

*Н.В. Васильев<sup>1</sup>, В.М. Перельмутер<sup>1</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1,3</sup>, И.Г. Фролова<sup>1</sup>, С.А. Табакаев<sup>1</sup>, Ю.И. Тюкалов<sup>1</sup>, М.Р. Мухамедов<sup>1,3</sup>, С.В. Полетаева<sup>2</sup>, П.О. Лютикова<sup>3</sup>, А.А. Мальцева<sup>3</sup>, И.И. Анисеня<sup>1</sup>, А.В. Богоутдинова<sup>1</sup>, П.К. Ситников<sup>1</sup>, Т.В. Серебров<sup>1</sup>, П.В. Байрамов<sup>4</sup>*

## **Анализ случаев лимфогенного метастазирования хондросаркомы за десятилетний период в клинике Томского НИИ Онкологии (2008–2017 гг)**

<sup>1</sup>Томский Национальный Исследовательский Медицинский Центр, г. Томск,

<sup>2</sup>Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара,

<sup>3</sup>Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск,

<sup>4</sup>Хакасский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Абакан

Целью исследования явился анализ лимфогенного метастазирования хондросаркомы. Были исследованы пациенты с диагнозом «хондросаркома» (87 человек), проходившие стационарное лечение в клинике Томского НИИ онкологии за десятилетний период (2008–2017 гг.). У трех пациентов были выявлены метастазы в лимфатических узлах, что составило 3,4 %. Все случаи лимфогенного метастазирования были подробно рассмотрены и выявлены общие для них характеристики: локализация первичной опухоли в аппендикулярном скелете; распространение опухоли за пределы кости с формированием экстраоссального компонента; высокое значение критерия Grade (G2 и G3); прогрессирование процесса. Представленный материал демонстрирует актуальность существующей проблемы и объясняет важность исследования лимфогенного метастазирования как свидетельства неблагоприятного исхода при хондросаркоме. Изучение, в дальнейшем, факторов риска возникновения лимфогенных метастазов; механизмов, лежащих в основе лимфогенного метастазирования позволит лучше понять феномен лимфогенного метастазирования.

**Ключевые слова:** хондросаркома; лимфогенное метастазирование; критерий G; рецидивная опухоль; прогноз

### **Введение**

Хондросаркома среди злокачественных опухолей скелета составляет 20%, занимая третью позицию после остеосаркомы и миеломы [1]. Хондросаркома чаще возникает в 3–6 десятилетиях жизни, с преимущественной локализацией в длинных трубчатых костях и костях таза [1, 2, 3, 4]. Термин «хондросаркома» является групповым понятием и включает в себя несколько нозологических форм: классическая хондросар-

кома (частота встречаемости 75–90%), дедифференцированная (частота встречаемости 10%), мезенхимальная (частота встречаемости 1%) и светлоклеточная хондросаркома (частота встречаемости 1%) [3, 5]. Каждую из перечисленных опухолей отличают особенности эпидемиологии, морфологии, биологического поведения и прогноза. Сегодня достаточно определенно можно говорить о том, что экстраскелетная миксоидная хондросаркома к группе хондросарком не имеет отношения [1].

Хондросаркому отличает меньшая агрессивность по сравнению с остеосаркомой и саркомой Юинга — по данным Bjornsson J. et al. (1998) и Unni K.K. et al. (2010) отдаленные метастазы развиваются в 14% случаев, а рецидивы возникают в 20% [2, 6]. Для хондросаркомы, как и для большинства сарком вообще, свойственен гематогенный тип метастазирования. Метастатические органы-мишени при хондросаркоме — это в первую очередь легкие, несколько реже головной мозг, печень, почки, кости [2, 7]. Лимфогенное метастазирование хондросаркомы явление редкое и мало изученное. Частота его, по данным разных авторов, низка и варьирует в диапазоне 1,4 — 5,6%, что ставит классическую хондросаркому по уровню данного показателя среди костных сарком на третье место после саркомы Юинга и остеосаркомы [8, 9, 10, 11, 12]. Между тем, возникновение метастазов в лимфатических узлах при костных и мягкотканых саркомах является «сигналом неблагоприятия» — по данным Sawamura C. et al. (2013), Applebaum M.A. et al. (2012), Thampi S. et al. (2013) лимфогенный метастаз — это своеобразный индикатор диссеминации опухолевого процесса и свидетельство неблагоприятного исхода заболевания [11, 12, 13].

Среди факторов прогноза при хондросаркоме описаны критерий G (Grade), локализация, размер опухоли, патологический перелом, рецидивная опухоль, неполная резекция опухоли,

наличие экстраоссального компонента [1, 2, 4, 5, 14, 15]. Наиболее информативным из них, по общему мнению, является критерий G [1, 2, 8]. Критерий G (Grade) — это интегральный гистологический показатель, определяемый по трехуровневой схеме Evans H.L. et al. (1977), базирующейся на оценке клеточной плотности, характера матрикса, величины ядра хондроцитов и митотической активности. В зависимости от выраженности указанных признаков критерий G подразделяется на три степени — G1, G2 и G3. По данным Unni K.K. et al. (2010) среди хондросарком чаще встречаются опухоли с критерием G1 (61%), существенно реже встречаются хондросаркомы с критерием G2 (36%) и лишь незначительная доля классических хондросарком градируется критерием G3 (3%) [2]. Прогностическую эффективность критерия G убедительно демонстрируют данные Evans H.L. et al. (1977), Ozaki T. et al. (1996) и Randall R.L. et al. (2006), отмечающие высокую сопряженность степени критерия G с уровнем метастатического потенциала классической хондросаркомы: при G3 опухоль метастазирует в 60 — 71% случаев, при G2 — метастазы возникают в 10 — 21% и при атипичической хрящевой опухоли/хондросаркоме G1 — 0% или метастазирование отмечается в единичных случаях [8, 16, 17].

Целью настоящего исследования явился анализ случаев лимфогенного метастазирования при хондросаркоме.

### Материал и методы

Были проанализированы данные исследования пациентов с диагнозом «хондросаркома», проходивших стационарное лечение в клинике Томского НИИ онкологии за десятилетний период (2008 — 2017 гг.) — 87 человек. Для диагностирования опухолевого процесса использовались лучевые методы: рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование. Морфологическому исследованию подлежал биопсийный и операционный материал первичной опухоли и лимфатических узлов. Верификация нозологического диагноза осуществлялась гистологическим методом. Для определения критерия G (Grade) использовалась схема Evans H.L. et al. (1977) [8]. Изучалась медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезни); данные лучевых методов диагностики (рентгенограммы, КТ-снимки, МРТ-снимки, результаты УЗИ).

### Результаты

Морфологически все опухоли (n=87) верифицированы как классический субтип хондросаркомы. Во всех случаях опухоль локализовалась в медуллярном отделе кости и соответствовала диагнозу «центральная хондросаркома».

При анализе возрастного распределения выявлено, что чаще всего заболевание возникало на 6-м десятилетии жизни — 26 случаев (29,88%)

и 4-м десятилетии жизни — 20 (26%), реже на 5-м десятилетии жизни — 14 (16%), 7-м десятилетии жизни — 11 (12,64%), 3-м десятилетии жизни — 10 (11,49%), 2-м десятилетии жизни — 4 (4,59%), 8-м десятилетии жизни — 2 (2,29%). Таким образом, в большинстве случаев опухоль наблюдалась у пациентов старше 40 лет — 71 случай (81,60%).

Чаще хондросаркома встречалась среди мужчин — 48 случаев (55,17%).

Относительно критерия G опухоли подразделялись на хондросаркому G3 — 11 случаев (12,64%); хондросаркому G2 — 66 случаев (75,86%); на атипичическую хрящевую опухоль/хондросаркому G1 — 10 случаев (11,49%).

В большей части случаев первичная опухоль располагалась в конечностях — 51 случай (62%) и плоских костях таза — 14 случаев (16%), что составило 65 случаев (74,71%). Хондросаркомы конечностей исходили из длинных трубчатых костей и чаще располагались в нижних конечностях (n=32), чем в верхних (n=19). В 10 случаях (11,49%) опухоль локализовалась в костях грудной стенки (ребра, грудина). В 11 наблюдениях (12,64%) хондросаркома локализовалась в области головы и шеи: в верхней челюсти — 4 (4,59%); в нижней челюсти — 3 (3,44%); в хрящах гортани — 2 (2,29%) и хряще носа — 2 (2,29%). В одном случае (1,14%) хондросаркома располагалась в позвоночном столбе.

Всем 87 пациентам выполнялись оперативные вмешательства в виде сегментарных резекций кости, расширенных операций. Во время указанных операций производилась ревизия прилегающих тканей, зон регионарных лимфатических коллекторов.

Рецидивы хондросаркомы возникли в 31 случае (35,63%), из них у четырех пациентов имело место многократное рецидивирование первичной опухоли.

Метастазы были выявлены у 23 пациентов (26,43%). Среди них у 20 пациентов (22,98%) развились гематогенные (отдаленные) метастазы, диагностированные в легких (17 случаев), в костях (3 случая). Множественное метастазирование было обнаружено в двух случаях и в обоих случаях в легких.

У трех пациентов выявлены при оперативном лечении метастазы в регионарных лимфатических узлах, что составило 3,4%. Подробней представим каждый из них.

Первый случай. Пациентка Д., 57 лет. Считает себя больной с апреля 2015 года, когда появились боли в области левого тазобедренного сустава.

25.06.2015 пациентка обратилась в НИИ Онкологии г. Томска. При осмотре пациентка предъявляла жалобы на боли в верхней трети

левого бедра. Объективно: Объем движений в левом тазобедренном суставе несколько ограничен, движения болезненные. Ходит прихрамывая на левую ногу без дополнительной опоры.

Назначено обследование в объеме: КТ органов грудной клетки и костей таза, остеосцинтиграфия. При КТ костей таза в межвертельной области левой бедренной кости определяется участок деструкции преимущественно литического характера, исходящий из костно-мозгового канала, с разрушением кортикального слоя по задней поверхности, с образованием мягкотканного компонента, размерами 12,5 x 5,2 x 4 см. Под контролем КТ выполнена трепан-биопсия (рис. 1).

Гистологическое заключение № 13140-41/15 от 07.07.15: Хондросаркома G2.

Сформулирован диагноз: Хондросаркома верхней трети левой бедренной кости Ib стадия T2N0M0G2.

09.10.2015 г. больной выполнена широкая проксимальная резекция левой бедренной кости, онкологическое эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

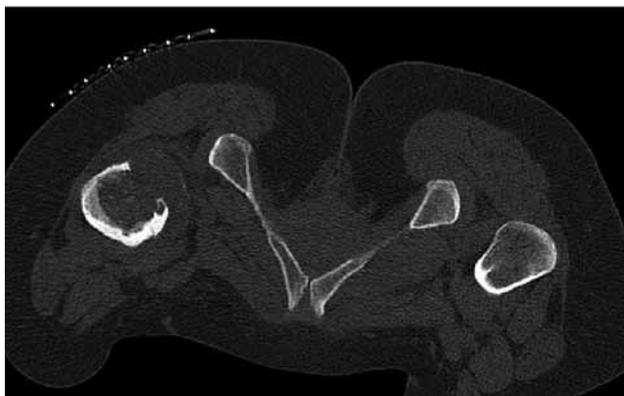


Рис. 1. КТ пациентки Д. в аксиальной проекции, положение лежа на спине. В межвертельной области левой бедренной кости определяется участок деструкции преимущественно литического характера, исходящий из костно-мозгового канала, с разрушением кортикального слоя по задней поверхности, с образованием мягкотканного компонента, размерами 12,5 x 5,2 x 4 см. Под контролем КТ была выполнена трепан-биопсия



Рис. 2. КТ пациентки Д. в аксиальной проекции. В левой подвздошной области образование мягкотканной плотности, размерами 8x7x7 см

В августе 2016 г. пациентку стали вновь беспокоить боли в левой подвздошной области, там же появилось плотное образование. Объективно: послеоперационный рубец по наружной поверхности верхней трети левого бедра обычного цвета, в проекции последнего объемных образований не пальпируется. В левой подвздошной области пальпируется плотное, неподвижное, болезненное образование размерами 8x7x7 см.

По совокупности выполненных обследований: УЗИ мягких тканей, КТ костей таза и ОГК диагностировано метастатическое поражение подвздошного лимфатического узла слева (рис. 2). 28.10.16 пациентке была выполнена подвздошная лимфаденэктомия слева. Гистологическое заключение №24854-59/16 от 03.11.16: Метастаз хондросаркомы G2 в лимфоузле.

При гистологическом исследовании ткань опухоли с неравномерным клеточным распределением, с умеренной клеточной плотностью, построена умеренно полиморфными хондроцитами, располагающимися преимущественно в лакунах, с гиперхромным ядром, с умеренной или выраженной базофильной или оптически пустой

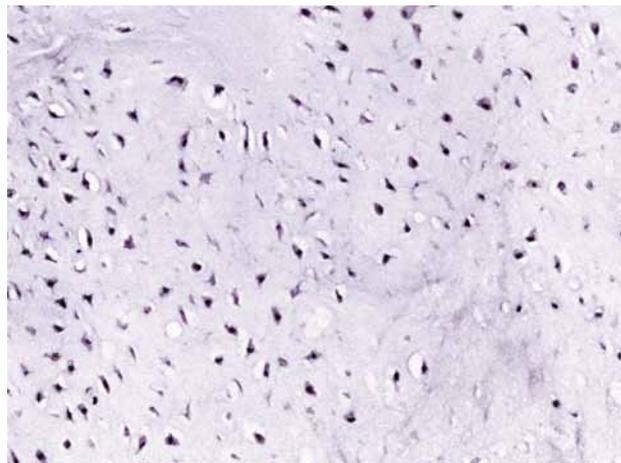


Рис. 3. Первый случай. Хондросаркома G2 левой бедренной кости. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200

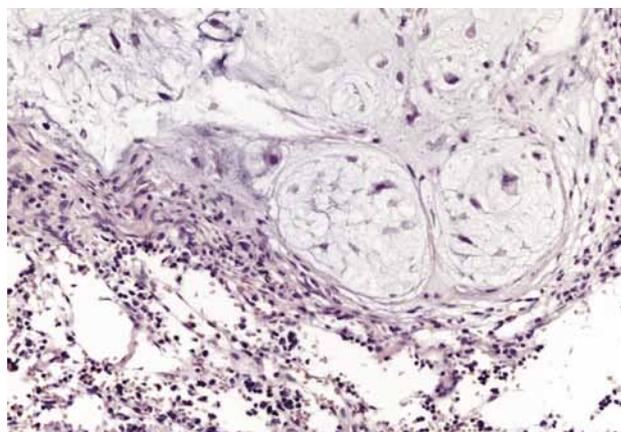


Рис. 4. Первый случай. Метастаз хондросаркомы G2 в лимфоузле левой подвздошной области. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200

цитоплазмой. Клетки образуют солидные поля, лежащие в хондроидном матриксе. Встречаются немногочисленные двуядерные клетки (рис. 3). В одном из трех исследованных лимфатических узлов наблюдается разрастание опухолевой тка-

ни, занимающее 2/3 площади лимфоузла, построенное полиморфными хондроцитами (в том числе двуядерными), образующими дольчатые структуры, лежащие в хондроидном и миксоидном матриксе (рис. 4). Гистологическое за-



Рис. 5. КТ пациентки М. в аксиальной проекции. В левой плечевой кости определяются участки литической деструкции, с разрушением кортикального слоя, с образованием мягкотканного компонента неоднородной структуры

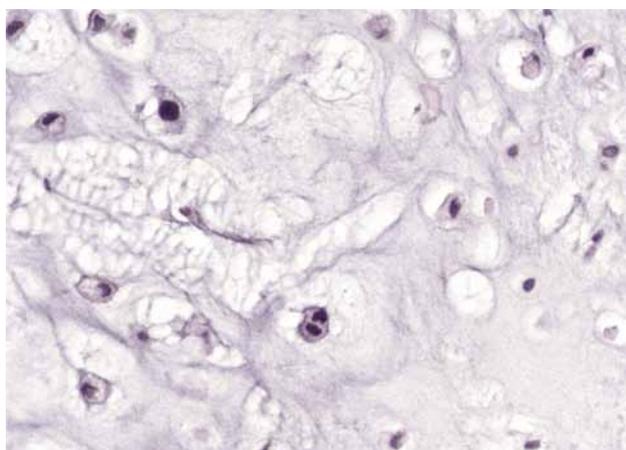


Рис. 6. Второй случай. Хондросаркома G3 левой плечевой кости. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

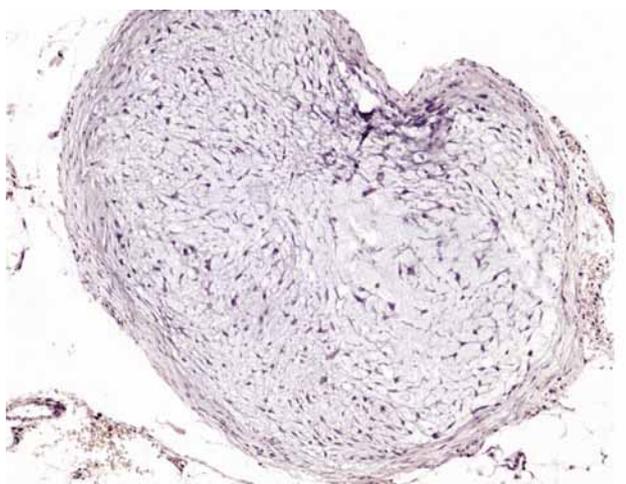


Рис. 7. Второй случай. Метастаз хондросаркомы G3 в лимфоузел левой аксиллярной области. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100



Рис. 8. КТ пациентки В. в аксиальной проекции. В хрящевой части и дистальном костном отрезке 2 ребра слева определяется локальное вздутие кости с множественными очагами деструкции и нарушением целостности кортикальной пластинки с неоднородной структуры мягкотканым компонентом. Образование распространяется в левую грудную полость. Высока вероятность инвазии в паренхиму легкого



Рис. 9. КТ пациентки В. в аксиальной проекции В области левой половины передней грудной стенки и в проекции п/о рубца с переходом на левую подключичную область образование неоднородной структуры, тесно прилежащее к плевре, с инфильтрацией легочной ткани. В средостении увеличенные парааортальные л/у

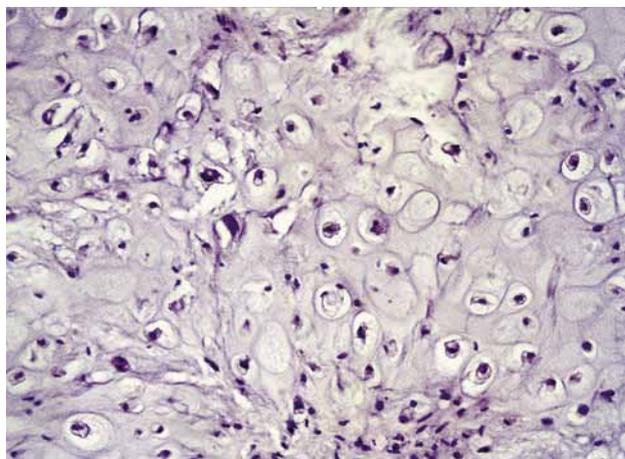


Рис. 10. Третий случай. Хондросаркома G3 II-го ребра слева. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200

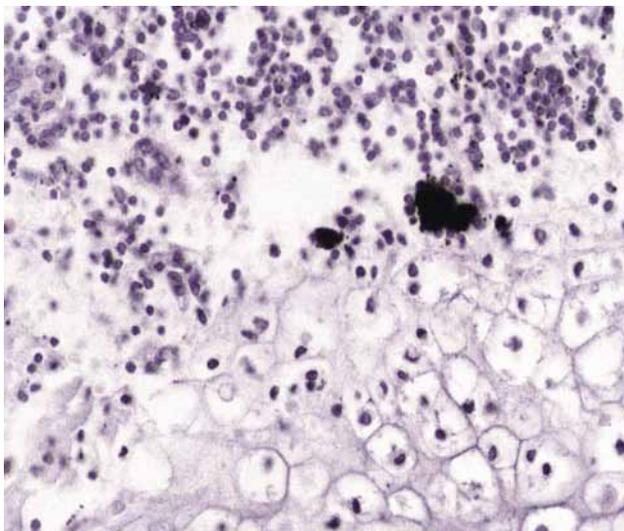


Рис. 11. Третий случай. Метастаз хондросаркомы G3 в бронхопальмональный лимфоузел с включениями антракотического пигмента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200

ключение: Хондросаркома G2 с метастазом в один лимфатический узел левой подвздошной области.

Окончательный диагноз: Хондросаркома верхней трети левой бедренной кости T3N1M0G2, IVb стадия, с метастазом в один лимфатический узел левой подвздошной области.

Катамнез: в течение 3 лет отдаленные метастазы и рецидивы не развивались.

Второй случай. Пациентка М., 44 года. В ноябре 2008 г. пациентка обратилась в НИИ Онкологии г. Томска. Жалобы при обращении: боли и наличие опухоли в 1/3 левого плеча.

Объективно: Левое плечо увеличено в объеме за счет опухоли, исходящей из 1/3 плечевой кости. Границы опухоли не четкие. Кожа в данной области гиперпигментирована. Движения в левом плечевом суставе болезненные, резко ограничены за счет отведения.

Выполнена КТ ОГК и левой плечевой кости (17.11.08): в легочной ткани без очаговых изменений. В левой плечевой кости определяются участки литической деструкции, с разрушением кортикального слоя, с образованием мягкотканного компонента неоднородной структуры. В аксиллярной области определяются увеличенные лимфоузлы до 3 см (рис. 5).

Выполнено хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации левой плечевой кости, резекции суставного отростка лопатки, аксиллярной лимфодиссекции, пластики дефекта васкуляризованной малоберцовой костью с металлоостеосинтезом.

Гистологически: ткань первичной опухоли с неравномерным клеточным распределением, с высокой клеточностью, построена умеренно и выраженно полиморфными хондроцитами, с

нормо- и гиперхромным ядром, с умеренной или выраженной бледно-базофильной цитоплазмой, с регулярными двуядерными хондроцитами и хондроцитами с «пухлым» ядром. Клетки лежат преимущественно в миксоидном, реже хондроидном матриксе с «пустыми» клеточными лакунами, с микрокистозными пространствами. Наблюдаются признаки инвазивного роста опухоли — «затекание» (permeation) рыхлого опухолевого матрикса в межтрабекулярные пространства, гаверсовы каналы и деструкция костных трабекул окружающей зрелой предсуществующей кости (рис. 6). В трех исследованных лимфатических узлах наблюдаются разрастания опухолевой ткани, занимающие более 2/3 площади (в двух узлах) и всю площадь (в одном лимфоузле), построенные полиморфными хондроцитами, лежащими в миксоидном матриксе (рис. 7). Гистологическое заключение: Хондросаркома G3 с метастазами в три лимфатических узла левой аксиллярной области.

Окончательный диагноз: Хондросаркома верхней трети левой плечевой кости T3N1M0G3, IVb стадия, с метастазами в три лимфатических узла левой аксиллярной области.

Катамнез: в течение одного года отмечено возникновение местного рецидива; отдаленные метастазы не обнаружены.

Третий случай. Пациентка В., 33 года.

Обратилась в НИИ Онкологии 06.10.09 г. с жалобами на объемное образование 2 ребра слева с интенсивным ростом.

Объективно: в области грудинного конца 2-го ребра слева пальпируется опухоль плотной консистенции, неподвижная, до 6 см в диаметре.

При КТ в хрящевой части и дистальном костном отрезке 2 ребра слева на протяжении 36 мм определяется локальное вздутие кости с множественными очагами деструкции и нарушением целостности кортикальной пластинки с однородной структуры мягкотканым компонентом 61x38 мм. С вероятной инвазией в большую грудную мышцу. Медиально мягкотканый компонент распространяется до рукоятки грудины, без признаков деструктивных изменения костной ткани грудины. Образование распространяется в левую грудную полость. Высока вероятность инвазии в паренхиму легкого. Признаков вовлечения в патологический процесс подключичных сосудов не выявлено. Заключение: объемное образование II ребра слева (вероятно хондросаркома) (рис. 8).

14.10.09 г. было выполнена окончательная резекция грудной стенки слева.

Гистологическое заключение № 19446-54/09 от 21.10.09: Хондросаркома G3 (рис. 9).

При динамическом наблюдении в течение пяти лет у пациентки выявлялись местные ре-

цидивы опухоли, по поводу которых выполнялись оперативные вмешательства в небольшом объеме.

В 2016 г. При выполнении КТ был диагностирован рецидив в зоне трансплантато-реберного соединения. 30.11.16 г. выполнено широкое иссечение опухоли грудной стенки со старыми п/о рубцами и частью импланта, прилегающей плеврой с атипичной резекцией легкого, аллопластикой 2 ребра.

В мае 2017 года по данным обследования у пациентки выявлен продолженный мультицентричный рост опухоли. Объективно: в области левой половины передней грудной стенки в проекции п/о рубца с переходом на левую подключичную область визуализируется и пальпируется плотное, болезненное, не подвижное образование до 20 см. 20.07.17 хирургическое лечение в объеме: широкой резекция грудной стенки, левосторонней пульмонэктомии с медиастинальной лимфодиссекцией. Каркасная индивидуальная пластика грудной клетки.

Гистология № 18996-19015/17 от 26.07.11: Хондросаркома G3 с вращением в легкое, с 5 метастазами в средостенные и бронхопульмональные лимфоузлы.

При гистологическом исследовании ткань опухоли с высокой клеточной плотностью, построена выражено полиморфными хондроцитами с гиперхромным ядром неправильной формы, с неширокой бледной цитоплазмой, с многочисленными дву- и многоядерными хондроцитами, хондроцитами с «пухлым» ядром. В ядре некоторых клеток наблюдается мелкоочаговое просветление («open» chromatin). Значительная часть опухолевых клеток, образующих нечеткие солидные структуры лежит «непосредственно» в матриксе (вне клеточных лакун), их отличают мелкие размеры, веретеновидная или неправильная форма, выраженная гиперхромазия ядер. Матрикс опухоли в удельном соотношении значительно уступает клеточной массе, характер его преимущественно миксоидный. Встречаются очаговые некрозы (рис. 10). Исследовались 9 лимфатических узлов: 5 лимфоузлов левой бронхопульмональной группы и 4 лимфоузла средостения. Из них в пяти лимфоузлах обнаружены метастазы — в четырех бронхопульмональных лимфоузлах и в одном лимфоузле средостения. Во всех пораженных узлах метастазы занимали около 2/3 площади лимфоузла и были построены тесно расположенными полиморфными хондроцитами, лежащими в скудном миксоидном матриксе (рис. 11). Гистологическое заключение: Хондросаркома G3 с метастазами в пять лимфатических узлов левой бронхопульмональной группы (n=4) и средостения (n=1).

Окончательный диагноз: Хондросаркома 2-го ребра слева T3N1M0G3, IVb стадия, с метастазами в пять лимфатических узлов левой бронхопульмональной группы (n=4) и средостения (n=1).

### Обсуждение

Таким образом, в анализируемом материале значения таких показателей как возраст, локализация и половая принадлежность соответствовали таковым в крупных исследовательских центрах. Отличается от литературных данных распределение случаев относительно степени критерия G — высока доля опухолей с критерием G2 (75,86%). Кроме этого выше частота рецидивов (35,63%) и метастазов (26,43%), чем в исследованиях J. Bjornsson et al. (1998) и K.K. Unni et al. (2010) — 20% и 14% соответственно [2, 6].

Публикации, посвященные проблеме лимфогенного метастазирования хондросаркомы немногочисленны, и среди них в шести работах представлены результаты исследования частоты лимфогенного метастазирования: H.L. Evans et al. (1977) — 1,4%; N.Y.-T. Lee et al. (1982) — 5,6%; R.J. Mark et al. (1993) — 5%; G. Caruso et al. (1998) — 4%; S.Y. Lee et al. (2005) — 6,7%; B. Uhl et al. (2014) — 2,1% [8, 9, 10, 18, 20, 19]. Перечисленные исследования, в большинстве своем, страдают рядом недостатков. Часть из них построена на малом числе наблюдений (R.J. Mark et al., 1993; G. Caruso et al., 1998); другие сосредоточены на изучении хондросарком, локализующихся сугубо в одном анатомическом регионе — области головы и шеи (Mark R.J. et al., 1993; G. Caruso et al., 1998; S.Y. Lee et al., 2005); в некоторых из них объектом изучения наряду с классической хондросаркомой рассматриваются другие субтипы хондросаркомы — дедифференцированная хондросаркома, мезенхимальная хондросаркома (N.Y.-T. Lee et al., 1982; G. Caruso et al., 1998; S.Y. Lee et al., 2005) [10, 18, 19, 20]. Достоверные результаты отражены лишь в нескольких публикациях, среди них следует отметить исследования H.L. Evans et al. (1977), B. Uhl et al. (2014) [8, 9]. Данные работы отличает объективная оценка, обусловленная корректностью подбора наблюдений по принципиальным характеристикам: а) все случаи соответствуют одному нозологическому диагнозу — «классическая хондросаркома»; б) изучаемые первичные опухоли локализируются в разных отделах скелета; в) исследовательские серии представительны по количеству наблюдений [8, 9].

Значение частоты развития лимфогенных метастазов классической хондросаркомы в нашем

исследовании составило 3,4% (3/87), что сопоставимо с таковым показателем в сериях Н.Л. Evans et al. (1977) и В. Uhl et al. (2014) — 1,4% и 2,1% соответственно [8, 9].

Формируя единое представление о случаях лимфогенного метастазирования хондросаркомы в нашем исследовании следует назвать характеристики, являющиеся общими для них. Во всех трех случаях имело место: а) локализация первичной опухоли в аппендикулярном скелете; б) распространение опухоли за пределы пораженной кости с формированием экстраоссального компонента; в) высокое значение критерия G (G2 и G3); г) массивное замещение ткани пораженных лимфоузлов метастатической опухолью (суммарно 9 узлов в трех наблюдениях) — тотальное (n=1) и субтотальное (n=8). Кроме того, метастатическое поражение лимфатических узлов было как солитарным (1-й случай), так и множественным (2-й случай — три лимфоузла; 3-й случай — пять лимфоузлов).

В настоящее время отсутствуют какие-либо научные предположения, объясняющие механизм лимфогенного метастазирования хондросаркомы, нет сведений относительно прогностической ценности какого-либо морфологического, молекулярного признака хондросаркомы, свидетельствующего о риске возникновения лимфогенных метастазов. Так, например, в своем исследовании J.R. Edwards et al. (2008) указывают на то, что процесс лимфангиогенеза, как принципиально важной составляющей в метастазировании злокачественных опухолей в лимфоузлы, не описан в нормальной кости и ткани большинства костных сарком [21]. Возможно проливает свет на феномен лимфогенного метастазирования гипотеза о мезенхимально-эпителиальном переходе, как ключевом звене в реализации лимфогенного пути метастазирования сарком, заключающемся в наличии характеристик эпителиальной дифференцировки (морфологической и/или иммунофенотипической) в ткани метастазирующей опухоли [22]. Данная гипотеза безусловно требует своего подтверждения. Между тем, процесс мезенхимально-эпителиального перехода описан в хондросаркоме — в своем исследовании M.P. Fitzgerald et al. (2011) отмечают, в частности, его связь с прогрессией опухоли [23].

### Заключение

Таким образом, представленный материал демонстрирует актуальность существующей проблемы и объясняет важность исследования процесса лимфогенного метастазирования хон-

дросаркомы. Изучение, в дальнейшем, факторов риска возникновения лимфогенных метастазов, механизма мезенхимально-эпителиального перехода в классической хондросаркоме позволит лучше понять феномен лимфогенного метастазирования, разработать методы лечебного воздействия, направленные на профилактику развития лимфогенных метастазов.

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки*

Долевое участие авторов/ contribution: Васильев Н.В.-10%, Перельмутер В.М.-10%, Чойзоннов Е.Л.-10%, Фролова И.Г.-10%, Табакаев С.А.-10%, Тюкалов Ю.И.-5%, Мухамедов М.Р.-5%, Полетаева С.В.-5%, Лютикова П.О.-5%, Мальцева А.А.-5%, Анисеня И.И.-5%, Богоутдинова А.В.-5%, Ситников П.К.-5%, Серебров Т.В.-5%, Байрамов П.В.-5%.

N. V. Vasilev-10%, V. M. Perelmutter-10%, Choinzonov T. L.-10%, S. A. Tabakaev-10%, I. G. Frolova-10%, Yu. I. Tyukalov-5%, Muchamedov M. R.-5%, S. V. Poletaeva-5%, P. O. Lyutikova-5%, A. A. Maltseva-5%, I. I. Anisenya-5%, A. V. Bogoutdinova-5%, P. K. Sitnikov-5%, T. V. Serebrov-5%, P. V. Bairamov-5%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. (Eds.): WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. — IARC: Lyon, 2013.
2. Unni K.K., Inwards C.Y. Dahlin's bone tumors: General aspects and data on 10,165 cases. 6th ed. — 2010. — P. 402.
3. Folpe A.L., Inwards C.Y. (Eds.): Bone and soft tissue pathology (A volume in the series foundations in diagnostic pathology). By Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. — 2010. — 462 p.
4. Picci P., Manfrini M., Fabbri N. et al. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. The Rizzoli Case Archive. Springer International Publishing Switzerland. — 2014. — 387 p. — <http://doi.org/10.1007/978-3-319-01748-8>.
5. Mottard S., Sumathi V. P., Jeys L. Mini-Symposium: Malignant Bone Tumours: Specific Tumours. Chondrosarcomas // Orthopaedics and Trauma. — 2010. — Vol. 24 (5). — P. 332–341.
6. Bjornsson J., McLeod R.A., Unni K.K. et al. Primary Chondrosarcoma of Long Bones and Limb Girdles // Cancer. — 1998. — Vol. 83. — P. 2105–2119.
7. Murphey M.D., Walker E.A., Wilson A.J. et al. Imaging of Primary Chondrosarcoma: Radiologic-Pathologic Correlation // RadioGraphics. — 2003. — Vol. 23. — P. 1245–1278. — <http://doi.org/10.1148/rg.235035134>.
8. Evans H.L., Ayala A.G., Romsdahl M.M. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading // Cancer. — 1977. — Vol. 40. — P. 818–831.

9. Uhl B., Friesenbichler J., Woltsche N.M. et al. Chondrosarcoma and lymph node metastases. (N. 12.01). 27th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society (EMSOS). Symposium EMSOS Nurse Group, 2014. — Vienna, Austria. (Editors: Windhager R., Funovics P.). — P. 34.
10. Lee N.Y.-T., Moore T.M., Schwinn C.P. Metastasis of sarcomatous lesion in regional lymph node // *Journal of Surgical Oncology*. — 1982. — Vol. 20. — Issue 1. — P. 53 — 58.
11. Applebaum M.A., Goldsby R., Neuhaus J., DuBois S.G. Clinical features and outcomes in patients with Ewing sarcoma and regional lymph node involvement // *Pediatric Blood Cancer*. — 2012. — Vol. 59 (4). — P. 617 — 620. — <http://doi.org/10.1002/pbc.24053>.
12. Thampi S., Matthay K. K., Goldsby R., DuBois S.G. Adverse impact of regional lymph node involvement in osteosarcoma // *European Journal of Cancer*. — 2013. — Vol. 49. — P. 3471–3476. — <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.023>.
13. Sawamura C., Matsumoto S., Shimoji T., Ae K., Okawa A. Lymphadenectomy and histologic subtype affect overall Survival of soft tissue sarcoma patients with nodal metastases // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2013. — Vol. 471. — P. 926 — 931. — <http://doi.org/10.1007/s11999-012-2568-0>.
14. Gulia A., Puri A., Dhanda S., Gujral S. Chondrosarcoma of the bone with nodal metastasis: The first case report with review of literature // *Indian Journal of medical sciences*. — 2011. — Vol. 65. — №.8. — P. 360 — 364. — <http://doi.org/10.4103/0019-5359.107779>.
15. Andreou D., Ruppini S., Fehlberg S. et al. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up // *Acta Orthopaedica*. — 2011. — Vol. 82. — № 6. — P. 749 — 755. — <http://doi.org/10.3109/17453674.2011.636668>.
16. Ozaki T., Hillmann A., Linder N. et al. Metastasis of chondrosarcoma // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 122 (10). — P. 629–632.
17. Randall R.L., Hunt K.J. Chondrosarcoma of the bone. An ESUN article — Liddy Shriver Sarcoma Initiative. — 2006. — Vol. 3. — № 1. — P. 1–16.
18. Mark R.J., Tran L.M., Sercarz J. et al. Chondrosarcoma of the head and neck. The UCLA experience, 1955 — 1988 // *Am. J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 16 (3). — P. 232 — 237.
19. Lee S.Y., Lim Y.C., Song M.H. et al. Chondrosarcoma of the Head and Neck // *Yonsei Medical Journal*. — 2005. — Vol. 46. — № 2. — P. 228 — 232. — <http://doi.org/10.3349/yjmj.2005.46.2.228>.
20. Caruso G., Rinaldo A., Nicolai P. et al. Regional and distant metastases in laryngeal and hypopharyngeal sarcomas // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 1998. — Vol. 107. — P. 540–546. — <http://doi.org/10.1177/000348949810700615>.
21. Edwards J.R., Williams K., Kindblom L.-G. et al. Lymphatic and bone // *Hum. Pathol.* — 2008. — Vol. 39. — P. 49–55. — <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.04.022>.
22. Манских В. Н., Перельмутер В. М. Коллатеральная презентация антигенов как физиологический прототип лимфогенного метастазирования // *Биохимия*. — 2013. — Т. 78. — вып. 3. — С. 414 — 425. — <http://doi.org/10.1134/S.0006297913030152>.
23. Fitzgerald M.P., Gourronc F., Teoh M.L.T. et al. Human chondrosarcoma cells acquire an epithelial-like gene expression pattern via an epigenetic switch: evidence for mesenchymal-epithelial transition during sarcomagenesis // *Sarcoma*. — 2011. — Vol. 2011. — article id 598218. — 11 p. — <http://doi.org/10.1155/2011/598218>.

Поступила в редакцию 29.07.2019 г.

*N.V. Vasileyy<sup>1</sup>, V.M. Perelmuter<sup>1</sup>, E.L. Choinzonov<sup>1,3</sup>, S.A. Tabakaev<sup>1</sup>, I.G. Frolova<sup>1</sup>, Yu.I. Tyukalov<sup>1</sup>, M.R. Muchamedov<sup>1,3</sup>, S.V. Poletaeva<sup>2</sup>, P.O. Lyutikova<sup>3</sup>, A.A. Maltseva<sup>3</sup>, I.I. Anisanya<sup>1</sup>, A.V. Bogoutdinova<sup>1</sup>, P.K. Sitnikov<sup>1</sup>, T.V. Serebrov<sup>1</sup>, P.V. Bairamov<sup>4</sup>*

#### **Analysis of cases with lymphogenous metastasis from chondrosarcoma**

<sup>1</sup>Tomsk National Research Medical Center, Tomsk,  
<sup>2</sup>Samara Regional Clinical Cancer Center, Samara,  
<sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk,  
<sup>4</sup>Republic Clinical Cancer Center, Abakan, the Republic of Khakassia

Between 2008 and 2017, 87 patients with lymphogenous metastasis from chondrosarcoma were treated at the Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). Lymph node metastases were detected in 3 patients (3.4 %). All cases with lymphogenous metastases were characterized by the presence of the tumor in the appendicular skeleton, tumor extension beyond the bone with the formation of extraossal component, high-grade tumor (G2 and G3) and disease progression. Our study indicates the importance of the study of lymphogenous metastasis as evidence of an unfavorable outcome for chondrosarcoma. Further studies of risk factors for lymphogenous metastases and the mechanisms underlying lymphogenous metastasis will allow a better understanding of the phenomenon of lymphogenous metastasis.

Key words: chondrosarcoma; lymphogenous metastases; high-grade tumor; recurrent tumor; prognostic factors