

А.С. Константинов, К.В. Шелехова

**Воспалительные фиброидные полипы: клиничко-морфологический обзор редкой нозологии**ГБУЗ «Санкт-Петербургский Клинический Научно-практический Центр Специализированных Видов Медицинской Помощи (онкологический),  
ЧОУВО «Санкт-Петербургский Медико-социальный Институт», Санкт-Петербург

**В обзоре рассматриваются клиничко-морфологические аспекты воспалительных фиброидных полипов желудочно-кишечного тракта по результатам собственных наблюдений и сравнение с данными литературы. Затрагиваются вопросы патогенеза и эволюции взглядов на таксономию образования. Особое место уделено дифференциальной диагностике с морфологически схожими веретенклеточными образованиями желудочно-кишечного тракта.**

**Ключевые слова:** воспалительный фиброидный полип, опухоль Ванека

**Введение**

Воспалительный фиброидный полип (ВФП), известный также как опухоль Ванека (Vaněk's tumor), представляет собой редкий вид доброкачественной мезенхимальной опухоли желудочно-кишечного тракта с излюбленной локализацией в антральном отделе желудка. В 1949г. профессор J. Vaněk впервые описал шесть опухолей антрального и пилорического отдела желудка, локализующихся в подслизистом слое, под названием «гранулёма с эозинофильной инфильтрацией» [13]. Автор трактовал их реактивной пролиферацией ткани в ответ на хроническое воспаление. В 1953г. E. Helwig и A. Ranier подтвердили фибробластическую дифференцировку основных клеточных элементов образования, а позднее была выявлена характерная мутация в гене *PDGFR*, свидетельствующая об опухолевой природе данного процесса [2, 4, 7, 12].

Учитывая редкость данной нозологической формы, мы поставили целью провести ретроспективный клиничко-морфологический анализ ВФП на материале Клинического Научно-практического Центра Специализированных Видов Медицинской Помощи (онкологического).

**Материалы и методы**

Исследование пополнено на архивном биопсионном, операционном и консультативном материале ГБУЗ СПбКНпЦСВМП(о). За период с 2012 по 2017 год было выявлено двенадцать случаев. Материал, фиксированный

в 10% нейтральном забуференном формалине, в дальнейшем подвергался рутинной гистологической проводке. Изготовленные с парафиновых блоков срезы толщиной 5µ, были окрашены гематоксилином и эозином. Для иммуногистохимического окрашивания срезы помещались на положительно заряженные стекла и высушивались в течение двух часов при температуре 60°C. Депарафинизация, HIER и окраска были произведены в автоматическом стейнере Ventana BenchMark XT с использованием следующих антител: CD34 (QBEnd/10, Ventana, rtu), Vimentin (V9, Ventana, rtu), S100 (polyclonal, Ventana, rtu), SMA (SP171, Spring, 1:150), CD117 (polyclonal, Genemed, 1:400), EMA (E29, Cell Marque, 1:200), p53 (BP53-12, Genemed, 1:150).

**Клинические проявления**

ВФП встречаются только у взрослых, с пиком выявления между 60-70 годами, несколько чаще среди женщин. Описаны во всех отделах пищеварительного тракта, с излюбленной локализацией, до ¾ случаев, в желудке, преимущественно антральный отдел, и толстой кишке. Составляют около 0,1% всех полипов желудка [3, 8]. В нашем материале опухоль чаще встречалась у женщины (3:1), средний возраст 70 лет, локализовалась чаще в желудке (10), в двух случаях обнаружена в ободочной кишке. За шесть лет работы было выявлено двенадцать случаев, что составляет 0,2%. Клиническое проявление зависит от локализации и сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (в частности, болезнь Крона), которые не редки в этой возрастной группе пациентов. В желудке и толстой кишке, симптомы, как правило, отсутствуют и образования выявляются случайно. Поражение тонкой кишки может сопровождаться клиникой кишечной непроходимости при наличии достаточно крупных образований (описаны до 10см) и кровотечением (при изъязвлении) [10]. В литературе не зафиксировано случаев злокачественной трансформации ВФП и прогноз благоприятный во всех известных случаях. При эндоскопическом исследовании ВФП представляют собой эластичный подслизистый узел с гладкой поверхностью покрытой неизменной слизистой (рис. 1), в 1/3 случаев поверхность может быть изъязвлена или эрозирована.

### Микроскопическая характеристика

Хотя ВФП являются подслизистыми образованиями, представленными очаговой пролиферацией веретеновидных, звёздчатых или эпителиоидных клеток, почти во всех случаях они захватывают и слизистую оболочку. Ядра клеток сохраняют овальную или веретеновидную форму, имеют ровные контуры, содержат мелкозернистый хроматин и маленькие ядрышки. Клетки мноморфны, распределены в виде пучков (Рис.2). Митозы встречаются редко. Обращает на себя внимание наличие значительной воспалительной реакции с преобладанием лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов. Инфильтрация последними может варьировать от выраженной (20/hpf) до слабой (1/hpf). В нашем материале в одном случае встретились гигантские многоядерные клетки. Строма опухоли склонна к фиброзу и отёку, богата лимфатическими сосудами, капиллярами и сосудистыми каналами. Основываясь на особенностях распределения веретеновидных клеток, выраженности воспалительной инфильтрации и состояния стромы, выделяют два варианта опухоли Ванека: 1. классический, с концентрическим расположением клеток вокруг сосудов и желёз, по типу «луковой шелухи» и 2. с формированием коротких пучков из веретеновидных клеток, без концентрических структур, скудной воспалительной инфильтрацией и выраженной гиалинизацией. Несмотря на то, что дисплазия эпителия и карциномы вышележащей слизистой оболочки были описаны в нескольких работах, эти случаи являются скорее совпадением, чем характерной чертой ВФП [11]. В одном из наших наблюдений использована реакция с антителом к белку p53, для дифференциальной диагностики между дисплазией и выраженными реактивными изменениями эпителия, результаты которой свидетельствовали в пользу последней.

Ультраструктурно в клетках определяются удлиненные и овоидные ядра, выраженный эндоплазматический ретикулум, пучки филаментов прикрепленных к плотным тельцам, участки формирования базальной мембраны, редкие пиноцитозные пузырьки, тельца Вейбеля — Паладе, характерные для клеток эндотелиальной природы, не обнаруживаются [3].

Иммуногистохимически, веретеновидные клетки экспрессировали Vimentin, CD34, Cyclin D1, Fascin, CD35; были негативны CD117, DOG1; фокально и непостоянно были положительны к NSE, S100, FVIII, Lysozyme, CD68, CD31, Desmin и SMA [3, 5].

### Патогенез

Ультраструктурные и иммунофенотипические особенности исключают альтернативные

теории генеза опухоли и подтверждают изначальную гипотезу фибробластической или миофибробластической природы пролиферирующих клеток ВФП. Положительное иммуногистохимическое окрашивание веретеновидных и звёздчатых клеток опухоли с антителами против CD34 определяют их как пролиферацию примитивных мезенхимальных клеток с различной степенью гистиоцитарной и миофибробластической дифференцировки. Однако описаны случаи ВФП, не экспрессирующие CD34. Этот феномен обнаруживается в опухолях, клетки которых не образуют концентрических структур типа «луковичной шелухи», ВФП 2 типа. Такие полипы, чаще встречаются в тонкой кишке. В своем исследовании М.К. Kim с соавт. предположили, что опухоли Ванека, негативные к CD34 и не имеющие характерного концентрического периваскулярного расположения клеток, могут представлять отдельную нозологическую единицу [5]. Альтернативное объяснение этому феномену дали Y.I. Kim и W.H. Kim, предположив, что некоторые нетипичные изменения в ВФП представляют собой эволюционные изменения опухоли, возникающие в ней с течением времени [6]. Они продемонстрировали различное гистологическое строение в зависимости от размеров образования, и выделили четыре стадии в их развитии. Первые две (нодулярная и фиброваскулярная) имеют концентрическое расположение зрелых и незрелых фибробластов, выраженную воспалительную инфильтрацию и раннюю коллагенизацию. Склеротическая и отёчная, считаются вариантами одной стадии, стадии «организации», характеризуются выраженной коллагенизацией стромы и отсутствием концентрических структур. «Юные» образования, состоящие из незрелых мезенхимальных клеток, теряют экспрессию CD34 по мере «созревания» в определённый вид грануляционной ткани, которая, как считается, и образует ВФП. В связи с этим предположение, что два морфологических варианта опухоли Ванека представляют собой лишь варианты одного образования на разных этапах его естественного развития кажется более вероятным, чем двумя различными образованиями [3, 6].

Различные типы клеток были предложены в качестве родоначальниц опухоли Ванека: невральные, фибробластические, миофибробластические, фиброгистиоцитарные и сосудистые. В одном из исследований дендритные клетки рассматривались как возможные источники веретеновидных клеток ВФП, так как и те и другие экспрессируют фасцин и CD35. Поскольку положительной реакции с CD117 ни в одном случае выявлено не было, интерстициальные клетки

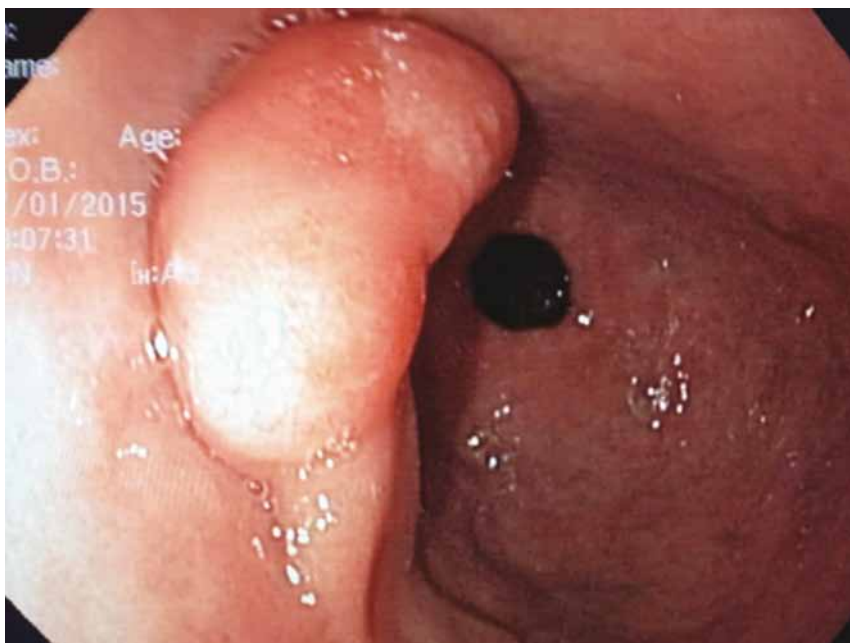


Рис. 1. Эндоскопическая картина воспалительной фиброидной опухоли в антральном отделе желудка. (Снимок предоставлен Зав. эндоскопическим отделением ГБУЗ СПбКНПЦСВМП(о) к.м.н. Аванесян А.А.)

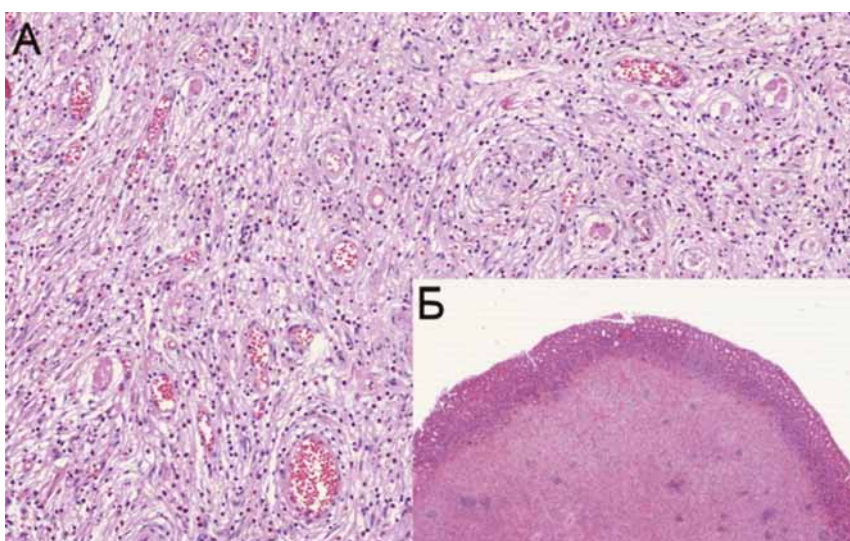


Рис. 2. Микроскопический вид воспалительного фиброидного полипа. Общий вид (Б) x50 и малое увеличение (А) x200. Характерное периваскулярное распределение веретеновидных опухолевых клеток и эозинофильная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином

Дифференциальная таблица 1

Воспалительная миофибробластическая опухоль		Лейомиома		GIST		Шваннома		Периневриома	
Общее	Различия	Общее	Различия	Общее	Различия	Общее	Различия	Общее	Различия
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Веретеноклеточная опухоль</li> <li>• Выраженный воспалительный инфильтрат</li> <li>• Экспрессия Vimentin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Редко в ЖКТ</li> <li>• Клетки не образуют концентрических структур</li> <li>• Преобладают плазмодциты</li> <li>• Нет экспрессии CD34</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Веретеноклеточная опухоль</li> <li>• Экспрессирует Vimentin, SM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет концентрических структур</li> <li>• Нет воспалительного инфильтрата</li> <li>• Нет пролиферации сосудов</li> <li>• Нет экспрессии CD34</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Веретеноклеточная опухоль</li> <li>• Экспрессия CD34</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет концентрических структур</li> <li>• Нет воспалительного инфильтрата</li> <li>• Нет пролиферации сосудов</li> <li>• Экспрессируют CD117, DOG1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Веретеноклеточная опухоль</li> <li>• Экспрессия S100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Редко в ЖКТ</li> <li>• Нет концентрических структур</li> <li>• Нет эозинофильного инфильтрата</li> <li>• Не экспрессируют CD34 totally</li> <li>• Участки зональности: Антони А и В</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Встречаются во всех отделах ЖКТ</li> <li>• Веретеноклеточная опухоль</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Периваскулярные концентрические структуры менее выражены</li> <li>• Воспалительный инфильтрат не характерен</li> <li>• Экспрессируют EMA, Claudin 1, GLUT 1</li> </ul>

Кахаля, как и интерстициальные стромальные опухоли (GIST), не играют роли в гистогенезе ВФП. Последнее также подтверждается и отсутствием в ВФП мутации в гене *KIT*, одной из самых частых (до 80%) для GIST драйверных мутаций. Мутации в гене *BRAF (V600E)*, так же не было выявлено ни в одном исследовании. Однако частое обнаружение активирующих мутации в 12 и 18 экзонах гена *PDGFRA*, свидетельствует в пользу клональной природы ВФП, т.е. определяет их как доброкачественные опухоли, а не реактивную гиперплазию соединительной ткани в ответ на повреждение. Мутация в экзоне 12 чаще встречается в тонкой кишке, а в 18-более характерна для ВФП желудка [7, 12]. В добавление к сказанному, описан случай множественных рецидивирующих ВФП у женщин нескольких поколений семейства Devon, что подтверждает теорию о генетической поломке в основе заболевания [1].

### Дифференциальный диагноз

В связи с редкостью, воспалительные фиброидные полипы нередко могут быть приняты за другие веретенчатые образования желудочно-кишечного тракта (табл. 1). Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМО) чаще локализуется в брыжейке тонкой и толстой кишки. Обычно у более молодых. Н.Р. Makhoul и Л.Н. Sobin, сравнив серию опухолей Ванека с воспалительными псевдоопухольми желудочно-кишечного тракта, обнаружили между ними общие признаки, в том числе концентрический паттерн [9]. Локализующиеся в желудке ВМО, формируют менее выраженные концентрические структуры, в отличие от ВФП, что помогает при их дифференциальной диагностике. Однако в тонкой кишке концентрический паттерн опухоли Ванека менее выражен, что в сочетании с более частым отсутствием экспрессии CD34 делает различия с воспалительной псевдоопухолью менее очевидными. Выявление характерных для мутации гена *ALK* и *ROS1* исключает ВФП.

Лейомиомы желудка в некоторых случаях могут напоминать ВФП, как морфологически, так и иммуногистохимически. Экспрессия мышечных маркеров в этих случаях демонстрирует миофибробластическую дифференцировку у части опухолевых клеток. В отличие от ВФП, лейомиомы не имеют воспалительного инфильтрата и не формируют периваскулярных концентрических структур.

GIST, как и ВФП, характеризуются пролиферацией мономорфных веретенчатых клеток, однако ни воспалительного инфильтрата, ни выраженной пролиферации сосудов, окружен-

ных концентрическими муфтами веретенчатых клеток, не наблюдается. Хотя обе опухоли экспрессируют CD34, ВФП негативны к CD117 и DOG1.

Часто локализуясь в подслизистом слое, доброкачественные опухоли из оболочек периферических нервов (шванномы, периневромы) могут быть неверно интерпретированы как ВФП. На обзорной окраске гематоксилином и эозином в опухолях из оболочек периферических нервов нет характерного для ВФП, богатого эозинофилами, воспалительного инфильтрата и отсутствуют «луковичные» структуры. Дополнительные иммуногистохимические окраски, выявляющие положительную экспрессию S100 и отсутствие CD34, позволяют классифицировать шванному. Экспрессия ЕМА, в сочетании с характерным гистологическим строением, свидетельствует в пользу периневромы.

### Заключение

Воспалительный фиброидный полип (опухоль Ванека) — редкое доброкачественное образование, возникающие в любом отделе желудочно-кишечного тракта. Выделяют два гистологических варианта опухоли. Классический, с образованием концентрических структур из пролиферирующих опухолевых клеток, экспрессирующих CD34, и атипичный, схожий с воспалительной миофибробластической опухолью, без концентрических структур и негативный к CD34. Выявление мутации гена *PDGFRA* свидетельствует об опухолевой природе образования, что послужило поводом J. Lasota et al. назвать их «воспалительной фиброзной опухолью» [7]. В большинстве случаев эндоскопическое удаление образования ведёт к полному излечению, однако описаны редкие наблюдения рецидивов опухоли при нерадикальном иссечении, что потребовало лапароскопической резекции [14]. Приподнимание опухоли с помощью подслизистой инъекции физиологического раствора или лидокаина может быть полезным для обеспечения радикальности эндоскопической диссекции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Anthony P.P., Morris D.S., Vowles K.D.J. Multiple and recurrent inflammatory fibroid polyps in three generations of a Devon family: a new syndrome // Gut. — 1984. — Vol. 25(8). — P. 854-862.
2. Daum O., Hatlova J., Mandys V., Grossmann P., Mukešnabl P., Benes Z., Michal M. // Comparison of morphological, immunohistochemical, and molecular genetic features of inflammatory fibroid polyps (Vanek's tumors) // Virchow's Arch. — 2010. — Vol. 456. — P. 491-497.
3. Daum O., Hes O., Vanecek T., Benes Z., Sima R., Zamecnik M., Mukensnabl P., Hadravská S., Curik R., Michal

- M. Vanek's tumor (inflammatory fibroid polyp). Report of 18 cases and comparison with three cases of original Vanek's series // *Annals of Diagnostic Pathology*. — 2003. — Vol. 7. — № 6. — P. 337-347.
4. Helwig E., Ranier A. Inflammatory fibroid polyps of the stomach // *Surg. Gynecol. Obstets.* — 1953. — Vol. 96. — P. 355-367.
  5. Kim M.K., Higgins J., Cho E.Y., Ko Y.H., Oh Y.L. Expression of CD34, bcl-2, and kit in inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* — 2000. — Vol. 8. — P. 147-153.
  6. Kim Y.I., Kim W.H. Inflammatory fibroid polyps of gastrointestinal tract. Evolution of histologic patterns // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1988. — Vol. 89. — P. 721-727.
  7. Lasota J., Wang Z.F., Sobin L.H., Miettinen M. Gain-of-function PDGFRA mutations, earlier reported in gastrointestinal stromal tumors, are common in small intestinal inflammatory fibroid polyps. A study of 60 cases // *Mod. Pathol.* — 2009. — Vol. 22. — P. 1049-1056.
  8. Liu T., Lin M., Montgomery E.A., Singhi A.D. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. spectrum of clinical, morphologic, and immunohistochemistry features // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2013. — Vol. 37. — № 4. — P. 586-592.
  9. Makhlof H.R., Sobin L.H. Inflammatory myofibroblastic tumors (inflammatory pseudotumors) of the gastrointestinal tract: how closely are they related to inflammatory fibroid polyps? // *Hum. Pathol.* — 2002. — Vol. 33. — № 3. — P. 307-315.
  10. Mohamud S.O., Motorwala S.A., Daniel AM R., Tworek J.A., Shehab T.M. Giant ileal inflammatory fibroid polyp causing small bowel obstruction: a case report and review of the literature // *Cases Journa.* — 2008. — Vol. 1. — P. 341.
  11. Mucientes P., Mucientes F., Klaassen R. Inflammatory fibroid polyp associated with early gastric carcinoma: a case report // *Annals of Diagnostic Pathology*. — 2012. — Vol. 16. — P. 148-151.
  12. Schildhaus H.U., Cavar T., Binot E., Büttner R., Wardelmann E., Merkelbach-Bruse S. Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene // *J. Pathol.* — 2008. — Vol. 216. — № 2. — P. 176-182.
  13. Vaněk J. Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration // *Am. J. Pathol.* — 1949. — Vol. 25. — P. 397-411.
  14. Zinkiewicz K., Zgodziński W., Dąbrowski A., Szumilo J., Ąwik G. Recurrent inflammatory fibroid polyp of cardia: A case report // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10. — № 5. — P. 767-768.

Поступила в редакцию 02.10.2017 г.

*A.S. Konstantinov, K.V. Shelekhova*

**Inflammatory fibroid polyps: clinical-morphological review of rare nosology**

St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology),  
St. Petersburg Medical-Social Institute  
St. Petersburg

Inflammatory fibroid polyp (Vaněk's tumor) is a very rare neoplasm remaining diagnostically challenging for clinicians and pathologists. Here we discuss clinical and morphological aspects of this process at gastrointestinal tract, based on own observations and in comparison with literature. Touch on a topic of molecular pathogenesis and evolution of views on taxonomy of these lesions. Particular part spared on differential diagnosis with clinically-morphologically mimicking entities arising throughout the gastrointestinal tract.

Key word: inflammatory fibroid polyp, Vaněk's tumor