

Ю.В. Травкина, Т.Н. Жевак, П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Хордома: этиология, патогенез, диагностика, лечение

Контактная информация:

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru

Статья поступила: 06.06.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

В лекции анализируются современные сведения об этиологии, ключевых звеньях патогенеза, клинических проявлениях, видах, методах диагностики и лечения опухоли из клеток ното хорды — хордомы. Для оценки уровня усвоения материала лекции приведены ситуационная задача и тестовые вопросы с вариантами правильных ответов.

Ключевые слова: хордома, патогенез, атипизм клеток, белок brachyury.

(Для цитирования: Травкина Ю.В., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Хордома: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 266–271. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1917)

ВВЕДЕНИЕ

Хордома (chordoma) — злокачественная опухоль из клеток ното хорды. Это новообразование выделено экспертами Всемирной организации здравоохранения в 2000 г. и отнесено к числу самых редких онкологических заболеваний [1]. Степень злокачественности хордомы определяется как «3» (максимальная по принятой градации [1]). Опухоль выявляется с частотой 1 случай на 1 000 000 населения в год [1]. По данным Института нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, средний возраст больных хордомами основания черепа составляет 40 лет. При этом в 10% случаев хордома развивается в детском возрасте, 86% пациентов составляют лица в возрасте от 18 до 65 лет и 4% — старше 65 лет [2].

В связи с недостатком информации по этому заболеванию и относительно медленным развитием клинических симптомов диагностика хордомы вызывает определенные трудности. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные на поиски эффективного способа диагностики хордомы на ее ранних стадиях [1, 3].

Поскольку лучевая и химиотерапия хордомы не дают должного терапевтического эффекта [3], в настоящее время единственным способом лечения остается резекция опухоли вместе с ее капсулой. Однако, учитывая наиболее частую локализацию опухоли в основании черепа [3], хирургическое вмешательство может повлечь за собой множественные осложнения, связанные с нарушениями иннервации и кровоснабжения ряда органов вследствие повреждения нервов и сосудов, проходящих

через большое затылочное отверстие, заднюю черепную ямку и яремные отверстия [3]. В связи с этим рациональнее было бы использовать для лечения хордомы методы химио- и радиотерапии.

Сложности диагностики и отсутствие оптимальной стратегии консервативного лечения делают хордому до настоящего времени крайне тяжелым и почти неизлечимым заболеванием. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение этой редкой формы патологии с целью повышения эффективности ранней диагностики, лечения и, соответственно, продолжительности и качества жизни пациентов с хордомой.

ХОРДОМА

Характеристика понятия и классификация хордом

Хордома — это первичное злокачественное новообразование из клеток ното хорды (с греч. *noton* — спина, *chorde* — струна), представляющее собой клеточный тяж или временный скелет зародыша. В норме он устраняется к 8-й нед внутриутробного развития [3, 4]. Однако у некоторых людей клетки ното хорды остаются в основании черепа и в позвонках [4]. Именно из них впоследствии может развиваться опухоль. Важно то, что ното хорда выполняет не только роль временного скелета эмбриона. В ее клетках синтезируются белки, необходимые для правильной закладки тканей будущего плода [4].

Для хордом характерны скопления крупных серо-белых вакуолизованных клеток, разделенных фиброзными перегородками на дольки. Клетки окружены вне-

Julia V. Travkina, Tatiana N. Zhevak, Peter F. Litvitsky

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Chordoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

The lecture analyzes modern knowledge about etiology, key mechanisms of pathogenesis, clinical manifestations, types, diagnostic methods and treatment strategy of chordoma (tumor from notochordal cells). To assess the retention of the lecture material, a case problem and multiple-choice test questions are given.

Key words: chordoma, pathogenesis, atypia of cells, protein brachyury.

(For citation: Travkina Julia V., Zhevak Tatiana N., Litvitsky Peter F. Chordoma: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 266–271. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1917)

клеточным базофильным матриксом, богатым муцином и гликогеном. Этот гистологический признак и лег в основу гипотезы о нотохордальном происхождении хордомы [5]. Известно, что клетки нотохорды часто обнаруживаются в организме человека, однако малигнизации они подвергаются редко [6]. Как правило, эти клетки остаются «спящими», а их злокачественную трансформацию могут вызвать различные эндогенные и экзогенные факторы, например неблагоприятные экологические условия, провоцирующие онкогенные мутации [6].

Изучением хордом начали заниматься в 1919 г., после того Е. Daland описал 16 случаев хордомы, подтвержденных клинически и морфологически [7]. Эта опухоль мягкой консистенции, с участками некроза, растет в виде дольчатого узла с капсулой. При световой микроскопии в хордоме обнаруживаются полиморфизм клеток и гиперхромия ядер с множественными митозами [8]. В настоящее время выделяют 3 вида хордомы [9], каждый из которых имеет характерные гистологические особенности:

- классическая (около 70% всех случаев): в большинстве случаев опухоль имеет вид окруженного капсулой узла с зонами инфильтрации в окружающую ткань; клетки хордомы различаются по форме и размеру; в строме опухоли большое количество сосудов, очагов некроза и кровоизлияний имеет 3 степени дифференцировки — высокую, среднюю и низкую;
- хондроподобная (около 25% всех случаев): гистологически в опухоли выявляются хондронидные зоны различного размера с веретенообразными вакуолизированными клетками;
- недифференцированная (3–5% всех случаев): опухоль, сочетающая признаки классической ее разновидности и малигнизированной; она отличается очень быстрым ростом, а также ранним метастазированием в лимфоузлы и различные органы [5].

Этиология и патогенез хондромы

Образованию хордомы, как и любой другой злокачественной опухоли, предшествует процесс трансформации нормальных клеток в злокачественные под действием различных эндогенных и экзогенных канцерогенных факторов. Под их влиянием экспрессируются протоонкогены, ингибируются антионкогенные факторы и механизмы репарации измененных участков ДНК, подавляется экспрессия генов-супрессоров и генов, активирующих апоптоз [10, 11]. Одним из факторов риска возникновения хондромы является состояние иммунодефицита, преимущественно клеточного [10].

Хордоме относят к группе опухолей скелета, многие из которых в целом хорошо изучены (пример, саркома Юинга и хондробластома). Существует ряд характерных для этой группы общих факторов риска: дизэмбриональные нарушения, воздействие лучевых и химических факторов в анамнезе [11].

Так, у 6% больных туберкулезом костей и анкилозирующим спондилитом, лечившихся радием (^{224}Ra), была диагностирована остеосаркома [12]. Вместе с тем наследственный фактор риска развития хордомы не установлен. Чаще всего эти опухоли возникают спонтанно [6].

Как известно, в процессе малигнизации клеток любой ткани выделяют 3 этапа — инициацию, промоцию и опухолевую прогрессию. В ходе этих этапов происходят:

- активация клеточных или вирусных онкогенов, вызывающих рост и пролиферацию поврежденных клеток;
- нарушение дифференцировки неопластических клеток;

- появление множественных мутаций онкогенно трансформированных клеток, что отражает суть опухолевой прогрессии;
- экспрессия опухолевыми клетками факторов роста;
- изменение фенотипа малигнизированных клеток в связи с потерей или приобретением новых антигенов;
- изменение количества и структуры рецепторов;
- формирование резистентности опухолевых клеток к нервным и гуморальным влияниям, иммунному воздействию и лекарственным средствам [10, 13].

В популяции злокачественных клеток любой опухоли, в том числе и хордомы, существует иерархия, при этом пролиферирует пул так называемых стволовых клеток опухоли [13]. По мере накопления дополнительных генетических изменений происходит нарастание морфологических, функциональных и метаболических отклонений — признаков опухолевого атипизма клеток: они активно делятся; инвазируют в окружающие ткани, разрушая их; формируют отдаленные метастазы [10]. При развитии хордомы выявлено увеличение в ее клетках частоты геномных и хромосомных мутаций [14], а также аномалий форм и размеров клеток [8]. Показано также, что при развитии хордомы имеет место нарушение процесса реализации сигнала к клеточной дифференцировке [15]. Активированная тирозинкиназа индуцирует процесс фосфорилирования белков, активацию протеинкиназы С и связывание белков RAS с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). В условиях патологии структура и функции RAS нарушаются. Наиболее часто следствием такой мутации является непрерывная пролиферация клеток хордомы [15]. Генерация злокачественными клетками хордомы митогенных сигналов происходит, в частности, за счет продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [16] и эпидермального фактора роста (EGF) [17].

Кроме того, инициатором злокачественного роста при развитии хордомы является белок NGAL — нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин [16]. NGAL может выступать в качестве как донора железа, оказывая ренально-протективное действие, так и хелатора железа, ингибируя эритропоэз. В норме этот белок связывается с матриксной металлопротеиназой-9 (ММП-9) — ферментом, обеспечивающим ремоделирование соединительной ткани и метаболизм тканевого матрикса. При взаимодействии NGAL с ММП-9 активируются процессы репарации поврежденного нормального эпителия, однако в патологически измененных клетках связывание этих белков нарушается, что ведет к инициации опухолевого роста и метастазированию [18]. При этом нарастание синтеза NGAL ассоциирует с повышенным уровнем ММП-9, что и наблюдается при росте хордом [16].

В 2007 г. начала работу организация Chordoma Foundation, занимающаяся изучением именно нотохорды. Эта организация в своих периодических отчетах приводит результаты многочисленных исследований этиологии и патогенеза хордом [19]. Так, доказан факт изменений именно в геноме как важного фактора риска развития хордомы. Более чем у 95% больных с этой опухолью выявлена замена нуклеотида в гене синтеза белка brachyury — эмбрионального транскрипционного фактора, кодируемого геном *T* [20]. Результаты исследований показали, что этот ген закономерно обнаруживается в геноме клеток хордомы при высоком уровне экспрессии белка p53 [20]. При этом за пределами опухоли, в здоровых клетках, экспрессии этого гена не наблюдается [20]. В норме белок brachyury стимулирует движение клеток и способствует их адгезии, однако если структура белка изменена, риск развития хордомы повышается почти в 5 раз [20].

Кроме того, по статистике, опубликованной Chordoma Foundation, экспрессия генов *TSC1* и *TSC2* также может выступать в качестве предрасполагающего фактора возникновения хордомы [19]. Продуктами экспрессии этих генов являются белки гамартин и туберин, ассоциированные с клеточной мембраной и оказывающие влияние на процессы дифференцировки клеток и регуляции клеточного цикла [20].

Клиническая картина хордомы

Основным и наиболее частым клиническим симптомом злокачественных новообразований костей является боль в зоне роста хордомы (у 70% пациентов) [21, 22]. У юношей и мужчин может нарушаться эректильная функция [21]. В случае если хордома локализована в области основания черепа, пациентов, как правило, беспокоят головная боль и головокружение, ухудшение зрения, нарушения глотания, изменение голоса [21]. Боль обычно носит хронический характер. В некоторых случаях отмечается временный положительный эффект от мануальной терапии [21]. Как и при любом другом онкологическом заболевании, при хордоме наблюдается значительная потеря массы тела, на фоне которой боль усиливается [21].

При хордомих нередко наблюдаются слабовыраженные признаки паранеопластического синдрома как проявление системного воздействия опухоли на организм [21, 22]. Растущая опухоль вызывает изменения функций нервной, эндокринной и иммунной систем, нарушая метаболические процессы в организме. Вещества, выделяемые опухолевыми клетками, повреждают биологические мембраны и вызывают пойкилоцитоз. Вне зависимости от локализации опухоли в крови появляются эхиноциты — эритроциты сферической формы, имеющие на плазмолемме множественные заостренные выросты (спикулы) [22]. В период интенсивного опухолевого роста их число увеличивается в связи с избыточной активацией реакций перекисного окисления липидов, нарушая фосфолипид-фосфолипидные и фосфолипид-белковые соотношения, что приводит к гемолизу эритроцитов и развитию анемии [22]. В результате продуцирования злокачественными клетками специфических биологически активных веществ (цитокинов, ферментов, гормоноподобных соединений и др.) в организме нарушаются метаболизм и физиологические функции, характеризующиеся такими синдромами, как тромбогеморрагический, иммунодепрессия, недостаточность кровообращения, пониженная толерантность к глюкозе, мышечная дистрофия, прогрессирующая раковая кахексия, дерматозы [23].

Диагностика хордомы

Для выявления хордомы необходимо тщательное неврологическое обследование, а также использование лучевых методов исследования (рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Из методов лучевой диагностики наиболее информативными признаны магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография [24]. В настоящее время применяется такая технология исследования, как объемная сегментация. Эта технология позволяет определить размеры опухоли в трех измерениях на МРТ или КТ, что важно для выявления локализации и масштаба поражения кости [24].

Необходимым для постановки диагноза исследованием является биопсия опухоли [25]. Методом иммуногистохимии в образцах хордомы обнаруживают специфический для нее белок *brachyury*, а также, используя

моноклональные антикератиновые и антиэпителиальные антитела, определяют наличие цитокератинов [25].

Молекулярные цитогенетические исследования, прежде всего метод сравнительной геномной гибридизации, позволяют выявить количественные изменения в геноме при хордомих. При них наблюдаются хромосомные аберрации, характеризующиеся вставками и делециями, которые можно обнаружить в самых разных участках хромосом. Увеличение хромосомного материала чаще всего регистрируется в таких локусах хромосом, как 7q (42%), 12q (21%), 17q (21%), 20q (27%) и 22q (21%) [15]. Укорочение цепей ДНК обнаруживается в участках 1p (21%), 3p (36%), 4q (27%), 10q (21%) и 13q (24%) [15]. Отмечается, что хордомих более свойственны делеции, чем вставки [15].

Особенности лечения хордом

Основные трудности в лечении хордомы связаны с ее высокой резистентностью к методам лучевой и химиотерапии [3, 6]. Использование алкилирующих агентов и алкалоидов неэффективно, особенно в отношении дедифференцированных хордом [6].

Основным методом лечения пациентов с хордомой остается резекция опухоли с капсулой в сочетании с последующим курсом радиотерапии [26]. Однако такая тактика лечения является предметом дискуссии среди специалистов: одни считают необходимым одномоментное удаление опухоли [26], другие выступают за поэтапное хирургическое лечение [27]. Последние сумели добиться положительного результата лечения, проводя повторные операции по частичной резекции растущей опухоли [27]. Целью операций при этом является сохранение оптимального неврологического статуса пациента [27]. Применение радиотерапии после оперативного вмешательства позволяет значительно снизить риск развития метастазов [28].

Допускается, что радиорезистентность хордомы связана с эндогенными механизмами репарации ДНК, которые способствуют выживанию клеток при лучевой нагрузке [29]. Эти механизмы обеспечиваются, в частности, серин/треониновой киназой и белком RAD51. В ткани хордомы, в сравнении с окружающей здоровой тканью, уровень RAD51 значительно выше [29]. Путем гомологичной рекомбинации RAD51 восстанавливает разрыв, используя в качестве образца похожую или идентичную молекулу ДНК. Этот механизм репарации является наиболее точным, но он возможен лишь в определенных фазах клеточного цикла [30].

Малая восприимчивость хордом к лучевым воздействиям может быть обусловлена влиянием онкогена BCL-2 [12]. Белок BCL-2, синтез которого значительно повышается при хордомих [12], способен тормозить процесс апоптоза, вызываемый фактором транскрипции p53 в ответ на генотоксические воздействия. При гиперэкспрессии BCL-2 клетки приобретают устойчивость и к химиопрепаратам [12].

Развитие таргетного направления терапии неоплазий сопровождалось появлением новых альтернативных методов лечения хордом, сочетающих полихимиотерапию и введение ингибиторов тирозинных и серин/треониновых протеинкиназ. Результаты таких методов воздействия оказались эффективнее селективного применения полихимиотерапии, однако клиническое улучшение наблюдалось только в отдельных случаях. При этом пятилетняя выживаемость составила 65% [31].

В качестве метода лечения хордомы было предложено применение фотодинамического воздействия

с использованием в качестве фотосенсибилизатора 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Для оценки чувствительности к фотодинамической терапии клетки хордомы помещаются в 96-луночные планшеты (панели) с градуированными дозами 5-АЛК (0–50 мкг/мл) по 30 (высокая плотность клеток) или 15 (низкая плотность клеток) тысяч клеток в каждой. Впоследствии клетки подвергаются лазерному излучению длиной 635 нм (18,75 Дж/см²). Выживаемость клеток измеряется через 24 ч после облучения лазерным светом с помощью анализатора WST-1. Полученные результаты показали, что фотодинамическая терапия 5-АЛК способна приводить к гибели клеток хордомы [32].

В настоящее время существуют методы лучевой терапии, обеспечивающие высокую дозу облучения в области мишени в основании черепа с использованием стереотаксической техники [27]. Такой метод позволяет воздействовать на опухоль прицельно, и, что самое главное, один сеанс способен заменить длительные курсы лучевой терапии. Эффект от стереотаксической терапии сравним с воздействием гамма-ножа на опухоль (гамма-нож относится к методам радиохирургии; в его основе лежит местное облучение новообразования сфокусированным радиоактивным пучком, исходящим более чем из 200 излучателей). Максимальный эффект достигается в точке схождения всех пучков, и точкой этой должна стать непосредственно опухоль [33].

Прогноз

При раннем выявлении хордомы и проведении адекватного комплексного лечения прогноз, как правило, благоприятный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Genetics home reference [Internet]. Chordoma: National library of medicine's (US). [cited 2018 Aug 8] Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/chordoma#>.
2. Сидоркин Д.В., Коновалов А.Н., Махмудов У.Б., и др. Топографические варианты краниальных хордом // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2009. — № 3 — С. 14–18. [Sidorkin DV, Konovalov AN, Makhmudov UB, et al. Topographic variants of cranial chordomas. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2009;(3):14–18. (In Russ).]
3. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):188–193. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1743.
4. Davies JA. *Life unfolding: how the human body creates itself*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2014. 299 p.
5. Nibu Yu, José-Edwards DS, Di Gregori A. From notochord formation to hereditary chordoma: the many roles of Brachyury. *Biomed Res Int*. 2013;2013:826435. doi: 10.1155/2013/826435.
6. rare diseases.org [Internet]. Chordoma [cited 2018 Aug 8]. Available from: <https://rare diseases.org/rare-diseases/chordoma/>.
7. Daland EM. Chordoma. *Bost Med Surg J*. 1919;180:571–576. doi: 10.1056/NEJM191905221802102.
8. Roy S. Pathology of Chordoma [Internet]. India: © Histopathology-India.net [cited 2018 Aug 10]. Available from: <http://www.histopathology-india.net/chordoma.htm>.
9. Stacchiotti S, Sommer J; Chordoma Global Consensus Group. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e71–83. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71190-8.
10. Глыбочко П.В., Попков В.М., Бабушкина И.В. и др. *Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты*. — Саратов: СГМУ; 2011. — С. 7–90. [Glybochko PV, Popkov VM, Babushkina IV, et al. *Kantserogenez: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty*. Saratov: Saratov State Medical University Press; 2011. pp. 7–90. (In Russ).]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хордома — злокачественное новообразование костей скелета, возникающее под действием эндо- и экзогенных канцерогенов из клеток нотохорды. В 10% всех случаев заболевания хордома выявляется у детей. Наиболее информативными методами диагностики опухоли считаются магнитно-резонансная и компьютерная томография в сочетании с цитогенетическими и иммуногистохимическими методами исследования биоптата опухоли. Эффективным способом лечения хордомы является ее резекция (вместе с капсулой) в комбинации с курсом последующей стереотаксической радиотерапии. Необходимо дальнейшее исследование этиопатогенеза хордомы с целью разработки эффективных методов ее профилактики, раннего выявления и лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т.Н. Жевак <http://orcid.org/0000-0003-4295-7436>

П.Ф. Литвицкий <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

11. *Онкология* / Под ред. Чиссова В.И., Дарьяловой С.Л. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — С. 269–274. [Oncology. Ed by Chissov V.I., Dar'yalova S.L. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. pp. 269–274. (In Russ).]
12. Заридзе Д.Г. *Канцерогенез*. — М.: Медицина; 2004. — 576 с. [Zaridze DG. *Carcinogenesis*. Moscow: Meditsina; 2004. 576 p. (In Russ).]
13. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов // *Клиническая онкогематология*. — 2012. — Т. 5. — № 3 — С. 165–185. [Kopnin BP. Modern concepts of the mechanisms of tumor growth: similarities and differences between solid tumors and leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012;5(3):165–185. (In Russ).]
14. Sun X, Hornicek F, Schwab JH. Chordoma: an update on the pathophysiology and molecular mechanisms. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015;8(4):344–352. doi: 10.1007/s12178-015-9311-x.
15. Boguski MS, Mc Cormick F. Proteins regulating Ras and its relatives. *Nature*. 1993;366(6456):643–654. doi: 10.1038/366643a0.
16. Chen KW, Yang HL, Lu J, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in sacral chordoma. *J Neurooncol*. 2011;101(3):357–363. doi: 10.1007/s11060-010-0263-0.
17. Shalaby A, Presneau N, Ye H, et al. The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target. *J Pathol*. 2011;223(3):336–346. doi: 10.1002/path.2818.
18. Вельков В.В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии // *Клинико-лабораторный консилиум*. — 2011. — № 2 — С. 90–100. [Vel'kov VV. NGAL — «renal'nyi troponin», rannii marker ostrogo povrezhdeniya pochek: aktual'nost' dlya nefrologii i kardiokhirurgii. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2011;(2):90–100. (In Russ).]

19. chordomafoundation.org [Internet]. Chordoma Foundation [cited 2018 Aug 19]. Available from: <https://www.chordomafoundation.org>.
20. Huang J, Manning BD. Manning The TSC1–TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J*. 2008; 412(2):179–190. doi: 10.1042/BJ20080281.
21. Fisher MC, Stone JH, Palmer WE. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2014. A 50-year-old man with back pain, fatigue, weight loss, and knee swelling. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1447–1455. doi: 10.1056/NEJMcp1404517.
22. Скопичев В.Г. Изменение уровня молекул средней массы и эхиноцитоз при лучевой болезни и интоксикациях // *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. — 2015. — № 3–1 — С. 76–79. [Skopichev VG. The change of the level of medium-weight molecules and the echinocytosis under the radiation sickness and the intoxications. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2015;(3–1):76–79. (In Russ).]
23. Проценко Г.А. Паранеопластические синдромы в ревматологической практике // *Український ревматологічний журнал*. — 2016. — № 63 — С. 33–37. [Protsenko GA. Paraneoplastic syndromes in rheumatological practice. *Ukrainian journal of rheumatology*. 2016;(63):33–37. (In Russ).]
24. Fenerty KE, Folio LR, Patronas NJ, et al. Predicting clinical outcomes in chordoma patients receiving immunotherapy: a comparison between volumetric segmentation and RECIST. *BMC Cancer*. 2016;16(1):672. doi: 10.1186/s12885-016-2699-x.
25. Pasalic D, Luetmer PH, Hunt CH, et al. Benign notochordal cell tumor of the sacrum with atypical imaging features: the value of CT guided biopsy for diagnosis. *Open Neuroimag J*. 2013;7:36–40. doi: 10.2174/1874440001307010036.
26. Сидоркин Д.В., Коновалов А.Н., Махмудов У.Б., и др. Хирургическое лечение хордом основания черепа // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2009. — № 2 — С. 15–22. [Sidorkin DV, Kononov AN, Shkarubo AN, et al. Surgical treatment of skull base chordomas. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2009;(2):15–22. (In Russ).]
27. Сидоркин Д.В., Голанов А.В., Махмудов У.Б. Стереотаксическая радиотерапия на установке Novalis при комбинированном лечении хордом основания черепа // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2010. — № 1 — С. 29–34. [Sidorkin DV, Golanov AV, Mahmudov UB. Linear accelerator-based stereotactic radiotherapy in combined treatment of skull base chordomas. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2010;(1):29–34. (In Russ).]
28. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine* [Internet]. 6th ed.; Hamilton (ON): BC Decker; 2003 [cited 2018 Aug 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12491/>.
29. Zhang C, Wang B, Li L, et al. Radioresistance of chordoma cells is associated with the ATM/ATR pathway, in which RAD51 serves as an important downstream effector. *Exp Ther Med*. 2017;14(3): 2171–2179. doi: 10.3892/etm.2017.4736.
30. Штам Т.А., Варфоломеева Е.Ю., Семенова Е.В., Филатов М.В. Влияние уровня экспрессии RAD51-рекомбиназы на выживаемость и прохождение фаз цикла клетками человека // *Цитология*. — 2008. — Т. 50. — № 11 — С. 958–964. [Shtam TA, Varfolomeeva EYu, Semenova EV, Filatov MV. Human RAD51 recombinase: the role in the cell cycle checkpoint and cellular survival. *Tsitologiya*. 2008;50(11):959–963. (In Russ).]
31. Diaz RJ, Cusimano MD. The biological basis for modern treatment of chordoma. *J Neuro-oncol*. 2011;104(2):411–422. doi: 10.1007/s11060-011-0559-8.
32. Cornelius JF, Eismann L, Ebbert L, et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy of chordoma: in vitro experiments on a human tumor cell line. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;20:111–115. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.09.011.
33. Табакова С.А. Когда гамма-нож — единственное решение // *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. — 2015. — № 2 — С. 3–5. [Tabakova SA. Kogda gamma-nozh — edinstvennoe reshenie. *Zdravoohranenie Yugry: opyt i innovacii*. 2015;(2):3–5. (In Russ).]

СИТУАЦИОННАЯ ЗАДАЧА К ЛЕКЦИИ

Мальчик А., 9 лет, поступил в отделение нейрохирургии в связи с жалобами на боли в шейном отделе позвоночника, беспокоящие его на протяжении 2 мес. На МРТ визуализировали обширную опухоль от нижней части ската черепа до второго шейного позвонка включительно, примыкающую к продолговатому мозгу и проходящую через большое затылочное отверстие. Размеры опухоли 35×15×10 мм. Ребенку выполнены две последовательные операции. Визуально ложе опухоли после ее удаления было заполнено жировой и мышечной тканями.

Заключение патоморфолога: при световой микроскопии опухоль состоит из тяжей и цепочек округлых клеток среднего размера с большим числом вакуолей в цитоплазме; иммуногистохимически — положительная реакция на цитокератины (KL1+), эпителиальные (EMA+) и мезенхимальные (PS100) антигены.

На МРТ, выполненной после операции, в спинномозговом канале выявлены множественные небольшие остаточные очаги опухоли. Рекомендован курс высокодозной фокусированной на опухолевые очаги лучевой терапии (комбинированная программа фотон-протон-терапии). После курса лучевого воздействия состояние пациента А. было удовлетворительным, сопровождалось слабыми головными болями, тошнотой, мукозитом, что корректировалось коротким курсом лечения стероидными препаратами.

В течение последующих 106 мес после лучевой терапии состояние ребенка А. было хорошим: отмечалось небольшое отклонение шеи от сагитальной линии, связанное с легкой радиационно-индуцированной атрофией С1 и затылочной кости. При МР-исследовании обнаружена

локальная опухоль вдоль стенки глотки. Проведена резекция новообразования, за которой последовал второй курс лучевой терапии. При микроскопии удаленной опухоли обнаружены «пузырные» клетки; при иммуногистохимическом исследовании — положительная реакция на цитокератины (KL1+), эпителиальные (EMA+) и мезенхимальные (PS100) антигены. В течение одного года пациент А. чувствовал себя удовлетворительно, после чего появились неврологические симптомы. Через некоторое время пациент скончался на фоне кровотечения из ротовой полости.

ВОПРОСЫ

1. Учитывая жалобы А. и результаты исследований, развитие какой формы патологии можно предположить у него?
2. Результаты каких проведенных исследований позволяют сделать окончательное заключение об этом?
3. Можно ли утверждать, что у А. опухолевый процесс, развившийся через 106 мес после удаления первичной опухоли, является метастазом / еще одной опухолью / рецидивом? Обоснуйте свой ответ.
4. Какие механизмы противоопухолевой защиты организма неэффективны у А. и почему?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ К ЛЕКЦИИ

Примечание. (1) — в круглых скобках рядом с вопросом указано число правильных ответов.

1. Наиболее доказанной причиной хордомы считается канцероген: (1)
 - 1) химической природы (в том числе цитостатических препаратов)

- 2) физической природы (ионизирующее излучение)
- 3) биологической природы (ДНК- и РНК-содержащих вирусов)

2. «Ускользание» клеток хордомы от уничтожения факторами системы иммунобиологического надзора может быть: (3)

- 1) антигенное упрощение клеток опухоли
- 2) наличие у клеток хордомы эмбриональных антигенов
- 3) нарушение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости
- 4) появление в крови блокирующих антител
- 5) толерантность организма к дифференцировочным антигенам опухоли
- 6) снижение активности Treg-лимфоцитов
- 7) активация Th₁-лимфоцитов
- 8) снижения эффективности механизмов клеточного иммунитета
- 9) наличие в крови опсонизирующих иммуноглобулинов

3. Фактами, способствующими активации пролиферативной активности клеток хордомы, являются: (3)

- 1) экспрессия протоонкогенов
- 2) утрата ГТФ-азной активности белком RAS
- 3) повышение экспрессии гена *T* и, соответственно, синтеза эмбрионального транскрипционного фактора белка *brachyury*
- 4) снижение активности ферментов системы репаративного синтеза ДНК
- 5) снижение экспрессии проапоптотических факторов (например, белка p53)
- 6) повышение активности антиапоптотических факторов, в частности белка BCL-2

4. Для хордомы свойственны: (2)

- 1) высокая степень дифференцировки клеток
- 2) экспансивный рост
- 3) инфильтративный рост
- 4) рецидивирование

5. Морфологический атипизм хордомы характеризуется наличием в ней клеток: (1)

- 1) Сезари
- 2) Рид-Березовского-Штернберга
- 3) LE-клеток
- 4) напоминающих пузырьки с мелкими гиперхромными ядрами и большими вакуолями в цитоплазме

6. Для клеток хордомы характерны следующие черты метаболического атипизма: (4)

- 1) увеличение захвата глюкозы
- 2) активация захвата аминокислот, а также количественные и качественные изменения синтеза белков
- 3) снижение эффективности анаэробного гликолиза
- 4) активация анаэробного гликолиза
- 5) отсутствие качественных и количественных изменений белкового обмена
- 6) активация обмена нуклеиновых кислот

7. Рецидивированию хордомы способствуют: (1)

- 1) действие химиотерапевтических препаратов
- 2) наличие небольших остаточных очагов из клеток нотохорды
- 3) повторные эпизоды радиотерапии
- 4) вирусные инфекции

8. Высокая резистентность клеток хордомы к радиотерапии обусловлена: (2)

- 1) высокой степенью дифференцировки клеток
- 2) повышением активности антиапоптотических факторов, в частности белка BCL-2
- 3) снижением активности ферментов системы репаративного синтеза ДНК
- 4) повышением активности ферментов системы репаративного синтеза ДНК, в частности белка RAD51

9. Онкобелками, характерными для хордомы, являются: (5)

- 1) белок p53
- 2) белок *brachyury*
- 3) белок BCL-2
- 4) цитокератины
- 5) эпителиальные антигены EMA
- 6) регулятор клеточного цикла, клеточной дифференцировки и процессов взаимодействия цитоскелета с мембраной антиген PS-100

10. Наиболее эффективными методами лечения хордомы являются: (2)

- 1) хирургический метод
- 2) сочетание хирургического метода со стереотаксической лучевой терапией
- 3) стереотаксическая лучевая терапия
- 4) сочетание хирургического метода с классической лучевой терапией

ВАРИАНТЫ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ К СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧЕ

1. У А. новообразование, являющееся хордомой.
2. Окончательное заключение о наличии хордомы сделано на основании жалоб А. (боли в шейном отделе позвоночника); результатов МРТ (наличие обширной опухоли от нижней части ската черепа до второго шейного позвонка, проходящей через большое затылочное отверстие); результатов морфологического исследования (наличие характерных микроскопических признаков опухоли: тяжи и цепочки округлых пузырькообразных клеток с широкой вакуолизированной цитоплазмой); иммуногистохимических данных [положительная реакция на эпителиальные (KL1+, EMA+) и мезенхимальные (PS100) антигены].
3. Опухолевый процесс, развившийся через 106 мес после удаления первичной опухоли, является рецидивом. Обоснованием этого заключения являются локализация опухоли в месте ее удаления (неполного!); те же гистологические и иммуногистохимические признаки, что и у удаленного новообразования.
4. У А. неэффективны антиканцерогенные (в ответ на воздействие канцерогена на геном клетки), антимутационные (недостаточность ферментов системы репаративного синтеза ДНК) и антицеллюлярные (низкая активность клеточного звена иммунитета) механизмы противоопухолевой защиты организма.

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 — 2	2 — 2, 5, 8
3 — 2, 3, 6	4 — 3, 4
5 — 4	6 — 1, 2, 4, 6
7 — 2	8 — 2, 4
9 — 2, 3, 4, 5, 6	10 — 2, 3