



© Н.В. Васильев¹, Е.А. Коцюрбий², А.В. Санникова³,
 Н.В. Крахмаль^{1,4}, С.В. Вторушин^{1,2,4}

Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов: феномен дивергентной дифференцировки. Обзор литературы

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация

³Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича», г. Томск, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

© Nikolay V. Vasilyev¹, Evgeniy A. Kotsyurbiy², Aleksandra V. Sannikova³,
 Nadezhda V. Krakhmal^{1,4}, Sergey V. Vtorushin^{1,2,4}

A Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: The Phenomenon of Divergent Differentiation. Literature Review

¹Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, the Russian Federation

³OGAUZ «GKB № 3 im. B.I. Alperovicha», Tomsk, the Russian Federation

⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Представленный литературный обзор посвящен детальному описанию особенностей морфологии, гистологического многообразия и «мозаичности» структуры, нечасто встречающегося в практической работе новообразования — злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов с дивергентной дифференцировкой. Анализ данных позволил выделить прогностические факторы и особые признаки течения указанной патологии.

Материалы и методы. По теме обзора в период с декабря 2023 г. по март 2024 г. проведен поиск и анализ литературных источников с использованием печатных зарубежных изданий, поисковых систем баз данных и электронных библиотек PubMed, Medline, Scopus, National Library of Medicine и eLibrary, всего было найдено 96 публикаций.

Результаты. В обзор было включено 60 источников литературы. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН) среди пяти нозологических форм, формирующих 3/4 от объема в структуре заболеваемости сарком мягких тканей, занимает пятое место после недифференцированной саркомы, лейомиосаркомы, липосаркомы и синовиальной саркомы. ЗООПН в отличие от абсолютного большинства данных злокачественных новообразований, имеющих мезенхимальное происхождение, относится к опухолям нейроэктодермальной природы, ее особенностью является высокая тканевая пластичность, сопровождающаяся мультилинейной дифференцировкой и проявляющаяся морфологической и/или фенотипической гетерогенностью. Указанный особенный признак реализуется в отдельном субтипе ЗООПН — ЗООПН с дивергентной дифференцировкой,

Introduction. The present literature review is devoted to a detailed description of the morphological features, histological diversity, and “mosaic” structure of a neoplasm that is rarely encountered in practice – a malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent differentiation. The analysis of the data allowed the identification of prognostic factors and characteristics of the course of this pathology.

Materials and Methods. For the period December 2023 – March 2024, a search and analysis of literature sources was carried out using foreign printed publications, database search engines and electronic libraries PubMed, Medline, Scopus, National Library of Medicine and eLibrary. A total of 96 publications were found. The review included 60 references. The malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) is the fifth most common soft tissue sarcoma, after undifferentiated sarcoma, leiomyosarcoma, liposarcoma and synovial sarcoma, and accounts for 3/4 of soft tissue sarcoma incidence. Unlike the vast majority of these malignant neoplasms of mesenchymal origin, MPNSTs are tumors of neuroectodermal nature, characterized by high tissue plasticity, accompanied by multi-linear differentiation and manifested by morphological and/or phenotypic heterogeneity. This special feature is realized in a separate subtype of MPNST – MPNST with divergent differentiation, whose uniqueness against the background of a rather large subpopulation of sarcomas with combined morphology lies in the wide range of divergent differentiation, realized by a wide tissue diversity and differences in the biological potential of the divergent component. The review presents clinical cases

уникальность которой на фоне довольно обширной субпопуляции сарком с комбинированной морфологией заключается в широте диапазона дивергентной дифференцировки, реализующейся широким тканевым многообразием и отличиями в биологическом потенциале дивергентного компонента. В обзоре представлены описанные в литературе клинические случаи ЗООПН с разнообразным, в т. ч. множественным дивергентным компонентом, указаны факторы неблагоприятного течения и прогноза таких опухолей, показана вариабельность гистотипического спектра дивергентного компонента, а также обозначены особенности двух наиболее агрессивных ЗООПН со злокачественным дивергентным компонентом — злокачественной Тритон-опухолью и ЗООПН с дивергентной ангиосаркоматозной дифференцировкой.

Выводы. Проблема опухолей с комбинированной морфологией, к которым относится ЗООПН с дивергентной дифференцировкой, в значительной степени обусловлена трудностями морфологической верификации, нередко ведущими к диагностической ошибке. Комплексный подход в морфологической диагностике с использованием иммуногистохимического и, в ряде случаев, молекулярно-генетического методов, является неременным правилом для патолога в его повседневной практике, что позволит в меньшие сроки и максимально корректно идентифицировать подобный процесс.

Ключевые слова: злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН); феномен дивергентной дифференцировки; морфология; особенности; прогноз

Для цитирования: Васильев Н.В., Коцюрбий Е.А., Санникова А.В., Крахмаль Н.В., Вторушин С.В. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов: феномен дивергентной дифференцировки. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): 45-53.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2244

✉ Контакты: Крахмаль Надежда Валерьевна, krakhmal@mail.ru

Введение

Среди пяти нозологических форм, формирующих 3/4 от объема в структуре заболеваемости саркомами мягких тканей, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН), по данным М. Seetharam и соавт. (2018) и М. J. Kransdorf (1995), составляет от 3 до 10 % и занимает по частоте встречаемости последнюю позицию после недифференцированной саркомы (14–28 %), лейомиосаркомы (16–25 %), липосаркомы (10–20 %) и синовиальной саркомы (4–15 %) [1]. ЗООПН, объединяющая классический (80–85 %), эпителиоидный (5–17 %), мелкокруглоклеточный, плеоморфный (анапластический), миксоидный и меланотический субтипы, среди всего нозологического многообразия сарком стоит особняком, т. к. в отличие от абсолютного большинства данных злокачественных новообразований, имеющих мезенхимальное происхождение, относится к опухолям нейроэктодермальной природы [2]. Кардинальной чертой, определяющей особый специфический «облик» ЗООПН, является высокая тканевая пластичность опухоли, что свойственно вообще дериватам нейроэктодермы, предрасполагающая к мультилинейной дифференцировке и проявляющаяся в рамках одного новообразования морфологической и/или

фенотипической гетерогенностью [3–8]. Данная черта реализуется в отдельном ее субтипе — ЗООПН с дивергентной дифференцировкой. Явление «дивергентной дифференцировки», лежащее в основе данной метаморфозы опухоли, по существу представляет собой общепатологический универсальный феномен, встречающийся в немалой части сарком, дефиниция которого, согласно National Cancer Institute Thesaurus Encyclopedia, звучит следующим образом: «...микроскопическая характеристика опухоли, выражающаяся наличием более чем одной линии гистологической дифференцировки» [6, 9, 10]. Обозначающему вышеописанную дифференцировку термину («дивергентная») уступили свое место такие употреблявшиеся прежде названия, как «мезенхимальная», «фокальная», «аберрантная», «гетерологическая», «дополнительная», «многолинейная» (multilineage), «многонаправленная» (pluridirectional), «диверсивная» (diverse) [6, 11–21].

Феномен дивергентной дифференцировки

На сегодняшнее время «дивергентная дифференцировка» является общепринятым, исторически закрепленным наименованием данного феномена и традиционно употребляемым в лите-

ратурных источниках сугубо в отношении практически лишь одной нозологической формы — ЗООПН [6, 12, 14–20]. Морфогенетический механизм, лежащий в основе феномена — это разнонаправленная дифференцировка полипотентной клетки с развитием дополнительного субклона, дающего начало для формирования тканевого компонента, отличного от специфической клеточной линии опухоли [6, 16, 17]. Подобный механизм в определенной мере соответствует моноклональной теории бластомогенеза, определяющего развитие комбинированной морфологии опухоли (нельзя путать с морфологической гетерогенностью!), особенно выразительно проявляющуюся в саркомах бифазного строения (дедифференцированная липосаркома, дедифференцированная хондросаркома, карциносаркома и т. д.) и предполагающую присутствие двух и более гистологически и/или иммунофенотипически различных компонентов [4, 6, 10, 17–19, 22–26]. Феномен дивергентной дифференцировки аналогичен явлению High Grade-трансформации саркомы, ведущей к образованию 2-й («анапластической») фазы. Некоторые исследователи, в частности Р. Rytel и соавт. (2005), считают, что дивергентная дифференцировка аналогично High Grade-трансформации является формой опухолевой прогрессии [6, 22–25]. Принципиальное отличие дивергентной дифференцировки и High Grade-трансформации в том, что дивергентная дифференцировка ЗООПН может гистологически проявляться формированием, в т. ч. нормальной (зрелой) ткани и доброкачественной опухоли, тогда как 2-я («анапластическая») фаза при High Grade-трансформации — это всегда злокачественная опухоль высокого критерия G [22–25].

ЗООПН с дивергентной дифференцировкой: особенности морфологии, гистологическое многообразие и «мозаичность» дивергентного компонента

Уникальность ЗООПН на фоне довольно обширной субпопуляции сарком с комбинированной морфологией заключается в широте диапазона дивергентной дифференцировки, реализующейся высоким тканевым многообразием, отличиями в биологическом потенциале дивергентного компонента, нередко в множественности дивергентного компонента, наблюдаемой в пределах одной опухоли [22–25]. Кроме того, примечательной особенностью ЗООПН с дивергентной дифференцировкой, отличающей ее от бифазных сарком, является описанный в исследованиях А. W. N. Meshikhes и соавт. (2016), J. M. Coindre, L. Guillou (2010) и L. Huang и соавт. (2003) факт, что в метастатическом субстрате ЗООПН отсутствует дивергентный ком-

понент [22, 27, 28], тогда как метастазы сарком бифазного строения в абсолютном большинстве представлены сугубо 2-й («анапластической») фазой [29–33]. В связи с вышесказанным ЗООПН с дивергентной дифференцировкой возможно рассматривать в контексте родственных состояний, объединенных свойством комбинированной морфологии, которые в большинстве своем представлены бифазными саркомами.

ЗООПН с дивергентной дифференцировкой обычно ассоциирована с нейрофиброматозом 1-го типа [11]. Частота ЗООПН с дивергентной дифференцировкой, по данным многочисленных литературных источников, составляет среди всех субтипов опухоли от 10 до 15 % [1, 4, 12, 17, 20, 21, 34–35]. Ткань с дивергентной дифференцировкой, по существу, представляет собой отдельный компонент, который правомочно называть дивергентным компонентом [11, 12]. Гистотип (тканевая принадлежность) дивергентного компонента весьма многообразен и указывает на гистологический вариант опухоли — ЗООПН с хрящевой дифференцировкой, glandулярный вариант ЗООПН и т. д. [12]. Среди описанных в литературе дивергентных компонентов присутствуют дериваты практически всех зародышевых листков. В абсолютном большинстве дивергентные компоненты опухоли — производные мезенхимы и мезодермы, в меньшей степени описаны производные энтодермы и много реже — производные эктодермы. Дивергентные компоненты в своем большинстве являются гетерологическими по отношению к ткани ЗООПН — это производные мезенхимы, мезодермы и энтодермы; соответственно гомологическими являются производные эктодермы. Гистотипический спектр дивергентного компонента достаточно широкий и насчитывает 15 вариантов. Среди них нейроэндокринный, меланоцитарный, ганглиоцитарный, нейробластный, эпителиоидный ЗООПН, PNET (компоненты эктодермального происхождения), железистый, плоскоклеточный (компоненты энтодермального происхождения), костный, хрящевой, гладкомышечный, жировой, сосудистый, фибробластический (компоненты мезенхимального происхождения), скелетно-мышечный (компонент мезодермального происхождения). Дивергентный компонент может соответствовать трем биологическим состояниям: зрелой (нормальной) ткани, доброкачественной опухоли, злокачественной опухоли. Известно, что 13 из 15 гистотипов дивергентного компонента могут быть в виде зрелой (нормальной) ткани: нейроэндокринный, меланоцитарный, ганглиоцитарный, нейробластный, железистый, плоскоклеточный, костный, хрящевой, гладкомышечный, жировой, сосудистый, фибробластический, скелетно-мышечный [1–4, 6, 7, 17–21, 26, 34, 36–44].

Таблица 1. Варианты биологического состояния опухоли при различных гистологических типах дивергентного компонента ЗООПН

Гистологический тип дивергентного компонента ЗООПН		Биологическое состояние дивергентного компонента ЗООПН				
		Зрелая нормальная ткань	Только зрелая нормальная ткань	Доброкачественная опухоль	Злокачественная опухоль	
1	Нейроэндокринный компонент	Эктодермальное происхождение	+	+		
2	Меланоцитарный компонент		+	+		
3	Ганглиоцитарный компонент		+	+		
4	Нейробластный компонент		+	+		
5	Эпителиоидный компонент					+ Эпителиоидный субтип ЗООПН
6	PNET компонент					+
7	Железистый компонент	Энтодермальное происхождение	+		+ Аденома	+ Аденокарцинома
8	Плоскоклеточный компонент		+	+		
9	Хрящевой компонент	Мезенхимальное происхождение	+		+ Хондрома	+ Хондросаркома
10	Костный компонент		+			+ Остеосаркома
11	Гладкомышечный компонент		+	+		
12	Жировой компонент		+			+ Липосаркома
13	Сосудистый компонент		+			+ Ангиосаркома
14	Фибробластический компонент		+	+		
15	Скелетно-мышечный компонент	Мезодермальное происхождение	+			+ Рабдомиосаркома

Table 1. Variants of biological tumor status in different histological types of the divergent component of MPNST

Histological types of divergent component of MPNST		Biological tumor state of divergent component of MPNST				
		Mature normal tissue	Only mature normal tissue	Benign tumor	Malignant tumor	
1	Neuroendocrine component	Ectodermal origin	+	+		
2	Melanocytic component		+	+		
3	Gangliocytic component		+	+		
4	Neuroblastic component		+	+		
5	Epithelioid component					+ Epithelioid subtype of MPNST
6	PNET component					+
7	Glandular component	Entodermal origin	+		+ Adenoma	+ Adenocarcinoma
8	Squamous component		+	+		
9	Cartilaginous component	Mesenchymal origin	+		+ Chondroma	+ Chondrosarcoma
10	Bone component		+			+ Osteosarcoma
11	Smooth muscle component		+	+		
12	Adipose component		+			+ Liposarcoma
13	Vascular component		+			+ Angiosarcoma
14	Fibroblastic component		+	+		
15	Musculoskeletal component	Mesodermal origin	+			+ Rhabdomyosarcoma

Исключительно нормальной (зрелой) тканью представлены в опухоли 7 типов дивергентного компонента: плоскоклеточный, гладкомышечный, нейробластный, меланоцитарный, фибробластический, нейроэндокринный, ганглиоцитарный. Ни доброкачественные, ни злокачественные опухоли среди них не описаны [4, 6, 7, 17–19, 26, 34, 41–44]. Лишь среди двух гистотипов компонента, железистого и хрящевого, описаны доброкачественные опухоли: аденома и хондрома соответственно [17, 43, 45]. В «облике» злокачественной опухоли описаны 8 гистотипов компонента: железистый (аденокарцинома), хрящевой (хондросаркома), скелетно-мышечный (рабдомиосаркома), костный (остеосаркома), жировой (липосаркома), сосудистый (ангиосаркома), эпителиоидный субтип ЗООПН, PNET [1–3, 17, 18, 20, 21, 26–28, 34, 37, 39, 40, 43, 46–48]. Только лишь 2 гистотипа дивергентного компонента (железистый и хрящевой) могут быть представлены всеми тремя указанными состояниями: железистый компонент (зрелая нормальная ткань; аденома; аденокарцинома) и хрящевой компонент (зрелая нормальная ткань; хондрома; хондросаркома) [2, 4, 17, 20, 21, 26–28, 34, 37–39, 43, 45, 46]. Структурированные данные относительного биологического состояния опухолевой ткани при различных гистологических типах дивергентного компонента ЗООПН представлены в табл. 1. Примечательно, что гистотипы мезенхимального происхождения, по данным С. J. Stasik и соавт. (2006) и В. М. AlAli и соавт. (2021), чаще выступают в виде злокачественных опухолей, чем гистотипы эпителиальной природы [12, 17].

Морфологию ЗООПН с дивергентной дифференцировкой отличает «мозаичный» (мультифокальный) характер расположения дивергентного компонента в преобладающей ткани опухоли, чаще в виде хаотично лежащих, разрозненных «включений» одиночных дискретных клеток, клеточных кластеров, островков, гнезд, нодулей, тяжей, участков со сгруппированными клеточными структурами [8, 16, 19, 24, 34, 46, 50]. Не описаны в литературе наблюдения опухоли с «контрастным» (abrupt) или «переходным» (transitional) типом взаиморасположения компонентов, столь свойственных саркомам бифазного строения [22–25, 51]. Зачастую при гистологическом исследовании не определяется линия соприкосновения классической ЗООПН и дивергентного компонента опухоли, нередко дивергентный компонент гистологически не идентифицируется [6]. Данное обстоятельство диктует необходимость комплексного морфологического подхода в диагностировании ЗООПН с дивергентной дифференцировкой с обязательным применением метода иммуногистохимии, а в ряде случаев и ультраструктурного исследо-

вания [6, 12]. Обнаружение дивергентного компонента при макроскопическом исследовании опухоли практически невозможно, лишь предположительно об этом можно высказаться в случае костного, хрящевого или сосудистого гистотипов дивергентного компонента [2, 12]. Даже в своей совокупности дивергентный компонент в ткани ЗООПН почти всегда «минорен» — его площадь кратно уступает ткани ЗООПН, только в редких наблюдениях злокачественной Тритон-опухоли описан представительный в удельном соотношении дивергентный компонент, сопоставимый или даже преобладающий по площади над тканью ЗООПН [34].

Как правило, ЗООПН с дивергентной дифференцировкой представлена одним дивергентным компонентом [34]. Реже встречаются случаи, в которых сосуществуют 2 и более дивергентных компонента [3, 17, 34, 35]. Присутствие в одной опухоли двух гистотипов дивергентного компонента описано в следующих наблюдениях. В работе Т. Saito и соавт. (2000) отмечено сочетание хрящевого гистотипа (зрелая ткань) и меланоцитарного (зрелая ткань), в исследовании К. Thway и соавт. (2015) — рабдомиосаркомы и зрелой железистой ткани [41, 52]. В публикации А. W. N. Meshikhes и соавт. описан рабдомиобластический гистотип дивергентного компонента, представленный двумя биологическими состояниями ткани — рабдомиосаркомой и зрелыми рабдомиобластами [27]. Три гистотипа дивергентного компонента в одной опухоли описаны в работах Ö. Kurtkaya-Yapıcıer и соавт. (2003) и G. D. Morphopoulos и соавт. (1996): сочетание эмбриональной рабдомиосаркомы, PNET и зрелой эпителиальной ткани в одном случае; сосудистой ткани, рабдомиобластов и хрящевой ткани в другом соответственно [18, 37]. В одном новообразовании 4 дивергентных компонента фигурируют в наблюдении Т. N. Suresh и соавт. (2009), среди них рабдомиобласты, липоциты, костная ткань и ткань эпителиоидного субтипа ЗООПН [49]. Уникальную опухоль описали А. Guo и соавт. (2012), в которой наблюдаются 8 дивергентных компонентов: рабдомиосаркома, липосаркома, эпителиоидная ЗООПН, костная, хрящевая, железистая, нейроэндокринная ткани, ганглионарные клетки [34].

Анализ литературы в рамках обозначенной проблемы позволяет выстроить гистотипы дивергентных компонентов в зависимости от частоты их встречаемости в следующей последовательности: рабдомиобластическая ткань (рабдомиобласты или рабдомиосаркома) лидирует с большим отрывом, далее следуют костная и хрящевая ткань, липосаркома, эпителиоидная ЗООПН, железистая и нейроэндокринная ткань, ганглионарные клетки [1, 12, 27, 34].

Прогностические факторы ЗООПН с дивергентной дифференцировкой

К неблагоприятным факторам прогноза ЗООПН с дивергентной дифференцировкой F.J. Rodriguez и соавт. (2007) и С.J. Stasik и соавт. (2006) относят высокий критерий G и ассоциацию опухоли с нейрофиброматозом 1-го типа [11, 12]. Относительно прогностического значения самого факта дивергентной дифференцировки опухоли при ЗООПН у исследователей мнения противоположны. В частности, B.S. Ducatman и соавт. (1984) и S. Prem и соавт. (2011) указывают, что дивергентная дифференцировка существенно не влияет на прогноз ЗООПН [7, 14], с другой стороны, А.Е. Pumphutis и соавт. (2021) и S.E. Mills (2010) квалифицируют дивергентную дифференцировку как неблагоприятный прогностический фактор [38, 53]. Коллектив во главе с А.W.N. Meshikhes и соавт. фактически обосновывают данное утверждение: «...дивергентная дифференцировка вероятно ассоциирована с плохим прогнозом — 65 % пациентов умирает в среднем спустя 2 года» [27]. По мнению С.W. Devadoss и соавт. идентификация дивергентного компонента имеет значение для оценки прогноза и определения терапевтического плана [3]. Логично предположить, что клинической актуальностью обладают опухоли, в которых дивергентный компонент предстает в облике злокачественной опухоли — аденокарциномы, хондросаркомы, остеосаркомы, липосаркомы и др.

ЗООПН с дивергентной рабдомиосаркоматозной дифференцировкой — злокачественная Тритон-опухоль

По данным К. Thway и соавт. (2015) и J.R. Goldblum и соавт. (2014), более выраженным агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, чем при классической ЗООПН, среди множества вариантов ЗООПН со злокачественным дивергентным компонентом отличаются лишь два: ЗООПН с дивергентной рабдомиосаркоматозной дифференцировкой, имеющей собственное название «злокачественная Тритон-опухоль» и ЗООПН с дивергентной ангиосаркоматозной дифференцировкой [2, 52, 54].

Злокачественная Тритон-опухоль — наиболее распространенный гистотипический вариант ЗООПН с дивергентной дифференцировкой с преимущественной локализацией, по данным М.М. Chao и соавт., в области туловища (32 %), конечностей (24 %), области головы и шеи (20 %) и реже в средостении, легких и сердце (< 10 %) [12, 34, 38, 55]. Средний возраст паци-

ентов составляет около 30 лет [56], встречается в равной степени как среди женщин, так и среди мужчин [56]. Низкое значение медианы общей выживаемости пациентов со злокачественной Тритон-опухолью (22 мес.) отмечено в исследовании А.Е. Pumphutis и соавт. (2021) [38]. Публикации А.Е. Pumphutis и соавт. и J.Y. Wu и соавт. свидетельствуют о высоких показателях частоты метастазирования (48–55,6 %) и рецидивирования (43–58,7 %) [38, 56], при этом 5-летняя выживаемость пациентов существенно ниже, чем при классической ЗООПН, и варьирует в интервале от 5 до 20 % [5, 12, 34, 54, 55, 56]. В то же время показатель 5-летней выживаемости при классическом субтипе ЗООПН практически вдвое превышает вышеуказанный и составляет 39–60 % [2, 34].

Среди неблагоприятных факторов прогноза злокачественной Тритон-опухолью выделяют следующие: локализация в забрюшинном пространстве, ягодичной области, туловище и центральной нервной системе (ключевой фактор); размер опухолевого узла ≥ 5 см; продолжительность заболевания от момента диагностирования патологии; клиническая стадия опухолевого процесса; наличие метастазов; коморбидность; возраст ≥ 50 лет; объем хирургического вмешательства; положительный край резекции; проведение лучевой терапии; высокий критерий G (G2-G3); степень дифференцировки опухолевой ткани; ядерный полиморфизм; высокая митотическая активность (митотический индекс $> 6/10$) [38, 54, 56–59].

ЗООПН с дивергентной ангиосаркоматозной дифференцировкой

ЗООПН с дивергентной ангиосаркоматозной дифференцировкой, встречающуюся крайне редко, также отличает высокий метастатический и рецидивный потенциал — 78 % и 50 % соответственно [39, 48]. При этом, по данным М. Elli и соавт. (2007), часто метастазы, помимо легких, обнаруживают в лимфатических узлах и печени [39]. Неблагоприятными факторами прогноза ЗООПН с ангиосаркоматозной дифференцировкой являются «центральная» локализация, мужской пол, возраст ≥ 7 лет, крупные размеры опухолевого узла, неполная резекция и распространенные некрозы [39].

Обсуждение

Безусловно важным аспектом обсуждения данной онкологической нозологической формы является следующее обстоятельство. Проблема опухолей с комбинированной морфологией, к которым относится ЗООПН с дивергентной

дифференцировкой, в значительной степени обусловлена трудностями морфологической верификации, нередко ведущими к диагностической ошибке [10]. Как упоминалось выше, комплексный подход в морфологической диагностике с использованием гистологического, иммуногистохимического, а в ряде случаев электронно-микроскопического и молекулярно-генетического методов, является неперенным правилом для патолога в его повседневной практике, что позволяет корректно идентифицировать подобный процесс [6, 12]. Данное положение продиктовано рядом обстоятельств, среди которых ключевым является тот факт, что дивергентный компонент и ткань ЗООПН в большинстве случаев гистологически схожи [6]. Кроме того, тот или иной гистотип злокачественного дивергентного компонента ЗООПН (аденокарцинома, рабдомиосаркома, хондросаркома, остеосаркома, липосаркома, ангиосаркома) заставляет осуществлять детальную дифференциальную диагностику, что, по выражению А. Яна (2017), «... является нелегкой задачей» [35]. Дифференцировать следует, в первую очередь, с опухолями бифазного строения, в структуре которых в качестве 2-й фазы присутствует гистотипический «аналог» дивергентного компонента или реже с одноименными дивергентному компоненту монофазными опухолями. Среди рассматриваемых бифазных опухолей: тератокарциносаркома, злокачественная тератома, карциносаркома, дедифференцированная липосаркома, адамантинома, бифазная синовиальная саркома и бифазная мезотелиома [35, 60].

Заключение

Необходимость детального ознакомления патологов и онкологов с редким, но актуальным субтипом ЗООПН, позволит не только создать предпосылки для точной, своевременной и корректной диагностики, но и расширит понимание специалистов о процессах, относящихся к категории опухолей с комбинированной морфологией.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редак-

ровании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the publication: conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data, drafting and revising the text of the article, checking and approving the text of the article. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Magro G., Broggi G., Angelico G., et al. Practical approach to histological diagnosis of peripheral nerve sheath tumors: an update. *Diagnostics*. 2022; 12: 1463.-DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061463>.
2. Goldblum J.R., Folpe A.L., Weiss S.W., Enzinger F.M. Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors. 6th edition. Publisher Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, US. 2014: 1155.-ISBN: 9780323088343.
3. Devadoss C.W., Rau A.R., Manjari S., et al. Paediatric malignant peripheral nerve sheath tumor with osteoid, rhabdomyosarcomatous, and liposarcomatous differentiation. *J Postgrad Med*. 2014; 60: 348-349.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0022-3859.138835>.
4. John I., Bartlett D.L., Rao U.N.M. Radiation-induced glandular malignant peripheral nerve sheath tumor. *Int J Surg Pathol*. 2017; 25(7): 635-639.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1066896917710718>.
5. Mae K., Kato Y., Namiko K.U., et al. A case of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation: malignant triton tumor. *Case Rep Dermatol*. 2013; 5: 373-378.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000357610>.
6. Pytel P., Taxy J.B., Krausz T. Divergent differentiation in malignant soft tissue neoplasms: the paradigm of liposarcoma and malignant peripheral nerve sheath tumor. *Int J Surg Pathol*. 2005; 13(1): 19-28.-DOI: <https://doi.org/10.1177/106689690501300103>.
7. Ducatman B.S., Scheithauer B.W. Malignant peripheral nerve sheath tumors with divergent differentiation. *Cancer*. 1984; 54: 1049-1057.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840915\)54:6<1049::aid-cnrcr2820540620>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840915)54:6<1049::aid-cnrcr2820540620>3.0.co;2-1).
8. Omar T., Raslan H., Sheikh S.E., et al. Low-grade malignant triton tumor of the neck: a case report and review of the literature. Hindawi Publishing Corporation. *Case Rep Pathol*. 2014; 2014: 674094.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/674094>.
9. National Cancer Institute (NCI). Thesaurus Encyclopedia. 2023.-URL: <https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/>.
10. Deepthi B., Soumia B., Swyriitha G., et al. Primary chondroblastic osteosarcoma with glandular areas - An extremely rare case of divergent differentiation. *ACHR*. 2022; 7(2): 122-125.-DOI: <https://doi.org/10.18231/j.achr.2022.025>.
11. Rodriguez F.J., Scheithauer B.W., Abell-Ale P.C., et al. Low grade malignant peripheral nerve sheath tumor with smooth muscle differentiation. *Acta Neuropathol*. 2007; 113: 705-709.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0171-8123>.

12. Stasik C.J., Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1878-1881.-DOI: <https://doi.org/10.5858/2006-130-1878-MPNSTW>.
13. Janczar K., Tybor K., Józefowicz M., et al. Low grade malignant peripheral nerve sheath tumor with mesenchymal differentiation: a case report. *Pol J Pathol.* 2011; 4: 278-281.
14. Prem S., Gangothri S., Reddy K.S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the mandible: a case report and review of literature. *J Neurol Res.* 2011; 1(5): 219-222.-DOI: <https://doi.org/10.4021/jnr74e>.
15. Tomas D., Franjic D.B., Mijic A., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with numerous signet-ring and lipoblast-like cells. *J Cutan Pathol.* 2009; 36: 77-79.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01005.x>.
16. Antonescu C.R., Scheithauer B.W., Woodruff J.M. Malignant tumors of the peripheral nerves: MPNST with divergent differentiation. In: *Tumors of the Peripheral Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology. American Registry of Pathology, Silver Spring, Maryland.* 2013; 4(19): 429-450.
17. AlAli B.M., Amr S.S. Malignant glandular triton tumor arising in the radial nerve with prolonged survival: a case report and review of the literature. *Case Rep Pathol.* 2021; 2021: 4614185.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/4614185>.
18. Kurtkaya-Yapicier O., Scheithauer B.W., Woodruff J.M., et al. Schwannoma with rhabdomyoblastic differentiation: a unique variant of malignant triton tumor. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(6): 848-853.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-200306000-00020>.
19. Abrahao-Machado L.F., Bacchi C.E., de Freitas C.P., Hornick J.L. Malignant peripheral nerve sheath tumour with multilineage divergent differentiation including a neuroblastic component. Malignant peripheral nerve sheath tumour with multilineage divergent differentiation including a neuroblastic component. *Histopathology.* 2022; 80(3): 607-609.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14536>.
20. Bovée J.V.M.G. Jason L. Hornick: Practical soft tissue pathology: a diagnostic approach, 2nd edition. *Virchows Arch.* 2018; 473(6): 785-786.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2440-z>.
21. Haverbeke C.V., Ferdinande L., Verbeke S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour with heterologous liposarcomatous differentiation: case report and review of the literature. *Pathology.* 2018; 50(4): 475-478.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.12.343>.
22. Coindre J.M., Guillou L. Dedifferentiated sarcomas of bone and soft tissue. European Society of Pathology. Winter Meeting Programme. *Soft Tissue and Bone.* 2010; 356-358.
23. Meis J.M. «Dedifferentiation» in bone and soft-tissue tumors. A histological indicator of tumor progression. *Pathol Annu.* 1991; 26Pt 1: 37-62.
24. Taylor K., Kransdorf M.J., Schwartz A.J., et al. Mosaic-pattern dedifferentiation in liposarcoma and chondrosarcoma: imaging features of an uncommon form of dedifferentiation. *Skeletal Radiology.* 2018; 47: 877-882.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00256-017-2866-4>.
25. Dahlin D.C., Beabout J.W. Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas. *Cancer.* 1971; 28: 461-466.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197108\)28:2<461::aid-cn-cr2820280227>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197108)28:2<461::aid-cn-cr2820280227>3.0.co;2-u).
26. Machado I., Arana E., Cruz J., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with osseous heterologous differentiation in uncommon locations (heart and retropharynx). *Int J Surg Pathol.* 2016; 24(5): 456-462.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1066896916632908>.
27. Meshikhes A.W.N., Duhaileba M.A., Amr S.S. Malignant peripheral nerve sheath tumor with extensive osteosarcomatous and chondrosarcomatous differentiation: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 25: 188-191.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.06.041>.
28. Huang L., Espinoza C., Welsh R. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent differentiation. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: e147-e150.-DOI: <https://doi.org/10.5858/2003-127-e147-MPNSTW>.
29. Rouse R.V. Surgical Pathology Criteria. Stanford School of Medicine. Stanford University Medical Center. 2016.-URL: <https://swap.stanford.edu/was/20220731082811/http://surg-pathcriteria.stanford.edu/>.
30. Hanna S.A., Tirabosco R., Amin A., et al. Dedifferentiated chordoma: a report of four cases arising 'de novo'. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90(5): 652-656.-DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.90B5.20365>.
31. Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Хараташвили Т.К., et al. Хондросаркома кости. Издательский Дом «Инфра-М» (Москва). 2006; 216. [Aliiev M.D., Soloviev Yu.N., Kharatishvili T.K., et al. Chondrosarcoma of bone. Publishing House «Infra-M» (Moscow). 2006: 216. (In Rus)].
32. Röpke M., Boltze C., Neumann H.W., et al. Genetic and epigenetic alterations in tumor progression in a dedifferentiated chondrosarcoma. *Pathol Res Pract.* 2003; 199(6): 437-444.-DOI: <https://doi.org/10.1078/0344-0338-00443>.
33. Weber K.L., Raymond A.K. Low-grade/dedifferentiated/high-grade chondrosarcoma: a case of histological and biological progression. *Iowa Orthop J.* 2002; 22: 75-80.-URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888368\(21.05.2024\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888368(21.05.2024)).
34. Guo A., Liu A., Wei L., Song X. Malignant peripheral nerve sheath tumors: differentiation patterns and immunohistochemical features - a mini-review and our new findings. *J Cancer.* 2012; 3: 303-309.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.4179>.
35. Jha A. Tumor dedifferentiation: diagnostic and therapeutic implications. *J Pathol Nep.* 2017; 7: 1202-1211.-DOI: <https://doi.org/10.3126/jpn.v7i2.18021>.
36. Hornick J.L., Nielsen G.P. Beyond «Triton» malignant peripheral nerve sheath tumors with complete heterologous rhabdomyoblastic differentiation mimicking spindle cell rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(10): 1323-1330.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001290>.
37. Morphopoulos G.D., Banerjee S.S., Ali H.H., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour with vascular differentiation: a report of four cases. *Histopathology.* 1996; 28(5): 401-410.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1996.tb00001.x>.
38. Pumptis A. E., Callan L., Branch A., et al. Predictors of recurrence and survival in malignant triton tumours: a case report and systematic review systematic review of malignant triton tumours. 2022.-DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1226390/v1>.
39. Elli M., Can B., Ceyhan M., et al. Intrathoracic malignant peripheral nerve sheath tumor with angiosarcoma in a child with NF1. *Tumori.* 2007; 93(6): 641-644.-DOI: <https://doi.org/10.1177/030089160709300625>.
40. Tirabosco R., Galloway M., Bradford R., et al. Liposarcomatous differentiation in malignant peripheral nerve sheath tumor. *Pathology-Research and Practice.* 2010; 206: 138-142.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2009.04.005>.
41. Saito T., Oki S., Mikami T., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent cartilage differentiation from the acoustic nerve: case report. *No To Shinkei.* 2000; 52(8): 734-739. Japanese.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11002486>.

42. Shintaku M., Wada K., Wakasa T., Ueda M. Malignant peripheral nerve sheath tumor with fibroblastic differentiation in a patient with neurofibromatosis type 1: imprint cytological findings. *Acta Cytologica*. 2011; 55: 467-472.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000330676>.
43. Huss-Bawab J., Sakioka J., Tiwari N., et al. Extensive glandular and neuroendocrine differentiation of a malignant peripheral nerve sheath tumor in a neurofibromatosis-1 patient. *JCRC*. 2022; 7(11): 133-137.
44. Miyakoshi N., Nishikawa Y., Shimada Y., et al. Intraosseous malignant peripheral nerve sheath tumor with focal epithelioid differentiation of the thoracic spine. *Neurol India*. 2007; 55(1): 64-66.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.30431>.
45. Cunha K.S.G., Caruso A.C., de Faria P.A.S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: clinicopathological aspects, expression of p53 and survival. *Clinics*. 2012; 67(8): 963-968.-DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(08\)18](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(08)18).
46. Miki Y., Thway K. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent glandular differentiation. *Int J Surg Pathol*. 2017; 25(4): 310-313.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1066896917696749>.
47. Gougeon F., Doyon J., Sauthier P., Rahimi K. Vaginal malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) with unusual liposarcomatous differentiation - a case report. *Report Int J Cancer Clin Res*. 2015; 2: 030.
48. Mentzel T., Katenkamp D. Intraneural angiosarcoma and angiosarcoma arising in benign and malignant peripheral nerve sheath tumours: clinicopathological and immunohistochemical analysis of four cases. *Histopathology*. 1999; 35(2): 114-120.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1999.00714.x>.
49. Suresh T.N., Kumar M.L., Prasad C.S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent differentiation. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009; 52(1): 74-76.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0377-4929.44971>.
50. Fisher C. Divergent differentiation in soft tissue sarcomas. *I Clin Pathol*. 1996; 49: 697-698.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.49.9.697>.
51. Thway K. Pathology of Soft Tissue Sarcomas. *Clinical Oncology*. 2009; 21: 695e-705e.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.07.016>.
52. Thway K., Hamarneh W., Miah A.B., Fisher C. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous and glandular elements: rare epithelial differentiation in a triton tumor. *I J Surg Pathol*. 2015; 23(5): 377-783.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1066896915583996>.
53. Sternberg S.S., Mills S.E., Carter D. 2010. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th ed. *Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins*. 2010.-URL: <https://archive.org/details/sternbergsdiagno0000unse>.
54. Shete S., Bolde S., Pandit G., et al. Unusual histological variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. *World J Clin*. 2015; 3(4): 389-392.-DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i4.389>.
55. Chao M.M., Levine J.E., Ruiz R.E., et al. Mediastinal malignant triton tumor: A rare case series and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 62: 115-119.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.08.020>.
56. Wu J.Y., Sheu L.F., Yao C.Y. Insidious malignant triton tumor of the chest wall with late flare-up. *Tzu Chi Medical Journal*. 2016; 28: 121-123.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcmj.2014.11.001>.
57. Herzberg J., Corradini G.M., von Seydewitz C., et al. Malignant triton tumor of the rectum - A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 76: 517-521.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.10.027>.
58. Chughtai A., Anwar M.F., Rathore S., et al. Malignant triton tumor of thigh: a case report and review of literature. *Pak J Pathol*. 2017; 28(3): 141-144.
59. Ishikawa M., Chou H., Imamura N., et al. Malignant triton tumor of the left thoracic cavity: a case report. *J Surg Case Rep*. 2019; 8: 1-3.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz246>.
60. Bishop J.A., Thompson L.D.R., Cardesa A., et al. Rhabdomyoblastic differentiation in head and neck malignancies other than rhabdomyosarcoma. *Head and Neck Pathol*. 2015; 9: 507-518.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12105-015-0624-2>.

Поступила в редакцию / Received / 08.05.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Николай Вольтович Васильев / Nikolay V. Vasilyev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4066-2688>, SPIN: 1627-5226.

Евгений Анатольевич Коцюрбий / Evgeniy A. Kotsyurbiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-7046>, SPIN: 1389-7733.

Александра Васильевна Санникова / Aleksandra V. Sannikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1861-1689>.

Надежда Валерьевна Крахмаль / Nadezhda V. Krakhmal / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1909-1681>, SPIN: 1543-6546.

Сергей Владимирович Вторушин / Sergey V. Vtorushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>, SPIN: 2442-4720.

