

Л.С. Болгова
О.И. Алексеенко
Е.А. Логинова
М.С. Кротевиц

Национальный институт рака,
Киев, Украина

Ключевые слова:

злокачественная
фиброзная гистиоцитома,
злокачественные
опухоли мягких тканей
и костей, цитологическая
дифференциальная диагностика.

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ФИБРОЗНОЙ ГИСТИОЦИТОМЫ

Цель: изучить особенности цитологической дифференциальной диагностики злокачественной фиброзной гистиоцитомы (ЗФГ) в сравнении с морфологически сходными злокачественными опухолями мягких тканей и костей. **Объект и методы:** изучены цитологические препараты (окраска по методу Паппенгейма) 28 больных ЗФГ и 66 пациентов с другими злокачественными опухолями: остеогенной саркомой — 20, плеоморфной рабдомиосаркомой — 17, низкодифференцированной фибросаркомой — 12, липосаркомой — 3, беспигментной меланомой — 13, метастазом веретеноклеточного варианта почечно-клеточного рака — 1. **Результаты:** продемонстрированы сложности цитоморфологической диагностики ЗФГ в связи с полиморфным клеточным составом опухоли и вариабельностью цитограмм; представлены особенности цитологической дифференциальной диагностики ЗФГ с морфологически сходными опухолями мягких тканей и костей. **Вывод:** при проведении дифференциальной цитологической диагностики исследованных опухолей необходимо учитывать как клеточные, так и структурные особенности ЗФГ и различных сарком.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) — опухоль, развивающаяся из незрелых мезенхимальных клеток с преимущественной дифференцировкой в сторону гистиоцитарных и фибробластных элементов [1–6]. Помимо этого, источником развития ЗФГ может быть гранулема инородного тела при хроническом воспалительном процессе различной этиологии [7, 8]. В качестве самостоятельной нозологической формы ЗФГ с выделением ее основных гистологических вариантов — плеоморфного, миксоидного, гигантоклеточного и воспалительного — была описана в середине 70-х годов прошлого столетия [1, 2, 4, 6].

ЗФГ составляет 16–28% всех злокачественных опухолей мягких тканей и считается наиболее частой формой саркомы у больных в возрасте старше 40 лет [4, 8–11]. Как правило, ЗФГ локализуется в области мягких тканей верхних и нижних конечностей, но может поражать кости, легкие, средостение и другие органы [4, 5, 7, 8, 10–15]. При этом ЗФГ не имеет патогномоничных клинических признаков, отличающих ее от других видов сарком мягких тканей [9].

Цитологическое исследование является важным этапом морфологической верификации новообразований до начала лечения. По данным доступной литературы, информативность цитологического метода в отношении определения злокачественных опухолей мезенхимального происхождения может

достигать 80% [9], однако уточнение их гистогенеза, особенно в группе низкодифференцированных полиморфно-клеточных сарком, часто затруднительно.

Гистологическая и цитологическая диагностика сарком мягких тканей, в частности ЗФГ, довольно сложна, что обусловлено морфологической гетерогенностью опухоли [3–5, 8–11]. Неоднородный клеточный состав в связи с бесструктурно расположенными скоплениями незрелых и полиморфных (в том числе многоядерных) клеток преимущественно гистиоцитарного и фибробластного происхождения, с участками ксантоматоза, миксоматоза, фиброза, остеоида, с формированием пучково-муаровых структур и наличием различной степени выраженности оксифильной субстанции и воспалительной инфильтрации характеризует вариабельность цитограмм и затрудняет верификацию ЗФГ.

Развитие иммуногистохимического метода позволило уточнить морфологическую характеристику злокачественных опухолей мягких тканей сложного гистогенеза. В клетках ЗФГ отмечают экспрессию гистиоцитарных (лизоцим, CD68, α -1-антитрипсин, α -1-антихемотрипсин), фибробластных (фибробластассоциированный антиген, коллаген, пролилгидроксилаза, 3-нуклеотидаза, фактор XIIIa) и неспецифических клеточных маркеров мезенхимальной дифференцировки (виментин, катепсин В) [4, 5, 16]. В клетках ЗФГ присутствуют антигены, вырабатываемые костеобразующими

клетками (щелочная фосфатаза, остеонектин) [16]. ЗФГ классифицируют как полиморфно-клеточную саркому мягких тканей в связи с выявлением, кроме вышеперечисленных, маркеров жировой, мышечной и нейрогенной ткани [4, 5]. Следует отметить, что при электронной микроскопии в клетках ЗФГ также выявляют признаки разнонаправленной дифференцировки [4].

Целью данного исследования было изучение особенностей цитологической дифференциальной диагностики ЗФГ и морфологически сходных злокачественных опухолей мягких тканей и костей.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены цитологические препараты 28 больных ЗФГ и 66 пациентов с другими злокачественными опухолями мягких тканей и костей: с остеогенной саркомой (ОС) — 20, плеоморфной рабдомиосаркомой (ПРМС) — 17, низкодифференцированной фибросаркомой — 12, липосаркомой — 3, беспигментной меланомой — 13, метастазом веретеноклеточного варианта почечно-клеточного рака — 1 случай. Препараты окрашивали по методу Паппенгейма. Весь материал был верифицирован при использовании гистологического метода исследования.

Анализировали цитограммы ЗФГ, полученные при пункции опухолей мягких тканей и костей верхних и нижних конечностей, в том числе в области суставов, в отдельных случаях — в области подвздошной кости и забрюшинного пространства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При цитологическом исследовании ЗФГ клеточный состав был представлен смешанной популяцией опухолевых клеток — отростчатых типа фибробластов, округлых и полигональных типа гистиоцитарных и переходных форм клеток с выраженными признаками атипии. Часто определялись двуядерные и гигантские многоядерные клетки с крупными полиморфными ядрами. Полиморфные многоядерные клетки (ПМК) в небольшом количестве выявили у 25 (89,3%) больных, единичные — в препаратах у 7 (25,0%) пациентов. Ядра в ПМК располагались в виде полукольца, кольца [3] или хаотично (рис. 1); в отдельных препаратах визуализировались укрупненные ядрышки.

В цитограммах ЗФГ, кроме ПМК, в небольшом количестве определяли многоядерные клетки типа инородных тел, а при локализации в области мягких тканей — напоминающие остеокласты.

Гистиоцитарные, веретенообразные и недифференцированные мелкие опухолевые элементы образовывали скопления с нагромождением клеток и пучковые структуры у 19 (67,9%) больных, изредка — в виде «муарового рисунка» с тенденцией к формированию «завитков» (рис. 2).

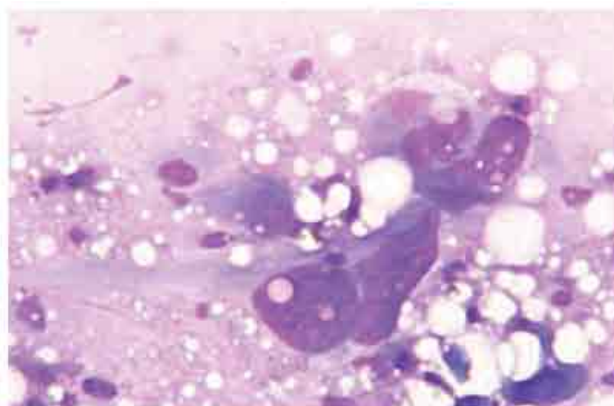


Рис. 1. ЗФГ. ПМК. Цитологический препарат. Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

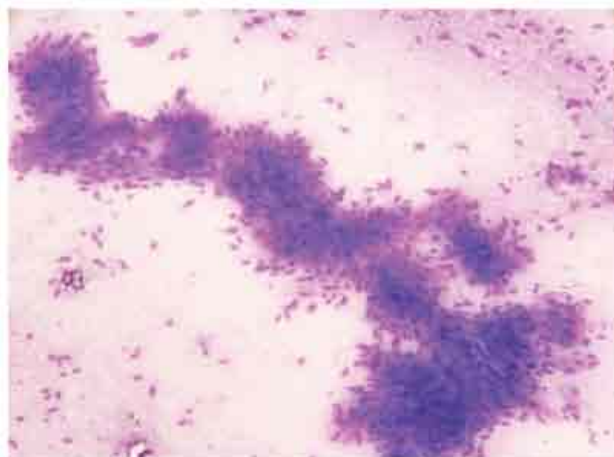


Рис. 2. ЗФГ. Расположение клеток в пучково-муаровых структурах. Цитологический препарат. Окраска по Паппенгейму, $\times 200$

Среди фонового компонента в различном количестве выявляли оксифильное межклеточное вещество, клетки воспалительного инфильтрата, ксантомные клетки, макрофаги, мелкозернистый и жирнокапельный детрит, некротические массы.

При изучении цитологических препаратов ЗФГ отмечено, что морфологическая картина опухоли варьировала в различных цитограммах, что не всегда позволяло идентифицировать эту нозологическую форму. Подобные ЗФГ цитологические данные отмечали при низкодифференцированных саркомах, беспигментной меланоме, метастазах веретеноклеточного варианта почечно-клеточного рака.

Значительные трудности при дифференциальной диагностике ЗФГ и ОС были обусловлены сходством опухолевых гистиоцитов при ЗФГ и атипических остеобластов при ОС [8, 10], а также наличием полинуклеаров типа остеокластов при этих нозологических формах.

В цитограммах клетки ОС полигональной формы (реже — отростчатой) располагались чаще разрозненно. Кроме того, при ОС также отмечали гигантские ПМК — у 6 (30,0%) больных. Наличие веретенообразных клеток могло указывать на фибробластный вариант ОС. Клетки ЗФГ и ОС, как известно, также близки по спектру иммуногистохимически

выявленных антигенов. Так, ОС, как и ЗФГ, содержит CD68, лизоцим, α -1-антихемотрипсин, щелочную фосфатазу и остеонектин [16]. В то же время выявление атипического костеобразования позволяет верифицировать ОС при гистологическом исследовании [8].

При проведении дифференциальной диагностики ЗФГ и ОС детерминирующим фактором являлся возраст больных. Основная возрастная группа пациентов с ЗФГ — 40–70 лет — включала 21 (75,0%) больного, а среди лиц с ОС преобладали молодые люди в возрасте до 20 лет — 16 (80,0%) пациентов. Однако в отдельных случаях типичные цитогаммы ЗФГ были у пациентов в возрасте 20–22 лет, а первично установленной ОС — у лиц возрастной категории 30–50 лет.

ПРМС является крайне редкой опухолью, встречающейся в возрасте 30–60 лет, чаще у мужчин. Для нее характерны крупные отростчатые ПМК с эозинофильными включениями в цитоплазме. Наличие тонкой поперечной исчерченности в некоторых опухолевых элементах позволяет устанавливать миогенную природу новообразования [4]. Однако при ретроспективном пересмотре цитогамм ПРМС была выявлена их значительная схожесть с ЗФГ. По имеющимся данным, большинство диагностированных ранее случаев ПРМС верифицированы как ЗФГ [4].

Низкодифференцированная липосаркома напоминает ЗФГ в связи с полиморфизмом опухолевых клеток, наличием ПМК и вакуолизацией цитоплазмы. В то же время при липосаркоме определяли обрывки жировой ткани с выраженными признаками пролиферации незрелых липоцитов. Часто в опухолевых элементах отмечали значительный лизис цитоплазмы до «голых» ядер округлой и овоидной формы, при этом отсутствовали скопления клеток в виде пучковых структур.

Отмечено, что жирнокапельный детрит и обрывки зрелой жировой и мышечной ткани выявляли в цитограммах пунктатов опухолей мягких тканей как фоновые компоненты, которые не всегда указывали, соответственно, на липосаркому и ПРМС.

В отличие от ЗФГ, низкодифференцированную фибросаркому диагностировали в любом возрасте. Она содержала полиморфные веретенообразные клетки, в том числе многоядерные, которые располагались раздельно, в виде параллельных рядов, плотных обрывков опухолевой ткани, пучковых структур. При этом ядра клеток часто имели вытянутую форму с заостренными концами или были овальными. Опухолевые элементы, подобные гистиоцитарным, определяли в небольшом количестве в препаратах, что обуславливало схожесть цитогамм фибросаркомы и ЗФГ [8, 11, 17], однако рисунок в виде «муара» отсутствовал.

При метастазах веретенноклеточного варианта почечно-клеточного рака проведение дифференциальной диагностики с опухолями мезенхимального происхождения оказалось весьма затрудни-

тельным [3]. Значимым признаком при ЗФГ может быть большое количество гигантских ПМК, выявление пучково-муаровых структур.

Веретенноклеточный и смешанный-клеточный варианты беспигментной меланомы с выявленными ПМК напоминали цитогаммы полиморфноклеточных сарком [3], что создавало сложности при определении гистологической формы опухоли. Косвенными цитологическими признаками меланомы при отсутствии пигмента меланина являлось наличие, кроме веретенообразных, опухолевых клеток полигональной формы с эксцентричным ядром и небольшим отростком цитоплазмы, с центрально расположенным крупным ядрышком, конденсацией хроматина возле ядерной мембраны и краевой базофилией цитоплазмы. При этом отмечали двуядерные клетки с характерными «зеркальными» ядрами [3], иногда — нечеткие рыхлые скопления клеток кубического типа с отростчатой слабобазофильной цитоплазмой. Кроме того, при меланоме клеточные элементы располагались разрозненно, полями, при этом плотных скоплений с нагромождением клеток и пучково-муаровых структур не образовывали. Содержание базофильных макрофагальных включений в цитоплазме клеток ЗФГ симулировало наличие пигмента, что обуславливало необходимость проведения специального окрашивания для выявления меланина.

В связи с наличием опухолевого гистиоцитарного компонента представляется необходимым дифференцировать ЗФГ с гистиоцитарной саркомой [18, 19], которая отличается также по клиническим проявлениям. Гистиоцитарная саркома манифестирует в возрасте около 10 лет и характеризуется в основном лихорадкой, поражением лимфатических узлов с инфильтрацией мягких тканей, распадом и изъязвлением поверхности, множественным поражением костей, напоминающими изменения при миеломной болезни и метастазах. Цитогамма гистиоцитарной саркомы представлена одноклононентной популяцией преимущественно округлых атипических клеток с базофильной вакуолизированной и зернистой цитоплазмой, с признаками эритрофагоцитоза, реже имеющей вид «матового стекла» вследствие повышенного содержания гликолипидов, расположенных разрозненно среди лимфоцитов и макрофагов. При данной патологии отсутствуют отростчатые клетки, ПМК, формирование пучково-муаровых структур.

Таким образом, ЗФГ следует рассматривать как полиморфно-клеточную саркому, морфологически сходную с другими низкодифференцированными злокачественными мезенхимальными опухолями, при снижении уровня дифференцировки которых теряются признаки тканеспецифичности [4] и являются сходные черты ввиду общего происхождения. При этом ПМК определяются при ЗФГ и низкодифференцированных саркомах разного гистологического типа и не имеют цитоморфологических

отличий. Представленные данные свидетельствуют, что при проведении цитологической диагностики злокачественных опухолей мягких тканей и костей необходимо учитывать клеточные и структурные особенности ЗФГ и различных сарком.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдыева СВ. Экспрессия CD 31 в плеоморфном варианте злокачественной фиброзной гистиоцитомы мягких тканей. Онкология 2011; 13 (2): 122–4.
2. Алиева КА, Мурадов Г. Цитологические исследования митотического режима при злокачественной фиброзной гистиоцитоме мягких тканей. Практик мед 2011; 17 (4): 129–34.
3. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов / Под ред.: АС Петровой. М: Медицина, 1985. 304 с.
4. Шапиро НА, Батороев ЮК, Кислицина ЛЮ. Цитологическая диагностика опухолей мягких тканей. Атлас. М, Иркутск, 2009. 216 с.
5. Шапиро НА, Полонская НЮ, Баева АВ. Цитологическая диагностика опухолей костей. Атлас. М, 2010. 188 с.
6. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone / Ed: CD Fletcher, K Unni, F Mertens / WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2002. 203 p.
7. Nishida T, Nishiyama N, Kawata Y, *et al.* Mediastinal malignant fibrous histiocytoma developing from a foreign body granuloma. Jap J Thorac Cardio Surg 2005; 53 (10): 583–6.
8. Pobirci DD, Bogdan F, Pobirci O, *et al.* Study of malignant fibrous histiocytoma: clinical, statistic and histopatological interrelation. Rom J Morphol Embryol 2011; 52 (1 Suppl): 385–8.
9. Зубарев АЛ, Бизер ВА, Кудрявцева ГТ, Двинских НЮ. Комплексное лечение злокачественной фиброзной гистиоцитомы мягких тканей с использованием интраоперационной лучевой терапии. Рос онкол журн 2006; (3): 41–4.
10. Jeon DG, Song WS, Kong CB, *et al.* MFH of bone and osteosarcoma show similar survival and chemosensitivity. Clin Orthop Relat Res 2011; 469 (2): 584–90.
11. Mankin HJ, Hornicek FJ, DeLaney TF, *et al.* Pleomorphic spindle cell sarcoma (PSCS) formerly known as malignant fibrous histiocytoma (MFH): a complex malignant soft-tissue tumor. Musculoskelet Surg 2012; 96 (3): 171–7.
12. Самцов ЕН, Рудык ТЕ, Васильев НВ и др. Первичная злокачественная фиброзная гистиоцитомы легкого. Сиб онкол журн 2008; (4): 71–3.
13. Якимова ТП, Ткаченко РС. Злоякісна гістіоцітома головної зв'язки. Лаб діагностика 2001; (3): 46–8.
14. Choudhury M, Singh SK, Nangia A, *et al.* Cytomorphologic features of malignant fibrous histiocytoma of the breast. A case report. Acta Cytol 2010; 54 (5 Suppl): 985–8.
15. Larciprete G. Two cases of rare malignant mesodermal uterine tumors. Eur J Gynecol 2004; 25 (5): 647–50.

16. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Под ред: ДФ Глузман. К: Морион, 2003. 156 с.

17. Близиюков ОП, Замогилина ЯА. Плеоморфная фибросаркома. Вопр онкол 2012; 58 (1): 54–60.

18. Должиков АА, Хижняков КО, Мухина ТС, Луговской СИ. Гистиоцитарная саркома желудка. Арх патол 2013; (1): 34–6.

19. Маконова ЛА, Дурнов ЛА. Гистиоцитарные заболевания у детей. М: Мединформагентство, 2004. 103 с.

PECULIARITIES OF DIFFERENTIAL CYTOLOGICAL DIAGNOSTICS OF MALIGNANT FIBROHISTIOCYTOMA

L.S. Bolgova, O.I. Alekseenko, E.A. Loginova, M.S. Krotevich

Summary. Objective: to study the peculiarities of cytological differential diagnosis of malignant fibrous histiocytoma (MFH) in comparison with morphologically similar malignant tumors of soft tissues and bones. **Object and methods:** we studied cytological Pappenheim-stained preparations from 28 patients with MFH and 66 patients with other malignant tumors: osteosarcoma — 20, pleomorphic rhabdomyosarcoma — 17, low differentiated fibrosarcoma — 12, liposarcoma — 3, amelanotic melanoma — 13, metastasis of spindle cell nephrocellular cancer — 1. **Results:** the complexity of cytomorphological diagnostics MFH in connection with polymorphic cell composition of the tumor and variability of cytograms is shown; the features of cytologic differential diagnosis MFH with morphologically similar tumors of soft tissues and bones are presented. **Conclusion:** when conducting differential cytological diagnostics of tumors must be considered as the cellular and structural features MFH and of various sarcomas.

Key Words: malignant fibrous histiocytoma, malignant tumors of soft tissues and bones, cytologic differential diagnosis.

Адрес для переписки:

Болгова Л.С.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: Bolgova2006@ukr.net

Получено: 10.06.2014