

*В.В. Барышев<sup>1</sup>, Ф.Е. Севрюков<sup>1</sup>, В.Г. Андреев<sup>1</sup>, Л.М. Кондрашова<sup>1</sup>, В.Н. Капинус<sup>1</sup>,  
В.В. Польшкин<sup>1</sup>, В.А. Панкратов<sup>1</sup>, Э.Д. Акки<sup>1</sup>, К.В. Барышев<sup>2</sup>, А.Д. Каприн<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1</sup>*

## **Мезенхимальная хондросаркома головы и шеи. Обзор особенностей, прогностических факторов и направлений поиска стратегий лечения. Клинический случай**

<sup>1</sup>МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск,

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Мезенхимальная хондросаркома — редкая высокодифференцированная злокачественная опухоль с характерной гистологической структурой, поражающая кости или мягкие ткани, обладающая высоким потенциалом местного рецидивирования.

Малое число наблюдений мезенхимальной хондросаркомы в области головы и шеи обуславливает эпизодический характер исследований данной проблемы, а лечебно-диагностическая тактика остается спорной.

В статье приведены результаты наиболее объемных и систематизированных исследований, которые показывают, что основной метод лечения этой категории больных — хирургический. Неoadьювантная или адьювантная химиотерапия определяет тенденцию к улучшению общей выживаемости. Лучевая терапия, используется в качестве адьювантного лечения. Приведен клинический пример длительного периода жизни пациента с местными рецидивами заболевания при отсутствии регионарного, отдаленного метастазирования и использование в лечении всех существующих на данный период методов лечебного воздействия на опухоль.

**Ключевые слова:** мезенхимальная хондросаркома, опухоли головы и шеи

### **Введение. Краткий обзор литературы**

Мезенхимальная хондросаркома — редкая высокодифференцированная злокачественная опухоль костей или мягких тканей с высоким потенциалом рецидивирования, впервые описана Лихтенштейном в 1959 г. [1] и составляет 3-10% всех диагнозов хондросаркомы [2]. Наиболее часто поражается осевой скелет и бедренная кость, мягкие ткани, в опухолевый процесс так же могут вовлекаться мозговые оболочки и внутренние органы [3, 4].

В целом мезенхимальные хондросаркомы демонстрируют выраженную тенденцию к частому

местному рецидивированию и метастазированию. Несмотря на потенциально продолжительное клиническое течение, исход для этих пациентов, в конечном счете, оказывается плохим (10-летняя выживаемость в диапазоне 27-67%) [3, 5].

Опубликовано менее 600 случаев мезенхимальной хондросаркомы, в основном в виде единичных клинических наблюдений или небольших серий случаев. В доступной литературе обнаружено только три исследования, которые включают более двух десятков пациентов с подобными наблюдениями [1, 3, 4, 6].

Еще меньшее число наблюдений мезенхимальной хондросаркомы в области головы и шеи обуславливает эпизодический характер исследований данной проблемы, а публикации отражают отдельные клинические случаи. Поэтому прогностические переменные и логистика лечебных мероприятий для этой категории больных остаются спорными.

Гистологическая структура мезенхимальной хондросаркомы достаточно характерна: помимо дифференцированного хрящевого компонента обширные участки, образованные круглыми или веретенообразными недифференцированными мезенхимальными элементами, которые при электронно-микроскопическом исследовании имели поразительное сходство с клетками саркомы Юинга или напоминали фибробласты. Сосудистые участки, присутствующие во всех исследованных опухолях, напоминают структуру гемангиоперицитомы [7].

Наиболее систематизированный анализ многочисленных случаев (всего 7 наблюдений из 57 (12%) за 33 года) мезенхимальной хондросаркомы в области головы и шеи представлен в исследовании Y. Tsuda et al. [8]. Большинство заболевших (86%) были моложе 30 лет. При локализации опухоли в области головы и шеи отмечались достоверно лучшие показатели общей выживаемости и выживаемости без метастазов, чем при других локализациях, однако безреци-

дивная выживаемость была хуже, чем при поражении конечностей ( $P = 0,013$ ).

Исследование демонстрирует, что локализация мезенхимальной хондросаркомы в органах головы и шеи была достоверно связана с более высокой частотой положительного хирургического края. Причиной, по всей видимости, является сложная анатомо-физиологическая структура и заведомо щадящая хирургия этих областей. Результат — высокая частота локальных рецидивов.

Данные литературы показали, что неоадьювантная или адьювантная химиотерапия мезенхимальных хондросарком, независимо от локализации, определяет тенденцию к улучшению общей выживаемости, хотя это различие не было статистически значимым ( $p=0,107$ ). Информация о режимах и составе химиотерапии разрознена: доксорубин, ифосфамид, цисплатин, карбоплатин, эпозид, циклофосфамид, винкристин, метотрексат и актиномицин-D, что наряду с малым числом наблюдений делает невозможным какой-либо определенный рекомендательный вывод. Отдельные ученые не отмечают влияния адьювантной химиотерапии на общую выживаемость без заболеваний, без метастазов или без местного рецидива.

Лучевая терапия, как правило, используется в качестве адьювантного лечения. Это позволяет улучшить отдаленные результаты лечения этой категории больных за счет уменьшения числа локальных рецидивов. Кроме того определена важная роль лучевой терапии при положительных краях резекции. Распространенный опухолевый процесс, делающий невозможным радикальную операцию, является показанием к назначению лучевой терапии, как самостоятельного метода лечения. Следует отметить, что в самостоятельном варианте лучевая терапия мезенхимальной хондросаркомы мало эффективна [9].

### Клинический случай

Больная Ш. 1979 г.р. поступила в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 13.08.2019.

Из анамнеза: в 2010 г. верифицирована мезенхимальная хондросаркома левой верхнечелюстной пазухи, по поводу которой по месту жительства было проведено хирургическое лечение в объеме резекции твердого неба и альвеолярного отростка верхней челюсти. Через 5 мес. зафиксирован продолженный рост опухоли и выполнено повторное хирургическое лечение.

В 2013 г. — рецидив первичной опухоли, по поводу которого проведено комбинированное лечение: 3 курса химиотерапии препаратами цисплатин  $75 \text{ мг/м}^2$ , доксорубин  $75 \text{ мг/м}^2$  и про-

тонная терапия на область первичной опухоли в суммарной очаговой дозе 70Гр.

В течение 5 лет пациентка наблюдалась без признаков рецидива заболевания. В 2018 г. — повторный рецидив первичной опухоли, проведено хирургическое лечение 20.08.2018 и через 2 мес. радиочастотная абляция рецидивной опухоли по поводу продолженного роста новообразования. В апреле 2019 г. — рецидив опухоли, повторное хирургическое лечение. В августе 2019 г. — при обращении в МРНЦ диагностирован продолженный рост опухоли.

Status localis при поступлении в МРНЦ: дефект твердого неба по всей площади. В области зубов 1.7 и 1.8 визуализируется округлая опухоль инфильтративного характера до 25 мм в наибольшем измерении. В области зубов 2.7 и 2.8 визуализируется округлая опухоль инфильтративного характера до 20 мм в наибольшем измерении (рис. 1). Наличие рецидивной опухоли подтверждено при проведении магнитно-резонансной томографии (рис. 2).

16.08.2019 внутривенным доступом выполнено хирургическое лечение в объеме резекции рецидивной опухоли верхней челюсти слева и справа, интраоперационная фотодинамическая терапия (мишень — ложе удаленных новообразований на верхней челюсти слева и справа).

За 1 час перед сеансом фотодинамической терапии введен фотосенсибилизатор хлорин Е6 100 мг — внутривенная инфузия на 100 мл физиологического раствора, из расчета  $1,5 \text{ мг/кг}$  (АО «Белмедпрепараты», регистрационное удостоверение МЗ РФ П№015948/01 от 02.12.2009 г.). Параметры сеанса дистанционной фотодинамической терапии: лазерный аппарат «Латус 2»,  $P=1,5 \text{ Вт}$ ,  $d=2,5 \text{ см}$ ,  $P_s=0,31 \text{ Вт/см}^2$ ,  $E=200 \text{ Дж/см}^2$ , время экспозиции — 10 мин, количество полей — 2. После сеанса фотодинамической терапии отмечены начальные признаки геморрагического некроза: побледнение тканей. Послеоперационный период без осложнений. Больная выписана на 5 сутки после операции.

При гистологическом исследовании операционного материала было выявлено, что опухоль состояла из участков хрящевой ткани разной степени зрелости, которые занимали около 70% площади. Кроме того в опухоли определялись солидные поля примитивных округлых или овоидных мезенхимальных клеток со скрытой цитоплазмой, округлыми умеренно полиморфными ядрами с глыбчатым хроматином и наличием в части из них ядрышек. На отдельных участках клетки формировали гемангиоперицитарные структуры с просветами, выстланными эндотелием. Определялись единичные разрозненно лежащие гигантские многоядерные клетки типа остеокластов. При проведении иммуногистохи-



Рис. 1. Послеоперационная полость, рецидив мезенхимальной хондросаркомы в области правого и левого альвеолярного отростка верхней челюсти

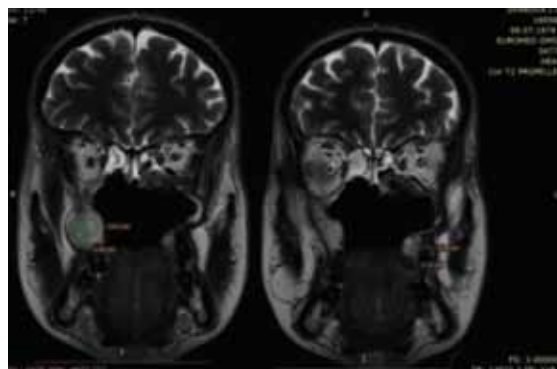


Рис. 2. Данные МРТ лицевого черепа в сагиттальной проекции: объемные образования в области альвеолярного отростка верхней челюсти слева и справа

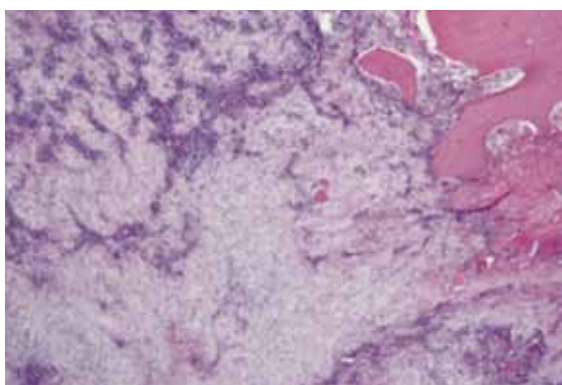


Рис. 3. Мезенхимальная хондросаркома: двухкомпонентное строение опухоли при микроскопическом исследовании. Окраска гематоксилином и эозином, x40

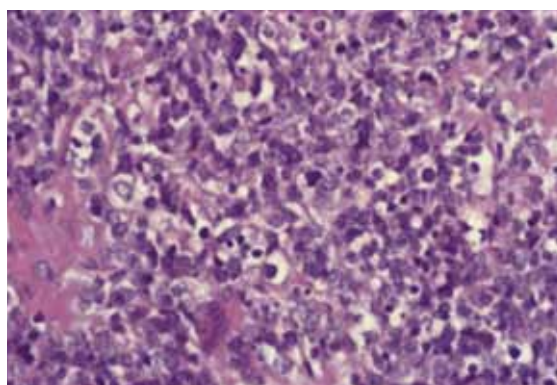


Рис. 4. Мезенхимальная хондросаркома: солидные участки опухоли из примитивных округлых или овоидных мезенхимальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, x400

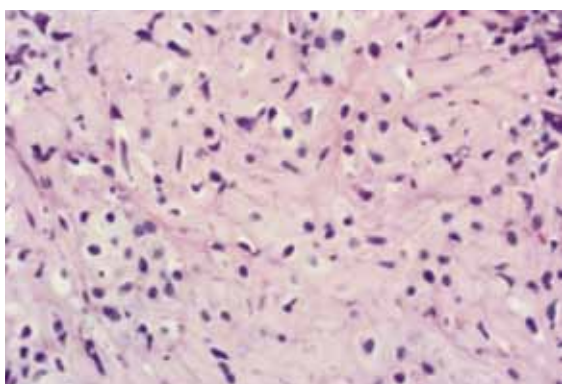


Рис. 5. Мезенхимальная хондросаркома: участки хондроидной дифференцировки опухоли разной степени зрелости. Окраска гематоксилином и эозином, x400

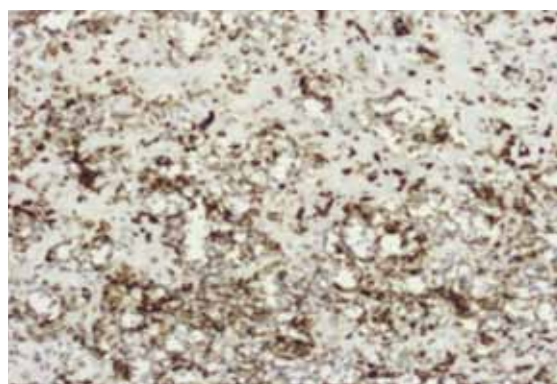


Рис. 6. Мезенхимальная хондросаркома: диффузная выраженная цитоплазматическая экспрессия виментина в опухолевых клетках. Иммуногистохимическое исследование с антителами к виментину, x200

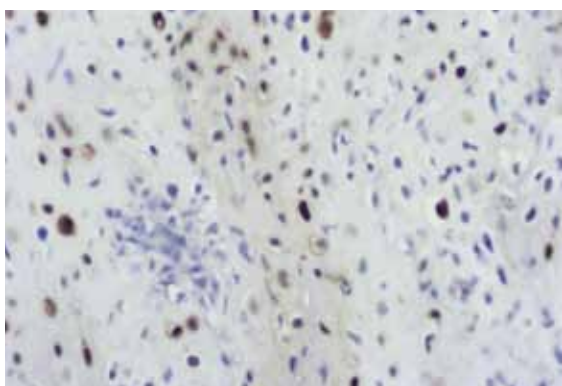


Рис. 7. Мезенхимальная хондросаркома: очаговая умеренная и выраженная ядерно-цитоплазматическая экспрессия S-100 в хондроидном компоненте опухоли. Иммуногистохимическое исследование с антителами к S-100, x400

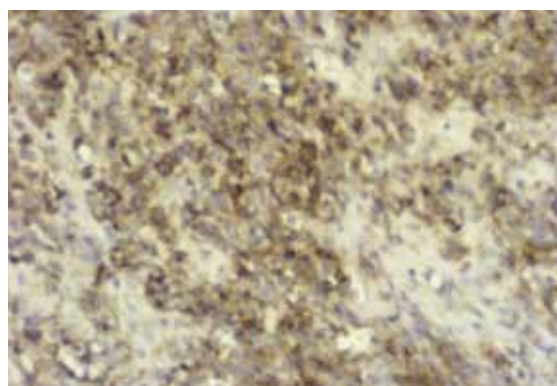


Рис. 8. Мезенхимальная хондросаркома: диффузная умеренная и выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD99 в недифференцированном компоненте опухоли. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD99, x400

мического исследования в опухолевых клетках была выявлена диффузная выраженная цитоплазматическая экспрессия виментина. Кроме того, в участках с хондронидной дифференцировкой определялась очаговая умеренная и выраженная ядерно-цитоплазматическая экспрессия S-100, а в недифференцированных — диффузная умеренная и выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD99. Описанная картина соответствовала мезенхимальной хондросаркоме Grade 3 (рис. 3, 4, 5, 6, 7, 8).

### Выводы

Мезенхимальные хондросаркомы имеют несколько перекрывающихся гистологических и иммунофенотипических показателей с другими новообразованиями: меланомой, рабдомиосаркомой, синоназальной недифференцированной карциномой, мелкоклеточной остеосаркомой, лимфомой, эстезионейробластомой, саркомой Юинга, аденомой гипофиза и плазмоцитомой, гемангиоперицитомой [10]. Для постановки правильного диагноза важно провести четкий дифференциальный диагноз, необходимо сопоставить конкретную локализацию опухоли, результаты визуализации и клинические данные с гистологической структурой и соответствующими вспомогательными исследованиями (иммуногистохимические исследования, молекулярные тесты [11, 12]).

Редкие наблюдения случаев мезенхимальной хондросаркомы головы и шеи затрудняют получение однозначных выводов о прогностических факторах и схемах лечения.

Основным методом лечения мезенхимальной хондросаркомы головы и шеи остается хирургический. Сложности анатомо-физиологического строения обуславливают высокую частоту положительных хирургических краев резекции, что приводит к увеличению числа локальных рецидивов и неудовлетворительных показателей безрецидивной выживаемости и диктует необходимость изучения вариантов и возможностей адьювантного лечения (химиотерапия, лучевая терапия, фотодинамическая терапия).

Особенностью данного наблюдения является довольно длительный период жизни пациента с местными рецидивами заболевания при отсутствии регионарного, отдаленного метастазирования и использование в лечении всех существующих, на данный период, методов лечебного воздействия на опухоль.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Lichtenstein 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*. 1959;12:1142-57. doi: 10.1002/1097-0142(195911/12)12:6<1123::aid-cncr2820120608>3.0.co;2-q.
2. Frezza A.M., Cesari M., Baumhoer D. et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur. J Cancer*. 2015;51(3):374-81. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.007.
3. Huvos A.G., Rosen G., Dabska M., Marcove R.C. Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer*, 51 (7) (1983), pp. 1230-1237.
4. Nakashima Y., Unni K.K., Shives T.C. et al. Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. *Cancer*, 57 (12) (1986), pp. 2444-2453.
5. Dantonello T.M., Int-Veen C., Leuschner I. et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. *Cancer*, 112 (11) (2008), pp. 2424-2431.
6. Cesari M., Bertoni F., Bacchini P. et al. Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. *Tumori*, 93 (5) (2007), pp. 423-427.
7. Povýsil C, Matějovský Z, Trnka V. Mesenchymal chondrosarcoma. *Cesk. Patol*. 1986; 22(4):231-40. Czech.
8. Tsuda Y., Ogura K., Hakozaki M. et al. Mesenchymal chondrosarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study on 57 patients. *J. Surg. Oncol*. 2017;115(6):760-767. doi: 10.1002/jso.24567.
9. Kawaguchi S., Weiss I., Lin P.P. et al. Radiation therapy is associated with fewer recurrences in mesenchymal chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(3):856-64. doi: 10.1007/s11999-013-3064-x.
10. Thompson L.D. Small round blue cell tumors of the sinonasal tract: a differential diagnosis approach. *Mod Pathol*. 2017;30(s1):S1-S26. doi: 10.1038/modpathol.2016.119.
11. Горбань Н.А., Попучиев В.В., Барышев В.В. Прогностические критерии течения плоскоклеточного рака гортани (обзор литературы). *Опухоли головы и шеи*. 2013. №1 С. 33-38. [Gorban N.A., Popuchiev V.V., Baryshev V.V. Prognostic criteria for the course of squamous cell carcinoma of the larynx (a review of literature). *Head and neck tumors*. 2013 -№1 P. 33-38 (in Russ).].
12. Барышев В.В., Андреев В.Г., Севрюков Ф.Е. и др. Гломангиоперицитомы полости носа. Клинический Случай. *Голова и шея*. 2018. №2 С. 42-44. [Baryshev V.V., Andreev V.G., Sevryukov F.E. et al. Glomangiopericytoma of the nasal cavity. Clinical case. *Journal Head and Neck*. 2018. №2 P. 42-44 (in Russ).].

Поступила в редакцию 07.05.2020 г.

*V.V. Baryshev, F.E. Sevryukov, V.G. Andreev,  
L.M. Kondrashova, V.N. Kapinus, V.V. Polkin,  
V.A. Pankratov, E.D. Akki, K.V. Baryshev,  
A.D. Kaprin, S.A. Ivanov*

**Mesenchymal chondrosarcoma of the head and neck. An overview of the features, prognostic factors and directions of the search for treatment strategies. Clinical case**

<sup>1</sup>Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF, Obninsk,

<sup>2</sup>FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

Mesenchymal chondrosarcoma is a rare highly differentiated malignant tumor with a characteristic histological structure, which affects bones or soft tissues and has a high potential for local recurrence.

The small number of observations of mesenchymal chondrosarcoma in the head and neck region causes the episodic nature of studies of this problem, and the treatment and diagnostic tactic remains controversial.

The article presents the results of the most extensive and systematic studies, which show that the main method of treatment for this category of patients is surgical. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy tends to improve overall survival. Radiation therapy is used as adjuvant treatment. The work provides a clinical case of a long lifetime of a patient with local recurrence of the disease in the absence of regional, distant metastasis and the use of all current methods of treatment for cancer.

Key words: mesenchymal chondrosarcoma; head and neck tumors