

В.В. Григоровский¹В.П. Сильченко²А.В. Григоровская¹¹ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина**Ключевые слова:**

теносиновиальная гигантоклеточная опухоль диффузного типа, патология суставов, гистологические свойства, клеточный состав, дифференциальная гистологическая диагностика.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНОВИАЛЬНОЙ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ДИФФУЗНОГО ТИПА

Цель: на основании гистологических исследований большого массива случаев теносиновиальной гигантоклеточной опухоли диффузного типа (ТСГКОДТ) сформулировать подходы к гистологической дифференциальной диагностике этого образования и других поражений суставов. **Объект исследования:** ткани 124 биопсий и резецированных очагов поражения суставов и сухожильных оболочек от больных, у которых установлен диагноз ТСГКОДТ. **Результаты:** ТСГКОДТ — одно из частых опухолевых поражений суставных капсул и теносиновиальных оболочек, с выраженной склонностью к местнодеструктирующему росту в отношении суставной капсулы, прилежащих мягких тканей и суставных концов костей. В очаге синовиальной гигантоклеточной опухоли диффузного типа (СГКОДТ) отмечают прогрессирующую пролиферацию синовицитоподобных клеток (в большинстве случаев лишенных атипизма), вызываемую и поддерживаемую инфильтративно-продуктивным воспалительным процессом. К характерным патогистологическим изменениям в ткани СГКОДТ относятся: наличие крупных эпителиоидных форм, повышенная пролиферативная активность, обильная васкуляризация ткани, множество микрогеморрагий и скоплений сидероцитов; диффузная воспалительная инфильтрация ткани с участием ксантомных клеток. **Выводы:** гистологическую дифференциальную диагностику ТСГКОДТ проводят с локализованной формой теносиновиальной гигантоклеточной опухоли, постгемартрозными синовитами, хроническими синовитами при ревматических заболеваниях и болезнях накопления, синовиальной саркомой. При дифференциальной диагностике ТСГКОДТ предполагается тщательный анализ гистоструктуры и клеточного состава ткани очага: инфильтративного роста, наличия коагуляционных некрозов, клеточного атипизма, оценки степени пролиферативной активности.

ВВЕДЕНИЕ

Синовиальная (теносиновиальная) гигантоклеточная опухоль диффузного типа (СГКОДТ, синоним — пигментный вилонодулярный синовит) — одно из наиболее частых неопластических поражений суставов и других синовиальных структур, обуславливающее деструкцию мягких тканей и суставных концов костей. Сопровождается значительными трудностями в дифференциальной диагностике с другими патологиями суставов и требует адекватного хирургического лечения [1, 7, 17, 21, 27, 28].

Современная ВОЗ-классификация опухолей мягких тканей определяет СГКОДТ как локально-агрессивную неоплазму, состоящую из синовиоподобных моноклеарных клеток, с примесью многоядерных гигантских клеток, ксантомных клеток, сидерофагов и клеток воспалительного ин-

фильтрата, которая может быть интра- и экстраартикулярной. Очень редко выявляемую злокачественную СГКОДТ определяют по сочетанию доброкачественной гигантоклеточной опухоли (ГКО) с участками явно злокачественной опухоли либо в виде рецидива типичной ГКО как саркомы [7].

СГКОДТ в большинстве случаев возникает в мягких тканях коленных суставов (до 75%), намного реже — в других крупных суставах: тазобедренном, голеностопном, плечевом или локтевом, межпозвоночных суставах [3, 9, 15, 19, 25, 26]. Во многих случаях пациенты отмечают в анамнезе давнюю травму тканей сустава, спустя годы после которой развивается ограничение движений (иногда весьма сильное), выраженное увеличение в объеме мягких тканей сустава, с определяемыми визуализирующими методами нодулярными разрастаниями плотной патологической ткани в суставной капсуле, параартикулярных тканях,

краевых отделах суставных концов костей [14, 17, 21, 28]. По характеру местнодеструктирующего роста в мягких и костной тканях поражение весьма напоминает злокачественную опухоль, что является показанием к выполнению радикального хирургического вмешательства [7, 15, 26]. Относительно частые рецидивы после нерадикального удаления патологической ткани опухоли (18–50% при различной локализации очагов [9, 21]) диктуют необходимость проведения своевременной точной дифференциальной диагностики.

Практика гистологической дифференциальной диагностики свидетельствует о значительных трудностях интерпретации гистологических особенностей СГКОДТ и сравнительно частых диагностических ошибках. Несмотря на имеющиеся в доступной литературе сведения по данному вопросу, дальнейшая разработка и уточнение критериев дифференциальной диагностики СГКОДТ и других поражений тканей суставов со сходным гистологическим строением представляются актуальными.

Цель работы — на основании детальных гистологических исследований случаев СГКОДТ и анализа современных источников доступной литературы сформулировать подходы к гистологической дифференциальной диагностике данного заболевания и других поражений суставов.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили ткани пораженных суставов и сухожильных оболочек больных, у которых по клинико-визуализирующим и гистологическим особенностям очага установлен диагноз СГКОДТ. Всего выявлено 124 случая этой опухоли (табл. 1).

Таблица 1

Распределение случаев СГКОДТ по локализациям и возрастным периодам

Распределение по локализациям		Распределение по возрастным периодам	
Локализация опухоли	Количество случаев, n (%)	Возрастной период, лет	Количество случаев, n (%)
Коленный сустав	86 (69,35)	≤ 10	2 (1,61)
Голеностопный сустав и область лодыжки	15 (12,10)	11–20	28 (22,58)
Тазобедренный сустав	7 (5,65)	21–50	69 (55,65)
Другие локализации (кисть, кистевой сустав, предплечье, стопа и пр.)	16 (12,90)	> 50	25 (20,16)

У большинства пациентов были проведены клинико-рентгенологическое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография или ультразвуковое исследование. Предварительный диагноз до выполнения пробного биопсийно-гистологического исследования либо радикальной резекции ткани очага варьировал. Наиболее часто выявляемыми при патогистологическом изучении материала были: неспецифический пролиферативный синовит, пигментный виллонодулярный синовит, доброкачественная синовиома, специфический (туберкулезный) синовит, синовиальная саркома (СС).

Для гистологического исследования из полученных фрагментов мягких тканей и суставных концов костей вырезали кусочки, включавшие участки ворсинчатого и узлового вида, разрастаний патологической ткани в суставной капсуле и краевых отделах концов костей. Кусочки тканей подвергали обычной гистологической обработке, кусочки костной ткани дополнительно декальцинировали в 5% азотной кислоте; проводили заливку в целлоидин или парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином по ван Гизону; препараты исследовали в проходящем свете на микроскопах OLYMPUS CX-41 и МБС-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические и визуализирующие особенности.

Поражение характеризуется прогрессирующим течением вследствие развития патологической ткани. В большинстве случаев пациенты указывают на травму сустава в виде ушиба в анамнезе, обычно без подтвержденного перелома суставного конца, сопровождающегося гемартрозом. По словам больных, посттравматическая припухлость мягких тканей сустава обычно спадает через несколько недель, и наступает период бессимптомного или малосимптомного течения. Спустя несколько месяцев или лет появляется ноющая боль нарастающего характера, и вновь развивается припухлость мягких тканей сустава, часто обуславливающая его артрогенную контрактуру. Степень и другие особенности нарушений функции сустава зависят от топографии и объема разрастаний патологической ткани в суставной капсуле и смежных мягких и костной тканях. В отдельных случаях мы отмечали резко выраженное увеличение в объеме мягких тканей сустава.

Визуализирующие методы исследования выявляют наличие разрастаний патологической ткани в различных местах суставной капсулы и суставных сумок, определяемых при МРТ-исследовании. Патологические разрастания обычно обнаруживают слабый сигнал как в T1-, так и в T2-режиме, а также — так называемый blooming artifact (эффект расплывчатости), который связывают с наличием в патологической ткани большого количества железосодержащих пигментов [7, 17, 25, 26]. Весьма показательны МРТ-изменения тканей, пораженных СГКОДТ, проявляющиеся при наиболее частой локализации опухоли в коленном суставе (рис. 1). Суставная капсула на некотором протяжении, часто на значительном, четко не контурируется, заметно утолщена, в ней (и обычно в просветах суставных сумок и полости сустава) определяются разрастания патологической ткани, местами — с участками нодулярного характера; последние могут иметь различные размеры. В некоторых случаях разрастания распространяются на смежные структуры, прилежащие к суставной капсуле или сухожильным оболочкам: скелетные мышцы, жировую клетчатку, сосудисто-нервные пучки, суставные концы костей, что в полной мере отражает местнодеструктирующий рост СГКОДТ.

Макроскопические особенности. Резецированные фрагменты опухолевой ткани, поступающие на гистологическое исследование, представляют собой крупные конгломераты плотноватой ткани разного цвета: от серо-кремово-желтоватого до темно-красно-коричневого. На разрезах патологическая ткань часто выглядит пятнистой: на более светлом кремово-желтом фоне выделяются полиморфные темно-коричневые пятна. Общие размеры удаленных тканей в нашем материале варьировали от 2×3 см до 15×20 см. При внимательном рассмотрении фрагментов патологической

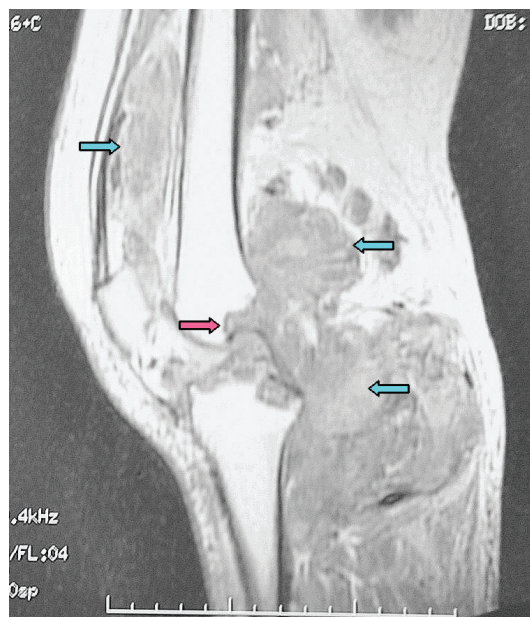


Рис. 1. Местно-агрессивный рост в виде узлов-пролифератов (синие стрелки) в мягких тканях коленного сустава и участки остеодеструкции в суставных концах (красная стрелка) при СГКОДТ. МРТ очага поражения коленного сустава больной *Л.*, 65 лет



Рис. 2. Виллезные участки (синяя стрелка) чередуются с нодулярными (красная стрелка) в СГКОДТ. Ткань опухоли имеет бурый и желто-кремовый цвет. Макропрепарат удаленной опухоли больной *Т.*, 51 год

ткани выявляли неоднородность ее макроструктуры: в некоторых местах были хорошо видны ворсинчатые тонкие и толстые выросты, в других местах среди однородного массива светло-коричневой ткани отчетливо выделялись полиморфные узловатые разрастания диаметром до 1,0–1,5 см (рис. 2).

Гистопатология и особенности клеточного состава. Опухоль построена из гиперцеллюлярной, преимущественно незрелой фиброзной ткани, которая образует обширные однообразные разрастания с очаговыми узловатыми пролифератами и местами — формированием полиморфных ворсинок (рис. 3). Фиброзная ткань, составляющая строму опухоли, состоит из обычных фибробластов, а также — миофибробластов, которые образуют длинные и короткие пучки, в различной степени инфильтрированные мононуклеарами. Общая гистологическая картина могла бы показаться монотонной (рис. 4), если бы не характерные патологические образования, часто наблюдаемые в ткани очага и существенно дополняющие гистоструктуру. Так, во многих участках, обычно по краю фрагментов, выявляли полиморфные ворсинчатые разрастания, напоминающие гипертрофированные синовиальные ворсинки, однако строму их составляла не обычная рыхлая волокнистая соединительная ткань, а фибробластические пролифераты, характерные для СГКОДТ. В разных местах пролиферирующей стромы опухоли в различном количестве попадались скопления синовицитоподобных клеток, образовавших полиморфные патологические гистоструктуры — в виде

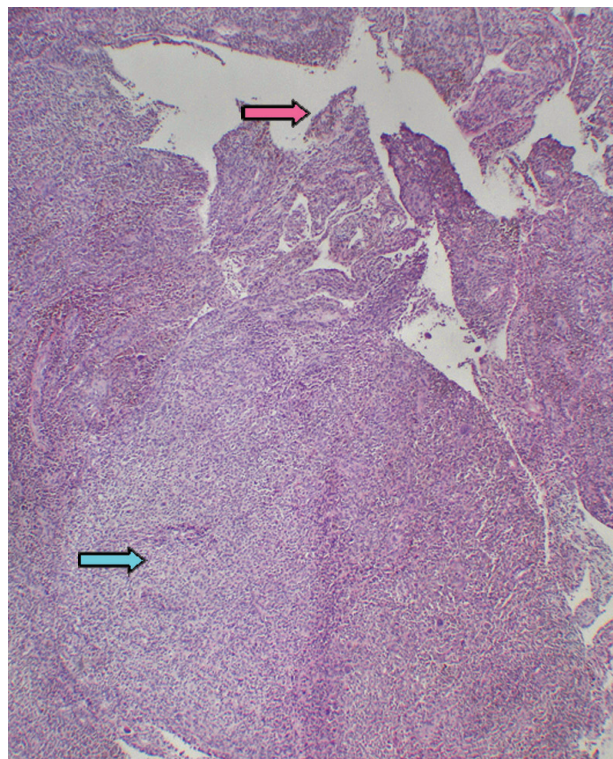


Рис. 3. Виллезные (красная стрелка) и нодулярные (синяя стрелка) участки в ткани СГКОДТ. Гистопрепарат опухолевой ткани капсулы лучезапястного сустава больного *Ю.*, 27 лет. Окраска гематоксилином и эозином, × 32

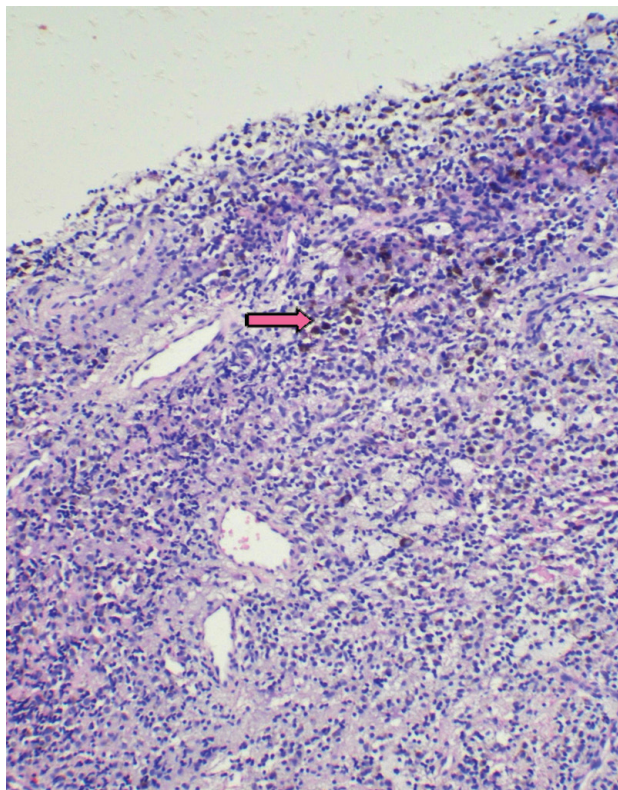


Рис. 4. Разрастание ткани диффузного типа с мононуклеарно-макрофагальными инфильтратами и скоплениями сидерофагов (указано стрелкой). Гистопрепарат опухолевой ткани капсулы коленного сустава больной *Л.*, 65 лет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 80$

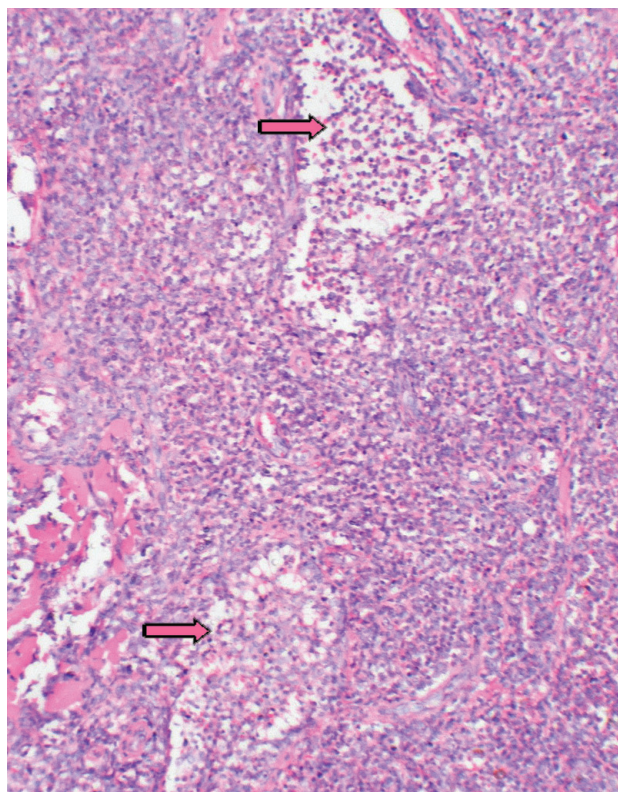


Рис. 5. Гнездная пролиферация синовицитоподобных клеток в ткани СГКОДТ с образованием примитивных синовиальных структур. Гистопрепарат опухолевой ткани капсулы коленного сустава больного *Е.*, 56 лет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 80$

мелких гнездных скоплений, причудливых щелей, более или менее крупных железистоподобных островков (рис. 5). В таких мелких скоплениях полигональные клетки обычно тесно прилежали друг к другу, в более крупных — выстилали стенки и рыхло располагались в просветах, а в самых крупных, где присутствовало жидкое содержимое, — лежали разрозненно и как бы плавали в его среде.

Клеточный состав ткани СГКОДТ неоднородный — наряду с ранее упоминавшимися стромальными фибробластами и миофибробластами наиболее многочисленную популяцию составляли синовицитоподобные клетки (рис. 6). В большинстве участков они были мелкими или среднего размера, с округлыми, овальными, бобовидными или почковидными нормохромными ядрами. Во многих ядрах отмечали складчатость, ядрышки выявляли редко. Цитоплазма у этих клеток обычно большая, светлая, мелкоотростчатая, часто содержала большее или меньшее количество коричневого пигмента гемосидерина (рис. 7). В отдельных клетках гемосидерин образовывал тонкодисперсное пылевидное буроватое окрашивание цитоплазмы, в других цитоплазма выглядела полностью загруженной крупными коричневыми гранулами. С большей или меньшей частотой в патологической ткани очага встречались многоядерные гигантские клетки остеокластического типа или клетки Тунона. Впрочем, обычно их количество было сравнительно невелико.

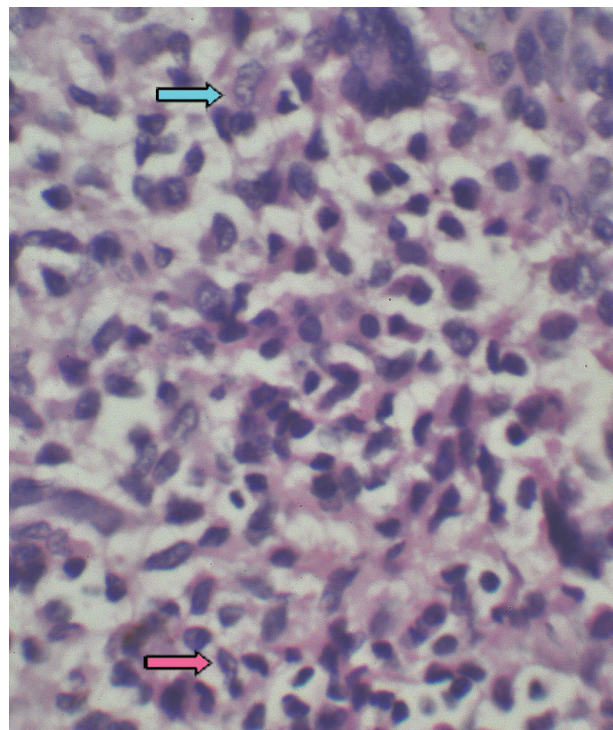


Рис. 6. Диффузная пролиферация синовицитоподобных клеток (синяя стрелка) в сочетании с мононуклеарными воспалительными инфильтратами (красная стрелка); присутствие многоядерных клеток. Гистопрепарат опухолевой ткани капсулы лучезапястного сустава больного *Ю.*, 27 лет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 320$

Важной особенностью гистоструктуры СГКОДТ является наличие в ткани очага большего или меньшего количества крупных эпителиоидных клеток (рис. 8). Подобные клетки были разрозненно лежащими среди вышеописанных форм, они редко образовывали небольшие скопления. Эпителиоидные клетки были крупнее, чем представители популяции обычных синовицитоподобных клеток, их ядра — нормохромные, округло-овальные, расположены чаще эксцентрично; наблюдалось небольшое базофильное ядрышко. Цитоплазма эпителиоидных клеток умеренно плотная, однородной плотности и часто содержала также гранулы гемосидерина. В большинстве случаев эпителиоидные клетки не образовывали однородной массивной популяции, а располагались изолированно или небольшими группами среди диффузных пролифератов более мелких синовицитоподобных клеток.

Частота фигур митозов одноядерных синовицитоподобных клеток невысока: выявляли не более 5–7 клеток в 10 полях зрения (при увеличении 400) либо еще меньше. Повышенная частота встречаемости фигур митозов среди эпителиоидных клеток, а тем более — в массивных однородных пролифератах таких клеток наводит на мысль о возможности малигнизации СГКОДТ. Однако этот показатель должен сочетаться с некоторыми другими признаками злокачественности: наличием обширных коагуляционных некрозов, гиперхромностью ядер, отсутстви-

ем гигантских клеток, интенсивной инфильтрацией окружающих тканей атипичными клетками. Явные фигуры патологических митозов также учитывают как признак малигнизации СГКОДТ.

Строма СГКОДТ — неоднородного строения, характеризуется гиперцеллюлярностью и обилием мелких сосудов артериального, капиллярного типа или венул. Во многих участках патологической ткани между гнезными пролифератами синовицитоподобных клеток строма выглядела уплотненной, гипоцеллюлярной, склерозированной и даже гиалинизированной, часто отмечены микрогеморрагии, вызванные, вероятно, механическим воздействием на гиперваскуляризованную патологическую ткань очага. Местами выявлены обширные скопления сидерофагов и лежащего внеклеточно гемосидерина. Строма ткани очага, кроме того, содержала значительное количество воспалительных инфильтратов неоднородного клеточного состава и плотности, состоящих из лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, плазмочитов и многоядерных гигантских клеток остеокластического типа. Зафиксированы также мелкоочаговые плотные фолликулоподобные инфильтраты, не имеющие герминативных центров и построенные преимущественно из лимфоцитов. Весьма характерной особенностью патологической ткани СГКОДТ было почти постоянное наличие плотных, однообразного вида инфильтратов из ксан-

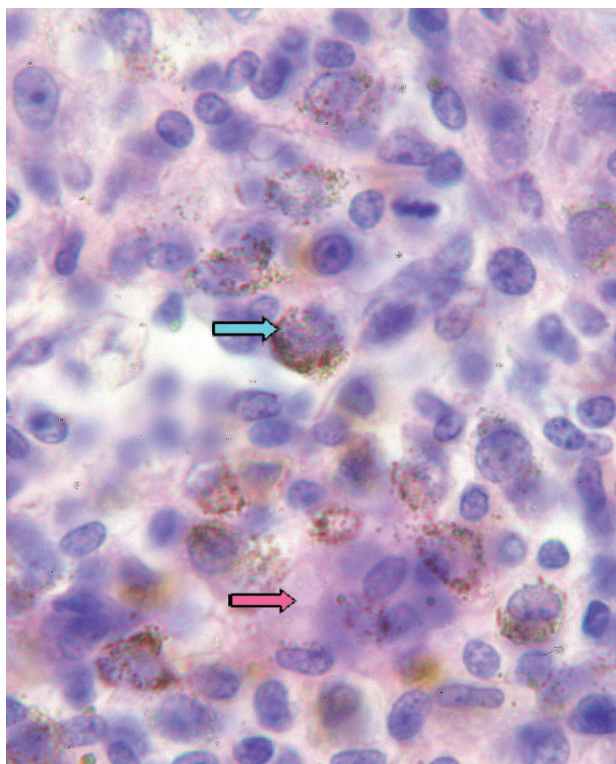


Рис. 7. В ткани СГКОДТ клетки с крупными ядрами, в некоторых видны ядрышки, цитоплазма отростчатая, часть клеток содержат гемосидерин (синяя стрелка), присутствуют многоядерные клетки (красная стрелка). Гистопрепарат опухолевой ткани капсулы коленного сустава больного *Б.*, 31 год. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 450$

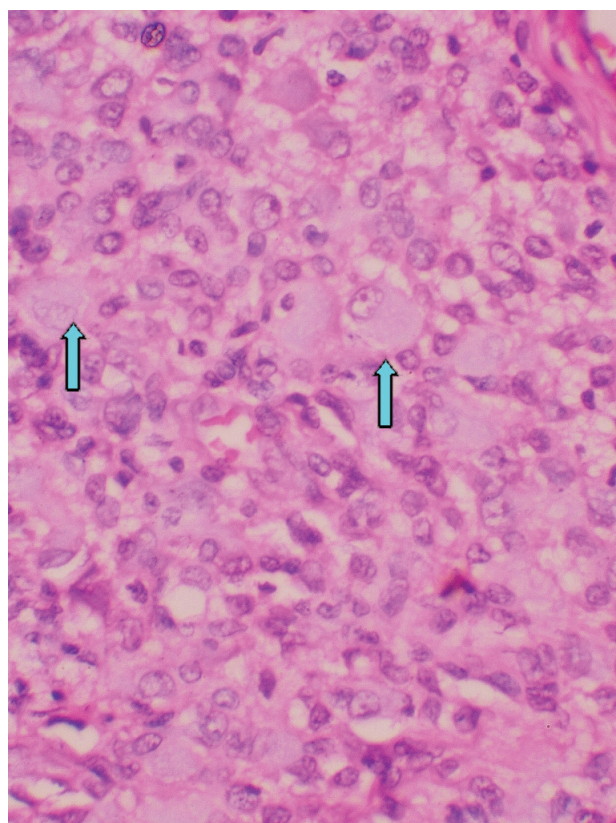


Рис. 8. Крупные, так называемые эпителиоидные формы синовицитоподобных клеток (указаны стрелками) в СГКОДТ. Гистопрепарат опухолевой ткани капсулы коленного сустава больного *Е.*, 56 лет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 320$

томных клеток (липофагов). Ксантомные клетки в виде мелких скоплений и одиночных форм выявляли в ткани очага поражения практически всегда, однако в отдельных случаях ксантомноклеточные инфильтраты выглядели как обширные поля, занимавшие значительные участки и сочетавшиеся с умеренной диффузной лимфоцитарной инфильтрацией.

Дифференциальная диагностика. В патологии суставов и сухожилий существует ряд нозологических форм, проявления которых весьма напоминают СГКОДТ. Наиболее частые из них: синовиальная гигантоклеточная опухоль локализованного типа (СГКОЛТ); посттравматический (постгемартрозный) синовит; пролиферативный синовит, то есть воспалительные поражения синовиальных оболочек разной этиологии, сопровождающиеся гиперпластическими изменениями; СС.

СГКОЛТ редко поражает крупные суставы и встречается преимущественно в суставах и сухожильных оболочках кистей и стоп. СГКОЛТ представляет собой медленно увеличивающийся узел плотной ткани. Макроскопически и гистологически отчетливо определяется тонкая фиброзная капсула очага. Отмечают вариант, когда несколько полиморфных узлов более или менее однородной гистоструктуры объединены общей фиброзной капсулой. Обычно нет признаков инфильтративного роста по периферии узлов опухолевой ткани. В ткани СГКОЛТ почти всегда хорошо выражена фиброзная строма, которая, как правило, на периферии более гиперцеллюлярна, а в глубоких отделах — склерозирована и гиалинизирована. Опухолевая ткань содержит множество полиморфных пролифератов в виде щелей и островков, которые включают комплексы синовицитоподобных клеток, в том числе выстилающих стенки щелей, образованных плотной фиброзной тканью (рис. 9). Часто в подобных скоплениях, помимо синовицитоподобных форм, присутствуют мононуклеары и гигантские клетки остеокластического типа. Хотя, в целом, по организации патологической ткани и клеточному составу СГКОЛТ сходна с опухолью диффузного типа, можно отметить следующие ее гистологические отличия: хорошо выраженная капсула, отсутствие узловатых образований с выраженной пролиферацией, отсутствие виллезных и полиповидных образований, отсутствие эпителиоидных клеток в солидных участках пролиферации, большое количество гигантских клеток и меньшее — ксантомных, а также мононуклеарно-плазмочитарных инфильтратов.

Некоторые случаи посттравматического синовита, как и СГКОДТ, сопровождаются ворсинчатыми разращениями синовиальной оболочки, имеющими буроватую окраску, при артроскопии и макроскопии резецированных фрагментов могут напоминать опухоль. Однако при этом гипертрофические, гиперпластические и воспалительно-инфильтративные изменения в суставной капсуле ограничиваются синовиальным слоем, гемосидерин содержится в цитоплазме клеток синовиального покрова и в сидерофагах, скопления которых

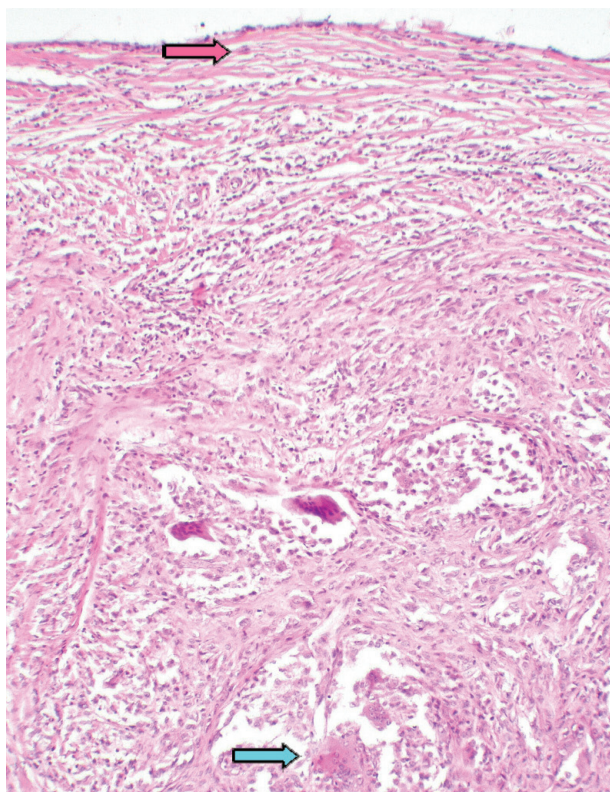


Рис. 9. В ткани СГКОЛТ имеется хорошо сформированная фиброзная капсула (красная стрелка); выраженное фибрирование стромы, обилие многоядерных гигантских клеток (синяя стрелка). Гистопрепарат мягких тканей пальца кисти больной С., 25 лет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 80$

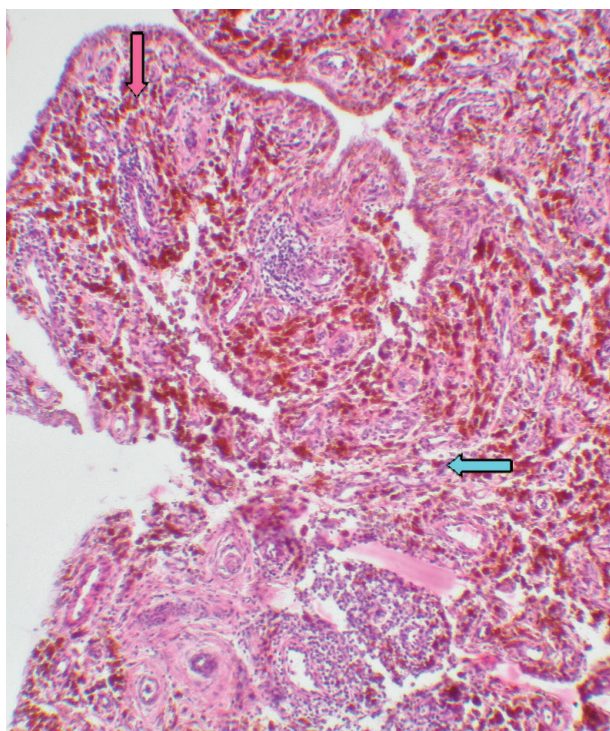


Рис. 10. Гипертрофированные ворсинки (красная стрелка) и объемистые скопления сидерофагов в собственной пластинке синовиального слоя (синяя стрелка) при посттравматическом пигментном виллезном синовите. Гистопрепарат ткани капсулы коленного сустава больного Р., 17 лет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 80$

локализуются в собственной синовиальной пластинке (рис. 10). Узловатые и солидные пролифераты, а также признаки инвазии в смежные ткани отсутствуют.

Умеренно выраженные гиперпластические изменения элементов синовиального слоя могут возникать при хронических синовитах (капсулитах), являющихся проявлением таких заболеваний, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный артрит, волчаночный артрит, а также при болезнях, сопровождающихся патологическими отложениями в тканях и полости сустава, с сопутствующими синовитами (рис. 11). В этих случаях также могут развиваться гипертрофия и гиперплазия синовиальных ворсинок и синовицитов, воспалительно-инфильтративные изменения в собственной синовиальной пластинке и в глубине синовиального слоя: очаги гнездной пролиферации синовицитов, что, особенно при исследовании биоптатов мелких размеров, может обусловить трудности дифференциальной диагностики. Отличия подобных синовитов от СГКОДТ заключаются в отсутствии нодулярных пролифератов, инфильтративных изменений в глубоких отделах капсулы, геморагий, скоплений гемосидерина и крупных эпителиоидных синовицитов, что свойственно опухолям.

СС — одна из нозологических форм, с которыми особенно часто проводят дифференциальную диагностику СГКОДТ визуализирующими и гистологическими методами. Ткань СС, как и СГКОДТ, может агрессивно прорастать в прилежащие к суставной капсуле ткани: жировую, мышечную, хрящевую, костную, однако длительность симптоматики в анамнезе более короткая, чем при СГКОДТ. При малейшем подозрении на злокачественный характер опухоли необходимо проведение гистологического исследования ткани в возможно короткие сроки. Тканевые изменения при СС представляются более однородными, чем при СГКОДТ. Макроскопически ткань СС обычно отличается от ткани СГКОДТ: это массивы однородной бело-розово-желтоватой или серо-красной ткани плотноватой консистенции (красно-коричневый цвет ткани не характерен). Нодулярных разрастаний ткань СС обычно не образует. Гистоструктура СС неоднородна: различают двух- и однофазный гистологический тип опухоли. В любом случае строма опухоли носит характер фибросаркомы: гиперцеллюлярная ткань, построенная из явно атипичных мнорморфных, фибробластоподобных клеток, с обилием митозов, в том числе патологических. В двухфазном варианте среди фибросаркомоподобной стромы более или менее регулярно попадаются железистоподобные гистоструктуры, состоящие из крупных эпителиоидного вида клеток в форме более или менее регулярной выстилки (рис. 12). Подобные клетки также явно атипичные, с крупными гиперхромными ядрами, крупными ядрышками и частыми фигурами митозов. В отличие от СГКОДТ в ткани СС часто развиваются спонтанные коагуляционные некрозы, не отмечено гнездных пролифератов. Главный же критерий отличия — клеточный атипизм как фибробластоподобный.

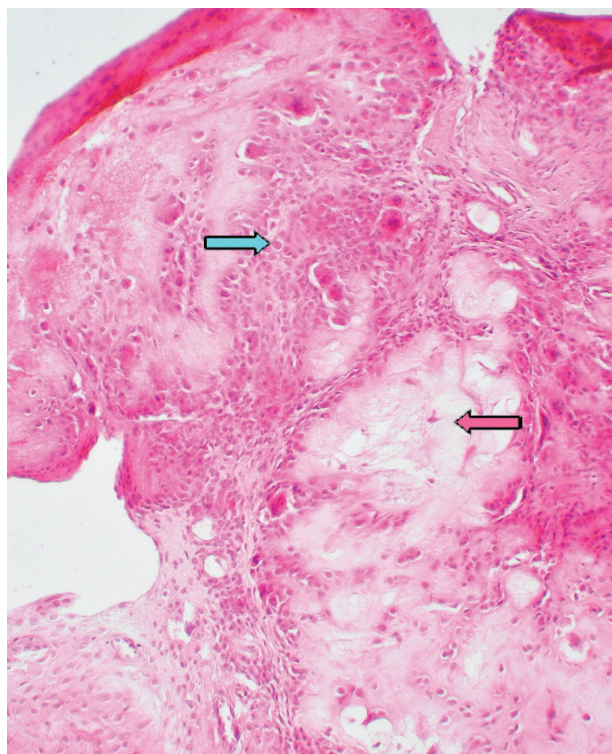


Рис. 11. Гигантоклеточная гранулематозная реакция (синяя стрелка) вокруг скоплений инородных масс (красная стрелка) в собственной синовиальной пластинке. Гистопрепарат ткани капсулы кистевого сустава больной Л., 59 лет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 80$

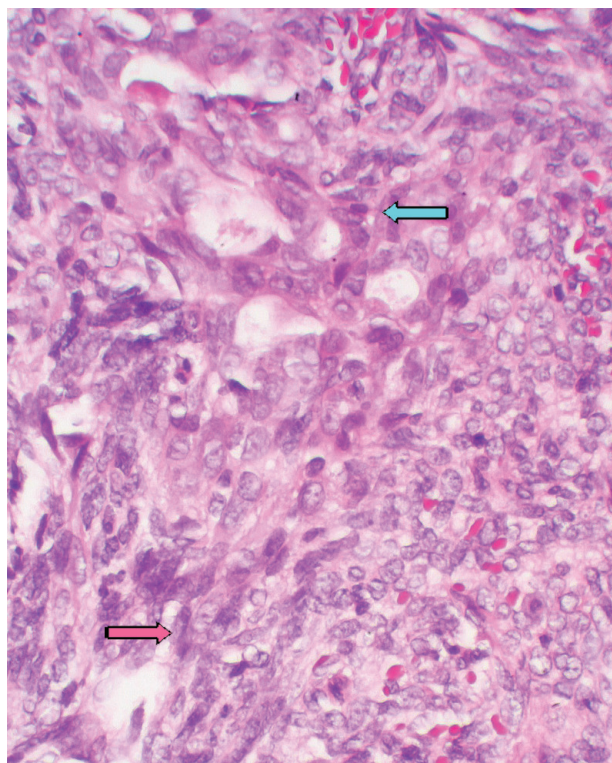


Рис. 12. СС двухфазного типа. Выстилка железистоподобных полостей построена из мнорморфных атипичных клеток (синяя стрелка). Стромальная опухолевая ткань гистологически соответствует фибросаркоме (красная стрелка). Гистопрепарат опухолевой ткани капсулы колленного сустава больной В., 14 лет. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 320$

Иммуногистохимические и цитогенетические свойства клеток теносиновиальных опухолей мягких тканей

Источники	Материал исследования	Свойства клеток теносиновиальных гигантоклеточных опухолей
Ray RA et al., 1991 [22]	1 случай, коленный сустав, мужчина 47 лет	Трисомия 7 выявлена в 35% метафазных клеток, полученных в краткосрочной клеточной культуре ткани
O'Connell JX et al., 1995 [18]	35 случаев СГКОЛТ, 12 случаев ПВНС, 3 случая реактивного синовита	В пролиферирующих одноядерных клетках и клетках синовиального покрова экспрессия виментина, антигенов CD68, HAM56, в многоядерных клетках экспрессия виментина, CD68, LCA. ИГХ-реакции на цитокератин, ЕМА, белок S100, HMB45, LCA, CD34, десмин, SMA негативны
Sciot R et al., 1999 [23]	19 случаев ТСГКОЛТ, 16 случаев ТСГКОДТ	В 11 из 19 случаев локализованного и 12 из 16 случаев диффузного типа выявили клональные хромосомные aberrации. Различий в распределении кариотипических аномалий в локализованной и диффузной формах не отмечено, кроме трисомии в хромосомах 5 и/или 7, что чаще наблюдалось при диффузном типе опухоли. Реаранжировка короткого плеча хромосомы 1(1p11–13) была наиболее частой: в 7 из 11 ТСГКОЛТ и в 7 из 12 ТСГКОДТ
Oehler S et al., 2000 [20]	14 случаев ПВНС локализованного типа	Клетки, образующие collagen 1-го типа, относятся к синовиоцитам типа В. Много CD8-позитивных клеток. Значительная часть немакрофагальных форм резорбируют гемосидерин и становятся CD68-позитивными
Layfield LJ et al., 2000 [12]	2 случая рецидивирующего ПВНС в тканях тазобедренного и коленного суставов	Методом FISH показано наличие небольшого, но значимого количества клеток с трисомией в хромосомах 5 и/или 7
Yoshida W et al., 2003 [30]	10 случаев ПВНС	Обе клеточные линии (однойдерные и многоядерные клетки) экспрессируют антиген CD68, тартратрезистентную кислую фосфатазу и кальцитонин, M-CSF и RANKL. Однойдерные экспрессируют MIB-1, а многоядерные нет. Гены-супрессоры пролиферации p53, p21 и p16 выявляли в обоих типах клеток. Маркер апоптоза TUNEL слабо выражен в выстилающих однойдерных клетках. Мутации гена p53 не выявлены. В обоих типах клеток отмечают MMP-2, MMP-9 и катепсин L
Brandal P et al., 2004 [6]	51 случай ТСГКОЛТ, 9 случаев ТСГКОДТ	Методом сравнительной геномной гибридизации <i>in situ</i> установлена трисомия хромосомы 7 в 56% случаев, дисомия хромосом 1 и 5 во всех наблюдениях
West RB et al., 2006 [29]	23 случая ТСГКОЛТ, 26 случаев ПВНС	В большинстве случаев обеих нозологических форм выявлены транслокации, включающие хромосому 1p13. Ген <i>CSF1</i> локализуется в точке разрыва хромосомы 1p13. В некоторых случаях обеих заболеваний <i>CSF1</i> сливается с <i>COL6A3</i> (2q35). Транслокация <i>CSF1</i> сопровождается его гиперэкспрессией в небольшом количестве клеток. Большинство клеток экспрессируют ген <i>CSF1P</i> . Предполагается, что клеточный состав опухоли обусловлен аккумуляцией реактивных клеток вокруг неопластических клеток, aberrантно экспрессирующих ген <i>CSF1</i>
Huang H-Y et al., 2008 [10]	6 случаев злокачественной ТСГКОДТ сравнивали по ИГХ-показателям с 24 случаями незлокачественной опухоли	В 5 из 6 случаев ТСГКОДТ выявлена экспрессия микро-РНК <i>CSF1</i> , а транслокация <i>CSF1</i> – в одном. Транскрипция циклина А была достоверно более выраженной в случаях злокачественной ТСГКОДТ. Во всех случаях злокачественной ТСГКОДТ определялся «дикий» тип гена <i>Trp53</i> . Отмечали аномалии 15q в 5 злокачественных ТСГКОДТ, в 4 из них – минимальную перекрестную делецию 15q22–24
Мухина МС, Леенман ЕЕ, 2010 [2]	2 случая ТСГКОДТ: 1 – на предплечье, 1 – на стопе	Выраженная экспрессия клетками опухоли антигенов CD68, HAM56, умеренно позитивная реакция при выявлении CD45, в одном случае – белка S100. Отрицательная реакция при выявлении панцитокератина, ЕМА, маркеров миогенных клеток, CD34. Экспрессия Ki-67 в 3–5% клеток в участках низкой клеточности, до 30–40% – в участках высокой клеточности
Семенова ЛА, Раденска-Лоповок СГ, 2010 [3]	18 случаев с локализацией в тканях коленных суставов. Один случай у ребенка в возрасте 6 лет	Крупные гистиоцитарные клетки экспрессируют CD68, CD163. Многоядерные клетки – CD68, CD45
Fiocco U et al., 2010 [8]	4 случая ПВНС коленного сустава	Выявлен высокий уровень экспрессии микро-РНК <i>CSF1</i> при ПВНС. Предполагается наличие синергической паракринной связи между TNF-α и <i>CSF1</i> . Общность аутокринного механизма дифференциации остеокластов при ПВНС и ревматоидном артрите предполагает целесообразность использования блокады TNF-α, что приводит к улучшению состояния. В отдельных случаях необходимо дополнение блокадой <i>CSF1</i> – более чувствительной мишенью при лечении, чем TNF-α
Molena B et al., 2011 [16]	5 случаев ПВНС, 6 – разрывов менисков, 6 – активного гонартрита	Определение методом полимеразной цепной реакции в реальном времени микро-РНК <i>CSF1</i> в клетках синовиального покрова показало широкий спектр экспрессии в материале трех групп сравнения. Но уровень экспрессии этого фактора в материале ткани синовиальной оболочки при ПВНС был достоверно выше

ПВНС – пигментный villonodularный синовит; ИГХ – иммуногистохимия; FISH – fluorescent *in situ* hybridization – флуоресцентная гибридизация *in situ*; TNF-α – tumor necrosis factor alpha – фактор некроза опухоли альфа.

добных, так и эпителиоидных клеток СС, признаки высокой митотической активности.

В последние 25 лет методами иммуногистохимического и цитогенетического анализа установлены некоторые характерные особенности СГКОДТ, отличающие их от локализованной ГКО [2, 10, 18]. Так, выявлено, что хромосомные aberrации в обеих формах синовиальной ГКО похожи, а также опре-

делены две группы изменений в ядрах клеток: перегруппировка региона кариотипа 1p11; p13 и аномалии 16q24. Авторы отмечают, что во всех случаях теносиновиальная ГКО локализованного типа (ТСГКОЛТ) была диплоидной, а в 3 из 16 случаев теносиновиальная ГКО диффузного типа (ТСГКОДТ) – триплоидной [23]. Также, по крайней мере в части случаев ТСГКОДТ, установлены такие

хромосомные нарушения, как трисомия хромосом 5 и 7 [12, 23]. Эти факты дают основание причислять ТСГКОДТ к неопластическим заболеваниям [27].

Результаты изучения свойств СГКОДТ и некоторых других нозологических форм, с которыми проводят дифференциальную диагностику, представлены в табл. 2. Обращает на себя внимание выявление многими авторами определенных хромосомных aberrаций в опухолевых клетках, преобладание в опухолевой ткани клеток, содержащих антигенные маркеры моноцитарно-макрофагальной и остеокластической линий, а также гиперэкспрессия отдельными опухолевыми клетками факторов межклеточного взаимодействия CSF1 и фактора некроза опухоли α , что, вероятно, обуславливает аккумуляцию клеток реактивного инфильтрата вокруг неопластических элементов. В цитоплазме как одноядерных, так и многоядерных клеток отмечают активность тартратрезистентной кислой фосфатазы, что характерно для нормальных остеокластов [4].

Патоморфологи, которым приходится диагностировать патологические процессы в мягких тканях и костях, в частности гигантоклеточные поражения, могут допускать ошибки при оценке СГКОДТ, большей частью переоценивая их как злокачественные новообразования. Так, основное значение придают таким отдельно взятым гистологическим особенностям, как диффузный характер роста, инвазия в окружающие ткани, редкость многоядерных гигантских клеток, наличие участков некроза, присутствие крупных эпителиоидных клеток с увеличенными ядрами. Авторами, которые на сравнительно большом материале изучали особенности тканевой и клеточной структуры малигнизированной ТСГКОДТ, установлено, что вывод о злокачественности можно выносить лишь на основании совокупности нескольких признаков (не менее 5), которые определяются в опухолевой ткани: диффузного роста патологической ткани солидно-нодулярного характера, наличия коагуляционных некрозов, малого количества гигантских клеток и клеток воспалительного инфильтрата и, особенно, явного клеточного плеоморфизма, что является отражением атипизма, высокоядерно-цитоплазматического отношения в клетках, наличия крупных ядрышек в ядрах атипичных клеток и высокой митотической активности (≥ 10 фигур митозов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа) [5, 11, 13, 17, 24]. Наш опыт гистологической диагностики подтверждает, что в СГКОЛТ, как правило, не выявляют этих признаков или же отмечают не более 1–2 из них. Для СГКОДТ без явной малигнизации обычно характерны < 5 признаков (2–4): инфильтративный характер роста, малое количество гигантских клеток, участки некроза. При этом к числу наиболее важных относятся клеточный атипизм с наличием крупных ядрышек и высокая митотическая активность в однородном пролиферате из явно атипичных клеток. В этих случаях обычно возникает подозрение на злокачественный характер опухоли, при котором у больных возможны неоднократные рецидивы, лимфогенные и гематогенные метастазы [13, 19, 24].

ВЫВОДЫ

1. СГКОДТ — одно из частых опухолевых поражений суставных капсул и теносиновидных оболочек, с выраженной склонностью к местнодеструктирующему росту в отношении суставной капсулы, прилежащих мягких тканей и суставных концов костей.

2. По поводу СГКОДТ отмечают значительные дифференциально-диагностические трудности как при использовании клиничко-визуализирующих, так и патоморфологических методов исследования, что вызвано сходством клинических проявлений и гистологической картины очага поражения тканей сустава при данном и некоторых других заболеваниях.

3. В основе патоморфологических изменений при СГКОДТ лежит прогрессирующая гнездная и нодулярная пролиферация синовицитоподобных клеток (в большинстве случаев лишенных истинного атипизма), вызываемая и поддерживаемая хроническим инфильтративно-продуктивным воспалительным процессом.

4. К характерным патогистологическим изменениям в ткани СГКОДТ относятся: нодулярная и диффузная пролиферация синовицитоподобных клеток, наличие крупных эпителиоидных форм, повышенная пролиферативная активность, обильная васкуляризация ткани, множество микрогеморрагий и скоплений сидероцитов, диффузная воспалительная инфильтрация ткани с участием ксантомных клеток.

5. Гистологическую дифференциальную диагностику СГКОДТ проводят с СГКОЛТ, посттравматическими (посттемартрозными) синовитами и хроническими пролиферативными синовитами при ревматических заболеваниях и болезнях накопления (например подагре), а также при СС.

6. Важными опорными пунктами гистологической дифференциальной диагностики СГКОДТ и других заболеваний является тщательный анализ гистоструктуры и клеточного состава ткани патологического очага: наличие инфильтративного роста, коагуляционных некрозов, определенных свойств клеток, в частности атипизма, оценки степени пролиферативной активности.

7. Современные, внедряемые в практику патогистологической диагностики методы (иммуногистохимический и цитогенетический анализ) могут способствовать оптимизации дифференциальной диагностики СГКОДТ и выявлению признаков малигнизации опухоли.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григоровский ВВ, Проценко ВВ, Дедков АГ та ін. Теносиновіальна гігантоклітинна пухлина дифузного типу, що розвинулася у м'яких тканинах кисті (два клінічні випадки та огляд літератури). Вісн ортоп травмат та протез 2012; (3): 64–70.
2. Мухина МС, Леенман ЕЕ. Диффузная форма гігантоклеточної опухолі сухожильних в'язалищ. Арх патол 2010; (5): 34–6.
3. Семенова ЛА, Раденська-Лоповок СГ. Пігментний виллонодулярний синовіт. Арх патол 2010; (5): 52–6.
4. Anazawa U, Hanaoka H, Shiraiishi T, et al. Similarities between giant cell tumor of bone, giant cell tumor of tendon sheath, and pig-

mented villonodular synovitis concerning ultrastructural cytochemical features of multinucleated giant cells and mononuclear stromal cells. *Ultrastruct Pathol* 2006; **30** (3): 151–8.

5. Bertoni F, Unni KK, Beabout JW, Sim FH. Malignant giant cell tumor of the tendon sheaths and joints (malignant pigmented villonodular synovitis). *Am J Surg Pathol* 1997; **21** (2): 153–63.

6. Brandal P, Bjerkelagen B, Heim S. Molecular cytogenetic characterization of tenosynovial giant cell tumors. *Neoplasia* 2004; **6** (5): 578–83.

7. de St Aubain Somerhausen N, van de Rijn M. Tenosynovial giant cell tumour, diffuse type. In: WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC, 2013: 102–3.

8. Fiocco U, Striso P, Lunardi F, et al. Molecular pathways involved in synovial cell inflammation and tumoral proliferation in diffuse pigmented villonodular synovitis. *Autoimmun Rev* 2010; **9** (11): 780–4.

9. Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, et al. Long-term outcome of the treatment of high-risk tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis with radiotherapy and surgery. *Cancer* 2012; **118** (19): 4901–9.

10. Huang H-Y, West RB, Tzeng Ch-Ch, et al. Immunohistochemical and biogenetic features of diffuse-type tenosynovial giant cell tumors: the potential roles of cyclin A, P53, and deletion of 15q in sarcomatous transformation. *Clin Cancer Res* 2008; **14** (19): 6023–32.

11. Kalil RK, Unni KK. Malignancy in pigmented villonodular synovitis. *Skeletal Radiol* 1998; **27**: 392–5.

12. Layfield LJ, Meloni-Ehrig A, Shepard R, Harrelson JM. Malignant giant cell tumor of synovium (Malignant pigmented villonodular synovitis). *Arch Pathol Lab Med* 2000; **124** (11): 1636–41.

13. Li Ch-F, Wang J-W, Huang W-W, et al. Malignant diffuse-type tenosynovial giant cell tumors: a series of 7 cases comparing with 24 benign lesions with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008; **32** (4): 587–99.

14. Lucas DR. Tenosynovial giant cell tumor. Case report and review. *Arch Pathol Lab Med* 2012; **136**: 901–6.

15. Ma X, Shi G, Xia C, et al. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective study of 75 cases (81 joints). *Int Orthop* 2013; **37** (6): 1165–70.

16. Molena B, Sfriso P, Oliviero F, et al. Synovial colony-stimulating factor-1 mRNA expression in diffuse pigmented villonodular synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; **29** (3): 547–50.

17. Murphey MD, Rhee JH, Lewis RB, et al. Pigmented villonodular synovitis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2008; **28** (5): 1493–518.

18. O'Connell JX, Fanburg JC, Rosenberg AE. Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis: immunophenotype suggests a synovial cell origin. *Hum Pathol* 1995; **26** (7): 771–5.

19. Oda Y, Takahira T, Yokoyama R, Tsuneyoshi M. Diffuse-type giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis arising in the sacrum: malignant form. *Pathol Int* 2007; **57** (9): 627–31.

20. Oehler S, Fassbender HG, Neureiter D, et al. Cell populations involved in pigmented villonodular synovitis of the knee. *J Rheumatol* 2000; **27** (2): 463–70.

21. Ottaviani S, Ayril X, Dougados M, Gossec L. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective single-center study of 122 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011; **40** (6): 539–46.

22. Ray RA, Morton CC, Lipinski KK, et al. Cytogenetic evidence of clonality in a case of pigmented villonodular synovitis. *Cancer* 1991; **67** (1): 121–5.

23. Sciort R, Rosai J, Dal Cin P, et al. Analysis of 35 cases of localized and diffuse tenosynovial giant cell tumor: a report from the Chromosomes and Morphology (CHAMP) study group. *Mod Pathol* 1999; **12** (6): 576–9.

24. Shinjo K, Miyake N, Takahashi Y. Malignant GCT of the tendon sheath. *Jpn J Clin Oncol* 1993; **23** (5): 317–24.

25. Somerhausen NS, Fletcher Ch D. Diffuse-type giant cell tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 50 cases with extraarticular disease. *Am J Surg Pathol* 2000; **24** (4): 479–92.

26. Stevenson JD, Jaiswal A, Gregory JJ, et al. Diffuse pigmented villonodular synovitis (diffuse-type giant cell tumor) of the foot and ankle. *Bone Joint J* 2013; **95-B** (3): 384–90.

27. Unni KK, Inwards CY, Bridge JA, et al. Tumors of the bones and joints. AFIP atlas of tumor pathology. Silver Spring: ARP Press: 383–386.

28. Ushijima M, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Giant cell tumor of the tendon sheath (nodular tenosynovitis). A study of 207 cases to compare the large joint group with the common digit group. *Cancer* 1986; **57** (4): 875–84.

29. West RB, Rubin BP, Miller MA, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103** (3): 690–5.

30. Yoshida W, Uzuki M, Kurose A, et al. Cell characterization of mononuclear and giant cells constituting pigmented villonodular synovitis. *Hum Pathol* 2003; **34** (1): 65–73.

HISTOLOGIC STRUCTURE, CELLULAR COMPOSITION AND CLINICAL-MORPHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BY SYNOVIAL GIANT CELL TUMOR OF DIFFUSE TYPE

V.V. Gryhorovsky, V.P. Silchenko, A.V. Gryhorovska

Summary. *The aim:* on the basis of histologic researches of the big file of tenosynovial giant cell tumor of diffuse type (TSGCTDT) cases to formulate approaches to histologic differential diagnosis of this tumor and other joint lesions.

Subject and Methods: tissues of 124 biopsies and resected foci of the affected joints and tendon sheaths from patients with diagnosis TSGCTDT. **Results:** TSGCTDT is one of frequent tumoral lesions of articular capsules and tenosynovial sheaths, with the expressed bent to local destructive growth in an articular capsule, adjacent soft tissues and the joint ends of bones. In the focus of SGCTDT it is observed the progressive proliferation of synoviocyte-like cells that in most cases are devoid of atypism, that is caused and supported by infiltrativ-productive inflammatory process. To characteristic pathohistologic changes in SGCTDT tissue concern: presence of large epithelioid cell forms, increased proliferative activity, plentiful tissue vascularization, many microhaemorrhages and siderocyte congestions; diffuse inflammatory infiltration of tissues with xanthom cells participation. **Conclusions:** histologic differential diagnosis of TSGCTDT must be carried out with localised form of tenosynovial giant cell tumor, posthaemarthrosis synovites, chronic synovites at rheumatic and storage diseases, synovial sarcoma. At TSGCTDT differential diagnosis the careful analysis of histostructure and cellular composition of the focus tissue is supposed: infiltrative growth, presence of coagulative necroses, presence of cellular atypism, the degree of proliferative activity estimation.

Key Words: tenosynovial giant cell tumour of diffuse type, pathology of joints, histologic structure, cellular composition, differential histologic diagnosis.

Адрес для переписки:

Григоровский В.В.

01601, Киев, ул. Воровского, 27

ГУ «Институт травматологии и ортопедии

НАМН Украины»

E-mail: val_grigorov@bigmir.net

Получено: 14.04.2015