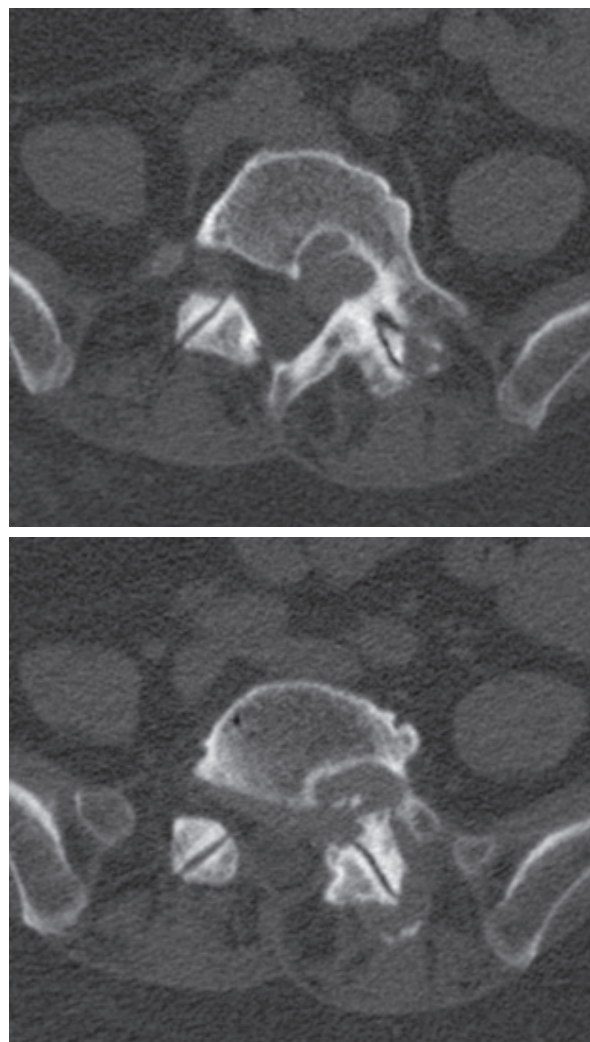


Рис. 2. РКТ в аксиальной проекции. Выявляется узловое образование мягкотканой рентгенологической плотности с глыбчатыми оссификатами в структуре, расположенное в области левого межпозвонкового отверстия L5—S1. Тело позвонка деформировано по типу атрофии от длительного сдавления



Рис. 3. МРТ в коронарной и сагиттальной проекции

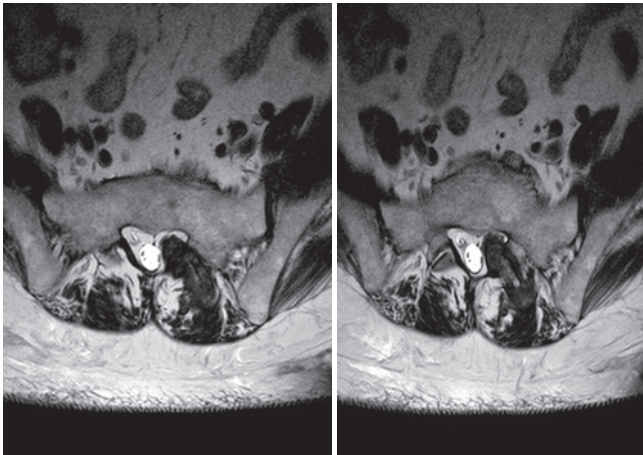


Рис. 4. МРТ в режиме T2 в аксиальной проекции. Интраканально по левой стенке выявляется узловое образование с низкой интенсивностью МР-сигнала, тесно прилежащее к сочленению нижнего суставного отростка L5 позвонка и верхнего суставного отростка S1 позвонка. Позади сочленения выявляется второй аналогичный узел

ющих позвоночник. Других узловых образований на уровне исследования не выявлялось. На фоне вышеописанных изменений отмечается нарушение статики по типу левостороннего сколиоза.

В ФГБУ НМИЦО им. Н.Н. Блохина пациентка была прооперирована в объеме удаления опухоли L5–S1 позвонков с замещением дефекта костным цементом.

Морфологическое исследование

Морфологическая характеристика синовиального хондроматоза складывается из синовиальных структур с характерными пролиферативными и дистрофическими изменениями, а также свободно расположенными или интрасиновиальными хрящевыми узелками с различной степенью кальциноза матрикса на фоне дистрофических изменений и атипии хрящевых клеток (рис. 5–8). Случаи вторичной хондросаркомы на фоне синовиального хондроматоза крайне редки. В дифференциальный лист следует включать также и вторичную хондросаркому на фоне костно-хрящевого экзостоза. Рентгенологические и морфологические признаки, сходные с синовиальным хондроматозом, могут наблюдаться при отложении в суставах пирофосфата кальция (ложной подагре) (рис. 10, 11).

Обсуждение

Синовиальный хондроматоз хорошо известен как моноартикулярный процесс с поражением крупных суставов осевого скелета: плечевого, тазобедренного, коленного, голеностопного. Заболевание чаще встречается у взрослых мужчин [7]. Как правило, синовиальный хондроматоз описывается и диагностируется в сочетании с дегенеративными изменениями суставов или посттравматическими измене-

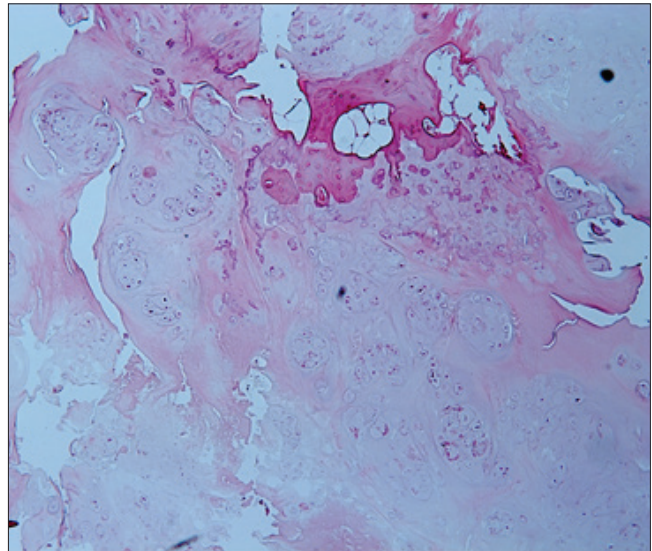


Рис. 5. Островки гиалинового хряща в толще синовиальных структур паравerteбральных мягких тканей. На микрофотографиях имеются фокусы кальциноза, пролиферирующие хрящевые структуры лакунарного строения с умеренной атипией хондроцитов. Микропрепарат. Ув. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

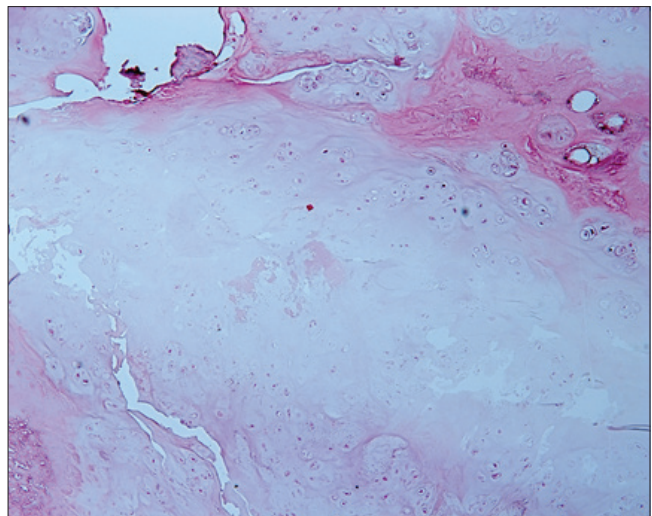


Рис. 6. Дегенеративные изменения матрикса хрящевых долек являются характерной структурной особенностью синовиального хондроматоза. Микропрепарат. Ув. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

ниями. Тем не менее синовиальный хондроматоз является самостоятельным первичным опухолевым процессом, сопровождающимся образованием интрасиновиальных гиалиновых хрящевых узелков без обязательной патологии сустава. Синовиальный хондроматоз позвоночника — явление редкое и малоизученное, в отечественной литературе отсутствуют публикации на данную тему. Рентгенологические особенности синовиального хондроматоза позвоночника имеют индивидуальную характеристику, отличную от поражения крупных суставов. По литературным данным преобладает локализация си-

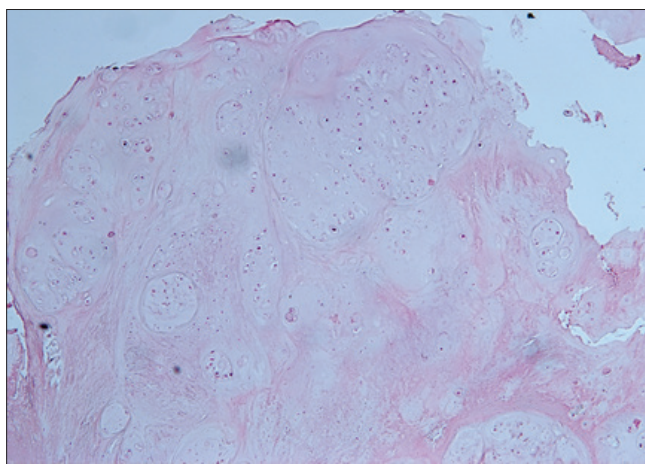
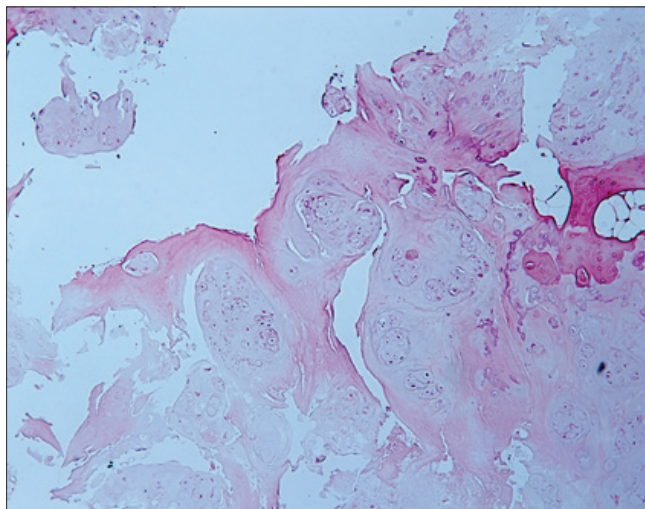


Рис. 7, 8. Островки гиалинового хряща способны «отшнуровываться» от синовиальных структур и свободно располагаться в полости сустава, синовиальных влагалищах или суставных сумках. Микропрепарат. Ув. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

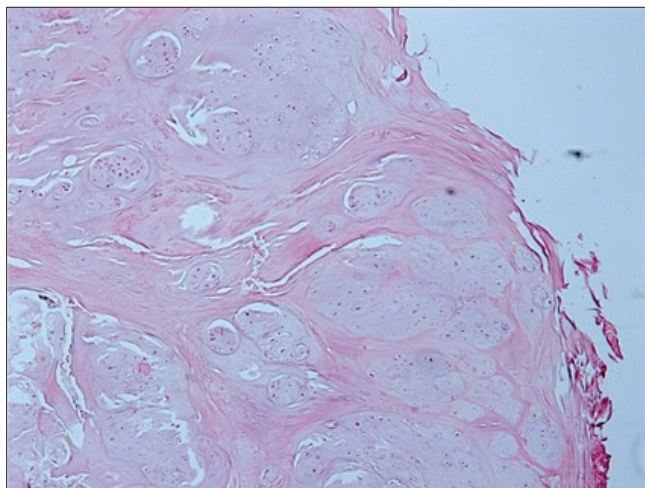


Рис. 9. Хрящевые структуры лакунарного строения с умеренной атипией хондроцитов. В отдельных полях зрения может наблюдаться миксоматоз матрикса и более выраженная цитологическая атипия хондроцитов, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики с хондросаркомой. Микропрепарат. Ув. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

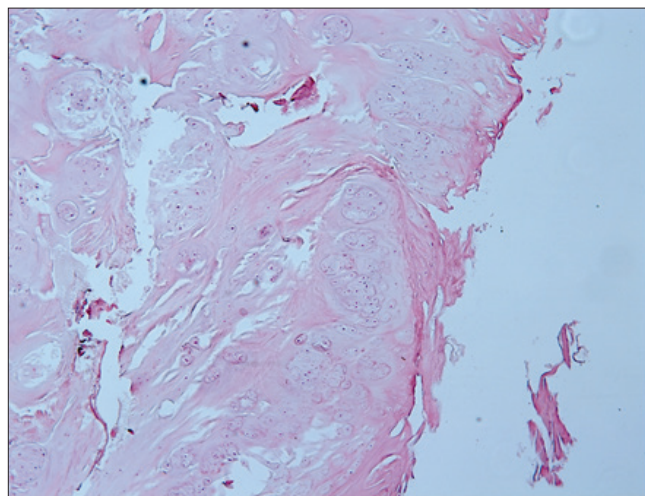
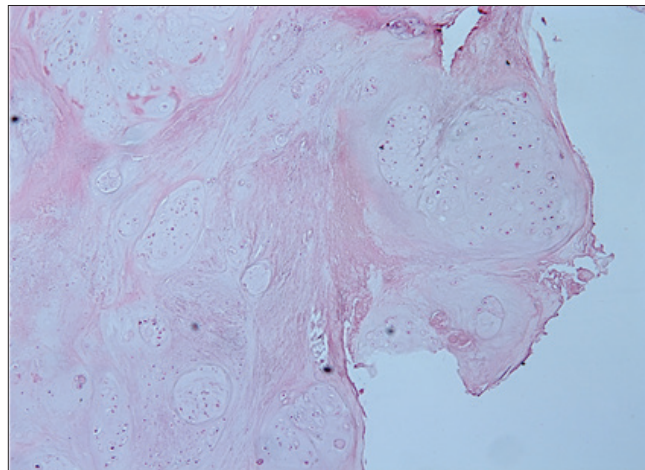


Рис. 10, 11. Дистрофические изменения матрикса хрящевых долек чрезвычайно характерны, возможны ишемические изменения и кальциноз на фоне дистрофии. Микропрепарат. Ув. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

новияльного хондроматоза позвоночника в шейном отделе, реже описываются поясничный и грудной отделы [8–10]. Как правило, описывается экстраоссальный компонент в эпидуральном пространстве. В редких случаях наблюдается вовлечение в процесс соседнего межпозвонкового сустава. Типичными проявлениями синовиального хондроматоза межпозвонкового сочленения являются узловые образования, расположенные периартикулярно. Структура узлов, как правило, хрящевая либо зрелая костная, могут выявляться плотные включения (участки минерализации).

Заключение

Несмотря на то что синовиальный хондроматоз является доброкачественным заболеванием, необходимо иметь представление об особенностях и проявлениях данного заболевания в нестандартных локализациях, как, например, позвоночник. Микроскопически синовиальный хондроматоз характеризуется присутствием хондроцитов с гиперхромными ядрами, также характерна гиперклеточность.

Данные признаки могут вызывать затруднения у патологов при дифференциальной диагностике с высокодифференцированной хондросаркомой. Тем самым вновь необходимо подчеркнуть важность проведения рентгеноморфологических параллелей. Синовиальный хондроматоз позвоночника следует включать в дифференциально-диагностический лист при эпидуральных или параспинальных дополнительных тканевых изменениях вокруг межпозвонковых суставов, особенно сопровождающихся костной эрозией или ремоделированием прилежащих позвонков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Inwards CY, Unni KK. Bone tumors. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH, editors. Sternberg's diagnostic surgical pathology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2004:310-311.
2. Fandburg-Smith J. Cartilage and bone forming tumors and tumor-like lesions. In: Miettinen MM, editor. Diagnostic soft tissue pathology. New York: Churchill Livingstone. 2003:405-406, 410-411.
3. Murphey MD, Vidal JA, Fanburg-Smith JC, Gajewski DA. Imaging of synovial chondromatosis with radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2007;27(5):1465-1488.
4. Kyriakos M, Totty WG, Riew KD. Synovial chondromatosis in a facet joint of a cervical vertebra. Spine (Phila Pa 1976). 2000;25(5):635-640.
5. Greenlee JD, Ghodsi A, Baumbach GL, VanGilder JC. Synovial chondromatosis of the cervical spine case illustration. J Neurosurg. 2002;97(1):150.
6. Gallia GL, Weiss N, Campbell JN, McCarthy EF, Tufaro AP, Gokaslan ZL. Vertebral synovial chondromatosis. Report of two cases and review of the literature. J Neurosurg Spine. 2004;1(2):211-218.
7. Moody P, Bui MM, Vrionis F, Setzer M, Rojiani AM. Synovial chondromatosis of spine: case report and review of the literature. Ann Clin Lab Sci. 2010;40(1):71-74.
8. Unni KK, Inwards CY, Bridge JA, Kindblom LG, Wold LE. Synovial tumors. Tumors of the bone and joints. Silver Spring, MD: ARP Press; 2005:386-432.
9. Bertoni F, Unni KK, Beabout JW, Sim FH. Chondrosarcoma of the synovium. Cancer. 1991;67:155-162.
10. Shives TC, McLeod RA, Unni KK, Schray MF. Chondrosarcoma of the spine. J Bone Joint Surg Am. 1989;71(8):1158-1165.

Статья поступила 11.12.2017 г., принята к печати 21.12.2017 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

SYNOVIAL CHONDROMATOSIS OF THE SPINE. CASE REPORT. LITERATURE REVIEW

Boulytcheva I.V., Fedorova A.V., Kochergina N.V., Nered A.S., Shchipakhina Y.A., Bludov A.B., Musaev E.R.

FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Key words: synovial chondromatosis, bone erosion, hyaline cartilage nodules

Primary synovial chondromatosis represents an uncommon benign neoplastic process with hyaline cartilage nodules in the synovial tissue of a joint tendon sheath or bursa. The nodules may enlarge and detach from the synovium. Numerous data is available about the synovial chondromatosis of the knee joint, followed by the hip and ankle. Although much has been written about synovial chondromatosis of the large joints, only few case reports of synovial chondromatosis of the spine reported in the English literature. Synovial chondromatosis should be considered in the differential diagnosis when evaluating additional mass in epidural and/or paraspinal tissue near a facet joint, especially when there is evidence of bone erosion, dark signal or nodules on T1 and/or T2, fluid or myxoid signal centrally with thin or nodular peripheral enhancement. Compression on bone and nerves is caused by calcified loose or attached to synovium bodies.

УДК 616-003.311.03

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЫ

Г.А. Серикбаев, Д.А. Тулеуова, А.К. Курманалиев, К.М. Орманов

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, г. Алматы, Республика Казахстан

Ключевые слова: метастатическая меланома, электрохимиотерапия, блеомицин

Цель работы. Демонстрация применения электрохимиотерапии (ЭХТ) при лечении поверхностных метастазов меланомы кожи.

Материалы и методы. ЭХТ проведена 4 больным с IV стадией меланомы кожи. Блеомицин вводили внутривенно болюсно из расчета 15 мг/м². Воздействие электрическими импульсами на каждый узел опухоли и прилежащие ткани осуществляли через игольчатый электрод импульсного генератора (Cliniporator; Igea, Модена, Италия).

Результаты. У всех пациентов через 15–30 дней с момента проведения ЭХТ наблюдалась полная регрессия опухолевых узлов. У 2 пациентов с момента проведения ЭХТ отмечается отсутствие рецидива и роста новых очагов в течение 10 мес. У 1 пациентки через 3 мес с момента проведения ЭХТ отмечается рецидив опухоли, у 1 — через 5 мес отмечается рецидив метастатических образований и появление новых очагов в близлежащих анатомических областях.

Заключение. ЭХТ может явиться методом выбора лечения у пациентов с поверхностными метастазами меланомы, позволяющим повысить эффективность системной и локальной терапии.

Введение

Известно, что с 1973 г. во всем мире рост заболеваемости меланомой увеличился на 200% [10]. Эта тенденция наблюдается и в Казахстане. Так, за 5 лет, с 2011 по 2015 г., прирост заболеваемости составил 25% [9]. Среднее число впервые выявленных больных с меланомой по республике составляет 330 [9]. Общее число пациентов, состоящих на учете с этим диагнозом, по данным 2015 г., составляет 2238 человек. Несмотря на то что на долю пациентов с IV стадией приходится всего 8%, показатели 5-летней выживаемости остаются достаточно низкими — 58,5% [9].

Меланома — одна из самых злокачественных опухолей, для которой характерно быстрое метастазирование с поражением жизненно важных органов и систем. Риск рецидива и прогрессирования заболевания зависит от первичной стадии [11]. 5-летняя выживаемость при локально-региональных стадиях имеет различные показатели: от 97% при IA до 40%

при IIIС-стадии [11]. При метастатическом процессе показатели 5-летней выживаемости зависят от локализации метастазов: при кожных метастазах и поражении лимфатических лимфоузлов — 62%, при вовлечении в процесс легких 5-летняя выживаемость снижается до 53%, а поражение других висцеральных органов приводит к снижению показателя до 33% [11].

Несмотря на относительно благоприятный прогноз при поверхностных метастазах, проблема лечения этой категории больных остается одной из сложных и актуальных. Наличие кожных рецидивов и метастазов ухудшает качество жизни пациентов ввиду наличия видимой опухоли, выраженного болевого синдрома, необходимости регулярных хирургических перевязок, развития воспалительных и инфекционных осложнений.

Существующие на сегодняшний день методы лечения больных с кожными метастазами — от системной терапии, хирургического лечения, лучевой терапии до местно-региональной химиотерапии — не имеют достаточно высокой эффективности [1–4]. Возможности таргетной терапии ограничены группой пациентов с доказанной мутацией гена *BRAF*. В этой связи поиск новых, наиболее эффективных

Адрес для корреспонденции

Серикбаев Гани Амангельдыевич
E-mail: niioir.gospital@mail.ru

методик лечения этой категории пациентов остается актуальным [5].

Эффективность ЭХТ была описана в «Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma». Результаты исследования продемонстрировано, что через месяц после первой ЭХТ объективный ответ наблюдался у 80 (94%) пациентов. После возобновления лечения из-за частичного ответа — у 39 (48%) пациентов. Полный ответ достигнут у 19 (24%) пациентов. Из 41 (48%) пациента с полным ответом после первой ЭХТ 19 пациентов прошли второй цикл из-за новых очагов после медианы 6 мес. После последующего наблюдения средней продолжительность 26 мес у 6 пациентов наблюдался местный рецидив с 2-летним местным показателем выживаемости без прогрессирования — 87% [12]. Преимущества метода заключаются в следующих критериях: время лечения составляет не более 30 мин, возможность проведения в условиях дневного стационара, не требующего госпитализации пациента, возможность проведения повторных сеансов; минимальные побочные эффекты и возможность применения других методов лечения [12].

На сегодняшний день эффективность данного метода была показана в исследованиях «Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience» [13], «Effective Treatment of Multiple Unresectable Skin Melanoma Metastases by Electrochemotherapy» [14]. В Казахстане впервые электрохимия была применена в КазНИИОир в январе 2017 г. Первый опыт применения данной методики представлен в настоящей работе.

Поверхностные метастазы меланомы кожи остаются одной из сложных проблем, требующих применения всех известных на сегодняшний день методов лечения меланомы, доказавших свою эффективность: системной терапии, хирургического лечения, лучевой терапии и местно-региональной химиотерапии [1–4]. Наличие кожных рецидивов и метастазов ухудшает качество жизни пациентов ввиду наличия видимой опухоли, выраженного болевого синдрома, необходимости регулярных хирургических перевязок, развития воспалительных и инфекционных осложнений. Электрохимиотерапия является эффективным методом паллиативного лечения поверхностных метастазов [6].

Цель работы: изучить эффективность метода электрохимии при поверхностных метастазах меланомы.

Материалы и методы

В Центре опухолей костей и мягких тканей Казахского НИИ онкологии и радиологии метод электрохимии был внедрен в январе 2017 г. Для проведения данного вида лечения были отобраны

4 пациента с IV стадией меланомы, которые соответствовали следующим критериям: удовлетворительный общий статус, ECOG ≤2, пациенты с неоперабельными множественными поверхностными метастазами меланомы, пациенты, отказавшиеся от стандартной химиотерапии, пациенты, не подлежащие таргетной терапии.

При отборе больных были учтены факторы, при которых проведение ЭХТ противопоказано: наличие аллергии на блеомицин после проведения пробы; легочная, сердечная, почечная и печеночная недостаточность; вероятная продолжительность жизни не более 3 мес; метастазы в головном мозге; прогрессирующие метастазы во внутренних органах; наличие установленного кардиостимулятора, инсулинового насоса или электронных имплантатов; нарушение свертываемости крови; эпилепсия; беременность и период грудного вскармливания; острые инфекции, включая острые кожные воспаления.

По данным клинических исследований, в которых была применена методика ЭХТ, описаны следующие побочные эффекты данной терапии:

- локальный болевой синдром в месте приложения электрода;
- тошнота;
- рвота;
- слабо выраженные зуд, эритема, шелушение кожи в области воздействия, проходящие самостоятельно;
- перманентная гиперпигментация кожи в области введения цитостатика. Наиболее высокий риск гиперпигментации при использовании блеомицина;
- в процессе лечения может развиваться умеренное асептическое воспаление кожи, окружающей опухоль [6, 7].

Процедура ЭХТ заключалась в том, что всем пациентам предварительно вводился блеомицин внутривенно болюсно из расчета 15 мг/м². После введения блеомицина в течение 8 мин осуществлялось применение электрических импульсов на каждый узел опухоли и прилежащие ткани на расстоянии 15–20 мм. Электрические токи подавались с помощью игольчатого электрода длиной 2–3 см в соответствии с размером очага. Электроды присоединялись к импульсному генератору (Cliniporator; Igea, Модена, Италия). Генератор производит высокое напряжение (до 1000 В), которое подается в виде сжатой цепи из восьми импульсов при частоте 5000 Гц. Программное обеспечение регулирует и запоминает примененное напряжение и ток, который подается на каждый опухолевый узел. Максимальная длительность процедуры составила 30 мин. Каждому пациенту было проведено по 1 сеансу лечения. Метод анестезии определялся в соответствии с анатомическим расположением опухоли. При возникновении болевого синдрома после процедуры пациентам была назначена анальгетическая терапия. Были использо-

ваны стандартные НПВС. При нашем первом опыте применения ЭХТ, кроме болевого синдрома, купированного назначением НПВС, других побочных эффектов не зафиксировано [7, 8].

Для оценки эффективности ЭХТ определяли размеры метастатических очагов до и после проведенного лечения, количество очагов, наличие M1b—с метастазов, рецидивы и появление новых метастатических очагов после лечения в течение 8 мес наблюдения.

Результаты

Одна из особенностей примененной методики заключалась в том, что эффект от лечения был отмечен уже на 20-е сутки после процедуры и сохранялся у больных с различной длительностью, не требуя дополнительного лечения. При этом у всех пациентов по истечении срока в 20 дней был зафиксирован полный ответ кожных метастатических узлов на лечение, при этом у 2 больных с наличием легочных метастазов не получено данных за их рост. У 2 больных с размерами кожных опухолевых узлов до начала лечения 5–30 и 5–40 мм в сроки 3 и 5 мес соответственно были выявлены рецидивы. В двух других случаях на протяжении всего периода наблюдения, 10 мес, данных за появление кожных метастазов нет.

При обобщении результатов лечения наблюдается следующая картина:

- у всех пациентов через 15–30 дней с момента проведения ЭХТ наблюдалась полная регрессия опухолевых узлов;
- у 2 пациентов с момента проведения ЭХТ отмечается отсутствие рецидива и роста новых очагов в течение 10 мес;

- у 1 пациентки через 3 мес с момента проведения ЭХТ отмечается рецидив опухоли;

- у 1 пациентки через 5 мес отмечается рецидив метастатических образований и появление новых очагов в близлежащих анатомических областях (см. таблицу).

Клинический случай № 1

Пациентка Б., 38 лет. Меланома кожи спины St IV (T3bN1M1b). Состояние после операции, 8 курсов химиотерапии (3 линии химиотерапии). Стабилизация метастазов в легких. Прогрессирование: метастатическое поражение кожи спины (рис. 1 А).

На 20–30-е сутки после лечения визуально и пальпаторно определяется полная резорбция метастатических очагов (рис. 1 Б). Отмечается отсутствие прогрессирования метастатического поражения кожи спины в течение 10 мес (рис. 1 В). Стабилизация метастазов в легких сохраняется, что подтверждается данными мультиспиральной компьютерной томографии.

Клинический случай № 2

Пациентка Д., 58 лет. Меланома кожи левой голени St IV (T4bN1M1a). Состояние после операции (широкое иссечение опухоли кожи левой голени + операция Дюкена слева; рис. 2 А).

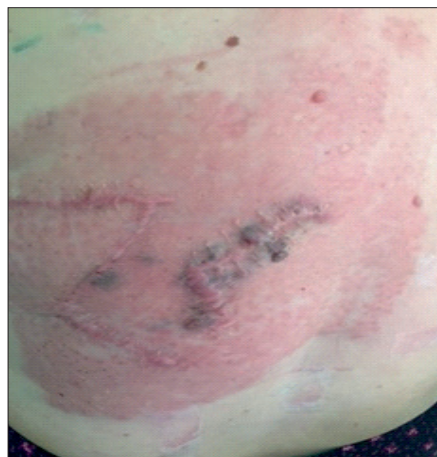
На 15–20-е сутки после лечения визуально и пальпаторно определяется резорбция метастатических очагов (рис. 2 Б). Отмечается отсутствие местного рецидива метастазов меланомы в течение 10 мес и отсутствие отдаленных гематогенных и лимфогенных метастазов, подтвержденное данными мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

Таблица. Оценка эффективности метода ЭХТ у больных с кожными метастазами меланомы

№	1	2	3	4
Размеры mts очагов до лечения (мм)	5–20	10–50	5–40	5–30
Размеры mts очагов после лечения	Нет очагов	Нет очагов	Нет очагов	Нет очагов
Количество очагов до лечения	20	5	6	25
Количество очагов после лечения	0	0	0	0
Наличие M1b—с метастазов до лечения	Множественные очаги в легких	Нет	Нет	Множественные очаги в легких
Наличие M1b—с метастазов после лечения	Множественные очаги в легких (стабильная КТ-картина)	Нет	Появление метастатических очагов легких через 6 мес после лечения	Множественные очаги в легких (стабильная КТ-картина)
Время до появления рецидива и новых локальных mts-очагов после лечения (мес)	Нет	Нет	6	3



Рис. 1 А. До лечения



Б. После лечения (20-е сутки)



В. Через 5 мес



Рис. 2 А. До лечения



Б. После лечения (15-е сутки)

Клинический случай № 3

Пациентка И., 78 лет. Метастазы меланомы в кожу голени справа без первично выявленного очага St IV (TxN0M1a) (рис. 3 А).

На 25–30-е сутки после лечения визуально, пальпаторно и по данным УЗИ определяется резорбция метастатических очагов (рис. 3 Б, В). Через 6 мес после проведения электрохимиотерапии отмечается прогрессирование заболевания в виде появления новых метастатических очагов в мягких тканях и коже левой голени, появление метастатических очагов в легких, что подтверждается данными локального осмотра и данными мультиспиральной компьютерной томографии.

Клинический случай № 4

Пациентка А., 68 лет. Меланома кожи паховой области слева с метастатическим поражением паховых лимфоузлов слева, легких, мягких тканей передней грудной стенки St IV (T4bN1M1b) (рис. 4 А).

На 20-е сутки после лечения визуально, пальпаторно и по данным УЗИ определяется резорбция метастатических очагов (рис. 4 Б). Через 3 мес после проведения электрохимиотерапии отмечается прогрессирование заболевания в виде рецидива метастатических очагов в мягких тканях и коже передней грудной стенки, прогрессирование метастатических очагов в легких, что подтверждается данными локального осмотра и данными мультиспиральной компьютерной томографии.

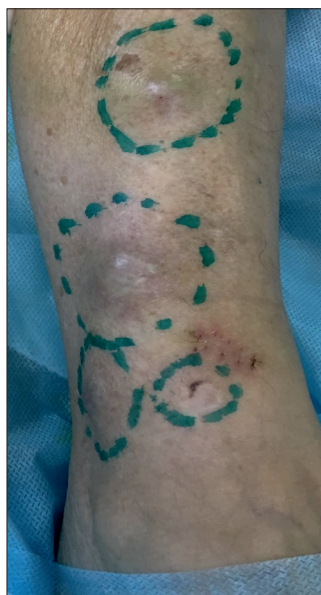


Рис. 3 А. До лечения



Б. После лечения (30-е сутки)



В. Полный некроз
опухолевых узлов через 3 мес



Рис. 4 А. До лечения Б. После лечения (20-е сутки)

Заключение

Наш первый опыт применения электрохимиотерапии показал возможности метода при лечении кожных метастазов меланомы, что позволяет позиционировать его в качестве метода выбора лечения у пациентов с поверхностными метастазами меланомы при различных локализациях с высоким риском местного рецидива и дальнейшей диссеминации опухоли.

Электрохимиотерапия продемонстрировала хорошие результаты с минимальными побочными эффектами и позволяет улучшить качество жизни пациентов.

Для полной объективной оценки эффективности данного метода лечения необходим набор достаточного количества больных, а также дальнейшее наблюдение за пролеченными пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gogas H.J., Kirkwood J.M., Sondak V.K. Chemotherapy for metastatic melanoma: time for a change? *Cancer*. 2007, v. 109 (3), p. 455-464.

2. Overett T.K., Shiu M.H. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. *Cancer*. 1985, v. 565, p. 1222.
3. Бохян Б.Ю. Буров Д.А., Божченко Я.А., Тарарыкова А.А. Первично-множественная меланома кожи. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2016, № 1, с. 76-80.
4. Kremenz E.T., Carter R.D., Sutherland C.M., Muchmore J.H., Ryan R.F., Creech O. Jr. Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience. *Ann. Surg.* 1994, v. 220 (4), p. 520-535.
5. Abhirami Hallock, MD, Olga Vujovic, MD, Edward Yu, MD. Is radiotherapy an effective treatment option for recurrent metastatic malignant melanoma? A case report of short-course, large-fraction radiation and a literature review. *Can. J. Plast. Surg.* 2011, v. 19 (4), p. 153-155.
6. Corrado Caracò, Nicola Mozzillo, Ugo Marone, Ester Simone, Lucia Benedetto, Gianluca Di Monta, Maria Luisa Di Cecilia, Gerardo Botti and Paolo Antonio Ascierto. Long-lasting response to electrochemotherapy in melanoma patients with cutaneous metastasis. *BMC Cancer*. 2013, v. 13, p. 564.
7. Mir L.M., Glass L.F., Sersa G., Teissié J., Domenge C., Miklavcic D., Jaroszeski M.J., Orlowski S., Reintgen D.S., Rudolf Z., Belehradec M., Gilbert R., Rols M.P., Belehradec J. Jr., Bachaud J.M., DeConti R., Stabuc B., Cemazar M., Coninx P., Heller R. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumors by electrochemotherapy. *Br. J. Cancer*. 1998, v. 77 (12), p. 2336-2342.

8. John O. Larkin, MB, AFRCSI, Christopher G. Collins, PhD, AFRCSI, Simon Aarons, PhD, Mark Tangney, PhD, Maria Whelan, MB, AFRCSI, Seamus O'Reily, BSc, MD, PhD, FRCPI,† Oscar Breathnach, MB, MRCPI,† Declan M. Soden, BSc, PhD, and Gerald C. O'Sullivan, MCh, FRCSI, FRCSG (Hons), FACS. Electrochemotherapy Aspects of Preclinical Development and Early Clinical Experience. *Ann. Surg.* 2007, v. 245 (3), p. 469-479.
9. Кайдарова Д.Р., Ауэзова Э.Т., Чингисова Ж.К., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2015 год. С. 126, 142-143, 145.
10. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society. 2017.
11. Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E., Thompson J.F., Reintgen D.S., Cascinelli N., Urist M., McMasters K.M., Ross M.I., Kirkwood J.M., Atkins M.B., Thompson J.A., Coit D.G., Byrd D., Desmond R., Zhang Y., Liu P.Y., Lyman G.H., Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19 (16), p. 3622-3634.
12. Campana L.G., Valpione S., Mocellin S., Sundararajan R., Granziera E., Sartore L., Chiarion-Sileni V., Rossi C.R. Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma. *Br. J. Surg.* 2012, v. 99 (6), p. 821-830.
13. Larkin J.O., Collins C.G., Aarons S., Tangney M., Whelan M., O'Reily S., Breathnach O., Soden D.M., O'Sullivan G.C. Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. *Ann. Surg.* 2007, v. 245 (3), p. 469-479.
14. Marko Snoj, Maja Cemazar, Breda Slekovec Kolar, Gregor Sersa. Effective Treatment of Multiple Unresectable Skin Melanoma Metastases by Electrochemotherapy. *Croat. Med. J.* 2007, v. 48 (3), p. 391-395.

Статья поступила 16.11.2017 г., принята к печати 12.12.2017 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

THE FIRST EXPERIENCE OF ELECTROCHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA OF THE SKIN SUPERFICIAL METASTASIS

Serikbaev G.A., Tuleuova D.A., Kurmanaliyev A.K., Ormanov K.M.

Kazakh scientific research institute of oncology and radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan

Key words: melanoma, electrochemotherapy, bleomycin

Objective. Demonstration of the use of electrochemotherapy (ECT) in the treatment of superficial metastases of skin melanoma.

Materials and methods. ECT was performed in 4 patients with stage IV skin melanoma. Bleomycin was administered intravenously bolus 15 mg/m². The effects of electrical impulses on each tumor site and adjacent tissues were performed through the needle electrode of a pulse generator (Cliniporator, Igea, Modena, Italy).

Results. In all patients, after 15–30 days from the time of ECT, complete regression of the tumor nodes was observed. In 2 patients from the moment of ECT there is no recurrence and growth of new foci within 10 months. In 1 patient 3 months after the ECT there was a relapse of the tumor, in 1 – in 5 months there was a relapse of metastatic formations and the appearance of new foci in the nearby anatomical areas.

The conclusion. ECT can be a method of choice of treatment in patients with superficial melanoma metastases, which allows to increase the effectiveness of systemic and local therapy.

УДК 616-006.6

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОГО ИФОСФАМИДА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (ПЕРВЫЙ ОПЫТ В НАЦИОНАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ г. БИШКЕК)

А.А. Бабалаев, А.Т. Алымкулов, Т.А. Абдылдаев, Р.В. Решетин, У.А. Тургунбаев, Д.К. Айдаралиева

Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Киргизской Республики

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, полихимиотерапия

В статье приведен опыт лечения больных с саркомами мягких тканей в Национальном центре онкологии и гематологии. Целью исследования явилось применение современных методов диагностики и лечения сарком мягких тканей. Впервые в Киргизской Республике были применены современные схемы лекарственной терапии на этапе комбинированного лечения с применением режимов высокодозной полихимиотерапии в виде непрерывной 24-часовой инфузии. В результате нашего исследования больных с саркомами мягких тканей смертность в срок наблюдения от 8 до 35 мес составила 46,2%, что соответствует среднестатистическим данным.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) это редкие по частоте выявления злокачественные новообразования. В среднем в Российской Федерации заболеваемость СМТ составляет 0,7–1,81 случая на 100 тыс. населения [1, 2]. При этом 1/3 пациентов с СМТ это лица моложе 30 лет [3]. Опухоли данной группы характеризуются агрессивным течением и плохим прогнозом выживаемости [4, 5]. При этом в первый год от момента выявления опухоли погибают 32–34,5% больных. По данным ESMO – Европейского научного общества медицинской онкологии, факторами плохого прогноза выживаемости являются опухоли размером более 5 см и 3-я степень злокачественности гистологического субстрата опухоли. По данным American Joint Committee on Cancer и International Union Against Cancer, 5-летняя выживаемость при I стадии СМТ может достигать 99%. При II стадии заболевания этот же показатель достигает уровня 82%. При IV стадии болезни, когда имеются отдаленные метастазы, 5-летняя выживаемость составляет менее 10%, при этом при отсутствии

лечения большинство больных погибают в течение 6–12 мес [6, 7]. Разработанные и внедренные интенсивные высокодозные режимы индукционной химиотерапии при местнораспространенных и рецидивных саркомах позволяют увеличить количество выраженных локальных ответов [8]. Применение современных методов визуализации на основании КТ, МРТ, компьютерного моделирования и навигации позволяют выполнить правильное предоперационное планирование хирургического вмешательства. Данный подход повышает процент выполняемых сохранных операций при СМТ до 80%, при этом рецидивы встречаются в 15% наблюдений [1].

Материалы и методы

Нами проведен анализ 13 больных с СМТ, получивших комбинированное лечение в Национальном центре онкологии и гематологии с 2014 по 2017 г. В 6 случаях это были пациенты с синовиальной саркомой, 4 пациентов представлены фибросаркомой мягких тканей. Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) мягких тканей выявлена у 3 пациентов. По локализации в 1 случае это была опухоль мягких тканей шеи и в 12 случаях это были опухоли мягких тканей нижней конечности. Критерием отбора в исследование было наличие впервые выявленной опухоли размером ≥ 5 см,

Адрес для корреспонденции

Бабалаев Алмазбек Алтынбаевич
E-mail: Babalaev@mail.ru

отсутствие отдаленных метастазов, отсутствие предшествующего лечения. Мужчин было 7 пациентов, женщин — 6 человек. Все 13 больных были подвергнуты комбинированному лечению в виде 4 курсов неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) по схеме: доксорубицин 60 мг/м^2 в 1-й день, ифосфамид 2 г/м^2 в 1–5-й дни непрерывно в виде 120-часовой инфузии. В последующем все пациенты были подвергнуты радикальному хирургическому вмешательству: удалению опухоли. В последующем все пациенты получили 4 курса адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) в режиме: ифосфамид $2,5 \text{ г/м}^2$ в 1–3-й дни, доксорубицин 20 мг/м^2 в 1–3-й дни. Оценку эффекта проводили с помощью МРТ и КТ-исследования области первичного очага и органов грудной клетки, при этом исследование проводилось непосредственно перед 1-, 3-м курсами неoadъювантной полихимиотерапии и непосредственно перед хирургическим этапом. После

хирургического лечения каждые 3 мес локальный контроль ложа удаленной опухоли проводился с помощью ультразвукового исследования, а контроль легких проводился с помощью КТ-исследования органов грудной клетки.

Результаты

В результате проведенного комбинированного лечения у 6 (46,2%) больных отмечается стабилизация опухолевого процесса (рис. 1).

У 7 (53,8%) пациентов в нашем исследовании отмечается регрессия опухоли (рис. 2).

При морфологическом исследовании опухоли после операции у 2 (15,4%) пациентов лечебный патоморфоз не выявлен или не оценен. Вторая степень лечебного патоморфоза выявлена у 3 (23,1%) пациентов. У 7 (53,8%) больных лечебный патоморфоз выявлен 3-й степени. У 1 (7,7%) пациента выявлен лечебный патоморфоз 4-й степени.

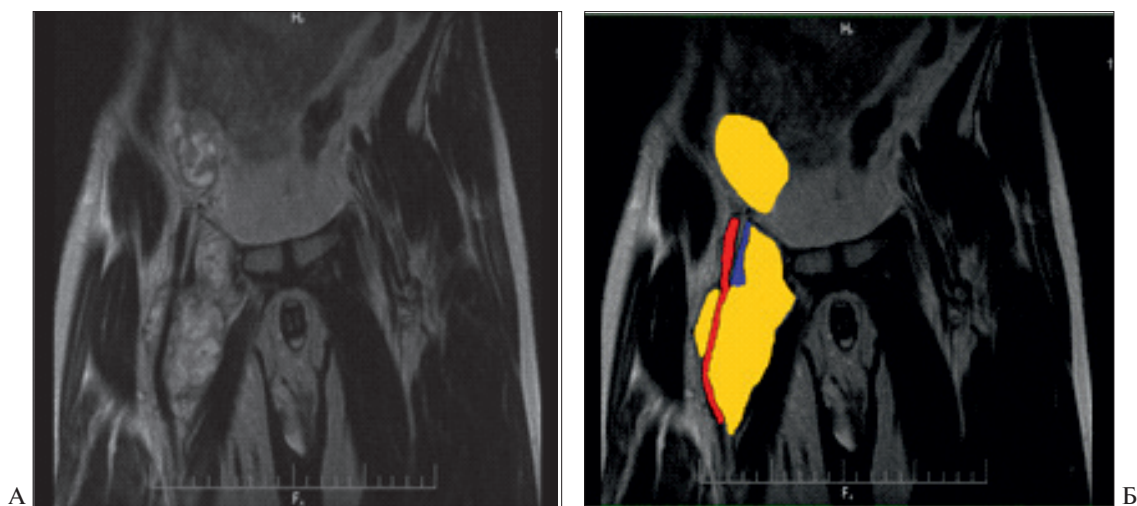


Рис. 1. ЗФГ мягких тканей правого бедра и подвздошной области: А) до лечения; Б) после НАПХТ

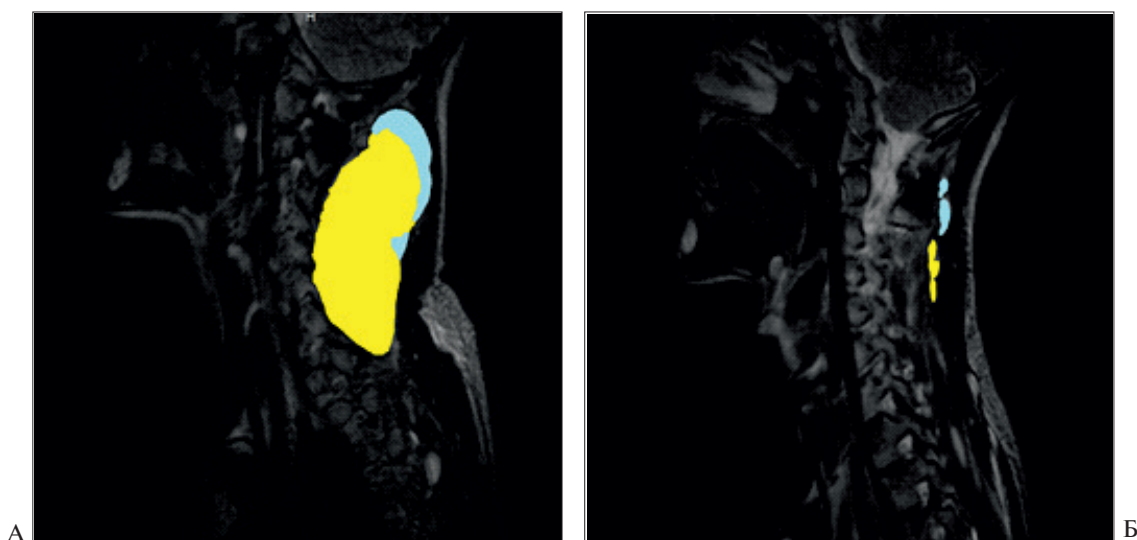


Рис. 2. Фибросаркома мягких тканей шеи: А) до лечения; Б) после 4 курсов НАПХТ

Для выявления статистически значимой связи между двумя переменными (лечебного патоморфоза и регрессии опухоли) был применен статистический тест *Phi* и *Cramer's V*. Однако тест показал приблизительно значимость больше показателя $\text{const}-0,05$ на уровне 0,334, что в итоге свидетельствует об отсутствии статистической связи между этими двумя переменными (табл. 1).

Таблица 1. Симметрические меры теста *Phi* и *Cramer's V*

	Значение	Приблизительная значимость
Тест <i>Phi</i>	0,593	<u>0,334</u>
Тест <i>Cramer's V</i>	0,593	<u>0,334</u>
Количество наблюдений	13	

Таким образом, дальнейшее выявление статистической связи между этими категориями статистически недостоверно. Однако результаты теста *Phi* и *Cramer's V* необходимо интерпретировать не как отсутствие связи между этими переменными, а как погрешность в силу малого количества наблюдений в нашем исследовании.

При анализе выживаемости диапазон времени наблюдения больных с СМТ, получивших комбинированное лечение, составил от 8 до 35 мес. При этом умерли за указанный период 6 пациентов от прогрессирования основного заболевания вследствие метастатического поражения легких. Смертность за указанное время составила 46,2% (табл. 2).

Средний срок наблюдения составил 25,2 мес (ДИ 19,2–31,1), медиана наблюдения составила 26 мес (ДИ 18,9–33) (табл. 3).

Функция выживаемости больных с СМТ, получивших комбинированное лечение, указана на рис. 3.

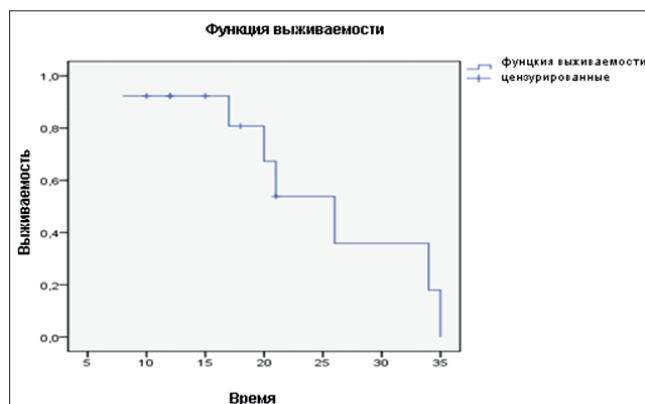


Рис. 3. Функция выживаемости СМТ при комбинированном лечении

Заключение

Таким образом, несмотря на относительно низкую заболеваемость в структуре онкопатологии, проблемы лечения больных с саркомами мягких тканей носят социально значимый характер, поскольку поражают молодой, наиболее трудоспособный возраст, при этом зачастую приводя к инвалидизации данной категории больных. И в нашем исследовании выявлено, что саркомы мягких тканей являются высокоагрессивными заболеваниями, характеризующимися плохим прогнозом, где смертность в срок от 8 до 35 мес составила 46,2%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012, № 4, с. 3–10.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и СНГ за 2012 год. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2013, т. 22, № 3 (85) прил. 1., с. 54–92.
3. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. ГЭОТАР-Медиа. 2006, с. 627–653.

Таблица 2. Анализ смертности больных, подвергнутых комбинированному лечению

Общее количество	Количество выживших	Цензурированный показатель	
		Число летальных случаев	%
13	7	6	46,2 %

Таблица 3. Средний срок и медиана наблюдения больных при комбинированном лечении

Среднее значение				Медиана			
Оценка	Стандартная ошибка	95% ДИ		Оценка	Стандартная ошибка	95% ДИ	
		Нижний показатель	Верхний показатель			Нижний показатель	Верхний показатель
25,147	3,030	19,208	31,086	26,000	3,591	18,961	33,039

4. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году. Ежегодник популяционного ракового регистра. СПб., 2010, № 16.
5. Alvegard T.A., Berg N.O. Histopathology peer review of high grade soft tissue sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group. J. Clin. Oncol. 1989, v. 7, p. 1845.
6. Greene F.L., Page D.L., Fleming I.D. et al. For the American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual 6th ed. New York: Springer-Verlag. 2002.
7. Patel S.R., Benjamin R.S. Sarcomas: part I and II. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1995, v. 9, p. 513-942.
8. Горбунова В.А., Феденко А.А., Бохан Б.Ю., Истомин И.А., Губина Г.И. Высокодозный ифосфамид в комбинации с доксорубицином в лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2010, № 1, с. 26-31.

Статья поступила 20.12.2017 г., принята к печати 25.12.2017 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

THE USE OF HIGH-DOSE IFOSFAMIDE IN THE COMBINED TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS (FIRST EXPERIENCE IN THE NATIONAL CENTER OF ONCOLOGY AND HEMATOLOGY IN BISHKEK)

Babalaev A.A., Alymkulov A.T., Abdylbaev T.A., Reshetin R.V., Turgunbaev U.A., Aydaralyeva D.K.

National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Key words: soft tissue sarcomas, combined treatment, polychemotherapy

In our article the experience of treating patients with soft tissue sarcomas in the National Center of Oncology and Hematology is given. The purpose of the study was the use of modern methods of diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas. For the first time in the Kyrgyz Republic, modern schemes of drug therapy were applied at the stage of combined treatment with the use of high-dose polychemotherapy regimens in the form of continuous 24-hour infusion. As a result of our study of patients with soft tissue sarcomas, mortality at the follow-up period from 8 to 35 months. was 46,2%, which corresponds to the average statistical data.

УДК 616.71-006.3.04

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО С РЕЦИДИВОМ ХОНДРОСАРКОМЫ I РЕБРА

В.А. Соболевский, М.М. Давыдов, Э.П. Межецкий, Р.М. Доколин

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Ключевые слова: опухоли грудной стенки, хондросаркома, саркома кости, реконструктивная хирургия

Представлен успешный опыт лечения пациента с рецидивом хондросаркомы грудной стенки. Описан метод реконструкции образовавшегося комбинированного дефекта грудной стенки с помощью перемещенного торакодорзального лоскута и пластины Synthes Matrix Rib. В результате удалось сохранить верхнюю конечность и ее удовлетворительную функцию за счет сосудистого протезирования и комплексной реабилитации. Хороший онкологический и функциональный результат подтверждает целесообразность хирургического лечения подобных пациентов и мультидисциплинарного подхода при планировании, выполнении операции и ведении послеоперационного периода.

Доля злокачественных опухолей костей и суставных хрящей в структуре онкологических заболеваний в мире и России, по разным источникам, составляет от 0,2 до 0,47%.

К примеру, в 2015 г. общее количество зарегистрированных онкологических больных в России составило 589 381 человек, из них у 1503 выявили злокачественные новообразования костей и суставных хрящей, что составило 0,25%, в то время как в 2013 г. — 0,35% [1, 2].

Хондросаркома составляет 10–27% от этой группы больных, а ребра, грудина, ключица поражаются только в 13% случаев, то есть в год в России 15–40 больных [3–5].

Местный рецидив у больных, перенесших хирургическое лечение, возникает примерно в 30% случаев [6, 7]. Лечение рецидивов представляет собой непростую задачу. В зоне операции нарушена анатомия, удаление опухоли приводит к образованию обширных дефектов. Порой резервы для реконструкции собственными тканями могут быть исчерпаны вследствие их удаления на предыдущих этапах, а вовлечение в опухолевый процесс нервных стволов, крупных сосудов вынуждает выполнять калечащие операции. Обширные резекции ребер приводят к нарушению каркасной функции грудной клетки.

Представляем клинический пример.

Пациент С., 30 лет. Диагноз: хондросаркома G3 I ребра слева. Состояние после комбинированного лечения 2013–2015 гг. Местный рецидив R1. Прогрессирование: единичные метастазы в левое легкое.

Адрес для корреспонденции

Соболевский В.А.
E-mail: soboli1968@mail.ru

В марте 2013 г. самостоятельно отметил плотное образование на боковой поверхности шеи. По месту жительства в Амурской области выполнена КТ мягких тканей шеи и выявлено образование 8,9×9 см с распространением на переднее средостение. Выполнена биопсия, установлен диагноз «хондросаркома G2».

В клинике Израиля 08.08.2014 г. выполнена операция — резекция грудной стенки слева, диагностическая торакотомия. Удаление опухоли шеи слева. Остеотомия и фиксация левой ключицы пластиной. По данным гистологического исследования выставлен диагноз «хондросаркома G2».

В октябре 2014 г. пациент отметил появление плотного образования в области послеоперационного рубца в левой надключичной области. Далее 2 года за медицинской помощью не обращался.

В октябре 2016 г., по данным КТ органов грудной клетки, опухолевая перестройка костно-хрящевого экзостоза передних отделов I ребра слева, внекостный компонент, состоящий из кистозных и солидных узлов размерами 9×9,2×14,5 см. Нижние отделы конгломерата распространяются в верхние отделы левого легкого без признаков инфильтрации. Верхняя часть узла распространяется в мягкие ткани шеи, надключичную область. Опухоль сдавливает нижние отделы левой яремной вены, левая подключичная артерия распластана по опухоли и прилежит к ней на протяжении 7,5 см. Выявлено образование размерами 10,9×7,6×12,6 см, расположенное интраторакально, с поражением нижней доли S9–10 левого легкого и VIII, IX, X ребер. Два очаговых уплотнения: парамедиастинально в S3 левого легкого размером до 1×0,5 см.

Проведено 2 курса ПХТ по схеме MAID — отрицательная динамика.

Самостоятельно обратился в РОНЦ им Н.Н. Блохина (рис. 1–3).

31.01.2017 г. выполнена операция: удаление рецидивной опухоли I ребра с резекцией I, II ребер, ключицы, перевязкой левой подключич-

ной вены; резекция подключичной артерии на протяжении 8 см с протезированием сосудистым протезом Gore-tex 6 мм, замещение дефекта пластиной Synthes и торакодорзальным лоскутом. Нижняя лобэктомия слева с резекцией VII, VIII, IX ребер, замещение дефекта пластиной Synthes (рис. 4, 5).



Рис. 1. Внешний вид больного

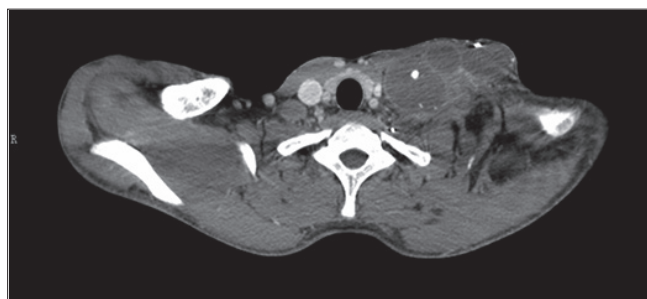


Рис. 2. Рецидив в надключичной области

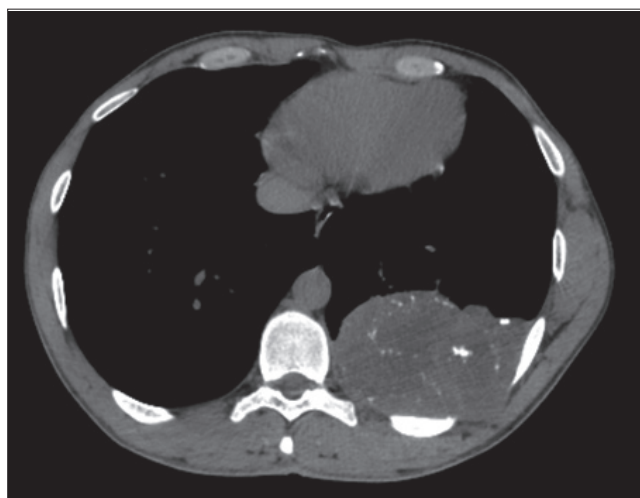


Рис. 3. Опухолевый узел с поражением S9–10 левого легкого и прилежащих ребер

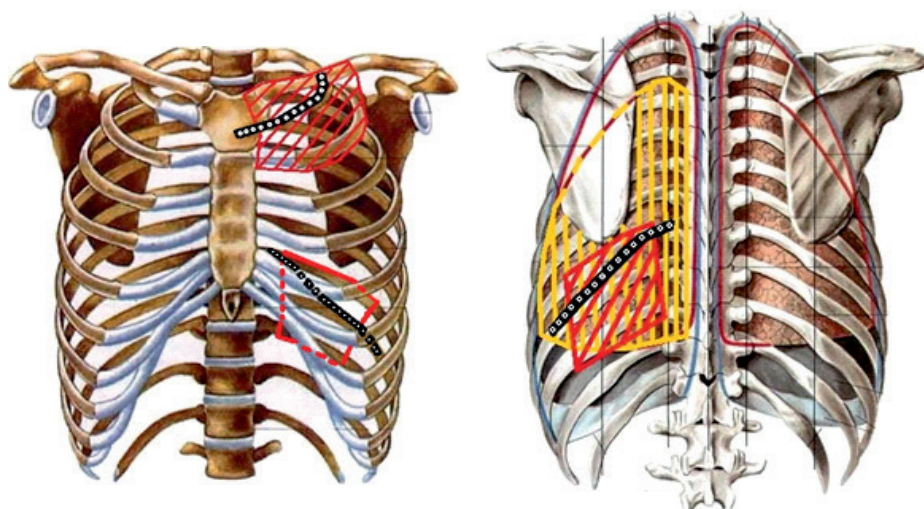


Рис. 4. Схема операции

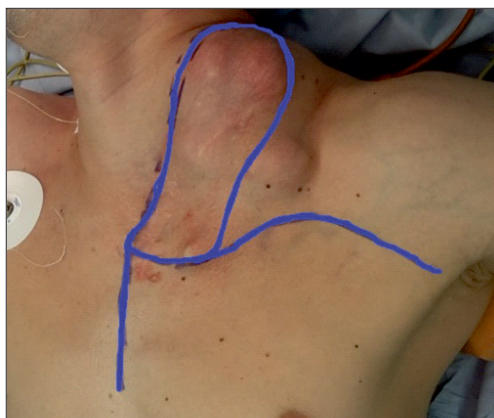


Рис. 5. Предоперационная разметка

Ход операции

Опухолевый узел надключичной области, включающий в себя ключицу, I ребро, участок сосудисто-нервного пучка, удален. Подключичная вена перевязана. Два ствола плечевого сплетения малого диаметра пересечены. Основные стволы выделены и сохранены. Подключичная артерия протезирована. Установлена титановая пластина, латерально к 1-му ребру на 2 винта, медиально к рукоятке грудины на 3 винта (рис. 6).

Сформирован торакодорзальный лоскут из комбинированного доступа, отсечен от мест прикрепле-

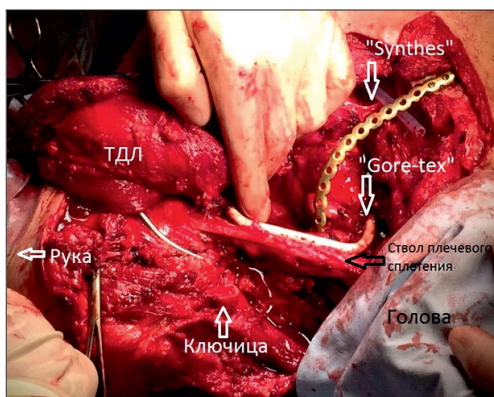


Рис. 6. Операционное поле. Над- и подключичная область слева



Рис. 7. Положение ТДЛ, укрывающего дефект. Внешний вид после ушивания ран

ния. Узловыми швами фиксирован по краю дефекта, покрывая всю его площадь и металлоконструкцию. Послойное ушивание раны (рис. 7).

Положение больного на правом боку. Т-образный разрез кожи. Торакотомия. Выполнена нижняя лобэктомия, в ходе которой удалены парамедиастинальные лимфатические узлы. Резекция 8-, 9-, 10-го ребер. Опилены ребра позвоночной части 6; 4; 3 см соответственно. Фиксирована титановая пластина на 2 винта к 8-му ребру медиально, на 4 винта к 9-му ребру — латерально (рис. 8). Де-

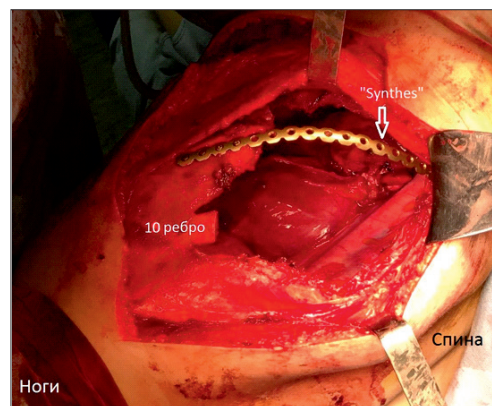


Рис. 8. Операционное поле. Левая подлопаточная область

фект с пластиной полностью укрыв оставшейся частью широчайшей мышцы спины. Установлены два плевральных дренажа: в область легочного синуса и в область верхушки легкого. Оперативный доступ послойно ушит узловыми швами без натяжения (рис. 9).

В раннем послеоперационном периоде отмечался венозный застой левой верхней конечности, функция конечности сохранена (рис. 10). Проведена комплексная реабилитация, включающая в себя антикоагулянтную терапию, массаж левой верхней конечности, ношение компрессионного рукава и системы компрессионного бинтования MOBIDERM. К 14-м суткам после операции разность в диаметрах рук составляла не более 10%.



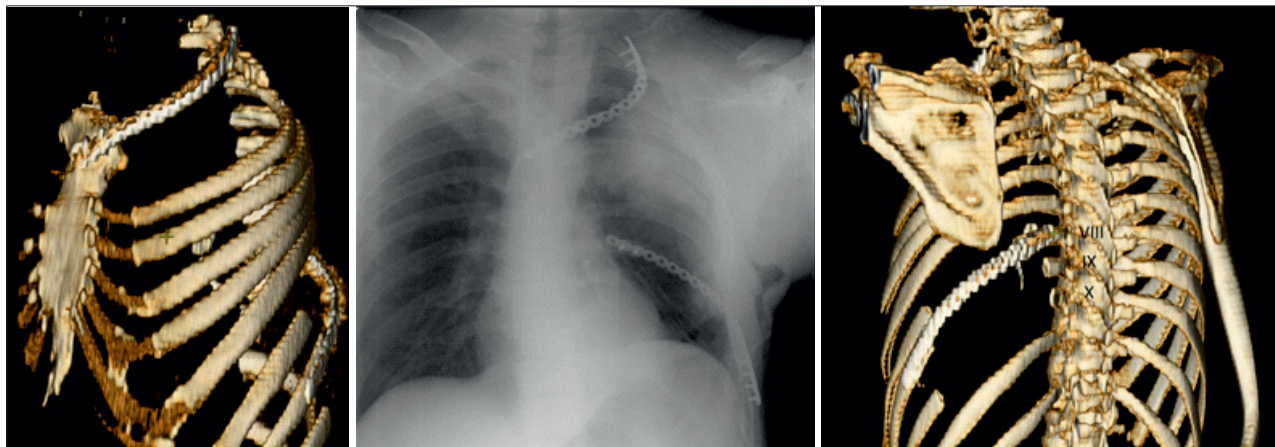


Рис. 9. Рентгенологическая картина в послеоперационном периоде



Рис. 10. Венозный застой левой в/к. Слева — 5-е сутки после операции. Справа — 41-е сутки после операции

Плевральные дренажи удалены поочередно к 13-м суткам. На 14-е сутки выявлена катетер-ассоциированная инфекция, катетер из бедренной вены удален, изменена антибактериальная терапия. Раны зажили первичным натяжением. Швы сняты на 16-е сутки после операции. Пациент выписан из стационара на 21-е сутки после операции.

Лечение пациентов с местнораспространенными рецидивами должно проводиться в специализированных многопрофильных медицинских учреждениях, способных обеспечить квалифицированную помощь в диагностике при планировании операции, высокий уровень анестезиологического обеспечения, совместную работу сосудистых, торакальных, реконструктивных хирургов. Не менее

важна тактика ведения пациента в послеоперационном периоде, профилактика ранних и поздних осложнений и ранняя реабилитация. Все эти составляющие способны обеспечить благоприятный исход при проведении больших, травматичных операций и удовлетворительное качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. 2015.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. 2017.

3. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых. М.: «Медицина». 2001.
4. Вишневский А.А. Хирургия грудной стенки. Руководство для врачей. 2005.
5. Давыдов М.И., Алиев М.Д., Соболевский В.А., Илюшин А.Л. Хирургическое лечение злокачественных опухолей грудной стенки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008, вып. № 1, т. 19.
6. Харатишвили Т.К., Мусаев Э.Р., Амирасланов А.А., Мистакопуло Н.Ф. Современные взгляды на проблему лечения хондросаркомы кости. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003, № 2-1, т. 14.
7. Developing an Evidence-based Followup Schedule for Bone Sarcomas Based on Local Recurrence and Metastatic Progression Cara Cipriano MD, Anthony M. Griffin MSc, Peter C. Ferguson MD, Jay S. Wunder MD 2016.

Статья поступила 10.09.2017 г., принята к печати 12.12.2017 г.
Рекомендована к публикации А.С. Неред

SURGICAL TREATMENT OF THE FIRST RIB RECURRENT CHONDROSARCOMA. CLINICAL CASE REPORT

Sobolevsky V.A., Davidov M.M., Mezhetkiy E.P., Dokolin R.M.

FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Key words: thoracic wall tumors, chondrosarcoma, bone sarcoma, reconstructive surgery

This article shows the successful experience of surgical treatment of the patient with relapse chondrosarcoma on the thoracic wall. Reconstruction of the combined defect was performed with latissimus dorsi flap and Synthes Matrix Rib titanium plates. This method saved the upper limb and its satisfactory function due to vascular prosthetics and complex rehabilitation. Good oncological and functional result confirms the advisability of surgical treatment of such patients and by multidisciplinary approach in planning, performing the operation and managing the postoperative period.

УДК 616-006.04

Возможности хирургического лечения при метастазах мезенхимальной хондросаркомы в легком. Клиническое наблюдение

Б.Б. Ахмедов¹, М.М. Давыдов¹, М.А. Ибраев¹, И.А. Дадыев^{1,2}¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Ключевые слова: мезенхимальная хондросаркома, хирургическое лечение, пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи

Мезенхимальная хондросаркома — злокачественная опухоль, характеризующаяся присутствием в разных местах более или менее дифференцированного хряща и одновременно высокоvascularизированной веретенчатой или мезенхимальной ткани из клеток округлой формы, имеющей сходство с гемангиоперицитомой.

Представлен случай пациента 27 лет с мезенхимальной хондросаркомой правой височной кости G3, у которого было выявлено прогрессирование заболевания спустя 6 лет после манифестации — метастаз в правом легком. Проводимая химиотерапия оказалась малоэффективна, в связи с чем было выполнено хирургическое лечение в объеме пневмонэктомии справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи.

Мезенхимальная хондросаркома является редко встречаемым вариантом хондросарком. Впервые описана L. Lichtenstein в 1956-м и D. Bernstein в 1959 г. [1]. На ее долю приходится всего от 1 до 10% всех хондросарком [2–5]. Чаще страдают молодые люди в возрасте от 20 до 30 лет, опухоль высокоагрессивна: 5- и 10-летняя выживаемости 54,6 и 27,3% соответственно [6–9]. Мезенхимальные хондросаркомы считаются более чувствительными к химиолучевой терапии по сравнению с другими видами хондросарком. Системная терапия для таких опухолей сходна с терапией саркомы Юинга, что видно из рекомендаций Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Тем не менее в большинстве докладов про лекарственную терапию мезенхимальных хондросарком нет убедительных данных в пользу проведения адъювантной терапии [2, 3, 6, 9–13]. Основным методом лечения является хирургический. В 2 схожих между собой по дизайну мета-анализах с участием 107 и 113 пациентов следует, что общая выживаемость и частота безрецидивной выживаемости зависят от ради-

кальности хирургического лечения. Химиолучевая терапия достоверно не влияет на увеличение общей выживаемости, но увеличивает время безрецидивной [3, 14, 15]. При анализе литературы мы не нашли источников, где указан и продемонстрирован вариант выполнения бронхопластических операций при метастатических мезенхимальных хондросаркомах (поиск проводился в Embase-, Medline-, Cochrane-, Ovid-, Elibrary, PubMed), в связи с чем хотим представить клиническое наблюдение хирургического лечения при метастатическом поражении правого легкого и бифуркации трахеи.

Клинический случай

Пациент К., 27 лет, находился в институте клинической онкологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 05.10.2015 г. с диагнозом: мезенхимальная хондросаркома правой височной кости G-3. Функциональный статус при поступлении: ECOG 0–1. По Карновскому 100%. Рост 170 см. Масса тела 85 кг.

С 2007 г., когда стал отмечать эпизоды головной боли, при обследовании в поликлинике по месту жительства обнаружена опухоль правой височной области, проведено комбинированное лечение: 11.01.2007 г. — костно-пластическая трепанация черепа правой височной области, удаление опухоли, лучевая терапия СОД 58 Гр, 6 курсов ХТ Ломустином. ИГХ-исследование — транслокации,

Адрес для корреспонденции

Ибраев М.А.

E-mail: maibraev@gmail.com

характерные для саркомы Юинга, отсутствуют. Первичная мезенхимальная хондросаркома G-3 правой височной области.

В 2013 г. выявлено прогрессирование заболевания — метастаз в правом легком, подтвержден морфологически. Проведено 10 курсов ХТ по схеме VAC/IE в 2013–2014 гг.:

VAC: винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубицин 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 1200 мг/м² в/в в 1-й день, каждые 3–4 нед.

IE: этопозид 100 мг/м² в/в в 1–5-й дни + ифосфамид 1,8 г/м² в/в в 1–5-й дни (+ Месна) каждые 3–4 нед [16].

По данным МСКТ органов грудной полости от декабря 2014 г., отмечена стабилизация процесса (критерии оценки RECIST 1.1) — справа в S6 многоузловое мягкотканное образование с четкими контурами, содержит кальцинаты, по сравнению с данными от 21.08.014 г. — уменьшение размеров с 15×19×17 до 11×19×12 мм. От образования к корню легкого тяж, в корне конгломерат с четкими полициклическими контурами до 31×45×35 мм — без динамики. Образование в корне практически тотально обызвествлено.

По данным компьютерной томографии органов грудной полости от марта 2015 г. — продолженный рост опухоли, в связи с чем проведено 6 курсов ХТ по схеме:

— винкристин 1,5 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубицин 75 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 1200 мг/м² в/в в 1-й день.

Спустя полгода, в сентябре 2015 г., по данным МСКТ органов грудной полости, отмечалась отрицательная динамика — опухолевый конгломерат в корне правого легкого, окружающий все долевого бронхи правого легкого с эндобронхиальным компонентом, увеличился до 52×88×65 мм и узел в S6 нижней доли правого легкого без динамики. Пациенту выполнена фибробронхоскопия, где выявлено сужение просветов верхнедолевого и промежуточного бронхов за счет смешанной формы роста опухоли, расширение шпоры верхнедолевого бронха. На всем протяжении слизистая оболочка правого главного бронха с множественными расширенными извитыми сосудами, проксимальный полюс опухолевой инфильтрации достигал бифуркации трахеи по медиальной стенке правого главного бронха. Принимая во внимание неэффективность химиотерапевтического контроля над болезнью, молодой возраст пациента и возможность выполнения радикального хирургического вмешательства, госпитализирован в торакальное отделение торакоабдоминального отдела НИИ КО НМИЦ им. Н.Н. Блохина для оперативного лечения.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, решено было провести оперативное вмешательство в объеме пневмонэктомии справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи (14.10.2015).

В положении больного на левом боку выполнена передне-боковая торакотомия справа в 5-м межреберье. При ревизии: в корне правого легкого определялась плотная опухоль размерами до 90 мм в диаметре, врастающая в перикард на уровне верхней легочной вены; верхняя граница опухоли располагалась в зоне основания правого главного бронха по задней стенке. Выполнена резекция правой боковой стенки перикарда в зоне врастания, циркулярная резекция бифуркации трахеи, пневмонэктомия справа. Объем резекции трахеи составил 3 полукольца.

Гистологическое исследование: в ткани легкого опухолевые узлы, представленные очагами атипического хондро- и остеогенеза с выраженным периферическим гиалинозом, очагами некроза с признаками организации — морфологическая картина соответствует лечебному патоморфозу мезенхимальной хондросаркомы. В краях резекции бронхов и прикорневых лимфатических узлах элементов опухолевого роста не определяется.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан на 12-е сутки.

В феврале 2016 г. с клиникой тонико-клонического эпилептического приступа экстренно госпитализирован в Белгородскую областную больницу. По данным МРТ головного мозга 29.02.2016 г. — объемное образование правой лобной доли. В марте 2016 г. выполнена краниотомия, удаление метастаза.

В июле 2016 г. с повторной клиникой генерализованного судорожного приступа был госпитализирован в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. По данным МРТ головного мозга от 19.07.2016 г. — рецидивная опухоль в правой лобной доле. В срочном порядке проведен сеанс радиохирургии на аппарате «Leksell Gamma Knife Perfexion» СОД 43 Гр с последующим удалением метастаза из правой лобной доли с использованием интраоперационной УЗ-визуализации на следующий день (20.07.2016). Пять месяцев спустя, в январе 2017 г., выявлен рецидив заболевания — метастаз на границе правой лобной и височной долей, в связи с чем пациенту проведен сеанс стереотаксической лучевой терапии на аппарате «Leksell Gamma Knife Perfexion» СОД 50 Гр.

В настоящее время пациент жив 26 мес после пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, 132 мес с момента установки диагноза.

Обсуждение

Учитывая, что мезенхимальная хондросаркома имеет четкую устойчивость ко всем видам консервативной терапии, хирургическое лечение на сегодняшний день является полностью оправданным и единственным реально эффективным методом лечения.

Основной целью хирургического лечения является выполнение радикального объема вмешательства. Радикальность операции является общепризнанным прогностическим фактором, который достоверно влияет на выживаемость этих пациентов [17].

Комбинированные мультиорганные резекции у этой категории больных оправданны. При радикальном хирургическом лечении больных с метастазами в легких 5-летняя выживаемость составляет порядка 40% [16], тогда как единичные публикации сообщают, что продолжительность жизни больных мезенхимальной хондросаркомой с метастазами в легких, которым ввиду сопутствующей патологии было невозможно выполнение хирургического вмешательства, не превышает одного года [15].

Ключевыми факторами для проведения хирургического лечения легочных метастазов являются функциональная переносимость операции, выполнение радикального объема вмешательства, отсутствие других проявлений заболевания.

Продление жизни и улучшение ее качества у этой тяжелой категории пациентов, считавшихся до недавнего времени подлежащими лишь симптоматической терапии, является актуальной проблемой современной клинической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lightenstein L., Bernstein D. Unusual benign and malignant chondroid tumors of bone. A survey of some mesenchymal cartilage tumors and malignant chondroblastic tumors, including a few multicentric ones, as well as many atypical benign chondroblastomas and chondromyxoid fibromas. *Cancer [Journal Article]*. 1959, v. 12, p. 1142-1157.
2. Shakked R.J., Geller D.S., Gorlick R., Dorfman H.D. Mesenchymal chondrosarcoma: clinicopathologic study of 20 cases. *Arch. Pathol. Lab. Med. [Case Reports; Journal Article]*. 2012, v. 136 (1), p. 61-75.
3. Cesari M., Bertoni F., Bacchini P., Mercuri M., Palmerini E., Ferrari S. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori [Clinical Trial; Journal Article]*. 2007, v. 93 (5), p. 423-427.
4. Nussbeck W., Neureiter D., Soder S., Inwards C., Aigner T. Mesenchymal chondrosarcoma: an immunohistochemical study of 10 cases examining prognostic significance of proliferative activity and cellular differentiation. *Pathology [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]*. 2004, v. 36 (3), p. 230-233.
5. Louvet C., de Gramont A., Krulik M., Jagueux M., Hubert D., Brissaud P., Sirinelli A., Augereau B., Tubiana J.M., Debray J. Extraskelletal mesenchymal chondrosarcoma: case report and review of

- the literature. *J. Clin. Oncol. [Case Reports; Journal Article]*. 1985, v. 3 (6), p. 858-863.
6. Nakashima Y., Unni K.K., Shives T.C., Sweet R.G., Dahlin D.C. Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. *Cancer [Journal Article]*. 1986, v. 57 (12), p. 2444-2453.
7. Huvoos A.G., Rosen G., Dabska M., Marcove R.C. Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer [Comparative Study; Journal Article]*. 1983, v. 51 (7), p. 1230-1237.
8. Salvati M., Caroli E., Frati A., Piccirilli M., Agrillo A., Brogna C., Occhiogrosso G., Giangaspero F. Central nervous system mesenchymal chondrosarcoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res. [Case Reports; Journal Article]*. 2005, v. 24 (2), p. 317-324.
9. Bloch O.G., Jian B.J., Yang I., Han S.J., Aranda D., Ahn B.J., Parsa A.T. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *J. Clin. Neurosci. [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]*. 2009, v. 16 (12), p. 1547-1551.
10. Kawaguchi S., Weiss I., Lin P.P., Huh W.W., Lewis V.O. Radiation therapy is associated with fewer recurrences in mesenchymal chondrosarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res. [Journal Article]*. 2014, v. 472 (3), p. 856-864.
11. Salvador A.H., Beabout J.W., Dahlin D.C. Mesenchymal chondrosarcoma — observations on 30 new cases. *Cancer [Journal Article]*. 1971, v. 28 (3), p. 605-615.
12. Dantonello T.M., Int-Veen C., Leuschner I., Schuck A., Furtwaengler R., Claviez A., Schneider D.T., Klingebiel T., Bielack S.S., Koscielniak E. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. *Cancer [Journal Article; Multicenter Study; Research Support, Non-U.S. Gov't]*. 2008, v. 112 (11), p. 2424-2431.
13. Hashimoto N., Ueda T., Joyama S., Araki N., Beppu Y., Tatezaki S., Matsumoto S., Nakanishi K., Tomita Y., Yoshikawa H. Extraskelletal mesenchymal chondrosarcoma: an imaging review of ten new patients. *Skeletal Radiol. [Journal Article; Multicenter Study]*. 2005, v. 34 (12), p. 785-792.
14. Jie Xu, Dasen Li, Lu Xie, Shun Tang, Wei Guo. Mesenchymal Chondrosarcoma of Bone and Soft Tissue: A Systematic Review of 107 Patients in the Past 20 Years. *U.S. National Library of Medicine*. 2015.
15. Frezza A.M. et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur. J. Cancer*. 2015, v. 51 (3), p. 374-381.
16. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии 2017 г.
17. Lee S.Y., Lim Y.C., Song M.H., Seok J.Y., Lee W.S., Choi E.C. Chondrosarcoma of the head and neck. *Yonsei Med. J.* 2005, v. 46 (2), p. 228-232. DOI: 10.3349/ymj.2005.46.2.228.

Статья поступила 09.11.2017 г., принята к печати 12.12.2017 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

THE POSSIBILITY OF SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC MESENCHYMAL CHONDROSARCOMA OF THE LUNG. CASE REPORT

Akhmedov B.B.¹, Davydov M.M.¹, Ibraev M.A.¹, Dadyev I.A.^{1,2}

¹ FGBU «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University

Key words: mesenchymal chondrosarcoma, surgery treatment, carinal pneumonectomy

Mesenchymal chondrosarcoma is a malignant tumor, characterized by the presence of differentiated cartilage and simultaneously highly vascularized spindle cells or mesenchymal tissue from round shape cells.

The case report of 27-year-old patient with a mesenchymal chondrosarcoma of the right temporal bone G3 is presented. In this patient the progression of the disease was discovered 6 years after the manifestation with a metastasis in the right lung. Conducted chemotherapy was ineffective and as a result surgical treatment was performed in the volume of right pneumonectomy with circular resection of the tracheal bifurcation.

НАКЕН КАСИЕВИЧ КАСИЕВ

(к 70-летию со дня рождения)

22 сентября 2017 г. исполнилось 70 лет видному государственному и общественному деятелю Киргизской Республики, Заслуженному врачу КР, организатору здравоохранения, доктору медицинских наук, профессору Накену Касиевичу Касиеву. В г. Бишкек в Кыргызско-Российском (Славянском) университете им. Б.Н. Ельцина 22.09.2017 г. была проведена научная конференция, посвященная юбилею.

В конференции и юбилейных торжествах от имени Российского онкологического научного сообщества принял участие заместитель директора ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, директор НИИ ДОГ НМИЦ онкологии, академик РАН Мамед Джавадович Алиев.



Накен Касиевич родился в 1947 г. в селе Ак-Муз Ат-Башинского района, в семье учителя. Окончил 11 классов школы-интерната. В 1964 г. поступил в Киргизский медицинский институт. После окончания вуза проходил интернатуру в больнице № 1 г. Ош. С 1971 по 1973 г. работал врачом войсковой части при Прикарпатском военном округе. С 1973 по 1975 г. — главный врач Майли-Сайской городской больницы. С 1981 по 1986 г. — главный врач Токмакской городской больницы. С 1986 по 1988 г. — заведующий Нарынского областного отдела здравоохранения. В 1988—1991 гг. — заместитель министра здравоохранения Киргизской ССР. С 1991 по 1999 г. — министр здравоохранения КР. С 1999 по 2000 г. — Государственный секретарь КР. С 2000



Участники конференции



Председатель Совета Министров Киргизской ССР Апас Джумагулович Джумагулов и академик РАН Мамед Джавадович Алиев

по 2005 г. — глава государственной администрации, губернатор Ошской области КР. В 2005 г. становится руководителем Аппарата премьер-министра КР. С 2009 по 2013 г. Накен Касиевич возглавлял Национальный центр онкологии Киргизской Республики. С 2013 году Накен Касиевич вновь на государственной службе, назначен директором Государственного агентства по делам местного самоуправления и межэтническим отношениям при правительстве КР.

Вся трудовая деятельность Н.К. Касиева связана с системой здравоохранения. Пребывая на различных должностях, в том числе и на должности Государственного секретаря и главы государственной администрации Ошской области, он постоянно стремился к совершенствованию и развитию здравоохранения, управления сектором здравоохранения.

Накен Касиевич проводил анализ, стратегическое, перспективное и текущее планирование, координацию и контроль организации медицинской помощи населению республики, включая предоставление медицинских услуг, услуг общественного здравоохранения, контроль качества лекарственных препаратов, санитарно-эпидемиологическое благополучие и др.

Н.К. Касиев участвовал в разработке законов и нормативно-правовых актов в области охраны здоровья населения, национальных и государственных программ, стандартов медицинских услуг на различных этапах развития здравоохранения. Большое внимание уделял обеспечению проведения реформы системы здравоохранения, организации деятельности медицинских учреждений, внедрял в систему здравоохранения новые технологии, стандарты профилактики, диагностики и лечения больных.

Большое влияние Накен Касиевич оказал на онкологическую службу Киргизской Республики, возглавив в 2009 г. Национальный центр онкологии. Период правления профессора Касиева считается периодом возрождения онкослужбы Киргизии. Были внедрены новые методики диагностики и лечения, начаты ремонтные работы в Центре, внедрена практика зарубежных стажировок для сотрудников. За заслуги в бытность главы онкослужбы Киргизской Республики коллективом Центра онкологии Накену Касиеву присуждено звание «Почетный профессор НЦО».

Н.К. Касиев — видный государственный и общественный деятель республики, совмещающий свою работу с научно-педагогической деятельностью. Это позволило ему подготовить и защитить без отрыва от основной работы сначала кандидатскую, а затем и докторскую диссертации в ведущих научно-исследовательских учреждениях России.

С 2007 г. по настоящее время профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Киргизско-российского славянского университета. Работа на кафедре позволила Н.К. Касиеву реализовать научный потенциал и в полной мере раскрыть свой педагогический талант и организаторские способности.

С 2013 по 2015 г. — председатель диссертационного совета Д.14.13.011 по шифру специальности 14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение. С 2015 г. по настоящее время председатель межведомственного диссертационного совета Д.14.16.530 при НПО «Профилактическая медицина», УНПК Международный университет Кыргызстана и в Киргизско-российском славян-



ском университете по шифрам специальностей: 14.01.09 — инфекционные болезни, 14.02.01 — гигиена, 14.02.02 — эпидемиология, 14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение.

Накен Касиевич принимает участие во многих международных научно-практических конференциях по вопросам общественного здоровья и здравоохранения. Научные труды отличаются актуальностью рассматриваемых проблем, глубиной анализа, а также разносторонностью интересов.

Под руководством Н.К. Касиева защищаются докторские и кандидатские диссертации. Он является автором более 50 научных публикаций, в том числе 3 монографий и книги «Прошлое, настоящее, будущее», посвященной реформе здравоохранения.

Высокой оценкой труда Н.К. Касиева послужили награды как ведомственные, так и государственные.

В 1984 г. он был награжден значком «Отличник здравоохранения», в 1986 г. — орденом «Знак почета». Имеет почетное звание «Заслуженный врач Кыргызской Республики», которое было присвоено в 1994 г. В 1995 г. Н.К. Касиев был награжден медалью «1000-летие эпоса Манас». Большая золотая медаль Всемирной организации здравоохранения была ему вручена в 1997 г. Медалью «Данк» был награжден в 1998 г. Имеет чин «Государственный советник 2-го класса».

Среди коллег Накен Касиевич пользуется заслуженным уважением и авторитетом, в основе которых — широта научного кругозора и богатый опыт организатора здравоохранения, эрудиция и профессионализм, сочетающиеся с природным обаянием, порядочностью и добротой.

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, ФОРУМЫ

2018 год

Съезд онкологов СНГ
90-летие акад. Н.Н. Трапезникова
Сочи, Россия
22–24 апреля
www.eesg.ru
www.cisoncology.org

Global Spine Congress
Singapore
2–5 мая
www.gsc2018.org

31 EMSOS
Amsterdam
8–11 мая
www.emsos.org

90 лет академику Н.Н.Трапезникову
Москва, Россия
21 мая
www.eesg.ru

ASCO, Chicago, USA
1–5 июня
www.asco.org

Форум «Белые ночи»
5–8 июля
www.forum-onco.ru

Вреденовские чтения
С.-Петербург, Россия
Сентябрь 2018
www.vredenreadings.org

EUROSPINE 2018
Barcelona, Spain
19–21 сентября
www.eurospine.org

12th APMSTS
Jaipur, India
4–7 октября
www.apmsts2018.com

CTOS
Rome, Italy
14–17 ноября
www.ctos.org

Конгресс онкологов России
Москва
Ноябрь 2018
www.rosoncoweб.ru

Библиографический список статей журнала за 2017 год

Journal bibliography. 2017

- Алымкулов А.Т., Бабалаев А.А., Джунушалиев К.К., Абдылдаев Т.А., Бейшембаев А.М. Опыт лечения опухолей костей в Национальном центре онкологии и гематологии (г. Бишкек, Киргизская Республика). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 3, с. 21-27.
- Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Ибраев М.А., Дадыев И.А. Возможности хирургического лечения при метастазах мезенхимальной хондросаркомы в легком. Клиническое наблюдение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 4, с. 43-45.
- Ахов А.О., Тепляков В.В., Феденко А.А., Сергеев П.С., Ли Я.А., Шапошников А.А., Лазукин А.В. Новые терапевтические подходы в лечении хондросарком. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 2, с. 16-21.
- Бабалаев А.А., Алымкулов А.Т., Абдылдаев Т.А., Решетин Р.В., Тургунбаев У.А., Айдаралиева Д.К. Применение высокодозного ифосфамида в комбинированном лечении сарком мягких тканей (первый опыт в национальном центре онкологии и гематологии г. Бишкек). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 4, с. 34-37.
- Булычева И.В., Федорова А.В., Кочергина Н.В., Неред А.С., Щипахина Я.А., Блудов А.Б., Мусавев Э.Р. Синовиальный хондроматоз позвоночника. Клиническое наблюдение. Обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 4, с. 23-27.
- Буров Д.А., Бохан Б.Ю., Петроченко Н.С., Харатишвили Т.К., Агаев Д.К. Разработка системы индивидуального прогнозирования появления рецидива сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 3, с. 3-7.
- Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А., Гафтон И.Г., Синячкин М.С. Выявление и лечение местных рецидивов сарком мягких тканей конечностей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 1, с. 3-11.
- Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А., Мищенко А.В., Гриненко И.В., Гафтон И.Г. Эффективность трепан-биопсии опухолей мягких тканей под контрастно-усиленной ультразвуковой навигацией. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 2, с. 32-38.
- Ивашков В.Ю., Сопромадзе С.В., Доколин Р.М., Алымов Ю.В., Соболевский В.А. Применение метода гипербарической оксигенации для лечения осложнений после реконструктивных операций в онкологии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 1, с. 46-51.
- Конев А.А., Феденко А.А. Выбор терапии второй линии больных диссеминированными саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 4, с. 3-16.
- Котельников Г.П., Колсанов А.В., Николаенко А.Н., Попов Н.В., Иванов В.В., Щербовских А.Е., Приходько С.А., Платонов П.В. Применение 3D-моделирования и аддитивных технологий в персонифицированной медицине. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 1, с. 20-26.
- Коновалов А.И., Старцева Ж.А., Тюкалов Ю.И., Богоутдинова А.В., Котова О.В., Ситников П.К. Результаты комбинированного лечения первичных и рецидивных местнораспространенных сарком мягких тканей с применением локальной гипертермии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 3, с. 28-31.
- Кропотов М.А., Агабекян Г.О., Яковлева Л.П. Радиоиндуцированная остеогенная саркома

нижней челюсти. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 3, с. 8-13.

- Курильчик А.А., Зубарев А.Л., Стародубцев А.Л., Иванов В.Е., Гуменецкая Ю.В., Жеравин А.А., Жамгарян Г.С. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в комбинированном лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 2, с. 39-45.
- Мусаев Э.Р., Софронов Д.И., Сушенцов Е.А., Бабкин Н.С., Федорова А.В., Шипахин С.А. Вторичная хондросаркома таза. Клинический пример и обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 4, с. 17-22.
- Назаренко А.В., Мусаев Э.Р., Медведев С.В., Заспа О.А., Романов Д.С., Софронов Д.И., Болдырева В.А. Случай оценки эффективности неoadъювантного лучевого лечения большого пекомой параректальной клетчатки. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 1, с. 42-45.
- Неборак Е.В., Лебедева А.В., Головня Е.Г., Нисиченко Д.В., Дзампаев А.З., Байкова В.Н., Алиев М.Д. Динамика показателей системы антиоксидантной защиты организма у детей с остеосаркомой при проведении высокодозной химиотерапии метотрексатом. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 1, с. 3-11.
- Николаенко А.Н. Оценка пролиферативной активности дермальных фибробластов в присутствии композиционных материалов на основе силицидов титана в условиях *in vitro*. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 3, с. 32-37.
- Нисиченко Д.В., Хестанов Д.Б., Михайлова Е.В., Харбедия В.Х., Илюшина О.В., Малахова А.А., Дзампаев А.З., Алиев М.Д. Субтотальная резекция большеберцовой кости в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 1, с. 52-58.
- Сенжапова Э.Р., Дзампаев А.З., Феденко А.А., Хестанов Д.Б., Нисиченко Д.В., Алиев М.Д. Результаты лечения детей с остеосаркомой по

протоколам «Остеосаркома 2006» и «Остеосаркома 2014»: опыт НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 2, с. 3-15.

- Сергеев П.С., Тепляков В.В., Шапошников В.А., Лазукин А.В., Ахов А.О. Современный взгляд на онкологическое эндопротезирование крупных суставов у взрослых пациентов с опухолями костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 1, с. 12-19.
- Серикбаев Г.А., Тулеуова Д.А., Курманалиев А.К., Орманов К.М. Первый опыт применения электрохимиотерапии при лечении поверхностных метастазов злокачественной меланомы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 4, с. 27-32.
- Соболевский В.А., Давыдов М.М., Межецкий Э.П., Доколин Р.М. Клинический случай лечения больного с рецидивом хондросаркомы I ребра. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 4, с. 38-42.
- Соколовский А.В., Соколовский В.А., Бадыров Р.Н., Алиев М.Д. Первый опыт диафизсохраняющего тотального эндопротезирования бедренной кости. Клинический случай. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 3, с. 43-49.
- Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Соколовский В.А. Особенности реабилитации после эндопротезирования крупных суставов в онкоортопедии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 1, с. 27-31.
- Степанова А.М., Ткаченко Г.А., Мерзлякова А.М. Медико-психологические проблемы больных с опухолевыми поражениями позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 2, с. 46-49.
- Сушенцов Е.А., Мусаев Э.Р., Софронов Д.И., Федорова А.В., Степанова А.М., Ефименко О.С., Дженжера Г.Е., Алиев М.Д. Индивидуальное эндопротезирование на основе 3D-технологий после резекции костей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 3, с. 14-20.

- Тер-Арутюнянц С.А., Назаренко А.В., Ларинов Д.В., Смольников С.В., Кирпичев Ю.С. Тереотаксическая фотонная и протонная лучевая терапия опухолей краниальных локализаций в свете доказательной медицины. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 2, с. 22-31.
- Ткаченко Г.А., Степанова А.М., Мерзлякова А.М. Психологическая коррекция фантомной боли у онкологических больных. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 3, с. 38-42.
- Федорова А.В., Кочергина Н.В., Булычева И.В., Щипахина Я.А., Сушенцов Е.А., Неред А.С., Блудов А.Б. Трудности дифференциальной диагностики гетеротопического оссификата и мезенхимальной хондросаркомы: клиническое наблюдение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 2, с. 50-56.
- Тезисы VI Международной конференции Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи». Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 2, с. 57-64.
- VI Международная конференция Восточно-Европейской Группы по Изучению Сарком «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи». Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 2, с. 65-70.
- Академик РАН М.И. Давыдов (к 70-летию со дня рождения). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 3, с. 50-53.
- Касиев Накен Касиевич (к 70-летию со дня рождения) Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2017, № 4, с. 46-48.

Поздравляем с Днем Рождения!



М.И. Давыдов
11 октября



А.Т. Амирасланов
17 ноября



Е.М. Трещалина
25 ноября

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ

Правила для авторов

1. К публикации принимаются оригинальные статьи, обзоры, лекции, описание случаев из практики, письма в редакцию. Все присылаемые для публикации материалы подлежат обязательному рецензированию ведущими российскими специалистами. При подаче материалов в редакцию подразумевается, что данные материалы одновременно не рассматриваются редакционными советами других изданий.

2. Рукопись направляется в редакцию с сопроводительным письмом от учреждения, в котором выполнена работа. В письме должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы.

Рукопись должна быть подписана всеми авторами и сопровождаться информационной страницей, на которой будут указаны: имя, адрес, номер телефона и факса, адрес электронной почты автора статьи, с которым редакция будет вести переписку. Данная страница должна быть подписана всеми членами авторского коллектива, что означает согласие на публикацию представленной работы. Подача материалов для публикации означает автоматическую передачу авторских прав автору издательству с момента физического их получения. Принятая к печати документация становится постоянной собственностью журнала и не подлежит частичному или полному воспроизведению без письменного разрешения редакции. **Работы, принятые для публикации другими редакциями, не принимаются.** Получение разрешений на воспроизведение иллюстраций, таблиц и т. д., опубликованных в других печатных изданиях и использованных в данном печатном материале, возлагается на автора публикации. Редколлегия оставляет за собой право сокращения объема публикаций без согласования с автором. **Рукописи авторам не возвращаются.**

3. К рассмотрению принимаются работы, написанные на русском языке. Материалы должны быть представлены в напечатанном виде в 2 экземплярах, а также в электронном виде.

При оформлении рукописи следует придерживаться следующих общих требований:

шрифт Times New Roman, размер 12, двойной интервал, отступ по левому краю 3,5 см, выравнивание по

ширине. Текст следует набирать без абзацных отступов и не использовать переносов. Распечатывать текст нужно только на одной стороне листа формата А4.

Первая страница должна содержать: название работы на русском и английском языках, список авторского коллектива (И.О. Фамилия) на русском и (Фамилия И.О.) английском языках, полное название учреждения, где проводилась данная работа (название учреждения, город) на русском и английском языках, адрес для корреспонденции на русском и английском языках (включая телефон, факс и адрес e-mail), ключевые слова (от 3 до 10 слов) на русском и английском языках, а также отдельной строкой информацию о количестве страниц, рисунков (цветных и черно-белых), графиков и таблиц, источников литературы.

Резюме на двух языках (рус. и англ.) обязательно для всех публикаций.

Для оригинальных статей — не более 1500 знаков с пробелами, должно содержать следующие выделенные подразделы:

— <i>цель работы</i>	— <i>Background</i>
— <i>материалы и методы</i>	— <i>Methods</i>
— <i>результаты</i>	— <i>Results</i>
— <i>заключение</i>	— <i>Conclusion</i>

Для всех остальных публикаций (лекций, обзоров, случаев из практики, статей для рубрики «обмен опытом») резюме должно содержать не более 750 знаков с пробелами и кратко отражать суть работы.

Сокращения без расшифровки (кроме общепринятых) не допускаются. Допускается не более 5 сокращений словосочетаний. Условные обозначения специальных терминов при первом упоминании приводятся полностью. Сокращения иностранных словосочетаний приводятся по первым буквам русскоязычного эквивалента с указанием оригинального варианта. Единицы измерения должны быть приведены в системе СИ. Следует избегать использования сносок, при крайней необходимости их нужно пронумеровать и расположить внизу соответствующей страницы. По ходу текста на полях должны быть указаны последовательно номера таблиц и рисунков в квадратных скобках. Химические и математические формулы, названия химических соединений и лекарств, цитаты визу-

ются авторами на полях рукописи, **а в электронном виде — на полях значком «визирую»**, что означает отсутствие в них ошибок или опечаток.

Для лекарственных препаратов следует указывать международные названия за исключением тех препаратов, для которых международные названия не предусмотрены.

Таблицы и иллюстрации

Число таблиц в представляемых рукописях не должно превышать 3, рисунков — не более 6 (включая цветные фотографии). Таблицы и иллюстрации (пронумерованные арабскими цифрами) должны быть расположены **на отдельных страницах**. Подписи к рисункам печатаются **на отдельных страницах**. Не следует использовать фоновую заливку таблиц и рисунков. По возможности следует сгруппировать несколько иллюстраций в единый блок для печати (макс. размер блока 180 × 225 мм). На обратной стороне каждой иллюстрации карандашом укажите номер рисунка, фамилию автора и «верх» изображения. Для электронных версий при сканировании используйте разрешение 300 dpi для цветного изображения и 800–1200 dpi для черно-белого, формат файла — TIFF.

Цветные иллюстрации: допускается включение в 1 публикацию не более 4 цветных фотографий размером 90 × 120 мм.

Литература

В списке литературы использованные источники приводятся **по порядку цитирования** в тексте с указанием всех авторов с инициалами, названия книг, журналов, места издания, издательства, года издания, тома и номера выпуска, страниц «от» и «до». Следует использовать сокращения названий журналов в соответствии с Index Medicus System. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки в тексте указывают арабскими цифрами в [квадратных скобках]. В списке литературы могут быть указаны только ссылки, использованные в тексте. Если число авторов составляет не более 4, то указываются все авторы. Если число авторов превышает 4, то указываются Ф.И.О. первых 3 авторов, а далее «соавт.» или «et al.». Правильность написания литературных источников дополнительно визируется авторами на полях списка литературы.

Оригинальные статьи

Статьи представляются в объеме до 15 страниц, включая резюме на русском и английском языках (см. пункт 3 настоящих правил), ключевые слова на русском

и английском языках, дополнительно название и Ф.И.О. авторов на английском языке, подписи к рисункам, список литературы, таблицы. Текст должен содержать следующие разделы, выделенные полужирным шрифтом: Резюме, Введение, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Выводы, Литература. В разделе «Введение» должны быть четко сформулированы задачи исследования. В разделе «Материалы и методы» следует:

1) Описать дизайн исследования:

— Указать тип исследования (например: одномоментное, «случай-контроль», проспективное).

— Назвать популяцию, из которой набирались выборка. Если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них.

— Перечислить критерии включения и исключения наблюдений. Если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно.

— Разъяснить способ разбиения выборки на группы.

— В случае применения рандомизации назвать ее метод.

2) Давать описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами.

3) Указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компании-производителя).

4) Указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»).

В разделе «Результаты» следует:

1) Расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и среднее квадратическое отклонение ($M \pm s$)»; «медиана и квартили $Me [Q_1; Q_3]$ »).

Внимание! Стандартную ошибку среднего (m) в качестве описательной статистики использовать не следует.

2) Приводить число наблюдений для каждого описываемого признака в каждой группе, как в тексте, так и в таблицах и рисунках. Также в таблицах и рисунках (либо их заголовках) необходимо указывать, какие описательные статистики на них представлены.

3) При приведении уровня значимости (p) необходимо указывать метод статистического анализа, в ходе которого данный уровень значимости рассчитан. Уровень значимости рекомендуем приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$).

4) При использовании параметрических методов статистического анализа (например, Т-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

5) При исследовании **эффективности диагностических методов** следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

6) При исследовании **эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики)** необходимо приводить результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных. Выводы должны соответствовать сформулированным задачам работы.

В списке литературы желательно указывать не более 15 источников.

Обзоры

Обзоры (общий объем — до 23 страниц): включают название статьи и Ф.И.О. авторов на русском и английском языках, название учреждения на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках, **резюме на русском и английском языках**. Список литературы не должен превышать 20% общего объема текста.

Лекции

Лекции (общий объем — до 23 страниц): возможен произвольный стиль изложения; название и Ф.И.О. авторов, ключевые слова и **резюме** следует **представлять** на русском и английском языках. Требования к иллюстративному материалу — такие же как для оригинальных статей. При желании авторов к лекции прилагается список литературы с обязательными ссылками в тексте по приведенным выше правилам. Список литературы к тексту лекций не должен превышать 10 наименований из числа основополагающих работ, доступных широкому кругу читателей.

Описание случаев из практики

Данные материалы должны содержать не более пяти страниц печатного текста и не более трех таблиц или рисунков.

Письма в редакцию, относящиеся к опубликованным в журнале материалам, не должны превышать одной

печатной страницы, включая не более одной таблицы или рисунка.

Параметры электронных версий

Электронная версия должна содержать только информацию, относящуюся к данной работе.

Для записи текста и иллюстраций, графиков, таблиц используйте гибкие диски 3,5', CD-ROM или Zip-диски. Допускается сжатие информации в формате zip.

Электронный носитель должен сопровождаться следующей информацией: первой строкой укажите краткое название Вашей статьи, затем Ваши имя и фамилию, затем почтовый и электронный адреса, а также номера контактных телефонов. Далее укажите программное обеспечение, в котором выполнена работа.

Формат электронной версии текста:

MS Word 97/98/2000/XP.

Рукописи авторам не возвращаются. **Материалы, не отвечающие данным требованиям, к публикации не принимаются.**

Адрес для отправки материалов:

Ответственному секретарю редакции

Софронову Денису Игоревичу

115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Тел.: 8 (495) 324-96-49, 8-916-928-63-02

E-mail: mdsufronov@mail.ru

Пример оформления работ

Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей

Н.Е. Кушлинский, И.В. Бабкина, Ю.Н. Соловьев, И.В. Булычева, Г.Н. Мачак, М.Д. Алиев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва

Ключевые слова: FGF-1, FGF-2, эндостатин, опухоли костей, сыворотка крови

Molecular-biology markers in the serum of patients with primary bone tumors

Kushlinsky N.E., Babkina I.V., Soloviev Yu.N., Bulicheva I.V., Machak G.N., Aliev M.D.

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Key words: FGF-1, FGF-2, endostatin, bone tumors, serum

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodo M., Lilli C., Bellucci C. et al. Basic fibroblast growth factor autocrine loop controls human osteosarcoma phenotyping and differentiation. *Molecular Medicine*. 2002, v. 8, No. 7, p. 393-404.

2. Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocrine-Related Cancer*. 2000, v. 11, p. 165-197.

3. Valta M.P., Hentunen T., Qu Q. et al. Regulation of osteoblast differentiation: a novel function for fibro-

blast growth factor 8. *Endocrinology*. 2006, v. 147, No. 5, p. 2171-2182.

10. Киселев С.М., Луценко С.В., Северин С.Е., Северин Е.С. Ингибиторы опухолевого ангиогенеза. *Биохимия*. 2003, т. 68, № 5, с. 611-631.

11. Луценко С.В., Киселев С.М., Фельдман Н.Б., Северин С.Е. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах. В кн.: «Введение в молекулярную медицину» Под ред. М.А. Пальцева. М., «Медицина». 2004, с. 446-495.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Оформить подписку на 1-е полугодие 2018 г.
на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи» Вы можете:

- 1 — на почте в объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ» 1-й том, индекс 13157
2 — в издательстве, начиная с любого номера. В год выходит 4 номера журнала.

Оформить подписку в издательстве можно следующим образом:

1. Заполните формуляр подписчика и банковскую форму.
2. Вырежьте и оплатите квитанцию в любом отделении СБЕРБАНКА России.
3. Копию квитанции об оплате и формуляр подписчика перешлите нам удобным для Вас способом:

1. По почте. Адрес редакции: 117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, помещ. 6.
2. По электронной почте. farmarus@com2com.ru, pharmprg@com2com.ru

Стоимость 1 экземпляра журнала — 300 руб.

годовой подписки — 1200 руб.



Формуляр подписчика

САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ОПУХОЛИ КОЖИ

Фамилия

Имя

Отчество

Адрес доставки Почтовый индекс:

Адрес:

Контактный телефон с кодом города:



Извещение

ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, помещение 6
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225
Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Кассир



ООО «ФАРМАРУС ПРИНТ МЕДИА»
117246, Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, помещение 6
ИНН/КПП 7728572133/772801001, БИК 044525225,
р/с 40702810438110108377, к/с 30101810400000000225
Публичное акционерное общество «Сбербанк России», 117997, Москва, ул. Вавилова, д. 19

Подписка на журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»

Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Индекс и адрес подписчика:

Ф.И.О.

Квитанция

Кассир