

*В.Д. Захарычев  
Б.О. Борсюк  
О.И. Кобзев*

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины*

*Национальный институт рака, Киев, Украина*

**Ключевые слова:** примитивная нейроэктодермальная опухоль, иммуногистохимическое исследование, неоадъювантная химиотерапия, комбинированное лечение.

## ПРИМИТИВНЫЕ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

**Резюме.** Проанализированы собственные результаты лечения больных с первичной периферической примитивной нейроэктодермальной опухолью внутригрудной локализации. Наиболее убедительным подтверждением диагноза являются результаты морфологического и иммуногистохимического исследования опухоли. Отмечена эффективность проводимой химиотерапии во всех клинических наблюдениях, реализовавшаяся в частичной регрессии опухоли и разной степени выраженности лекарственного патоморфоза. Комбинированное лечение с неоадъювантной химиотерапией представляется наиболее оправданным и должно использоваться как метод выбора для данной категории пациентов.

### ВВЕДЕНИЕ

Примитивная нейроэктодермальная опухоль (primitiv neuroectodermal tumor — PNET) входит в группу злокачественных опухолей, развивающихся из мигрирующих эмбриональных клеток неврального гребешка. Исследования последних десятилетий позволяют рассматривать данную опухоль в качестве одного из представителей группы близкородственных злокачественных новообразований, характеризующихся высокоагрессивным течением, а также наличием ряда тканеспецифических маркеров. Помимо PNET к данному семейству относятся саркома Юинга, в том числе экстраосальная саркома Юинга. В 1979 г. американский морфолог F. В. Askin впервые выделил злокачественную «мелкоклеточную» опухоль торакопульмональной зоны в особую клинико-морфологическую нозологическую форму, которая в современной литературе обычно описывается как опухоль Аскина. PNET — собирательный термин, который включает ряд нозологических форм: опухоль Аскина, эстеziонейробластома и саму периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль [1, 2].

Особенностью морфологии саркомы Юинга и PNET является ее недостаточная патогномоничность для установления окончательного диагноза. Наибольшие сложности возникают при проведении дифференциальной диагностики с другими мягкоткаными саркомами — рабдомиосаркомой, синовиальной саркомой, нейробластомой, лейомиосаркомой. Углубленное дифференциально-диагностическое обследование требует выполнения иммуногистохимического (ИГХ) анализа [3, 4]. В первую очередь следует исключить саркому Юинга, рабдомиосаркому, нейробластома. Для клеток саркомы Юинга и PNET характерна экспрессия виментина. В отличие от саркомы Юинга PNET характеризуется отчетливой нейроэктодермальной дифференцировкой, проявляющейся экспрессией нейроспецифической энлазы (NSE), синаптофизина, CD57, S-100, Leu-7 [3]. В первую очередь следует

исключить саркому Юинга, рабдомиосаркому, нейробластома. Опухоль Аскина характеризуется более выраженной митотической активностью [5].

Клиническая картина опухоли Аскина обусловлена наличием массивных опухолевых образований, распространяющихся в грудной полости и вовлекающих в патологический процесс органы средостения, плевру, легкие, грудную стенку. Как правило, на протяжении длительного времени заболевание протекает бессимптомно и лишь в поздней стадии манифестируется развитием плеврального выпота, проявлениями дыхательной недостаточности или кровохарканьем, симптомами интоксикации. Характерной особенностью патогенеза всех опухолей семейства PNET является ранняя инвазия в окружающие ткани и выраженная способность к гематогенному метастазированию. По данным А.И. Семеновой [3], все больные с локализованными формами этих опухолей имеют отдаленные микрометастазы.

Рентгенологическая диагностика, применяемая в полном объеме, имеет большое значение в выявлении опухоли, ее локализации, распространенности как первичного процесса, так и метастазов. Для уточнения протяженности изменений, точного стадирования опухоли и оценки динамики опухоли в процессе и после проводимого лечения необходимы КТ и МРТ-исследования с контрастированием [6]. При наличии у больного исходных или возникших на любом этапе лечения жалоб на боль в какой-либо точке костного скелета необходимо назначение остеосцинтиграфии, позволяющей диагностировать отдаленные метастазы в костях.

Как правило, пункционную биопсию тонкой иглой приходится повторять в связи с недостаточным количеством материала или его неинформативностью. Даже открытая биопсия не всегда позволяет уточнить морфологический диагноз. Наиболее частый предположительный диагноз «нейроэктодермальная опухоль карциноидного типа» [7].

Результаты лечения в значительной мере зависят от распространенности опухоли. Большинство исследователей выделяют локализованные (операбельные) формы PNET и распространенные, обозначая их соответственно M0 и M1. Группировка по стадиям после операции предложена Национальным онкологическим институтом США. Стадия I — первичный очаг < 5 см в диаметре без метастазов (может быть полностью удален); стадия II — аналогично, но оставлены микроскопические элементы опухоли по краю резекции; стадия III — опухоль > 5 см (нерезектабельная); стадия IV — определяются отдаленные метастазы. Рецидивы после удаления опухоли довольно характерны и чаще локализуются в зоне операции и в легких. Реже выявляют метастатические очаги в скелете, головном мозгу, печени [7].

Радикально удалить опухоль удается у 10–20% больных [7, 8]. Средняя продолжительность жизни неоперабельных больных не превышает 8 мес [7]. Хотя многие авторы указывают на низкую чувствительность опухоли к химиотерапии (ХТ), у некоторых больных удается добиться частичной ремиссии или, по крайней мере, стабилизации [5, 7, 8].

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы располагаем наблюдением за 8 пациентами с первичной PNET грудной полости, находившимися на лечении в Национальном институте рака, за последние 5 лет. Возраст пациентов на начало лечения в клинике составлял от 2,5 до 22 лет. У 7 из них была односторонняя интраторакальная локализация опухоли с вовлечением от 2 до 6 ребер. У 1 пациента один мягкотканый опухолевый узел располагался в заднем средостении справа, второй опухолевый узел — в нижней доле левого легкого. Локализацию и распространенность опухолевого процесса во всех случаях определяли рентгенологическим обследованием, включая КТ органов грудной и брюшной полости (КТ ОГП, ОБП). По показаниям выполняли МРТ и остеосцинтиграфию. Во всех случаях диагноз был верифицирован до начала лечения морфологическим и ИГХ исследованием. Всем больным лечение было начато с назначения полихимиотерапии (ПХТ). Больному с опухолью Аскина (медиастинально-легочной локализацией патологического процесса) ПХТ проводили по схеме CWS-96, при PNET назначали лечение по схеме VIDE, пациенты получили от 3 до 6 циклов ПХТ. В дальнейшем все пациенты были прооперированы. Адювантное лечение — по показаниям.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате неoadъювантного лечения у 1 пациента с PNET зарегистрирована полная рентгенологическая и морфологическая регрессия опухоли, у 7 — частичная регрессия (рис. 1). Хирургические операции после неoadъювантной ПХТ пациентам с PNET, выполненные в радикальном объеме, заключались в удалении внутригрудного компонента опухоли с резекцией от 2 до 6 ребер с последующей

пластикой грудной стенки. Из 7 пациентов с PNET безрецидивная выживаемость > 1 года после окончания лечения отмечена у 2 (28,6%), пролонгация заболевания до года выявлена у 2 (28,6%), 3 больных продолжают получать ПХТ в адъювантном режиме.

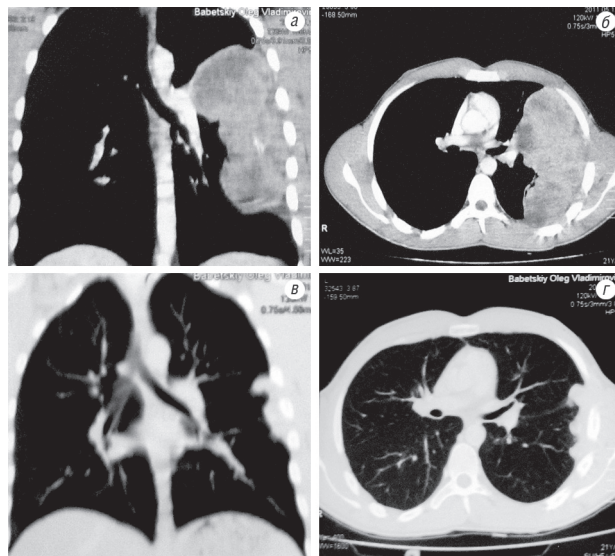


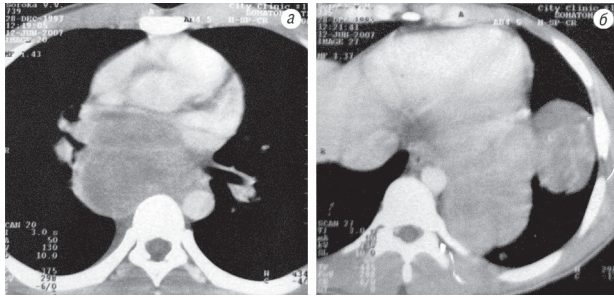
Рис. 1. Частичная регрессия PNET после неoadъювантной ПХТ. КТ пациента Б., 21 год: а, б — до лечения, в, г — после лечения

Приводим детальное описание наблюдения, представляющего интерес как с диагностической точки зрения, так и в отношении выбора метода лечения, а также его результатов. Анализ возникавших при этом проблем поможет в онкологических клиниках выработать оптимальную схему лечебных мероприятий в каждом индивидуальном случае.

**Больной С.В.**, 20 лет, направлен в институт с диагнозом «злокачественная опухоль (PNET) заднего средостения» из городской больницы г. Киева, где 27.06.07 г. ему была выполнена правосторонняя эксплоративная торакотомия, биопсия опухоли средостения. Гистологическое заключение: злокачественная низкодифференцированная опухоль (PNET).

При обращении в институт в июле 2007 г. предъявлял жалобы на боли в грудной полости, больше слева, общую слабость, потерю массы тела. Общее состояние пациента удовлетворительное, несколько снижен аппетит, периферические лимфоузлы не увеличены. На КТ ОГП слева мягкотканное узловое образование 98×61×82 мм, не отделяющееся от контура сердца, занимает нижнюю долю левого легкого, прорастает в средостение. Справа 2 узловых образования, одно — 71×39 мм — занимает средний этаж заднего средостения, проецируется на прикорневую зону нижней доли правого легкого, интимно прилежит к передним отделам сердца и, скорее всего, прорастает в перикард. Второе располагается ниже в заднем средостении, в заднем кардио-диафрагмальном углу (рис. 2). Учитывая имеющееся гистологическое заключение исследованного материала биопсии опухоли и данные КТ, установлен диагноз «примитивная нейроэктодермальная опухоль заднего средостения справа и нижней доли левого лег-

кого. Опухоль Аскина». Было рекомендовано провести лечение согласно протоколу CWS-96 HIGH RISK ARM-A в областном онкологическом диспансере по месту жительства. На опухоль заднего средостения пациент получил курс лучевой терапии (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 45 Гр. В течение сентября—октября 2007 г. проведено 3 блока ХТ с интервалом 3 нед (1-й блок — ифосфамид 2 г/м<sup>2</sup> в/в в 1, 2, 3-й дни, винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> в/в + актиномицин Д 2 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день; 2-й блок — ифосфамид 2 г/м<sup>2</sup> в/в в 1, 2, 3-й дни, эпирубицин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в + винкристин 2 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день; 3-й блок — аналогично первому).



**Рис. 2.** КТ ОГП пациента С., 20 лет, до лечения: *а* — узловое образование в заднем средостении, *б* — узловое образование в нижней доле легкого

После проведенной терапии на контрольной КТ ОГП от 8.11.07 г. отмечена частичная регрессия опухоли в средостении. Рекомендовано провести еще 3 блока ПХТ по описанному выше протоколу. При контрольном обследовании 15.04.08 г. на КТ ОГП слева в прикорневой зоне нижней доли паравертебрально определяется патологическое образование 72×56×60 мм, с участками некроза в центре, четкими контурами. В заднем средостении справа опухолевая тень 37×26 мм распространяется на прикорневую зону нижней доли.

16.04.08 г. больной госпитализирован в отделение опухолей грудной полости института; 24.04.08 г. прооперирован. Опухоль в нижней доле левого легкого 70×60×60 мм, плотной консистенции, спаянная с перикардом, с пищеводом. Выполнена нижняя лобэктомия. Патогистологическое заключение (ПГЗ) № 10845-48/08 от 6.05.08 г.: злокачественная низкодифференцированная опухоль типа нейроэпителиомы (PNET) с массивными некрозами ткани опухоли, относительная жизнеспособность опухолевой ткани (ОЖОТ) — 73,1 ± 0,8%. На контрольной КТ ОГП и ОБП от 7.05.08 г.: слева — состояние после нижней лобэктомии. В заднем средостении справа патологическое образование размерами 34×21 мм, распространяющееся на прикорневую зону нижней доли (образование в прикорневой зоне 18×22 мм, в динамике от 6.09.07 г. уменьшилось в размерах). В легких очаговых образований не определяется. ОБП и забрюшинные лимфоузлы без патологии. 8.05.08 г. пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

12.05.08 г. больной вновь госпитализирован для продолжения лечения. 13.05.08 г. проведена операция — удаление опухоли заднего средостения справа с резек-

цией перикарда. Опухоль в заднем средостении с инвазивным ростом по задней стенке перикарда, размеры опухолевого узла около 2 см в диаметре, опухоль удалена с резекцией задней стенки перикарда. В корне легкого, между нижней и верхней легочными венами, опухоль около 2,5×2,5 см, опухолевый узел удален. ПГЗ № 11994-98/08 от 20.05.08 г.: низкодифференцированная злокачественная опухоль (PNET) с обширными некрозами, кровоизлияниями, фиброзом, периваскулярным склерозом. ОЖОТ — 2,5 ± 0,9%.

При контрольном наблюдении за пациентом на протяжении 2008—2010 гг. (периодичность контрольных осмотров 1—3—6 мес) прогрессирования заболевания не определяли. Самочувствие хорошее, сохранял трудоспособность. 24.01.2011 г. обратился с жалобами на боли в левой стопе. Объективно — при пальпации отмечается болезненность свода левой стопы. На рентгенограммах костей стопы деструктивных изменений не выявлено. 28.02.11 г. на МРТ левой стопы определено неоднородное понижение структуры в медиальной клиновидной кости, за пределы кости процесс не распространяется. Заключение: больше данных о метастазе в медиальную клиновидную кость, исключить асептический некроз сложно. На фоне проведения противовоспалительной терапии боли в стопе усилились, появились боли в 1-м пальце левой стопы. На рентгенограмме костей стопы выявлена деструкция фаланги 1-го пальца. Заключение: метастазы PNET в кости левой стопы. 24.03.11 г. произведена трепанобиопсия клиновидной кости. ПГЗ № 1237 от 29.03.11 г.: метастаз PNET. ИГХ исследование №172/11 от 31.03.11 г. Маркеры: Anti-Synaptophysin Clone SY38 (+), Anti-Human CD99, Mic2 Gene Product (+), Anti-Vimentin Clone V9 (+). Заключение: метастаз PNET.

С 01.04.11 г. начата ПХТ по схеме VAID + бисфосфонаты в условиях стационара Национального института рака. Всего проведено 5 циклов ПХТ, последний цикл закончен 17.08.11 г. Между 3-м и 4-м циклами ПХТ проведен курс дистанционной телегамматерапии на метастазы в костях левой стопы по 2,5 Гр ежедневно, СОД 45 Гр. КТ ОГП, ОБП, костей левой стопы, свода черепа от 06.12.11 г. Заключение: состояние после комбинированного лечения PNET средостения и левого легкого. Данных о рецидиве опухолевого роста нет. Метастаз в клиновидной кости левой стопы, состояние после ПХТ+ЛТ, стабилизация процесса (деструкция ограничена зоной склероза). При контрольном осмотре в марте 2012 г. состояние больного вполне удовлетворительное, сохраняет трудоспособность.

Таким образом, представленное наблюдение может заинтересовать со многих точек зрения. Пациенту в хирургическом отделении без уточненного генеза опухоли была выполнена операция, которая закончилась эксплоративной торакотомией с биопсией в связи с неоперабельным опухолевым процессом. Диагноз установлен при стандартном морфологическом исследовании. Данные КТ при первичном обращении указывают на двустороннюю локализацию опухолевого процесса в грудной полости, в заднем средостении и в лег-

ком, что уже представляет редкость для опухоли Аскина. В доступной литературе имеется лишь единичное сообщение Cevallaro Catalan R.I., Murphy Th. (1997) об изолированной первичной PNET легкого (цит. по [7]).

Первоначально опухолевая масса в средостении и в легком была больших размеров — признак неблагоприятного прогноза заболевания. Однако дальнейший процесс лечения и динамика заболевания сопровождались благоприятными прогностическими признаками. Так, в результате проведенной ЛТ и ПХТ получена частичная регрессия опухолевых узлов. Выполненные хирургические операции позволили радикально удалить остаточные опухолевые образования, локализованные в легком и средостении. Морфологическое исследование удаленных опухолей показало наличие терапевтического патоморфоза, особенно выраженного в опухоли средостения. При контрольном наблюдении за пациентом через 2 года 7 мес после окончания лечения констатируется появление симптомов метастазирования в кости стопы. Своевременно начатое комплексное лечение дало возможность локализовать дальнейшее распространение заболевания и стабилизировать метастатический процесс. Результат лечения — 5-летняя выживаемость пациента.

Высокоагрессивный характер PNET и саркомы Юинга в целом определяет неблагоприятный прогноз. Индивидуальный прогноз базируется на таких основных факторах как размер первичной опухоли, ее локализация, степень распространенности, эффект лекарственной терапии [9]. Важное прогностическое значение имеет длительность времени до прогрессирования. 5-летняя выживаемость больных, имеющих ранние, в течение первых 2 лет после проведенного лечения, рецидивы опухолевого процесса, не превышает 4,0–8,5%. Прогрессирование заболевания в более поздние сроки характеризуется показателями общей выживаемости 25–35% [10]. Фактором благоприятного прогноза является регресс опухоли в результате проведенной ХТ. По данным ряда авторов, некроз всей или большей части опухоли коррелирует с высокой, достигающей 85–95%, 5-летней выживаемостью больных [11].

Таким образом, PNET и опухоль Аскина — редкие злокачественные опухоли мягких тканей, встречающиеся чаще в молодом возрасте. PNET, которая локализуется в грудной полости, как правило, прорастает в грудную стенку с деструкцией костных структур. Наиболее убедительное подтверждение диагноза PNET, в частности опухоли Аскина, основывается на определении тканевых маркеров при ИГХ исследовании, однако существенная роль принадлежит также стандартному морфологическому исследованию. Эффективность современных цитостатиков подтверждается выраженным лекарственным патоморфозом опухоли. Несмотря на существующее в литературе мнение об относительно низкой чувствительности PNET к цитостатикам, в наших наблюдениях отмечалась преимущественно высокая чувствительность опухоли к проводимой ПХТ, реализованная значительным уменьшением ее объема и лечебным патоморфозом. Поэтому с полным осно-

ванием, можно утверждать, что комбинированное лечение с использованием неoadъювантной ХТ представляется наиболее оправданным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов МИ, Мачаладзе ЗО, Полоцкий БЕ и др. Мезенхимальные опухоли средостения (обзор литературы). Сибирск онкол ж 2008; 1 (25): 64–74.
2. Алиев МД, Мехтиева НИ, Бохан БЮ. Факторы прогноза саркомы мягких тканей. Вопр онкол 2005; 46 (3): 47–52.
3. Семенова АИ. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. Практ онкол 2010; 11 (1): 45–52.
4. de Alava BE, Gerald WL. Molecular Biology of the Ewings Sarcoma. Primitive Neuroectodermal Tumor Family. J Clin Oncol 2000; 18: 204–8.
5. Махсон АН, Попов МС, Кузьмин ВП и др. Незрелая периферическая нейроэктодермальная опухоль (Аскина). <http://www.ikzm.narod.ru/new/pnet.htm>
6. Каргашова ОМ, Анненкова ИВ, Каргашов М.В. Лучевая диагностика периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли у детей. Детская больница 2010; 3: 47–52.
7. Кузьмин ИВ. Незрелая периферическая нейроэктодермальная опухоль. В: Онкология легких 2008. <http://www.remedium.ru/drugs/doctor/oncology/detail.php>.
8. Neef H. The role of surgery in diagnosis and treatment of mediastinal malignance. Lung 2010; 168, (Suppl 1): 1153–61.
9. Cotteril SJ, Abrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewings tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewings Sarcoma Study Group. J Clin Oncol 2000; 18: 3108–15.
10. Barker LM, Pendergrass TD, Sanders JE, et al. Survival after recurrence of Ewings sarcoma family of tumors. J Clin Oncol 2005; 23: 4354–62.
11. Picci P, Bobling T, Bacci G, et al. Chemotherapy — induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewings sarcoma of the extremities. J Clin Oncol 1997; 15: 1553–9.

## PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMORS OF THE THORACIC CAVITY: THE RESULTS OF THE TREATMENT

V.D. Zakharychev, B.O. Borisiuk, O.I. Kobzev

**Summary.** Own results of treatment of patients with primary peripheral primitive neuroectodermal malignant tumor localization are analyzed. The most convincing confirmation of the diagnosis are the results of morphological and immunohistochemical investigations of the tumor. The efficacy of chemotherapy in all clinical observations, realized in partial tumor regression and different degrees of severity of medicinal pathomorphosis is noted. Combined treatment with neoadjuvant chemotherapy appears to be the most justified and should be used as the method of choice for this category of patients.

**Key words:** primitive neuroectodermal tumor, immunohistochemical study, neoadjuvant chemotherapy, combined treatment.

### Адрес для переписки:

Захарычев В.Д.  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака,  
отделение опухолей грудной полости