

УДК 616.216-006-074-092

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ОКОЛОНОСОВОЙ ПАЗУХЕ

Л.В. Шкалова<sup>2</sup>, В.В. Радовский<sup>2</sup>, А.А. Новожилов<sup>2</sup>, Н.Ю. Орлинская<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр», ФМБА России, г. Н. Новгород,

<sup>2</sup>ГВ «Нижегородская областная детская клиническая больница»,

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

*Шкалова Любовь Владимировна – e-mail: L\_Shkalova@mail.ru*

Альвеолярная рабдомиосаркома – достаточно редкая опухоль, и каждое ее клиническое наблюдение и особенности диагностики являются важными как для клиницистов, так и для морфологов. В статье описано наблюдение альвеолярной рабдомиосаркомы у взрослой пациентки 51 года с нетипичной локализацией в околоносовой пазухе, неспецифической клинической и морфологической картиной, быстрой прогрессией и летальным исходом. Диагноз альвеолярной рабдомиосаркомы был установлен только на основании иммуногистохимического исследования.

**Ключевые слова:** альвеолярная рабдомиосаркома, редкие опухоли ЛОР-органов, клиничко-морфологическая диагностика, иммуногистохимия.

Alveolar rhabdomyosarcoma is quite a rare tumor, and each of its clinical examinations and diagnostics peculiarities are important for clinicians as well as for morphologists. The article gives the description of a 51-years-old female patient's alveolar rhabdomyosarcoma with the localization in paranasal sinus, non-specific clinical and morphological picture, fast progression and lethal outcome. The diagnose of an alveolar rhabdomyosarcoma was made only with the help of immunohistochemical examination.

**Key words:** alveolar rhabdomyosarcoma, rare tumors of ENT-organs, clinical-morphological diagnostics, immunohistochemistry.

**А**львеолярная рабдомиосаркома (АРМС) является редкой примитивной злокачественной опухолью человека, построенной из круглых клеток, по цитологическим характеристикам напоминающей лимфому, однако часто обнаруживающей частичную дифференцировку скелетных мышц [1]. АРМС составляет 20% от всех типов рабдомиосарком (синонимы: рабдомиобластома, рабдомиоподэтическая саркома, мономорфная круглоклеточная рабдомиосаркома) [2].

АРМС чаще встречается у подростков и редко возникает у людей старше 20 лет [3, 4]. Соотношение заболевших мужчин и женщин 1:1, опухоль не имеет географической или расовой предрасположенности. Первичная локализация АРМС: голова и шея – 40%, мочеполовая система – 20%, конечности – 20%, туловище – 10%, другие – 10% [5]. Дополнительные локализации включают параспинальные области, промежность и околоносовые пазухи [6].

Клинически АРМС обычно выглядит как быстро растущее образование. Параназальные поражения проявляются проптозом или недостаточностью черепных нервов, параректальные – запорами, параспинальные вызывают корешковые синдромы (парестезии, гиперстезии или парез). По данным рентгенографического исследования и магнитно-резонансной томографии обнаруживается инфильтративное выбухающее мягкотканное образование. Редкие АРМС манифестируют как диссеминированные поражения без очевидного первичного очага и напоминают лейкоз [6].

Макроскопически опухоль представляет собой беловато-жёлтый мягкий узел 2–8 см в диаметре и может содержать различное количество фиброзной ткани [2]. Микроскопически существует три главных гистологических типа АРМС: типичная, солидная и смешанная (с признаками эмбриональной и альвеолярной рабдомиосаркомы) [6]. Все типы АРМС состоят из круглых клеток, напоминающих лимфому, но с примитивной миобластической дифференцировкой. Морфологические признаки могут варьировать в зависимости от присутствия или отсутствия фиброзной стромы и элементов эмбриональной рабдомиосаркомы.

Типичная АРМС образует фиброваскулярные септы, разделяющие опухолевые клетки на отдельные гнезда. Опухолевые клетки располагаются вдоль септ в виде частокола. Часто встречаются гигантские клетки с рабдомиобластической дифференцировкой. Иногда наблюдается наличие светлых клеток, что может имитировать светлоклеточную карциному или липосаркому.

В солидном варианте АРМС фиброваскулярной стромы немного, а круглые клетки с различной рабдомиобластической дифференцировкой формируют поля. Иногда могут наблюдаться небольшие гнезда, особенно, в опухолях больших размеров. Цитологические признаки солидного варианта не отличаются от типичного варианта.

Смешанная АРМС (эмбриональная/альвеолярная) наряду с типичными альвеолярными структурами содержит фокусы с эмбриональными признаками (миксоидной стромой и веретёноклеточными миобластами). Могут встречаться участки, напоминающие лимфому.

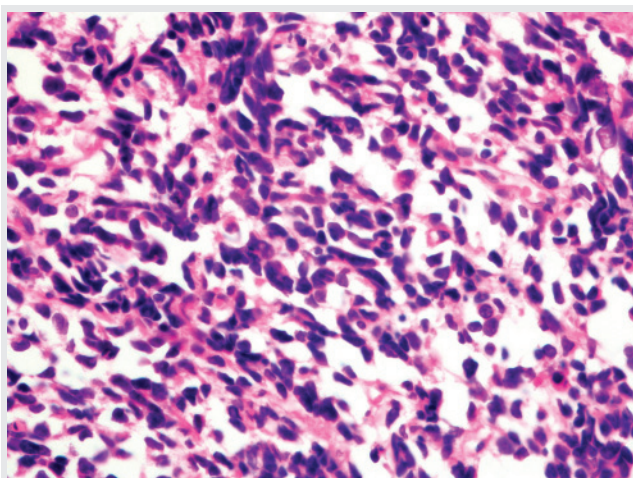
Дифференциальный диагноз АРМС проводят с периферической примитивной нейроэктодермальной опухолью, нейробластомой, лимфомой и круглоклеточной саркомой [2].

Для диагностики АРМС на современном этапе метод иммуногистохимического исследования является одним из самых информативных и хорошо дополняющих традиционное гистологическое исследование [7].

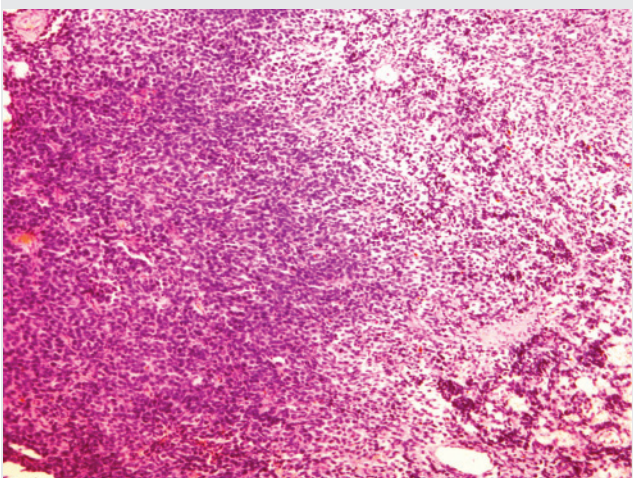
При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки АРМС ярко экспрессируют виментин, десмин, актин, миоглобин, миозин, креатинкиназу М, реже – титин, дистрофин, антитела к ацетилхолиновым рецепторам. Наиболее специфичными маркерами для АРМС являются антитела к ядерным белкам: Мyo D1 и миогенину [8]. Однако при низкой степени дифференцировки АРМС интерпретация иммуногистохимического исследования может быть затруднена фокальным или недостаточным окрашиванием [6].

К сожалению, на сегодняшний день не существует специфического лечения АРМС. При постановке такого диагноза применяют: хирургическое лечение (радикальное удаление, субтотальную резекцию, энуклеацию, ампутацию), облучение (с локализованной формой и с метастазами), пред- и послеоперационную химиотерапию (доксорубицином, ифосфамидом) [9]. Но даже при использовании полного спектра лечебных мероприятий точно прогнозировать течение заболевания невозможно. АРМС чаще диагностируется только в запущенной стадии заболевания, поэтому возникают трудности хирургического удаления и общий неблагоприятный прогноз [10]. В литературе описаны рецидивы через 9, 15, 17 месяцев после удаления опухоли и летальный исход через 3, 4 и 9 месяцев от возникновения рецидива на фоне полного комплекса проводимых лечебных мероприятий [9].

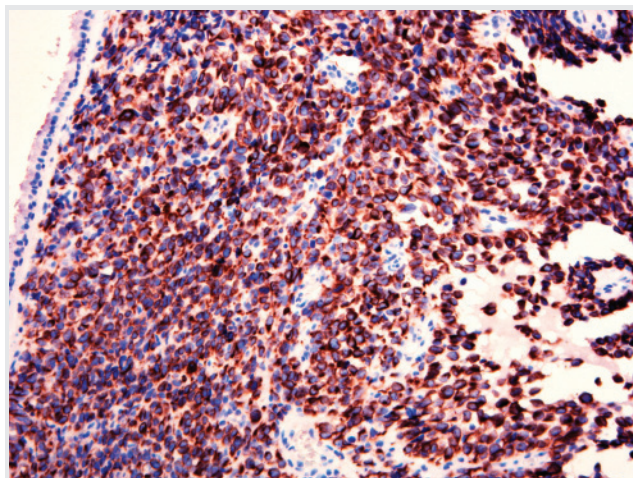
По данным ряда исследований на прогноз влияют такие факторы, как гистопатология и цитологический тип опухоли,



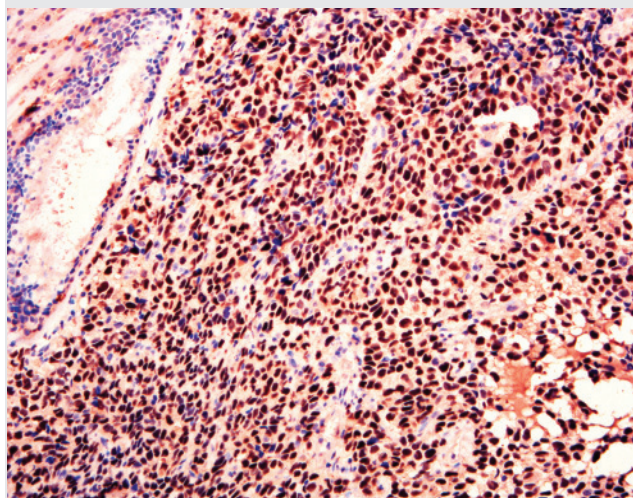
**РИС. 1.**  
Микрофотография опухоли из полости носа: опухолевые клетки формируют подобие альвеолярных структур, разделённых прослойками соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x 400.



**РИС. 2.**  
Микрофотография опухоли из полости носа: опухолевые клетки формируют солидные поля и структуры, напоминающие розетки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение микроскопа x 100.



**РИС. 3.**  
Альвеолярная рабдомиосаркома. Иммуногистохимическое исследование. Яркая экспрессия десмина в цитоплазме опухолевых клеток. Увеличение микроскопа x 200.



**РИС. 4.**  
Альвеолярная рабдомиосаркома. Иммуногистохимическое исследование. Яркая экспрессия миогенина в ядрах опухолевых клеток. Увеличение микроскопа x 200.

распространённость заболевания при выставленном диагнозе, первичный размер опухоли, возраст пациентов, клеточная плоидность и терапевтический ответ [11].

Благоприятным считается прогноз, если возраст пациентов  $\leq 20$  лет, размер опухоли  $\leq 5$  см, отсутствуют региональные или дистанционные метастазы, выполнено радикальное хирургическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей, опухоль при микроскопическом исследовании имеет плеоморфный тип строения и при цитогенетическом исследовании опухоль PAX7/FKHR-позитивная [12, 13].

Пятилетняя выживаемость пациентов определяется локализацией и размером опухоли. При локализации опухоли в области головы и шеи пятилетняя выживаемость составляет 42%, конечностей – 39%, туловища – 14% и менее 5 лет при поражении мочеполовой системы. При размере опухоли  $< 5$  см 5-летняя выживаемость составляет 60%, 5–10 см – 14%,  $> 10$  см – 0% ( $p=0,0005$ ) [9].

Случай АРМС, который нам удалось наблюдать и исследовать, был нетипичен по многим характеристикам: и по локализации, и по трудностям клинической и морфологической верификации, и по возрасту пациентки.

Б-ная Д., 51 год, поступила в КБ № 1 ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России 16.02.2010г. с жалобами на давящие, распирающие боли в проекции правой верхнечелюстной пазухи, затруднение носового дыхания через правую половину полости носа, слёзотечение и отёк правого нижнего века.

Первые признаки заболевания возникли около 4 месяцев назад, когда появилось ухудшение носового дыхания. Спустя 2 месяца больная обратилась за помощью в одну из городских больниц Н. Новгорода, где ей было выполнено эндоскопическое удаление антрохоанального полипа справа, конхотомия задних концов нижних носовых раковин (гистологическое заключение – эозинофильный полип носа). В дальнейшем проводилось консервативное лечение с последующей рентгенографией околоносовых пазух с контрастом (по данным рентгенографии – вновь диагностировано объёмное образование по типу полипа в правой верхнечелюстной пазухе). Больная была выписана с рекомендацией явки через 3 месяца для оперативного лечения. Однако через месяц у пациентки вновь появились жалобы на затруднение носового дыхания, постоянное слёзотечение из правого глаза, боль в проекции правой верхнечелюстной пазухи и отёк нижнего века правого глаза.

При поступлении в КБ № 1 ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России в правой половине полости носа визуализировалось образование, полностью obturirующее общий носовой ход и обильно кровоснабжающееся, отмечался выраженный отёк и гиперемия слизистой полости носа. В ходе лечебно-диагностической пункции правой верхнечелюстной пазухи было получено скудное гнойное отделяемое. Промывание пазухи было затруднено. По данным компьютерной томографии от 16.02.2010г. – правая верхнечелюстная пазуха была полностью заполнена содержимым, плотностью 53–58 ед.Н., медиальная стенка решётчатого лабиринта, медиальная и нижняя стенки верхнечелюстной пазухи – истончены и частично разрушены, образование распространялось в правую половину полости носа, правую клиновидную пазуху; отмечалось снижение пневматизации обеих лобных пазух, частичное разрушение верхней стенки гайморовой пазухи и пролабирование образования пазухи в орбиту.

18.02.2010 г. с учётом клинической картины, данных объективного обследования, компьютерной томографии, а также быстрого роста образования, деструктивного и одностороннего характера поражения, под комбинированной анестезией и контролем эндоскопа была выполнена мультифокальная биопсия из полости носа и из верхнечелюстной пазухи мини-доступом через переднюю стенку.

Результат гистологического исследования № 7905/14 от 19.02.2010 г.: в доставленном на исследование материале из полости носа (рис. 1, 2) только опухолевая ткань, представленная компактно расположенными атипичными клетками с округлыми и вытянутыми гиперхромными ядрами с грубодисперсным хроматином и слабо различимой цитоплазмой. Опухолевые клетки формируют солидные поля, структуры, напоминающие розетки и подобие альвеолярных структур, разделённых тонкими прослойками соединительной ткани. В опухоли многочисленные капилляры, до 5–7 митозов в поле зрения.

В материале из верхнечелюстной пазухи – фрагменты описанной выше опухоли и фрагменты полипозно изменённой слизистой оболочки с моноклеточной инфильтрацией.

Заключение: Недифференцированная мелкоклеточная опухоль. Дифференциальный диагноз между ольфакторной нейробластомой, низкодифференцированным плоскоклеточным раком, примитивной нейроэктодермальной опухолью, лимфомой и круглоклеточной саркомой. Для уточнения диагноза рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования.

Результат иммуногистохимического исследования от 21.02.2010 г. (рис. 3, 4) – опухолевые клетки ярко экспрессируют Виментин, Десмин и не экспрессируют ОЛА, ЦКР-PAN, S-100, TdT, Синаптофизин, Хромогранин, ЦКР 7. В ядрах опухолевых клеток ярко экспрессирован Миогенин. В опухолевых клетках отмечается умеренная коэкспрессия CD 99/mic 2 и CD 56. Ki-67 – экспрессируется в ядрах 80% опухолевых клеток.

Заключение: Фенотип альвеолярной рабдомиосаркомы солидного типа строения.

В дальнейшем больная получила хирургическое лечение в НГБУЗ НО ОКБ им. Н.А. Семашко (26.02.2010 г. выполнена гемиполисинусотомия, удаление новообразования), после которого была переведена в одну из клиник Н. Новгорода, где, несмотря на проводимую интенсивную и симптоматическую терапию, нарастали явления полиорганной недостаточности, через 3 недели после операции наступил летальный исход. Патологоанатомическое вскрытие не проводилось в связи с отказом родственников.

Приведённое клинко-морфологическое наблюдение подтверждает, что нетипичная локализация опухоли, неспецифическая клиническая картина, возникновение данной опухоли у пациентов старше 20 лет – факторы, которые приводят к поздней диагностике и общему неблагоприятному прогнозу. Световая микроскопия и рутинное клиническое обследование не всегда решают все вопросы диагностики таких редких опухолей. Назначение адекватного и своевременного лечения должно базироваться на морфологической диагностике с применением высокотехнологических методов исследования. Поэтому проведение морфологической диагностики альвеолярной

рабдомиосаркомы на современном этапе невозможно без иммуногистохимического исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Moon H.S., Kwon S.W., Lee J.H. A Case of Alveolar Rhabdomyosarcoma of the Ethmoid Sinus Invading the Orbit in an Adult. *Korean J Ophthalmol.* 2006. № 20 (1). P. 70-75.
2. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005. С. 68-71.
3. Karciglu Z.A., Hadjistilianou D., Rozans M., DeFrancesco S. Orbital rhabdomyosarcoma. *Cancer Control.* 2004. № 11. P. 328-333.
4. Shields J.A., Shields C.L. Rhabdomyosarcoma: review for the ophthalmologist. *Surv Ophthalmol.* 2003. № 48. P. 39-57.
5. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3rd ed. v. 1. New York: Academic Press; 2000. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas. 20 p.
6. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Ed. C.D.M. Fletcher, K.K. Unni, F. Mertens. Lyon: IARC Press, 2002. P. 141-154.
7. Вержбицкая Н.Е. Значение иммуногистохимии в морфологической диагностике опухолей мягких тканей. Опыт совместной диагностической деятель-

ности с иммуногистохимическими лабораториями Казани и Валенсии. В кн.: Актуальные вопросы патологической анатомии: материалы III съезда Российского общества патологоанатомов. 2009. 26-29 мая. Т. 2. Самара: ООО «ИПК «Содружество», 2009. С. 76-77.

8. Смирнов А.В. Иммуногистохимия в морфологической диагностике опухолей мягких тканей. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань: Титул, 2004. С. 189-196.
9. Esnaola N.F., Rubin B.P., Baldini E.H. et al. Response to Chemotherapy and Predictors of Survival in Adult Rhabdomyosarcoma. *Ann Surg.* 2001. № 234 (2). P. 215-223.
10. Ahmed A.A., Tsokos M. Sinonasal rhabdomyosarcoma in children and young adults. *Int J Surg Pathol.* 2007. № 15 (2). P. 160-165.
11. Shields C.L., Shields J.A., Honavar S.G., Demirci H. Primary ophthalmic rhabdomyosarcoma in 33 patients. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2001. № 99. P. 133-142.
12. Hawkins W.G., Hoos A., Antonescu C.R. et al. Clinicopathologic analysis of patients with adult rhabdomyosarcoma. *Cancer.* 2001. № 91. P. 794-803.
13. Shields C.L., Shields J.A., Honavar S.G., Demirci H. Clinical spectrum of primary ophthalmic rhabdomyosarcoma. *Ophthalmology.* 2001. № 108. P. 2284-2292.

