

Для цитирования: *Васильев Н.В., Полетаева С.В., Табакаев С.А., Тюкалов Ю.И., Перельмутер В.М.* Саркома Юинга: особенности лимфогенного метастазирования и факторы прогноза. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(5): 29–37. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-29-37.

For citation: *Vasilyev N.V., Poletaeva S.V., Tabakaev S.A., Tyukalov Yu.I., Perelmuter V.M.* Ewing sarcoma: features of lymphogenous metastasis and prognostic factors. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(5): 29–37. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-29-37.

САРКОМА ЮИНГА: ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Н.В. Васильев¹, С.В. Полетаева², С.А. Табакаев¹,
Ю.И. Тюкалов¹, В.М. Перельмутер¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: nv-vasilev@mail.ru¹

Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара, Россия²

Россия, г. Самара, 443031, ул. Солнечная, 5²

Аннотация

Актуальность. Лимфогенное метастазирование при саркоме Юинга – редкое и малоизученное явление, возникновение которого свидетельствует об агрессивном течении и неблагоприятном прогнозе заболевания. В настоящее время не изучен механизм развития лимфогенного метастазирования и не описаны факторы риска возникновения лимфогенных метастазов при саркоме Юинга. **Целью исследования** явилось изучение особенностей опухоли, обладающих прогностическими критериями в отношении развития лимфогенных метастазов, и построение на их основе математической модели, позволяющей оценить риск появления метастазов в лимфатических узлах при саркоме Юинга. **Материал и методы.** Были исследованы клинические характеристики опухоли у 88 пациентов с саркомой Юинга: с наличием лимфогенных метастазов (n=8) и без лимфогенных метастазов (n=80). Установлено, что первичная опухоль во всех случаях саркомы Юинга с лимфогенными метастазами имела экстракостеальное происхождение. Изучены морфологические и иммуногистохимические признаки опухоли у 31 пациента с саркомой Юинга: с лимфогенными метастазами (n=8) и без лимфогенных метастазов (n=23). **Результаты.** Статистический анализ и сравнительная оценка характеристик иммунофенотипа и гистологического строения опухоли в двух исследуемых группах показал достоверные различия, касающиеся нескольких из них: структуры «nuclear crowding» (скученность ядер), очаговых геморрагий, ядерной нормохромазии и положительной экспрессии опухолевыми клетками цитокератинов. Вышеперечисленные признаки (кроме ядерной нормохромазии) явились основой для построения с помощью метода логистической регрессии математической модели, способной прогнозировать риск возникновения лимфогенных метастазов при саркоме Юинга. **Выводы.** Обнаруженную связь с лимфогенным метастазированием экспрессии цитокератинов можно рассматривать как косвенное подтверждение патогенетического значения мезенхимально-эпителиального перехода в механизме лимфогенного метастазирования.

Ключевые слова: саркома Юинга, лимфогенное метастазирование, клинические признаки, гистологические характеристики, иммунофенотип, факторы прогноза, математическая модель для прогнозирования.

EWING SARCOMA: FEATURES OF LYMPHOGENOUS METASTASIS AND PROGNOSTIC FACTORS

N.V. Vasilyev¹, S.V. Poletaeva², S.A. Tabakaev¹, Yu.I. Tyukalov¹, V.M. Perelmuter¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: nv-vasilev@mail.ru¹

Samara Regional Clinical Cancer Center, Samara, Russia²

50, Solnechnaya Street, 443031-Samara, Russia²

Abstract

Background. Lymphogenous metastasis in Ewing sarcoma is a relatively rare and poorly studied event associated with aggressive clinical course and poor prognosis. Until now, no risk factors for lymphogenous metastasis in patients with Ewing sarcoma are reported. **The purpose of the study** was to evaluate tumor characteristics as predictors for lymphogenous metastasis and to create a mathematical model for assessing the risk of developing lymph node metastases in patients with Ewing sarcoma. **Material and Methods.** Clinical characteristics of the tumor were studied in 88 patients with Ewing sarcoma: in 8 patients with lymphogenous metastasis and in 80 patients having no lymphogenous metastasis. The primary tumor in all patients with lymphogenous metastasis was found to have an extraskeletal origin. Morphological and immunohistochemical characteristics of the tumor were studied in 31 patients with Ewing sarcoma: in 8 patients with lymphogenous metastasis and in 23 patients without lymphogenous metastasis. **Results.** Statistical analysis and comparative evaluation of the characteristics of the immunophenotype and histological pattern of the tumor in the two studied groups showed significant differences regarding several of them: the structure of nuclear crowding (fusion of nuclei), focal hemorrhages, nuclear normochromasia, and positive expression of cytokeratins by tumor cells. The above signs (except for nuclear normochromasia) were the basis for creating a mathematical model capable of predicting the risk of lymphogenous metastases in Ewing sarcoma. **Conclusion.** The revealed association with lymphogenous metastasis of cytokeratin expression can be considered as indirect confirmation of the pathogenetic significance of the mesenchymal-epithelial transition in the mechanism of lymphogenous metastasis.

Key words: Ewing sarcoma, lymphogenous metastasis, clinical characteristics, immunophenotype, prognostic factors, mathematical model.

Саркома Юинга – опухоль мелкокруглоклеточного типа, с признаками нейроэктодермальной дифференцировки, с транслокацией t(11; 22)(q24; q12) [1, 2]. Среди костных сарком по встречаемости саркома Юинга занимает вторую позицию после остеосаркомы, составляя 8,64 %. Пик заболеваемости приходится на возраст от 10 до 20 лет (до 90 %), с незначительным преобладанием среди мужчин, с преимущественной локализацией в длинных трубчатых костях и костях таза [1–4].

Широко употребляемый в настоящее время термин «опухоль семейства саркомы Юинга» отражает нозологическое многообразие опухоли и включает, согласно классификации A. Pinto et al. (2011), 8 субтипов: классический (типичный), атипичный (крупноклеточный), периферический PNET (rPNET), адамантинома-подобный, веретеноклеточная саркома-подобный, склерозирующий, сосудисто-подобный и опухоль Ашкина [5]. Кроме того, существуют первичные экстраклеточные формы саркомы Юинга, которые в общей структуре опухолей мягких тканей составляют 1,1 % [6]. Субтипы саркомы Юинга имеют особенности, касающиеся морфологии, иммунофенотипа, клинического поведения, эффективности лечения и прогноза [5, 7]. В классификации опухолей мягких тканей и кости (ВОЗ, 2013) выделяют классический вариант, атипичный (крупноклеточный) и периферический PNET (rPNET), при этом не субординируя их в аспекте тяжести прогноза [1]. Наиболее «актуальными» вариантами саркомы Юинга в силу высокой встречаемости и биологической агрессивности являются классическая саркома Юинга и rPNET [1, 8–10]. Морфологически саркома Юинга требует дифференциальной диагностики с лимфомой, нейробластомой, ме-

зэнхимальной хондросаркомой, мелкоклеточной остеосаркомой, десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью, низкодифференцированным субтипом синовиальной саркомы, мелкоклеточным вариантом злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов [1, 2].

Агрессивное поведение саркомы Юинга обусловлено, в первую очередь, ее выраженным общим метастатическим потенциалом, проявляющимся следующими характеристиками: высокой частотой метастазирования – в 20–25 %, а также ранним и, зачастую, множественным характером метастатического поражения – в 30–35 % случаев [3, 11–13]. Среди разных типов метастазирования – гематогенного, лимфогенного, skip-метастазирования, – свойственных саркоме Юинга, несколько особняком стоит лимфогенное метастазирование, имеющее существенное значение в клинической картине и исходе заболевания [3, 14]. Наличие лимфогенных метастазов является неблагоприятным прогностическим признаком при саркомах любого гистотипа, кроме того, это обстоятельство позволяет квалифицировать опухолевый процесс как IV стадию [15]. При саркоме Юинга пятилетняя выживаемость у пациентов с лимфогенными метастазами существенно уступает таковой при отсутствии поражения лимфоузлов, составляя 45,9 % и 60,3 % соответственно [14].

Частота лимфогенного метастазирования при скелетной саркоме Юинга наблюдается у 4–6,3 % больных [14, 16, 17]. Однако при экстраклеточной форме саркомы Юинга данный показатель значительно выше, варьируя, по данным различных авторов, в широком диапазоне от 7,22 и 10–20 % до 22,8 и 75,9 % случаев [13, 14, 18–20]. На частоту лимфогенных метастазов при саркоме Юинга прин-

ципально влияют такие характеристики, как локализация первичной опухоли и субтип [14, 21, 22]. Лимфогенные метастазы наблюдаются чаще при «центральной» локализации (туловище, область головы и шеи), чем при расположении опухоли в конечностях, – 71,1 % и 59,6 % [14]. Исследование М.А. Applebaum et al. [14], базирующееся на 1452 наблюдениях, демонстрирует разительное отличие частоты лимфогенного метастазирования при классической саркоме Юинга (21,6 %) и рPNET (49,5 %). При опухолях Аскина, по данным Y. Tan et al. [21] и K. Zhang et al. [22], отмечаются более низкие показатели частоты лимфогенного метастазирования – 8,3 % и 9 % соответственно.

Среди факторов прогноза саркомы Юинга чаще фигурируют расположение опухоли («центральная» локализация) и ее размер (≥ 8 см), экстраклеточная форма, неудаленная первичная опухоль, повышенный уровень лактатдегидрогеназы крови (>450 Ед/л), низкая степень терапевтического патоморфоза (≤ 10 % жизнеспособной ткани опухоли) [2–5, 11]. Однако, по мнению ряда авторов, наиболее информативным прогностическим фактором является наличие метастазов [3, 4, 23]. Кроме того, большое значение придается локализации органа-мишени. Например, при метастазах в кости прогноз заболевания менее благоприятный, чем при метастатическом поражении легких [5, 23].

Цель исследования – выявить морфологические критерии, позволяющие дать оценку риска развития лимфогенных метастазов при саркоме Юинга.

Материал и методы

Изучены истории болезни и морфологические препараты 88 пациентов с саркомой Юинга, проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2006 по 2016 г. Опухоли были стадированы в соответствии с международной классификацией TNM [1]. На предоперационном этапе с целью оценки распространенности процесса проводились ультразвуковое исследование, компьютерная томография зоны интереса.

В исследовании изучались биопсийный и операционный материал. Последний был представлен комплексом тканей, включающим первичную опухоль, и, в зависимости от результатов клинико-инструментального обследования, окружающими его тканями и удаленными регионарными лимфатическими узлами. Операционный материал фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина не менее 12 ч и не более 24 ч. Материал подлежал морфологическому исследованию по микропрепаратам, окрашенным гематоксилином и эозином с помощью светового микроскопа «Axio. A1» фирмы «Karl Zeiss» (Германия) [24]. Определение критерия G осуществлялось по схеме FNCLCC (M. Trojani et al., 1984) в модификации L. Guillou et al. (1997) [1].

Иммуногистохимическое исследование выполняли с использованием моноклональных антител к следующим антигенам: S-100 (поликлональное, Dako), Desmin (clone DE-R-11, Novocastra), SMA (clone 1A4, Dako), Vimentin (clone V9, Novocastra), MyoD1 (clone 5.8A, Dako), GFAP (clone GA5, Novocastra), NSE (clone BBS/NC/IV-H14, Dako), Calretinin (поликлональное, BioGenex), Cytokeratin AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako), EMA (clone GP1.4, Novocastra), CD34 (clone QBEnd 10, Dako), CD56 (clone CD564, Novocastra), CD57 (clone NK-1, Novocastra), CD99 (Ewing's Sarcoma Marker) (clone 12E7, Dako), Fli-1 (MRQ-1), CD45 CLA, PAX5.

Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике. Срезы депарафинировали в трех порциях спирта (96°), промывали 5 мин в дистиллированной воде. Затем их помещали в пластиковый держатель и погружали в 0,01 М цитратный буфер pH=6,0. Демаскировку антигенов осуществляли с помощью аппарата «PT Link», «Dako» в буфере с высоким pH. После демаскировки контейнеры со стеклами оставляли остывать 20 мин при комнатной температуре. Далее их промывали в двух порциях фосфатного буфера по 5 мин, наносили блокирующий реагент (Peroxidase blocking reagent, «Dako») на 10 мин. После этого стекла со срезами промывали по 5 мин в дистиллированной воде и фосфатном буфере. Следующим этапом наносили первичные антитела и инкубировали срезы при температуре 25 °C в течение 1 ч. По окончании инкубации срезы промывали в 2 порциях фосфатного буфера и наносили биотинилированные антитела на 10 мин. Затем промывали в фосфатном буфере и наносили на срезы стрептавидинбиотиновый комплекс на 10 мин. Далее срезы отмывали трис-буфером и добавляли раствор ДАБ (диаминобензидин, «Dako»). С диаминбензидином инкубировали срезы 10 мин. Использовали систему визуализации LSAB System – HRP («Dako»). В последующем срезы докрашивались гематоксилином в течение 6 сек. Окрашенные срезы помещались в водопроводную воду на 10 мин. Подготовленные стекла со срезами проводились по спиртам (96°) в 3 порциях по 5 мин. Затем срезы проводили по толуолу в 3 порциях по 5 мин. И на финальном этапе срезы заключались в канадский бальзам [25].

Для непараметрических показателей определяли медиану, 25 % и 75 % квартили. Статистическую значимость межгрупповых различий выявляли по критериям Манна – Уитни. Для оценки частот в сравнимых группах использован критерий χ^2 Фишера. Для построения прогностической модели использовался метод логистической регрессии. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с применением пакета стандартных программ Statistica for Windows (V.8.0).

Результаты и обсуждение

Из 88 пациентов с саркомой Юинга, включенных в исследование, 28 (31,8 %) женщин и 60 (68,2 %) мужчин. В среднем возраст женщин составил 39 лет (24,5–55,5), мужчин – 29 лет (21,5–50). Распределение больных по стадии процесса в соответствии с международной классификацией TNM представлено в табл. 1.

У 23 (26,1 %) пациентов с верифицированным диагнозом саркома Юинга были выявлены множественные гематогенные метастазы, с преимущественным поражением легких, больные направлены по месту жительства для паллиативной химиотерапии или симптоматического лечения по показаниям. Хирургическое лечение в объеме сегментарной резекции выполнено 33 (37,5 %) больным. Лучевая терапия по радикальной программе проведена 32 (36,4 %) пациентам, в последующем всем проводилось 3–6 курсов адьювантной химиотерапии. Предоперационную химиотерапию в количестве 2–4 курсов получили 65 (73,9 %) пациентов. Химиотерапия проводилась по схемам: iE – Ифосфамид в дозе 1800 мг/м², внутривенно, в 1–5-й дни + Месна по схеме и Этопозид в дозе

100 мг/м², внутривенно, в 1–5-й дни или Циклофосфан в дозе 1200 мг/м², внутривенно, в 1-й день + Доксорубин в дозе 75 мг/м², внутривенно, в 1-й день + Винкристин в дозе 2 мг, внутривенно, в 1-й день.

Все пациенты в зависимости от состояния лимфатического аппарата были распределены на 2 группы: 1-я группа – 8 (9,1 %) больных с лимфогенными метастазами (ЛМ), выявленными при исследовании операционного материала; 2-я группа – 80 (90,9 %) пациентов без метастазов в лимфоузлы. Средний возраст пациентов с лимфогенными метастазами составил 44,5 года (22–51,5); без лимфогенных метастазов – 32,5 года (22–51,5) ($p>0,05$). Оценка распределения больных в зависимости от пола не выявила значимых межгрупповых различий, в обеих группах преобладали пациенты мужского пола ($p>0,05$) (табл. 2).

Оценка клинических параметров в группах, касающаяся половой принадлежности, возраста, проксимального (туловище, область головы и шеи, проксимальные отделы конечностей) или дистального расположения (дистальные отделы конечностей) первичной опухоли выявила значи-

Таблица 1

Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от распространенности по классификации TNM

Стадия опухоли	Пациенты без ЛМ (n=80)	Пациенты с ЛМ (n=8)	p-Value
T1N0M0	10 (12,5 %)	0 (0 %)	0,28
T2N0M0	47 (58,8 %)	0 (0 %)	0,002
T1N1M0	0 (0 %)	2 (25 %)	0,000
T2N1M0	0 (0 %)	6 (75 %)	0,000
T1N0M1	0 (0 %)	0 (0 %)	1,0
T2N0M1	23 (28,7 %)	0 (0 %)	0,08

Таблица 2

Клиническая характеристика больных в сравниваемых группах

Параметер	Саркома Юинга без ЛМ (n=80)	Саркома Юинга с ЛМ (n=8)	p-Value
Пол			
Жен	27 (33,8 %)	1 (12,5 %)	0,23
Муж	53 (66,3 %)	7 (87,5 %)	
Анатомическая зона			
Область головы и шеи	19 (23,8 %)	2 (25 %)	0,89
Туловище	35 (43,7 %)	4 (50 %)	
Конечности	26 (32,5 %)	2 (25 %)	
Расположение опухоли			
Проксимальное	59 (73,8 %)	6 (75 %)	0,95
Дистальное	21 (26,2 %)	2 (25 %)	
Тип ткани			
Скелетный	35 (43,8 %)	0 (0 %)	0,02
Экстраскелетный	45 (56,2 %)	8 (100 %)	

мые различия, касающиеся скелетного и экстра-скелетного происхождения первичной опухоли – у больных с ЛМ во всех случаях наблюдалась экстраклетная локализация (табл. 2).

Для сравнительного анализа гистологических и иммуногистохимических характеристик исследовались 23 случая без ЛМ и 8 случаев с лимфогенными метастазами, что обусловлено единообразием лечебной тактики у данных пациентов. При межгрупповом сравнении гистологических характеристик были выявлены значимые различия (табл. 3). В 1-й группе чаще встречались клеточные структуры типа «nuclear crowding» (скученность ядер), этот феномен представляет собой небольшой участок ткани с высокой клеточной плотностью, с тесно расположенными, «накладывающимися» друг на друга клетками, создающими впечатление «скученности» ядер [26, 27]. По мнению M.V.C. De Silva et al. [26], структуры «nuclear crowding» являются составной частью недифференцированного компонента ткани синовиальной саркомы, наличие которого является гистологическим критерием неблагоприятного прогноза. По данным С. Fisher et al. [27], наличие структур «nuclear crowding» в солитарной фиброзной опухоли является одним из признаков ее злокачественности. Относительно

прогноза лимфогенного метастазирования саркомы Юинга значение «nuclear crowding» в литературе не описано.

Также при саркоме Юинга с ЛМ чаще выявлялись очаговые геморрагии. Наличие спонтанных очаговых геморрагий в саркоматозной ткани, как правило, свидетельствует о выраженной катаплазии опухоли и довольно часто – о высоком значении критерия G [1, 2]. Данные о прогностической значимости очаговых геморрагий при саркоме Юинга в доступной литературе отсутствуют. В клеточных элементах саркомы Юинга с ЛМ реже встречалась ядерная нормохроматия по сравнению с саркомой Юинга без лимфогенных метастазов ($p < 0,05$) (табл. 3).

Сравнительный анализ иммуногистохимических параметров показал, что в 1-й группе чаще обнаруживалась экспрессия цитокератинов ($p < 0,05$) (табл. 4). Явление эпителиальной дифференцировки саркомы Юинга широко освещено в литературе, оно может проявляться морфологически, иммунофенотипически или ультраструктурно. Эпителиальная дифференцировка, проявляющаяся морфологически, достаточно редка. Описаны единичные случаи саркомы Юинга с гистологическими характеристиками эпителиальной ткани, в

Таблица 3

Гистологические параметры опухоли в сравниваемых группах

Параметры опухоли	Саркома Юинга без ЛМ (n=23)	Саркома Юинга с ЛМ (n=8)	p-Value
Критерий G			
G1	1 (4,4 %)	0 (0 %)	0,36
G2	7 (30,4 %)	4 (50 %)	
G3	15 (65,2 %)	4 (50 %)	
Митотический индекс			
04/10	10 (43,5 %)	4 (50 %)	0,75
5–9/10	0 (0 %)	0 (0 %)	
>9/10	13 (56,5 %)	4 (50 %)	
Очаговые геморрагии	5 (21,7 %)	5 (62,5 %)	0,03
Ядерная хроматия			
Гипохроматия	0 (0 %)	2 (25 %)	0,03
Нормохроматия	17 (73,9 %)	3 (37,5 %)	
Гиперхроматия	6 (26,1 %)	3 (37,5 %)	
«Crowding» (скученность ядер, %)	1 (4,4 %)	4 (50 %)	0,005
Клеточный тип			
Эпителиоидный	4 (17,4 %)	1 (12,5 %)	0,43
Веретеновидный	5 (21,7 %)	0 (0 %)	
Плеоморфный	1 (4,4 %)	1 (12,5 %)	
Мелкоокруглый	13 (56,5 %)	6 (75 %)	0,79
Розетка	4 (17,4 %)	1 (12,5 %)	
Псевдорозетка	13 (56,5 %)	6 (75 %)	

Иммуногистохимические параметры и пролиферативная активность опухоли в сравниваемых группах

Параметры опухоли	Саркома Юинга без ЛМ (n=23)	Саркома Юинга с ЛМ (n=8)	p-Value
S100	7 (30,4 %)	2 (25 %)	0,78
Цитокератины	1 (4,3 %)	3 (37,5 %)	0,02
Пролиферативный индекс			
<5 %	2 (8,7 %)	0 (0 %)	0,48
6–20 %	8 (34,8 %)	2 (25 %)	
>20 %	13 (56,5 %)	6 (75 %)	

частности, отмечено наличие фокальной кератинизации и образование роговых жемчужин [10, 28]. В ряде работ описаны ультраструктурные «эпителиальные» признаки, обнаруженные в ткани опухоли при электронно-микроскопическом исследовании [28–31]. Между тем, согласно данным литературы, эпителиальная дифференцировка в ткани саркомы Юинга чаще реализуется иммунофенотипически. Об этом свидетельствует ряд крупных исследований, в частности работа I. Machado et al. [10], насчитывающая 415 наблюдений, посвященных оценке экспрессии цитокератинов клетками опухоли. Данные литературы свидетельствуют о широком диапазоне частоты случаев саркомы Юинга с положительной экспрессией цитокератинов – от 18 до 46 % [5, 10, 28, 30–34]. Сведений о связи «эпителиального» иммунофенотипа саркомы Юинга с лимфогенным метастазированием в литературе не представлено. Однако данную взаимосвязь возможно объяснить гипотезой В.М. Перельмутера и В.Н. Манских о ключевой роли мезенхимально-эпителиального перехода в реализации лимфогенного пути метастазирования сарком, в частности саркомы Юинга. Согласно ей, саркомы, характеризующиеся эпителиоидной морфологией или экспрессией эпителиальных маркеров (цитокератинов

и/или эпителиального мембранного антигена), проявляют предрасположенность к метастазированию в лимфатические узлы [15].

Представляя обобщенную характеристику пациентов с ЛМ, необходимо отметить следующее: в половине случаев первичная опухоль локализовалась на туловище, и во всех наблюдениях она имела экстракостальное происхождение. Метастазирующие опухоли были представлены двумя субтипами: классической саркомой Юинга в 7 (87,5 %) наблюдениях (рис. 1), и в одном – атипичным (крупноклеточным) субтипом (рис. 2). Во всех случаях имелось метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, диаметр которых варьировал от 4 до 14 мм. Множественное поражение лимфатических узлов (от 2 до 7 лимфоузлов) отмечено в 4 наблюдениях, солитарное метастатическое поражение (по одному лимфоузлу) – в 4 случаях. В зависимости от объема лимфоузла, замещенного тканью метастаза, ЛМ были подразделены на тотальные, субтотальные, фокальные. Тотальные лимфогенные метастазы (замещенная площадь – 75–100 %) составили 78,9 % (15 из 19 лимфатических узлов); субтотальные (замещенная площадь – 50–75 %) – 5,3 % (1/19); фокальные ЛМ (рис. 3) (замещенная площадь лимфоузла – <50 %) –

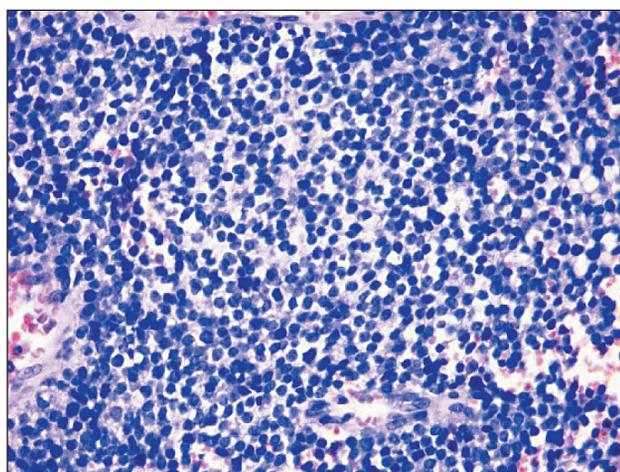


Рис. 1. Микрофото. Саркома Юинга, классический субтип. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

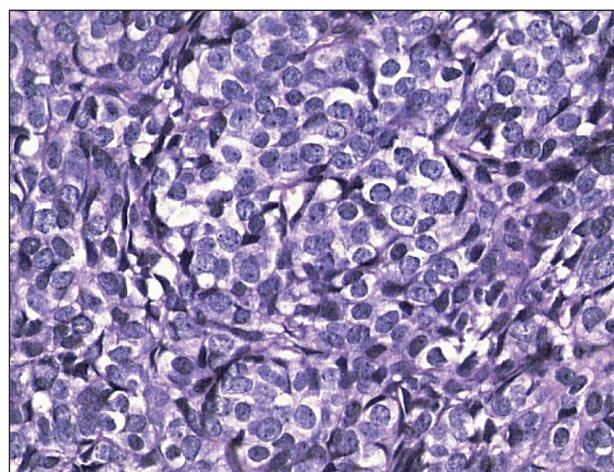


Рис. 2. Микрофото. Саркома Юинга, атипичный (крупноклеточный) субтип. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

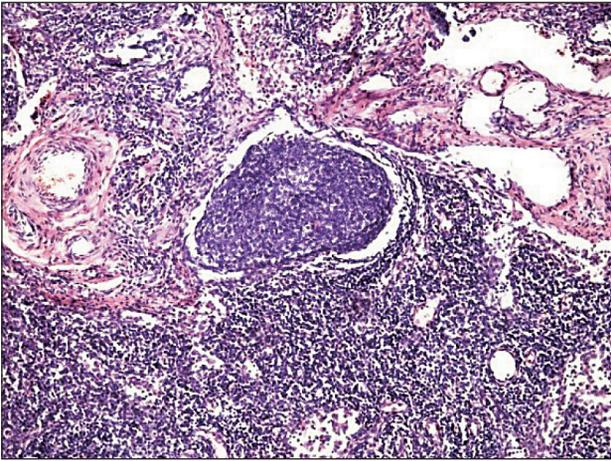


Рис. 3. Микрофото. Фокальный метастаз саркомы Юинга в лимфоузле. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

15,8 % (3/19). В одном пораженном лимфоузле (5,3 %) выявлены опухолевые эмболы в сосудах перинодальной клетчатки. Распространение метастаза на капсулу и перинодальную клетчатку наблюдалось в 63,2 % (12/19) случаях.

При использовании метода логистической регрессии была построена прогностическая модель, в которую вошли два гистологических (структура «crowding», очаговые геморрагии) и один иммуногистохимический признак (положительная реакция цитокератинов).

Вероятность риска лимфогенного метастазирования при саркоме Юинга оценивается по формуле

$$Y = -15 + 4X_1 + 2,6X_2 + 4,1X_3,$$

где Y – значение уравнения регрессии;

(-15) – значение коэффициента регрессии свободного члена;

X_1 – очаговые геморрагии;

(4) – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_2 – «nuclear crowding» (скученность ядер);

(2,6) – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_3 – экспрессия цитокератинов (1 – негативная экспрессия всех цитокератинов, 2 – позитивная экспрессия хотя бы одного из 11 цитокератинов);

(4,1) – значение коэффициента регрессии этого признака.

Вероятность риска лимфогенного метастазирования при саркоме Юинга определяется по формуле

$$P = e^Y / (1 + e^Y),$$

где P – значение вероятности развития лимфогенного метастазирования;

Y – значение уравнения регрессии;

e – математическая константа, равная 2,72.

Степень достоверности модели: $\chi^2 = 20,6$, $p = 0,0000$.

Оптимальный порог отсечения равен 0,35. Специфичность – 91 %, чувствительность – 78 %.

При вероятности $p \geq 35$ % прогнозируют высокий риск лимфогенного метастазирования, при $p < 35$ % – низкий риск лимфогенного метастазирования.

Заключение

Полученные результаты указывают на частоту развития лимфогенных метастазов при саркоме Юинга, равную 9,1 %, что сопоставимо с литературными данными. Наблюдался высокий риск лимфогенного метастазирования при экстраклеточной локализации опухоли. На основании использования метода логистической регрессии построена математическая модель, позволяющая прогнозировать риск лимфогенного метастазирования. В модель вошли параметры: «nuclear crowding», очаговые геморрагии, положительная реакция цитокератинов. Следует подчеркнуть обнаруженную нами связь с лимфогенным метастазированием экспрессии цитокератинов. Этот факт можно рассматривать как косвенное подтверждение патогенетического значения мезенхимально-эпителиального перехода в механизме лимфогенного метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC: Lyon, 2013. 468 p.
2. Unni K.K., Inwards C.Y. Dahlin's bone tumors: General aspects and data on 10,165 cases. 6th ed. 2010. P. 402.
3. Sahin K., Bayram S., Salduz A. Calcaneal Ewing's Sarcoma With Skip Metastases to Tarsals and Lymph Node Involvement: A Case Report. J Foot Ankle Surg. 2018 Jan Feb; 57(1): 162–166. doi: 10.1053/j.jfas.2017.07.002.
4. Vázquez A.C., Flores P.G., Chilla Á.H. Involvement of Mediastinal Lymph Nodes by Ewing's Sarcoma. Arch Bronconeumol. 2017 Apr; 53(4): 215–216. doi: 10.1016/j.arbres.2016.08.003.
5. Pinto A., Dickman P., Parham D. Pathobiologic Markers of the Ewing Sarcoma Family of Tumors: State of the Art and Prediction of Behaviour. Sarcoma. 2011; 2011: 856190. doi: 10.1155/2011/856190.
6. Devi A. Extraskelletal Ewings sarcoma of the paravertebral region with lymph node metastasis. University Journal of Pre and Para Clinical Sciences. 2016. 2(5): 1–5. doi: 10.1016/j.canlet.2006.12.009.

7. Applebaum M.A., Worch J., Matthay K.K., Goldsby R., Neuhaus J., West D.C., DuBois S.G. Clinical Features and Outcomes in Patients with Extraskelletal Ewing Sarcoma. Cancer. 2011 Jul 1; 117(13): 3027–32. doi: 10.1002/cncr.25840.

8. Llobart-Bosch A., Machado I., Navarro S., Bertoni F., Bacchini P., Alberghini M., Karzeladze A., Savelov N., Petrov S., Alvarado-Cabrero I., Mihaila D., Terrier P., Lopez-Guerrero J.A., Picci P. Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: an immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. Virchows Arch. 2009 Nov; 455(5): 397–411. doi: 10.1007/s00428-009-0842-7.

9. Loverro G., Resta L., Di Naro E., Caringella A.M., Mastrolia S.A., Vicino M., Tartagni M., Schonauer L.M. Conservative Treatment of Ewing's Sarcoma of the Uterus in Young Women. Case Rep Obstet Gynecol. 2015; 2015: 871821. doi: 10.1155/2015/871821.

10. Machado I., Navarro S., Lopez-Guerrero J.A., Alberghini M., Picci P., Llobart-Bosch A. Epithelial marker expression does not rule out a diagnosis of Ewing's sarcoma family of tumours. Virchows Arch. 2011 Oct; 459(4): 40914. doi: 10.1007/s00428-011-1138-2.

11. *Arpaci E., Yetisyigit T., Seker M., Uncu D., Uyeturk U., Oksuzoglu B., Demirci U., Coskun U., Kucukoner M., Isikdogan A., Inanc M., Alkis N., Ozkan M.* Prognostic factors and clinical outcome of patients with Ewing's sarcoma family of tumors in adults: Multicentric study of the Anatolian Society of Medical Oncology. *Med Oncol.* 2013 Mar; 30(1): 469. doi: 10.1007/s12032-013-0469-z.
12. *Landuzzi L., De Giovanni C., Nicoletti G., Rossi I., Ricci C., Astolfi A., Scopece L., Scotlandi K., Serra M., Bagnara G.P., Nanni P., Lollini P.-L.* The Metastatic Ability of Ewing's Sarcoma Cells Is Modulated by Stem Cell Factor and by Its Receptor c-KIT. *Am J Pathol.* 2000 Dec; 157(6): 2123-31. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64850-X.
13. *Pandure M., Karle R., Angerker N., Kachewar S.* Case Report Ewing's Sarcoma/Primitive Neuroectodermal tumor of plantar aspect of foot (soft tissue) in adult female: A case report. *Int J Biomed Adv Res.* 2014. 05 (12): 654–657. doi: 10.7439/ijbar.
14. *Applebaum M.A., Goldsby R., Neuhaus J., DuBois S.G.* Clinical features and outcomes in patients with Ewing sarcoma and regional lymph node involvement. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Oct; 59(4): 617–20. doi: 10.1002/pbc.24053.
15. *Васильев Н.В.* Лимфогенное метастазирование сарком кости. *Архив патологии.* 2016; 78(4): 58–64. [Vasiliev N.V. Lymph node metastasis of osteosarcomas. *Archive of Pathology.* 2016; 78(4): 58–64. (in Russian)].
16. *Leavey P.J., Collier A.B.* Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 Apr; 8(4): 617–24. doi: 10.1586/14737140.8.4.617.
17. *Lee Y.T., Moore T.M., Schwinn C.P.* Metastasis of sarcomatous lesion in regional lymph node. *J Surg Oncol.* 1982 May; 20(1): 53–8. doi: 10.1002/jso.2930200113.
18. *Hamidi N., Esen B., Kivrak H., Sertçelik A., Gülpınar Ö.* A large and metastatic primitive neuroectodermal tumor of the kidney. *Turk J Urol.* 2015 Sep; 41(3): 152–4. doi: 10.5152/tud.2015.92653.
19. *Huh J., Kim K.W., Park S.J., Kim H.J., Lee J.S., Ha H.K., Tirumani S.H., Ramaiya N.H.* Imaging Features of Primary Tumors and Metastatic Patterns of the Extraskeletal Ewing Sarcoma Family of Tumors in Adults: A 17-Year Experience at a Single Institution. *Korean J Radiol.* 2015 Jul-Aug; 16(4): 783–90. doi: 10.3348/kjr.2015.16.4.783.
20. *Miller M.E., Emerson L., Clayton F., Bentz B.G., Data R.E., Salzman K.L., Smith L. M., Yu M.K.* Extrasosseous Ewing's Sarcoma. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20; 25(30): 4845–8.
21. *Tan Y., Zhang H., Ma G.-L., Xiao E.-H., Wang X.-C.* Peripheral primitive neuroectodermal tumor: Dynamic CT, MRI and clinicopathological characteristics - analysis of 36 cases and review of the literature. *Oncotarget.* 2014 Dec 30; 5(24): 12968–77. doi: 10.18632/oncotarget.2649.
22. *Zhang K., Lu R., Zhang P., Shen S., Li X.* Askin's tumor: 11 cases and a review of the literature. *Oncol Lett.* 2016 Jan; 11(1): 253–256. doi: 10.3892/ol.2015.3902.
23. *Cotterill S.J., Ahrens S., Paulussen M., Jürgens H.F., Voüte P.A., Gadner H., Craft A.W.* Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European intergroup cooperative Ewing's sarcoma study group. *J Clin Oncol.* 2000 Sep; 18(17): 3108–14. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3108.
24. *Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю.* Методы иммуногистохимии и гибридизации in situ в онкоморфологии. М., 2009. 14 с. [Frank G.A., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu. Methods of immunohistochemistry and in situ hybridization in oncomorphology. Moscow, 2009. 14 p. (in Russian)].
25. *Dabbs D.J.* Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic. Saunders, 2010. P. 941.
26. *De Silva M.V.C., McMahon A.D., Paterson L., Reid R.* Identification of poorly differentiated synovial sarcoma: a comparison of clinicopathological and cytogenetic features with those of typical synovial sarcoma. *Histopathology.* 2003, 43 (3): 220–230. doi: 10.1046/j.1365-2559.2003.01668.x.
27. *Fisher C.* Low-grade Sarcomas with CD34-Positive Fibroblasts and Low-Grade Myofibroblastic Sarcomas. *Ultrastruct Pathol.* 2004 Sep-Dec; 28(5–6): 291–305. doi: 10.1080/019131290882187.
28. *Weinreb I., Goldstein D., Perez-Ordoñez B.* Primary extraskeletal Ewing family tumor with complex epithelial differentiation: a unique case arising in the lateral neck presenting with Horner syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2008 Nov; 32(11): 1742–8. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181706252.
29. *Greco M.A., Steiner G.C., Fazzini E.* Ewing's Sarcoma with Epithelial Differentiation: Fine Structural and Immunocytochemical Study. *Ultrastruct Pathol.* 1988 May-Jun; 12(3): 317–25. doi: 10.3109/01913128809098044.
30. *Gu M., Antonescu C. R., Güiter G., Huvos A. G., Ladanyi M., Zakowski M.F.* Cytokeratin immunoreactivity in Ewing's sarcoma: prevalence in 50 cases confirmed by molecular diagnostic studies. *Am J Surg Pathol.* 2000 Mar; 24(3): 410–6.
31. *Schuetz A.N., Rubin B.P., Goldblum J.R., Shehata B., Weiss S.W., Liu W., Wick M.R., Folpe A.L.* Intercellular junctions in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: additional evidence of epithelial differentiation. *Mod Pathol.* 2005 Nov; 18(11): 1403–10. doi: 10.1038/modpathol.3800435.
32. *Vakar-Lopez F., Ayala A.G., Raymond A.K., Czerniak B.* Epithelial Phenotype in Ewing's Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor. *Int. J. Surg. Pathol.* 2000. 8 (1): 59–65. doi: 10.1177/106689690000800111.
33. *Olsen S.H., Thomas D.G., Lucas D.R.* Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Mod Pathol.* 2006 May; 19(5): 659–68. doi: 10.1038/modpathol.3800569.
34. *Elbashier S.H.A., Nazarina A.R., Looi L.M.* Cytokeratin immunoreactivity in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumour. *Malaysian J Pathol.* 2013; 35 (2): 139–145.

Поступила/Received 11.05.18
Принята в печать/Accepted 06.05.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Николай Вольтович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nv-vasilev@mail.ru. SPIN-код: 1627-5226. AuthorID (РИНЦ): 560293. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276. ORCID: 0000-0002-4066-2688.

Полетаева Светлана Владимировна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Самарский областной клинический онкологический диспансер (г. Самара, Россия). SPIN-код: 7906-1944. AuthorID (РИНЦ): 730335.

Табакеев Станислав Алексеевич, ординатор отделения лучевой диагностики, Томского НИИ онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Тюкалов Юрий Иванович, кандидат медицинских наук, главный врач, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. AuthorID (РИНЦ): 86909. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay V. Vasilyev, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nv-vasilev@mail.ru. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276. ORCID: 0000-0002-4066-2688.

Svetlana V. Poletaeva, MD, Pathoanatomical Department, Samara Regional Clinical Oncology Center (Samara, Russia).

Stanislav A. Tabakaev, MD, Physician of the Department of Radiation Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Yuri I. Tyukalov, MD, PhD, Chief Physician of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Vladimir M. Perelmutter, MD, DSc, Professor, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.