

ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)»,
ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОМОРФОЛОГИИ

К.В. Шелехова

*Действительность
бесконечна и разнообразна,
она никогда не
укладывается в рамки
наших признанных
понятий, наших самых
последних знаний.*

Современная медицина стремится к максимальной объективизации оценки материального субстрата патологического процесса, в связи с чем предъявляет к патологу высокие требования, поскольку от правильности и полноты морфологического заключения зависят объем хирургического вмешательства, назначение того или иного вида терапии. Но в любой области онкоморфологии существуют проблемы, которые не получили окончательного решения, что неизбежно отражается на практике.

Перечислим некоторые из них:

- терминология и концепция предопухолевых процессов,
- отсутствие универсальных общепринятых стандартов в номенклатуре гастроинтестинальных нейроэндокринных опухолей и стадировании болезни,
- критерии диагностики и особенности биологического поведения ряда меланодцитарных образований,
- концепция гистогенеза злокачественной фиброзной гистиоцитомы/ недифференцированной саркомы,
- молекулярная классификация рака молочной железы,
- лимфомы «серой зоны»,
- система определения степени гистологической злокачественности почечных карцином и многие другие.

Детально изложить все спорные моменты онкоморфологии в данной лекции не представляется возможным как в силу объективных, так и субъективных причин. Поэтому позволим сгруппировать их и на отдельных примерах попытаться раскрыть суть темы.

Выделим 3 категории:

- спорные вопросы концептуального и терминологического характера,
- проблемы гистогенеза,
- спорные в практическом (диагностическом, прогностическом) отношении ситуации.

Проблемы концептуального и терминологического плана

*«Теория может быть ближе к истине,
чем другая теория, и все же быть ложной».*

К. Поттер

На протяжении многих лет продолжают искания в отношении сущности предопухолевых процессов (состояний). Термин «предрак» возник на основе изучения В. Дюбрейля предраковых кератозов кожи и был официально принят ВОЗ в 1965 году. Опыт свидетельствует, что большинство злокачественных эпителиальных новообразований обычно развивается на фоне предшествующих изменений. Тем не менее, до сих пор нет консенсуса в отношении концепции «предраковых состояний».

В середине XX столетия широкое распространение среди морфологов и клиницистов получил термин «дисплазия» (с греч. dys – нарушение, plaseo – образую), отражающий морфологические изменения тканей в результате неправильного развития. Со временем границы смыслового содержания термина становились

лись все более аморфными. Он стал применяться по отношению к самым разнообразным заболеваниям, в основе которых лежит аномалия развития ткани, клетки или органа, а в онкоморфологии представление об этой сущности слилось с морфологическим началом канцерогенеза. Несколько десятилетий концепция эпителиальной дисплазии включала спектр патологических состояний, объединенных характеристикой клеточная атипия (термин обозначает, что эпителиальная клетка отличается от нормальной полиморфизмом и гиперхромазией ядер, увеличением ядерно-цитоплазматического отношения, но не достигла той степени, когда ее можно назвать раковой). При этом на одном конце спектра находились так называемые реактивные атипичные изменения эпителия без потенций к прогрессии в инвазивную карциному, а на другом конце – истинные предзлокачественные состояния с высоким риском прогрессии. В первом и втором изданиях классификации ВОЗ истинные предопухолевые изменения подразделялись на 4 степени на основании определенных морфологических характеристик и вовлеченности пласта эпителия: слабую, умеренную, тяжелую дисплазии и карциному *in situ* [8, 12]. Практика показала, что данная система породила множество проблем, связанных с субъективностью диагностики и дифференциальной диагностики с реактивными состояниями. Исследования универсальности и воспроизводимости такой градации привели к выводу о том, что целесообразнее четко отличать лишь индолентные, потенциально обратимые образования низкой степени гистологической злокачественности (*low grade*) от состояний высокой степени гистологической злокачественности, имеющих высокий риск прогрессии в инвазивную карциному (*high grade*) [12]. Следующее издание классификации ВОЗ адаптировало бинарную систему градации дисплазий [20].

Длительное время концепция эпителиальных дисплазий, основная идея которой в том, что атипия прогрессирует от базального слоя к поверхности эпителия, была широко принята, универсальна и воспроизводима. Но в последнее время становится очевидным, что она не отражает безошибочно клиническое поведение патологического процесса. В частности, примером, подрывающим универсальность концепции эпителиальных дисплазий, могут служить случаи развития аденокарциномы на фоне пищевода Барретта без предшествующей дисплазии. В этих случаях в клетках эпителия Барретта определяется потеря гетерозиготности в следующих хромосомных регионах: 3p21, 5q21, 9p21 and 17p13, что может быть интерпретировано как потенциальный маркер высокого риска развития аденокарциномы без дисплазии [14]. В другом исследовании такие же хромосомные повреждения были выявлены в нормальном бронхиальном эпителии рядом с не-мелкоклеточными карциномами бронхов [15]. Следует отметить, что для нормального бронхиального эпителия без соседствующей опухоли хромосомные повреждения не характерны.

В третьем издании классификации ВОЗ был введен термин «интраэпителиальная неоплазия» как синоним для образований, морфологически классифицируемых дисплазиями [20]. По мере накопления данных по результатам молекулярно-генетических исследований предопухолевых состояний и разработки модели генетической прогрессии это понятие приобрело несколько иной смысл [1, 8, 16]. Четвертое издание классификации ВОЗ предлагает следующее определение интраэпителиальной неоплазии: термин используется для обозначения образований, демонстрирующих цитологические и архитектурные изменения, ассоциированные с молекулярными повреждениями, которые могут приводить к развитию инвазивной карциномы [19].

Нет консенсуса между патологами в использовании этих терминов. Одни употребляют «интраэпителиальную неоплазию», другие продолжают применять «дисплазию». Нет согласия при использовании терминов, описывающих предопухолевый процесс, в зависимости от локализации. К примеру, термином «дисплазия» обозначают форму прединвазивного процесса в пищеводе, желудке и кишке, в то время как для характеристики аналогичного состояния в прямой кишке, шейке матки или вульвы используют только термин «интраэпителиальная неоплазия». Для классификации прединвазивного процесса в поджелудочной железе и билиарном тракте употребляют оба термина в зависимости от специфики процесса: если предопухолевые изменения происходят в протоках поджелудочной железы, общепринято используется термин «панкреатическая интраэпителиальная неоплазия», но для муцинозных кистозных опухолей введен только термин «дисплазия».

Смысловое содержание определения «внутрислизистая аденокарцинома» в желудочно-кишечном тракте в профессиональном мире различно. В США, большинстве стран Европы и России данный термин применяется для образований с гистологическими признаками инвазии в собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, но не в подслизистый слой. Гистологические свидетельства инвазии включают инфильтрацию стромы единичными опухолевыми клетками или мелкими группами клеток, атипичные железистые структуры за пределами нормальной архитектуры, стромальную реакцию в виде десмоплазии и лимфоваскулярной инвазии. В ряде ситуаций, например, в условиях выраженного фонового воспалительного процесса, определение истинности инвазии сложно даже очень опытному патологу, а коэффициент конкордации при диагностике дисплазии высокой степени гистологической злокачественности и внутрислизистой аденокарциномы низкий [19].

Учитывая вышеуказанный проблемный момент, в другой части мира, в частности, в Японии, этот термин отражает образования, характеризующиеся лишь цитологическими и архитектурными чертами карциномы, независимо от инвазии в собственную пластинку [19].

Проблемы гистогенетического плана

«Путь науки усеян отвергнутыми теориями, которые когда-то провозглашались самоочевидными».

К. Поттер

Наиболее ярким примером открытой дискуссии гистогенеза опухоли, делящейся более 50 лет, является злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ). Эволюцию представлений о происхождении этой реальной или мифической нозологии можно отразить в нескольких теориях, явившихся результатом накопленного опыта, сменявшихся философских установок и достижений методологии.

Теория первая. Фиброзная ксантома, гистиоцитома и факультативные фибробласты.

В 1961 году Kauffman и Stout предложили одну из ранних классификаций гистиоцитарных опухолей, в которой было выделено 2 основных подтипа: фиброзные ксантомы и гистиоцитомы, доброкачественный и злокачественный аналоги. Предполагалось, что опухолевые клетки в обоих типах – гистиоциты со способностью проявлять функции фибробластов и продуцировать коллагеновые волокна [9].

Теория вторая. Недифференцированная стволовая клетка.

Со временем стали возникать сомнения в отношении гистиоцитарного генеза этих опухолей. Ультраструктурное исследование ЗФГ, проведенное Fu с соавт., выявило 5 типов клеток: фибробласто-подобные, гистиоцито-подобные, стволовые, ксантомные и многоядерные гигантские. На основании этой работы авторы выдвинули гипотезу о развитии гистиоцито-подобных и фибробласто-подобных клеток из общей стволовой клетки или более примитивной клетки-предшественника [5].

Теория третья. Происхождение из фибробластов, факультативные фагоциты и плеоморфная фибросаркома.

В 1983 году Hoffman и Dickersin провели исследование 11 случаев ЗФГ, на основании которого ими была выдвинута третья теория. В свою выборку они включили те случаи, где имелись участки муаровой и/или пучковой архитектуры. В таких опухолях преобладающей популяцией клеток были фибробласты. В 3 из 11 опухолей авторы выявили миофибробласты и только в 2 преобладали гистиоцитарные клетки, а сама опухоль отличалась плеоморфной архитектурой. Авторы сделали вывод о генезе ЗФГ из фибробласта или его предшественника, а злокачественные гистиоцитарные клетки интерпретировались фибробластами, функционирующими как факультативные гистиоциты [7].

В подтверждение данной теории в 1986 году Wood с соавт., исследуя антигенные и ферментативные свойства ЗФГ, обнаружил большое сходство энзимного профиля опухолевых клеток с фибробластами [21].

В связи с разногласиями в отношении гистогенеза в основе рабочей классификации ЗФГ лежал морфологический (описательный) принцип, с учетом которого вы-

деляли муарово-плеоморфный, миксоидный, гигантоклеточный и воспалительный варианты опухоли.

Теория четвертая. ЗФГ – финальный этап прогрессии.

В 1986 году Brooks предложил четвертую теорию, согласно которой ЗФГ представляет собой финал в прогрессии сарком. Морфологически и иммуногистохимически он изучил 6 случаев с двумя типами архитектуры и обнаружил так называемый «определенный» иммуногистохимический профиль в высокодифференцированных зонах и «неопределенный» профиль в низкодифференцированных участках опухоли. При этом фиброгистиоцитарный маркер α_1 -антихимотрипсин экспрессировался только в низкодифференцированных участках опухоли. Автор интерпретировал этот феномен как своеобразный «антигенный сдвиг» в результате дедифференцировки саркомы [2].

Данная теория актуальна и по сей день, согласно экспериментальным работам Rubin с соавт., 2011 [13].

Теория пятая. ЗФГ не нозология.

В 1992 году Fletcher исследовал 159 опухолей, диагностированных как плеоморфная саркома, с применением морфологических, иммуногистохимических методик и электронной микроскопии. На основании полученных данных 97 случаев было переклассифицировано, при этом 20 из них оказались немезенхимальными новообразованиями (меланома, низкодифференцированная карцинома, лимфома). В этой серии 42 опухоли не показали специфической линии дифференцировки. По результатам авторы сделали вывод, что ЗФГ представляет собой гетерогенную группу низкодифференцированных опухолей и просто «удобный диагноз» [4].

Теория шестая. А если ЗФГ – это просто плеоморфная миофибросаркома?

В конце 1990-х годов публиковались многочисленные описания веретенчатых сарком с миофибробластической дифференцировкой. В 2001 году Montgomery и Fisher, проанализировав 24 случая ЗФГ и обнаружив доказательства миофибробластической дифференцировки опухолевых клеток, предложили термин «плеоморфная миофибросаркома». При этом авторы отмечали, что наличие признаков миофибробластической дифференцировки не есть доказательство миофибробластического генеза ЗФГ [10].

Теория седьмая. Геномика и возможная связь между низкодифференцированной лейомиосаркомой и ЗФГ.

Возникновению этой теории способствовало изучение 27 случаев лейомиосарком с помощью сравнительной геномной гибридизации, показавшей схожую повторяющуюся нестабильность с таковыми изменениями в ЗФГ. Авторы вновь подчеркнули, что ЗФГ не является самостоятельной нозологией, скорее конечный этап прогрессии лейомиосарком и, возможно, других сарком [3].

В 2003 году Segal с соавт., изучивший геномный профиль 51 саркомы высокой степени гистологической злокачественности, обнаружил, что саркомы со специфической транслокацией (синовиальная саркома, миксоидная

липосаркома) имеют гомогенный и отчетливый геномный профиль по сравнению со сложными непостоянными кариотипическими аномалиями плеоморфных опухолей. Несмотря на то, что подмножество ЗФГ и лейомиосарком демонстрировало генетическое сходство, авторы выявили доказательства того, что геномная группа ЗФГ отличная [17].

В недавней работе Gibault с соавт., 2011, разделили саркомы мягких тканей на две группы: с «простой геномикой» (например, синовиальная саркома, высокодифференцированная/дифференцированная липосаркома) и «сложной геномикой» (лейомиосаркома, миксофибросаркома, плеоморфная липосаркома, плеоморфная рабдомиосаркома и недифференцированная плеоморфная саркома). Сравнительное геномное исследование 160 опухолей второй группы позволило выделить 5 подгрупп на основании предположительно различного онкогеназа [6].

Другие работы показывают фенотипическую пластичность между лейомиосаркомой и ЗФГ, но отмечают, что взаимосвязь может быть двунаправленной в зависимости от способностей реактивированных генов.

Действующая классификация, согласно классификации ВОЗ, 2013.

Классификация ВОЗ опухолей мягких тканей и костей 2013 года переименовала ЗФГ в недифференцированную плеоморфную саркому (ICD-O code – 8802/3) и отвела позицию в категории недифференцированных/неклассифицируемых сарком, наряду с недифференцированной круглоклеточной саркомой, недифференцированной веретенчатой саркомой, недифференцированной эпителиоидноклеточной саркомой и недифференцированной саркомой, неспецифицированной. В определении подчеркивается, что данный диагноз – диагноз исключения, когда современные методики не позволили установить направление дифференцировки опухоли [18].

Итак, сегодня определенно ясно, что ЗФГ не имеет гистогенетической связи с гистиоцитами. Тем не менее, дебаты вокруг этой группы опухолей продолжаются, и основной момент их следующий: является ли ЗФГ самостоятельной нозологией или представляет финальный этап прогрессии сарком. Возможно, что обе гипотезы недалеко от истины и часть ЗФГ – фибробластические/миофибробластические саркомы, в то время как другая часть представляет конечную стадию сарком с потерей определенной дифференцировки.

Проблемы практического плана

«История наводит на мысль, что путь к прочному согласию в исследовательской работе необычайно трудный».

Т. Куни

Со спорными в практическом отношении ситуациями врач (как патолог, так и клиницист) сталкивается ежед-

невно. И речь идет об объективных трудностях, а не о тех, что возникают из-за недостатка опыта. Разногласия отражаются в морфологических заключениях, порой абсолютно противоположных, что, несомненно, создает клиницистам трудности в плане терапевтической стратегии, и всплывает вопрос: кому верить?

Приведем несколько примеров наиболее частых ситуаций.

Один из наиболее часто возникающих споров касается определения наличия или отсутствия микроинвазии/инвазии. Причины ее возникновения, в частности, в образованиях желудочно-кишечного тракта, обсуждены выше. Объективные трудности в диагностике поверхностной инвазии, например, рака эндометрия, связаны с нечетким контуром эндо-миоэпителиального сочленения, тангенциальными срезами, в случаях экзофитных опухолей со стромальной гладкомышечной метаплазией. В ряде спорных ситуаций применяется заключение: «неопределенный в отношении инвазии».

Канцеризация очагов эндометриоза создает значительные трудности в определении истинной глубины инвазии рака эндометрия, а данный параметр имеет важное клиническое значение.

До сих пор нет общепринятых воспроизводимых критериев в отношении ряда меланоцитарных образований. В связи с этим клиницист может получить три диагноза даже от опытных патологов: невус, меланома или меланоцитарное образование с неопределенным потенциалом злокачественности.

Неясны особенности биологического поведения муцинозных кистозных опухолей поджелудочной железы. Одни авторы сообщают о рецидивах и метастазах опухолей без инвазивного компонента и даже без значительной клеточной атипии. Они считают, что муцинозные цистаденомы, имеющие «доброкачественную» морфологию, обладают латентным злокачественным потенциалом. Другие утверждают, что метастазы от так называемых опухолей, имеющих «доброкачественный» вид, могут быть объяснены неадекватным макроскопическим исследованием и набором образцов для микроскопического исследования, в результате инвазивный компонент пропускается. Эти авторы показали, что в случаях тотального микроскопического исследования муцинозной опухоли при исключении инвазии рецидивы и метастазы не возникают [11].

В онкогинекологической практике встречаются пациенты, одновременно страдающие раком тела матки и яичников с единой морфологией. В этой ситуации возможны три различных сценария: метастаз рака яичника в матку, метастаз/зы рака матки в яичник/ки и синхронный первично-множественный рак. Всякий раз морфологу приходится очень трудно при «выборе сценария». Правильная диагностика необходима для адекватного стадирования опухолевого процесса и определения необходимости адъювантной терапии. Рак матки с метастазами в яичники (Stage 3) и рак яичников с метастазами в матку (Stage 2a) имеют худший прогноз по сравнению с синхронными первичными опухолями.

Заключение

Список примеров можно продолжать, но это будут лишь детали, лишние раз указывающие на то, что онкоморфология еще не очень точная наука. Если говорить о вариантах решения спорных моментов современной онкоморфологии, то на настоящий момент их может быть несколько или ни одного. Гораздо важнее правильная постановка проблемы и ее осмысление, что является

предпосылкой успешного ее решения. Со временем по мере совершенствования и качественного изменения методологического уровня мы сможем добиться оптимального ответа в ряде ситуаций, хотя «серые зоны» будут сохраняться всегда. И, наверное, это закономерное явление, потому что действительность бесконечна и разнообразна, она никогда не укладывается в рамки наших признанных понятий, наших самых последних знаний.

Литература

1. *Almadori G, Bussu F, Cadoni G et al.* Multistep laryngeal carcinogenesis helps our understanding of the field cancerisation phenomenon: a review. // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – 40. – P.2383-2388.
2. *Brooks J.J.* The significance of double phenotypic patterns and markers in human sarcomas. A new model of mesenchymal differentiation. // *Am J Pathol.* – 1986. – 125(1). – P. 113-123.
3. *Derre J, Lagace R, Nicolas A et al.* Leiomyosarcomas and most malignant brous histiocytomas share very similar comparative genomic hybridization imbalances: an analysis of a series of 27 leiomyosarcomas. // *Lab Invest.* – 2001. – 81. – P. 211-5.
4. *Fletcher C.D.M.* Pleomorphic malignant brous histiocytoma: fact or ction? A clinical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. // *Am J Surg Pathol.* – 1992. – 16. – P. 213-28.
5. *Fu J, Gabbiani G, Kaye G.J, Lattes R.* Malignant soft tissue tumors of probable histiocytic origin (malignant brous histiocytomas): general considerations and electron microscopic and tissue culture studies. // *Cancer.* – 1975. – 35. – P. 176-98.
6. *Gibault L, Perot G, Cibion F.* New insights in sarcoma oncogenesis: a comprehensive analysis of a large series of 160 soft tissue sarcomas with complex genomics. // *J Pathol.* – 2011. – 223. – P. 64-71.
7. *Hoffman M.A, Dickersin G.R.* Malignant brous histiocytoma: an ultrastructural study of eleven cases. // *Hum Pathol.* – 1983. – 14. – P. 913-22.
8. *Intraepithelial neoplasia* / Ed. by Srivastava S. – Croatia, 2012.
9. *Kauffman S.L, Stout A.P.* Histiocytic tumors (brous xanthoma and histiocytoma) in children. // *Cancer.* – 1961. – 14. – P. 469-82.
10. *Montgomery E, Fisher C.* Myofibroblastic differentiation in malignant fibrous histiocytoma (pleomorphic myofibrosarcoma): a clinicopathological study. // *Histopathology.* – 2001. – 38(6). – P. 499-509.
11. *Odze R.D, Goldblum J.R.* Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas / 2-nd ed, Saunders Elsevier, 2009.
12. *Poulsen H.E, Taylor C.W, Sobin L.H.* Histological typing of female genital tract tumours, International histological classification of tumours. – 1975, No.13 WHO, Geneva.
13. *Rubin B.P, Nishijo K, Chen H.I et al.* Evidence for unanticipated relationship between undifferentiated pleomorphic sarcoma and embryonal rhabdomyosarcoma. // *Cancer Cell.* – 2011. – 19. – P. 177-91.
14. *Sanz-Ortega J, Hern6ndez S, Saez M.C et al.* 3p21, 5q21, 9p21 and 17p13.1 allelic deletions are potential markers of individuals with a high risk of developing adenocarcinoma in Barrett's epithelium without dysplasia. // *Hepatogastroenterology.* – 2003. – 50(50). – P.404-7.
15. *Sanz-Ortega J, Saez M.C, Sierra E et al.* 3p21, 5q21, and 9p21 allelic deletions are frequently found in normal bronchial cells adjacent to non-small-cell lung cancer, while they are unusual in patients with no evidence of malignancy. // *J Pathol.* – 2001. – 195(4). – P. 429-34.
16. *Sanz-Ortega J, Valor C, Saez M.C et al.* 3p21, 5q21, 9p21 and 17p13 allelic deletions accumulate in the dysplastic spectrum of laryngeal carcinogenesis and precede malignant transformation. // *Histol Histopathol.* – 2003. – 18(4). – P.1053-7.
17. *Segal N.H, Pavlidis P, Antonescu C.R et al.* Classification and subtype prediction of adult soft tissue sarcoma by functional genomics. // *Am J Pathol.* – 2003. – 163. – P. 691-700.
18. *WHO Classification of tumours of soft tissue and bone* / Eds.: Fletcher ChDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. – Lyon, 2013.
19. *WHO Classification of tumours of the digestive system* / Eds.: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. – Lyon, 2010.
20. *WHO Classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive system* / Eds by Hamilton SR, Aaltonen LA. – Lyon, 2000.
21. *Wood G.S, Beckstead J.H, Turner R.R et al.* Malignant fibrous histiocytoma tumor cells resemble fibroblasts. // *Am J Surg Pathol.* – 1986. – 10(5). – P. 323-35.