

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома у детей: описание клинического случая и обзор литературы

М.М. Бургол, Д.Ю. Качанов, В.Ю. Рошин, А.М. Сулейманова, Н.Н. Меркулов, А.Н. Казакова,
А.П. Щербаков, Г.В. Терешенко, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Мария Михайловна Бургол mariyaburgol@gmail.com

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ) является чрезвычайно редкой опухолью мягких тканей у детей, характеризующейся промежуточным биологическим поведением. В настоящей статье представлено описание случая АФГ с поражением мягких тканей поясничной области у ребенка 10 лет. Даны современные данные об эпидемиологии, молекулярной генетике, особенностях диагностики и лечения АФГ у детей.

Ключевые слова: ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома, дети, клинический случай

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-87-94

Angiomatoid fibrous histiocytoma in children: case report and the review of literature

*M.M. Burgol, D.Yu. Kachanov, V.Yu. Roshchin, A.M. Suleymanova, N.N. Merkulov, A.N. Kazakova,
A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva*

*Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia*

Angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH) is an extremely rare soft tissue tumor in children characterized by intermediate biological behavior. This article describes a case of AFH of soft tissue of the lumbar region in 10-year-old child. The literature review describes the state-of-the-art data on epidemiology, molecular genetics, diagnostics and treatment of AFH in children.

Key words: angiomatoid fibrous histiocytoma, children, case report

Введение

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ) — это редкая опухоль мягких тканей, возникающая преимущественно в слоях дермы и подкожно-жировой клетчатке. Впервые данный вид опухоли был описан в 1979 г. F.M. Enzinger в журнале “Cancer” под названием «ангиоматоидная злокачественная фиброзная гистиоцитома». В публикации были представлены данные о 41 случае «необычной фиброгистиоцитарной саркомы» с преимущественным поражением конечностей у молодых людей в возрасте от 5 до 25 лет (медиана — 13 лет) [1]. Клинически опухоль характеризовалась появлением безболезненных подкожных узелков, которые часто ошибочно расценивались как гематомы или гемангиомы. F.M. Enzinger предположил, что им описан более благоприятный вариант злокачественной фиброзной гистиоцитомы (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время — плеоморфная недифференцированная саркома [2]) [1]. В последующем было показано, что АФГ является отдельной нозологической формой опухолей мягких тканей, характеризующейся эпидемиологическими признаками,

такими как возраст на момент постановки диагноза, клиническая презентация, и клиническими особенностями [3].

АФГ не рассматривается в качестве истинно злокачественной опухоли из-за благоприятного прогноза и неагрессивного клинического течения [3]. В 2002 г. согласно классификации ВОЗ данное новообразование было отнесено к опухолям с промежуточным биологическим потенциалом и неопределенной дифференцировкой [2, 4]. Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили выявить неслучайные хромосомные перестройки с образованием химерных транскриптов *EWSR1-CREB1*, *EWSR1-ATF1*, что характеризует АФГ как транслокационно-ассоциированное новообразование [5, 6].

Несмотря на преимущественное развитие у детей, подростков и молодых взрослых, АФГ является крайне редкой опухолью мягких тканей детского возраста. В связи с этим описание случаев АФГ в детской популяции представляет значительный интерес.

Целью настоящей публикации явилось описание случая АФГ с поражением мягких тканей поясничной области у мальчика 10 лет.

Описание клинического случая

Мальчик, 10 лет, обратился в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с направляющим диагнозом из регионального центра «злокачественная тритон-опухоль мягких тканей поясничной области слева».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, первых оперативных родов (экстренное кесарево сечение — слабая родовая деятельность) на сроке 36–37 нед, вес при рождении — 2820 г, рост — 48 см. Рос и развивался по возрасту, наследственность неотягощена.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 9 лет 7 месяцев, за 6 мес до госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, пациент обратился к хирургу по месту жительства с жалобами на появление образования на спине в поясничной области слева, размерами 1,5 × 1,0 см, безболезненное при пальпации. Следует отметить, что общие конституциональные симптомы (лихорадка, слабость, похудание) отсутствовали. Травму пораженной области отрицает. На основании клинического осмотра был поставлен диагноз «доброкачественное новообразование мягких тканей спины (липома?)», рекомендовано хирургическое лечение, от которого родители отказались. Спустя 4 мес у ребенка отмечено изменение цвета кожных покровов в области образования, что расценено как развитие подкожной гематомы, которое пациент связывал с падением накануне. При осмотре отмечено также увеличение размеров образования до 3,0 × 2,5 см. Проводилась консервативная терапия без явного клинического улучшения. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей, по результатам которого определялись эхографические признаки жидкостного образования, в связи с чем была заподозрена гематома. Дополнительные методы анатомической визуализации не проводились. В клиническом анализе крови все показатели соответствовали возрастной норме. Пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме дренирования предполагаемой гематомы с эвакуацией темной застойной крови. После проведения манипуляции отмечалась кровоточивость послеоперационной раны, сохраняющаяся на фоне регулярных перевязок. Принято решение о проведении повторного хирургического вмешательства в объеме хирургического удаления новообразования. Операционный материал отправлен на гистологическое исследование в региональную патологоанатомическую лабораторию, где верифицирована злокачественная тритон-опухоль. Необходимо подчеркнуть, что иммуногистохимическое исследование и оценка краев резекции не проводились.

Ребенок был направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для определения дальнейшей тактики терапии. Состояние при поступлении было расценено как среднетяжелое, отмечался периорбитальный цианоз, в левой поясничной области послеоперационный рубец

размером до 3 см без признаков воспаления, безболезненный при пальпации. Пальпируемые образования в области локализации первичной опухоли отсутствовали. Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия не определялись.

В клиническом анализе крови все показатели соответствовали возрастным референсным значениям, лабораторные маркеры воспалительного ответа (ферритин, С-реактивный белок) оставались в пределах нормы.

В условиях стационара НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ребенку проведено дообследование в объеме магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей пояснично-крестцовой области с контрастным усилением, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки и органов брюшной полости с контрастным усилением органов. По результатам проведенных исследований была обнаружена зона изменений в мягких тканях и подкожно-жировой клетчатке верхних отделов левой ягодичной области размерами до 2,5 × 1,5 × 1,3 см, в большей степени соответствующая послеоперационной рубцово-фиброзной деформации, на фоне которой нельзя было исключить остаточную контраст-позитивную опухоль (рис. 1, 2). Данных за патологически измененные и увеличенные региональные лимфатические узлы (ЛУ) получено не было. По результатам МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением описаны многочисленные очаги уплотнения легочной ткани диаметром менее 5 мм, не трактованные как метастатические.

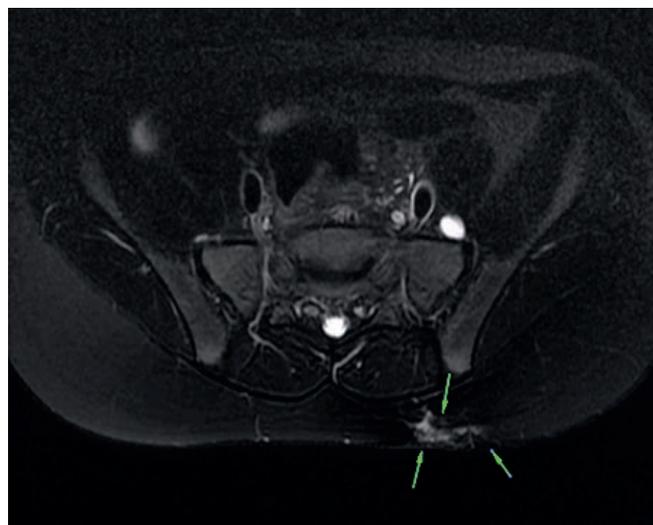


Рис. 1. МРТ пояснично-крестцовой области, T1-взвешенное изображение (ВИ). На МР-изображении в мягких тканях верхних отделов левой ягодичной области определяется зона послеоперационной фиброзно-рубцовой деформации с умеренным накоплением парамагнетика размерами до 2,5 × 1,5 × 1,3 см (объемом 2,5 см³) без достоверной визуализации объемных образований

Fig. 1. An MRI of the lumbar-sacral region, T1-weighted image. The area of postoperative fibrous-scar deformation with moderate accumulation of paramagnetic up to 2.5 × 1.5 × 1.3 cm (2.5 cm³) without reliable visualization of volume formations is presented in the MR image of the soft tissues of the upper parts of the left gluteal



Рис. 2. Компьютерная томограмма (КТ) пояснично-крестцовой области, венозная фаза. На снимке в левой поясничной области определяется мягкотканное образование с нечеткими, неровными контурами, распространяющееся по ходу периферического нерва, активно накапливающее контрастный препарат, размером не менее 35 × 7 мм. По данным визуализации нельзя исключить остаточную контраст-позитивную опухоль

Fig. 2. Computed tomography (CT) scan of the lumbar-sacral region, venous phase. In the picture in the left lumbar region there is a soft tissue formation with fuzzy, uneven contours, spreading along the peripheral nerve, actively accumulating a contrast agent, at least 35 × 7 mm in size. According to the visualization, it is impossible to exclude the residual contrast-enhanced tumor

При референсе гистологических препаратов ткани опухоли в условиях лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было установлено, что в дерме и жировой клетчатке определялась солидная опухоль, окруженная псевдокапсулой с относительно четкими границами (рис. 3), по периферии которой просматривались множественные лимфоидные фолликулы со светлыми герминативными центрами (рис. 4). Собственно неопластическая ткань состояла из полей и узлов из веретеновидных и гистиоцитоподобных клеток с ядерным плеоморфизмом. Местами встречались крупные клетки с гиперхромными ядрами неправильной формы (рис. 5). Отмечалась высокая митотическая активность. В ткани опухоли обнаруживались кровоизлияния и воспалительные инфильтраты из лимфоцитов и плазматических клеток (рис. 6). Края резекции опухоли проходили по опухолевым клеткам. При иммуногистохимическом исследовании выявлены фокальные позитивные реакции с антителами Vimentin, CD14, Calponin, Factor XIIa, отрицательные реакции с антителами PCK AE1/AE3, EMA. Установлен гистологический диагноз АФГ.

Проведено цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) для определения реаранжировок генов EWSR1 и FUS, по результатам которого генетических изменений обнаружено не было.

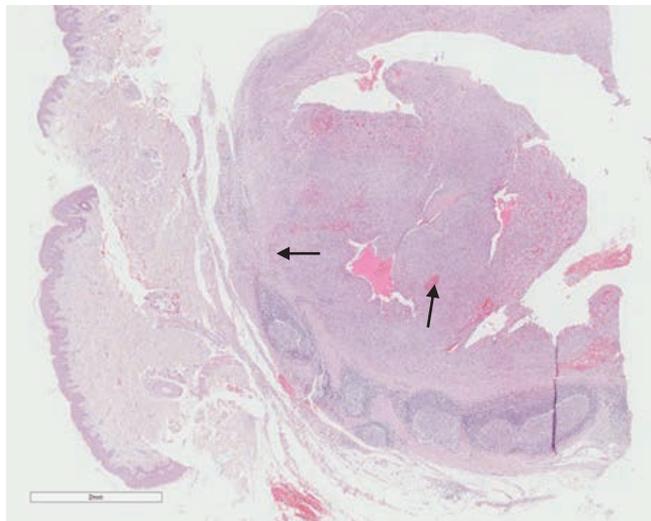


Рис. 3. Гистологическое исследование образца ткани. Плотная волокнистая псевдокапсула, окружающая скопление опухолевых клеток. Отмечается умеренное отложение гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином, × 20

Fig. 3. Histological examination of a tissue sample. Dense fibrous pseudocapsule surrounding the accumulation of tumor cells. There is a moderate deposition of hemosiderin. Colored with hematoxylin and eosin, × 20

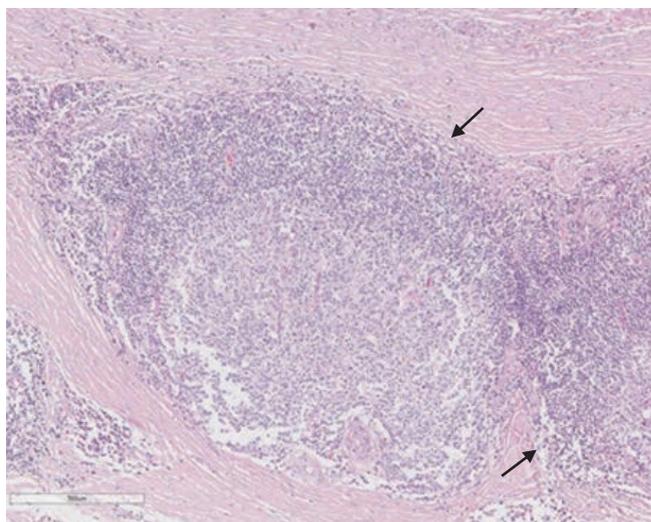


Рис. 4. Гистологическое исследование образца ткани. Скопления опухолевых клеток окружены плотным лимфоплазматическим инфильтратом с формированием лимфоидных фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

Fig. 4. Histological examination of a tissue sample. Clusters of tumor cells surrounded by dense lymphoplasmacytic infiltration with formation of lymphoid follicles. Colored with hematoxylin and eosin, × 100

Таким образом, на основании анамнеза, данных визуализации, гистологического исследования, основной клинический диагноз был изменен на АФГ мягких тканей поясничной области слева.

Учитывая нерадикальность инициального хирургического лечения, данные визуализационных методов исследования, указывающие на возможную остаточную опухоль, пациенту была проведена “Second-look” операция

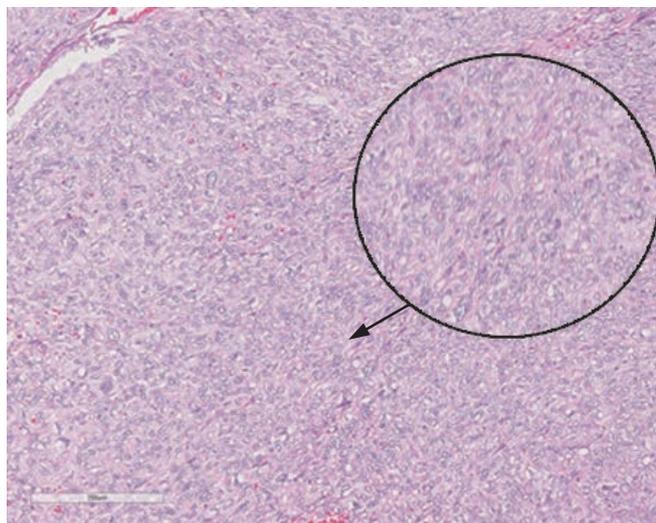


Рис. 5. Гистологическое исследование образца ткани. Отмечается множественный узловый рост полиморфных клеток, имеющих различную форму, от веретенообразных или гистиоцитозидных, до крупных, неправильной формы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 5. Histological examination of a tissue sample. There is a multiple nodal growth of polymorphic cells with different shapes, from spindle-shaped or histiocytoid, to large, irregular shape. Colored with hematoxylin and eosin $\times 200$

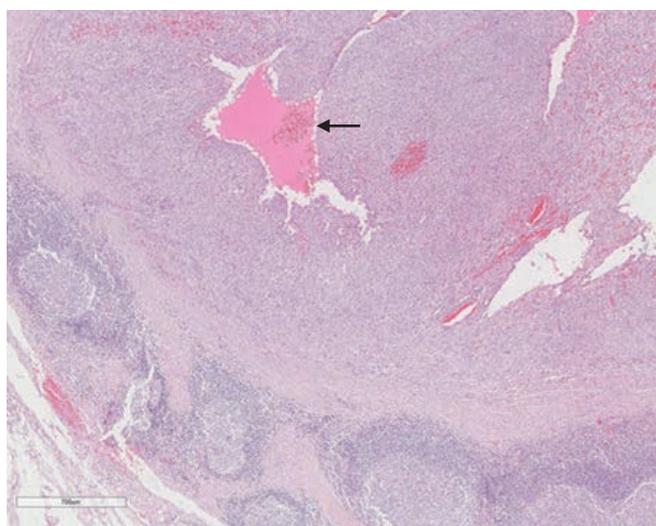


Рис. 6. Гистологическое исследование образца ткани. Наличие кистозных полостей, заполненных кровью, окруженных опухолевыми клетками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 6. Histological examination of a tissue sample. The presence of cystic cavities filled with blood, surrounded by tumor cells. Colored with hematoxylin and eosin $\times 40$

в объеме иссечения послеоперационного рубца с опухолью. Гистологически подтверждено наличие остаточной опухоли, соответствующей по своим характеристикам АФГ, края резекции проходили вне опухоли, что позволяло трактовать повторное хирургическое вмешательство как R0-резекцию.

Учитывая субсантиметровые размеры очагов в легких, а также низкий злокачественный потенциал опухоли, было принято решение оставить пациента под

динамическим наблюдением с контрольным обследованием в объеме МСКТ органов грудной клетки через 3 мес. На момент написания публикации период наблюдения составил 6 мес, признаков рецидива заболевания не выявлено.

Обсуждение

АФГ составляет 0,3 % всех опухолей мягких тканей, однако частота встречаемости может быть недооценена из-за гистологического сходства с другими новообразованиями [3, 7, 8]. Опухоль чаще всего встречается у молодых людей в возрасте до 30 лет, но может появляться и у новорожденных, и у пожилых людей [7]. Медиана возраста пациентов в наиболее крупном исследовании, описывающем 108 случаев АФГ, составила 14 лет (разброс – 2 месяца – 70 лет) [3]. Новообразование с одинаковой частотой встречается как у мальчиков, так и у девочек. АФГ локализуется преимущественно на конечностях, представляя собой медленно растущее, безболезненное, объемное образование, которое часто ошибочно принимают за гемангиому, гематому или липому [9]. В исследовании М. Costa в 65 % случаев опухоль локализовалась на конечностях, в 28 % – на туловище, в 7 % – в области головы и шеи [3]. Медиана времени от выявления образования до постановки диагноза составляла 4 мес.

В последнее время в литературе все чаще описываются клинические случаи с висцеральной локализацией опухоли – головной мозг, легкие, средостение, забрюшинное пространство, яичники, вульва, сальник и кости [7, 10]. Как правило, они возникают у взрослых пациентов (средний возраст – 35 лет), и характеризуются большими размерами опухоли.

Клинические проявления варьируют от длительно существующего бессимптомного объемного образования, характеризующегося медленной кинетикой опухолевого роста, до выраженных конституциональных симптомов в виде лихорадки, слабости, снижения массы тела. Последние симптомы обусловлены продукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) [11]. Гиперпродукция ИЛ-6 лабораторно может проявляться анемией, гипертромбоцитозом и повышением белков острой фазы (фибриноген, С-реактивный белок), а также гипергаммаглобулинемией [11]. В исследовании М. Costa анемия была выявлена у 13/91 (14 %) пациентов, снижение массы тела – у 4/93 (4 %), лихорадка – у 2/94 (2 %) больных [3]. Конституциональные симптомы чаще описаны у пациентов с висцеральной локализацией АФГ, они купируются после хирургического удаления опухоли.

В нашем случае отмечалось длительное индолентное течение заболевания, клинически опухоль имитировала подкожную гематому, при этом общие конституциональные симптомы отсутствовали.

Как уже отмечалось ранее, АФГ рассматривается как опухоль с промежуточным биологическим поведением, что обусловлено описанием случаев развития региональных и отдаленных метастазов. Тем не менее отдаленное метастазирование рассматривается как редкое событие и выявляется не более чем в 1 % случаев [12]. В настоящее время в литературе описано 17 наблюдений региональных и отдаленных метастазов у пациентов с гистологически верифицированной АФГ [13]. Метастазы были обнаружены в различных возрастных категориях, медиана возраста составила 24 года (разброс – 3–54 года). Следует отметить, что метастатическое поражение выявлялось в сроки от 5 мес до 16 лет от момента проведения хирургического вмешательства [13]. Чаще всего метастазы поражают регионарные ЛУ, но в литературе описаны случаи метастатического поражения головного мозга и легких. Висцеральная локализация первичного поражения часто коррелирует с высокой частотой возникновения рецидивов, а инвазия в фасцию или мышцы – с метастатическим поражением [4].

Этиология и гистогенез АФГ остаются неизвестными. Овоидные и веретеновидные клетки, обнаруживаемые в субстрате опухоли, в полной мере фенотипически не соответствуют каким-либо зрелым типам клеток [7]. В литературе обсуждается фиброгистиоцитарное, миофибробластическое, эндотелиальное происхождение АФГ [14]. Однако результаты как иммуногистохимических, так и ультраструктуральных исследований не позволяют авторам прийти к окончательному заключению. Дополнительно высказывается мнение о том, что АФГ может развиваться из плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток или из фибробластических ретикулярных клеток, формирующих строму ЛУ [7].

Гистологическое исследование является основой для постановки диагноза АФГ. Макроскопически опухоль характеризуется плотной консистенцией, мультикистозным или многоузловым строением с наличием геморрагического содержимого, размеры варьируют от 2 до 4 см (медиана – 2,5 см), однако описаны опухоли большего размера [3, 7]. На сегодняшний день характерные гистологические признаки АФГ хорошо известны и включают следующие [2, 4]:

- множественный узловый рост полиморфных клеток от веретенообразных или гистиоцитозидных до крупных, неправильной формы (см. рис. 5);
- кистозные пространства, заполненные кровью и окруженные опухолевыми клетками (см. рис. 6);
- плотная волокнистая псевдокапсула с умеренным отложением гемосидерина, часто неполная (см. рис. 3);
- клетки опухоли окружены плотным лимфоплазматическим инфильтратом с формированием лимфоидных фолликулов (см. рис. 4).

АФГ характеризуется широким морфологическим спектром и единственным постоянным критерием являются участки и короткие пучки овоидных, эпителиоидных или веретенообразных клеток с везикулярными ядрами. Клетки часто имеют фибробластический или «гистиоцитозидный» вид с умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы. Фигуры митоза встречаются редко, но увеличение их числа и клеточная атипия не коррелируют с плохим прогнозом. Достаточно типичным является отложение гемосидерина. Характерным, однако не строго патогномичным признаком АФГ является наличие участков внутриопухолевых кровоизлияний, приводящих к формированию заполненных кровью пространств, стенки которых представлены опухолевыми, а не эндотелиальными клетками. Примерно одна треть случаев АФГ демонстрирует солидный паттерн без наличия полостей [2, 4, 7]. Строма может быть миксоидной или иногда склеротической или десмопластической, напоминающей низкодифференцированную карциному.

Проведение иммуногистохимического исследования носит вспомогательный характер, поскольку специфического набора маркеров, способствующего постановке диагноза АФГ, не существует [2, 4, 7]. Клетки АФГ в половине всех случаев экспрессируют десмин, эмбрионально-мембранный антиген, CD99 и CD68. Характерным является отсутствие экспрессии маркеров скелетных мышц, таких как миогенин или MyoD1. Также не выявляется экспрессия маркеров ретикулярных клеток (CD21, CD35), белка S100, HMB-45, цитокератина, CD34 и сосудисто-эндотелиальных маркеров (CD31, родственный фактору VIII антиген) [4]. Окружающий лимфоидный инфильтрат состоит из В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, внутри этой лимфоидной популяции часто встречаются рассеянные десмин-положительные клетки. Индекс пролиферации по уровню экспрессии Ki-67 обычно низкий.

Учитывая, что большая часть АФГ экспрессирует десмин, при проведении дифференциального диагноза должна быть исключена рабдомиосаркома. Экспрессия CD99 требует исключения саркомы Юинга. Кроме того, АФГ следует дифференцировать с плеоморфной недифференцированной саркомой, гранулематозными поражениями, аневризматической доброкачественной фиброзной гистиоцитомой, интранодальной миофибробластомой, миофибромой/миофиброматозом, нодулярным фасциитом, эпителиоидной саркомой, экстраклеточной рабдоидной опухолью и миоэпителиальными опухолями [7].

АФГ ассоциирована со следующими 3 характерными транслокациями: t(2;22) (q33;q12) (*EWSR1-CREB1*), t(12;22) (q13;q12) (*EWSR1-ATF1*) и t(12;16) (q13;p11) (*FUS-ATF1*) [6, 7].

EWSR1 и *FUS* являются многофункциональными белками, принадлежащими к семейству FET РНК-связывающих белков, которые участвуют в регуляции ключевых клеточных механизмов, таких как регуляция экспрессии генов, поддержание целостности генома и процессинг информационной РНК и микроРНК. Следует отметить, что реаранжировки как гена *EWSR1*, так и гена *FUS*, выявляются при целом ряде опухолей мягких тканей, реже — при гемопэтических и эпителиальных опухолях. При АФГ преобладающими являются реаранжировки гена *EWSR1* [6, 15]. Так, в одной из наиболее крупных публикаций, описывающих молекулярно-генетические изменения при АФГ, реаранжировки *EWSR1* определялись у 13/17 (76 %) пациентов при использовании FISH, при этом перестроек гена *FUS* выявлено не было [15]. С. Antonescu показала, что *EWSR1-CREB1* является наиболее частым химерным геном при АФГ. При анализе 9 случаев АФГ химерный ген *EWSR1-CREB1* был выявлен в 8/9 случаев, а химерный ген *EWSR1-ATF1* только в 1 наблюдении [6]. *FUS-ATF1* является наиболее редко описанным химерным геном.

До настоящего времени не продемонстрирована корреляция между клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими особенностями опухолей и различными вариантами химерных генов [7], однако показано, что *EWSR1-ATF1* достаточно характерен для АФГ с висцеральными поражениями. Важно отметить, что тип химерного гена не коррелирует с прогнозом или ответом на терапию.

FUS-ATF1 до настоящего времени не был описан при других видах новообразований, тогда как *EWSR1-CREB1* и *EWSR1-ATF1* не являются патогномоничными для АФГ, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике. В частности, химерный ген *EWSR1-CREB1* также наблюдается в 2 других новообразованиях — опухоли желудочно-кишечного тракта, напоминающей светлоклеточную саркому, и первичной легочной миксоидной саркоме [7].

Важным является то, что у 24 % пациентов, как и в описанном нами случае, не выявляются характерные перестройки генов *EWSR1* и *FUS* [15]. Кроме того, при использовании полимеразной цепной реакции и FISH возможны дискордантные результаты. Так, в исследовании С. Antonescu реаранжировки гена *EWSR1* были выявлены у 8 пациентов методом полимеразной цепной реакции, и только у 7 при использовании FISH [6].

Изначально заподозрить диагноз АФГ без каких либо данных анамнеза и проведенных инструментальных методов диагностики затруднительно. Диагностические исследования, направленные на оценку структуры и топографии АФГ, включают УЗИ, МРТ и КТ, при этом, учитывая поражение мягких тканей, первые 2 метода имеют приоритетное значение. Сле-

дует отметить, что описанные выше гистологические характеристики АФГ находят свое отражение в особенностях визуализационной картины данного вида опухоли [9, 16]. При проведении скринингового УЗИ визуализируется неоднородное кистозно-солидное образование, при доплерографии отмечается умеренная васкуляризация в периферических отделах опухоли и септах [16]. Кисты различаются по своим размерам и соответствуют заполненным кровью кистам при проведении гистологического исследования.

Наибольшую диагностическую значимость для визуализации образований мягких тканей дает МРТ. При ее проведении характерным является кистозно-солидный характер образования, при этом, как уже отмечалось выше, стенки кист являются производными злокачественных клеток в отличие от ангиоматозных опухолей, у которых стенки кист образуются из эндотелиальных клеток.

При МРТ-исследовании образование имеет псевдокапсулу, характеризующуюся гипointенсивным сигналом на T1- и T2-ВИ и постконтрастных фазах сканирования и определяющуюся как круг пониженной интенсивности. После введения контрастного препарата появляется внешний круг, имеющий гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ и постконтрастных изображениях, представленный лимфоцитами и плазматическими клетками. Эти 2 круга образуют симптом двойного контура. Нарушение целостности 2 слоев может быть обусловлено инвазией опухоли в прилежащие ткани и приводить к повышению сигнала на T2-ВИ и постконтрастных сериях, и, возможно, на T1-ВИ [9].

В местах отсутствия псевдокапсулы предполагается наличие хаотично расположенных опухолевых и воспалительных клеток, крови или даже отложений гемосидерина, что обуславливает неоднородность контура с формированием тяжелей, имитирующих «голову медузы» [9]. Кроме того, достаточно характерным является наличие в опухоли депозитов гемосидерина [9, 16].

Необходимо отметить, что само по себе наличие кистозных элементов опухоли не может рассматриваться как патогномоничный признак АФГ и подобные изменения выявляются при целом ряде злокачественных и доброкачественных новообразований мягких тканей и неопухолевых процессах, включая гематомы, венозные и лимфатические мальформации и синовиальную саркому [16].

При обобщении описанных в литературе данных визуализации у пациентов с АФГ можно выделить наличие следующих рентгенологических симптомов [9]:

- кистозно-солидное образование; солидный компонент представлен скоплениями опухолевых клеток, появляющимся при исследованиях с контрастным усилением;

- наличие у образования двойного ободка (внутренний – гипоинтенсивный, внешний – гиперинтенсивный);

- инфильтрирующие края образования тяжи.

Анатомическая визуализация позволяет не только охарактеризовать первичную опухоль, но и направлена на оценку наличия региональных и отдаленных метастазов. Необходимо отметить, что оценка поражения региональных ЛУ при АФГ на основе только рентгенологических данных может приводить к ложноположительным результатам. Так, в одной из публикаций было показано, что из 19 пациентов у 7 (37 %) региональные ЛУ были подозрительны в отношении метастатического поражения, при этом гистологически было подтверждено поражение только в 1 из 7 случаев [17]. Доказано, что непораженные ЛУ достигали размеров $3,2 \times 1,8$ см, и максимальное значение стандартизованного накопления составляло 10,9 при позитронно-эмиссионной томографии. Эти данные указывают на необходимость морфологического подтверждения поражения региональных лимфатических коллекторов в случае клиничко-рентгенологических признаков их вовлечения.

МРТ традиционно используется не только для инициальной диагностики, но и для дальнейшего динамического наблюдения. При рецидивах АФГ диагностика часто бывает затруднена, поскольку выявляемые изменения могут напоминать послеоперативные. Наличие двойного ободка и тяжей, инфильтрирующих края образования, могут помочь в правильной и своевременной диагностике рецидивов заболевания [9].

Диагностика опухолей мягких тканей часто является сложной задачей, так как большинство из них не имеют специфических характеристик при визуализации. Основным ограничением при исследовании особенностей визуализации при АФГ является относительно небольшое число пациентов из-за редкости этого заболевания. Выявление описанных выше симптомов в виде кистозно-солидного образования, псевдокапсулы и депозитов гемосидерина позволяют заподозрить наличие у больного АФГ, однако для окончательной верификации диагноза требуется проведение гистологического исследования ткани опухоли.

Прогноз при АФГ рассматривается как благоприятный. В 2 крупных исследованиях в живых оставались 10/10 и 93/94 пациентов [3, 18].

Как уже отмечалось выше, АФГ рассматривается как опухоль с промежуточным биологическим поведением, что связано с возможностью развития локальных, региональных и метастатических рецидивов. В ранних работах было показано, что частота рецидивов заболевания может достигать до 66 % [1]. Однако последующие публикации на больших выборках пациентов продемонстрировали значительно меньшую частоту рецидивов заболевания. В работе М. Costa [3]

из 94 больных с известным исходом заболевания (медиана наблюдения – 60 мес) локальный рецидив развился лишь у 11 (11,7 %) пациентов. При этом было показано, что частота рецидивов коррелировала с радикальностью хирургического вмешательства: в случае гистологического подтверждения микроскопически чистых краев резекции рецидивы заболевания описаны не были. Медиана времени от инициального хирургического вмешательства до развития локального рецидива составила 17 мес [3]. У 4/94 пациентов были констатированы метастазы в виде дискретно расположенных опухолевых узлов в анатомической области, где располагался первичный очаг. Во всех случаях рецидивов требовалось проведение только повторного хирургического вмешательства [3].

Анализ факторов, влияющих на частоту развития рецидивов показал, что нечеткие границы опухоли при гистологическом исследовании коррелировали с большей частотой локальных рецидивов, степень инвазии в мышцы и периост коррелировали с развитием метастазов. Кроме того, было показано, что локализация может влиять на частоту рецидивов. Так, при поражении области головы и шеи чаще возникает рецидив в связи с невозможностью полного удаления опухоли [3].

При лечении выбор отдается хирургическому вмешательству с широким иссечением краев опухоли. Исследование, которое проводилось на базе Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США), в котором описывались данные о выживаемости и частоте рецидивов опухоли у 10 пациентов детского возраста с АФГ, продемонстрировало отсутствие рецидивов заболевания в случае выполнения хирургического вмешательства с широким иссечением краев опухоли [18]. Неoadьювантная терапия проводилась только 1 больному, потребовавшему в последующем выполнения калечащего радикального хирургического вмешательства; 1 пациенту с локализацией в области головы и шеи проводилась адьювантная лучевая терапия.

Данные о повышенной частоте локальных рецидивов у больных после нерадикального хирургического вмешательства в совокупности с результатами визуализационных исследований и подтвержденные позитивные края резекции в описываемом нами случае стали обоснованием выполнения повторного хирургического вмешательства, результатом которого явилось подтверждение наличия остаточной опухоли и достижение чистых краев резекции.

Роль химиотерапии и лучевой терапии в лечении АФГ не ясна. В литературе встречаются единичные сообщения об эффективности полихимиотерапии, как правило, у пациентов с рецидивами заболевания [19, 20]. Так, S. Ogden et al. описали эффективность комбинации ифосфамида и доксорубицина у пациента с локорегиональным рецидивом АФГ [19]. Также описано

использование лучевой терапии у пациента с третьим рецидивом опухоли, в результате которой была достигнута длительная бессобытийная выживаемость [21].

Выводы

В настоящей статье представлен клинический случай возникновения у ребенка 10 лет редкой опухоли мягких тканей — АФГ. Следует отметить, что описанный случай наглядно демонстрирует те проблемы, которые существуют в оценке опухолей мягких тканей в детском возрасте. Инициальное хирургическое вмешательство было выполнено без проведения предшествующего обследования, которое обязательно должно включать анатомическую визуализацию. Согласно стандартам обследования детей с подозрением на опухоли мягких тканей методом выбора является МРТ [22]. Выявление на этапе первичного обследования по данным МРТ кистозно-солидного образования, содержащего полости с уровнем жидкости, отложения гемосидерина, а также двойной ободок по периферии опухоли, позволили бы предположить диагноз АФГ. Анализ объема хирургического

вмешательства был затруднен отсутствием данных о краях резекции в первичном гистологическом исследовании. Кроме того, учитывая значительное разнообразие мягкотканых опухолей у детей и критическую важность своевременного установления правильного гистологического диагноза, представляется обоснованным проведение референса гистологических препаратов пациентов с подозрением на опухоли мягких тканей в центрах, специализирующихся на патоморфологии новообразований у детей. В представленном случае нерадикальное первичное хирургическое вмешательство и положительные края резекции, подтвержденные референсом гистологических препаратов, потребовали выполнения повторного оперативного вмешательства, позволившего добиться радикального удаления опухоли, напрямую влияющего на частоту возникновения рецидивов при АФГ.

Наличие онкологической настороженности и четкое соблюдение алгоритма первичного обследования при подозрении на онкологические заболевания могут способствовать улучшению результатов лечения детей с новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Enzinger F.M. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: a distinct fibrohistiocytic tumor of children and young adults simulating a vascular neoplasm. *Cancer* 1979;44(6):2147–57. PMID: 228836.
- Antonescu C.R., Rossi S. Angiomatoid fibrous histiocytoma. In: Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F., eds. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed. Lyon: IARC, 2013. Pp. 204–205.
- Costa M.J., Weiss S.W. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma. A follow-up study of 108 cases with evaluation of possible histologic predictors of outcome. *Am J Surg Pathol* 1990;14(12):1126–32. PMID: 2174650.
- Fanburg-Smith J.C., Dal Cin P. Angiomatoid fibrous histiocytoma. In: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press: Lyon, 2002. P. 194–195.
- Saito K., Kobayashi E., Yoshida A. et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma: a series of seven cases including genetically confirmed aggressive cases and a literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):31. doi: 10.1186/s12891-017-1390-y.
- Antonescu C.R., Dal Cin P., Nafa K. et al. *EWSR1-CREB1* is the predominant gene fusion in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(12):1051–60. doi: 10.1002/gcc.20491.
- Thway K., Fisher C. Angiomatoid fibrous histiocytoma: the current status of pathology and genetics. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(5):674–82. doi: 10.5858/arpa.2014-0234-RA.
- Bauer A., Jackson B., Marner E., Gilbertson-Dahdal D. Angiomatoid fibrous histiocytoma: a case report and review of the literature. *J Radiol Case Rep* 2012;6(11):8–15. doi: 10.3941/jrcr.v6i11.932.
- Martinez S.J., Moreno C.C., Vinson E.N., Dodd L.G., Brigman B.E. Angiomatoid fibrous histiocytoma: novel MR imaging findings. *Skeletal Radiol* 2016;45(5):661–70. doi: 10.1007/s00256-016-2344-4.
- Chen G., Folpe A.L., Colby T.V. et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma: unusual sites and unusual morphology. *Mod Pathol* 2011;24(12):1560–70. doi: 10.1038/modpathol.2011.126.
- Akiyama M., Yamaoka M., Mikami-Terao Y. et al. Paraneoplastic Syndrome of Angiomatoid Fibrous Histiocytoma May Be Caused by *EWSR1-CREB1* Fusion-induced Excessive Interleukin-6 Production. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(7):554–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000390.
- Weiss S.W., Goldblum J.R. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: Weiss S.W., Goldblum J.R., eds. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 5th ed. Elsevier, 2008. Pp. 390–394.
- Maher O.M., Prieto V.G., Stewart J., Herzog C.E. Characterization of metastatic angiomatoid fibrous histiocytoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(4):e268–71. doi: 10.1097/MPH.0000000000000313.
- Wegmann W., Heitz P.U. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: evidence for the histiocytic origin of tumor cells. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;406(1):59–66. PMID: 2986350.
- Tanas M.R., Rubin B.P., Montgomery E.A. et al. Utility of FISH in the diagnosis of angiomatoid fibrous histiocytoma: a series of 18 cases. *Mod Pathol* 2010;23(1):93–7. doi: 10.1038/modpathol.2009.138.
- Yikilmaz A., Ngan B.Y., Navarro O.M. Imaging of childhood angiomatoid fibrous histiocytoma with pathological correlation. *Pediatr Radiol* 2015;45(12):1796–802. doi: 10.1007/s00247-015-3404-y.
- Ulaner G.A., Healey J.H., Athanasian E.A. Pathologically Benign Lymph Nodes Can Mimic Malignancy on Imaging in Patients With Angiomatoid Fibrous Histiocytoma. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(9):2274–9. doi: 10.1007/s11999-017-5388-4.
- Daw N.C., Billups C.A., Pappo A.S. et al. Malignant fibrous histiocytoma and other fibrohistiocytic tumors in pediatric patients: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2003;97(11):2839–47. doi: 10.1002/cncr.11384.
- Ogden S., Harave S., McPartland J. et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma: A case of local recurrence and metastases to loco-regional lymph nodes that responded to chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(6). doi: 10.1002/pbc.26376.
- Bernini J.C., Fort D.W., Pritchard M., Rogers B.B., Winick N.J. Adjuvant chemotherapy for treatment of unresectable and metastatic angiomatoid malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1994;74(3):962–4. PMID: 8039125.
- Costa M.A., Silva I., Carvalhido L. et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma of the arm treated by radiotherapy for local recurrence — case report. *Med Pediatr Oncol* 1997;28(5):373–6. PMID: 9121405.
- Brisse H., Orbach D., Kljanienco J., Fréneaux P., Neuenschwander S. Imaging and diagnostic strategy of soft tissue tumors in children. *Eur Radiol* 2006;16(5):1147–64. doi: 10.1007/s00330-005-0066-4.