

## МОРФОГЕНЕЗ ТА ГІСТОЛОГІЧНА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА СИНОВІАЛЬНИХ ГІГАНТОКЛІТИННИХ ПУХЛИН ДИФУЗНОГО ТИПУ

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика, м. Київ,

<sup>2</sup> ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ,

<sup>3</sup> Обласне патологоанатомічне бюро, м. Херсон

**Вступ.** Теносиновіальна гігантоклітинна пухлина дифузного типу (ТСГКПДТ) (синонім: пігментний вільозно-нодозний синовіїт) являє собою проліферативне новоутворення без чіткої капсули, для якого характерний місцево-агресивний ріст з експансією в суглобові та навколишні тканини.

**Мета.** На основі власних гістологічних досліджень узагальнити сучасні дані про морфогенез та особливості гістологічної диференційної діагностики ТСГКПДТ.

**Матеріал.** Біоптовані тканини ТСГКПДТ від 35 хворих, оперованих з приводу патології суглобів.

**Результати.** Показали, що цій пухлині властива поліморфність гістологічних змін та різний ступінь поширеності в структурах суглоба або сухожильних оболонок, що у багатьох випадках дає підстави для проведення диференційної діагностики із посттравматичними, запальними ураженнями капсули суглоба, синовіальною саркомою тощо. Сучасні дані імуногістохімічних та цитогенетичних досліджень свідчать про неопластичну природу ураження. Рідкісні випадки злоякісної ТСГКОДТ відзначаються вираженим атипізмом синовіцитоподібних клітин, ознаками високої мітотичної активності, дифузним характером росту, наявністю поширених коагуляційних некрозів пухлинної тканини.

**Ключові слова:** синовіальні гігантоклітинні пухлини, дифузний тип, гістологічна диференційна діагностика.

**Вступ.** Теносиновіальна гігантоклітинна пухлина дифузного типу (ТСГКПДТ), синонім: пігментний вільозно-нодозний синовіїт (ПВНС), за визначенням ВООЗ-класифікації пухлин м'яких тканин (2013), – локально-агресивна неоплазма, побудована з синовіцитоподібних моноклеарних клітин, з домішкою багатоядерних гігантських клітин, ксантомних клітин, сидерофагів та клітин запалення, що може локалізуватись як інтраартикулярно, так і екстраартикулярно [3, 6]. Як окрему нозологічну одиницю ПВНС було виділено у 1941 р. Н. Jaffe et al. при описі 4 випадків новоутворень колінного та гомілковоступневого суглобів. Подібні пухлини становлять значні труднощі для клініко-морфологічної діагностики, а також для хірургічного лікування, бо доволі часто дають рецидиви після неповного видалення; останнє зумовлене дифузним місцево-агресивним характером росту [9, 10]. Діагностика ТСГКПДТ лише на основі клінічних, рентген- та МРТ-даних утруднена через неспецифічність клініко-візуалізуючих ознак цієї патології (ерозивні зміни в суглобових поверхнях, місцево-інфільтративний ріст в

суглобових капсулах, сухожильних оболонках та прилеглих м'яких тканинах) та дають підстави підозрювати такі нозології як гемофільна артропатія, неспецифічний та специфічний синовіт, деякі види сарком м'яких тканин. Отже патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу за даної патології є обов'язковим діагностичним заходом [4, 5].

В публікаціях, присвячених аналізу значних за кількістю спостережень груп хворих з ТСГКП, автори наголошують на важливості визначення морфологічного типу даного утворення (локалізована чи дифузна форма пухлини) та характеру поширення її в синовіальній оболонці на передопераційному етапі, оскільки локалізована форма потребує звичайної резекції, в той час як при дифузній формі тотальна синовектомія або резекція позасуглобових вузлів стають методом вибору [1, 8, 9, 10].

**Мета дослідження.** На підставі новітніх даних літератури та власних клініко-морфологічних досліджень біопсійно-резекційного матеріалу – визначити особливості гістоструктури, перебігу та підходів до гістологічної диференційної діагностики ТСГКПДТ.

**Матеріал і методи.** Матеріалом дослідження послужили 35 випадків ТСГКПДТ з архіву відділу патоморфології ДУ «ІТО НАМНУ» та Обласного патологоанатомічного бюро Херсонської обл. Ця пухлина спостерігається переважно у хворих третьої-п'ятої декади життя, переважають пацієнти жіночої статі. Приблизно у 15% хворих виникненню пухлини передувала травма суглоба, з наступним розвитком гемартрозу або геморагії в капсулі. Найчастіша локалізація пухлини – тканини великих суглобів: колінного (21 випадок), гомілковоступневого (8), кульшового (2), сухожилля передпліччя та гомілки (4). Зрізи тканин біоптатів товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином та досліджували методом світлової мікроскопії.

**Результати та їх обговорення.** Етіологію та гістогенез цієї пухлини остаточно не з'ясовано. У відповідь на крововилив наслідок травми починається фагоцитоз еритроцитів макрофагами, проліферація синовіцитоподібних клітин, трансформація їх у сидерофаги, або злиття у багатоядерні гігантські остеокластоподібні клітини. Накопичення гемосидерину відбувається дуже нерівномірно, у ТСГКПДТ є характерною ознакою цієї пухлини [3, 6, 9]. Типова гістологічна картина, що спостерігається при ТСГКПДТ (рис. 1), характеризується наявністю гнізд або полів-проліфератів синовіцитоподібних клітин (рис. 2), ліпофагів, що утворюють поширені поля ксантомних клітин, гігантських остеокластоподібних клітин (рис. 3), скупчень гранул гемосидерину серед одноподібних гістіоцитоподібних клітин, гіалінозу строми пухлини. Ступінь вираженості цих ознак може широко варіювати.

Такий виражений клітинний поліморфізм у пухлині нагадує недиференційовану плеоморфну саркому м'яких тканин, але, як і при синовіальній саркомі, вирішальну роль у діагностиці відіграє наявність атипового фібробластоподібного компоненту в пухлині. ТСГКП добре васкуляризована, в місцях синовіальних розрощень містить значну кількість тонкостінних, щілиноподібних та частково гіалінізованих судин дрібного калібру, що може нагадувати картину ацинозних утворень в синовіальній саркомі на фоні гіперцелюлярності строми пухлинної тканини. Головна різниця між цими нозологіями полягає в наявності ознак клітинного атипізму синовіоцитів та фібробластів.

Більшість дослідників на даний час схиляється до трактування ТСГКПДТ як неопластичного процесу, оскільки це новоутворення має здатність рости автономно, в тому числі – з інвазією в кістковій тканини, що межують з пухлиною, зрідка малігнізується та містить цитогенетичні порушення (перегрупування регіону 1p11-p13 та аномалії стрічки 16q24). Між локалізованою та дифузною формами ТСГКП не виявлено різниці у розподілі порушень каріотипу, окрім трисомії 5, 7, тобто це свідчить про те, що обидві ці форми презентують різні морфологічні варіанти одного патологічного процесу [6, 7, 8]. Клінічно агресивний перебіг дифузного типу ТСГКП може бути зумовлений високим проліферативним індексом пухлини, що призводить до швидкого, неконтрольованого росту [3, 8, 9]. Неопластичний характер процесу також підтверджується виявленням хромосомних аберацій у більшості випадків даної пухлини по типу трисомії 7 та трисомії 5 [7, 10].

Незважаючи на поширеність терміну «вільозно-нодозний синовіт», що застосовувався раніше відносно даної пухлини, гістологічні ознаки запалення синовіальної оболонки при ТСГКПДТ відсутні. Натомість патологічна тканина утворює в синовіальній оболонці вузли-проліферати, на відміну від осередків високоактивного продуктивного запалення, характерних для неспецифічних синовітів. Основною складовою частиною клітинної популяції проліфератів у ТСГКП є синовіоподібні клітини моноцитарного походження, що підтверджують дані імуногістохімічного дослідження: спостерігається позитивна експресія клітинами CD68, HAM56, лізоциму, загальнолейкоцитарного антигену [2].

Місцеводеструктивний характер росту ТСГКПДТ може проявлятися розростанням тканини пухлини у капсулі та заворотах суглоба, інфільтрацією її клітинами м'язів та параартикулярної жирової клітковини, та в окремих випадках навіть руйнуванням суглобових поверхонь. Зміни в кістковій тканині починаються з ерозії суглобового хряща, часто біля остеохондральної з'єднання, з наступним поширенням процесу через всю товщу хряща до субхондральної спонгїози. Це призводить до виникнення юкстаартикулярних кіст [8]. Деструкція суглобового хряща у прилеглих до осередку пухлини суглобах зумовлена дією металопротеїназ. Експресія металопротеїназ ймовірно стимулюється локальною продукцією гігантськими клітинами, гістіоцитами та синовіцитами цитокінів, таких як TNF $\alpha$ , IL1 та IL6, які відіграють значну роль в стимуляції остеокластичної резорбції кісткової тканини. TNF $\alpha$  та IL1 викликають дистрофічно-деструктивні зміни в суглобовому хрящі, в той час як металопротеїнази-9 (продукт секреції пухлинних клітин) приймають участь в деструкції кістки [2, 3].

Оскільки найчастішою локалізацією ТСГКПДТ є колінний суглоб, ця пухлина може поєднуватися з наявністю іншої патології суглобової капсули, зокрема з синовіальною кістою Бейкера. В одному з діагностованих нами випадків патологічний осередок було видалено одним блоком та при гістологічному дослідженні в блоках виявляли як тканину, властиву ТСГКПДТ, так і тканину синовіальної кістки, в стінці останньої визначали фібринозне запалення, характерний ексудат містився також в порожнині кістки. Тканина пухлини була відмежована від стінки кістки зоною некрозу з вираженим набряком сполучної тканини (рис. 4).

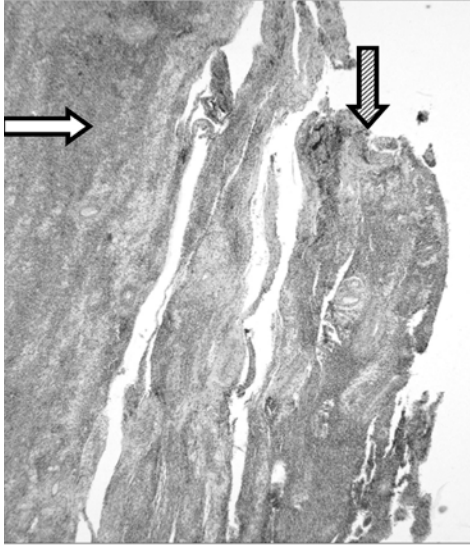


Рис. 1. Поєднання полів-проліфератів з дифузним характером росту (біла стрілка) та вільознихгістоstruktur(заштрихована стрілка) в тканині ТСГКПДТ. Фото гістопрепарату м'яких тканин колінного суглоба хворого Б., 31 року. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Сумарне збільш. 30 х.

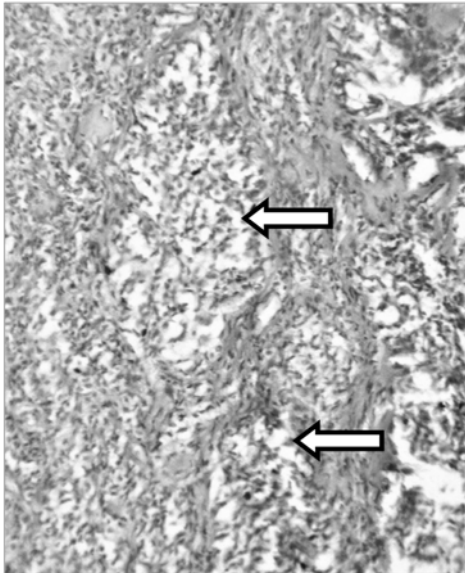


Рис. 2. Гніздові проліферати (позначені стрілками) та дифузна проліферація клітин фіброзної тканини у ТСГКПДТ. Фото гістопрепарату м'яких тканин колінного суглоба хворої Ц., 13 років. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Сумарне збільш. 80 х.

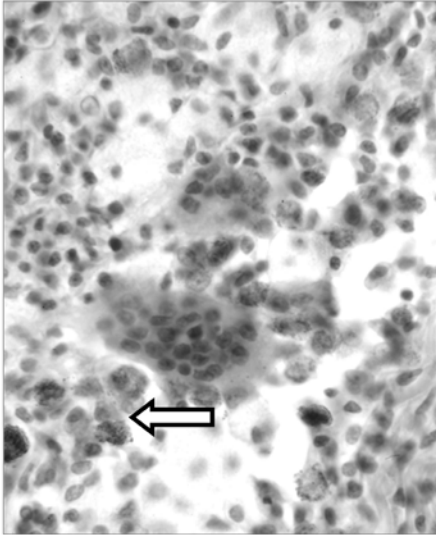


Рис. 3. Синовіцитоподібні (показано стрілкою), багатоядерні, ксантомні клітини, мононуклеари та сидероцити у складі ТСГКПДТ. Фото гістопрепарату м'яких тканин колінного суглоба хворого Б, 31 року. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Сумарне збільш. 160 х.

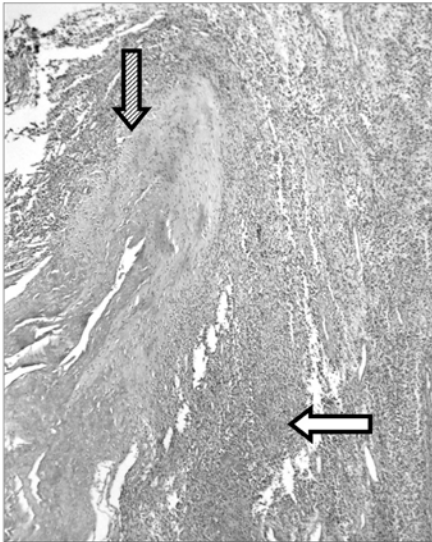


Рис. 4. Тканина ТСГКПДТ у вигляді дифузного проліферату (біла стрілка) межує з фіброзною капсулою синовіальної кістки (заштрихована стрілка). Фото гістопрепарату м'яких тканин колінного суглоба хворого М., 40 років. Пофарбування гематоксиліном та еозином. Сумарне збільш. 30 х.

Злоякісна ТСГКП дифузного типу являє собою саркому зі значною морфологічною варіабельністю, схильністю до метастазування та летальністю. У нашому матеріалі трапився один випадок малігнізованої ТСГКПДТ.

Важливими діагностичними ознаками малігнізації пухлини є комплекс морфологічних ознак тканинного та клітинного атипізму (табл.), таких як змінена гістоархітектоніка новоутворення, підвищена мітотична активність, осередки некрозу пухлини, переважання в одноядерному компоненті проліфератів подовжених клітин веретеноподібної форми з гіперхромними

## ОНКОЛОГІЯ

ядрами (табл.). Параметри інших клінічних та гістологічних показників, таких як похилий вік хворого, великі розміри осередку, поодинокі мітози (в тому числі – атипіві), посилена експресія Ki-67, мали місце як при доброякісних формах даної пухлини, так і у випадках її малігнізації, тому безпосередньо не вказують на злоякісний характер процесу [1, 3, 9].

Таблиця

### Критерії малігнізації теносиновіальної гігантоклітинної пухлини дифузного типу

Ознака	Bertoni et al. (1997)	Murphey et al. (2008)
Гістоархітектоніка пухлини	Співіснування явно атипівих зон поруч із звичайною гістологічною картиною	Дифузне поширення атипівих клітин в осередку
Спонтанні некрози	+	+
Клітинний атипівзм	Виражений (великі клітини з гіперхромними ядрами)	Виражений (високе ядерно-цитоплазматичне відношення)
Кількість гігантських клітин	Невелика або відсутні	Невелика або відсутні
Кількість ксантомних клітин	Невелика або відсутні	Невелика або відсутні
Наявність ядерець в атипівих клітинах	Виражені	Виражені, великого розміру
Мітотична активність	Підвищена	Висока
Характер росту	Інфільтративний ріст	Дифузний ріст

**Висновки.** Синовіальна гігантоклітинна пухлина дифузного типу за клініко-візуалізівними та деякими патогістологічними особливостями має ознаки місцево-агресивної пухлини, яка іноді нагадує або дійсно є злоякісним новоутворенням тканин суглобів та сухожильних оболонок. Диференційна діагностика ТСГКПДТ проводиться з іншими пухлинами м'яких тканин: фібросаркомою, синовіальною саркомою, недиференційованою плеоморфною саркомою, що майже завжди передбачає виконання інцизійної гістобіопсії, дослідження якої має проводити кваліфікований фахівець в галузі патології опорно-рухового апарату. Рідкісні випадки злоякісної ТСГКПДТ мають бути верифіковані винайденням низки патогістологічних ознак, які в сукупності свідчать про малігнізацію пухлини; найважливішими з них є явний клітинний атипівзм (плеоморфізм клітин, високе ядерно-цитоплазматичне відношення, великі ядерця) та висока мітотична активність атипівих клітин. Вивчення та аналіз взаємозв'язку морфологічних показників і клінічних даних у хворих на ТСГКПДТ сприятиме вдосконаленню патоморфологічної та клініко-візуалізівної діагностики цих пухлин.

### Література

1. Григоровський В.В. Теносиновіальна гігантоклітинна пухлина дифузного типу, що розвинулася у м'яких тканинах кисті (два клінічні випадки та огляд літератури) / В.В. Григоровський, В.В. Проценко, А.Г. Дедков та ін. // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2012. – № 3. – С. 64-70.



2. Мухина М.С. Диффузная форма гигантоклеточной опухоли сухожильных влагалищ / М.С. Мухина, Е.Е. Леенман // Архив патологии. – 2010. – № 5. – С. 34-36.
3. Семенова Л.А. Пигментный villonodularный синовиит / Л.А. Семенова, С.Г. Раденска-Лоповок // Архив патологии. – 2010. – № 5. – С. 52-56.
4. Atik E. Tenosynovial giant cell tumor in an unusual localization / E. Atik, T. Ozgur, A. Kalaci, B. Tuna // Acta Orthop. Traumatol. Turc. – 2013. – V. 47, N. 2. – P. 139-141.
5. Botez P. Adult multifocal pigmented villonodular synovitis – clinical review / P. Botez, P. Sirbu, C. Grierosu et al. // Int. Orthop. – 2013. – V. 37, N. 4. – P. 729-733.
6. Ma Xiaomei. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective study of 75 cases (81 joints) / Ma Xiaomei, Shi Guodong, Xia Chunyan et al. // Int. Orthop. (SICOT) – 2013. – V. 37, N. 6. – P. 1165-1170.
7. Molena B. Synovial colony-stimulating factor-1 mRNA expression in diffuse pigmented villonodular synovitis / B. Molena, P. Sfriso, F. Oliviero et al. // Clin. Exp. Rheumatol. – 2011. – V. 29, N. 3. – P. 547-550.
8. Nishida Y. Osteochondral Destruction in Pigmented Villonodular Synovitis During the Clinical Course / Y. Nishida, T. Satoshi, H. Nakashima et al. // J. Rheumatol. – 2012. – V. 39, N. 2. – P. 345-351.
9. Ottaviani S. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective single-center study of 122 cases and review of the literature / S. Ottaviani, X. Ayrat, M. Dougados, L. Gossec // Semin. Arthritis Rheum. – 2011. – V. 40, N. 6. – P. 539-546.
10. Stevenson J.D. Diffuse pigmented villonodular synovitis (diffuse-type giant cell tumor) of the foot and ankle / J.D. Stevenson, A. Jaiswal, J.J. Gregory et al. // Bone Joint J. – 2013. – V. 95-B, N. 3. – P.: 384-390.

***В.П. Сильченко, А.В. Григоровская, В.В. Григоровский,  
Л.В. Жадов***

## **Морфогенез и гистологическая дифференциальная диагностика синовиальных гигантоклеточных опухолей диффузного типа**

**Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев,**

**ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев,**

**Областное патологоанатомическое бюро, г. Херсон**

**Введение.** Теносиновиальная гигантоклеточная опухоль диффузного типа (ТСГКОДТ) (синоним: пигментный виллезно-нодозный синовиит) представляет собой пролиферативное новообразование без четкой капсулы, для которого характерен местно-агрессивный рост с экспансией в суставные и окружающие ткани.

**Цель.** На основании собственных гистологических исследований обобщить современные данные о морфогенезе и особенностях гистологической дифференциальной диагностики ТСГКОДТ.

**Материал.** Биопсированные ткани ТСГКОДТ от 35 больных, оперированных по поводу патологии суставов.

**Результаты.** Показано, что этой опухоли свойственны полиморфность гистологических изменений и разная степень распространенности в структурах сустава

или сухожильных оболочек, которые во многих случаях дают основания к проведению дифференциальной диагностики с посттравматическими, воспалительными поражениями капсулы сустава, синовиальной саркомой и т.п. Современные данные иммуногистохимических и цитогенетических исследований свидетельствуют о неопластической природе поражения. Редкие случаи злокачественной ТСГКОДТ отличаются выраженным атипизмом синовиоцитоподобных клеток, признаками высокой митотической активности, диффузным характером роста, наличием распространенных коагуляционных некрозов опухолевой ткани.

**Ключевые слова:** синовиальные гигантоклеточные опухоли, диффузный тип, гистологическая дифференциальная диагностика.

**V. P. Silchenko, A. V. Hryhorovska, V. V. Hryhorovskiy, L. V. Zhadov**

### **Morphogenesis and histological differential diagnostics of synovial giant cell tumours of diffuse type**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv,  
SI "Institute of traumatology and orthopaedics of NAMS of Ukraine", Kyiv,  
Regional bureau for pathologic anatomy, Kherson**

**Introduction.** Tenosynovial giant cell tumour of diffuse type (TSGCTDT) (a synonym is pigmented villo-nodular synovitis) represents a proliferative neoplasm without a definite capsule, which is characterized by local-aggressive growth with expansion in articular and adjacent tissues.

**Aim.** Based on our histologic researches the aim is to summarize the modern data on morphogenesis and peculiarities of TSGCTDT histologic differential diagnostics.

**Materials.** TSGCTDT biopsy tissues from 35 patients operated on the subject of joint pathology served as the research material.

**Results.** It is found that the features of this tumour is characterized by polymorphism of histologic changes and various degree of abundance in joint structures or tendon sheaths that in many cases give the grounds to carry out the differential diagnostics with posttraumatic, inflammatory lesions of a joint capsule, synovial sarcoma, etc. Modern data of immunohistochemical and cytogenetic researches give the evidence about the neoplastic nature of the disease. Rare cases of malignant TSGCTDT is notable for expressed atypism of synoviocyte-like cells, signs of high mitotic activity, diffuse pattern of growth, presence of extended coagulative necroses of tumour tissue.

**Key words:** synovial giant cell, diffuse type, histological differential diagnostics.

#### **Відомості про авторів:**

**Сільченко Валерій Петрович** – доктор медичних наук, професор, зав. кафедрою патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 483-86-63.

**Григорівська Анастасія Валеріївна** – лікар-патологоанатом II категорії відділу патоморфології з експериментально-біологічним відділенням (віварієм) ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України». Адреса: Київ, вул. Воровського, 27, тел.: (044) 486-61-34.

**Григорівський Валерій Володимирович** – доктор медичних наук, професор, лікар-патологоанатом вищої категорії відділу патоморфології з експериментально-біологічним відділенням (віварієм) ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України». Адреса: Київ, вул. Воровського, 27, тел.: (044) 486-61-34.

**Жадов Леонід Вікторович** – лікар-патологоанатом вищої категорії, начальник Херсонського обласного патологоанатомічного бюро.