

СКЛЕРОЗИРУЮЩАЯСЯ ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ФИБРОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Я.В. Вишневская, В.Д. Ермилова, Е.А. Смирнова, Н.А. Савелов

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

SCLEROSING EPITHELIOID FIBROSARCOMA OF THE BREAST: DESCRIPTION OF A CASE

Ya.V. Vishnevskaya, V.D. Yermilova, Ye.A. Smirnova, N.A. Savelov

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

Sclerosing epithelioid fibrosarcoma (SEF) is a very rare type of a soft tissue tumor. The paper describes a case of SEF of the breast, kidney, and soft tissue of the anterior abdominal in a 37-year-old female. Histological, immunohistochemical, and electron microscopic findings and their comparison with the data available in the literature have confirmed the presence of this pathology in the patients.

СКлерозирующая эпителиоидная фибросаркома (СЭФ) — очень редкий вариант фибросаркомы мягких тканей. Состоит из эпителиоидных опухолевых клеток, формирующих гнездные скопления или цепочки, «замурованные» в склерозированном коллагеновом матриксе, по гистологическому строению напоминающая недифференцированную карциному или лимфому.

Впервые СЭФ описали J.M. Meis-Kindblom и соавт. [1] в 1995 г., сообщив о 25 случаях данной опухоли. За 10 лет, прошедших с тех пор, появилась дополнительная информация приблизительно еще о 25 случаях [2–7].

СЭФ встречается в любом возрасте (средний возраст равен 45 годам), одинаково часто у лиц мужского и женского пола [8]. В большинстве случаев опухолевый узел локализовался в мягких тканях нижних конечностей и туловища, реже — в верхних конечностях, мягких тканях головы и шеи. Метастазы встречались чаще всего в костях [1, 2]. Приблизительно в трети случаев больные отмечали быстрый рост опухоли и болезненность. Размеры новообразования колебались от 2 до 22 см, медиана равна 7–10 см [1, 2], при этом оно обычно хорошо отграничено от окружающих тканей, имеет вид дольчатого или многоузлового образования плотной консистенции серовато-белого цвета [8]. В опухоли могут встречаться участки слизееобразования, редко — некрозы, формирование кист, отложения кальцинатов [1].

Гистология. При микроскопии выявляются небольшие эпителиоидные клетки, формирующие тяжи, цепочки, трабекулы, расположенные среди полей гиалинизированной соединительной ткани, напоминающей рубцовую, а также среди тонких коллагеновых и фиброзных волокон. Реже строма опухоли представлена малоклеточными миксоидными зонами с формированием дегенеративных миксоидных кист, фокусами метаплазии с очагами остеогенеза, отложения

ми солей кальция. В СЭФ часто наблюдается гемангиоперецитоподобная васкуляризация.

Иммуногистохимия. По данным литературы, в опухолевых клетках определяется положительная экспрессия виментина, может быть фокальная экспрессия эпителиального мембранного антигена, протеина S-100, еще реже могут экспрессироваться цитокератины, тогда как не выявляется экспрессия CD34, лейкоцитарных маркеров, HMB45, CD68, десмина, GFAP, TP53 [1, 8].

Электронная микроскопия. В опухолевых клетках отмечаются ультраструктурные признаки, характерные для фибробластов — внутрицитоплазматические филаменты, хорошо развитый шероховатый эндоплазматический ретикулум, цистерны, лежащие параллельными рядами или формирующие концентрические фигуры, часть из которых расширена и заполнена мелкозернистой субстанцией [1, 2].

Генетика. При генетическом исследовании СЭФ у 14-летнего мальчика был выявлен комплексный кариотип с амплификацией 12q13 и 12q15, включая ген HMGIC. Такой же кариотип наблюдался в случаях фибросаркомы у взрослых [6, 9]. Другие случаи показали различия кариотипа с затруднениями Xq13, 6q15 и 22q13 [10].

Прогностические факторы. Более чем у 50% больных развивается один или несколько рецидивов, более чем у 40% возникают метастазы в течение

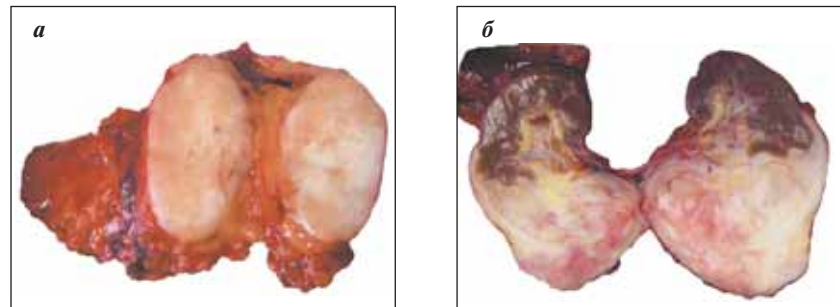


Рис. 1. Макроскопический вид опухолевых узлов в молочной железе и почке.
а — большой опухолевый узел в молочной железе (вид на разрезе);
б — опухолевый узел в почке (вид на разрезе)

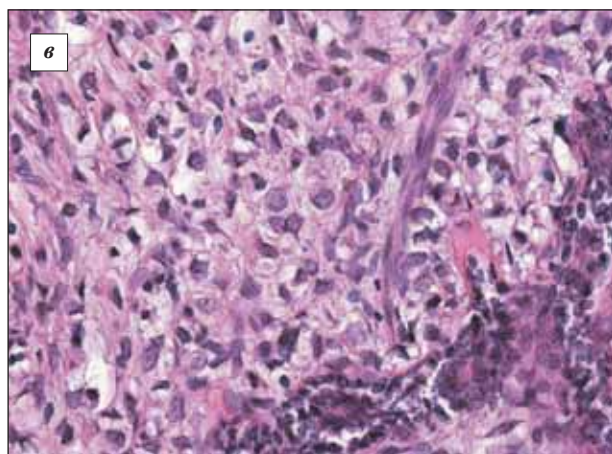
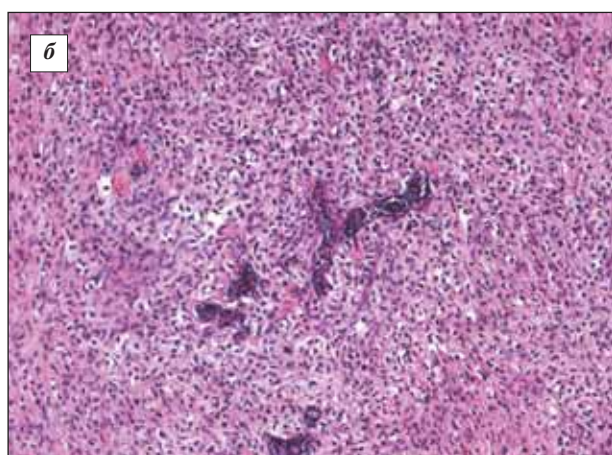
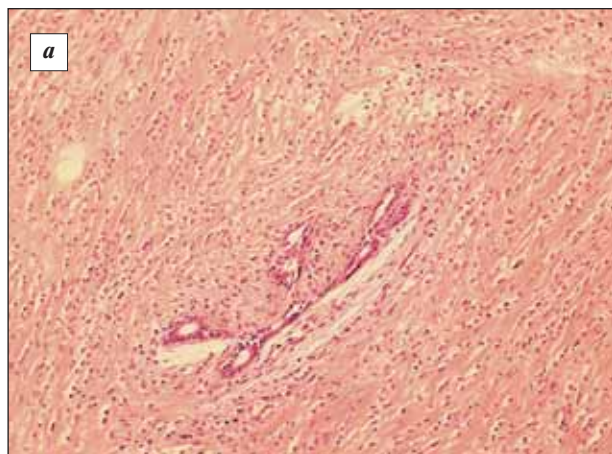


Рис. 2. Микроскопический вид опухолевых узлов в молочной железе. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$ (а, б), $\times 40$ (в). а — опухолевые клетки формируют тяжи и цепочки, лежащие в фиброзной и гиалинизированной строме вокруг атрофичных протоков и долек; б — опухолевые клетки формируют солидные структуры вокруг атрофичных протоков и долек; в — небольшие эпителиоидные клетки со светлой эозинофильной или оптически пустой цитоплазмой и довольно однотипными небольшими ядрами округло-овальной и полигональной формы

5—8 лет. Метастазы обычно наблюдаются в легких, плевре и костях. Через 11 лет половина наблюдаемых пациентов или умерли от данного заболевания, или имели продолженный рост, или рецидив болезни [1].

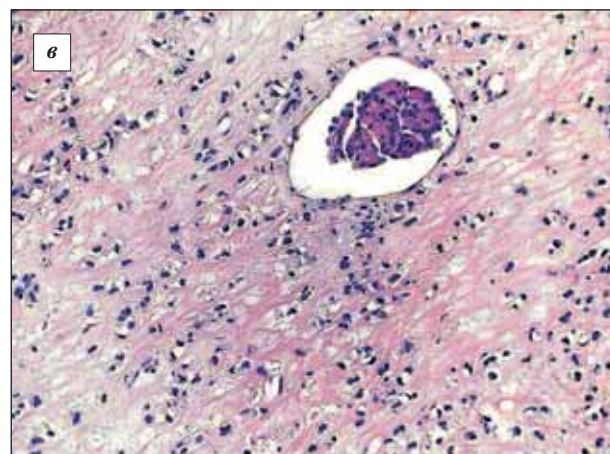
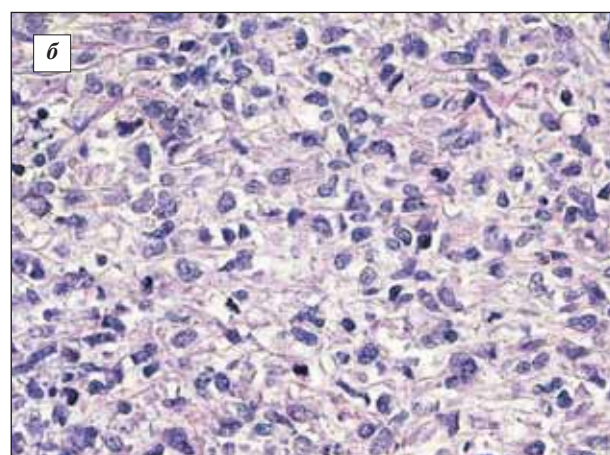
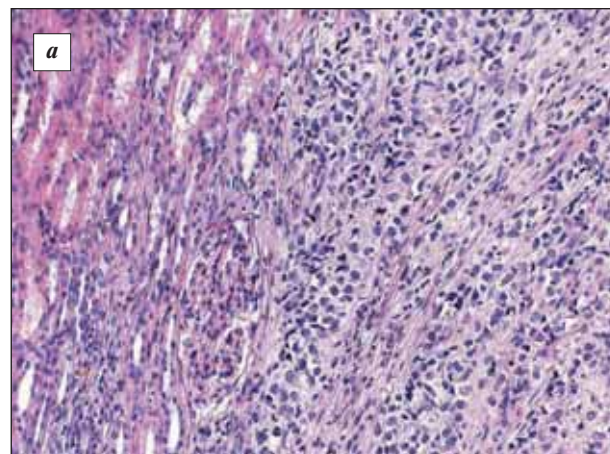


Рис. 3. Микроскопический вид опухолевого узла в почке. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$ (а, б), $\times 40$ (б). а — рост опухолевых клеток в почке; б — небольшие эпителиоидные клетки со светлой цитоплазмой и довольно однотипными небольшими ядрами; в — неизмененные клубочки «замурованы» в опухолевой ткани

В данном сообщении представлен случай СЭФ у женщины 37 лет, наблюдавшейся в РОНЦ РАМН, у которой при поступлении были обнаружены новообразования в молочной железе, почке, мягких тканях передней брюшной стенки, костях. При core-биопсии молочной железы первоначально был выставлен диагноз долькового инфильтративного рака, но после им-

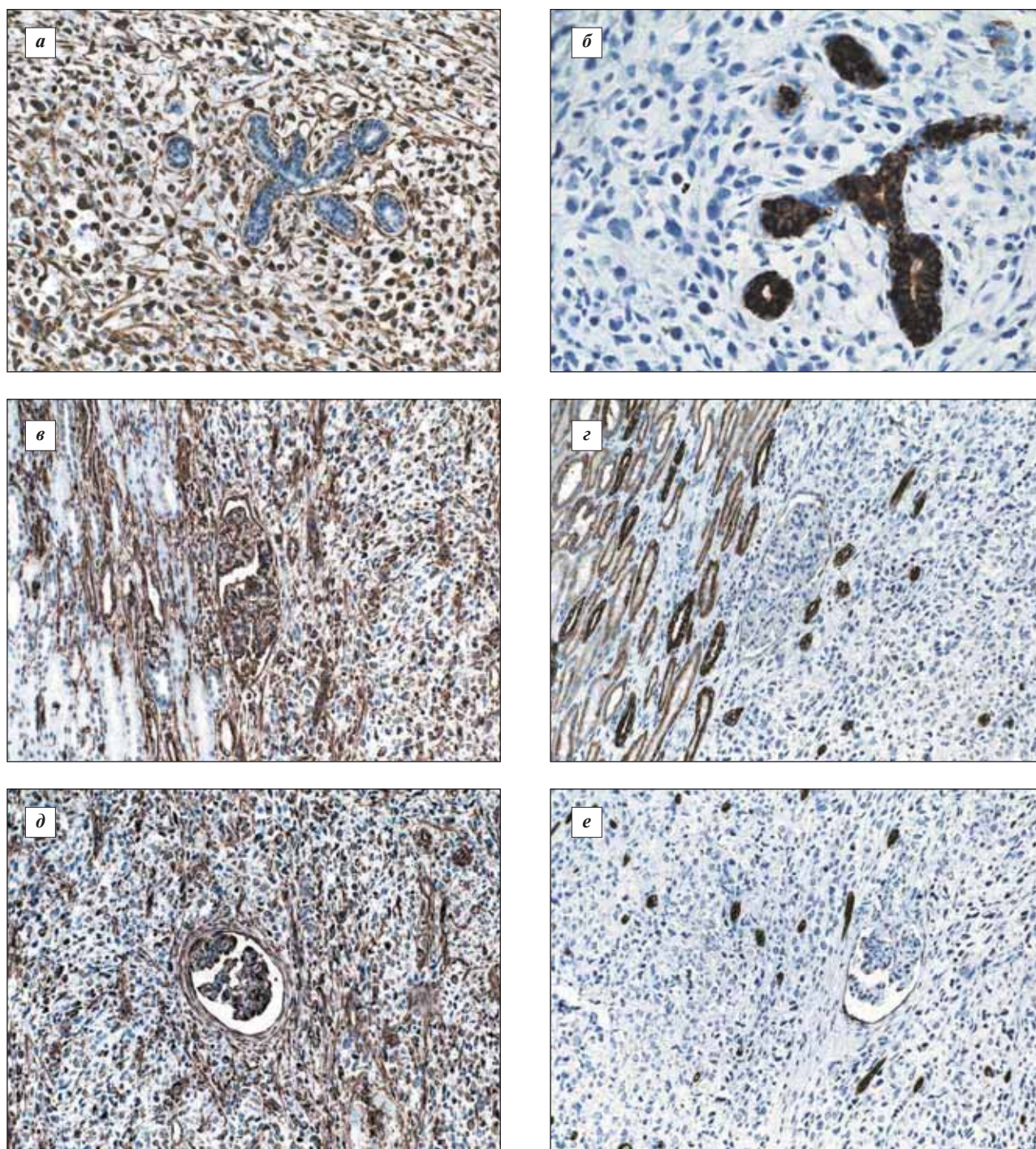


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование СЭФ. а, в, д — экспрессия виментина в опухолевых клетках, растущих вокруг дольково-протоковой структуры молочной железы (а), в опухолевых клетках и стромальных структурах почки (в) и клубочках почки (д), $\times 20$; б, г, е — экспрессия пankerатина в эпителии дольково-протоковой структуры молочной железы (б, $\times 40$), в эпителии канальцев почки (г, е, $\times 20$), «замурованных» в опухолевой ткани (е), отсутствие реакции в опухолевых клетках

муногистохимического исследования на парафиновых срезах материала, полученного при core-биопсии, было высказано предположение о неэпителиальной природе опухоли, однако из-за малого объема биопсированного материала набор используемых антител был ограниченным. Двукратная биопсия почки не помогла установить диагноз из-за скудности и выраженной деформации материала. Окончательный диагноз был поставлен после гистологического, иммуногистохимического

и электронно-микроскопического исследований операционного материала. Оперативное вмешательство проведено в объеме радикальной резекции молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией, нефрэктомии и иссечения узла передней брюшной стенки.

Макроскопически в молочной железе было обнаружено 2 опухолевых узла 1 и 5,5 см по длиннику, расстояние между которыми составляло 1 см. Узлы имели четкие границы, на разрезах представлены

Первичные моно- и поликлональные антитела, использованные при иммуногистохимическом исследовании СЭФ

Название	Клон	Разведение	Фирма-производитель
Ki67	MIB-1	1:210	DakoCytomation, США
ЦК7	OV-TL 12/30	1:450	DBS, США
ЦК18	DC10	1:210	DakoCytomation, США
ПанЦК	AE1/AE3	1:450	DBS, США
Виментин	3B4	1:500	DakoCytomation, США
Десмин	D33	1:700	DBS, США
Гладкомышечный актин	1A4	1:2100	То же
S-100	Poly	1:1000	DakoCytomation, США
ЭМА	E29	1:300	DBS, США
CD34	QBEND/10	1:350	То же
CD45	PD7/26/16 и 2B11	1:40	То же
CD68	PG-M1	1:100	DakoCytomation, США
CD117 (c-kit)	Poly	1:400	То же

Примечание. Poly – поликлональные кроличьи антитела; ЦК – цитокератин; DBS – Diagnostic BioSystem.

плотной серовато-белой тканью (рис. 1, а). В почке определялся опухолевый узел размерами 8 × 10 × 10 см аналогичного вида, четко отграниченный от окружающих структур, располагающийся субкапсулярно в нижнем полюсе (рис. 1, б). Узел размерами 2,5 × 2 × 1 см, удаленный из мягких тканей передней брюшной стенки, имел аналогичный вид.

Для получения гистологических препаратов операционный материал обрабатывали по стандартной методике: фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону.

При микроскопическом исследовании все опухолевые узлы имели идентичное строение, были представлены небольшими эпителиоидными клетками с хорошо очерченной светлой эозинофильной цитоплазмой и довольно однотипными небольшими ядрами округло-овальной и полигональной формы с единичными митозами (рис. 2, в). Клетки формировали преимущественно тяжи и цепочки, лежащие в фиброзной и гиалинизированной строме (рис. 2, а), местами росли солидными пластами (рис. 2, б). Местами резко выраженная десмоплазия стромы сдавливала клетки и превращала их в тонкие едва заметные элементы. В молочной железе определялся рост опухолевых клеток по типу скирра вокруг неизмененных протоков и долек, имитирующий мишенеподобные структуры долькового инфильтративного рака молочной железы, чем и была вызвана ошибоч-

ная первичная диагностика новообразования по core-биопсии.

В почке в периферических отделах опухоли видны «замороженные» неизмененные клубочки (рис. 3). В лимфатических узлах подмышечной зоны и из области ворот почки метастатического поражения не выявлено.

Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах толщиной 4–5 мкм, монтированных на поли-L-лизиновые стекла. Эндогенную пероксидазную активность блокировали 3% водным раствором H₂O₂. Высокотемпературную демаскировку антигенов проводили в растворе для демаскировки с pH 6,0 (S1699, DakoCytomation США), в водяной бане при 98,0°C в течение 30 мин. Срезы инкубировали с первичными моно- и поликлональными антителами (см. таблицу) в течение 30 мин при комнатной температуре. В качестве системы детекции использовали полимерную систему (Super sensitive non-biotin HRP detection system, BioGenex, США) в соответствии с

прилагаемой инструкцией, в качестве хромогена – диаминобензидин (DAB).

В опухолевых клетках выявлена экспрессия виментина (рис. 4), эпителиального мембранного антигена, индекс мечения Ki67 приблизительно 15% опухолевых клеток. Экспрессия остальных маркеров отсутствует.

Для электронно-микроскопического исследования небольшие фрагменты опухолевой ткани фиксировали в 2,5% глутардегиде, затем постфиксировали в OsO₄ и заключали в ЭПОН-812 по стандартной методике. Полутонкие и ультратонкие срезы делали на ультратоме LKB-III (Швеция). Ультратонкие срезы окрашивали уранилацетоном и цитратом свинца, полутонкие – толлуидиновым синим. Ультраструктуру опухоли изучали в электронном микроскопе JEM-1200 EX-II (Япония).

При электронно-микроскопическом исследовании (рис. 5) среди коллагеновых волокон определялись клетки полигональной формы с резко уродливыми ядрами, с ядерными карманами, частично конденсированным хроматином и ядрышками. В цитоплазме видны единичные митохондрии, лизосомы, фрагменты шероховатого эндоплазматического ретикулула (ШЭР), иногда расположенные параллельными рядами. В отдельных клетках ШЭР резко расширен и содержит мелкозернистую субстанцию. Во всех клетках отмечается большое количество микрофибрилл, локализованных преимущественно в околоядерном

пространстве, в части клеток видны зоны, содержащие гликоген. Клеточная мембрана имеет субплазмалеммальные уплотнения.

Склерозирующаяся эпителиоидная фибросаркома — опухоль мягких тканей, которая развивается из стромального компонента, поражая как один, так и несколько органов, имеет определенный иммунофенотип, ультраструктурные особенности, характерные для опухолей фибробластического ряда. Учитывая редкость данной нозологии, каждое сообщение о таком поражении является интересным.

В случае, описанном в данном сообщении, опухоль поражала молочную железу, почку и мягкие ткани передней брюшной стенки и кости. Точно установить, какой из данных узлов является первичным, невозможно. Хотя в литературе мы не встретили данных о случаях поражения молочной железы СЭФ, учитывая особенности течения заболевания и хронологию событий (появление опухоли сначала в молочной железе), мы трактовали процесс как СЭФ молочной железы с метастазами в почке, мягких тканях передней брюшной стенки, костях. Имитация роста опухолевых клеток по типу скирра привела к ошибочному заключению по материалу трепанобиопсии. Использование иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований позволило верифицировать опухоль и прийти к окончательному диагнозу СЭФ.

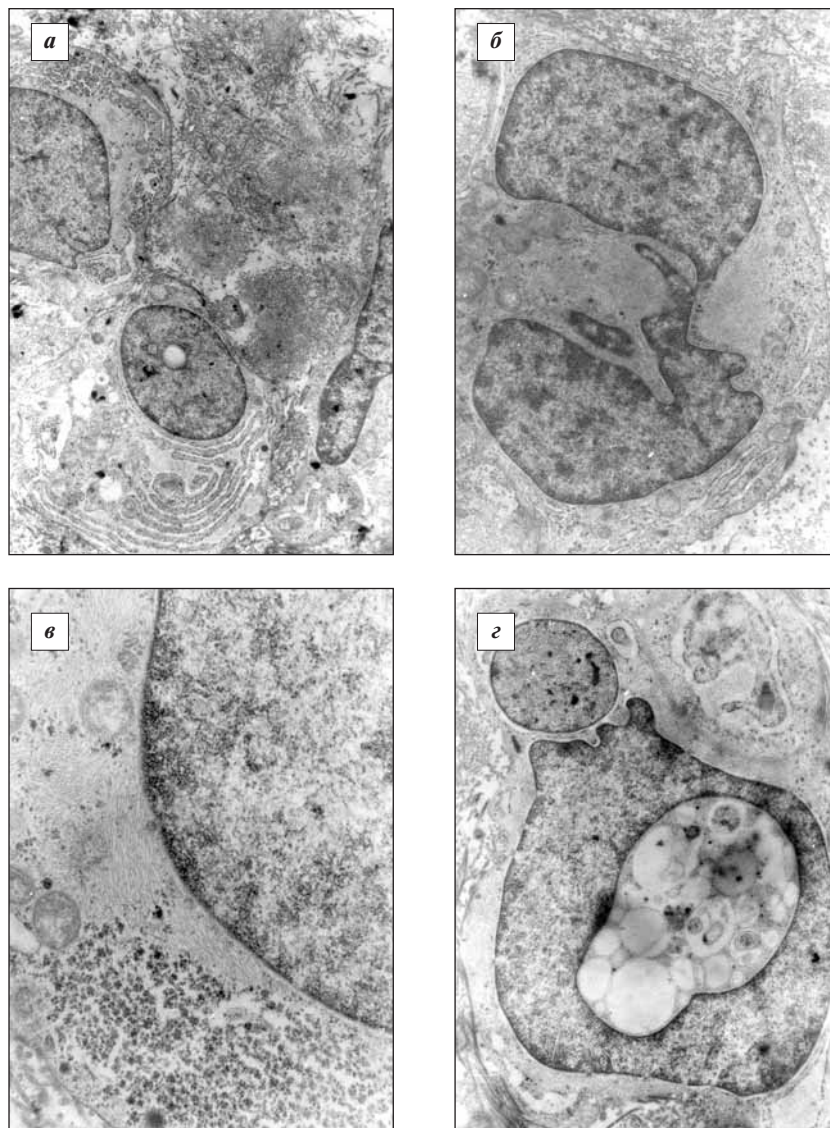


Рис. 5. Электронная микроскопия СЭФ. а — среди зрелых и незрелых коллагеновых волокон имеются опухолевые клетки, в цитоплазме одной из них ШЭР, расположенный концентрическими и параллельными рядами, в другой определяются филаменты из зоны отложения гликогена, $\times 4000$; б — ядро опухолевой клетки уродливой формы, $\times 6000$; в — фрагмент опухолевой клетки с выраженным фибриллярным материалом и гликогеном, $\times 15\,000$; г — ядро опухолевой клетки с внутриядерными включениями, $\times 3000$

ЛИТЕРАТУРА

1. Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.J., Enzinger F.M. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma. A variant of fibrosarcoma simulating carcinoma. Am J Surg Pathol 1995;19:979—93.
2. Antonescu C.R., Rosenblum M.K., Pereira P. et al. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study of 16 cases and confirmation of a clinicopathologically distinct tumor. Am J Surg Pathol 2001;25:699—709.
3. Arnould L., Jouannelle C., Mage F. et al. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a fibrosarcoma with a very long course. Ann Pathol 2000;20:154—7.
4. Cristensen D.R., Ramsamooj R., Gilbert

- T.J. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: short T2 on MR imaging. Skeletal Radiol 1997;26:619—21.
5. Eyden B.P., Manson C., Banerjee S.S. et al. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study of five cases emphasizing diagnostic criteria. Histopathology 1998;33:354—60.
6. Gisselsson D., Andreasson P., Meis-Kindblom J.M. et al. Amplification of 12q13 and 12q15 sequences in a sclerosing epithelioid fibrosarcoma. Cancer Genet Cytogenet 1998;107:102—6.
7. Reid R., Barrett A., Hamblen D.L. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma.

- Histopathology 1996;28:451—5.
8. Fletcher C., Unni K.K., Mertens F. Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO Classification of Tumours, 2002. p. 106—7.
9. Limon J., Szadowska A., Iliszko M. et al. Recurrent chromosome changes in two adult fibrosarcomas. Genet Chromosomes Cancer 1998;21(2):119—23.
10. Donner L.R., Clawson K., Dobin S. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a cytogenetic, immunohistochemical, and ultrastructural study of an unusual histological variant. Cancer Genet Cytogenet 2000;119:127—31.