

О.О.Дядик¹
А.В.Григоровська²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

² ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
Київ

Ключові слова: теносиновіальна гігантоклітинна пухлина дифузного типу, диференційна гістологічна діагностика, критерії малігнізації.

Надійшла: 18.08.2016

Прийнята: 09.09.2016

УДК 616.76-006:611.018:616-079.4

ОСОБЛИВОСТІ ГІСТОЛОГІЧНОЇ БУДОВИ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТЕНОСИНОВІАЛЬНОЇ ГІГАНТОКЛІТИННОЇ ПУХЛИНИ ДИФУЗНОГО ТИПУ ТА ЇЇ МАЛІГНІЗОВАНОЇ ФОРМИ

Реферат. Мета. На основі детальних гістологічних досліджень випадків теносиновіальної гігантоклітинної пухлини і аналізу сучасних джерел літератури, сформулювати підходи до гістологічної диференційної діагностики між її дифузною і злоякісною формами. **Матеріал дослідження:** тканини 40 біопсій уражених суглобів і сухожильних оболонок від хворих, яким було поставлено діагноз дифузної або малігнізованої форми теносиновіальної гігантоклітинної пухлини. **Результати.** Важливими діагностичними показниками малігнізації пухлини є комплекс морфологічних ознак тканинного та клітинного атипізму. Наш власний досвід гістологічної діагностики підтверджує, що висновок про злоякісність можна виносити лише на основі сукупності декількох ознак (не менше п'яти), які визначаються в пухлинній тканині. **Висновок.** Важливими опорними пунктами гістологічної діагностики ТСГКП ДТ є ретельний аналіз її гістоструктури і клітинного складу: інфільтративного росту, присутності коагуляційних некрозів, наявності атипізму, оцінка ступеню проліферативної активності.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 144-149.

© О.О.Дядик, А.В.Григоровська, 2016

✉ alena0566@gmail.com

Dyadyk E.A., Hryhorovska A.V. Features of histological structure and differential diagnostics of the diffuse-type giant cell tumor and its malignant form.

ABSTRACT. Background. Tenosynovial giant cell tumor of diffuse type is one of the most widespread tumor of joints, causing destruction of the soft tissues and bone articular surfaces. **Objective.** The purpose of the study was to formulate approaches to histological differential diagnostics between diffuse-type giant cell tumor and its malignant forms. **Methods.** Tissues of 40 biopsies and resected foci of the affected joints and tendon sheaths from patients with diagnosis Tenosynovial giant cell tumor of diffuse type or malignant giant cell tumor. **Results.** Important diagnostic signs of malignancy are cellular atypia, such as changed histological architectonics, high mitotic activity, the areas of necrosis, prevalence of the increased cellularity with spindling forms and hyperchromic nuclei in mononuclear component. Our experience of histologic diagnostics confirms that diffuse-type giant cell tumor without obvious evidences of malignancy usually possesses 2-4 significant diagnostic signs for its differentiation with the malignant form of the given tumor. **Conclusion:** Practice of histologic differential diagnostics reveals considerable difficulties of interpretation of histologic features of diffuse-type giant cell tumor. Thus, further research and specification of criteria for its differential diagnostics are relevant.

Key words: diffuse-type giant cell tumor, differential histologic diagnostics, criteria of malignancy.

Citation:

Dyadyk EA, Hryhorovska AV. [Features of histological structure and differential diagnostics of the diffuse-type giant cell tumor and its malignant form]. *Morphologia*. 2016;10(3):144-9. Ukrainian.

Вступ

Теносиновіальна гігантоклітинна пухлина дифузного типу (ТСГКП ДТ, синонім – пігментний вілонодулярний синовіт) – одне з найбільш частих неопластичних уражень суглобів та інших синовіальних структур, що зумовлює деструкцію м'яких тканин і суглобових кінців кісток та супроводжується значними труднощами як для

диференційної діагностики з іншими ураженнями суглобів, так і для адекватного хірургічного лікування [1; 2].

Сучасна ВОЗ-класифікація пухлин м'яких тканин визначає ТСГКП ДТ як «...локально-агресивну неоплазму, що складається з синовіоподібних мононуклеарних клітин, з домішкою багатоядерних гігантських клітин, ксантомних

клітин, сидерофагів і клітин запального інфільтрата, яка може бути інтраартикулярною і екстраартикулярною. Дуже рідко зустрічається злоякісна ТСГКП ДТ, яка виглядає поєднанням доброякісної гігантоклітинної пухлини з ділянками явно злоякісної пухлини, або у вигляді рецидива типової гігантоклітинної пухлини як саркоми» [1].

Мета

На основі детальних гістологічних досліджень випадків ТСГКП ДТ і аналізу сучасних джерел літератури, сформувані підходи до гістологічної диференційної діагностики між дифузною і злоякісною формами ТСГКП.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження послужили біоптати та резектати тканин уражених суглобів хворих, у яких клінічно та патоморфологічно була діагностовано ТСГКП. Було досліджено 37 випадків ТСГКП дифузного типу та 3 випадки малігнізованої ТСГКП. Для гістологічного дослідження з отриманих фрагментів м'яких тканин і суглобових кінців кісток вирізали шматочки розростань патологічної тканини. Зі шматочками тканин проводили звичайну гістологічну обробку, шматочки кісткової тканини додатково декальцинували в 5%-ій азотній кислоті; проводили заливку шматочків в целлоїдин або парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксилином та еозином, гематоксилином та пікрофуксином по ван Гізону; препарати досліджували на мікроскопах OLYMPUS CX-41 та МБС-2.

Результати дослідження

ТСГКП ДТ зазвичай великих розмірів та складається з пластів одно- та багатоядерних клітин гігантських клітин, в сполученні з кластерами ксантомних клітин. Одноядерний компонент представлений 2 типами клітин: дрібними гістіоцитоподібними клітинами з овоїдним ядром, та більш крупними клітинами. Останні часто мають відростчасту цитоплазму та гранули гемосидерину по периферії; ядра крупні та вакуолізовані. У випадках кількісної переваги такого типу клітин, сукупність типових ознак ТСГКП може бути змінена, що призводить до трактування такої гістологічної картини на користь саркоми. Ще однією насторожуючою ознакою може стати підвищена мітотична активність, яка досить часто відмічається у типовій ТСГКП. Кількість гігантських багатоядерних клітин у ТСГКП ДТ менша, порівняно з локалізованою формою ураження, біля 20% випадків характеризуються наявністю поодиноких або повною відсутністю гігантських клітин.

Звертає на себе увагу посилення у багатьох публікаціях на знахідки певних хромосомних аберацій в пухлинних клітинах, перевага в пухлинній тканині клітин, які містять антигенні маркери моноцитарно-макрофагальної і остеокластичної лінії, а також оверекспресія окремими

клітинами факторів міжклітинної взаємодії CSF1 і TNF- α , що, ймовірно, зумовлює акумуляцію клітин реактивного інфільтрату навколо неопластичних форм. В цитоплазмі як одноядерних, так і багатоядерних клітин визначається активність тартрат-резистентної кислотої фосфатази, що характерно для нормальних остеокластів [3; 4; 5; 6].

По характеру місцево деструктивного росту в м'яких і кістковій тканинах ураження дуже нагадує злоякісну пухлину, що зумовлює серйозні вимоги до виконання радикальних хірургічних втручань. Деструкція суглобового хряща у прилеглих до осередку пухлини суглобах зумовлена дією металопротеїназ. Експресія металопротеїназ ймовірно стимулюється локальною продукцією гігантськими клітинами, гістіоцитами та синовіоцитами цитокінів, таких як TNF α , інтерлейкіни 1 та 6, які відіграють значну роль в стимуляції остеокластичної резорбції кісткової тканини. TNF α та інтерлейкін 1 викликають дистрофічно-деструктивні зміни в суглобовому хрящі, в той час як металопротеїнази-9 (продукт секреції пухлинних клітин) приймають участь в деструкції кістки. Зміни в кістковій тканині починаються з ерозії суглобового хряща, часто біля остеохондральної межі, з наступним поширенням процесу через всю товщу хряща до субхондральної спонгіози. Це призводить до виникнення юкстаартикулярних кіст [7].

Відносно часті рецидиви після нерадикального видалення патологічної тканини пухлини (от 18% до 50% при різноманітних локалізаціях осередків) по даним ряду авторів, диктують необхідність своєчасної точної диференційної діагностики, включно з гістологічним методом [8].

Клінічно агресивний перебіг дифузного типу ТСГКП може бути зумовлений високим проліферативним індексом пухлини, що призводить до швидкого, неконтрольованого росту [9]. Неопластичний характер процесу також підтверджується виявленням хромосомних аберацій у більшості випадків даної пухлини по типу трисомії 7 та трисомії 5 [10].

ТСГКП м'яких тканин – доволі рідкісне новоутворення, клінічну поведінку якого складно передбачити. Диференційна діагностика для коректного планування способу лікування, проводиться між доброякісною («звичайною») формою, злоякісною ТСГКП та іншими саркомами, що характеризуються наявністю в їх складі гігантських клітин. На сьогодні малігнізована ТСГКП вважається утворенням проміжного ступеня злоякісності та зі сприятливим прогнозом, незважаючи на підвищену мітотичну активність, можливість інвазії в судини [11; 12]. Дане ураження поєднує гістологічні ознаки таких пухлин як плеоморфна саркома м'яких тканин (синонім – злоякісна фіброзна гістіоцитомата), екстраскелетна остеосаркома, епітеліоїдна саркома, лейоміосаркома.

Злоякісна ТСГКП дифузного типу відноситься до сарком зі значною морфологічною варіабельністю, схильністю до метастазування, мультифокального росту та летальністю. Важливими діагностичними ознаками малігнізації пухлини є комплекс морфологічних ознак тканинного та клітинного атипізму (табл. 1), таких як змінена гістоархітектоніка новоутворення, підвищена мітотична активність, осередки некрозу пухлини (рис. 1), перевага в одноядерному компоненті продовгуватих клітин веретено видної форми з гіперхромними ядрами (рис. 2). Зміна інших клінічних та гістологічних параметрів, таких як похилий вік хворого, великі розміри осередку, поодинокі мітози (в тому числі – атипові), посилена експресія Ki-67, мали місце як при доброякісних формах даної пухлини, так і у випадках її малігнізації, тому не вказують прямо на злоякісний характер процесу [13; 14; 10; 2].

Підвищена мітотична активність серед епітеліоїдних клітин, а тим більше – в масивних однорідних проліфератах таких клітин завжди наводить на думку про можливість малігнізації ТСГКП ДТ, що, однак, має поєднуватися з деякими іншими ознаками злоякісності: наявність обширних коагуляційних некрозів, гіперхромністю ядер, відсутністю або наявністю поодиноких гігантських клітин (рис. 3), інтенсивною інфільтрацією оточуючих тканин атиповими клітинами (рис. 4). Явні фігури патологічних мітозів також враховуються як ознака малігнізації ТСГКП ДТ.

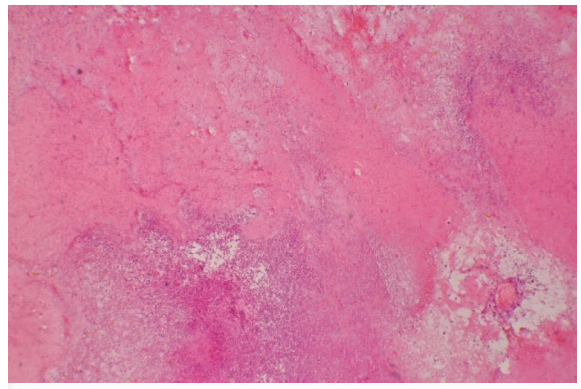


Рис.1. Гістопрепарат пухлинної тканини стопи хворої С., 50 р. Осередки спонтанних некрозів в тканині малігнізованої ТСГКП. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×32.

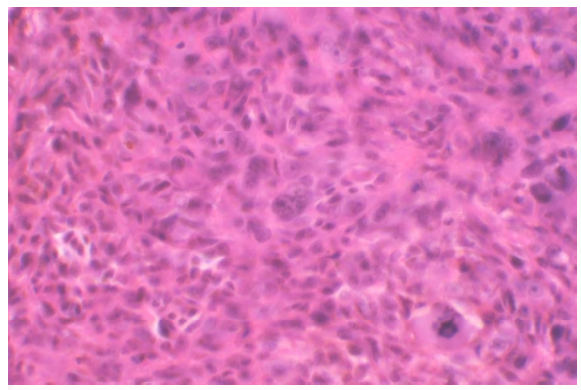


Рис. 2. Гістопрепарат пухлинної тканини кисти хворої К., 58 р. Наявність клітин крупного розміру округло-овальної форми з гіперхромними ядрами та виразними ядерцями (позначено стрілками). Забарвлення гематоксиліном та еозином, ×80.

Таблиця 1

Критерії трансформації ТСГКП дифузного типу у злоякісну пухлину

Enzinger & Weiss, у модифікації Bertoni	AFIP-критерії малігнізації ТСГКП дифузного типу
<ul style="list-style-type: none"> • співіснування в осередку пухлини ділянок зі звичайною доброякісною гістологічною картиною та явно атипових зон. • інфільтративний характер росту у вузлах пухлини. • наявність клітин крупного розміру округло-овальної форми • гіперхромні ядра в клітинах з щільною еозинофільною цитоплазмою та виразними ядерцями. • незначна кількість гігантських клітин, ксантомних клітин та слабо виражений мононуклеарний інфільтрат. • спонтанні некрози. • недостатність високо диференційованих зрілих ділянок. 	<ul style="list-style-type: none"> • поліморфне ураження • великі ядерця • високе ядерно-цитоплазматичне співвідношення • мітотична активність пухлини вища ніж 10 мітозів у 10 полях зору великого збільшення • некрози • дифузне поширення атипових клітин в осередку • нечисленні гігантські клітини дифузний ріст.

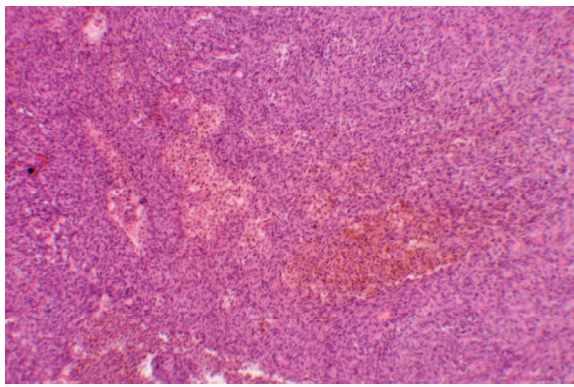


Рис. 3. Гістопрепарат пухлинної тканини кисті хворої К., 58 р. Незначна кількість гігантських клітин, ксантомних клітин (позначено стрілкою) та слабо виражений мононуклеарний інфільтрат. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 32$.

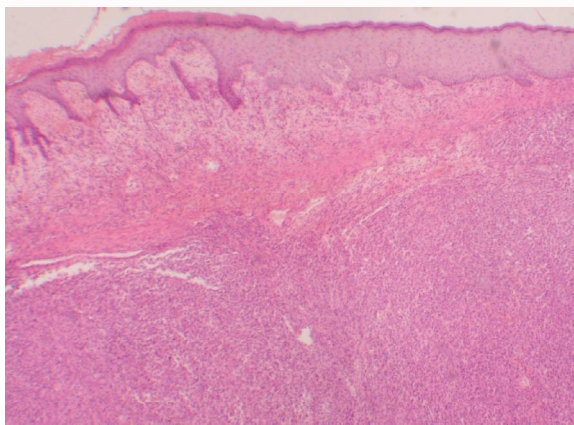


Рис. 4. Гістопрепарат пухлинної тканини стопи хворої С., 50 р. Інфільтративний характер росту у вузлах малігнізованої ТСГКП: стрілками позначена ділянка вrostання пухлинної тканини в дерму. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 32$.

Обговорення

При оцінці гістологічних властивостей ТСГКП ДТ є ризик переоцінити їх як злоякісні новоутворення. Зокрема, основне значення надається таким окремо взятим гістологічним особливостям як дифузний характер росту, інвазія в навколишні тканини, багатоядерні гігантські клітини зустрічаються рідко, наявність ділянок некрозу, присутність крупних епітеліоїдних клітин зі збільшеними ядрами. Авторами, які на порівняно великому матеріалі вивчали особливості тканинної і клітинної структур випадків малігнізованої ТСГКП ДТ, було встановлено, що висновок про злоякісність можна виносити лише на основі сукупності декількох ознак (не менше п'яти), які визначаються в пухлинній тканині: дифузного росту патологічної тканини солідно-нодулярного характеру, коагуляційних некрозів, малої кількості гігантських клітин і клітин запального інфільтрата і, особливо, – явного клітин-

ного плеоморфізма, що є відображенням атипізму, високого ядерно-цитоплазматичного співвідношення в клітинах, наявність крупних ядерців в ядрах атипичних клітин і високої мітотичної активності (10 і більше фігур мітозів в 10 полях зору великого збільшення [15; 16; 17; 2; 18].

Наш власний досвід гістологічної діагностики підтверджує, що локалізована ТСГКП або не виявляє жодну з цих позицій, або має 1-2; ТСГКП ДТ без явної малігнізації – зазвичай менше 5 ознак: інфільтративний характер росту, мала кількість гігантських клітин, ділянки некроза, при цьому найважливіші ознаки: клітинний атипізм з наявністю крупних ядерців і висока мітотична активність в однорідному проліфераті з явно атипичних клітин – зазвичай викликають підозру на злоякісний характер пухлини, при наявності якої можливі неоднократні рецидиви, лімфогенні і гематогенні метастази.

Висновки

1. ТСГКП ДТ – одне з найбільш частих пухлинних уражень суставних капсул і синовіальних оболонок, з вираженою схильністю до місцево-деструктивного росту в суставну капсулу, прилеглі м'які тканини і суглобові кінці кісток.

2. Важливими опорними пунктами гістологічної диференційної діагностики ТСГКП ДТ та інших захворювань є ретельний аналіз гістоструктури і клітинного складу тканини патологічного осередку: інфільтративного росту, присутності коагуляційних некрозів, визначення властивостей клітин, зокрема наявність атипізму, оцінка ступеню проліферативної активності.

3. Сучасні діагностичні методики, які активно впроваджуються в практику патогістологічної діагностики (імуногістохімічний та цитогенетичний аналіз) можуть сприяти оптимізації диференційної діагностики ТСГКП ДТ та виявлення ознак її малігнізації.

4. Практика гістологічної диференційної діагностики свідчить про значні труднощі інтерпретації гістологічних особливостей ТСГКП ДТ. Незважаючи на дані літератури стосовно цього питання, подальша розробка і уточнення критеріїв диференційної діагностики ТСГКП ДТ та інших уражень тканин суглобів з подібною гістологічною будовою, є актуальними.

Перспектива подальших досліджень

Важливе значення має подальша розробка та впровадження в практику патогістологічної диференційної діагностики підходів до розмежування випадків місцево-деструктивної та істинно малігнізованої ТСГКП. Наступні дослідження клініко-морфологічних залежностей у контингентах хворих з локалізованою, дифузною місцево-агресивною та малігнізованою синовіальними гігантоклітинними пухлинами послужать покращенню диференційної гістологічної діагностики цих нозологічних форм та прогнозуванню їхнього клінічного перебігу, в разі застосування кон-

Літературні джерела References

1. Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. de St Aubain Somerhausen N, van de Rijn M. Tenosynovial giant cell tumour, diffuse type. p. 102-103.
2. Murphey MD, Rhee JH, Lewis RB, Fanburg-Smith JC, Flemming DJ, Walker EA. Pigmented villonodular synovitis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008 Sep-Oct;28(5):1493-518. doi: 10.1148/rg.285085134.
3. Folpe AL, Weiss SW, Fletcher CD, Gown AM. Tenosynovial giant cell tumors: evidence for a desmin-positive dendritic cell subpopulation. *Mod Pathol*. 1998 Oct;11(10):939-44.
4. Huang HY, West RB, Tzeng CC, van de Rijn M, Wang JW, Chou SC, Huang WW, Eng HL, Lin CN, Yu SC, Wu JM, Lu CC, Li CF. 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 Oct 1;14(19):6023-32. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0252.
5. Nielsen AL, Kiaer T. Malignant giant cell tumor of synovium and locally destructive pigmented villonodular synovitis: ultrastructural and immunohistochemical study and review of the literature. *Hum. Pathol*. 1989;20(8):765-71.
6. O'Connell JX, Wehrli BM, Nielsen GP, Rosenberg AE. Giant cell tumors of soft tissue: a clinicopathologic study of 18 benign and malignant tumors. *Am J Surg Pathol*. 2000 Mar;24(3):386-95.
7. Dorwart RH, Genant HK, Johnston WH, Morris JM. Pigmented villonodular synovitis of synovial joints: clinical, pathologic, and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Oct;143(4):877-85.
8. Jalgaonkar A, Dhinsa B, Cottam H, Mani G. Giant cell tumours of tendon sheath of hand: causes and strategies to prevent recurrence. *Hand Surg*. 2011;16(2):149-54.
9. Abdul-Karim FW, el-Naggar AK, Joyce MJ, Makley JT, Carter JR. Diffuse and localized tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis: a clinicopathologic and flow cytometric DNA analysis. *Hum Pathol* 1992 Jul;23(7):729-35.
10. Layfield LJ, Meloni-Ehrig A, Liu K, Shepard R, Harrelson JM. Malignant giant cell tumor of synovium (malignant pigmented villonodular synovitis). *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Nov;124(11):1636-41.
11. Folpe AL, Morris RJ, Weiss SW. Soft tissue giant cell tumor of low malignant potential: a proposal for the reclassification of malignant giant cell tumor of soft parts. *Mod Pathol*. 1999 Sep;12(9):894-902.
12. Ushijima M, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M, Miyamoto Y, Okue A. Malignant giant cell tumor of tendon sheath. Report of a case. *Acta Pathol Jpn*. 1985 May;35(3):699-709.
13. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. 2nd ed. St Louis: Mosby Company; 1988. p. 645-55.
14. Ichikawa K, Tanino R. Soft tissue giant cell tumor of low malignant potential. *Tokai J Exp Clin Med*. 2004 Sep;29(3):91-5.
15. 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 Feb;21(2):153-63.
16. Kalil LK, Unni KK. Malignancy in pigmented villonodular synovitis. *Skeletal Radiol*. 1998;27:392-5.
17. Li CF, Wang JW, Huang WW, Hou CC, Chou SC, Eng HL, Lin CN, Yu SC, Huang HY. 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 Apr;32(4):587-99. doi: 10.1097/PAS.0b013e318158428f.
18. Shinjo K, Miyake N, Takahashi Y. Malignant giant cell tumor of the tendon sheath: an autopsy report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol*. 1993 Oct;23(5):317-24.

Дядьк Е.А., Григоровской А.В. Особенности гистологического строения и дифференциальной диагностики теносиновальной гигантоклеточной опухоли диффузного типа и ее малигнизированной формы.

Реферат. Цель - на основе детальных гистологических исследований случаев теносиновальной гигантоклеточной опухоли и анализа современных источников литературы сформулировать подходы к гистологической дифференциальной диагностике между ее диффузной и злокачественной формами. Материал исследования: ткани 40 пораженных суставов и сухожильных оболочек пациентов, у которых была диагностирована диффузная или малигнизированная формы теносиновальной гигантоклеточной опухоли.

ли. Результаты. Важными диагностическими признаками малигнизации опухоли является комплекс морфологических свойств тканевого и клеточного атипизма. Наш опыт гистологической диагностики подтверждает, что вывод о злокачественности можно сделать только по совокупности не менее 5 признаков. Выводы. Важными опорными пунктами гистологической диагностики ТСГКО ДТ является тщательный анализ ее гистоструктуры и клеточного состава: инфильтративного роста, наличие коагуляционных некрозов, наличие атипизма, оценка степени пролиферативной активности.

Ключевые слова: теносиновиальная гигантоклеточная опухоль диффузного типа, дифференциальная гистологическая диагностика, критерии малигнизации.