

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ / ONCOLOGY, RADIATION THERAPY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.57>

АЛЬВЕОЛЯРНАЯ РАБДОМИОСАРКОМА

Научная статья

Пилькевич Н.Б.^{1,*}, Марковская В.А.², Яворская О.В.³, Хабибуллин Р.Р.⁴, Смирнова А.П.⁵¹ORCID : 0000-0001-7260-4629;^{1, 2, 3, 4, 5} Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация⁴ Белгородское патологоанатомическое бюро, Белгород, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (pilkevich[at]bsu.edu.ru)

Аннотация

Рабдомиосаркомы подразделяются на 4 типа в классификации опухолей мягких тканей и костей, включая эмбриональные, альвеолярные, плеоморфные и веретенчатые / склерозирующие. Каждый подтип отличается морфологическими особенностями и имеет характерные генетические аномалии. Наиболее распространенными подтипами являются эмбриональные и альвеолярные.

Альвеолярная рабдомиосаркома представляет собой клеточное злокачественное новообразование, состоящее из мономорфной популяции примитивных клеток с круглыми ядрами и признаками остановленного миогенеза. Встречается во всех возрастах, чаще у подростков и молодых взрослых. Пик заболеваемости приходится на возраст 10-25 лет, соотношение мужского и женского пола примерно одинаковое. Первичная опухоль, как правило, возникает на туловище и в глубоких мягких тканях конечностей.

Проявляющиеся признаки и симптомы рабдомиосаркомы различны и зависят от различных факторов, включая место возникновения, возраст пациента и наличие или отсутствие отдаленных метастазов. Альвеолярная рабдомиосаркома состоит из мономорфной популяции примитивных клеток с круглыми гиперхромными ядрами и небольшим количеством эозинофильной цитоплазмы, с альвеолярным рисунком и фиброваскулярными перегородками, которые разделяют опухолевые клетки на отдельные гнезда. Диффузная экспрессия миогенина является неблагоприятным прогностическим фактором и помогает постановке диагноза.

Ключевые слова: альвеолярная, рабдомиосаркома, онкогенный белок, диагностика, микроскопия.

ALVEOLAR RHABDOMYOSARCOMA

Research article

Pilkevich N.B.^{1,*}, Markovskaya V.A.², Yavorskaya O.V.³, Khabibullin R.R.⁴, Smirnova A.P.⁵¹ORCID : 0000-0001-7260-4629;^{1, 2, 3, 4, 5} Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation⁴ Belgorod Pathological Bureau, Belgorod, Russian Federation

* Corresponding author (pilkevich[at]bsu.edu.ru)

Abstract

Rhabdomyosarcomas are divided into 4 types in the classification of soft tissue and bone tumours, including embryonal, alveolar, pleomorphic and spindle cell/sclerosing. Each subtype is morphologically distinctive and has characteristic genetic abnormalities. The most common subtypes are embryonal and alveolar.

Alveolar rhabdomyosarcoma is a cellular malignancy consisting of a monomorphic population of primitive cells with round nuclei and evidence of arrested myogenesis. It occurs at all ages, more commonly in adolescents and young adults. The peak incidence is between the ages of 10-25 years, and the male to female ratio is approximately equal. The primary tumour usually occurs on the torso and in the deep soft tissues of the extremities.

The signs and symptoms of rhabdomyosarcoma are variable and depend on various factors, including site of origin, age of the patient and the presence or absence of distant metastases. Alveolar rhabdomyosarcoma consists of a monomorphic population of primitive cells with round, hyperchromic nuclei and a small amount of eosinophilic cytoplasm, with an alveolar pattern and fibrovascular septa that separate the tumour cells into distinct nests. Diffuse expression of myogenin is an unfavourable prognostic factor and helps in making the diagnosis.

Keywords: alveolar, rhabdomyosarcoma, oncogenic protein, diagnosis, microscopy.

Введение

Рабдомиосаркомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований высокой степени злокачественности со склонностью к миогенной дифференцировке [1], подразделяются на 4 типа в классификации опухолей мягких тканей и костей [2], включая эмбриональные (около 60%), альвеолярные (около 20%), плеоморфные (около 10%) и веретенчатые / склерозирующие (около 10%) подтипы [3], [4]. Каждый подтип отличается морфологическими особенностями и имеет характерные генетические аномалии [3]. Наиболее распространенными подтипами являются эмбриональные и альвеолярные. Этиология, и факторы риска остаются в значительной степени неизвестными [4].

Недавние исследования повлияли на эту классификацию, поскольку появились три новых подтипа рабдомиосарком, а именно рабдомиосаркома с мутациями MYOD1, рабдомиосаркома со слияниями TFSP2 и

рабдомиосаркома со слияниями VGLL2 / NCOA2. Хотя все эти опухоли имеют общую терминологию «рабдомиосаркома», их морфология, клиническое поведение и лежащие в их основе молекулярные изменения отличаются [2], [5].

Рабдомиосаркомы составляют самую многочисленную категорию сарком мягких тканей у детей и подростков [3], на их долю приходится более 50% случаев саркомы мягких тканей [5], [6], отмечается низкая выживаемость при рецидивирующем заболевании высокого риска и потенциально может привести к значительным осложнениям, связанным с лечением [4].

Альвеолярная рабдомиосаркома представляет собой клеточное злокачественное новообразование, состоящее из мономорфной популяции примитивных клеток с круглыми ядрами и признаками остановленного миогенеза. Встречается во всех возрастах, чаще у подростков и молодых взрослых [3].

В середине XIX века появилось первое сообщение о рабдомиосаркоме, опухоль, которая напоминала гроздь винограда, описал Guersant MP. В 1894 году французский патолог Berard M. на основании микроскопического наблюдения описал эмбриональную рабдомиосаркому [3]. В 1946 году Stout AP. составил первоначальное описание опубликованного варианта рабдомиосаркомы плеоморфного подтипа [7], а в 1956 году Riopelle JL. и Thériault JP. описали альвеолярный вариант рабдомиосаркомы [8].

Целью работы был анализ публикаций, посвященных изучению альвеолярной рабдомиосаркомы.

Основные результаты

Альвеолярная рабдомиосаркома представляет собой новообразование высокой степени злокачественности [3], характеризующаяся примитивной гистопатологией, быстрым ростом, агрессивным поведением [9] и неблагоприятным исходом [10]. Она является вторым по распространенности подтипом рабдомиосаркомы [4], составляющим примерно 20% [11] – 25% [12], как правило, возникает у подростков и молодых взрослых, у пожилых встречается крайне редко [13].

Пик заболеваемости приходится на возраст 10-25 лет, соотношение мужского и женского пола примерно одинаковое [14]. Наибольшая заболеваемость наблюдается у молодых людей в возрасте до 20 лет с частотой 4,4 случая на миллион [15].

Около 60% опухолей [5] содержат две отличительные хромосомные транслокации [4]: t(1;13) (p36; q14) и содержат слитый онкогенный белок PAX3-FOXO1, в то время как 20% опухолей характеризуются t(2;13) (q36;q14) и содержат слитый онкогенный белок PAX7-FOXO1 [4]. Эти белки действуют как активаторы транскрипции, вызывая нарушение её регуляции, влияющей на миогенез [4], [12], [16]. 85% детей пациентов имеют слитый ген, из которых почти все являются PAX3-FOXO1 или PAX7-FOXO1 [6].

Agaram NP. (2022) считает, что PAX7-FOXO1 позитивные опухоли ведут себя более доброкачественно, чем опухоли PAX3-FOXO1 [3]. С этим согласны, Kohashi K. и соавт. (2020), они также считают, что подтип слияния генов, влияет на прогноз, при этом, тип слияния PAX3-FOXO1 имеет худший прогноз, чем слияние PAX7-FOXO1. От слияния альвеолярные рабдомиосаркомы имеют негативные исходы, аналогичные исходам эмбриональных рабдомиосарком [14]. В свою очередь, Tsuchihashi K. и соав. (2023), считают, что результаты выживания у пациентов с альвеолярной рабдомиосаркомой с генами слияния PAX хуже, чем у пациентов без них [6].

2.1. Клинические проявления

Проявляющиеся признаки и симптомы рабдомиосаркомы различны и зависят от различных факторов, включая место возникновения, возраст пациента и наличие или отсутствие отдаленных метастазов [4]. Первичная опухоль, как правило, возникает на туловище и в глубоких мягких тканях конечностей [5]. Дополнительными местами поражения могут быть параспинальная область, а также область промежности, околоносовых пазух [3], тело матки [17], интраабдоминально [13].

Данная опухоль быстрорастущая [3], мягкая, мясистая, рыхлая с неровными краями, поверхность разреза серо-белая с изменяющейся фиброзной тканью, могут присутствовать участки некроза и кровоизлияния, глубокие опухоли могут иметь инфильтративные края, может вызывать симптомы давления в зависимости от места происхождения, размера и локализации метастазов. Опухоли головы и шеи вызывают проптоз и нарушения черепно-мозговых нервов [18]. Параспинальные опухоли туловища вызывают парестезии / парезы [19]. Она может метастазировать в регионарные лимфатические узлы [3], у 25-30% пациентов выявляются отдаленные или локальные метастазы лимфатического или гематогенного происхождения [16], такие как легкие, кости [9] и костный мозг [20], редко головной мозг с неблагоприятным прогнозом из-за метастатического поражения центральной нервной системы [21]. Альвеолярная рабдомиосаркома считается подтипом рабдомиосаркомы среднего / высокого риска по стратификации риска, для групп среднего риска 5-летняя выживаемость составляет 65-73%, в то время как для поражений высокого риска менее 30% [4].

Amer KM. и соавт. (2019) провели с 1973 по 2014 год анализ данных 1067 пациентов с альвеолярной рабдомиосаркомой, на основании него они сделали вывод, что частота метастазирования при данной патологии составляет 25,9%, а общая 5-летняя выживаемость 28,9% [15].

2.2. Микроскопические данные

Альвеолярная рабдомиосаркома наиболее гистологически недифференцированный подтип рабдомиосарком, который состоит из мономорфной популяции примитивных клеток [3] с круглыми гиперхромными ядрами и изменяющимися заметными мелкими ядрышками, небольшим количеством эозинофильной цитоплазмы, с альвеолярным рисунком и разделены фиброваскулярными перегородками различной толщины, которые разделяют опухолевые клетки на отдельные гнезда [4]. Потеря клеточного сцепления в центре формирует альвеолярный, кистозный и расплывчатый папиллярный вид [4], [14], [16] (см. рис. 1, 2, 3). Солидные формы лишены фиброваскулярной стромы и образуют пласты округлых клеток с вариабельной дифференцировкой рабдомиобластов

круглой или овальной формы с обильной ацидофильной цитоплазмой [3] и могут полностью не иметь альвеолярного рисунка [16].

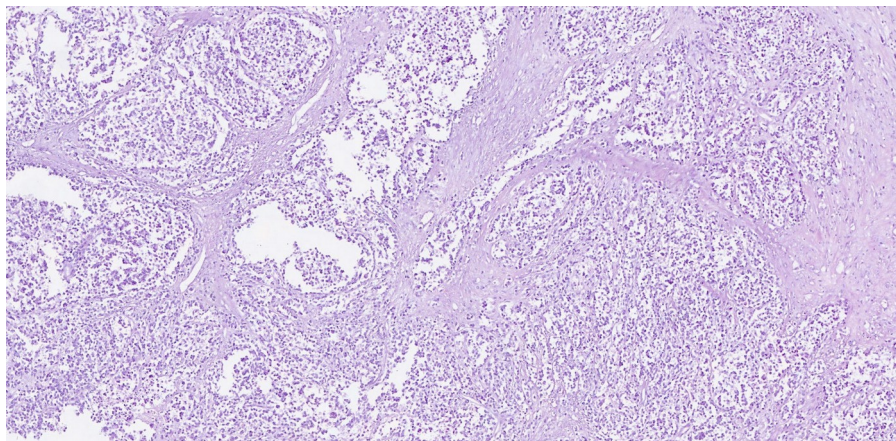


Рисунок 1 - Альвеолярная рабдомиосаркома
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.57.1>

Примечание: пациентка 2014 г.р псевдоальвеолярный паттерн роста опухоли, хорошо выраженные фиброзные перегородки; окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x50

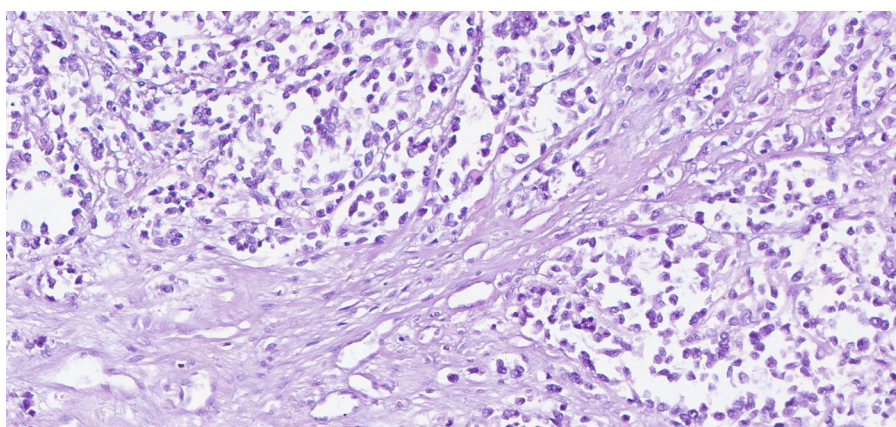


Рисунок 2 - Альвеолярная рабдомиосаркома
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.57.2>

Примечание: пациентка 2014 г.р; опухоль образована мелкими круглыми синими клетками с единичными рабдомиобластами; окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x200

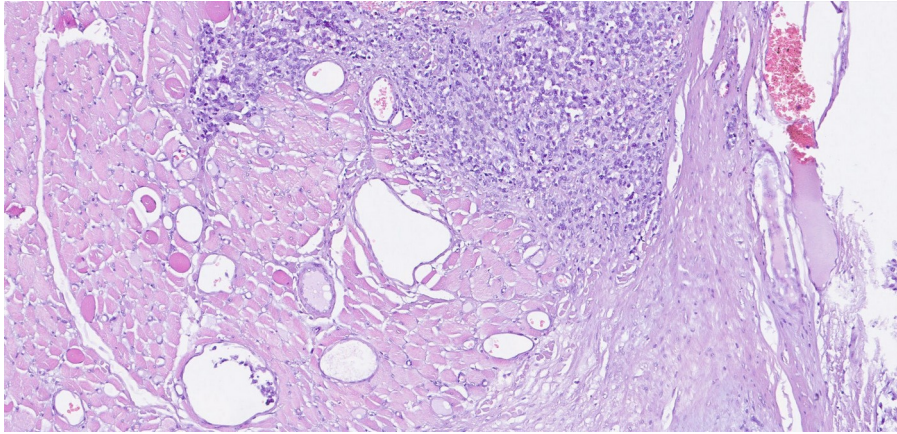


Рисунок 3 - Альвеолярная рабдомиосаркома
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.57.3>

Примечание: пациентка 2014 г.р; инвазивный рост опухоли в окружающую поперечно-полосатую скелетную мышечную ткань; окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x100

Иммуногистохимические данные

Иммуногистохимически альвеолярные рабдомиосаркомы окрашиваются на десмин, миогенин и обычно демонстрируют диффузный, сильный ядерный рисунок окрашивания [14] (см. рис. 2). Диффузная положительная реакция на миогенин может помочь в определении подтипа при небольшом количестве биопсийного материала [12]. В свою очередь, диффузная экспрессия миогенина (>50% ядер опухоли) является неблагоприятным прогностическим фактором [10] и способствует постановке диагноза [12].

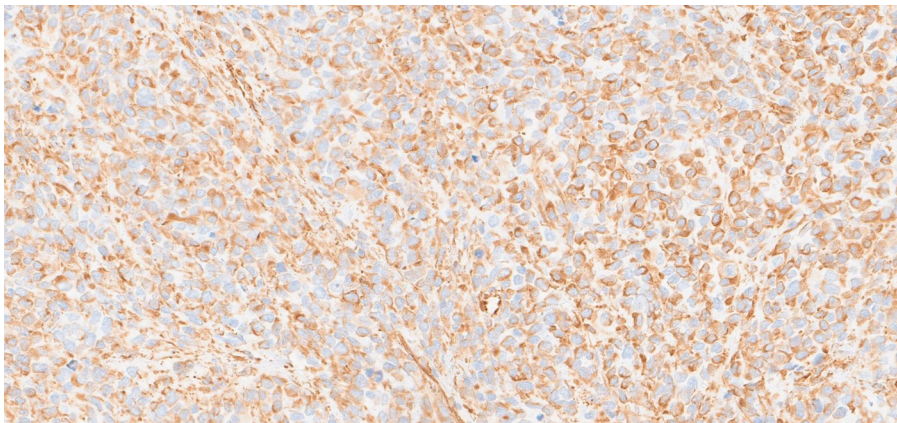


Рисунок 4 - Альвеолярная рабдомиосаркома
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.57.4>

Примечание: пациентка 2014 г.р; диффузная выраженная цитоплазматическая экспрессия виментина в клетках опухоли; окраска: vimentin, увеличение: x200

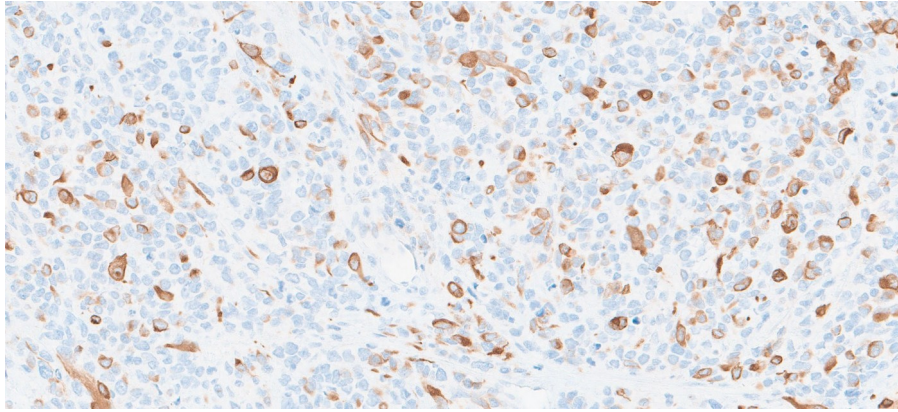


Рисунок 5 - Альвеолярная рабдомиосаркома
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.57.5>

Примечание: пациентка 2014 г.р; в части опухолевых клеток выраженная цитоплазматическая экспрессия десмина; окраска: desmin, увеличение: x200

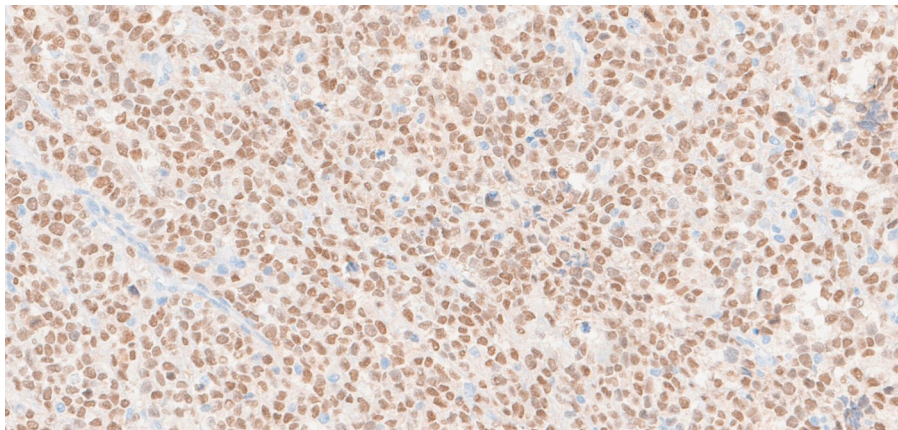


Рисунок 6 - Альвеолярная рабдомиосаркома
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.143.57.6>

Примечание: пациентка 2014 г.р; диффузная выраженная ядерная экспрессия миогенина в клетках опухоли; окраска: myogenin, увеличение: x200

Заключение

Альвеолярная рабдомиосаркома представляет собой клеточное злокачественное новообразование высокой степени злокачественности, состоящее из мономорфной популяции примитивных клеток с круглыми ядрами и признаками остановленного миогенеза, характеризуется быстрым ростом, агрессивным поведением и неблагоприятным исходом, у 25-30% пациентов выявляются отдаленные или локальные метастазы лимфатического или гематогенного происхождения, также характерна низкая общая 5-летняя выживаемость.

Иммуногистохимически опухолевые клетки демонстрируют дифференцировку в скелетных мышцах, диффузная экспрессия миогенина является неблагоприятным прогностическим фактором и помогает в постановке диагноза.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Hettmer S. Molecular testing of rhabdomyosarcoma in clinical trials to improve risk stratification and outcome: A consensus view from European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group, Children's Oncology Group and Cooperative Weichteilsarkom-Studiengruppe / S. Hettmer, C.M. Linardic, A. Kelsey et al. // *Eur J Cancer*. — 2022. — 172. — p. 367-386. — DOI: 10.1016/j.ejca.2022.05.036.
2. Leiner J. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update / J. Leiner, F. Le Loarer // *Virchows Arch*. — 2020. — 476(1). — p. 97-108. — DOI: 10.1007/s00428-019-02676-9.
3. Agaram N.P. Evolving classification of rhabdomyosarcoma / N.P. Agaram // *Histopathology*. — 2022. — 80(1). — p. 98-108. — DOI: 10.1111/his.14449.
4. Zarrabi A. Rhabdomyosarcoma: Current Therapy, Challenges, and Future Approaches to Treatment Strategies / A. Zarrabi, D. Perrin, M. Kavooosi et al. // *Cancers (Basel)*. — 2023. — 15(21). — p. 52-69. — DOI: 10.3390/cancers15215269.
5. Lewandowski D. The natural origins of cytostatic compounds used in rhabdomyosarcoma therapy / D. Lewandowski, A. Szweczyk, J. Radzka et al. // *Adv Clin Exp Med*. — 2023. — 32(10). — p. 1179-1191. — DOI: 10.17219/acem/161165.
6. Tsuchihashi K. Survival outcomes including salvage therapy of adult head and neck para-meningeal rhabdomyosarcoma: a multicenter retrospective study from Japan / K. Tsuchihashi, M. Ito, S. Arita et al. // *BMC Cancer*. — 2023. — 23(1). — p. 1046. — DOI: 10.1186/s12885-023-11528-4.
7. Stout A.P. Rhabdomyosarcoma of the skeletal muscles / A.P. Stout // *Ann Surg*. — 1946. — 123. — p. 447-472.
8. Riopelle J.L. An unknown type of soft part sarcoma: alveolar rhabdomyosarcoma / J.L. Riopelle, J.P. Thériault // *Ann Anat Pathol (Paris)*. — 1956. — 1(1). — p. 88-111.
9. He W. Alveolar rhabdomyosarcoma of the vulva in an adult: a case report and literature review / W. He, Y. Jin, X. Zhou et al. // *J Int Med Res*. — 2020. — 48(3). — DOI: 10.1177/0300060520905438.
10. De Giovanni C. HER Tyrosine Kinase Family and Rhabdomyosarcoma: Role in Onset and Targeted Therapy / C. De Giovanni, L. Landuzzi, A. Palladini et al. // *Cells*. — 2021. — 10(7). — p. 1808. — DOI: 10.3390/cells10071808.
11. Selim O. A review of the therapeutic potential of histone deacetylase inhibitors in rhabdomyosarcoma / O. Selim, C. Song, A. Kumar et al. // *Front Oncol*. — 2023. — 13. — p. 1244035. — DOI: 10.3389/fonc.2023.1244035.
12. Fan R. An Integrative Morphologic and Molecular Approach for Diagnosis and Subclassification of Rhabdomyosarcoma / R. Fan, DM. Parham, LL. Wang // *Arch Pathol Lab Med*. — 2022. — 146(8). — p. 953-959. — DOI: 10.5858/arpa.2021-0183-RA.
13. Motoda N. Exfoliation of Alveolar Rhabdomyosarcoma Cells in the Ascites of a 50-Year-Old Woman: Diagnostic Challenges and Literature Review / N. Motoda, Y. Nakamura, M. Kuroki et al. // *J Nippon Med Sch*. — 2019. — 86(4). — p. 236-241. — DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2018_86-404.
14. Kohashi K. Soft Tissue Special Issue: Skeletal Muscle Tumors: A Clinicopathological Review / K. Kohashi, I. Kinoshita, Y. Oda // *Head Neck Pathol*. — 2020. — 14(1). — p. 12-20. — DOI: 10.1007/s12105-019-01113-2.
15. Amer K.M. Epidemiology, Incidence, and Survival of Rhabdomyosarcoma Subtypes: SEER and ICES Database Analysis / K.M. Amer, J.E. Thomson, D. Congiusta et al. // *J Orthop Res*. — 2019. — 37(10). — p. 2226-2230. — DOI: 10.1002/jor.24387.
16. Dehner CA. Genetic Characterization, Current Model Systems and Prognostic Stratification in PAX Fusion-Negative vs. PAX Fusion-Positive Rhabdomyosarcoma / CA. Dehner, AE. Armstrong, M. Yohe et al. // *Genes (Basel)*. — 2021. — 12(10). — p. 1500. — DOI: 10.3390/genes12101500.
17. Nishino S. Primary alveolar rhabdomyosarcoma of the uterine corpus expressing MUC4 and OLIG2: A case report with combined morphological and molecular analysis / S. Nishino, Y. Shimizu, D. Yamashita et al. // *Human Pathology Reports*. — 2022. — 28. — p. 300637. — DOI: 10.1016/j.hpr.2022.300637.
18. Watanapokasin N. Bilateral Proptosis as an Unusual Presentation of Adult-Onset Alveolar-Type Rhabdomyosarcoma of Ethmoid Sinus: A Case / N. Watanapokasin, N. Phattraprayoon, T. Limsiri et al. // *Case Rep Oncol*. — 2022. — 15(2). — p. 783-791. — DOI: 10.1159/000525708.
19. Chanda U.L. A rare case of metastatic paraspinous rhabdomyosarcoma presenting with proptosis in an adult patient / U.L. Chanda, C. Knapp // *Orbit*. — 2022. — 21. — p. 1-3. — DOI: 10.1080/01676830.2022.2125537.
20. Cheng J.J. Metastatic Alveolar Rhabdomyosarcoma with Extensive Bone Marrow Replacement in an Older Adult / J.J. Cheng, R.T. Mott, P.D. Savage et al. // *Case Rep Oncol*. — 2021. — 14(3). — p. 1505-1510. — DOI: 10.1159/000519595.
21. Rodriguez-Beato F. Alveolar rhabdomyosarcoma metastatic to the brain / F. Rodriguez-Beato, O. De Jesus, J. Sanchez-Ortiz et al. // *BMJ Case Rep*. — 2021. — 14(3). — p. 240516. — DOI: 10.1136/bcr-2020-240516.