

ПРИМИТИВНЫЕ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ В СТРУКТУРЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMORS IN THE STRUCTURE OF SOFT TISSUE SARCOMAS

**Yu. Trofimenko
A. Zavyalov
N. Stepanyants
V. Panasenko**

Summary: Primitive neuroectodermal tumors are characterized by a low frequency of spread, a high degree of malignancy, rapid progression, a high frequency of relapses and metastasis. Impaired development, differentiation and migration of neural crest cells are the cause of a whole class of syndromes and lead to oncogenesis in various organs and tissues, mainly in male children and adolescents. According to the World Health Organization, the peripheral type of PNEO (pPNEO), classical Ewing's sarcoma and extra-skeletal Ewing's sarcoma make up the family of Ewing's sarcoma tumors. These tumors are determined by specific chromosomal abnormalities, primarily translocation t(11,22) (q24,12) and are associated with 85 % of tumors and leads to the fusion of the EWS-FLI-1 gene. The actual prevalence of PNEO is difficult to assess due to the rarity of the tumor and the difficulties of morphological assessment. Most of the publications of the PEO study are clinical descriptions of single tumors of different localization and among patients of different age groups, and clear diagnostic criteria have been established only recently. These types of tumors can be distinguished based on morphological examination and expression of neural markers. The strategies of combined treatment, consisting of surgery, chemotherapy and radiation, remain controversial, which determines the future prospects of research.

Keywords: Ewing's sarcoma, oncogenesis, biopsy, children, adolescents, peripheral primitive neuroectodermal tumor.

Трофименко Юрий Геннадьевич

к.м.н., доцент, Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФГБУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;
старший врач-онколог онкологического отделения
хирургических методов лечения
ФГБУ «ГНЦ РФ — ФМБЦ им. А.И. Бурназяна».
trophygen@mail.ru

Завьялов Александр Александрович

д.м.н., профессор, Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФГБУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Степанянц Николай Георгиевич

к.м.н., доцент, Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФГБУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;
заведующий онкологическим отделением
хирургических методов лечения
ФГБУ «ГНЦ РФ — ФМБЦ им. А.И. Бурназяна»

Панасенко Валерий Александрович

клинический ординатор, Медико-биологический
университет инноваций и непрерывного образования
ФГБУ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Аннотация. Примитивные нейроэктодермальные опухоли характеризуется низкой частотой распространения, высокой степенью злокачественности, быстрым прогрессированием, высокой частотой рецидивов и метастазирования. Нарушение развития, дифференцировки и миграции клеток нервного гребня являются причиной целого класса синдромов и приводят к онкогенезу в различных органах и тканях, преимущественно, у детей и подростков мужского пола. По данным Всемирной организации здравоохранения, периферический тип ПНЭО (пПНЭО), классическая саркома Юинга и вне-скелетная саркома Юинга составляют семейство опухолей саркомы Юинга. Эти опухоли определяются специфическими хромосомными аномалиями, в первую очередь транслокацией t(11,22) (q24,12) и связаны с 85 % опухолей и приводит к слиянию гена EWS-FLI-1. Фактическую распространенность ПНЭО трудно оценить из-за редкости опухоли и трудностях морфологической оценки. Большинство публикаций исследования ПНЭО представляют собой клинические описания единичных опухолей различной локализации и среди пациентов различных возрастных групп, а четкие диагностические критерии были установлены лишь недавно. Отличить эти виды опухолей можно на основании морфологического исследования и экспрессии нейронных маркеров. Стратегии комбинированного лечения, состоящие из хирургического вмешательства, химиотерапии и облучения, остаются противоречивыми, что определяет дальнейшие перспективы исследований.

Ключевые слова: саркома Юинга, онкогенез, биопсия, дети, подростки, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль.

Термин «примитивная нейроэктодермальная опухоль» (ПНЭО, primitive neuroectodermal tumour, PNET) первоначально применялся к новообразованиям, обнаруженным в разных анатомических органах. В настоящее время известно, что эта опухоль представляет собой широкий спектр новообразований с различными прогнозами, иммунохимическими особенностями и молекулярными изменениями. Следовательно, современное представление термина ПНЭО, выходит за рамки классификации нейроэктодермальных элементов в головном мозге.

Примитивные нейроэктодермальные опухоли представляют собой чрезвычайно редкий и высокоагрессивный тип злокачественной мелкоклеточной опухоли, происходящей из примитивных клеток нервного гребня [29]. Мигрирующие примитивные клетки нервного гребня — мультипотентные и мигрирующие клеточные популяции в развивающемся эмбрионе, способствующие формированию широкого спектра тканей. Эти клеточные популяции являются стволовыми и сохраняются во взрослом возрасте, что предопределяет их роль не только в регенерации тканей, но и в инициации рака [32].

Нарушение развития, дифференцировки и миграции клеток нервного гребня являются причиной целого класса синдромов, известных как нейрокрестопатии, и приводят к онкогенезу множественных злокачественных новообразований у детей, включая периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, черепно-лицевую остеосаркому, а также злокачественные новообразования у взрослых, такие как меланома [7].

ПНЭО относится к семейству сарком Юинга, в основном встречающийся у детей и подростков [8]. ПНЭО, как правило, встречаются в нейроэпителиальных клетках центральной нервной системы и периферических мезенхимальных тканях, что позволяет классифицировать их на центральный и периферический типы [19]. Центральный тип ПНЭО возникает из клеток-предшественников субэпендимального матрикса центральной нервной системы (ЦНС) или внешнего зернистого слоя мозжечка, пинеалоцитов и субэпендимальных клеток желудочков, встречается в основном в головном и спинном мозге. Периферический тип ПНЭО происходит из нервного гребня, расположенного вне ЦНС, является наиболее распространенной, чаще всего она возникает в грудной клетке, за ней поочередно (по распространенности) следуют таз, забрюшинное пространство, брюшная полость и шея [11; 30; 2]. Описаны также ПНЭО в околоушной железе [21]. Мочеполовая локализация этого семейства опухолей встречается очень редко [28; 4]. Известны также случаи ПНЭО в бронхах [18] и в органах пищеварительной системы [34; 26; 27; 22].

В 2016 году в связи с переходом классификации ВОЗ по центральной нервной системе (ЦНС) на более молекулярно ориентированную классификацию, термин ПНЭО был заменен на «эмбриональную опухоль с многослойными розетками, измененный C19mc или NOS», и в последней классификации 2021 года он был сокращен до «эмбриональной опухоли с многослойными розетками» [1]. Ранее термин ПНЭО также использовался как синоним саркомы Юинга, но в 2013 году он был удален из рубрикатора опухолей костей и мягких тканей. Экспрессия гена слияния EWS-FLI-1 в мезенхимальных стволовых клетках изменяет морфологию клеток, придавая им сходство с саркомой Юинга, и индуцирует экспрессию нейроэктодермальных маркеров [17].

Саркомы — редкая группа опухолей. В России ежегодно регистрируется около 10000 новых случаев, что составляет 1 % всех злокачественных новообразований. В 50 % случаев первичные злокачественные опухоли костей представлены остеосаркомой, далее следуют саркомы семейства Юинга. Остальные гистологические формы встречаются редко. Примерно 50 % костных сарком диагностируется в возрасте до 35 лет и гораздо чаще встречаются у детей и молодых людей во втором десятилетии жизни, когда их частота равна 3 случаям на 100000 населения. У лиц старше 30 лет заболеваемость составляет 0,2 случая на 100000 населения. Остеосаркома чаще всего возникает в период быстрого роста костей, и поэтому риск этой опухоли несколько больше у высоких подростков, особенно у мальчиков. Кроме того, повышенный риск остеосаркомы наблюдается при некоторых генетических аномалиях: у детей с наследственной ретинобластомой, синдромом Ли-Фраумени. Около 10 % заболевших — пожилые люди старше 60 лет; считается, что у них развитие опухоли может быть спровоцировано другими костными заболеваниями, возникшими к этому возрасту, или связано с перенесенным облучением. Мужчины болеют несколько чаще женщин. В России на протяжении многих лет заболеваемость сохраняется на уровне 2,13 и 1,83 случая на 100 000 населения среди мужчин и женщин соответственно [3].

Фактическую распространенность ПНЭО трудно оценить из-за редкости опухоли и трудностях морфологической оценки. Большинство публикаций исследования ПНЭО представляют собой клинические описания единичных опухолей различной локализации и среди пациентов различных возрастных групп, а четкие диагностические критерии были установлены лишь недавно. ПНЭО поражает все возрастные группы, особенно подростков и молодых взрослых, составляя 4 % детских и подростковых злокачественных новообразований [25], чаще у пациентов мужского пола. По уточненным данным, 3–9 % всех опухолей мягких тканей у детей и 19 % всех мягкотканых сарком [1]. Средний возраст, в котором выявляются ПНЭО, составляет от 1 до 36 лет.

В европейских странах и США частота их встречаемости составляет 2,4–3,4 случая в год на 1 миллион детей младше 15 лет, в Казахстане — 0,6–1,2 случаев на 1 млн детского населения [10; 1]. Низкая частота выявления опухоли препятствует разработке и внедрения обоснованных на фактических данных рекомендаций по лечению.

По данным Всемирной организации здравоохранения, периферический тип ПНЭО (пПНЭО), классическая саркома Юинга и внескелетная саркома Юинга составляют семейство опухолей саркомы Юинга. Эти опухоли определяются специфическими хромосомными аномалиями, в первую очередь транслокацией $t(11,22)(q24,12)$ и связаны с 85 % опухолей и приводит к слиянию гена EWS-FLI-1 [5; 17]. Саркома Юинга и пПНЭО представляют собой спектр нейроэктодермальной дифференцировки, варьирующий от наименее дифференцированной (саркома Юинга) до наиболее дифференцированной (пПНЭО) [9]. Отличить эти виды опухолей можно на основании морфологического исследования и экспрессии нейронных маркеров.

Гистологически пПНЭО состоят из маленьких, округлых, темно окрашенных клеток, обладающих гиперхромными ядрами, с высокой скоростью митоза [20]. Дифференциальный диагноз пПНЭО с другими опухолями (эмбриональная рабдомиосаркома, нейробластома или лимфома) проводится на основании обнаружения типичных розеток Гомера-Райта, указывающих на дифференцировку опухоли из нервной ткани [24]. Иммуногистохимическим специфическим маркером для верификации пПНЭО является экспрессия CD99, обнаруживаемая у 90–100 % пациентов [14]. Кроме того, иммуногистохимическими маркерами, указывающими на нейральную принадлежность опухоли, являются: нейроспецифическая энолаза, синаптофизин, хромогранин, нейрофиламент и S-100. Нейронный фенотип опухоли подтверждается электронной микроскопией биоптатов, при которой обнаруживаются нейросекреторные гранулы с микротрубочками и микрофиламентами. Окончательный морфологический диагноз пПНЭО выставляется при положительной экспрессии, по крайней мере, двух иммуногистохимических нейронных маркеров и / или при обнаружении розеток Гомера-Райта [23; 35].

Периферические ПНЭО, как правило, представляют собой большие образования мягких тканей со средним диаметром >5 см, что подтверждено обзорными исследованиями, в которых изучался размер первичной опухоли [16; 13]. Объем опухоли является важным прогностическим фактором: при небольших размерах опухоли (<100 мл) выживаемость пациентов около 80 %, а при опухолях большего размера (>100 мл) — 40 % [33;

31]. Прогноз пациентов с размером опухоли >10 см значительно хуже по сравнению с пациентами с размером опухоли <10 см (ОР = 3,65; 95 % ДИ 2,07–6,42; $P < 0,001$) [25].

При наличии ПНЭО в мягких тканях типична глубокая локализация опухоли в подкожной клетчатке или мышцах. Эта разновидность опухоли редко встречается как первичная опухоль в коже. В дерме ПНЭО не визуализируется или может быть перепутана морфологически с несколькими другими круглоклеточными кожно-специфическими опухолями. В этой ситуации ПНЭО необходимо отличать от других мелких круглоклеточных опухолей мягких тканей, которые могут иногда присутствовать в коже (таких как рабдомиосаркома и нейробластома), от лимфобластной лимфомы кожи, и от базалоидных или мелких круглоклеточных опухолей, обычно наблюдаемых в коже (таких как карциномы аппендицитного происхождения и карцинома клеток Меркеля) [12].

Благоприятными прогностическими факторами при саркоме Юинга являются: локализация опухоли (опухоль в дистальных отделах конечностей, как правило, имеют лучший прогноз по сравнению с пациентами с поражением в проксимальных отделах конечностей), одиночные легочные метастазы, одностороннее поражение парных органов. Развитие метастазов как в кости, так и в легкие, а также обширные опухоли определяют плохой прогноз. В исследованиях также было установлено, что размер опухоли является важным прогностическим фактором. В целом, данные показывают, что возраст менее 15 лет является еще одним клиническим прогностическим фактором. Клинические исследования показали, что у пациентов с минимальной жизнеспособной остаточной опухолью или вообще без нее после операции после неoadъювантной химиотерапии, по-видимому, был лучший результат, чем у пациентов с более значительным количеством жизнеспособной опухоли. Кроме того, неадекватный ответ на неoadъювантную химиотерапию связан с повышенным риском рецидива. Следует отметить, что транслокация EWSR1-ETS больше не рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор [15].

Таким образом, ПНЭО характеризуется низкой частотой распространения, высокой степенью злокачественности, быстрым прогрессированием, высокой частотой рецидивов и метастазирования с плохим прогнозом. Большой размер опухоли и метастазирование при первичном проявлении связаны с худшими исходами. Стратегии комбинированного лечения, состоящие из хирургического вмешательства, химиотерапии и облучения, остаются противоречивыми.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лучевая диагностика периферических примитивных нейроэктодермальных опухолей (PNET) у детей в условиях Научного центра педиатрии и детской хирургии (Алматы, Казахстан) / У.И. Ибрагимов, С.Ш. Саргелов, М.А. Енсепбаев, А.Ш. Тайнекова // Онкология и радиология Казахстана. — 2020. — № 4(58). — С. 36–40.
2. Подобед А.В. Клинические особенности и результаты хирургического лечения злокачественных нейрогенных опухолей средостения / А.В. Подобед // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2021. — Т. 10. — № 2. — С. 29–33.
3. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркомы, саркомы Юинга) рекомендации восточно-европейской группы по изучению сарком / А.А. Феденко, А.Ю. Бохан, В.А. Горбунова [и др.] // Злокачественные опухоли. — 2021. — Т. 11, № 352–1. — С. 264–276. — DOI 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-17
4. Саркома Юинга мочеточника: клинический случай / З.А. Юрмазов, Н.А. Лушникова, Е.А. Усынин [и др.] // Онкоурология. — 2022. — Т. 18. — № 2. — С. 206–210.
5. Субботина К.В. Исследование эффективности применения молекулярно-генетических тестов для диагностики сарком Юинга и примитивных нейроэктодермальных опухолей / К.В. Субботина // В книге: Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. Сборник материалов конгресса молодых ученых. — 2020. — С. 318–321.
6. An introduction to the WHO 5th edition 2022 classification of testicular tumours / D. M. Berney, I. Cree, V. Rao [et al] // Histopathology. — 2022. — №81(4). — P. 459–466. doi: 10.1111/his.14675.
7. Antigen MYCN Silencing by BGA002 Inhibits SCLC Progression Blocking mTOR Pathway and Overcomes Multidrug Resistance / S. Bortolotti, S. Angelucci, L. Montemurro [et al] // Cancers (Basel). — 2023. — №15(3). — P. 990. doi: 10.3390/cancers15030990.
8. Cervicomedullary primitive neuroectodermal tumor of the spine: Case report / B. Nery, L. C. T. Pereira, R. A. F. Costa [et al] // Surg Neurol Int. — 2018. — № 9. — P. 241. 10.4103/sni.sni_41_18
9. Choi J.H. The Recent Advances in Molecular Diagnosis of Soft Tissue Tumors / J.H. Choi, J.Y. Ro, // Int. J. Mol. Sci. — 2023, 24, 5934. doi:10.3390/ijms24065934
10. Comorbidities rather than older age define outcome in adult patients with tumors of the Ewing sarcoma family / J. K. Striefeler, M. Schmiester, F. Brandes [et al] // Cancer Med. — 2022. — № 11(17). — P. 3213–3225. doi: 10.1002/cam4.4688
11. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskeletal vs skeletal Ewing sarcoma: an SEER database analysis of 3,178 cases / S. Jiang, G. Wang, J. Chen. [et al] // Cancer Manag Res. — 2018. — №10. — P. 6227–6236.
12. Congenital Cutaneous Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor (pPNET) of Scalp: Youngest Case So Far / P. Kumar, S. S. Panda, S. Singh, Y.K. Sarin // J Indian Assoc Pediatr Surg. — 2021. — №26(1). — P. 60–62. doi: 10.4103/jiaps.JIAPS_68_20.
13. CT and MRI features in 22 cases of primary malignant thymic germ cell tumours / Y.C. Hu, S.Z. Wang, G. Xiao [et al] // Clin Radiol. — 2022. — № 77(5). — P. 390–398. doi: 10.1016/j.crad.2022.01.047
14. Design, synthesis and biological evaluation of Nucleosidic CD99 inhibitors that selectively reduce Ewing sarcoma viability / K. Balaraman, E. Deniz, E. Nelson [et al] // Eur J Med Chem. — 2023. — May 5;251:115244. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115244.
15. Durer S, Shaikh H. Ewing Sarcoma. [Updated 2022 Mar 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559183/>
16. Endolymphatic sac tumour: exploring the role of CT and MRI features in the diagnosis of 22 cases / Y. Geng, X. Gu, M. Lin [et al] // Clin Radiol. — 2022. — №77(8). — P. 592–598. doi: 10.1016/j.crad.2022.04.010
17. Ewing's Sarcoma of the Breast in a Young Woman: A Case Report and Review of the Literature / S. Papi, F. Combi, S. Segattini [et al] // Front Oncol. — 2022. — Jul 12;12:915844. doi: 10.3389/fonc.2022.915844.
18. Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumors in Bronchus / J. Chen, T. Yuan, X. Liu [et al] // Am J Med Sci. — 2019. — №357(1). — P. 75–80. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.009
19. Giant primitive neuroectodermal pelvic tumour: a case report and literature review / Y.W. Zhang, W.H. Xia, W.C. Gao [et al] // J Int Med Res. — 2020 Jun;48(6):300060520906747. doi: 10.1177/0300060520906747.
20. Immunophenotypic Characterization of Germ Cell Tumor-Derived Primitive Neuroectodermal Tumors: Evidence for Frequent Neuronal and/or Glial Differentiation / M.J. Magers, C.M. Perrino, T.M. Ulbright, M.T. Idrees // Arch Pathol Lab Med. — 2021. — № 145(8). — P. 953–959. doi: 10.5858/arpa.2020-0352-0A
21. Kalantari M. Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor (pPNET) of the Parotid: Report of a Rare Case / M. Kalantari, P. Deyhimi, P. Kalantari // Arch Iran Med. — 2015. — №18(12). — P. 858–860.
22. Khalid H. Esophageal extraskeletal neoplasm Ewing's sarcoma: Case report / H. Khalid, N. Hussain, R. Shamshad // Int J Surg Case Rep. — 2022. — Aug;97:107399. doi: 10.1016/j.ijscr.2022.107399
23. Novel prognostic biomarkers, METTL14 and YTHDF2, associated with RNA methylation in Ewing's sarcoma / J. Jiang, Q. Fan, H. Qu [et al] // Sci Rep. — 2022. — №12(1). — P. 7041. doi: 10.1038/s41598-022-06744-0.
24. Peripheral primitive neuroectodermal tumor: a case report / A. Keka-Sylaj, A. Ramosaj, A. Baloku [et al] // J Med Case Rep. — 2022. — №16(1). — P. 128. doi: 10.1186/s13256-022-03354-2.
25. Peripheral primitive neuroectodermal tumors: A retrospective analysis of 89 cases and literature review / L. Gao, Y. Zhu, X. Shi [et al] // Oncol Lett. — 2019. — №18(6). — P. 6885–6890. doi: 10.3892/ol.2019.11011.
26. Primary Intra-abdominal Ewing's Sarcoma in Adults: A Multimodality Imaging Spectrum / S. Revannagowda, K. Gangadhar, G. Akaike, M. Dighe // Curr Probl Diagn Radiol. — 2020. — № 49(2). — P. 133–139. doi: 10.1067/j.cpradiol.2018.12.009

27. Primitive neuroectodermal tumor of the pancreas / T.G. Achufusi, R. Sohal, E. Zamora [et al] // Proc (Bayl Univ Med Cent). — 2020. — №34(1). — P. 144–145. doi: 10.1080/08998280.2020.1826760.
28. Primitive neuroectodermal tumor/Ewing's sarcoma in adult uro-oncology: A case series from a developing country / R. Mohsin, A. Hashmi, M. Mubarak // Urol Ann. — 2011. — №3(2). — P. 103–107. doi: 10.4103/0974-7796.82180
29. Primitive neuroectodermal tumors: a clinical and radiological analysis of six cases / J. Liu, Y.L. Zhao, S.Q. Song [et al] // Quant Imaging Med Surg. — 2019. — № 9(4). — P. 722–729. doi: 10.21037/qims.2019.03.16.
30. Rahbar M. Peripheral primitive neuroectodermal tumor associated with paraneoplastic Cushing's syndrome: The rare case / M. Rahbar, M. Rahbar, G. Bahoush // Ann Med Surg (Lond). — 2018. — №37. — P. 21–24. 10.1016/j.amsu.2018.11.018
31. Tan J. Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor (ES/PNET) of the bladder in an adolescent: a case description / J. Tan, J. Liang, L. Lu // Quant Imaging Med Surg. — 2023. — №13(4). — P. 2758–2762. doi: 10.21037/qims-22-867.
32. Tang W. Neural crest lineage analysis: from past to future trajectory / W. Tang, M.E. Bronner // Development. — 2020. — №147(20):dev193193.
33. The Diagnosis and Treatment of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children and Adolescents / K. Zarghooni, G. Bratke, P. Landgraf [et al] // Dtsch Arztebl Int. — 2023. — 16;(Forthcoming):arztebl.m2023.0079. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0079
34. Yagnik V.D. Extraskelatal Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor of the small bowel presenting with gastrointestinal perforation / V. D. Yagnik, S. Dawka // Clin Exp Gastroenterol. — 2019. — №25(12). — P. 279–285. doi: 10.2147/CEG.S203697.
35. ZEB1 как дополнительный предиктор опухолевой прогрессии при саркоме Юинга. Результаты морфологического исследования на популяции детского и подросткового возраста / О.И. Кит, Д.Ю. Юрченко, Е.П. Ульянова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2020. — Т. 7. — № 3. — С. 39–46.

© Трофименко Юрий Геннадьевич (trophygen@mail.ru); Завьялов Александр Александрович; Степаняц Николай Георгиевич;
Панасенко Валерий Александрович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»