

ИНФАНТИЛЬНАЯ ФИБРОСАРКОМА: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЯТНАДЦАТИ СЛУЧАЕВ

О.П. Близнюков

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: инфантильная фибросаркома, гистологическое строение, ультраструктура, клиническое течение

Инфантильная фибросаркома — редкая мезенхимальная опухоль мягких тканей конечностей и туловища у детей первых лет жизни. В работе приведен клиничко-морфологический анализ пятнадцати наблюдений этой опухоли. Больны дети в возрасте до четырех лет, часть наблюдений — врожденные опухоли. Инфантильная фибросаркома обладает медленным инфильтративным ростом с рецидивами у четверти больных. Случаи метастазов инфантильной фибросаркомы не зарегистрированы. Инфантильная фибросаркома построена из неопластических фибробластов разной степени дифференцировки. Клетки опухоли не имеют специфических черт ультраструктуры и иммуноморфологических маркеров. Дифференциальный диагноз инфантильной фибросаркомы проводится с другими опухолями и реактивными пролифератами из фибробластов, прежде всего с нодулярным фасцитом, десмоидным фиброматозом и инфантильной миофибромой. Инцизионная биопсия с иммуноморфологическим, ультраструктурным и молекулярно-биологическим исследованием опухоли является необходимым этапом клинического исследования больных.

Введение

Инфантильная фибросаркома — редкая злокачественная мезенхимальная опухоль мягких тканей конечностей и туловища, которая составляет около 13% всех фибробластических и миофибробластических опухолей у новорожденных и детей первых лет жизни [3]. Термин «инфантильная» призван отличить случаи фибросаркомы у новорожденных и детей первых лет жизни от вариантов фибросаркомы взрослых. С клинической точки зрения, инфантильная фибросаркома является типичной эмбриональной опухолью: около 90% случаев зарегистрированы у детей в возрасте до двух лет, половина из них — врожденные опухоли [4].

Приоритет в описании инфантильной фибросаркомы установить трудно — случаи злокачественных опухолей из фибробластов у детей регулярно описывались в 40–50-е гг. прошлого столетия. Систематическое изучение инфантильной фибросаркомы началось с работы патолога D.H. Andersen в 1951 г. [1]. В работе приведен клиничко-морфологический анализ 175 злокачественных мезенхимальных опухолей у новорожденных и детей в возрасте до 15 лет. Пять из этих опухолей были распознаны как «ювенильная» (инфантильная) фибросаркома. Описание инфантильной фибросаркомы как самостоятельной нозологической формы сделано A.P. Stout в 1962 г. [8]. Наиболее круп-

ный клиничко-морфологический анализ, включающий 54 наблюдения инфантильной фибросаркомы, проведен патологами Института вооруженных сил США E.B. Chung и F. M. Enzinger в 1976 г. [2]. Общее число описанных на сегодняшний день случаев опухоли невелико и составляет около 500.

Долгое время считали, что инфантильная фибросаркома не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой морфологический вариант «классической» фибросаркомы взрослых (adult fibrosarcoma). Действительно, подобно ей опухоль поражает преимущественно мягкие ткани конечностей и обладает медленным инфильтративным ростом. Но в отличие от фибросаркомы взрослых инфантильная фибросаркома не обладает способностью к инвазии кровеносных сосудов, по этой причине метастазы обнаружены менее чем в 8% случаев опухоли [2]. Таким образом, по клиническому течению инфантильная фибросаркома более близка к фибробластическим опухолям с низким потенциалом злокачественности, таким как десмоидный фиброматоз и дерматофибросаркома, нежели к агрессивным мезенхимальным опухолям. Эта особенность клинического течения стимулировала интерес к ультраструктуре и молекулярной генетике инфантильной фибросаркомы.

Качество морфологической диагностики инфантильной фибросаркомы, несмотря на возможности специальных методов исследования, остается низким. Данные статистики свидетельствуют о том, что в педиатрических центрах Европы около четверти

Адрес для корреспонденции

Близнюков О.П.

E-mail: Blisnukov@mail.ru

диагнозов инфантильной фибросаркомы ошибочны [3]. Чаще опухоль rozpoзнается как нодулярный фасцит, десмоидный фиброматоз или злокачественная шваннома. Важность точного морфологического диагноза инфантильной фибросаркомы у детей до начала лечения определяется тем, что комбинированное лечение этой опухоли травматично — предпринимаются калечащие вмешательства, вплоть до ампутации и экзартикуляции конечности.

В представленной работе проведен клинико-морфологический анализ пятнадцати собственных наблюдений инфантильной фибросаркомы.

Материалы и методы

Исследован материал 15 инфантильных фибросарком, который включал опухоли, удаленные во время операций в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН (5 случаев) и консультативный материал биопсий, полученный из Российской детской клинической больницы МЗСР РФ (2 случая), Медицинского радиологического научного центра РАМН (2 случая) (г. Обнинск), Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко МО РФ (2 случая) и ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий (г. Санкт-Петербург) (4 случая) в период с 1994 по 2009 г. Сроки наблюдения за 6 больными составляли 3 года, за 4 больными — 1 год, за 5 больными — от 6 до 11 мес.

Материал опухоли фиксировали в 10% растворе формалина; заливали в парафин и готовили серийные срезы толщиной 3–4 мкм. Срезы окрашивали в растворе гематоксилина и эозина и пикрофуксина. При иммуногистохимическом исследовании были использованы следующие моноклональные

антитела: к антигену фибробластов (клон 5B5), десмину (клон D33), актинам мышечных клеток (клон HNF35), α -актину гладких мышц (клон 1A4), кальпонину (клон CALP), Н-калдесмону (клон h-CD), миогенину (клон F5D), CD34 (клон QBEnd10) («DAKO», Дания); к CD11b (клон 44F), CD13 (клон 38C12), CD29 (клон 7F10), CD44 (клон DF1485), CD105 (клон SN6h), CD106 (клон 1.4C3) («Novocastra», Франция); поликлональные антитела к проколлагену I (клон A17), коллагену I (клон D13) и тирозинкиназе TrkC (C14) («Santa Crus Biotechnology», США). Рабочие разведения перечисленных антител подобраны эмпирически. Система визуализации EnVision™ Kits HRP (DAB+) («DAKO», Дания). Использован буферный раствор для высокотемпературного открытия антигенных детерминант в клетках опухоли: 10 мМ цитрат/NaOH, pH 6,0. Материал для электронно-микроскопического исследования фиксировали в 2,5% растворе глutarового альдегида с повторной фиксацией в 1,0% растворе OsO₄, обезжизивали в спиртах восходящей концентрации и заключали в эпон-812. Ультратонкие срезы контрастировали в растворах уранилацетата и цитрата свинца и изучали в трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1200 EX II (Япония).

Результаты

Клинические данные

Данные о поле, возрасте больных, локализации узла опухоли и клиническом течении инфантильных фибросарком приведены в таблице.

Из представленных данных следует, что инфантильная фибросаркома встречается у детей в возрасте от 2 мес до 3,5 лет; большая часть случаев опухоли

Таблица. Инфантильная фибросаркома: клинические данные 15 наблюдений опухоли

Пол / Возраст	Локализация узла опухоли	Опухолевый узел, размеры	Длительность роста до операции	Рецидивы	Время без рецидива
Ж / 2 мес	бедро	солитарный 3×3 см	врожденная	нет	
М / 2 мес	бедро	солитарный 6×4 см	врожденная	рецидив	14 месяцев
М / 2 мес	голень	солитарный 8×8 см	врожденная	рецидив	6 месяцев
Ж / 2,5 мес	плечо	солитарный 6×4 см	врожденная	нет	
М / 4 мес	надостная ямка	солитарный 4×4 см	2 месяца	нет	
Ж / 5 мес	височная ямка	солитарный 8×6 см	2 месяца	нет	
Ж / 7 мес	бедро	солитарный 3×2 см	4 месяца	рецидив	4 месяца
М / 8 мес	голень	нет данных	2 месяца	нет	
М / 8 мес	голень	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
М / 9 мес	бедро	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Ж / 12 мес	спина	солитарный 4×4 см	4 месяца	нет	
Ж / 14 мес	слуховой проход	солитарный 1×1 см	1 месяц	нет	
М / 16 мес	бедро	солитарный 6×6 см	6 месяцев	рецидив	6 месяцев
М / 2 года	плечо	солитарный 4×4 см	2 месяца	нет	
Ж / 3,5 года	грудная клетка	нет данных	3 месяца	нет	

(87%) зарегистрированы у больных в возрасте до 2 лет. Врожденные фибросаркомы составили 27% случаев. Опухоль одинаково часто поражает лиц мужского и женского пола.

Узел инфантильной миофибромы располагался в мягких тканях бедра (5 случаев), голени (3 случая), плеча (2 случая), туловища (3 случая), в височной ямке (1 случай), в слуховом проходе (1 случай).

Для инфантильной фибросаркомы характерен медленный рост. Время от момента обнаружения опухоли до ее иссечения составляло от 1 до 6 мес, в среднем — 2,5 мес. Рецидивы инфантильной фибросаркомы зарегистрированы у 27% больных. Они возникали в сроки от 4 до 14 мес после хирургического иссечения опухоли. Нами не зарегистрированы случаи метастазов инфантильной миофибромы и смерти больных в течение срока наблюдения от 6 мес до 3 лет. Наиболее частым способом лечения было футлярно-фасциальное иссечение узла опухоли (13 случаев), в двух случаях произведена ампутация конечности.

Макроскопическое строение

Инфантильная фибросаркома представлена опухолевым узлом солидного строения. Ткань опухоли волокнистого вида, серого цвета, плотно-эластичной консистенции. Граница опухолевого узла и неизменной ткани нечеткая — для инфантильной фибросаркомы характерен инфильтративный рост. Опухоль располагалась субфасциально, в толще скелетной мышцы (рис. 1, 2). В трети случаев опухоль врастала в надкостницу прилежащей кости. Только у двух больных узел инфантильной фибросаркомы располагался поверхностно, в подкожной жировой клетчатке, на границе с собственной фасцией скелетной мышцы (локализация узла — височная ямка и слуховой проход) (рис. 3).



Рис. 1. Узел инфантильной фибросаркомы в мышцах голени ребенка в возрасте двух месяцев. Врожденная опухоль. Ампутация конечности на уровне дистальной трети бедра



Рис. 2. Узел инфантильной фибросаркомы в двухглавой мышце плеча ребенка в возрасте двух лет. Экзартикуляция плеча



Рис. 3. Узел инфантильной фибросаркомы в височной ямке ребенка в возрасте 5 мес

Гистологическое строение

Инфантильная фибросаркома построена из неопластических фибробластов с биполярными отростками, овальными ядрами с мелкодисперсным хроматином и парой мелких ядрышек (рис. 4). Митотическая активность веретенообразных фибробластов низкая: 1–6 фигур митоза в 10 полях зрения ($\times 400$). Веретенообразные фибробласты формируют прямые и переплетающиеся пучки среди коллагеновой стромы опухоли. Клетки преобладали над стромой. Между фибробластами — немногочисленные щелевидные капилляры, выстланные неопухолевым эндотелием. Ни в одном из исследованных случаев инфантильной фибросаркомы не обнаружены признаки инвазии опухолью кровеносных и лимфатических сосудов. Ни в одной из исследованных инфантильных фибросарком не была сформирована фиброзная капсула (псевдокапсула) узла. Все опухо-

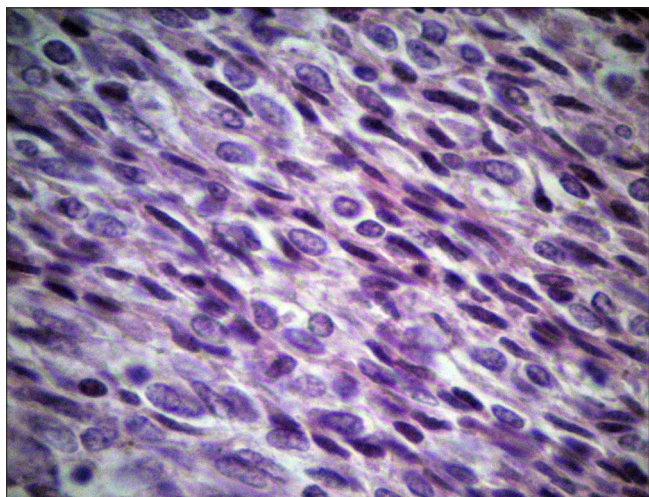


Рис. 4. Гистологическая структура инфантильной фибросаркомы. Пучок неопластических фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение×400

ли имели разрушающий рост, врастая в прилежащую скелетную мышцу, надкостницу или ретикулярный слой дермы кожи.

Ультраструктура клеток

Инфантильная фибросаркома построена из фибробластов разной степени дифференцировки (зрелости). *Высокодифференцированные фибробласты* составляют половину клеток опухоли. Они имеют веретенообразную форму, неровный («географический») контур мембраны ядра, который придает ядрам дольчатый вид, крупнодисперсный хроматин с крупным ядрышком (рис. 5). В цитоплазме клеток обнаружены цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, заполненные мелкодисперсным матриксом, и расширенные цистерны гладкого эндоплазматического ретикулума. Высокодиф-

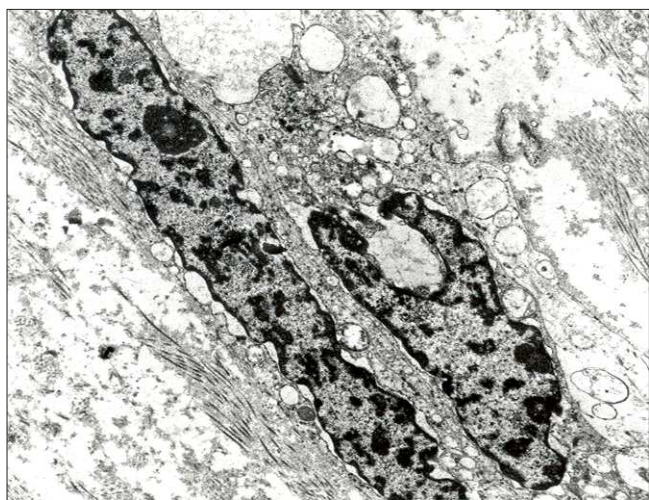


Рис. 5. Ультраструктура высокодифференцированных неопластических фибробластов инфантильной фибросаркомы. Увеличение×8000

ференцированные неопластические фибробласты секретируют коллаген. В цитоплазме этих клеток и во внеклеточном матриксе, в непосредственной близости от плазматической мембраны клеток, могут быть обнаружены секреторные вакуоли, содержащие фибриллы проколлагена. *Низкодифференцированные фибробласты* имеют овальную форму, бобовидное ядро с ровным контуром мембраны, деконденсированный хроматин (от этого их ядра при исследовании в световом микроскопе кажутся пузырьковидными) (рис. 6). Цитоплазма низкодифференцированных фибробластов содержит скудный набор органелл, который не позволяет с уверенностью судить о цитологической дифференцировке этих клеток. Около половины объема цитоплазмы занимают цистерны шероховатого эндоплазматического ретикулума и митохондрии. В низкодифференцированных фибробластах нет секреторных вакуолей, содержащих проколлаген.

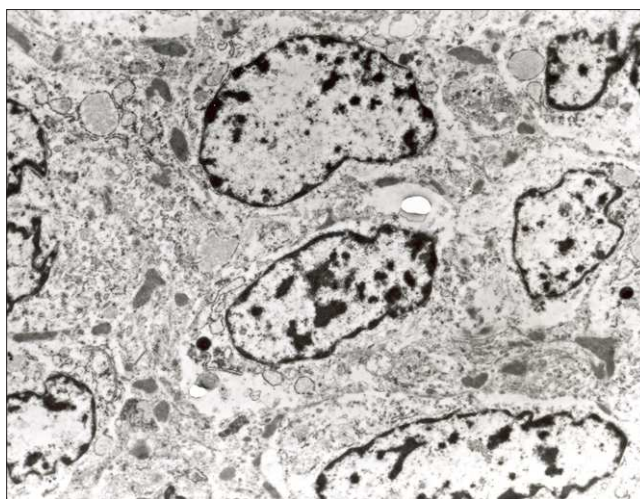


Рис. 6. Ультраструктура низкодифференцированных неопластических фибробластов инфантильной фибросаркомы. Увеличение×8000

Иммуноморфологическое исследование

В высокодифференцированных фибробластах инфантильной фибросаркомы обнаружена экспрессия виментина, пролил-4-гидроксилазы, фибронектина и коллагена I типа (рисунки результатов иммуноморфологического исследования не приведены). Этот набор антигенов не является уникальным для клеток инфантильной фибросаркомы, но встречается в клетках других опухолей фибробластического происхождения. Этот набор антигенов отражает фенотип опухолевых фибробластов как клеток, которые синтезируют молекулы внеклеточного матрикса, прежде всего — коллаген. У низкодифференцированных фибробластов скудный иммунологический фенотип, который отражает примитивность (незрелость) их строения. В низкодифференцированных фибробластах обнаружена экспрессия молекул виментина, CD13, CD44, тиро-

зинкиназы TrkC и проколлагена I (рисунки результатов иммуноморфологического исследования не приведены). Результаты иммуноморфологического исследования показали, что клетки инфантильной фибросаркомы не имеют специфических антигенов клеточной (линейной) дифференцировки.

Обсуждение результатов

Опухоли из фибробластов встречаются относительно редко и составляют менее четверти всех мезенхимальных опухолей у детей, значительно уступая по частоте опухолям нейроэктодермального происхождения и рабдомиосаркоме [3]. Подавляющее число фибробластических и миофибробластических опухолей у детей первых лет жизни — доброкачественные образования с медленным и ограниченным инфильтративным ростом. К ним относятся фиброзная гамартома, нодулярный фасциит, инфантильная миофиброма, воспалительная миофибробластическая опухоль и фиброматозы туловища и конечностей. Между ними и инфантильной фибросаркомой имеется несколько сходных клинических черт: 1) опухоли представлены солитарным узлом, расположенным на границе подкожной жировой клетчатки и собственной фасции скелетной мышцы; 2) длительный — на протяжении нескольких месяцев — местный инфильтративный рост при отсутствии метастазов; 3) рецидивы после иссечения узла опухоли. Дифференциальный диагноз доброкачественных фибробластических опухолей и инфантильной фибросаркомы на основе данных анамнеза и инструментальных методов исследования труден, а в ряде случаев невозможен. Этапом обследования больного является выполнение инцизионной биопсии с последующим иммуноморфологическим, ультраструктурным и молекулярно-биологическим исследованием опухоли. Ниже приведены критерии морфологической диагностики инфантильной фибросаркомы.

1. Инфантильная фибросаркома построена из неопластических фибробластов разной степени дифференцировки. Фибробласты формируют пучки среди коллагеновой стромы опухоли, при этом клетки преобладают над стромой.

2. Признаками фибробластической дифференцировки клеток опухоли являются расширенные цистерны эндоплазматического ретикулаума и секреторные вакуоли, содержащие филаменты проколлагена. Эти признаки можно обнаружить только при ультраструктурном исследовании.

3. Инфантильная фибросаркома не имеет специфических клеточных антигенов, которые можно было бы выявить с помощью иммуноморфологического анализа.

4. Инфантильная фибросаркома всегда обладает инфильтративным ростом, врастая в прилежащую скелетную мышцу, надкостницу или кожу.

Ценность специальных методов исследования — электронной микроскопии и иммуноморфологического анализа — для морфологической диагностики инфантильной фибросаркомы невозможно оценить однозначно. Несмотря на скудость предоставляемой ими информации (клетки инфантильной фибросаркомы не имеют специфических ультраструктурных черт и иммуноморфологических маркеров), эти методы позволяют исключить другие направления дифференцировки клеток опухоли. Таким образом, в определенном смысле морфологический диагноз инфантильной фибросаркомы — это диагноз исключения.

Инфантильная фибросаркома имеет относительно медленный темп роста, длительность которого измеряется месяцами. По нашим данным, рецидивы в месте расположения первичного узла опухоли возникают у четверти больных. Время появления первого рецидива после иссечения узла опухоли в пределах здоровых тканей составляло около полугода. По данным E. B. Chung и F. M. Enzinger, метастазы инфантильной фибросаркомы обнаружены у 8% больных, а общая пятилетняя выживаемость составляет 84% [2]. Все это позволяет говорить о том, что инфантильная фибросаркома имеет относительно благоприятный клинический прогноз.

Благоприятный клинический прогноз опухоли имеет под собой морфологическую основу. По нашим данным, 80% инфантильных фибросарком имеют первую степень злокачественности (*Grade I*) в рамках международной системы для определения гистологической степени злокачественности сарком French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Клиническое течение инфантильной фибросаркомы зависит от ее гистологического строения: чем менее дифференцирована опухоль, тем чаще возникают рецидивы. К гистологическим признакам, которые сочетаются с возникновением рецидивов, относят полиморфизм ядер клеток, высокую митотическую активность (более 4 фигур митоза $\times 400$) и наличие очагов некроза в опухоли. Независимыми критериями, которые определяют агрессивное течение инфантильной фибросаркомы, являются также размер узла опухоли (более 5 см) и паравертебральная локализация опухоли.

Вопрос о нозологическом отношении инфантильной фибросаркомы и «классической» фибросаркомы взрослых является наиболее сложным. В морфологии инфантильной фибросаркомы и «классической» фибросаркомы взрослых имеется много общих черт. Подобно фибросаркоме взрослых, инфантильная фибросаркома состоит из неопластических фибробластов, формирующих коллагеновую строму опухоли. В 1980-е гг. считали, что инфантильная фибросаркома не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой морфологический вариант «классической» фибросаркомы

взрослых. Инфантильная фибросаркома и «классическая» фибросаркома взрослых образуют группу *фиброзирующих (склерозирующих) фибросарком*. Другая группа — так называемые *миксоидные фибросаркомы*, к которым относят миксофибросаркому, высокодифференцированную фибромиксосаркому и миксоидную воспалительную фибробластическую саркому пальцев [9].

Несмотря на сходство морфологии, имеются значительные различия в клиническом течении этих опухолей. «Классическая» фибросаркома взрослых более агрессивная опухоль: рецидивы и метастазы опухоли обнаруживают у 49–57% и 16–63% больных, соответственно, а пятилетняя выживаемость составляет 39–54% [7, 8]. Кроме того, в геноме клеток инфантильной фибросаркомы обнаружена специфическая транслокация t(12;15)(p13;q26), продуктом которой является химерный транскрипт ETV6/NTRK3 [5]. Эта транслокация не обнаружена в клетках «классической» фибросаркомы взрослых. Таким образом, особенности клинического течения и наличие уникальной транслокации в геноме клеток позволяют считать инфантильную фибросаркому самостоятельной гистогенетической формой опухоли [4].

Инфантильная фибросаркома скорее всего не имеет дизонтогенетического происхождения, а развивается *de novo*. В клинико-морфологических работах, которые обобщают значительное число случаев этой опухоли, не было выявлено связи между возникновением инфантильной фибросаркомы и пороками развития скелета и мягких тканей конечностей [1–3]. Это подтверждает предположение о том, что источником развития инфантильной фибросаркомы являются эмбриональные фиброб-

ласты зачатка конечности, которые не встречаются в организме в постнатальном периоде. В этом отношении инфантильная фибросаркома аналогична нейробластому, ретинобластому, нефробластому, гепатобластому, гистогенетическими источниками развития которых являются эмбриональные клетки соответствующих тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersen H.D. Fibroblastic tumors in children. A.M.A. Arch. Pathol. 1951, v. 51, p. 548–552.
2. Chung E.B., Enzinger F.M. Infantile fibrosarcoma. Cancer. 1976, v. 38, p. 729–34.
3. Coffin C.M., Dehner L.P. Fibroblastic-myofibroblastic tumors in children and adolescents: a clinicopathologic study of 108 examples in 222 patients. Pediatr. Pathol. 1991, v. 11, p. 569–588.
4. Coffin C.M., Fletcher J.A. Infantile fibrosarcoma. In: Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F., eds. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press. 2002, p. 98–100.
5. Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W. et al. ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. Nat. Genet. 1998, v. 18, p. 184–187.
6. Pritchard D.J., Soule E.H., Taylor W.F. et al. Fibrosarcoma: a clinicopathologic and statistical study of 199 tumors of the soft tissues of the extremities and trunk. Cancer. 1974, v. 33, p. 888–897.
7. Scott S.M., Reiman H.M., Pritchard D.J. et al. Soft tissue fibrosarcoma. A clinicopathologic study of 132 cases. Cancer. 1989, v. 64, p. 925–931.
8. Stout A.P. Fibrosarcoma in infant and children. Cancer. 1962, v. 15, p. 1028–1040.
9. Weiss S.W., Goldblum J.R. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 5 ed. Mosby, 2008.

Статья поступила 26.04.2010 г., принята к печати 15.06.2010 г.
Рекомендована к публикации Я.В. Вишневской

INFANTILE FIBROSARCOMA: A CLINICOPATHOLOGIC ANALYSIS OF 15 CASES

Bliznyukov O.P.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: infantile fibrosarcoma, histopathology, ultra structure, clinical features

The diagnosis of infantile fibrosarcoma was made retrospectively in 15 patients. Follow up showed 4 recurrences, no metastases and death during 1–3 years. The lesion were 2–8 cm; occurred in the upper and lower extremities, trunk and head. Patients had a long history of painless intramuscular mass (median duration 3 month). All tumors are finely sclerotic, containing nests of fibroblasts with clear cytoplasm and bland cytologic features of nuclei. Areas of spindled cells with nuclear enlargement and hyperchromatism were identified. No necrosis and mitotic activity less than 4 mf/10 HPF were present. Ultrastructurally, the tumor composed of neoplastic fibroblasts. No other cell differentiation were identified. We discuss the overlapping clinicopathologic features and differences between infantile fibrosarcoma and adult fibrosarcoma.