

ЛИМФОГЕННОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ: ЧАСТОТА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Н.В. Васильев

Томский НИИ онкологии
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: vasilievasn@yandex.ru

Аннотация

В обзоре литературы представлены современные данные о частоте и особенностях патогенеза достаточно редкого клинического явления – лимфогенного метастазирования сарком мягких тканей.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, лимфогенные метастазы.

Метастазирование является наиболее грозным и, по выражению В.Ф. Чехуна, «клинически важным, последним шагом прогрессирования опухоли» [6]. Около 80 % солидных опухолей формируют метастазы, преимущественно путем проникновения опухолевых клеток в лимфатическую систему, 20 % – через кровеносную систему [6, 14]. Саркомы мягких тканей в 20–100 % случаев являются метастазами, из них 2–10 % приходится на саркомы низкого значения критерия G (G1) [51, 52]. Для сарком характерно преимущественно гематогенное метастазирование – 90 % [1, 22], при этом не менее чем у 2/3 пациентов поражаются легкие, реже кости, головной мозг, поджелудочная железа, печень, почки [38, 51]. По мнению А.А. Ковалева, одно из наиболее распространенных заблуждений клинической медицины заключается в том, что «бластомы мягких тканей не дают метастазов в регионарные лимфатические узлы» [1]. Одно из первых систематических исследований, посвященных лимфогенному метастазированию сарком, было опубликовано в 1938 г. S. Warren и R.W. Meur [49]. Затем эту линию продолжили G.W. Taylor, I.T. Nathanson (1942), R.A. Willis (1952), G.T. Pack, I.M. Ariel (1958) (цит. по [30]). Изучение процессов метастазирования в дальнейшем позволило установить ошибочность этого положения, прочно вошедшего в сознание врачей общей лечебной сети [1]. На самом деле сравнительно небольшой части злокачественных мезенхимальных опухолей свойственно лимфогенное метастазирование – среднее значение показателя лимфогенного метастазирования сарком колеблется около 10 % [11, 12, 53]. Вероятно, по этой причине тенденцию сарком к лимфогенному метастазированию называли «атипической» [43].

Между тем проблема лимфогенного метастазирования сарком достаточно насущна и диктует необходимость решения принципиальных вопросов, касающихся определения стадии, оценки клинического течения, прогноза заболевания, формирования адекватной лечебной тактики.

Факт метастатического поражения саркомой лимфатического аппарата – это не просто проявление регионарного прогрессирования опухоли, но клиническое выражение ранней биологической агрессивности саркомы, появления отдаленных микрометастазов, диссеминации опухолевого процесса [45]. Наличие лимфогенного метастаза при саркомах мягких тканей является общим неблагоприятным прогностическим фактором [10, 11, 16, 26, 33, 48]. Американский объединенный комитет рака и Международный союз борьбы против рака (AJCC/UICC) в 2002 г. стратифицировали саркомы мягких тканей с метастазами в лимфатические узлы как IV стадию заболевания [23]. В 2004 г. K.A. Behranwala et al. предложили пересмотреть текущую схему стадирования для сарком мягких тканей. Они рекомендовали разделить пациентов с IV стадией на 2 субкатегории – IVa (с метастазами в лимфоузлы) и IVb (с отдаленными метастазами) [11].

Пятилетняя выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей при наличии регионарных лимфогенных метастазов, по данным разных исследователей, варьирует от 6,6 до 10–23 % [4, 11], тогда как без метастатического поражения лимфатических узлов она составляет 42,6–43,6 % [4]. Общая выживаемость пациентов с саркомами мягких тканей при наличии и отсутствии регионарных лимфогенных метастазов равна 29,9 мес и 46,3 мес соответственно [32].

Проблеме лимфогенного метастазирования сарком посвящено свыше 30 крупных исследований, включающих от нескольких десятков до 8 тыс клинических наблюдений. В абсолютном большинстве в них анализировалась частота лимфогенного метастазирования в рамках той или иной нозологической формы. Эти показатели варьируют в широких пределах, и крайние значения равны 1,6–45 %, однако в среднем частота лимфогенных метастазов при саркомах не превышает 10 % [1, 11, 12, 29, 33, 42, 45, 47, 53]. Традиционно к саркомам с высокой частотой лимфогенного метастазирования относят рабдомиосаркому (10–36 %), эпителиоидную

саркому (16,7–80 %), светлоклеточную саркому (25–50 %) [8, 12, 13, 22, 35, 48, 53]. Эти три нозологические формы G.K. Zagars et al. (2003) образно именовали «лимфогенными» гистотипами [58]. Частота лимфогенного метастазирования указанных «лимфогенных» гистотипов (рабдомиосаркома, эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома) составляет от 17 до 50 % [16]. К часто метастазирующим саркомам также относят ангиосаркому и синовиальную саркому [9, 29, 35, 43, 50].

Факторы риска возникновения лимфогенных метастазов

Высокой прогностической ценностью обладают «лимфогенные» гистотипы – рабдомиосаркома, эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома [26, 53]. Данные нозологические формы являются независимыми факторами риска развития лимфогенных метастазов сарком мягких тканей [53, 58]. Помимо нозологической формы саркомы, в качестве факторов высокого риска возникновения лимфогенных метастазов сарком мягких тканей рассматривают инвазию опухоли в окружающие ткани [53], гистологический критерий G (G2, G3) [12, 26, 27, 42, 58], размер первичной опухоли >5 см [42, 53], рецидивную опухоль [53], локализацию опухоли выше поверхностной фасции, поскольку в дерме и подкожной ткани значительно развита лимфатическая сеть [5, 53].

Важное прогностическое значение имеет анатомическое расположение опухоли – чаще лимфогенно метастазируют саркомы проксимальной локализации (туловище, область головы и шеи, проксимальные сегменты конечностей [5, 42, 53, 56]) и поражающие нижнюю конечность. В последнем случае метастазы в регионарные лимфоузлы возникают чаще, чем при новообразованиях, поражающих верхнюю конечность. По данным А.Е.Р. Rosciano et al. [42], частота метастазов при саркомах с локализацией в нижних и верхних конечностях составляет 53 и 35,25 %, по данным С. Atalay et al. [9], – 41 % и 15 % соответственно.

Высоким прогностическим значением обладают оценочные параметры состояния лимфатической сосудистой сети в ткани опухоли: наличие лимфатических сосудов в ткани саркомы, наличие ангиолимфатической инвазии и лимфоангиогенез [6, 24, 29, 53]. Важна оценка регионарной топографии лимфатической сосудистой сети, поскольку процесс лимфоангиогенеза чаще исходит из перитуморальной ткани и распространяется на периферические отделы опухоли. К прогностическим факторам относят VEGF-C и VEGF-D – факторы роста специфических лимфатических эндотелиальных клеток [53]. В частности, фактор VEGF-D усиливает трансэндотелиальную миграцию саркоматозных клеток через однослойную эндотелиальную выстилку лимфатических сосудов [53].

Гипотезы лимфогенного метастазирования

Единого представления о механизмах лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей пока не существует. Имеющиеся концепции достаточно разноречивы, однако, обобщая данные литературы, следует отметить, что в основном интерес исследователей сконцентрирован на двух явлениях: развитии лимфатического сосудистого компонента в интра- и перитуморальной ткани и мезенхимально-эпителиальном переходе, развивающемся в ткани саркомы.

В работах, посвященных механизму метастазирования в регионарные и отдаленные лимфатические узлы, делается акцент на лимфатический сосудистый компонент как непереносимое структурное звено, обеспечивающее транспортировку (перенос) опухолевых клеток из первичной опухоли в лимфатический узел. При изучении функционального состояния лимфатического сосудистого компонента авторы по-разному его оценивают в зависимости от анатомической зоны: лимфатическая сосудистая сеть в ткани опухоли (интра-туморальной ткани) и лимфатическая сосудистая сеть в ткани, окружающей опухоль (перитуморальной ткани). Кроме того, во многих исследованиях немаловажное значение придается другому аспекту, связанному с лимфатической системой, – процессам лимфоангиогенеза.

По данным G. Mahendra et al. [33], лимфатические сосуды отсутствуют в опухолевой ткани большинства сарком (фибросаркома, низкозлокачественная фибромиксоидная саркома, миксофибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитомы и злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов) и лишь в 12,7 % мягкотканых сарком присутствуют лимфатические сосуды, к ним относятся эпителиоидная саркома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома. Низкую тенденцию большинства сарком к лимфогенному распространению A.J. Leu et al. [31] объясняли скудостью или отсутствием интра-туморальной лимфатической сети.

Лимфатические сосуды, как правило капилляры, присутствуют в окружающей опухоль ткани всех мягкотканых сарком [33]. Существенным для метастазирования является наличие лимфатической сети именно в перитуморальной ткани. Однако само по себе наличие лимфатической сети в перитуморальной ткани не является существенным предрасполагающим фактором для лимфогенного метастазирования сарком. Важен показатель плотности лимфатических сосудов в перитуморальной ткани (количество сосудов на единицу площади). Саркомы с высокими значениями коэффициента плотности лимфатических сосудов в перитуморальной ткани более предрасположены к возникновению метастазов в лимфатических узлах, и, наоборот, при отсутствии или скудости лимфатических сосудов потенциал

лимфогенного метастазирования опухоли минимален. Ряд исследований также свидетельствует о том, что единственным условием для лимфогенного метастазирования является наличие лимфатических сосудов в окружающей опухоль ткани [31, 39, 40]. По утверждению С. Jasmin et al. [25], лимфоангиогенные цитокины стимулируют пролиферацию перитуморальных сосудов и, как следствие, потенцируют лимфатическую диссеминацию опухолевых клеток. Поскольку базальная мембрана в стенке лимфатических сосудов развита слабее, чем в кровеносных капиллярах, опухолевые клетки легче проникают в лимфатические сосуды. Кроме того, факторы роста специфических лимфатических эндотелиальных клеток коррелируют с появлением метастазов в лимфатических узлах.

Среди базовых факторов, потенциально способствующих лимфогенному метастазированию, широко обсуждается в литературе следующий феномен – вторичный лимфоангиогенез в саркоматозной ткани [22, 33]. Исследуя лимфатическую сеть в злокачественных эпителиальных и мезенхимальных опухолях, N. Friedrichs et al. [22] пришли к заключению, что плотность лимфатических сосудов в ткани сарком и карцином примерно одинакова, в то же время лимфоангиогенез часто обнаруживался в карциномах, но крайне редко – в саркомах. По мнению авторов, данный фактор критически необходим для лимфогенного метастазирования опухоли и объясняет кардинальное различие частоты лимфогенного поражения при карциномах и саркомах. Как считают D. Massi et al. [34], лимфоангиогенез в ткани злокачественной опухоли является важным фактором прогрессирования опухоли и метастазирования. Именно лимфоангиогенезом объясняется формирование новых лимфатических сосудов в ткани опухоли. Злокачественная опухоль ассоциирована с повышенной лимфатической сосудистой плотностью, особенно перитуморальной, и меньше – с интратуморальной. Пери- и интратуморальный лимфоангиогенез повышает площадь лимфатической сети. Количественная оценка структурных элементов лимфоангиогенеза является многообещающим фактором прогноза лимфогенного метастазирования опухоли и выживаемости пациентов [34].

Факторами, влияющими на метастазирование, являются плотность пери- и интратуморальных лимфатических сосудов, функциональное состояние интратуморальных лимфатических сосудов, лимфоангиогенез. Плотность лимфатических сосудов как показатель коррелирует с метастазами в лимфоузлы [14].

Обобщая результаты подобных исследований, можно сделать вывод: метастазы в лимфатических узлах возникают чаще в опухолях с хорошо развитой лимфатической сетью. Важное практическое значение имеют два параметра: лимфоангиогенез и коэффициент плотности лимфатических сосудов

как в интратуморальной, так и в перитуморальной лимфатической сети. Следует признать, что существующие гипотезы не полностью раскрывают механизм лимфогенного метастазирования, а данные о вероятности связи его возникновения с клинико-морфологическими параметрами сарком не достаточны для индивидуального прогноза. Между тем феномен лимфогенного метастазирования мягкотканых сарком гораздо сложнее и обусловлен фундаментальными молекулярными и генетическими особенностями этой группы опухолей [7].

Мезенхимально-эпителиальный переход в саркомах

В исследованиях В.М. Перельмутера и В.Н. Манских [2, 3] было обращено внимание на то, что нозологические формы сарком, предрасположенных к лимфогенному метастазированию, являются либо эпителиоидными опухолями, либо саркомами с относительно высокой частотой экспрессии маркеров эпителиальной дифференцировки. Данные признаки свидетельствуют о возникновении мезенхимально-эпителиального перехода (МЭП) в ткани сарком. В сравнении с эпителиально-мезенхимальным переходом, играющим существенную роль в прогрессировании злокачественных эпителиальных опухолей, его обратный процесс – МЭП – в развитии сарком мало изучен [55]. Была высказана гипотеза, что МЭП является ключевым звеном в реализации лимфогенного пути метастазирования сарком [2]. Согласно предлагаемой гипотезе, почти облигатная лимфотропность эпителиальных злокачественных опухолей может быть объяснена с позиции гипотезы коллатеральной презентации антигенов. Инфицирование эпителия внутриклеточными патогенами в определенных ситуациях может приводить к отделению эпителиоцитов от соседних клеток и доставке их в регионарные лимфоузлы, где они могут выполнять роль «непрофессиональных» антиген-презентирующих клеток или «контейнеров», доставляющих внутриклеточный патоген (вирусы или бактерии) в лимфоузлы, где последние разрушаются. Подобные изменения в опухолевых эпителиальных клетках могут быть одной из существенных причин возникновения лимфогенных метастазов. Предполагается, что мезенхимально-эпителиальный переход в саркомах позволяет приобрести биологические свойства, реализующие механизмы лимфогенного метастазирования, свойственного эпителиальному опухолению. На сегодняшний день МЭП описан при синовиальной саркоме, лейомиосаркоме, хордome, саркоме Юинга, хондросаркоме, остеосаркоме, эпителиоидной саркоме [37, 44, 55]. Мезенхимально-эпителиальный переход в саркомах, являясь важным биологическим и клиническим процессом, проявляется экспрессией

молекулярных маркеров эпителиальной архитектуры: E-Cadherin, Cytokeratin, EMA, Catenin и зачастую – эпителиоидо-клеточной морфологией [55]. Известно, что имеются не только иммунофенотипические признаки «эпителиальности» в некоторых саркомах, но и прямые доказательства наличия МЭП в них, что установлено посредством идентификации соответствующих генов. Показано, что экспрессия клетками лейомиосаркомы E-cadherin (белка межклеточной адгезии эпителиальных клеток), обусловленная снижением или утратой регуляторной функции транскрипционного фактора Slug, являющегося репрессором E-cadherin, свидетельствует о мезенхимально-эпителиальном переходе [4, 54]. Ингибция транскрипционного фактора Slug, существенно повышающая уровень экспрессии E-cadherin клетками лейомиосаркомы, может способствовать возникновению мезенхимально-эпителиального перехода в опухоли и являться важной потенциальной мишенью для химиотерапии [54]. Отмечается, что нарушение регуляторной способности транскрипционного фактора Snail объясняет экспрессию клетками хондросаркомы маркера E-cadherin, отражающего процесс МЭП и прогрессирование опухоли [19]. Об экспрессии опухолевыми клетками маркера E-cadherin в синовиальной саркоме и возникновении мезенхимально-эпителиального перехода сообщает работа Н. Hugo [24].

Таким образом, нет общепринятых гипотез, объясняющих механизм лимфогенного метастазирования сарком. В имеющихся работах о МЭП в саркомах исследователи не связывают данный феномен с механизмом метастазирования. В связи с этим изучение данного аспекта может быть перспективным как для понимания механизмов лимфогенного метастазирования, так и для поиска новых мишеней для лечения сарком. В свете теории мезенхимально-эпителиального перехода в саркомах как возможного механизма, определяющего условия для развития лимфогенных метастазов, целесообразно охарактеризовать эпителиоидные опухоли, биологические и фенотипические характеристики которых, вероятно, обусловлены реализацией мезенхимально-эпителиального перехода.

Эпителиоидные опухоли

Эпителиоидные опухоли или мезенхимальные опухоли с эпителиоидной морфологией – это гетерогенная группа новообразований, охватывающая представителей практически всех линий клеточной дифференцировки: костные, нейроэктодермальные, миксоидные, мышечные, сосудистые, фибробластические-миофибробластические, жировые и опухоли неясного происхождения [14]. Цитотипические характеристики, гистоархитектоника и иммунопрофиль эпителиоидных опухолей напоминают эпителиальные опухоли, их объединяет схожая морфология, но отличает широко варь-

ирующаяся экспрессия маркеров эпителиальной дифференцировки [15, 27, 52]. Эпителиоидные опухоли характеризуются отчетливыми клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими и генетическими чертами [13]. До широкого внедрения в практику иммуногистохимического метода большинство этих процессов описывалось как «симулирующие карциному» или часто ошибочно диагностировалось как «карцинома» [17, 18]. В 1998 г. S.E. Kilpatrick, K.R. Geisinger предложили разделять мягкотканые саркомы на основе преобладания клеток в опухоли с определенными цитоморфологическими характеристиками на 4 диагностические категории: веретенчатые, мелкокруглоклеточные, плеоморфные и эпителиоидные/полигональные [27]. Данный принцип позволил рационально формировать подход в определении гистотипа саркомы, клеточный фенотип является принципиальным условием для определения принадлежности опухоли к той или иной категории. При преобладании в общей клеточной массе опухоли клеток эпителиоидного клеточного типа (не менее 2/3) опухоль классифицируется как эпителиоидная [27, 51]. Детальное описание обобщенного «портрета» опухоли эпителиоидного клеточного типа выглядит так: клетка средней или крупной величины с полигональной, реже овальной формой, с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, с широкой или обильной, бледной или эозинофильной цитоплазмой, как правило, с отчетливой или различимой цитолеммой, с центрально расположенным ядром округлой, реже овальной формы [13, 17, 18, 20, 27, 57]. Взаиморасположение клеток непосредственное, контактное, с отсутствием или скудным опухолевым матриксом. Опухолевые клетки, как правило, образуют альвеолярные, дольковые, реже пучковые структуры [13, 17, 18, 20, 27, 51].

В целях систематизации эпителиоидных опухолей, уточнения их прогноза и метастатического лимфогенного потенциала нам представляется полезным разделить сарком на три группы в зависимости от доли эпителиоидо-клеточной популяции в структуре опухоли: 1) «классические» эпителиоидо-клеточные саркомы; 2) эпителиоидные варианты опухолей; 3) опухоли с эпителиоидо-клеточным компонентом. К категории «классических» эпителиоидо-клеточных сарком относятся опухоли, которые в каждом из своих вариантов представлены преобладающей эпителиоидо-клеточной популяцией (не менее 2/3): альвеолярная саркома, светлоклеточная саркома, эпителиоидная саркома, склерозирующая эпителиоидная фибросаркома, недифференцированная саркома с эпителиоидной морфологией [13, 17, 18, 20, 52]. Эпителиоидные варианты (субтипы) также с преобладающей эпителиоидо-клеточной популяцией встречаются при следующих опухолях: злокачественная опухоль из оболочек периферических

нервов, лейомиосаркома, миксофибросаркома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, псевдомиогенная гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, остеосаркома, GIST, синовиальная саркома, плеоморфная липосаркома, рабдомиосаркома, воспалительная миофибробластическая опухоль [13, 17, 18, 20, 52]. Наконец, группа опухолей с эпителиоидноклеточным компонентом объединяет экстраклеточную миксоидную хондросаркому, внепеченочную злокачественную рабдоидную опухоль, ПЭКому, злокачественную ПЭКому, хордому, адамантину [13, 17, 18, 20, 52, 59]. Эпителиоидноклеточный компонент в этих опухолях обычно составляет менее половины объема опухоли. Логика подобного группирования в какой-то мере подтверждается исследованиями, посвященными лимфогенному метастазированию сарком.

Их результаты показывают, что последовательность сарком, выстроенная в зависимости от значения количественного показателя частоты метастазирования, приблизительно соответствует вышеизложенной «иерархии» групп эпителиоидных опухолей. Высокая частота метастазирования отмечена в 1-й группе («классические» эпителиоидноклеточные саркомы): 25–50 % при светлоклеточной саркоме, 17–80 % при эпителиоидной саркоме [12]. Меньшие значения показателя лимфогенного метастазирования соответствуют опухолям 2-й группы (эпителиоидные варианты сарком): синовиальная саркома (40 %) [22], рабдомиосаркома (11–36 %) [12], ангиосаркома (25 %) [12], эпителиоидная гемангиоэндотелиома (20 %) [12], лейомиосаркома (14 %) [30], остеосаркома (5 %) [30]. Статистические данные относительно частоты метастазирования сарком 3-й группы (саркомы с эпителиоидноклеточным компонентом) в мировой литературе отсутствуют. Следовательно, с определенной долей вероятности можно говорить о зависимости частоты лимфогенного метастазирования от объема эпителиоидноклеточной популяции в ткани саркомы. Таким образом, можно предположить, что эпителиоидная морфология саркомы определяет ее прометастатический лимфогенный потенциал.

Здесь также необходимо отметить следующее обстоятельство. Причастностью к «эпителиальности» обладают не только эпителиоидные опухоли, характеризующиеся соответствующей морфологией. Эпителиальные черты в мезенхимальных опухолях проявляются по-разному, не только морфологически, но иммунофенотипически и ультраструктурно. Большую группу мезенхимальных опухолей с эпителиальной дифференцировкой, но зачастую без эпителиоидноклеточной морфологии, составляют опухоли, как правило, мелкоклеточного, веретенноклеточного или плеоморфного типа, с отсутствием эпителиоидной морфологии, но с вариабельной экспрессией цитокератинов и эпителиального мембранного антигена, и в некоторых

случаях – с ультраструктурными признаками, свойственными эпителиальной ткани. К опухолям с эпителиальной дифференцировкой относятся полифенотипические мезенхимальные опухоли: варианты саркомы Юинга, меланотическая нейроэктодермальная опухоль новорожденного, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль [41, 57]. Цитокератины регулярно экспрессируются в синовиальной саркоме, парахордоте, эпителиоидной саркоме. Реже экспрессируются цитокератины в лейомиосаркоме, злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов, эпителиоидной ангиосаркоме. Эпителиальный мембранный антиген регулярно экспрессируется в синовиальной саркоме, эпителиоидной саркоме, периневриоме, нейротектоме, парахордоте. Изредка экспрессия ЕМА обнаруживается в опухоли из оболочек периферических нервов. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль часто экспрессирует цитокератины (86 %) и эпителиальный мембранный антиген (93 %). Эпителиоидная гемангиоэндотелиома кожи и мягких тканей экспрессирует цитокератины в 26 %. В 50 % случаев склерозирующей эпителиоидной фибросаркомы наблюдается слабая и фокальная экспрессия эпителиального мембранного антигена. Внепеченочная злокачественная рабдоидная опухоль чаще всего экспрессирует эпителиальный мембранный антиген и цитокератины [15].

Завершая характеристику эпителиоидных опухолей и мезенхимальных опухолей (сарком) с эпителиальной дифференцировкой, следует рассмотреть особенности их лимфогенного метастазирования. Саркомы эпителиоидноклеточного типа имеют относительно высокую частоту метастазов в регионарные лимфатические узлы, что необычно для большинства сарком и позволяет граadirовать их как высокозлокачественные [27]. Частота метастазов в лимфатические узлы при саркомах эпителиоидного типа составляет 80 % [29]. Ткань сарком мягких тканей эпителиоидного типа, включая лейомиосаркому, отличается высокой предрасположенностью к лимфогенному метастазированию [33]. Типично и часто метастазирующими в лимфатические узлы считаются следующие эпителиоидные опухоли и опухоли с эпителиальной дифференцировкой: эпителиоидная миксофибросаркома, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, экстраклеточная миксоидная хондросаркома [21, 28, 46].

Решение вопросов, связанных с проблемой лимфогенного метастазирования сарком мягких тканей, позволит адекватно оценивать клинический статус пациента, прогноз заболевания и определять адекватную тактику лечения. Важным представляется следующий диагностический аспект – предсказательная оценка риска возникновения лимфогенных метастазов сарком, которая диктует необходимость поиска и валидации высокоинформативных про-

гностических факторов. Приоритетными являются морфологические и молекулярно-генетические исследования, направленные на изучение механизмов лимфогенного метастазирования саркомы

и оценку их связи с феноменом мезенхимально-эпителиального перехода, что может стать основой для поиска биологических мишеней и разработки таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев А.А. Метастатический каскад как терапевтическая и хирургическая мишень // Здоровье Украины. 2011. № 4 (17). С. 26–28.
2. Манских В.Н., Перельмутер В.М. Коллатеральная презентация антигенов как физиологический прототип лимфогенного метастазирования // Биохимия. 2013. Т. 78, вып. 3. С. 414–425.
3. Перельмутер В.М., Манских В.Н. Прениша как отсутствующее звено концепции метастатических ниш, объясняющее избирательное лимфогенное метастазирование злокачественных опухолей мягких тканей // Биохимия. 2012. Т. 77, вып. 1. С. 130–139.
4. Тришкин В.А., Столяров В.И., Волков О.Н. Особенности лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей мягких тканей // Вопросы онкологии. 1979. Т. 25, № 9. С. 24–27.
5. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 4. С. 231–236.
6. Чехун В. Метастазирование – quo vadis? // Онкология. 2009. Т. 11, № 2. С. 84–85.
7. Aokage K., Ishii G., Ohtaki Y., Yamaguchi Y., Hishida T., Yoshida J., Nishimura M., Nagai K., Ochiai A. Dynamic molecular changes associated with Epithelial-Mesenchymal Transition and subsequent Mesenchymal-Epithelial Transition in the early phase of metastatic tumor formation // Int. J. Cancer. 2011. Vol. 128 (7). 1585–1595. doi: 10.1002/ijc.25500.
8. Ariel I.M. Incidence of Metastases to Lymph Nodes From Soft-Tissue Sarcomas // Semin. Surg. Oncol. 1988. Vol. 4 (1). P. 27–29.
9. Atalay C., Altinok M., Seref B. The Impact of Lymph Node Metastases on Survival in Extremity Soft Tissue Sarcomas // World J. Surg. 2007. Vol. 31 (7). P. 1433–1437.
10. Babu L., Nandhara G., Baskaran K., Kumar P., Ng A., Paul A. Lymphatic spread and its significance in soft tissue sarcomas of the extremities // J. Bone Joint Surg. Br. 2006. Vol. 88-B. Suppl. II. P. 300–301.
11. Behranwala K.A., A'Hern R., Omar A.-M., Thomas J.M. Prognosis of Lymph Node Metastasis in Soft Tissue Sarcoma // Ann. Surg. Oncol. 2004. Vol. 11 (7). P. 714–719.
12. Blazer D.G., Sabel M.S., Sondak V.K. Is there a role for sentinel lymph node biopsy in the management of sarcoma? // Surg. Oncol. 2003. Vol. 12 (3). P. 201–206.
13. Cacciatore M., Dei Tos A.P. Challenging epithelioid mesenchymal neoplasms: mimics and traps // Pathology. 2014. Vol. 46 (2). P. 126–134. doi: 10.1097/PAT.0000000000000063.
14. Chen J., Alexander J.S., Orr A.W. Integrins and Their Extracellular Matrix Ligands in Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis // Int. J. Cell Biol. Vol. 2012, Article ID 853703. 12 p. doi: 10.1155/2012/853703.
15. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic. 2010. 941 p.
16. Daigeler A., Kuhnen C., Moritz R., Stricker I., Goertz O., Tilkorn D., Steinstraesser L., Steinau H.U., Lehnhardt M. Lymph node metastases in soft tissue sarcomas: a single center analysis of 1,597 patients // Langenbecks Arch. Surg. 2009. Vol. 394 (2). P. 321–329. doi: 10.1007/s00423-008-0371-x.
17. Dei Tos A.P., Wagner A.J., Modena P., Comandone A., Leyvraz S. Epithelioid Soft Tissue Tumors // Semin. Oncol. 2009. Vol. 36 (4). P. 347–357.
18. Deyrup A.T., Montag A.G. Epithelioid and epithelial neoplasms of bone // Arch. Pathol. Lab. Med. 2007. Vol. 131 (2). P. 205–216.
19. Fitzgerald M.P., Gourronc F., Teoh M.L.T., Provenzano M.J., Case J., Martin J.A., Domann F.E. Human chondrosarcoma cells acquire an epithelial-like gene expression pattern via an epigenetic switch: evidence for mesenchymal-epithelial transition during sarcomagenesis // Sarcoma. 2011. Article id 598218, 11 p. doi: 10.1155/2011/598218.
20. Folpe A.L. Selected topics in the pathology of epithelioid soft tissue tumors // Mod. Pathol. 2014. Vol. 27. Suppl. 1. P. 64–79. doi: 10.1038/modpathol.2013.175.
21. Fotiadis C., Charalambopoulos A., Chatzikokolis S., Zografos G.C., Genetzakis M., Tringidou R. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma metastatic to the pancreas: A case report // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11 (14). P. 2203–2205.
22. Friedrichs N., Mahne J.C., Pepper M.S., Rommerscheidt-Fuss U., Stelzner F., Buettner N., Wernert N. Immunohistochemical quantification of lymph vessels, VEGF-C and VEGF receptor 3 in human sarcomas // Histopathology. 2006. Vol. 49 (1). P. 87–88.
23. Greene F., Page D., Fleming F. American Joint Committee On Cancer: Cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer, 2002. P. 221–226.
24. Hugo H. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression // J. Cell. Physiol. 2007. Vol. 213. P. 374–383.
25. Jasmin C., Coleman R.E., Coia L.R., Capanna R., Saillant G. Textbook of bone metastases. 2005. 555 p.
26. Johannesmeyer D., Smith V., Cole D.J., Esnaola N.F., Camp E.R. The impact of lymph node disease in extremity soft-tissue sarcomas: a population-based analysis // Am. J. Surg. 2013. Vol. 206 (3). P. 289–295. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.10.043.
27. Kilpatrick S.E., Geisinger K.R. Soft tissue sarcomas: the usefulness and limitations of fine-needle aspiration biopsy // Am. J. Clin. Pathol. 1998. Vol. 110. P. 50–68.
28. Koniaria K., Maherab H., Nikolaou M., Chatzis O., Glezakou O., Magiasis V., Kiratzis G. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumor: Report of a case and literature review // Int. J. Surg. Case Rep. 2011. Vol. 2 (8). P. 293–296. doi: 10.1016/j.ijscr.2011.08.013.
29. Lamyan M.J., Giele H.P., Critchley P., Whitwell D., Gibbons M., Athanasou N.A. Local recurrence and assessment of sentinel lymph node biopsy in deep soft tissue leiomyosarcoma of the extremities // Clin. Sarcoma Res. 2011. Vol. 1 (1). P. 7–15. doi: 10.1186/2045-3329-1-7.
30. Lee N.Y.-T., Moore T.M., Schwinn C.P. Metastasis of sarcomatous lesion in regional lymph node // J. Surg. Oncol. 1982. Vol. 20 (1). P. 53–58.
31. Leu A.J., Berk D.A., Lymboussaki A., Alitalo K., Jain R.K. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 4324–4327.
32. Liberman B., Riad S., Griffin A.M., O'Sullivan B. Lymph Node Metastasis In Soft Tissue Sarcoma Of The Extremities // J. Bone Joint. Surg. Br. 2008. Vol. 90-B. Supp. 1. P. 87.
33. Mahendra G., Kliskey K., Williams K., Hollowood K., Jackson D., Athanasou N.A. Intratumoural lymphatics in benign and malignant soft tissue tumours // Virchows Arch. 2008. Vol. 453. P. 457–464.
34. Massi D., Gokoz O. The biological significance of lymphangiogenesis in human tumours // Diagnostic histopathology. 2010. Vol. 16 (6). P. 295–305.
35. Mazeron J.J., Suit H.D. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue // Cancer. 1987. Vol. 60. P. 1800–1808.
36. Nelen S.D., Vogelaar F.J., Gilissen F., Van der Linden J.C., Bosscha K. Lymph Node Metastasis after a Soft Tissue Sarcoma of the Leg: A Case Report and a Review of the Literature. Hindawi Publishing Corporation // Case Rep. Surg. 2013, Article ID 930361, 6 p. doi: 10.1155/2013/930361.
37. Ninaka Y., Harada K., Fujimuro M., Oda M., Haga A., Hosoki M., Uzawa N., Arai N., Yamaguchi S., Yamashiro M., Raz A. Osteosarcoma Pulmonary Metastasis Mesenchymal-to-Epithelial Transition and Suppression of Silencing of Autocrine Motility Factor Induces // Cancer Res. 2010. Vol. 70 (22). P. 9483–9493. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3880.
38. Ottaiano A., de Chiara A., Fazioli F., Talamanca A.A., Mori S., Botti G., Milano A., Apice G. Biological prognostic factors in adult soft tissue sarcomas // Anticancer Research. 2005. Vol. 25. P. 4519–4526.
39. Padera T.M., Kadambi A., di Tomaso E., Carreira C.M., Brown E.B., Boucher Y., Choi N.C., Mathisen D., Wain J., Mark E.J., Munn L.B., Jain R.K. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics // Science. 2002. Vol. 296 (5574). P. 1883–1886.
40. Pepper M.S., Skobe M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties // J. Cell Biol. 2003. Vol. 163. P. 209–213.
41. Riggi N., Stamenkovic I. The Biology of Ewing sarcoma // Cancer Lett. 2007. Vol. 254 (1). P. 1–10.
42. Rosciano A.E.P., Ruan J.M., Thome M.G.S., Ruiz G.C. et al. Impact of Lymph Node Metastasis Metachronous Vs Synchronous on the Prognosis of Soft Tissue Sarcomas. 2012. Session: Soft Tissue Sarcoma. Poster N. 122. 883 p.
43. Ryzewicz M., McLoughlin H.A., Freudenberger C., Williams A., Lindeque B. Unusual Metastases From Extremity Soft Tissue Sarcomas // Orthopedics. 2008. Vol. 31 (5). P. 1–11.
44. Saito T., Nagai M., Ladanyi M. SYT-SSX1 and SYT-SSX2 interfere with repression of E-cadherin by Snail and Slug: a potential mechanism for aberrant mesenchymal to epithelial transition in human synovial sarcoma // Cancer Res. 2006. Vol. 66 (14). P. 6919–6927.
45. Sawamura C., Matsumoto S., Shimoji T., Ae K., Okawa A. Lymphadenectomy and histologic subtype affect overall survival of soft tissue sarcoma patients with nodal metastases // Clin. Orthop. Relat. Res. 2013. Vol. 471 (3). P. 926–931. doi: 10.1007/s11999-012-2568-0.

46. Srinivasan B., Ethunandan M., Hussain K., Ilankovan V. Epithelioid Myxofibrosarcoma of the Parotid Gland // Case Rep. Pathol. 2011, Article ID 641621, 3 p.

47. Stelzner F., Steinau H.U., Friedrichs N., von Mallek D. Der Weg regionärer Lymphbahnmastasen bei Weichgewebssarkomen // Chirurg. 2013. Bd. 84. S. 502–510.

48. Ulutin C., Bakkal B.H., Kuzhan O.A. Cohort Study of Adult Rhabdomyosarcoma: A Single Institution Experience // World J. Med. Sci. 2008. Vol. 3 (2). P. 54–59.

49. Warren S., Meyer R.W. Lymph node metastasis of sarcoma // Am. J. Pathol. 1938. Vol. XIV. P. 605–619.

50. Weingrad D.N., Rosenberg S.A. Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas // Surgery. 1978. Vol. 84 (2). P. 231–240.

51. Weiss S.W., Goldblum J.R. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 5th ed. 2008. 1258 p.

52. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone / Ed. C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendoorn, F. Mertens. Lyon: IARC, 2013. 468 p.

53. Yanagawa T., Saito K., Takagishi K. Risk Factors for Lymphatic Metastasis of Malignant Bone and Soft-Tissue Tumors: A Retrospective Cohort Study of 242 Patients // Medicine. 2014. Vol. 93 (27). P. 1–5. doi: 10.1097/MD.0000000000000225.

54. Yang J., Eddy J.A., Pan Y., Hategan A., Tabus I., Wang Y., Cogdell D., Price N.D., Pollock R.E., Lazar A.J.F., Hunt K.K., Trent J.C., Zhang W.

Integrated proteomics and genomics analysis reveals a novel mesenchymal to epithelial reverting transition in leiomyosarcoma through regulation of slug // Mol. Cell. Proteomics. 2010. Vol. 9 (11). P. 2405–2413. doi: 10.1074/mcp.M110.000240.

55. Yang J., Du X., Wang G., Sun Y., Chen K., Zhu X., Lazar A.J.F., Hunt K.K., Pollock R.E., Zhang W. Mesenchymal to epithelial transition in sarcomas // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50 (3). P. 593–601. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.006.

56. Yokoyama K., Chuman H., Sninohara N., Masuda S., Sugioka Y. A clinicopathologic study of soft tissue sarcomas with lymph nodes metastases // Orthoped. Traumatol. 1986. Vol. 35 (2). P. 414–416.

57. Yoo H., Yum S.K., Oh S.-J., Kim K.-M. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy Disseminated by a Ventriculoperitoneal Shunt and Diagnosed from the Inguinal // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2014. Vol. 36 (1). e61–64. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829dd114.

58. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E., Patel S.R., Benjamin R.S., Evans H.L. Prognostic Factors for Patients with Localized Soft-Tissue Sarcoma Treated with Conservation Surgery and Radiation Therapy. An Analysis of 1225 Patients // Cancer. 2003. Vol. 97. P. 2530–2543.

59. Zhao L., Anders K.H. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the gallbladder: a case report and review of literature // Arch. Pathol. Lab. Med. 2014. Vol. 138 (9). P. 1238–1241. doi: 10.5858/arpa.2013-0092-CR.

Поступила 16.04.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Николай Вольтович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-81. E-mail: vasilievasn@yandex.ru, SPIN-код: 1627-5226.

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

LYMPH NODE METASTASIS FROM SOFT TISSUE SARCOMAS: INCIDENCE OF METASTATIC SPREAD, RISK FACTORS, MECHANISMS OF OCCURRENCE

N.V. Vasilyev

Tomsk Cancer Research Institute
12/1 Savinykh Street, 634028-Tomsk, e-mail: vasilievasn@yandex.ru

Abstract

The review presents the most recent data on the incidence and pathogenesis of lymph node metastasis from soft tissue sarcoma, a very rare clinical event.

Key words: soft tissue sarcoma, lymph node metastasis.

REFERENCES

1. Kovalev A.A. Метастатический каскад как терапевтическая и хирургическая мишень // Zdorov'e Ukrainy. 2011. № 4 (17). P. 26–28. [in Russian]

2. Manskikh V.N., Perelmuter V.M. Collateral presentation of antigens as physiological prototype for lymph node metastases // Biochemistry (Moscow). 2013. Vol. 78 (3). P. 414–425. [in Russian]

3. Perelmuter V.M., Manskikh V.N. Pre niche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease // Biochemistry (Moscow). 2012. Vol. 77 (1). P. 130–139. [in Russian]

4. Trishkin V.A., Stoljarov V.I., Volkov O.N. Особенности лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей мягких тканей // Voprosy onkologii. 1979. Vol. 25 (9). P. 24–27. [in Russian]

5. Frank G.A. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей // Prakticheskaja onkologija. 2004. Vol. 5 (4). P. 231–236. [in Russian]

6. Chehun V. Метастазирование – quo vadis? // Onkologija. 2009. Vol. 11 (2). P. 84–85. [in Russian]

7. Aokage K., Ishii G., Ohtaki Y., Yamaguchi Y., Hishida T., Yoshida J., Nishimura M., Nagai K., Ochiai A. Dynamic molecular changes associated with Epithelial-Mesenchymal Transition and subsequent Mesenchymal-Epithelial Transition in the early phase of metastatic tumor formation // Int. J. Cancer. 2011. Vol. 128 (7). 1585–1595. doi: 10.1002/ijc.25500.

8. Ariel I.M. Incidence of Metastases to Lymph Nodes From Soft-Tissue Sarcomas // Semin. Surg. Oncol. 1988. Vol. 4 (1). P. 27–29.

9. Atalay C., Altinok M., Seref B. The Impact of Lymph Node Metastases on Survival in Extremity Soft Tissue Sarcomas // World J. Surg. 2007. Vol. 31 (7). P. 1433–1437.

10. Babu L., Nandhara G., Baskaran K., Kumar P., Ng A., Paul A. Lymphatic spread and its significance in soft tissue sarcomas of the extremities // J. Bone Joint Surg. Br. 2006. Vol. 88-B. Suppl. II. P. 300–301.

11. Behramwala K.A., A'Hern R., Omar A.-M., Thomas J.M. Prognosis of Lymph Node Metastasis in Soft Tissue Sarcoma // Ann. Surg. Oncol. 2004. Vol. 11 (7). P. 714–719.

12. Blazer D.G., Sabel M.S., Sondak V.K. Is there a role for sentinel lymph node biopsy in the management of sarcoma? // Surg. Oncol. 2003. Vol. 12 (3). P. 201–206.

13. Cacciatore M., Dei Tos A.P. Challenging epithelioid mesenchymal neoplasms: mimics and traps // Pathology. 2014. Vol. 46 (2). P. 126–134. doi: 10.1097/PAT.0000000000000063.

14. Chen J., Alexander J.S., Orr A.W. Integrins and Their Extracellular Matrix Ligands in Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis // Int. J. Cell Biol. 2012, Article ID 853703. 12 p. doi: 10.1155/2012/853703.

15. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic. 2010. 941 p.

16. Daigeler A., Kuhnen C., Moritz R., Stricker I., Goertz O., Tilkorn D., Steintraesser L., Steinau H.U., Lehnhardt M. Lymph node metastases in soft tissue sarcomas: a single center analysis of 1,597 patients // *Langenbecks Arch. Surg.* 2009. Vol. 394 (2). P. 321–329. doi: 10.1007/s00423-008-0371-x.
17. Dei Tos A.P., Wagner A.J., Modena P., Comandone A., Leyvraz S. Epithelioid Soft Tissue Tumors // *Semin. Oncol.* 2009. Vol. 36 (4). P. 347–357.
18. Deyrup A.T., Montag A.G. Epithelioid and epithelial neoplasms of bone // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007. Vol. 131 (2). P. 205–216.
19. Fitzgerald M.P., Gourronc F., Teoh M.L.T., Provenzano M.J., Case J., Martin J.A., Domann F.E. Human chondrosarcoma cells acquire an epithelial-like gene expression pattern via an epigenetic switch: evidence for mesenchymal-epithelial transition during sarcomagenesis // *Sarcoma.* 2011. Article id 598218, 11 p. doi: 10.1155/2011/598218.
20. Folpe A.L. Selected topics in the pathology of epithelioid soft tissue tumors // *Mod. Pathol.* 2014. Vol. 27. Suppl. 1. P. 64–79. doi: 10.1038/modpathol.2013.175.
21. Fotiadis C., Charalambopoulos A., Chatzikokolis S., Zografos G.C., Genetzakis M., Tringidou R. Extraskelletal myxoid chondrosarcoma metastatic to the pancreas: A case report // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11 (14). P. 2203–2205.
22. Friedrichs N., Hahne J.C., Pepper M.S., Rommerscheidt-Fuss U., Stelzner F., Buettner R., Wernert N. Immunohistochemical quantification of lymph vessels, VEGF-C and VEGF receptor 3 in human sarcomas // *Histopathology.* 2006. Vol. 49 (1). P. 87–88.
23. Greene F., Page D., Fleming F. American Joint Committee On Cancer: Cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer, 2002. P. 221–226.
24. Hugo H. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol. 213. P. 374–383.
25. Jasmin C., Coleman R.E., Coia L.R., Capanna R., Saillant G. Textbook of bone metastases. 2005. 555 p.
26. Johannesmeyer D., Smith V., Cole D.J., Esnaola N.F., Camp E.R. The impact of lymph node disease in extremity soft-tissue sarcomas: a population-based analysis // *Am. J. Surg.* 2013. Vol. 206 (3). P. 289–295. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.10.043.
27. Kilpatrick S.E., Geisinger K.R. Soft tissue sarcomas: the usefulness and limitations of fine-needle aspiration biopsy // *Am. J. Clin. Pathol.* 1998. Vol. 110. P. 50–68.
28. Kontaria K., Maherab H., Nikolaou M., Chatzis O., Glezakou O., Magiasis V., Kiratzis G. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumor: Report of a case and literature review // *Int. J. Surg. Case Rep.* 2011. Vol. 2 (8). P. 293–296. doi: 10.1016/j.ijscr.2011.08.013.
29. Lamyman M.J., Giele H.P., Critchley P., Whitwell D., Gibbons M., Athanasou N.A. Local recurrence and assessment of sentinel lymph node biopsy in deep soft tissue leiomyosarcoma of the extremities // *Clin. Sarcoma Res.* 2011. Vol. 1 (1). P. 7–15. doi: 10.1186/2045-3329-1-7.
30. Lee N.Y.-T., Moore T.M., Schwinn C.P. Metastasis of sarcomatous lesion in regional lymph node // *J. Surg. Oncol.* 1982. Vol. 20 (1). P. 53–58.
31. Leu A.J., Berk D.A., Lymboussaki A., Alitalo K., Jain R.K. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 4324–4327.
32. Liberman B., Riad S., Griffin A.M., O'Sullivan B. Lymph Node Metastasis In Soft Tissue Sarcoma Of The Extremities // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2008. Vol. 90-B. Suppl. 1. P. 87.
33. Mahendra G., Kliskey K., Williams K., Hollowood K., Jackson D., Athanasou N.A. Intratumoural lymphatics in benign and malignant soft tissue tumours // *Virchows Arch.* 2008. Vol. 453. P. 457–464.
34. Massi D., Gokoz O. The biological significance of lymphangiogenesis in human tumours // *Diagnostic histopathology.* 2010. Vol. 16 (6). P. 295–305.
35. Mazoner J.J., Suit H.D. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue // *Cancer.* 1987. Vol. 60. P. 1800–1808.
36. Nelen S.D., Vogelaar F.J., Gilissen F., Van der Linden J.C., Bosscha K. Lymph Node Metastasis after a Soft Tissue Sarcoma of the Leg: A Case Report and a Review of the Literature. Hindawi Publishing Corporation // *Case Rep. Surg.* 2013, Article ID 930361, 6 p. doi: 10.1155/2013/930361.
37. Niinaka Y., Harada K., Fujimuro M., Oda M., Haga A., Hosoki M., Uzawa N., Arai N., Yamaguchi S., Yamashiro M., Raz A. Osteosarcoma Pulmonary Metastasis Mesenchymal-to-Epithelial Transition and Suppression of Silencing of Autocrine Motility Factor Induces // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70 (22). P. 9483–9493. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3880.
38. Ottaiano A., de Chiara A., Fazioli F., Talamanca A.A., Mori S., Batti G., Milano A., Apice G. Biological prognostic factors in adult soft tissue sarcomas // *Anticancer Research.* 2005. Vol. 25. P. 4519–4526.
39. Padera T.M., Kadambi A., di Tomaso E., Carreira C.M., Brown E.B., Boucher Y., Choi N.C., Mathisen D., Wain J., Mark E.J., Munn L.L., Jain R.K. Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics // *Science.* 2002. Vol. 296 (5574). P. 1883–1886.
40. Pepper M.S., Skobe M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties // *J. Cell Biol.* 2003. Vol. 163. P. 209–213.
41. Riggi N., Stamenkovic I. The Biology of Ewing sarcoma // *Cancer Lett.* 2007. Vol. 254 (1). P. 1–10.
42. Rosciano A.E.P., Ruan J.M., Thome M.G.S., Ruiz G.C. et al. Impact of Lymph Node Metastasis Metachronous Vs Synchronous on the Prognosis of Soft Tissue Sarcomas. 2012. Session: Soft Tissue Sarcoma. Poster N. 122. 883 p.
43. Ryzewicz M., McLoughlin H.A., Freudenberger C., Williams A., Lindeque B. Unusual Metastases From Extremity Soft Tissue Sarcomas // *Orthopedics.* 2008. Vol. 31 (5). P. 1–11.
44. Saito T., Nagai M., Ladanyi M. SYT-SSX1 and SYT-SSX2 interfere with repression of E-cadherin by Snail and Slug: a potential mechanism for aberrant mesenchymal to epithelial transition in human synovial sarcoma // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66 (14). P. 6919–6927.
45. Sawamura C., Matsumoto S., Shimoi T., Ae K., Okawa A. Lymphadenectomy and histologic subtype affect overall Survival of soft tissue sarcoma patients with nodal metastases // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013. Vol. 471 (3). P. 926–931. doi: 10.1007/s11999-012-2568-0.
46. Srinivasan B., Ethunandan M., Hussain K., Ilnkovan V. Epithelioid Myxofibrosarcoma of the Parotid Gland // *Case Rep. Pathol.* 2011, Article ID 641621, 3 p.
47. Stelzner F., Steinau H.U., Friedrichs N., von Mallek D. Der Weg regionärer Lymphbahnmetastasen bei Weichgewebssarkomen // *Chirurg.* 2013. Bd. 84. S. 502–510.
48. Ulutin C., Bakkal B.H., Kuzhan O.A. Cohort Study of Adult Rhabdomyosarcoma: A Single Institution Experience // *World J. Med. Sci.* 2008. Vol. 3 (2). P. 54–59.
49. Warren S., Meyer R.W. Lymph node metastasis of sarcoma // *Am. J. Pathol.* 1938. Vol. XIV. P. 605–619.
50. Weingrad D.N., Rosenberg S.A. Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas // *Surgery.* 1978. Vol. 84 (2). P. 231–240.
51. Weiss S.W., Goldblum J.R. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 5th ed. 2008. 1258 p.
52. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone / Ed. C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendoorn, F. Mertens. Lyon: IARC, 2013. 468 p.
53. Yanagawa T., Saito K., Takagishi K. Risk Factors for Lymphatic Metastasis of Malignant Bone and Soft-Tissue Tumors: A Retrospective Cohort Study of 242 Patients // *Medicine.* 2014. Vol. 93 (27). P. 1–5. doi: 10.1097/MD.0000000000000225.
54. Yang J., Eddy J.A., Pan Y., Hategan A., Tabus I., Wang Y., Cogdell D., Price N.D., Pollock R.E., Lazar A.J.F., Hunt K.K., Trent J.C., Zhang W. Integrated proteomics and genomics analysis reveals a novel mesenchymal to epithelial reverting transition in leiomyosarcoma through regulation of slug // *Mol. Cell. Proteomics.* 2010. Vol. 9 (11). P. 2405–2413. doi: 10.1074/mcp.M110.000240.
55. Yang J., Du X., Wang G., Sun Y., Chen K., Zhu X., Lazar A.J.F., Hunt K.K., Pollock R.E., Zhang W. Mesenchymal to epithelial transition in sarcomas // *Eur. J. Cancer.* 2014. Vol. 50 (3). P. 593–601. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.006.
56. Yokoyama K., Chuman H., Sninohara N., Masuda S., Sugioka Y. A clinicopathologic study of soft tissue sarcomas with lymph nodes metastases // *Orthoped. Traumatol.* 1986. Vol. 35 (2). P. 414–416.
57. Yoo H., Yum S. K., Oh S.-J., Kim K.-M. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy Disseminated by a Ventriculoperitoneal Shunt and Diagnosed from the Inguinal // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014. Vol. 36 (1). e61–64. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829dd114.
58. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E., Patel S.R., Benjamin R.S., Evans H.L. Prognostic Factors for Patients with Localized Soft-Tissue Sarcoma Treated with Conservation Surgery and Radiation Therapy. An Analysis of 1225 Patients // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 2530–2543.
59. Zhao L., Anders K.H. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the gallbladder: a case report and review of literature // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014. Vol. 138 (9). P. 1238–1241. doi: 10.5858/arpa.2013-0092-CR.

ABOUT THE AUTHORS

Vasilyev Nikolai Voltovich, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 3822 418081. E-mail: vasilievsn@yandex.ru. SPIN-code: 1627-5226