

Ю. Н. Соловьев

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРИРОДУ ОПУХОЛИ ЮИНГА

НИИ клинической онкологии

В структуре заболеваемости среди злокачественных новообразований костей у молодых пациентов опухоль, или саркома, Юинга занимает второе место после более распространенной остеогенной саркомы. В самостоятельную форму эта опухоль выделена J. Ewing в 1921 г. [11], который расценил ее как «эндотелиому». Однако предложенный им рациональный термин «диффузная эндотелиома кости» так и не вошел в употребление. Американский комитет по учету опухолей костей при составлении классификации ввел в нее термин «опухоль (саркома) Юинга». Термин этот фактически удерживается в литературе и практике лечения по настоящее время, хотя на протяжении более 70 лет с момента выделения этой опухолевой формы в качестве самостоятельной нозологической единицы ведутся споры и высказываются различные мнения относительно гистогенетической принадлежности данного новообразования. Большая часть высказываний и дискуссий на эту тему сегодня имеет чисто исторический интерес и, по-видимому, в данной работе не нуждается в детальном разборе или пересказе. Мнения сходятся в одном — по своей природе эта опухоль, безусловно, относится к разряду самых загадочных новообразований. Если в самом начале, в 20—30-е годы текущего столетия, когда она была выделена в качестве самостоятельной опухолевой формы, ее относили к эндотелиомам, то в 40—50-е годы получил распространение взгляд на опухоль Юинга как на разновидность ретикулосаркомы; в 60—70-е годы как-будто появились достаточно убедительные доказательства ее происхождения из сосудистых, перичитарных и гладкомышечных элементов (перициты Циммермана). К последней (перицитарной) концепции возникновения примыкают и взгляды на источник этой опухоли, связываемый с плюрипотентной мезенхимой. Наконец, в 90-е годы получены достаточно обоснованные данные о нейроэктодермальном происхождении саркомы Юинга [9].

Пример длительной дискуссии по вопросу о природе опухоли Юинга, несмотря на относительную редкость этого новообразования, не может быть отнесен к разряду споров чисто академического характера, напротив, он имеет совершенно принципиальное практическое значение. Именно история развития концептуальной оценки природы саркомы Юинга наиболее ярко отражает пути и тенденции развития не только онкопатологии, но и патологии в целом.

Причин повышенного интереса к опухоли Юинга несколько. Во-первых, очень существенно то обстоятельство, что эта опухоль поражает преимущественно детей и подростков. Во-вторых, играют роль несомненные успехи, достигнутые в последнее время в лечении и улучшении прогноза этого еще в недалеком прошлом абсолютно смертельного заболевания. Успешной терапии в зна-

Yu.N.Soloviev

A NEW LOOK AT THE ORIGIN OF EWING'S TUMOR

Research Institute of Clinical Oncology

Ewing's tumor or sarcoma is the second most common bone malignancy after osteogenic sarcoma in young patients. In 1921 J.Ewing [11] distinguished this form of cancer as endothelioma. However, the rational term 'diffuse bone endothelioma' proposed by Ewing has never become adopted commonly. When developing tumor classification the American committee for recording bone tumors introduced the term 'Ewing's tumor (sarcoma)'. This term has actually been used in the literature and practice upto now, though since the moment of the tumor distinguishing as an individual nosological unit there have been much debate about the histogenetical origin of the neoplasm. Most of the opinions and discussions are of purely historical interest to-day, and I shall not enlarge upon them in this report. The different opinions however have a common point, i.e. the tumor is one of the most enigmatic of all neoplasms. In the twenties and thirties of this century, when Ewing's tumor was distinguished as an individual form, it was attributed to endotheliomas, while in the forties and fifties it was rather considered a reticulosarcoma variant. In the sixties and seventies there was apparently convincing evidence of the tumor originating from vascular, pericytic and smooth muscular elements (Zimmermann's pericytes). The opinion relating the tumor by origin to pluripotent mesenchyma is close to the last (pericytic) concept. And quite recently (in the nineties) we obtained rather well substantiated evidence proving the neuroectodermal origin of Ewing's sarcoma [9].

The subject of the long lasting dispute about the nature of Ewing's tumor cannot be considered purely theoretical notwithstanding the tumor's rather low incidence. On the contrary, it is of great practical value, because the history of conceptual evaluation of the nature of Ewing's sarcoma is a most clear reflection of the ways and tendencies of progress in both oncopathology and general pathology.

There are several reasons for the great interest to Ewing's tumor. First, the tumor occurs mainly in children and juveniles. Secondly, there is a considerable progress during the last years in treatment and prognosis of the malignancy that until recently was considered absolutely fatal. The progress is to a large degree determined by the complex approach combining modern chemo- and radiotherapy or chemotherapy and surgery. Thirdly, there is a continuous urge to more and more accurate diagnosis including both determination of the tumor's histogenetical origin and degree and tendency of its differentiation.

All the above-mentioned factors demonstrate a tendency to biological (structural and functional) characterization of neoplasms rather than purely formal, morphological, descriptive analysis. It should be mentioned, however, that the opinions about the genesis of Ewing's sarcoma were different even at the stage of descriptive

чительной мере способствовал комплексный подход в виде сочетания современной химиотерапии с лучевой или при комбинации их с хирургическим методом. Наконец, в-третьих, нельзя не отметить неизбывное стремление к уточняющей диагностике и определению не только гистогенетической принадлежности опухоли, но и степени и направленности ее дифференцировки.

Все эти факторы свидетельствуют о переходе на уровень выяснения биологической (структурно-функциональной) характеристики новообразования и уходе от сугубо формального морфологического, описательного анализа. Справедливости ради следует заметить, что на этапе описательного изучения опухоли Юинга высказывались различные точки зрения о ее генезе. Так, H. Colvill и R. Willis [8] были убеждены, что опухоли Юинга как таковой вообще не существует и что фигурирующая под этим названием опухоль в действительности всегда представляет собой не что иное, как метастазы нейробластомы в костях скелета. Б. П. Тарасов [3] при анализе большой серии опухолей, квалифицируемых как саркома Юинга, отметил наличие розеткоподобных структур. Это обстоятельство также могло бы наводить на мысль о нейрогенной природе новообразования. Однако и данный автор, и другие исследователи этого периода, опираясь на некоторые косвенные признаки, включая и ультраструктурные [1, 2], все же склонялись к тому, что опухоль Юинга относится к категории самостоятельных опухолевых форм сосудистого происхождения.

Прогресс в молекулярной биологии, иммуногистохимии и цитогенетике позволил по-новому оценить и осмыслить отдельные виды опухолей, считавшихся ранее или просто недифференцированными, или относимыми к иным гистогенетическим источникам. Что касается мелко-круглоклеточных сарком, то с помощью новых методов исследования для многих из них удалось подтвердить нейроэктодермальное происхождение. В эту же категорию были включены многие костные и экстраклетные опухоли Юинга [12].

В исследованиях последних лет все чаще предпринимаются попытки установить связь между так называемыми мелко-кругло-синеклеточными опухолями скелета и их аналогами, возникающими в мягких тканях. Проблема эта имеет весьма существенное практическое значение для проведения дифференциальной диагностики в ряду формально схожих злокачественных новообразований (лимфомы, эмбриональная рабдомиосаркома, нейробластома, опухоль Юинга костей и мягких тканей), причем в разработке дифференциально-диагностических критериев этих формально сходных опухолей большую роль сыграли новые методы иммуногистохимии и ультраструктурный анализ с помощью электронной микроскопии. В то время как лимфогенные и миогенные новообразования в связи с наличием у них достаточно характерных антигенов удается выделить из этой группы, нейробластомы, примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль Юинга (костной и экстраклетной локализации) приобретают в гистогенетическом и клинико-диагностическом отношении особый научно-практический интерес.

А. Stout [18], один из основоположников учения об опухолях мягких тканей, по-видимому, впервые описал

study of the tumor. For instance, H. Colvill and R. Willis [8] believed that there was no such a tumor as Ewing's sarcoma at all, and the neoplasm referred to as Ewing's sarcoma was actually the bone metastasis of neuroblastoma. B. P. Tarasov [3] on analyzing a large number of tumors classified as Ewing's sarcoma detected the presence of rosette-like structures. This circumstance could also be suggestive of neurogenetic nature of the tumor. Nevertheless, this author and several other investigators of that period basing on some indirect characteristics including ultrastructural features [1,2] still came to the conclusion that Ewing's sarcoma was an individual tumor form of vascular origin.

New developments in molecular biology, immunohistochemistry and cytogenetics allowed a new look at and a different understanding of some tumor types previously considered undifferentiated or attributed to other histogenetical sources. As concerns small-round-cell sarcomas, modern methods of investigation proved their belonging to neuroectodermal tumors. Several bone and extraskeletal Ewing's tumors were attributed to this category [12].

Many recent reports attempt to find association of so called small-round-blue-cell skeletal tumors and their soft tissue analogs. This problem is of great significance for differential diagnosis of formally similar malignancies (lymphoma, embryonic rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, Ewing's bone and soft tissue sarcoma). New immunohistochemical techniques and ultrastructural electron microscopy have played a significant part in development of differential diagnostic criteria for these formally similar tumors. Lymphogenous and myogenous tumors may be distinguished from this group as possessing characteristic antigens. In view of this neuroblastomas, primitive neuroectodermal tumors, Ewing's tumor (both bone and extraosseal) are of increasing scientific and practical interest as concerns their histogenetic and diagnostic characteristics.

A. Stout [18], one of the founders of the teaching of soft tissue tumors, seems to be the first to describe the primitive neuroectodermal soft tissue tumor anatomically associated with the peripheral nerve stem.

Sixty years later F. Askin et al. [4] analyzed clinical and morphological characteristics of 20 cases to describe in detail malignant small-cell thoracopulmonary tumors in children (patients' age ranging 4 months to 20 years, median 14.5 years). Although the authors gave a detailed clinical pathological description of the tumor and distinguished it as an individual nosological type, they failed to determine the tumor histogenetic belonging. However, the tumor was referred to in the literature as 'Askin's tumor'. But, it was soon discovered, that the Askin's tumor occurred both in children and adults [13], and the presence in its cells of glycogen and neuron-specific enolase suggested the tumor belonging to neurogenous neoplasms [14].

Thus, a new group of small-round-cell tumors was distinguished consisting of peripheral neuroblastoma, primitive neuroectodermal tumor, peripheral neuroepithelioma, Askin's tumor and Ewing's sarcoma.

The problem of diagnosis, histogenesis and interrelation of these neoplasms can be approached only with a complex of methodologies including light microscopy, tissue cultural, immunohistochemical, cytogenetic and molecular genetic techniques [19].

«примитивную нейроэктодермальную опухоль мягких тканей», возникшую в анатомической связи с периферическим нервным стволом.

Спустя 60 лет F. Askin и соавт. [4] собрали 20 клинико-морфологических наблюдений и представили детальное описание «злокачественной мелкоклеточной опухоли торакопульмональной области у детей» (возраст больных от 4 мес до 20 лет, средний возраст 14,5 лет). Однако, представив подробное клинико-патологическое описание и обозначив опухоль как самостоятельную нозологическую форму, авторы так и не определили ее гистогенетической принадлежности, в связи с чем в литературе ее стали обозначать эпонимическим термином «опухоль Аскина». Вскоре выяснилось, что опухоль Аскина, во-первых, наблюдается не только у детей, но и у взрослых [13], во-вторых, выявление в ее клетках гликогена и нейронспецифической эналазы с большой долей вероятности позволяет относить эту опухоль к разряду новообразований нейрогенной природы [14].

Таким образом, возникло новое направление, которое как бы объединило некую совокупность мелко-круглоклеточных опухолей мягких тканей и костного скелета. В нее включены: периферическая нейробластома, примитивная нейроэктодермальная опухоль, периферическая нейроэпителиома, опухоль Аскина и саркома Юинга.

К решению вопросов диагностики, определению гистогенетической принадлежности и внутренней взаимосвязи всех этих новообразований удалось подойти только путем применения комплекса методических приемов, включающих световую микроскопию, иммуногистохимию, методы культуры ткани, цитогенетики и молекулярной генетики [19].

Не будем касаться всех перечисленных опухолевых форм, остановимся лишь на опухоли Юинга — основном предмете данной работы. Известно, что при световой микроскопии в саркоме Юинга иногда наблюдаются так называемые хомер-райтовские розетки (псевдорозетки) или подобные им структуры, которые обычно встречаются в нейрогенных опухолях. Кроме отмеченной выше регистрации в клетках опухоли глыбок гликогена, нейронспецифической эналазы, электронно-микроскопически установлено наличие изолированных дендритических отростков и синапсоподобных утолщений на них. Обнаружены также промежуточные нейрофиламенты, нейротрубочки и нейросекреторные гранулы [15]. Авторы приходят к заключению, что эти опухоли очень напоминают незрелую нейроэпителиому мягких тканей, но из-за локализации в скелете их следует квалифицировать как нейроэктодермальные опухоли кости. Эти же исследователи высказывают, по-видимому, вполне обоснованное мнение, что не все саркомы Юинга могут быть безусловно отнесены к новообразованиям нейроэктодермальной природы. Это еще раз подчеркивает тенденции в развитии современной онкопатологии, заключающиеся в движении в направлении дальнейшей дифференцировки нозологических форм на базе новых лабораторных технологий и углубленных комплексных клинических исследований.

Именно нейрогенную природу опухоли Юинга наиболее убедительно удалось продемонстрировать с помощью некоторых особых условий культивирования опу-

In this paper I shall consider Ewing's sarcoma only. It is well known that light microscopy sometimes discovers in Ewing's sarcoma specific rosettes (pseudorosettes) or similar structures characteristic of neurogenous tumors. Besides the above-mentioned glycogen and neuron-specific enolase, electron microscopy also detects the presence of isolated dendritic processes and synaps-like swellings in the tumor cells, as well as intermediate neurofilaments, neurotubes and neurosecretory granules [15]. The authors come to the conclusion that these tumors have very much in common with immature soft tissue neuroepithelioma, but due to their occurring in the skeleton they should be classified as neuroectodermal bone tumors. The same authors put forward the seemingly well substantiated idea, that not all Ewing's sarcomas may be attributed to neuroectodermal neoplasms. This once again demonstrates the tendency of modern oncopathology towards further differentiation of cancer nosological forms on the basis of newly developed laboratory techniques and profound clinical investigations.

The neurogenous origin of Ewing's sarcoma was demonstrated the most evidently in experiments performed on tumor cell culture grown under certain specific conditions. For instance, treatment of cultures with cyclic adenosine monophosphate ether and some other compounds induced clear signs of neuronal differentiation in the tumor cells cultured [6,7].

Finally, some authors [5,16,17,20] confirmed typical regular (upto 92%) chromosomal abnormalities (translocation t(11;22)q24;q12) in Ewing's sarcoma identical to chromosomal abnormalities in peripheral neuroepithelioma. What is of great interest and importance, the same chromosomal abnormalities were discovered in Askin's tumor.

Summarizing the above-said I should like to mention that diagnosis of neoplasms referred to as small-round-cell tumors including Ewing's sarcoma is of considerable difficulty. From 8% to 16% of these neoplasms are either unclassified or attributed erroneously to tumor types far remote from actual histogenetic sources [10].

So, modern methodologies with certain monoclonal antibody panels, tumor cell ultrastructural analysis, cultural techniques and cytogenetical criteria allow Ewing's sarcoma to be classified as a tumor of neuroectodermal origin. Still it should be borne in mind that this type may combine several subtypes. This circumstance necessitates further profound study of the neoplasm in all its clinical and pathological manifestations in order both to develop accurate diagnostic criteria and to find adequate and more efficient treatment.

холевых клеток. Так, обработка культуры эфиром циклического аденозинмонофосфата и некоторыми другими соединениями индуцировала в культивируемых опухолевых клетках появление отчетливых морфологических признаков нейрональной дифференцировки [6, 7].

Наконец, несколькими авторами [5, 16, 17, 20] были подтверждены типичные хромосомные нарушения (транслокация t(11;22) q24; q12) с высоким постоянством (до 92%) при саркоме Юинга, которые оказались идентичными хромосомным нарушениям при периферической нейроэпителиоме. Весьма существенно и интересно, что такие же хромосомные нарушения обнаружены и при опухолях Аскина.

Подводя некоторый итог вышеизложенному, можно утверждать, что до настоящего времени группа так называемых мелко-круглоклеточных опухолей, куда относятся и саркому Юинга, представляет значительные диагностические трудности и от 8 до 16% этих новообразований остаются либо неклассифицированными, либо ошибочно диагностируются и фигурируют под маской опухолевых форм, далеких от реальных гистогенетических источников [10].

Сочетание современных методических подходов с использованием определенной панели моноклональных антител, выявление нейронспецифической энлазы, ультраструктурный анализ опухолевых клеток, культуральные методы и цитогенетические критерии дают достаточные основания рассматривать саркому Юинга как опухоль нейроэктодермального происхождения. И все же не следует упускать из вида вероятность того, что и эта форма может представлять собой некое групповое понятие. Это обстоятельство в свою очередь ставит нас перед необходимостью дальнейшего углубленного изучения данного новообразования во всех его клинико-патологических проявлениях с целью разработки не только точных диагностических критериев, но и поиска адекватных и более эффективных лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Виноградова Т. П.* // Опухоли костей. — М., 1973. — С. 183—192.
2. *Соловьев Ю. Н., Литвинова Л. В.* // Республиканский съезд онкологов и рентгенорадиологов Казахстана, 1-й: Труды. — Алма-Ата, 1981. — С. 54—60.
3. *Тарасов Б. П.* // Арх. пат. — 1966. — Т. 28. Вып. 11. — С. 19—26.
4. *Askin F. B., Rosai J., Sibley R. K. et al.* // *Cancer (Philad.)*. — 1979. — Vol. 43, N 6. — P. 2438—2451.
5. *Bridge J. A., Neff J. R., Borek D. A. et al.* // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 1990. — Vol. 47. — P. 61—68.
6. *Cavazzana A. O., Miser J. S., Jefferson J., Triche T. J.* // *Amer. J. Path.* — 1987. — Vol. 127, N 3. — P. 507—518.
7. *Cavazzana A. O., Magnani J. L., Ross R. A. et al.* // *Advances in Neuroblastoma Research 2*. — Alan Liss Inc., 1988. — P. 487—498.
8. *Colvill H. C., Willis R. A.* // *Amer. J. Path.* — 1933. — Vol. 22. — P. 41—51.
9. *Dehner L. P.* // *Amer. J. Surg. Path.* — 1993. — Vol. 17, N 1. — P. 1—13.
10. *Donner L., Triche T. J., Israel M. A. et al.* // *Advances in Neuroblastoma Research*. — Alan Liss Inc., 1985. — P. 347—366.
11. *Ewing J.* // *Proc. N.Y. Path. Soc.* — 1921. — Vol. 21. — P. 17—24.
12. *Ewing's sarcoma and its congeners: an interim appraisal/Ed.* // *Lancet*. — 1992. — Vol. 339. — P. 99—100.
13. *Lieberman P. H.* // *Amer. Soc. clin. Path.* — 1981. — Case 21. — P. 100—105.
14. *Linnoila R. I., Tsokos M., Triche T. J. et al.* // *Amer. J. Surg. Path.* — 1986. — Vol. 10. — P. 124—133.
15. *Llombart-Bosch A., Lacombe M. J., Contesso G. et al.* // *Cancer*. — (Philad.). — 1987. — Vol. 60. — P. 1570—1582.
16. *Llombart-Bosch A., Carda C., Peydro-Olaya A. et al.* // *Ibid.* — 1990. — Vol. 66. — P. 2589—2601.
17. *Stefenson Ch. F., Bridge J. A., Sandberg A. A.* // *Hum. Path.* — 1992. — Vol. 23, N 11. — P. 1270—1277.
18. *Stout A. P.* (Цит. F. Askin et al., 1979) // *Proc. N.Y. Path. Soc.* — 1918. — Vol. 18. — P. 2—11.
19. *Triche T. J.* // *Pediat. Path.* — 1990. — Vol. 10. — P. 175—193.
20. *Turc-Carel C., Aurias A., Mugneret F. et al.* // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 1988. — Vol. 32. — P. 229—238.

Поступила 18.11.93 / Submitted 18.11.93

SPONSORED BY



Pharmacia

Kabi-Farmitalia Carlo Erba