

Саркома Юинга мочеточника: клинический случай

З.А. Юрмазов, Н.А. Лушникова, Е.А. Усынин, Н.В. Безгодова, Е.Г. Григорьев

НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5

Контакты: Захар Александрович Юрмазов Pzahar76@gmail.com

Саркома Юинга – высокоагрессивная злокачественная опухоль, часто поражающая кости скелета. Органы мочеполовой системы относятся к наиболее редким экстраоссальным локализациям саркомы Юинга. На сегодняшний день нет общепринятых рекомендаций по лечению пациентов с данной патологией. В настоящей статье представлен клинический случай диагностики и лечения саркомы Юинга мочеточника у мужчины 68 лет, который поступил в НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра с подозрением на опухоль мочевого пузыря. После завершения комбинированного лечения, включившего хирургию и адъювантную химиотерапию, пациент длительное время остается без признаков местного рецидива и метастазирования.

Ключевые слова: саркома Юинга, примитивная нейроэктодермальная опухоль, мочеточник, хирургическое лечение, химиотерапия

Для цитирования: Юрмазов З.А., Лушникова Н.А., Усынин Е.А. и др. Саркома Юинга мочеточника: клинический случай. Онкоурология 2022;18(2):206–10. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-206-210

Ewing's sarcoma of the ureter: a case report

Z.A. Yurmazov, N.A. Lushnikova, E.A. Usynin, N.V. Bezgodova, E.G. Grigoriev

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Zahar Aleksandrovich Yurmazov Pzahar76@gmail.com

Ewing's sarcoma is a highly aggressive malignant tumor that often affects the bones. Genitourinary organs are an exceedingly rare location of the Ewing's sarcoma. There are still no widely accepted treatment protocols for such patients. We report a rare case of Ewing's sarcoma of the ureter in a 68-year-old man who was admitted to the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. He was suspected of having a bladder tumor. After completing his treatment course which included surgery and adjuvant chemotherapy, the patient demonstrated no signs of local recurrence or metastasis for a long time.

Keywords: Ewing's sarcoma, primitive neuroectodermal tumor, ureter, surgery, chemotherapy

For citation: Yurmazov Z.A., Lushnikova N.A., Usynin E.A. et al. Ewing's sarcoma of the ureter: a case report. Onkourlogiya = Cancer Urology 2022;18(2):206–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-206-210

Примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET) впервые была описана американским хирургом Артуром Стаутом в 1918 г. Первое описание саркомы Юинга дал в 1921 г. американский патологоанатом Джеймс Юинг. Он охарактеризовал ее как опухоль, состоящую из недифференцированных клеток длинных трубчатых костей. В 1973 г. М.Н. Hart и К.М. Earle предложили считать PNET злокачественной мелкоклеточной круглоклеточной опухолью, происходящей из нервного гребня [1].

Поскольку PNET и саркома Юинга имеют одну и ту же хромосомную мутацию (примерно в 85 % случаев саркомы Юинга и PNET наблюдается специфическая сбалансированная транслокация t(11;22)(q24;q12)), в 2002 г. Всемирная организация здравоохранения определила PNET как семейство опухолей саркомы Юинга.

Таким образом, саркома Юинга – высокозлокачественная и крайне редкая мелкоклеточная опухоль

с клетками круглой формы различной степени нейро-эктодермальной дифференцировки. Саркома Юинга обычно возникает у детей и подростков, в основном поражает кости или мягкие ткани, очень редко встречается в мочевыводящих путях [2].

Первое сообщение о саркоме Юинга в органах мочевыделительной системы было сделано в 1994 г. [3]. Чаще в литературе встречаются сообщения о саркоме Юинга, расположенной в почке или мочевом пузыре, случаи локализации данной опухоли в мочеточнике единичные (в англоязычной литературе опубликовано только 6 таких наблюдений). Диагноз сложно предположить заранее, как правило, он является неожиданной находкой на основании данных гистологического/иммуногистохимического исследования. Отмечается, что саркома Юинга экстраоссальных локализаций обладает большим потенциалом злокачественности, чаще метастазирует или рецидивирует на ранней стадии, чем костные формы [4]. У пациентов наблюдаются явные местные клинические признаки, для саркомы Юинга характерен короткий период выживания: 3-летняя общая выживаемость не превышает 60 %. Основным методом лечения экстраоссальной саркомы Юинга на сегодняшний день является комбинированная терапия, включающая хирургическое удаление опухоли с нео- и адьювантной химиотерапией и/или лучевую терапию [5].

Клинический случай

Пациент, 68 лет, обратился к онкологам по месту жительства в январе 2021 г. с жалобами на боли в поясничной области, эпизоды макрогематурии. Результат

магнитно-резонансной томографии (МРТ): блок правой почки, уретерогидронефроз справа, опухоль мочевого пузыря с распространением на нижнюю треть правого мочеточника протяженностью до 10 см с инвазией в жировую клетчатку. По месту жительства пациенту была выполнена цистоскопия с забором биопсии. Гистологического заключения, подтверждающего злокачественный процесс, не получено (некротические массы).

В марте 2021 г. пациент самостоятельно обратился в НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра. На базе клиник НИИ онкологии было проведено дообследование: МРТ органов малого таза и брюшинного пространства с контрастным усилением, спиральная компьютерная томография легких, сцинтиграфия костей скелета, общеклиническое обследование, по данным которых очагов метастазирования и противопоказаний к хирургическому лечению не выявлено. По результатам МРТ (21.03.2021) обнаружен массивный опухолевый очаг в проекции правого мочеточника с обширным местным распространением (рис. 1).

Коллегиально принято решение на первом этапе выполнить хирургическое лечение. Пациенту 26.03.2021 проведена операция в объеме: нефруретерэктомия справа, окончатая резекция мочевого пузыря с устьем правого мочеточника (рис. 2).

Несмотря на проведение тромбопрофилактики в полном объеме, послеоперационный период осложнился тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) мелких и средних ветвей (на 3-и сутки после операции), которая потребовала проведения интенсивной противотромботической терапии. Других ранних хирургических осложнений не наблюдалось.



Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма от 21.03.2021. Тазовый отдел мочеточника изменен за счет опухоли (указана стрелкой), циркулярно инфильтрирующей стенки, вероятно, сливающейся из нескольких узлов. Общая протяженность опухоли 160 мм с максимальным поперечным размером 27 мм. Структура мягкотканная, с ограничением диффузии, неоднородным накоплением парамагнетика. Вовлечено устье. Имеется сквозная инфильтрация на уровне S2–3. По контуру минимальное скопление жидкости в брюшинном пространстве. Нельзя исключить инфильтрацию клетчатки. Опухоль обтурирует просвет, выше мочеточник расширен. Расширена чашечно-лоханочная система справа. Лимфатические узлы не изменены

Fig. 1. Magnetic resonance image dated March 21, 2021. The pelvic portion of the ureter is altered by the tumor (arrow) that circularly infiltrates the wall and presumably consists of several nodes. The total length of the tumor is 160 mm; maximum transverse size is 27 mm. It has a soft structure with limited diffusion and inhomogeneous accumulation of contrast agent. The orifice is affected by the tumor. There is a penetration at the S2–3 level. Minimal accumulation of fluid in the retroperitoneal space is observed along the contour. Soft tissue infiltration cannot be excluded. The tumor obstructs the lumen; above it, the ureter is dilated. Dilated pelvicalyceal system. Lymph nodes are intact



Рис. 2. Макропрепарат удаленной опухоли: а – пузырный компонент; б – правый мочеточник с устьем; в – гидротрансформация правой почки
Fig. 2. Gross specimen of the removed tumor: а – bladder component; б – right ureter with its orifice; в – hydronephrosis of the right kidney

Заключение гистологического исследования удаленного препарата: морфологическая картина с учетом иммунофенотипа опухоли и наличия транслокации гена *EWSR1* (22q12) соответствует PNET/саркоме Юинга (ICD-O code 9364/3) нижней трети мочеточника, G₃, с распространением на угол мочевого пузыря; достоверных признаков сосудистой и невральнй инвазии не обнаружено; уретерогидронефроз справа (рис. 3).

В связи с наличием ТЭЛА в раннем послеоперационном периоде, которая лимитировала выполнение специализированного лечения, коллегиально определена тактика

лечения: при стабилизации общеклинических показателей и восстановлении легочной функции начать проведение системной химиотерапии с чередованием курсов IE (этопозид, ифосфамид) и VAC (винкристин, доксорубин, циклофосфамид) 2–4 цикла в комбинации с дистанционной лучевой терапией на ложе удаленной опухоли.

Через 6 нед после ТЭЛА пациенту было продолжено специализированное лечение. В проведении лучевой терапии пациенту было отказано в связи с нарушением допустимых сроков послеоперационного периода. В условиях НИИ онкологии Томского национального исследовательского

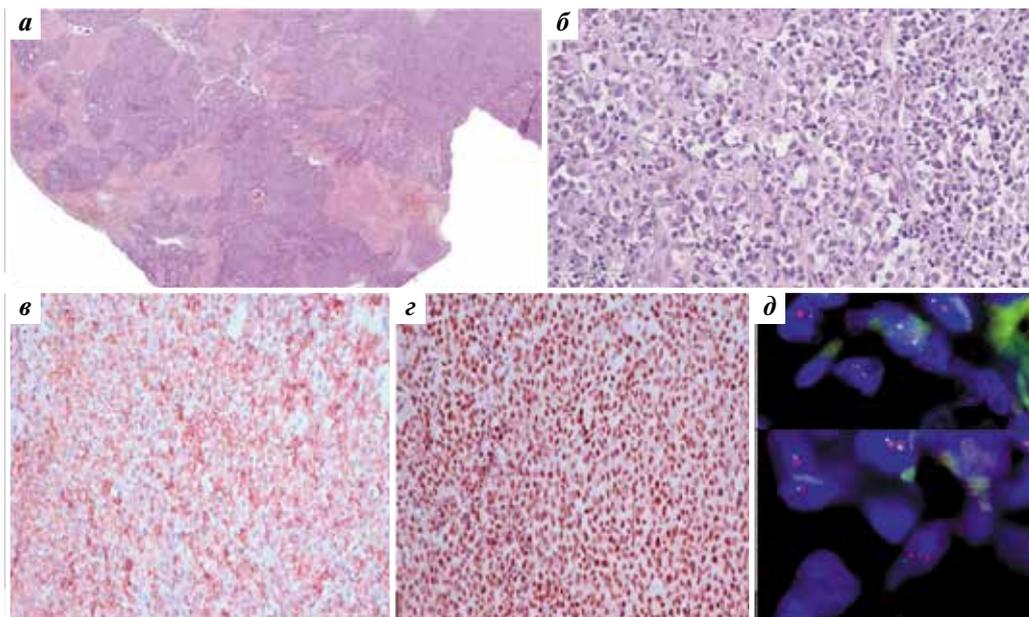


Рис. 3. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли: а – опухоль солидного строения с крупными очагами некроза (×20, окраска гематоксилином и эозином); б – атипичные клетки среднего размера, резко полиморфны, с полигональными нормохромными ядрами, крупными ядрышками, обильной слабо эозинофильной и оптически пустой цитоплазмой, большим количеством митозов (×200, окраска гематоксилином и эозином); в, г – в опухолевых клетках выявлена диффузная яркая мембранная экспрессия CD99 (в) и яркая ядерная экспрессия FLI-1 (г) (×200); д – реакция флуоресцентной гибридизации *in situ* на определение транслокации гена *EWSR1* (22q12); количество клеток с разобценным сигналом гена *EWSR1* 14,3 %

Fig. 3. Morphological and immunohistochemical examination of the tumor: а – solid tumor with large areas of necrosis (×20, hematoxylin and eosin staining); б – atypical highly polymorphic cells of medium size with polygonal normochromic nuclei, large nucleoli, abundant slightly eosinophilic and optically empty cytoplasm, and multiple mitoses (×200, hematoxylin and eosin staining); в, г – tumor cells demonstrate strong diffuse membrane expression of CD99 (в) and strong nuclear expression of FLI-1 (г) (×200); д – fluorescence *in situ* hybridization used to detect the *EWSR1* (22q12) translocation; 14.3 % of cells demonstrate *EWSR1* split signal



Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма от 17.12.2021. Состояние после комбинированного лечения, без признаков рецидива
Fig. 4. Magnetic resonance image dated December 17, 2021; examination after comprehensive treatment; no signs of relapse

медицинского центра в адъювантном режиме больному проведен курс химиотерапии по схеме IE (этопозид 100мг/м² + ифосфамид 1,8 г/м² на 1-й и 5-й дни цикла) с редукцией дозы на 25 % (в связи с хронической болезнью почек стадии IIIa). Лечение пациент перенес удовлетворительно с явлениями умеренной гематологической токсичности (лейкопения I степени). В последующем пациенту по месту жительства было проведено еще 5 курсов химиотерапии по схеме VAC (винкристин 1,5мг/м² в 1-й день + доксорубицин 75мг/м² в 1-й день + циклофосфамид 1200мг/м² в 1-й день) с редукцией дозы на 25 % с явлениями умеренной токсичности (нейтропения

II степени, лейкопения II степени, анемия I степени, слабость I степени, тошнота I степени).

Через 2 мес после окончания химиотерапии было проведено контрольное обследование: МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, таза, остеосцинтиграфия, компьютерная томография органов грудной клетки. Признаков местного рецидива и метастазирования не выявлено (рис. 4).

В настоящее время (11 мес после удаления опухоли) пациент находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессии, с сохраненным соматическим статусом (ECOG 0), продолжает работать.

Обсуждение

Саркома Юинга, локализованная в мочеточнике, встречается крайне редко. Стандартного лечения данной патологии, основанного на доказательной медицине, не существует. Наиболее важной задачей является постановка точного диагноза в сочетании с активным лечением и тщательным наблюдением для улучшения прогноза и увеличения продолжительности выживания. Оптимальная хирургическая резекция важна для контроля над заболеванием. Общая 2-летняя выживаемость пациентов, перенесших операцию, составляет примерно 75 %, в то время как выживаемость пациентов без хирургического этапа не превышает 30 %. К сожалению, прогноз для пациентов с экстраоссальными формами саркомы Юинга остается неблагоприятным. Требуются дальнейшие исследования для определения механизмов развития заболевания и выработки на их основе эффективных подходов к лечению. Создание глобальной базы данных по этой редкой форме злокачественной опухоли также будет способствовать улучшению стратегий лечения и росту показателей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hart M.N., Earle K.M. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 1973;32(4):890–7. DOI: 10.1002/1097-0142(197310)32:4<890::aid-cnrcr2820320421>3.0.co;2-o
- Charny C.K., Glick R.D., Genega E.M. et al. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the ureter: a case report and literature review. *J Pediatr Surg* 2000;35(9):1356–8. DOI: 10.1053/jpsu.2000.9333
- Li X.X., Bi J.B. Ureteral Ewing's sarcoma in an elderly woman: a case report. *World J Clin Cases* 2019;7(20):3372–6. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i20.3372
- Ewing sarcoma and undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue treatment (PDQ®): health professional version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002–2021.
- Urasaki T., Nakano K., Tomomatsu J. et al. Adult genitourinary sarcoma: the era of optional chemotherapeutic agents for soft tissue sarcoma. *Int J Urol* 2021;28(1):91–7. DOI: 10.1111/iju.14417

Вклад авторов

З.А. Юрмазов, Н.А. Лушникова: диагностика, комбинированное лечение, контрольное обследование пациента, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Е.А. Усынин: диагностика, комбинированное лечение, контрольное обследование пациента, написание текста рукописи;
Н.В. Безгодова: проведение патологоанатомического исследования;
Е.Г. Григорьев: написание текста рукописи.

Authors' contributions

Z.A. Yurmazov, N.A. Lushnikova: performed diagnostics, comprehensive treatment, and follow-up examination of the patient, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

E.A. Usynin: performed diagnostics, comprehensive treatment, and follow-up examination of the patient, article writing;

N.V. Bezgodova: performed pathological examination;

E.G. Grigoriev: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Юрмазов / Z.A. Yurmazov: <https://orcid.org/0000-0001-5629-8908>

Н.А. Лушникова / N.A. Lushnikova: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0101>

Е.А. Усынин / E.A. Usynin: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>

Н.В. Безгодова / N.V. Bezgodova: <https://orcid.org/0000-0001-8552-6041>

Е.Г. Григорьев / E.G. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0002-5715-5113>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.