

**Ключевые слова:**  
злокачественная фиброзная  
гистиоцитома, CD31,  
прогностические факторы.

## ЭКСПРЕССИЯ CD31 В ПЛЕОМОРФНОМ ВАРИАНТЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ФИБРОЗНОЙ ГИСТИОЦИТОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

**Резюме.** Проанализированы данные об экспрессии маркера эндотелиальных клеток CD31 в злокачественных фиброзных гистиоцитомах мягких тканей (плеоморфный вариант) 41 больного, находившихся на лечении в городском онкологическом диспансере им. А.Т. Аббасова (г. Баку) и Онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета за период с 2000 по 2009 год. Показаны различия уровня экспрессии CD31 в зависимости от степени дифференциации опухоли, наличия или отсутствия ее спонтанной некротизации, лимфоидной инфильтрации патологического очага и количества сосудов в опухолевой ткани. Особенности экспрессии CD31 при плеоморфном варианте злокачественной фиброзной гистиоцитомы мягких тканей целесообразно принимать во внимание при планировании лечебных мероприятий у данной категории больных.

Злокачественные опухоли мягких тканей составляют 0,2–2,6% всех злокачественных опухолей человека, поражают практически одинаково часто мужчин и женщин, чаще в возрасте 20–50 лет. До настоящего времени не раскрыты этиология и патогенез этих опухолей, мало изучены географические особенности их распространения, остаются нерешенными вопросы диагностики (в том числе дифференциальной), прогнозирования течения заболевания, выбора метода лечения. Одной из форм опухолей мягких тканей (согласно гистологической классификации ВОЗ) является злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ). Выделяют следующие ее гистологические разновидности: плеоморфную — 50–60%, миксоидную (миксоматозную) — 25%, гигантоклеточную — 10%, воспалительную — 5%. Что касается ангиоматозной (ангиоматоидной) разновидности, встречающейся исключительно у детей и имеющей благоприятный прогноз, то одни авторы относят этот тип опухолей к ЗФГ, другие рассматривают его как доброкачественную опухоль — ангиоматоидную фиброзную гистиоцитому [1, 2].

Как указывалось, плеоморфный вариант — одна из наиболее часто встречающихся разновидностей ЗФГ. Такие опухоли характеризуются диффузным скоплением беспорядочно расположенных клеток двух типов: веретенообразных клеток с признаками фибробластов и кубических эпителиоидных клеток, напоминающих гистиоциты. Для второй разновидности характерно наличие атипичных гигантских клеток, многоядерных, делящихся, с причудливыми (в том числе триполярными) фигурами митозов. Помимо множественных гиперхромных ядер эти клетки могут содержать в цитоплазме маленькие капли жира, придающие им пенистый вид. Строма опухоли обычно не выражена, заменена опухолевым компонентом. Однако при тщательном исследовании обнаруживаются расположенные между клетками нежные коллагеновые волокна, а также различное количество му-

цина. В ткани опухоли могут встречаться лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, нейтрофилы, которые скапливаются вокруг кровеносных сосудов. ЗФГ характеризуются диффузным распространением, глубоким прорастанием в дерму, подкожную жировую клетчатку, фасции и другие мягкотканые элементы, а также опухолевым некрозом; ЗФГ могут распространяться по межфасциальным пространствам, нервам и кровеносным сосудам [3, 4].

Хотя плеоморфный вариант ЗФГ охарактеризован как самостоятельная разновидность таких опухолей сравнительно недавно [5], на современном этапе диагностика и выбор лечебной тактики при этих опухолях основываются не только на верификации гистологической разновидности и степени дифференциации, но и на оценке прогноза течения заболевания. К факторам прогноза ЗФГ относят размеры опухоли, ее расположение, гистологическую разновидность (наиболее благоприятный прогноз при миксоидной разновидности ЗФГ), степень дифференциации (злокачественности), распространенность некроза и степень воспаления в опухоли, глубину прорастания, вовлечение фасций или рост вдоль фасциальных пространств, наличие рецидивов и метастазов. В настоящее время активно исследуют процессы неоангиогенеза в ЗФГ как для уточнения прогноза заболевания, так и для оптимизации лечебной тактики [1, 6].

Ключевую мишень при лечении ряда опухолевых заболеваний представляет собой фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Хотя в ангиогенезе в различных тканях (в том числе и в опухолях) участвует много ростовых факторов, VEGF является самым мощным и доминирующим медиатором этого процесса [6–8]. Связываясь с мембранными тирозин-киназными рецепторами клеток, VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез), выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка); подавляя созревание дендритных

клеток, препятствует формированию иммунного ответа на опухоль [9]. VEGF стимулирует активность эндотелиальных клеток, их миграцию и пролиферацию. Самый чувствительный маркер последних — CD31, известный также под названием PECAM-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1) [10, 11].

Учитывая изложенное, целью нашего исследования было сравнительное изучение сочетания экспрессии CD31 с другими прогностическими факторами при плеоморфном (фибробластическом) варианте ЗФГ мягких тканей.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

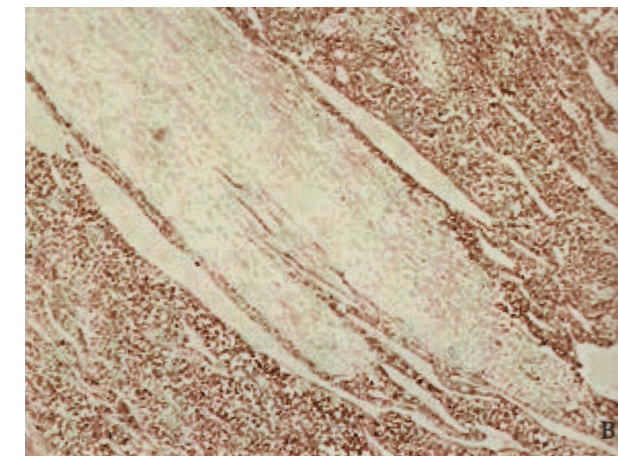
В соответствии с целью исследования в эту работу включены данные о 41 (100%) больном с плеоморфным вариантом ЗФГ мягких тканей, находившихся на лечении в Городском онкологическом диспансере им. А.Т. Аббасова (Баку) и Онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета в период с 2000 по 2009 год. У всех пациентов диагноз был верифицирован на основании морфологического исследования биопсийного и операционного материала; дополнительно применяли иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

Для ИГХ исследования (которое, как известно, применяется как важный метод диагностики и прогноза опухолей различных локализаций и имеет преимущественно высокую точность и возможность получения объективной и обширной прогностической информации) применяли материал, замороженный в жидком азоте, из которого изготавливали криостатные срезы с последующей фиксацией в ацетоне, а также материал парафиновых блоков, фиксированных в 10% формалине. Все этапы ИГХ исследования проводили по общепринятым методикам, используя реактивы, моноклональные антитела, системы визуализации фирмы «Дако». В частности, использовали MkAT CD31 (Endothelial Cell, 0,2/1ml, «Дако»).

Готовые препараты микроскопировали и фотографировали в одинаковых условиях, используя светооптические микроскопы «Amplival» и «NU-2E» (Германия). Определяли плотность позитивно окрашенных клеток (количество соответствующих клеток на 1 мм<sup>2</sup> среза ткани). Согласно полученным абсолютным цифровым данным, установлены следующие уровни показателя экспрессии CD31: 1,0 у.е. — «низкий»; 2,0 у.е. — «средний»; 3,0 у.е. — «высокий»; 4,0 у.е. — «очень высокий» [12].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что при ИГХ исследовании плеоморфного варианта ЗФГ экспрессию CD31 выявляли во всех материалах, наблюдая преимущественно ее высокий уровень (3,0–4,0 у.е.) (рисунок). Маркер CD31 экспрессирует эндотелиоциты, а также периваскулярные (адвентициальные) элементы сосудов. Среди эндотелиоцитов выраженная экспрессия CD31 (3,0–4,0 у.е.) идентифицирована в 50% клеток, положительная реакция (1,0–2,0 у.е.) — в 36%, постоянная негативность — в 14%.



**Рисунок.** Плеоморфный вариант ЗФГ мягких тканей; ИГХ препарат с высокой степенью позитивности CD31

Плотность позитивных клеток в индивидуальных материалах была достаточно изменчива и находилась в связи со степенью гистологической дифференциации, наличием и выраженностью спонтанного некроза, уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли, а также количеством сосудов в ней.

При сопоставлении степени гистологической дифференциации плеоморфного варианта ЗФГ мягких тканей с наличием CD31 нами были получены следующие данные: выявляется обратная связь между уровнем экспрессии рецептора CD31 и степенью гистодифференциации. То есть чем выше гистодифференциация опухоли, тем меньше количество CD31-высокопозитивного материала (табл. 1).

**Таблица 1**  
Связь между экспрессией CD31 и гистологической дифференциацией при плеоморфном варианте ЗФГ

Степень гистологической дифференциации	Количество больных, n (%)	Уровень экспрессии CD31, n (%)*				
		Очень высокий, 4 у.е.	Высокий, 3 у.е.	Средний, 2 у.е.	Низкий, 1 у.е.	
G1 (высокая)	4 (9,75)	0 (0)	0 (0)	1 (25,0)	3 (75,0)	
G2 (средняя)	13 (31,70)	3 (23,1)	5 (38,4)	3 (23,1)	2 (15,4)	
G3 (низкая)	19 (46,34)	9 (47,4)	5 (26,3)	4 (21,0)	1 (5,3)	
Gx	5 (12,19)	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	0 (0)	
Всего	41 (100,0)	14 (34,1)	12 (29,2)	9 (21,9)	6 (14,6)	

\* (количество материалов с соответствующим уровнем экспрессии CD31 / количество больных с соответствующей градацией анализируемого признака) × 100% (в табл. 1–4).

Обратная связь установлена и между экспрессией стромальными элементами CD31 и спонтанной некротизацией опухолевой ткани. Чем больше размеры очагов спонтанной некротизации опухоли, тем меньше количество CD31-позитивных материалов (табл. 2).

**Таблица 2**  
Связь между экспрессией CD31 и спонтанной некротизацией опухоли при плеоморфном варианте ЗФГ

Спонтанный некроз	Количество больных, n (%)	Уровень экспрессии CD31, n (%)*				
		Очень высокий, 4 у.е.	Высокий, 3 у.е.	Средний, 2 у.е.	Низкий, 1 у.е.	
Спонтанный некроз +	8 (19,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	5 (62,5)	
Спонтанный некроз -	33 (80,45)	14 (42,4)	12 (36,4)	6 (18,2)	1 (3,0)	
Всего	41 (100,0)	14 (34,1)	12 (29,2)	9 (21,9)	6 (14,6)	

Следует подчеркнуть, что наличие и размер очагов некроза является важным прогностическим критерием после радикального хирургического лечения больных с ЗФГ мягких тканей.

При изучении связи между лимфоидной инфильтрацией патологического очага и экспрессией CD31 также обнаружена обратная зависимость исследованных показателей (табл. 3).

**Таблица 3**  
Связь между экспрессией CD31 и уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли при плеоморфном варианте ЗФГ

Уровень лимфоидной инфильтрации	Количество больных, n (%)	Уровень экспрессии CD31, n (%)*				
		Очень высокий, 4 у.е.	Высокий, 3 у.е.	Средний, 2 у.е.	Низкий, 1 у.е.	
Высокий	6 (14,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,7)	
Средний	14 (34,1)	4 (28,6)	5 (35,7)	4 (28,6)	1 (7,1)	
Низкий	21 (51,2)	10 (47,6)	7 (33,3)	3 (14,3)	1 (4,8)	
Всего	41 (100,0)	14 (34,1)	12 (29,2)	9 (21,9)	6 (14,6)	

Для изучения ангиогенеза нами также был произведен подсчет количества сосудов в каждом из опухолевых образцов. Установлено, что среднее количество сосудов на срезах при плеоморфном варианте ЗФГ мягких тканей на 1 мм<sup>2</sup> среза составляет 12,4 ± 1,7; выделены следующие условные градации количества сосудов: высокое — (> (M + m)), среднее — (M ± m), низкое — (< (M - m)). Обнаружена прямая связь между экспрессией CD31 и интенсивностью васкуляризации опухолевой ткани. Другими словами, уровень экспрессии CD31 повышался в образцах с интенсивной васкуляризацией (табл. 4).

**Таблица 4**  
Связь между экспрессией CD31 и количеством сосудов при плеоморфном варианте ЗФГ

Уровень васкуляризации	Количество больных, n (%)	Уровень экспрессии CD31, n (%)*				
		Очень высокий, 4 у.е.	Высокий, 3 у.е.	Средний, 2 у.е.	Низкий, 1 у.е.	
Высокий	26 (63,4)	9 (34,6)	8 (30,8)	6 (23,1)	3 (11,5)	
Средний	9 (21,9)	3 (33,3)	2 (22,2)	2 (22,2)	2 (22,2)	
Низкий	6 (14,6)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	
Всего	41 (100,0)	14 (34,1)	12 (29,2)	9 (21,9)	6 (14,6)	

Таким образом, установлена четкая зависимость (прямая или обратная) уровня экспрессии CD31 в опухолевой ткани с такими известными прогностическими характеристиками плеоморфной разновидности ЗФГ, как степень гистологической дифференциации, уровень спонтанной некротизации, лимфоидной инфильтрации и васкуляризации опухолевой ткани. Описанные нами ИГХ особенности относительно экспрессии CD31 при плеоморфном варианте ЗФГ следует принимать во внимание при планировании лечебных мероприятий у больных с данной онкологической патологией.

## ВЫВОДЫ

1. Чем выше степень гистологической дифференциации плеоморфной разновидности ЗФГ, тем ниже уровень экспрессии CD31.

2. При плеоморфном варианте ЗФГ выявлена обратная зависимость между экспрессией CD31 эндотелиальными клетками, с одной стороны, и наличием и выраженностью спонтанной некротизации опухолевой ткани, а также ее лимфоидной инфильтрации, с другой.

3. Обнаружена прямая зависимость между васкуляризацией опухолевой ткани и уровнем экспрессии CD31 в плеоморфной разновидности ЗФГ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Al-Agha OM, Igbokwe AA. Malignant fibrous histiocytoma: between the past and the present. Arch Pathol Lab Med 2008; 132 (6): 1030–5.
- World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. / Ed: CD Fletcher, F Mertens / Lyon France: IARC Press, 2002. 203 p.
- AJCC Cancer Staging Handbook. New York: Springer-Verlag, 2002. 336 p.
- Soft Tissue Tumors. / Ed: SW Weiss, GJ Enzinger / St Louis: Mosby, 2001.
- Fletcher CD. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. Am J Surg Pathol 1992; 16 (3): 213–28.
- Bergers G, Benjamin LE. Tumour genesis and the angiogenic switch. Nat Rev Cancer 2003; 3: 401–10.
- McMahon G. VEGF receptor signaling in tumour angiogenesis. Oncologist 2000; 5 (Suppl 11): 3–10.
- Paleoloq EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. Arthr Res 2002; 4 (Suppl 3): 81–90.
- Gabovich DI, Ishida T, Oyama T, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple haematopoietic lineages in vivo. Blood 1998; 92: 4150–66.
- Delisser HM, et al. Involvement of endothelial PECAM-1/CD31 in angiogenesis. Am J Pathol 1997; 151: 671–7.
- De Young BR, Wick MR, Pitzgibbon JF, et al. CD31: an immunospecific marker for endothelial differentiation in human neoplasms. Appl Immunohistochem 1993; 1: 97–100.
- Лойд З, Госсрай Р, Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. М: Мир, 1982. 272 с.

## EXPRESSION OF CD31 IN PLEOMORPHIC VARIANT OF SOFT TISSUES MALIGNANT FIBROTIC HISTIOCYTOMA

S.V. Abdyeva

**Summary.** The data about expression of endothelial cells CD31 marker in SOFT Tissues malignant fibrotic histiocytoma (pleomorphic variant) in 41 patient are analysed. The patients enrolled in this study were treated at A.T. Abbasova City oncologic dispensary (Baku) and Oncologic Clinic of Azerbaijan Medical University for period from 2000 to 2009. Distinctions of expression level of CD31 are shown, depending on the degree of tumor differentiation, presence or absence of its spontaneous necrotization, limphoid infiltration of pathological nidus and amount of vessels in tumor tissue. The peculiarities of expression of CD31 at a pleomorphic variant of SOFT Tissues malignant fibrotic histiocytoma should be taken into account at planning of medical measures at this category of patients.

**Key Words:** malignant fibrotic histiocytoma, CDd31, prognosis factors.

### Адрес для переписки:

Абдыева С.В.  
Республика Азербайджан, Баку-22,  
ул. Бакиханова, 23  
Азербайджанский медицинский университет,  
кафедра онкологии  
E-mail: tmr-az@rambler.ru