

Липосаркомы: морфологические подтипы, факторы прогноза и терапевтические опции

А.А.Феденко[✉]

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

В статье приведены данные обзора литературы по биологии, факторам прогноза и результатам лечения липосарком в зависимости от гистологических подтипов и локализации первичной опухоли. Также приводится обзор существующих на сегодняшний день вариантов системной терапии, включая оригинальные режимы химиотерапии, разработанные в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, и новые эффективные терапевтические агенты.

Ключевые слова: химиотерапия, липосаркомы, саркомы мягких тканей.

[✉]fedenko@eesg.ru

Для цитирования: Феденко А.А. Липосаркомы: морфологические подтипы, факторы прогноза и терапевтические опции. Современная Онкология. 2016; 18 (3): 52–58.

Liposarcomas: morphological subtypes, prognostic factors and therapeutic options

А.А.Fedenko[✉]

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

The article shows the literature review of the biology, prognostic factors and the results of liposarcomas treatment according to the histological subtypes and the localization of the primary tumor. We are also discussing the modern options of systemic therapy, including the original chemotherapy regimens, developed in N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, and new effective therapeutic agents.

Key words: chemotherapy, liposarcomas, soft tissue sarcomas.

[✉]fedenko@eesg.ru

For citation: Fedenko A.A. Liposarcomas: morphological subtypes, prognostic factors and therapeutic options. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (3): 52–58.

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к редким опухолям; ежегодно в России регистрируется около 3,5 тыс. новых случаев, что составляет менее 1% от всех онкологических заболеваний [1]. СМТ длительное время считались практически химиорезистентными опухолями. Это было связано с тем, что целая группа разнородных по строению, локализации и степени дифференцировки опухолей была объединена в один нозологический класс – саркома. Индивидуализация лекарственного лечения с учетом гистологического подтипа, степени злокачественности опухоли и физического статуса пациента позволяет значительно увеличить показатели выживаемости.

Липосаркомы – это наиболее часто встречающийся гистологический подтип сарком, по данным SEERs (Программа наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов Национального института онкологии США), составляет 12,8% [2]. Заболеваемость – не более 2,5 случая на 1 млн населения [3]. В 24% случаев липосаркомы локализуются на конечностях, в 45% – ретроперитонеально [4]. По происхождению это злокачественные мезенхимальные новообразования, состоящие из жировой ткани с разным уровнем клеточной атипии и возможными включениями из саркоматозных клеток нежировой природы.

Выделяют следующие морфологические подтипы липосарком:

- высокодифференцированная липосаркома (WDLPS)/атипичная липоматозная опухоль (ALT); ALT составляет 40–45% всех липосарком;
- дедифференцированная липосаркома (DDLPS) – составляет 5%;
- миксоидная липосаркома (MLPS)/круглоклеточная липосаркома (RCLPS) – 30–35% всех липосарком;
- плеоморфная липосаркома (PLPS) – менее 15% всех липосарком [5–7].

С точки зрения происхождения WDLPS и DDLPS должны быть объединены вместе, так как DDLPS образуется при дедифференцировке WDLPS. Столь подробная классификация липосарком критически необходима для принятия решения о тактике лечения (табл. 1).

Высокодифференцированный вариант опухоли имеет низкую степень злокачественности, не обладает метастатическим потенциалом, летальность не превышает 11% [8, 9]. DDLPS, RCLPS и PLPS, как правило, имеют высокую степень злокачественности, и смертность от заболевания составляет 28, 21% и от 35 до 50% соответственно [8, 10–12].

Высокодифференцированные липосаркомы WDLPS/DDLPS являются наиболее часто встречающимся гистологическим подтипом. В соответствии с последним изданием классификации Всемирной организации здравоохранения термин «высокодифференцированная липосаркома» заменен на «атипичная липоматозная опухоль» в связи с отсутствием метастатического потенциала (при условии отсутствия дедифференцировки). WDLPS и ALT биологически являются абсолютно одинаковыми, но для пациентов используются разные названия: ALT – для резектабельных опухолей конечностей, когда возможны выполнение широкого иссечения и доброкачественное течение заболевания с хорошим прогнозом, а WDLPS – для забрюшинных и опухолей средостения, когда затруднительно выполнить широкое иссечение и, вероятнее всего, пациент погибнет от рецидива болезни [13].

По кариотипу эти гистологические подтипы характеризуются наличием кольцевых хромосом, которые располагаются на хромосоме 12q13–15 в виде амплифицированных и гиперэкспрессированных онкогенов MDM2 и CDK4 [14–16]. Данные онкогены могут быть использованы для дифференциальной диагностики липом и липосарком. DDLPS по определению является ALT с развитием компонентов разной степени дифференцировки, характеризуется более агрессив-

Таблица 1. Обзор подтипов липосарком

Подтипы	Морфология	Молекулярные характеристики/мишени	КТ/МРТ
WDLPS/ALT	Низкая степень злокачественности, позитивная иммуногистохимическая окраска на MDM2, CDK4, p16	MDM2- и CDK4-амплификации	Большая липоматозная инкапсулированная масса (высокая интенсивность сигнала в T1, T2 при МРТ) с толстыми внутренними перегородками
DDLPS	Высокая степень злокачественности, позитивная иммуногистохимическая окраска на MDM2, CDK4, p16	MDM2- и CDK4-амплификации	Потеря сигнала в T1 и наличие узловых участков более 1 см
MLPS и RLPS	Низкая степень злокачественности, количество круглых клеток критично для определения степени злокачественности	Рearанжировка гена FUS-CHOP, мутации PI3K в 20%	Низкая интенсивность сигнала в T1 и средняя в T2 при МРТ
PLPS	Плеоморфная клеточная саркома высокой степени злокачественности	Сложные структурные rearrанжировки	Неспецифичная мягкотканая масса часто с некрозами и кровоизлияниями

Примечание. КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

ным течением и наиболее часто локализуется в забрюшинном пространстве [7, 11].

Гистологический подтип MLPS/RCLPS является вторым по встречаемости среди липосарком и составляет около 20%, часто встречается в молодом возрасте. MLPS является наиболее часто встречающейся липосаркомой в детском и юношеском возрасте. Высокая степень злокачественности определяется наличием круглоклеточного компонента более 5%, при низкой степени злокачественности метастатический потенциал не превышает 10% [8, 17].

При прогрессировании MLPS, как правило, характеризуется появлением дедифференцировки в виде увеличения количества круглоклеточного компонента. В 95% случаев при этом гистологическом подтипе выявляется реципрокная транслокация хромосом 12 и 16 t(12;16)(q13;p11) [18, 19]. Эта транслокация приводит к слиянию гена CHOP и TLS (транслокация гена при липосаркоме, также называемого FUS) и синтезу гибридного белка FUS-CHOP [18, 20]. Ген CHOP кодирует транскрипционный фактор, ответственный за дифференцировку адипоцитов и блокаду роста опухоли [21].

TLS – это РНК-связанный белок, участвующий в РНК-процессинге, который взаимодействует с гормонами щитовидной железы, стероидными гормонами и рецепторами ретиноидов [22]. Этот образовавшийся ген кодирует три различных транскрипта (типы I–III), при этом тип II наиболее часто обнаруживается при MLPS/RCLPS [23].

M.Kuroda и соавт. [23] показали, что встраивание гена FUS-CHOP в предадипоциты приводит к злокачественной трансформации и подавлению созревания адипоцитов. Таким образом, ген FUS-CHOP является aberrантным транскрипционным регулятором, влияющим на дифференцировку адипоцитов, стимулирующим их пролиферацию и опухолевую трансформацию.

PLPS – это плеоморфная саркома высокой степени злокачественности, в которой выявляются не только липобласты, но и зоны WDLPS или любых других линий дифференцировки [24].

Использование иммуногистохимии позволяет провести дифференциальную диагностику с другими плеоморфными саркомами высокой степени злокачественности. Приблизительно в 30–50% отмечается положительная окраска на S-100, нежировые участки могут давать положительную окраску на гладкомышечный актин SMA (45–49%), CD34 (40%) и десмин (13–19%) [10, 12], также отдельные подтипы могут давать положительную окраску на эпителиальные маркеры – эпителиальный мембранный антиген EMA (26%), кератин-6 (21%) [10, 12].

С генетической точки зрения у большинства PLPS выявляются увеличение количества хромосом и их комплексная структурная перестройка [25]. В отличие от WDLPS/DDPLS и MLPS/RCLPS характерные онкогенные события не выявляются [26].

Около 5% всех липосарком невозможно отнести к упомянутым подтипам, иногда выявляются особенности из разных подтипов в одной опухоли, и в такой ситуации опухоль классифицируется как липосаркома смешанного типа.

Клинические особенности

Как правило, липосаркомы представляют собой безболезненную растущую массу. Заболеваемость среди мужского пола и женского практически одинаковая и наиболее часто встречается на 6-й декаде жизни [27].

В зависимости от локализации опухоли липосаркомы могут достигать гигантских размеров и при этом не вызывать каких-либо симптомов заболевания. WDLPS – это подтип, характеризующийся местным рецидивированием, медленным темпом роста и никогда не метастазирует. Забрюшинные WDLPS также не обладают метастатическим потенциалом, но могут переродиться в DDLPS, что непосредственно влияет на частоту местных рецидивов и прогноз. Дедифференцировка в DDLPS происходит в основном при забрюшинной локализации (17% по сравнению с 6% на конечностях) [9] и, как правило, в рецидивных опухолях – 20% при первом рецидиве по сравнению с 44% при втором [28].

MLPS наиболее часто возникают в глубоких мягких тканях конечностей, преимущественно располагаясь на бедре. Забрюшинные MLPS встречаются редко, как правило, у пациентов более молодого возраста [17]. Этот подтип часто рецидивировать и у 1 из 3 больных метастазирует в нетипичные для сарком локализации – например, мягкие ткани, кости, а не легкие [17]. Частота метастазов в кости выше, чем в легкие (17% по сравнению с 14%) [29]. PLPS относятся к липосаркомам высокой степени злокачественности с наиболее частой локализацией на нижних конечностях (47%) и реже в других областях – верхние конечности (18%), туловище (14%) и забрюшинное пространство (7%) [10, 12]. По сравнению с другими подтипами PLPS имеют наиболее агрессивное течение – высокий темп роста, рецидивировать в 30–50%, частота метастазирования составляет 30–50%, смертность – 35–50% [10, 12]. В отличие от WDLPS и MLPS, PLPS метастазируют преимущественно в легкие [10, 12]. При сравнении с другими плеоморфными саркомами высокой степени злокачественности PLPS отличается более длительное клиническое течение [4, 30].

Особенности диагностики

Поскольку липосаркомы наиболее часто представляют собой большие гетерогенные узлы, в которых выявляется как хорошо дифференцированный компонент, так и дедифференцированный, на первом этапе, до проведения биопсии, необходимо выполнение МРТ- или КТ-исследований. WDLPS наиболее часто выглядит как большой узел жировой плотности в толстой капсуле с наличием внутри опухолевых перегородок – септ и иногда зон, отличающихся по плотности от жировой [31].

Такие зоны нежировой плотности размером более 1 см с большой вероятностью состоят из дедифференцированного компонента и должны являться мишенью при выполнении биопсии [31]. Выполнение открытых биопсий предпочтительно, это связано с большим шансом обнаружения дедифференцированных участков опухоли, что впоследствии будет иметь решающее значение в выборе тактики лечения больного.

Таблица 2. Прогноз в зависимости от гистологического подтипа липосарком

Подтип	Рецидивы, %	Метастазы, %	ОВ, %	ВБП, %	Факторы прогноза
WDLPS	13–46 – при локализации на конечностях; 91 – при забрюшинной локализации	Редко	76–93	86	Локализация, края резекции
DDLPS	18–57	13–47	54–64	66–89	Локализация, митотическая активность опухоли
MLPS/RCLPS	7–28	10–58	40–75	69–100	Возраст, процент круглых клеток
PLS	16–45	32–44	0–63	50	Отсутствуют

В MLPS находится большое количество жидкости, что патогномонично проявляется низким МРТ-сигналом в T1 и высоким – в T2. Опухоли, как правило, больших размеров, с четкими краями, располагающиеся в толще мышечной ткани с жировыми вкраплениями [31].

Первичное стадирование липосарком должно проводиться с использованием КТ грудной клетки, брюшной полости и скинтиграфии костей скелета. В случаях липосарком низкой степени злокачественности в периоде динамического наблюдения возможна замена КТ на обычную рентгенографию грудной клетки с учетом низкого метастатического потенциала. MLPS часто метастазируют в позвоночник, оптимальным методом обследования является магнитно-резонансная томография позвоночного столба до начала лечения больного. Несмотря на то, что локальное лечение метастатического процесса носит паллиативный характер, широкое иссечение солитарных очагов может значительно увеличить выживаемость некоторых больных [29].

Факторы прогноза

Большинство прогностических данных при липосаркомах основывается на ретроспективных анализах из больших саркомных центров и популяционных исследованиях из Скандинавии (табл. 2) [8, 9, 11, 24, 30, 32–36].

При липосаркомах низкой степени злокачественности с локализацией на конечностях или туловище выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет 95% по сравнению с 70% – при липосаркомах высокой степени злокачественности той же локализации [34]. При липосаркомах низкой степени злокачественности с локализацией в забрюшинном пространстве ВБП составляет 87% по сравнению с 50% для опухолей высокой степени злокачественности [34]. Также к факторам прогноза относятся края резекции и проведение лечения в специализированных саркомных центрах [32, 33].

По данным S.Weiss и V.Rao [9], 91% забрюшинных WDLPS рецидивирует по сравнению с 43% при локализации на конечностях. Для DDLPS риск метастазирования одинаков для любой локализации, однако ВБП значительно ниже при DDLPS (89% при липосаркоме по сравнению с 66%) [11]. При MLPS и RCLPS некоторые саркомные группы определили в качестве факторов прогноза процент круглых клеток и наличие некроза в опухоли. Так, в анализе S.Kilpatrick и соавт. [8] опухоли с наличием круглоклеточного компонента более 25% метастазировали в 58% случаев, 10-летняя ВБП составила 40% по сравнению с 26% и 66% при круглоклеточном компоненте менее 25%. При PLPS J.Hornick и соавт. [12] определили следующие факторы прогноза: возраст старше 60 лет, центральная локализация опухоли, размер опухоли и митотическая активность опухоли.

Лечение локализованной стадии

Широкое иссечение является стандартом лечения всех сарком низкой степени злокачественности, включая и липосаркомы [4, 13, 37–40]. Применение лучевой терапии как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме не влияет на общую выживаемость (ОВ), но снижает частоту появления местных рецидивов [41]. Результаты хирургического лечения липосарком высокой степени злокачественности остаются до сих пор неудовлетворительными. В связи с этим в разных клиниках используются такие дополнительные методы, как химиотерапия и лучевая терапия [42–47].

Лечение больных с местно-распространенными липосаркомами и рецидивами

В лечении местно-распространенных липосарком высокой степени злокачественности и рецидивов могут применяться комбинированные методики с включением химиотерапии, лучевой терапии, гипертермии с химиотерапией и регионарной изолированной перфузии конечностей с фактором некроза опухоли с мелфаланом как в адъювантном, так и неoadъювантном режиме.

Системная терапия используется в тех же режимах, как и при диссеминированных формах, наиболее значим неoadъювантный подход, способный обеспечить сокращение размеров опухоли и перевести ее в операбельное состояние [48–52].

Особенности лекарственного лечения

MLPS считаются наиболее химиочувствительным гистологическим подтипом с частотой объективного ответа до 50%, далее следуют PLPS – 33% и DDLPS – 12–25% [53, 54]. При анализе данных 208 больных в рамках исследования по изучению эффективности химиотерапии при WDLPS/DDLPs частота объективных ответов составила 12%, ВБП – 4,6 мес и ОВ – 15,2 мес [53], что говорит о низкой чувствительности этого подтипа к системной химиотерапии ифосфамидом по сравнению с другими СМТ [55–57].

Арсенал химиотерапевтических препаратов практически не менялся с 1970-х годов, когда в практику вошел доксорубин, и до начала XXI в., за исключением регистрации в 1980-х годах ифосфамида. Стандартом первой линии лекарственной терапии СМТ в целом и липосарком в частности является доксорубин.

В 1974 г. Обрайном и в 1993 г. Робертом Бенджамином была доказана дозозависимость эффективности доксорубина и ифосфамида. Согласно данной концепции нами был разработан новый режим первой линии терапии распространенных или метастатических СМТ – HD AI (high dose – высокодозный AI). Для комбинированного режима были выбраны средние дозы препаратов: доксорубин 60 мг/м² в виде болюсного введения и ифосфамид 10 г/м² в виде 5-дневной непрерывной инфузии. Данный режим показал свою эффективность у пациентов с липосаркомой, синовиальной саркомой и злокачественной фиброзной гистиоцитомой и позволил вдвое увеличить ОВ (с 10 до 19,2 мес) и на 44% увеличить время до прогрессирования болезни по сравнению с ранее используемыми режимами первой линии [58]. Следует отметить, что данный режим показал низкую эффективность в отношении лейомиосарком и требует соблюдения протокола сопроводительной терапии для обеспечения низкого уровня токсичности.

В 2009 г. были представлены результаты многоцентрового исследования II фазы по изучению эффективности и переносимости трабектедина у больных местно-распространенными и диссеминированными СМТ при прогрессировании после антрациклинов или ифосфамида, которые назначались в качестве первой линии терапии. В исследование были включены 270 больных только липосаркомами и лейомиосаркомами, которые были рандомизированы в 2 группы: в 1-й препарат назначался еженедельно в дозе 0,58 мг/м², во 2-й – пациенты получали трабектедин в виде суточной инфузии в дозе 1,5 мг/м² 1 раз в 3 нед. В группе суточной инфузии было показано увеличение ВБП на 61%

(медиана 13,9 мес) по сравнению с еженедельным введением [59].

Однако в дальнейших исследованиях было продемонстрировано, что из всех липосарком наиболее чувствительными к терапии трабектедином являлись MLPS [60–63].

В 2007 г. на основании результатов исследования II фазы трабектедин был зарегистрирован в Европе и в 2008 г. – в Российской Федерации для лечения больных местно-распространенными и диссеминированными СМТ после прогрессирования на терапии антрациклинами и ифосфамидом, демонстрируя наибольшую эффективность при липосаркомах и лейомиосаркомах. В то же время в США в регистрации препарата было отказано с рекомендациями со стороны Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) проведения исследования III фазы.

Исследование III фазы было проведено как прямое сравнительное исследование трабектедина и дакарбазина у пациентов с распространенной липосаркомой или лейомиосаркомой, получавших препараты либо после предшествующей комбинированной терапии антрациклином и ифосфамидом, либо после лечения антрациклином плюс одна или несколько дополнительных схем цитотоксической химиотерапии. Это исследование не достигло первичной конечной точки в виде увеличения ОВ при применении трабектедина по сравнению с дакарбазином (медианы составили 12,4 мес в группе трабектедина и 12,9 мес в группе дакарбазина, относительный риск – ОР 0,87; $p=0,37$), однако трабектедин значимо увеличивал медиану ВБП (4,2 мес в сравнении с 1,5 мес, ОР 0,55, 95% доверительный интервал – ДИ 0,44–0,70; $p<0,001$) [64].

В нашем собственном исследовании по изучению эффективности трабектедина у пациентов с СМТ, куда вошли 53 пациента, была выявлена более низкая ОВ при липосаркоме (медиана составила 8,3 мес) по сравнению с группой пациентов с лейомиосаркомами (медиана – 11,65 мес) [65]. Данные результаты можно объяснить возможным наличием более дифференцированного компонента в опухоли, снижающего эффективность препарата, по сравнению с истинными MLPS, а также малой выборкой пациентов.

В 2009 г. были опубликованы первые результаты исследований по использованию таргетной терапии при диссеминированных СМТ, в частности по эффективности пазопаниба, нового ингибитора тирозинкиназ, при его назначении после прогрессирования заболевания на стандартной химиотерапии [66]. В исследование были включены 142 пациента, которые были стратифицированы на 4 подгруппы в зависимости от гистологического подтипа опухоли: лейомиосаркомы, липосаркомы, синовиальные саркомы и др. При липосаркомах пазопаниб продемонстрировал низкую активность, поэтому пациенты с липосаркомами не включались в исследование III фазы, и препарат не зарегистрирован для лечения данного подтипа СМТ.

Новым перспективным препаратом для лечения неоперабельных липосарком является эрибулин, уже известный онкологам в России с 2013 г. как препарат, который показал в клинических исследованиях достоверное увеличение ОВ у пациентов с местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы [67, 68]. С июня 2016 г. эрибулин стал доступен для лечения взрослых пациентов с неоперабельными липосаркомами, получавшим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического процесса (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты) [69].

Эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек. Механизм действия препарата отличается от других ингибиторов тубулина: эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к нарушению формирования митотического веретена деления вследствие образования неактивных тубулиновых агрегатов, и в результате – к необратимой блокаде клеточного цикла в фазах G2/M и апоптозу опухолевых клеток [69].

Эрибулин также способен индуцировать фенотипические сдвиги в опухоли посредством инверсии эпителиаль-

ного-мезенхимального перехода [70]. Антипролиферативная активность препарата была продемонстрирована на доклинических моделях сарком. В исследовании отмечалось, что эрибулин индуцировал ремоделирование сосудистой сети, которое приводило к усилению кровоснабжения опухоли и дифференцировки ее клеток [71].

Эффективность эрибулина у пациентов с СМТ была продемонстрирована в исследовании II фазы после максимум одного режима комбинированной химиотерапии или 2 линий монотерапии по поводу распространенного заболевания. В данном исследовании у 12 (32%) из 38 пациентов с лейомиосаркомами и у 15 (47%) из 32 пациентов с липосаркомами отсутствовало прогрессирование через 12 нед после начала терапии при благоприятном профиле токсичности [72].

На основании полученных результатов было инициировано многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы (309) по сравнению монотерапии эрибулином и дакарбазином с включением 452 пациентов с гистологически верифицированными местно-распространенными или диссеминированными липо- или лейомиосаркомами, в анамнезе получившими не менее 2 линий химиотерапии [73]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1: 1-я группа получала дакарбазин (максимальная доза – 1200 мг/м²) каждые 3 нед; 2-я – эрибулин (1,4 мг/м²) – в 1 и 8-й день каждые 3 нед. В качестве первичной конечной точки была выбрана ОВ, которая напрямую характеризует клиническую эффективность проводимого лечения [74]. Вторичными конечными точками являлись ВБП, число пациентов, которые остались живы и не имели прогрессирования через 12 нед после рандомизации, и число пациентов с положительным клиническим эффектом [полный ответ, частичный ответ, стойкая стабилизация заболевания (≥ 11 нед)], безопасность и переносимость эрибулина и дакарбазина. Кроме этого, в рамках исследования оценивались частота объективного ответа, контроля над заболеванием, длительность стабилизации, качество жизни пациентов.

Исследование достигло основной конечной точки: эрибулин продемонстрировал статистически достоверное преимущество по показателю ОВ по сравнению с дакарбазином в общей популяции пациентов (ОР 0,77; 95% ДИ 0,62–0,95; $p=0,0169$): показатели составили 13,5 мес (95% ДИ 10,9–15,6) и 11,5 мес (9,6–13,0) соответственно [73]. Необходимо отметить, что ни в одном из ранее проводимых исследований III фазы по оценке эффективности разных препаратов, которые назначались в режиме монотерапии при неоперабельных СМТ, достоверных различий по показателю ОВ достичь не удалось.

При подгрупповом анализе наибольшее преимущество эрибулина в виде увеличения ОВ и ВБП было получено у пациентов с липосаркомами. Медиана ОВ в подгруппе эрибулина составила 15,6 мес (95% ДИ 10,2–18,6), в подгруппе дакарбазина – 8,4 мес (5,2–10,1) $p=0,0006$. Медиана ВБП – 2,9 мес и 1,7 мес соответственно (ОР 0,521; 95% ДИ 0,346–0,784; $p=0,0015$) [73, 75]. В группу липосарком вошли 65 пациентов (45,4%) с DDLPs, 55 пациентов (38,5%) с MLPS или RCLPS и 23 пациента (16,1%) с PLPS. Эрибулин продемонстрировал значимую разницу в виде увеличения ОВ по сравнению с дакарбазином при всех гистологических подтипах; наибольшее преимущество было получено у пациентов с DDLPs (18,0 и 8,1 мес соответственно) и PLPS (22,2 и 6,7 мес соответственно) [73, 75].

В отличие от липосарком в подгруппе пациентов с лейомиосаркомами достоверного преимущества эрибулина перед терапией дакарбазином продемонстрировано не было: медиана ОВ составила 12,7 мес (9,8–14,8) и 13,0 мес (11,3–15,1) соответственно.

Медиана ВБП в общей популяции пациентов (липо- и лейомиосаркомы) как для эрибулина, так и для дакарбазина составила 2,6 мес (ОР 0,88; 95% ДИ 0,71–1,09; $p=0,23$). Не отмечено значимых различий в отношении ВБП через 12 нед [76 (33%) пациентов в группе эрибулина и 64 (29%) в группе дакарбазина] и в отношении частоты клинического эффекта [105 (46%) и 107 (48%) соответственно]. Ни у одного из

пациентов не было достигнуто полного ответа; частичный ответ достигнут у схожего числа пациентов в обеих группах – 9 (4%) в группе эрибулина и 11 (5%) в группе дакарбазина; аналогичные результаты были получены по стабилизации заболевания – 119 (52%) и 107 (48%) пациентов соответственно. Не выявлено значимых различий по частоте объективного ответа: 9 (4%) пациентов в группе эрибулина и 11 (5%) – в группе дакарбазина. Стабилизация заболевания длительностью более 11 нед была достигнута у 96 (42%) пациентов в группе эрибулина и у 96 (43%) пациентов в группе дакарбазина. Группы эрибулина и дакарбазина не отличались по качеству жизни [73].

Возникшие во время лечения нежелательные явления привели к отмене исследуемого препарата у 17 (8%) из 226 пациентов в группе эрибулина и 11 (5%) из 224 пациентов в группе дакарбазина; снижение дозы потребовалось у 58 (26%) пациентов в группе эрибулина и 32 (14%) пациентов в группе дакарбазина, приостановка терапии – у 74 (33%) и 72 (32%) пациентов соответственно. У 224 (99%) из 226 пациентов, получавших эрибулин, и 218 (97%) из 224 пациентов, получавших дакарбазин, были зарегистрированы возникшие во время лечения нежелательные явления; большинство из них были расценены как связанные с терапией – 210 (93%) в группе эрибулина и 203 (91%) – в группе дакарбазина. Нежелательные явления 3-й степени и более чаще регистрировались в группе эрибулина [152 (67%)] по

сравнению с группой дакарбазина [126 (56%)]. Нейтропения и лейкопения чаще регистрировались у пациентов в группе эрибулина, а анемия и тромбоцитопения – у пациентов в группе дакарбазина. Частота фебрильной нейтропении 3-й степени и выше была низкой в обеих популяциях [73].

На основании полученных результатов эрибулин был зарегистрирован в США, Европе и России для лечения пациентов с неоперабельной липосаркомой.

Таким образом, индивидуализация противоопухолевого лечения, являющаяся одним из основных направлений современной онкологии, имеет принципиально важное значение в терапии СМТ. Внедрение в клиническую практику новых цитостатиков, таргетных препаратов и уже накопленный опыт позволяют говорить об актуальности дифференцированного подхода к выбору тактики лекарственной терапии при различных гистологических подтипах. Это предполагает выделение отдельных подгрупп пациентов, для которых эффективность того или иного режима будет максимальной. Исследование 309 по изучению эрибулина является первым исследованием III фазы, в рамках которого продемонстрировано статистически достоверное увеличение ОВ пациентов с неоперабельной липосаркомой, по сравнению с группой активного контроля, что позволяет рассматривать препарат в качестве эффективной опции для лечения данных больных после стандартной терапии антицикликами.

Литература/References

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова. М., 2014. / *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012 g. Pod red. M.I. Davydova. M., 2014. [in Russian]*
2. Gadgeel SM, Harlan LC, Zerito CA et al. Patterns of care in a population-based sample of soft tissue sarcoma patients in the United States. *Cancer* 2009; 115 (12): 2744–54.
3. Kindblom LG, Angervall L, Stensden P. Liposarcoma: a clinicopathologic, radio-graphic and prognostic study. *Acta Patbol Microbiol Scand (Suppl)* 1975; 253: 1–71.
4. Crago AM, Singer S. Clinical and molecular approaches to well differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Curr Opin Oncol* 2011; 23 (4): 373–8. <http://dx.doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834796e6>
5. Evans HL. Liposarcoma: a study of 55 cases with reassessment of its classification. *Am J Surg Patbol* 1979; 3 (6): 507–23.
6. Fletcher CD. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press, 2002; p. 120–5.
7. Fletcher CD. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. WHO Press, 2013.
8. Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PF et al. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer* 1996; 77 (8): 1450–8.
9. Weiss SW, Rao VK. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. *Am J Surg Patbol* 1992; 16 (11): 1051–8.
10. Gebbard S, Coindre JM, Michels JJ et al. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Patbol* 2002; 26 (5): 601–16.
11. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR et al. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathologic analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Patbol* 1997; 21 (3): 271–81.
12. Hornick JL, Rosenberg MW, Mentzel T et al. Pleomorphic liposarcoma. *Am J Surg Patbol* 2004; 28 (10): 1257–67. <http://dx.doi.org/10.1097/01.pas.0000135524.73447.4a>
13. Canter RJ, Qin LX, Ferrone CR et al. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (12): 3550–60. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-0163-0>
14. Binh M, Sastre-Garau X, Guillou L et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms. *Am J Surg Patbol* 2005; 29 (10): 1340–7.
15. Fletcher CD, Akerman M, Dal Cin P et al. Correlation between clinicopathological features and karyotype in lipomatous tumors. A report of 178 cases from the Chromosomes and Morphology (CHAMP) Collaborative Study Group. *Am J Patbol* 1996; 148 (2): 623–30.
16. Pedetour FA, Forus, Coindre JM et al. Structure of the supernumerary ring and giant rod chromosomes in adipose tissue tumors. *Genes Chromosomes. Cancer* 1999; 24 (1): 30–41.
17. Antonescu CR, Tschernytsky SJ, Docuseara R et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3977–87.
18. Aman PD, Ron, Mandahl N et al. Rearrangement of the transcription factor gene CHOP in myxoid liposarcomas with t(12; 16)(q 13; p 11). *Genes Chromosomes Cancer* 1992; 5 (4): 278–85.
19. Knight JC, Renwick PJ, Cin PD et al. Translocation t(12; 16)(q 13; p 11) in myxoid liposarcoma and round cell liposarcoma: molecular and cytogenetic analysis. *Cancer Res* 1995; 55: 24–7.
20. Rabbitts TH, Forster A, Larson R et al. Fusion of the dominant negative transcription regulator CHOP with a novel gene FUS by translocation t(12; 16) in malignant liposarcoma. *Nat Genet* 1993; 4 (2): 175–80.
21. Ron D, Habener JF. CHOP, a novel developmentally regulated nuclear protein that dimerizes with transcription factors C/EBP and LAP and functions as a dominant-negative inhibitor of gene transcription. *Genes Dev* 1992; 6 (3): 439–53.
22. Powers CA, Mathur M, Raaka BM et al. Is a high-affinity interactor for steroid, thyroid hormone, and retinoid receptors. *Mol Endocrinol* 1998; 12 (1): 4–18.
23. Kuroda M, Ishida T, Takanashi M et al. Oncogenic transformation and inhibition of adipocytic conversion of preadipocytes by TLS/FUS-CHOP type II chimeric protein. *Am J Patbol* 1997; 151 (3): 735–44.
24. Downes KA, Goldblum JR, Montgomery EA et al. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathologic analysis of 19 cases. *Mod Patbol* 2001; 14 (3): 179–84.
25. Mertens F, Fletcher CD, Dal Cin P et al. Cytogenetic analysis of 46 pleomorphic soft tissue sarcomas and correlation with morphologic and clinical features: a report of the CHAMP Study Group. *Chromosomes and Morphology. Genes Chromosomes Cancer* 1998; 22 (1): 16–25.
26. Schneider-Stock R, Walter H, Radig K et al. MDM2 amplification and loss of heterozygosity at Rb and p53 genes: no simultaneous alterations in the oncogenesis of liposarcomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 532–40.
27. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S et al. Angiosarcoma: a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on

- primary site: a retrospective study of 161 cases. *Ann Oncol* 2007; 18: 2030–6.
28. Singer S, Antonescu CR, Riedel E et al. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003; 238 (3): 358–70. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000086542.11899.38> [discussion: 370–1]
 29. Schwab JH, Boland PJ, Antonescu C et al. Spinal metastases from myxoid liposarcoma warrant screening with magnetic resonance imaging. *Cancer* 2007; 110 (8): 1815–22. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22992>
 30. McCormick D, Mentzel T, Beham A et al. Dedifferentiated liposarcoma: clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol* 1994; 18 (12): 1213–23.
 31. Murphey MD, Arcara LK, Fanburg-Smith J. Imaging of musculoskeletal liposarcoma with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25 (5): 1371–95.
 32. Engstrom K, Bergh P, Gustafson P et al. Liposarcoma: outcome based on the Scandinavian Sarcoma Group register. *Cancer* 2008; 113 (7): 1649–56. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23784>
 33. Kim HS, Lee J, Yi SY et al. Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for risk based stratification of therapy. *BMC Cancer* 2009; 9: 205. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-9-205>
 34. Linehan DC, Lewis JJ, Leung D et al. Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8): 1637–43.
 35. Lucas DR, Nascimento AG, Sanjay BK et al. Well-differentiated liposarcoma. The Mayo Clinic experience with 58 cases. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (5): 677–83.
 36. Moreau LC, Turcotte R, Ferguson P et al. Myxoid/round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (4): 1081–8. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-2127-z>
 37. Gbert MA, Abudu A, Driver N et al. The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (1): 10–7. <http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2005.03.097>
 38. Liu CY, Yen CC, Chen WM et al. Soft tissue sarcoma of extremities: the prognostic significance of adequate surgical margins in primary operation and reoperation after recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (8): 2102–11. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-0997-0>
 39. McKee MD, Liu DF, Brooks JJ et al. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 2004; 85 (2): 68–76. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.20009>
 40. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluation of (1) limb sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196 (3): 305–14.
 41. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9325): 2235–41. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09292-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09292-9)
 42. Bonvalot S, Miceli R, Borselli M et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with Henze & Bauer improved local control. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (6): 1507–14. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-1057-5>
 43. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004; 240 (4): 686–97. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000141710.74073.0d>
 44. Gronchi A, Vullo SLo, Fiore M et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009; 27 (1): 24–30. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.17.8871>
 45. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998; 228 (3): 355–65.
 46. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113 (3): 573–81. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23592>
 47. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1045–54.
 48. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (4): 1117–27. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00186-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00186-X)
 49. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J et al. A randomized phase II study on neoadjuvant chemotherapy for "high-risk" adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37 (9): 1096–103.
 50. Gronchi A, Bui BN, Bonvalot S et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma. *Ann Oncol* 2012; 23 (3): 771–6. doi: 10.1093/annonc/mdr265. Epub 2011.
 51. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006; 24 (4): 619–25. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.02.5577>
 52. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010; 116 (19): 4613–21. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25350>
 53. Italiano A, Toulmonde M, Cioffi A et al. Advanced well-differentiated dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol* 2012; 23 (6): 1601–7. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr485>
 54. Jennings TA, Peterson I, Axiotis CA et al. Angiosarcoma associated with foreign body material: a report of three cases. *Cancer* 1988; 62 (11): 2436–44.
 55. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O et al. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41 (18): 2853–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.07.023>
 56. Nielsen OS, Judson I, van Hoesel O et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2000; 36 (1): 61–7.
 57. Patel SR, Vadban-Raj S, Papadopolous N et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies—dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2378–84.
 58. Феденко АА. Модификация режимов химиотерапии сарком мягких тканей. Старые препараты и новые возможности. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2015; 4: 3–20. / Fedenko AA. Modifikatsiya rezhimov khimioterapii sarkom miagkikh tkanei. Starye preparaty i noye vozmozhnosti. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi. 2015; 4: 3–20. [in Russian]
 59. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27 (25): 4188–96; doi: 10.1200/JCO.2008.21.0088. Epub 2009.
 60. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol* 1999; 17 (10): 3252–9.
 61. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8 (7): 595–602. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70175-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70175-4)
 62. Hoiczky M, Grabellus F, Podleska L et al. Trabectedin in metastatic soft tissue sarcomas: role of pretreatment and age. *Ann Oncol* 2013; 24: 23–8. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt1928>
 63. Samuels BL, Chawla S, Patel S et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 1703–9. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds659>
 64. Demetri GD, von Mehren 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; 34: 786–93.
 65. Феденко АА. Стратегия лекарственного лечения сарком мягких тканей. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016 / Fedenko AA. Strategiya

- lekarstvennogo lecheniya sarkom miagkikh tkanei. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2016 [in Russian]
66. 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 organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009; 27 (19): 3126–32; doi: 10.1200/JCO.2008.213223. Epub 2009.
 67. Cortes J et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377 (9769): 914–23.
 68. Kaufman PA et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33 (6): 594–601.
 69. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен®: РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 15.06.2016. / Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Kbalaven®: RU LP-001782 ot 24.07.2012, s izmeneniiami ot 15.06.2016. [in Russian]
 70. Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial–mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal–epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014; 110: 1497–505.
 71. Kawano S, Asano M et al. Antimitotic and non-mitotic effects of eribulin mesilate in soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2016; 36: 1553–61.
 72. Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A et al. Activity of eribulin mesilate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1045–52.
 73. Schöffski P, Cbawla S et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387 (10028): 1629–37.
 74. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J* 2009; 15: 401–5.
 75. Cbawla S, Schöffski P, Grignani G et al. Subtype-specific Activity in Liposarcoma Patients From a Phase 3, Open-label, Randomized Study of Eribulin Versus Dacarbazine in Patients With Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma. Poster No. 163. Presented at the ASCO, June 3–7, 2016; Chicago, Illinois.

Сведения об авторе

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина. E-mail: fedenko@eesg.ru

Данная публикация выпущена при поддержке компании «Эйсат». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.