

В.Д. Захарычев
А.В. Ганул
Б.О. Борисюк

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

Национальный институт рака МЗ Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль, иммуногистохимическое исследование, неоадьювантная химиотерапия, адьювантная химиотерапия, комплексное лечение.

ОРФАННЫЕ ОПУХОЛИ: ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРИМИТИВНОЙ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ВНУТРИГРУДНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Цель: обобщить и проанализировать результаты диагностики и терапии внутригрудной периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли (PNET) для оценки прогностических признаков и эффективности различных протоколов лечения пациентов этой категории. **Объект и методы:** приведены данные наблюдений 12 пациентов с первичной PNET грудной полости, двое из них с редкой внутрилегочной локализацией. Для уточненной диагностики гистологическое исследование было дополнено цитогенетическими и иммуногистохимическими методами. Всем пациентам выполнено радикальное хирургическое удаление опухолей; у 11 из них лечение было начато с неоадьювантной химиотерапии (ХТ); адьювантную ХТ назначали по показаниям. Оценивали длительность безрецидивного периода и выживаемость пациента после окончания лечения. **Результаты:** сформулированы прогностические признаки для больных с опухолями нейроэктодермального гистогенеза. Отмечена эффективность проведенной неоадьювантной ХТ во всех клинических наблюдениях. Наиболее эффективным оказалось комплексное лечение с неоадьювантной и адьювантной ХТ, которое должно использоваться как метод выбора при данной патологии. **Вывод:** наиболее убедительное подтверждение диагноза PNET основывается на определении тканевых маркеров при иммуногистохимическом исследовании. Лечебная тактика больных с PNET должна строиться на комплексном подходе; в то же время хирургический метод лечения является основным при операбельных опухолях.

ВВЕДЕНИЕ

В классификации Всемирной организации здравоохранения по патологии и генетике опухолей мягких тканей примитивная нейроэктодермальная опухоль (primitiv neuroectodermal tumor — PNET) входит в группу злокачественных новообразований неопределенной дифференцировки, включающей эмбриональные и недифференцированные саркомы, саркомы сомнительного типа и происхождения [7]. 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 опухоль Аскина и эстеziонейробластома [1, 3, 8]. Все эти опухоли являются биологически схожими с саркомой Юинга. Так, они подобны по цитогенетическим [27], биохимическим и онкогенетическим свойствам [24]. В последнее время появились предположения о нейроэктодермальном происхождении данной группы опухолей [8, 18].

PNET выявляют преимущественно у лиц мужского пола в молодом возрасте.

В 1979 г. американский морфолог F.В. Askin впервые описал несколько случаев опухоли грудной стенки, которая была названа злокачественной мелкокруглоклеточной опухолью торакопульмональной области, известной в настоящее время как опухоль Аскина. Опухоль Аскина локализуется в грудной стенке, париетальной или висцеральной плевре, перикарде, диафрагме или периферических отделах легочной паренхимы. Поражение ребер часто носит эрозивный характер. Макроскопически опухоль представляет собой узел дольчатого типа, который исходит чаще всего из мягких тканей грудной стенки. Морфологической особенностью саркомы Юинга и PNET является их недостаточная патогномоничность для установления окончательного диагноза. Наибольшие сложности возникают при проведении дифференциальной диагностики с другими саркомами мягких тканей — рабдомиосаркомой, синовиальной саркомой, нейробластомой, лейомиосаркомой. Опухоль Аскина характеризуется более выраженной митотической активностью [5].

Углубленное дифференциально-диагностическое обследование, кроме гистологического метода, дополняется иммуногистохимическими (ИГХ) и цитогенетическими исследованиями [4, 24, 25]. Для клеток саркомы Юинга и PNET характерна экспрессия виментина — белка, содержащегося во всех мезенхимальных клетках [19]. Наиболее полное ИГХ исследование клеток опухолей нейроэктодермального гистогенеза провел A.J. Cavazzana [10], который установил, что нейронспецифическая энолаза положительна в 95% случаев, синаптофизин — в 73%, S-100 протеин — в 67%. Эпитоп *MIC2* гена (*CD99*) определяется в большинстве случаев [10]. В отличие от саркомы Юинга опухоль Аскина характеризуется отчетливой нейроэктодермальной дифференцировкой, проявляющейся экспрессией нейронспецифической энолазы, синаптофизина, *CD57*, S-100, *Leu-7* [8].

Исследования цитогенетических аномалий в злокачественных опухолях мягких тканей продемонстрировали интересные результаты. PNET, эстеziонейробластома и опухоль Аскина имеют сходие с саркомой Юинга цитогенетические нарушения [24]. Это позволило объединить эти опухоли в единую группу — опухоли с нейроэктодермальным гистогенезом [26].

Характерными особенностями всех опухолей семейства PNET являются ранняя инвазия в окружающие ткани и выраженная способность к гематогенному метастазированию [26]. По данным А.И. Семеновой [6], все большие с локализованными формами этих опухолей имеют отдаленные микрометастазы. Наиболее типичной локализацией отдаленного метастазирования являются легкие [11, 12], а также часто поражаются плевра, печень, кости. Частота отдаленных метастазов возрастает по мере увеличения размеров первичной опухоли [15].

Для точного стадирования и оценки динамики размеров опухоли в процессе и после проводимого лечения показаны компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием. 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.

Выбор стратегии лечения определяется клинической группой больного, которая формируется с учетом факторов прогноза, выявленных у пациента. У больных с опухолью Аскина, периферической PNET, локализацией саркомы Юинга в мягких тканях обычно используются факторы прогноза, аналогичные для пациентов с рабдомиосаркомой. Основными прогностическими факторами являются резектабельность и размеры опухоли [12]. Кроме размера первичной опухоли, ее локализации и степени распространенности, важное прогностическое значение имеет время до прогрессирования [9]. Факторами благоприятного прогноза являются ре-

гресс опухоли и степень терапевтического патоморфоза в результате проведенной химиотерапии (ХТ).

Лечебная тактика больных с PNET должна строиться на комплексном подходе. Хирургический метод лечения является основным при операбельных опухолях. Радикально удалить опухоль удается у 10–20% больных [4, 20]. Средняя продолжительность жизни неоперабельных больных не превышает 8 мес [4, 9]. Рецидивы после удаления опухоли довольно характерны и чаще локализуются в зоне операции и легких. Клинические наблюдения показывают, что после иссечения опухоли частота местных рецидивов достигает 60–90%. Реже выявляют метастатические очаги в скелете, головном мозгу, печени [5].

Традиционно вследствие радиочувствительности опухолей нейроэктодермального гистогенеза лучевую терапию применяют для достижения местного контроля над опухолью [13]. Однако неудачи местного лечения вызывают споры по поводу показаний к назначению лучевой терапии [17], в результате которых рекомендовано больным с опухолью Аскина, периферической PNET, саркомой Юинга внекостной локализации проводить лучевую терапию после нерадикальных операций.

Целесообразность назначения ХТ при этих опухолях в литературе оценивается неоднозначно. Многие авторы указывают на низкую чувствительность опухоли к ХТ, однако у пациентов в детском возрасте удается добиться частичной ремиссии или по крайней мере стабилизации [4, 5]. Опубликованы данные нескольких рандомизированных проспективных исследований, при которых оценивалась роль адьювантной ХТ у взрослых с периферической PNET. Полученные результаты показали повышение общей пятилетней выживаемости у пациентов, получавших адьювантную ХТ по сравнению с пациентами, у которых ХТ не проводилась [21, 22]. Наиболее эффективными химиопрепаратами в лекарственной терапии при данных нозологических формах являются ифосфамид, циклофосфамид, этопозит, адриамицин, винкристин [14, 21, 22]. О применении неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ) при этих группах опухолей имеются единичные сообщения [12, 22]. Наиболее успешные результаты при использовании ХТ в лечении PNET и саркомы Юинга получены французскими исследователями в протоколе API-AI — до 95% трехлетней безрецидивной выживаемости при использовании высоких доз цисплатина, ифосфамида, доксорубина, этопозита в адьювантном режиме. Ранее мы сообщали о своем пятилетнем опыте наблюдений 8 пациентов с данной патологией [2]; в настоящее время мы располагаем наблюдениями 12 больных первичной PNET грудной полости.

Цель работы — обобщить и проанализировать результаты диагностики и лечения больных с внутригрудной периферической PNET для оценки про-

гностических признаков и эффективности различных протоколов лечения.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты, включенные в исследование, находились на лечении в Национальном институте рака (за последние 9 лет). Их возраст на начало лечения в клинике составлял 2,5–22,0 года, лишь один пациент с локализацией опухоли в легком был в возрасте старше 50 лет. У 10 больных была односторонняя внутригрудная 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. Еще у 1 пациента с локализацией опухоли в верхней доле легкого при морфологическом и ИГХ исследовании операционного материала диагностирована PNET. Локализация и распространенность опухолевого процесса во всех случаях определялись рентгенологическим и КТ-исследованием. По показаниям выполняли МРТ и остеосцинтиграфию. У всех, кроме пациента с локализацией опухоли в легком, диагноз установлен до начала лечения морфологическими и ИГХ исследованиями. Всем больным, за исключением последнего пациента, лечение было начато с назначения НПХТ. Больному с медиастинально-легочной локализацией патологического процесса НПХТ проводили по схеме CWS-96, остальным 10 пациентам назначали лечение по схеме VAID (винкристин, доксорубин, ифосфамид, дактиномицин) в количестве от 3 до 6 циклов. В дальнейшем все пациенты были прооперированы. Адювантную ПХТ назначали по показаниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной 11 пациентам НПХТ у 1 зарегистрирована полная рентгенологическая и морфологическая регрессия опухоли, у 10 — частичная регрессия. Хирургические операции всем 11 пациентам выполнены в радикальном объеме. У 10 больных с внутригрудной локализацией опухолевого процесса выполнено удаление опухоли с резекцией от 2 до 6 ребер с последующей пластикой грудной стенки. Из этих пациентов безрецидивная выживаемость после окончания лечения до года отмечена у 2, более 3 лет — у 2, более 5 лет — у 3 лиц. Пролонгация заболевания до 1 года выявлена у 2, до 5 лет — у 1 пациента. Больные с пролонгацией опухоли умерли в интервале от 2 до 5 лет от момента диагностированного прогрессирования процесса.

В качестве клинических примеров приведем краткое описание двух наблюдений с редкой внутрилегочной локализацией PNET. Один пациент, 20 лет, с диагнозом «PNET заднего средостения справа и нижней доли левого легкого, вступающей в средостение», поступил в клинику после эксплоративной торакотомии. Диагноз установлен при стандартном морфологическом исследовании биопсийного мате-

риала. После комбинированного лечения с неоадьювантной химиолучевой терапией и последующим радикальным хирургическим удалением двусторонних опухолей пациент наблюдался без пролонгации заболевания в течение 3 лет до прогрессирования болезни, когда было выявлено наличие метастазов в кости левой стопы. Патогистологическое заключение по материалу трепан-биопсии клиновидной кости: метастаз PNET. ИГХ исследование выявило маркеры: Anti-Synaptophysin Clone SY38 (+), Anti-Human CD99, Mic2 Gene Product (+), Anti-Vimentin Clone V9 (+). Заключение: метастаз PNET. Начата ПХТ по схеме VAID + бисфосфонаты. Всего проведено 5 циклов ПХТ. Между 3-м и 4-м циклом ХТ проведен курс дистанционной телегамматерапии на метастазы в костях левой стопы в суммарной очаговой дозе 45 Гр. На контрольной КТ органов грудной полости (ОГП), органов брюшной полости, костей левой стопы данных о рецидиве опухолевого роста нет, стабилизация процесса (деструкция ограничена зоной склероза). При контрольном осмотре через 3 мес состояние больного вполне удовлетворительное, сохраняет трудоспособность, жалоб не предъявляет, признаков прогрессирования опухоли нет. Однако еще через 5 мес диагностирована пролонгация метастазирования в кости.

Анализ развития заболевания у данного больного показывает, что перед началом лечения размеры опухолей в легком и средостении были достаточно большие — признак неблагоприятного прогноза. Однако в результате проведенных 4 курсов ХТ и курса лучевой терапии достигнута частичная регрессия опухолевых узлов, что позволило радикально удалить остаточные опухоли. Морфологическое исследование выявило наличие терапевтического патоморфоза, особенно выраженного в опухоли средостения. Все эти характеристики благоприятного прогноза обусловили безрецидивное течение заболевания на протяжении > 3 лет и общую пятилетнюю выживаемость пациента.

Второе наблюдение представляет интерес не только редкой локализацией первичной PNET в легком [23, 25], но еще медленной динамикой роста опухоли, в отличие от обычно наблюдаемого высокоагрессивного развития процесса [15, 16].

Мужчина, 56 лет, госпитализирован в клинику 08.02.2016 г. с диагнозом «злокачественная опухоль верхней доли правого легкого». Из анамнеза известно, что у пациента в 2012 г. было выявлено новообразование правого легкого. На контрольной КТ ОГП в 2016 г. патологическое образование увеличилось в размерах. При поступлении общее состояние пациента удовлетворительное. Результаты КТ ОГП: периферическая опухоль верхней доли правого легкого. Опухоль до 4 см в диаметре, с четкими наружными контурами. С целью верификации диагноза выполнена диагностическая пункция опухоли под КТ-контролем. Результат цитологического исследования: элементы умеренно диф-

ференцированной карциномы. 15.02.2016 г. произведена операция: верхняя лобэктомия справа, медиастинальная лимфодиссекция. Патогистологическое заключение: низкодифференцированная эпителиоподобная злокачественная опухоль с выраженной лимфоидно-клеточной инфильтрацией стромы. Результат ИГХ исследования: наличие злокачественных клеток, позитивных на CD99, виментин (клон V9), синаптофизин и негативных на CD45, хромогранин и цитокератин. Такой иммунофенотип клеток опухоли характерный для PNET. Пациент выписан с выздоровлением, находится под наблюдением.

Высокоагрессивный характер PNET и саркомы Юинга определяет неблагоприятный прогноз. Прогноз у больных с опухолями семейства саркомы Юинга базируется на выявлении таких основных факторов, как размер первичной опухоли, ее локализация, степень распространенности, эффект лекарственной терапии [9, 11]. Важное прогностическое значение имеет длительность периода до прогрессирования. Пятилетняя выживаемость больных, имеющих ранние, в течение первых 2 лет после проведенного лечения, рецидивы опухолевого процесса, не превышает 4–8,5% [11]. Прогрессирование заболевания в более поздние сроки характеризуется показателями общей пятилетней выживаемости 25–35% [9, 12]. 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%, пятилетней выживаемостью больных [21].

В наших наблюдениях отмечена преимущественно высокая химиочувствительность опухоли к проводимой ПХТ, реализовавшаяся значительной регрессией объема новообразования и терапевтическим патоморфозом. Поэтому с полным основанием можно утверждать, что комплексное лечение с использованием неoadъювантной ХТ представляется наиболее оправданным, поскольку позволяет повысить резектабельность за счет регрессии опухоли и увеличить выживаемость пациентов. Адъювантная ХТ, режим которой выбран в зависимости от степени лекарственного патоморфоза, также показана больным после радикально выполненных хирургических операций.

Выводы

1. Наиболее убедительное подтверждение диагноза PNET, в частности опухоли Аскина, основывается на определении тканевых маркеров при ИГХ исследовании.

2. Лечебная тактика у больных с PNET должна строиться на комплексном подходе. Хирургический метод лечения является основным при операбельных опухолях.

3. Наш опыт применения неoadъювантной ХТ подтвердил целесообразность ее использования

в комплексном лечении пациентов с PNET для повышения резектабельности опухоли, а также последующего адекватного выбора адъювантной ХТ в зависимости от степени лекарственного патоморфоза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов МИ, Мачаладзе ЗО, Полоцкий БЕ и др. Мезенхимальные опухоли средостения (обзор литературы). Сиб онкол журн 2008; **1** (25): 64–74.
2. Захарычев ВД, Борисюк БО, Кобзев ОИ. Примитивные нейроэктодермальные опухоли грудной полости: результаты лечения. Онкология 2012; **14** (2): 157–60.
3. Карташова ОМ, Анненкова ИВ, Карташов МВ. Лучевая диагностика периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли у детей. Детская больница 2010; **3**: 47–52.
4. Пугачев КК, Кузьмин ИВ, Махсон АН и др. Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (Аскина). Вест травматол ортопед 1999; **2**: 55–62.
5. Семенова АИ. Саркома Юинга и периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (клиника, диагностика, лечение). Практ онкол 2005; **6** (4): 234–9.
6. Семенова АИ. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. Практ онкол 2010; **11**(1): 45–52.
7. Франк ГА. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. Практ онкол 2004; **5** (4): 231–6.
8. De Alava BE, Gerald WL. Molecular biology of the Ewings sarcoma. Primitive neuroectodermal tumor family. J Clin Oncol 2000; **18**: 204–8.
9. Barker LM, Pendergrass TD, Sanders JE, et al. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. J Clin Oncol 2005; **23** (19): 4354–61.
10. Cavazzana AO, Nifo V, Roberts J, et al. Peripheral neuroepithelioma: a light microscopic, immunocytochemical diagnosis of olfactory neuroblastoma. J Neuropathol Exp Neurol 1985; **44**: 18–31.
11. 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 2010; **18**: 3108–15.
12. Demir A, Dagoglu N, Gunluoglu MZ, et al. Surgical treatment and prognosis of primitive neuroectodermal tumors of the thorax. J Thorac Oncol 2009; **14**: 185–92.
13. Dunst J, Sauer R, Burgers JMV, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. Cancer 1991; **67**: 2818–25.
14. Evans RG, Nesbit ME, Gehan EA, et al. Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: a report from the second intergroup study. J Clin Oncol 1991; **9** (7): 1173–80.
15. Gachechiladze M, Skarda J, Ibrahim M, et al. Primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the lung in adult woman. World J Surg Oncol 2014; **12**: 374.
16. Hancorn K, Sharma A, Shackcloth M. Primary extraskelatal Ewing's sarcoma of the lung. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010; **10**: 803–4.
17. Kinsella TJ, Lichter AS, Miser J, et al. Local treatment of Ewing's sarcoms: radiation, therapy versus surgery. Cancer Treat Rep 1984; **68**: 695–701.
18. Lombart-Bosch A, Contesso G, Peydro-Olaya A, et al. Histology, immunohistochemistry, and electron microscopy of small round cell tumors of bone. Semin Diagn Pathol 1996; **13** (3): 153–70.
19. Moll R, Lee I, Gould VE. Immunocytochemical analysis of Ewing's tumors: patterns of expression of filaments and desmo-

somal proteins indicate cell type heterogeneity and pluripotential differentiation. *Am J Pathol* 1987; **127**: 288–304.

20. Neef H. The role of surgery in diagnosis and treatment of mediastinal malignance. *Lung* 2010; **168** (Suppl 1): 1153–61.

21. Picci P, Bobling T, Bacci G, et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 2009; **15**: 1553–60.

22. Polonowski JM, Brasnu D, Roux FX, et al. (1992) Esthesioneuroblastoma: complete tumor response after induction chemotherapy. *Ent J* 1992; **69**: 743–5.

23. Takahashi D, Nagayama J, Nagatoshi Y. Primary Ewing's sarcoma family tumors of the lung: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 2007; **137**: 874–7.

24. Turc-Carel C, Philip I, Berger MP, et al. Chromosome study of Ewing's sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet* 1984; **12**: 1–19.

25. Weissferdt A, Moran CA. Primary pulmonary primitive neuroectodermal tumor (PNET): a clinicopathological and immunohistochemical study of six cases. *Lung* 2012; **190** (6): 677–83.

26. Weiss SW, Goldblum JR. Primitive neuroectodermal tumors and related lesions. *Soft Tissue Tumors*. SW Weiss, JR Goldblum, eds. Maryland Heights: Mosby Elsevier, 2008, 945–87.

27. Workman ML, Soukup SW, Neely JE, et al. Biologic characteristics of four Ewing's sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; **15**: 215–25.

ORPHAN TUMORS: EXPERIENCE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NEUROECTODERMAL TUMORS OF THE INTRATHORACIC LOCALIZATION

V.D. Zakharychev, A.V. Ganul, B.O. Borisiuk

Summary. *Objective:* to summarize and analyze the results of diagnosis and treatment of patients with intrathoracic peripheral primitive neuroectodermal tumor (PNET) for the assessment of prognostic indicators and the effectiveness of various treatment protocols of patients. *Object and methods:* the data of observa-

tions of 12 patients with a primary PNET of the chest cavity, two of them with a rare localization inside the lungs. Histological examination was complemented by cytogenetic and immunohistochemical methods for refined diagnostic. All patients underwent radical surgical removal of tumors; in 11 of them treatment was started with neoadjuvant chemotherapy (CT); adjuvant CT was administered according to the indications. The duration of recurrence-free period and survival of the patient were evaluated after treatment. **Results:** prognostic sign for patients with tumors of neuroectodermal histogenesis were formulated. The efficacy of neoadjuvant CT in all clinical studies was noted. The most efficacy was the complex treatment with neoadjuvant and adjuvant CT to be used as a method of choice for this pathology. **Conclusion:** the most convincing confirmation of the diagnosis of PNET is based on the definition of tissue markers for immunohistochemical study. Treatment tactics of patients with PNET should be based on an integrated approach; at the same time, surgical technique is a key in operable tumors.

Key Words: primitive neuroectodermal tumor, immunohistochemical study, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, combined treatment.

Адрес для переписки:

Захарычев В.Д.

04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Национальная медицинская академия

последипломного образования

им. П.Л. Шупика МЗ Украины

E-mail: zakharychev41@mail.ua

Получено: 08.12.2016