

ИЗУЧЕНИЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ: ОТ ИММУНОГИСТОХИМИИ ДО МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ. ПРАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

А.Л. Бош¹, С.Н. Фос¹, И. Мачадо¹, Х.А. Лопес Герреро²

¹ Кафедра патологии медицинского факультета университета, г. Валенсия, Испания

² Лаборатория молекулярной биологии института онкологии, г. Валенсия, Испания

Ключевые слова: иммуногистохимия, саркомы мягких тканей, типы сарком, цитогенетика

БЛАГОДАРНОСТИ. Настоящее исследование проводилось при поддержке и в рамках проектов PROTHETS (Prognosis and Therapeutic Targets in the Ewing Family of Tumors — прогнозирование и терапевтические мишени при опухолях Юинга; контракт № 503036) и EuroBoNeT (European Network to Promote Research into Uncommon Cancers in Adults and Children): Pathology, Biology and Genetics of Bone Tumors — Европейская сеть в поддержку исследований редких видов опухолей у взрослых и детей: патологические, биологические и генетические аспекты опухолей кости; контракт № 018814) 6-й рамочной исследовательской программы Евросоюза.

Клинико-патологическая классификация сарком в целом и сарком мягких тканей в частности постоянно усложняется не только благодаря выявлению в последние годы возрастающего количества новых видов опухолей, но и вследствие того, что большинство этих новообразований имеет общую мезенхимальную природу. Эти опухоли могут иметь различный фенотип с многочисленными гистологическими разновидностями и совпадающими признаками, что затрудняет их идентификацию. Поэтому в дополнение к любому гистологическому исследованию нужно проводить иммуногистохимический анализ и электронно-микроскопическое исследование, а также использовать новые вспомогательные методики, такие как цитогенетический анализ и в особенности молекулярно-биологические исследования. Таким образом, в настоящее время для получения ясной картины определенной саркомы и прогнозирования ее исхода необходимо сочетать характеристику клинической стадии, гистологической степени злокачественности, гистологической разновидности опухоли и иммуногистохимическую характеристику.

Кроме того, с позиции цитогенетики и молекулярной биологии выделяют две очевидно различные подгруппы сарком: к первой группе относится небольшое число сарком, характеризующихся специфическими хромосомными и генетическими транслокациями; вторая группа представлена более значительным количеством новообразований, возникающих вследствие комплексных перестроек кариотипа и многочисленных генетических отклонений. Хотя среди этих генетических перестроек лишь немногие имеют дополнительное значение для прогнозирования исхода заболевания, информация о них позволяет построить более точную классификацию, дополнить обычные гистологические исследования и одновременно создать новые возможности для таргетной терапии.

В настоящем обзоре данных о саркомах мягких тканей представлены последние открытия в этих областях, а также рассматриваются клинические стадии, гистопатологические, иммуногистохимические и молекулярно-биологические характеристики основных типов опухолей мягких тканей по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

1. Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — это неоднородная группа новообразований, которые поражают не только мягкие ткани, но и солидные органы и часто имеют схожий гистологический фенотип, что затрудняет постановку правильного диагноза, необходимого как для определения терапевтического подхода, так и для прогнозирования клинического исхода. Морфологическая классификация сарком мягких тканей, основанная только на окрашива-

нии гематоксилин-эозином, имеет ограниченную прогностическую ценность и в большинстве случаев требует применения вспомогательных методов исследования. За последние годы было предложено несколько новых подходов. К настоящему моменту подтверждена важность иммуногистохимии (ИГХ) для гистопатологической диагностики большого количества раковых заболеваний. С момента внедрения ИГХ в начале 1980-х гг. этот метод рассматривался главным образом как вспомогательный метод диагностики СМТ. ИГХ имеет значение для классификации этих опухолей, определения степени их злокачественности, раскрытия механизмов патогенеза и, в меньшей степени, прогнозирования течения заболевания. Тем не менее ИГХ все же

Адрес для корреспонденции

А. Лломбарт Бош
E-mail: antonio.llobart@uv.es

следует рассматривать как вспомогательный метод, который не может заменить плановое исследование методом оптической микроскопии срезов, окрашенных гематоксилин-эозином [1–5].

Кроме того, для исследования сарком большое значение приобрели цитогенетика и молекулярная цитогенетика, дающие инновационную информацию о биологии и гистогенезе опухолей. Эти новые подходы расширяют возможности стандартных гистологических, иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов исследования, применявшихся до настоящего времени. Благодаря этим современным технологическим методам появилась возможность идентифицировать и охарактеризовать некоторые новейшие экспрессии или структурные изменения генов, специфичные для конкретных новообразований. Также был описан ряд характерных для сарком генетических транслокаций, делеций и амплификаций, что позволяет лучше понимать природу возникновения опухоли, ее гистологию и клинический исход [1–5].

Эта новая информация прогрессивно интегрируется в плановые диагностические процедуры, и новые классификации опухолей неизвестного гистогенеза были адаптированы соответственно данным вышеуказанных методов исследования.

Более того, генетические изменения учитываются при разработке новых терапевтических стратегий, основанных на открытии специфических химерных белков, активированных онкогенов, злокачественных новообразований, связанных с факторами роста, или повышенной экспрессии гена суицида. Это касается также ряда генов, участвующих в переносе сигналов на участках, контроль которых возможен с помощью таргетной терапии, как в случае с аберрантным путем, активируемым тирозинкиназой, при некоторых сарcomaх желудочно-кишечного тракта [6]. В настоящем обзоре рассматривается ряд сарком и пограничных злокачественных новообразований мягких тканей, морфологические данные о которых дополняются результатами исследований по новейшим методам, таким как цитогенетика и молекулярная биология [7].

2. Патологические механизмы СМТ: общие замечания

Одним из главных вопросов в патологии опухолей является гистологическая классификация СМТ по степени злокачественности. Было предложено несколько систем классификации, однако единого мнения на их счет до сих пор не существует [8]. Наиболее известны две системы классификации СМТ, одна из которых была разработана Национальным институтом рака (NCI — National Cancer Institute), другая была предложена Французской федерацией онкологических центров по лечению сарком (FNCLCC — French Federation of Cancer Centers

Sarcoma Group). В обеих системах оцениваются три главных параметра: дифференциация клеток, протяженность некроза по результатам микроскопии и количество митозов (число митозов на 10 последовательных, выбранных случайным образом участках, рассмотренных под микроскопом с 400-кратным увеличением, эквивалентным 0,1734 мм). Кроме того, при исследовании некоторых видов опухолей также учитывается клеточный плеоморфизм и насыщенность клетками. Некоторые саркомы, такие как саркомы Юинга/примитивные нейроэктодермальные опухоли, синовиальные саркомы и рабдоидные опухоли, считаются опухолями высокой степени злокачественности, независимо от вышеуказанных параметров (более подробно об этих системах классификации см. в работах Коста и соавт., 1984, и Гийу и соавт., 1997) [9, 10].

Американский объединенный комитет по изучению рака (AJCC — American Joint Committee on Cancer), а также ВОЗ с классификацией TNM (tumor-node-metastasis — размер опухоли, поражение лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов) для стадирования опухолей костей и мягких тканей рассматривают классификацию из 4 степеней, которые можно сократить до двух — высокая и низкая степень злокачественности. GX — степень дифференциации опухоли не может быть определена; G1 — хорошо дифференцированная опухоль; G2 — умеренно дифференцированная опухоль; G3 — плохо дифференцированная опухоль; G4 — плохо дифференцированная или недифференцированная опухоль. Перевод любой системы из 3 классов (такой как система Французской федерации онкологических центров по лечению сарком) в систему из 4 классов (системы стадирования, разработанные Американским объединенным комитетом по изучению рака или Международным противораковым союзом) должен осуществляться следующим образом: степень 1 соответствует G1; степень 2 соответствует G2; степень 3 соответствует G3 и G4. Это означает, что степень 2 по классификации Национального института рака и Французской федерации онкологических центров по лечению сарком считается «высокой степенью злокачественности» в целях TNM-стадирования.

Что касается стадирования опухолей, то протоколы рекомендуют использовать систему стадирования по размерам опухоли, поражению лимфатических узлов и наличию отдаленных метастазов (систему TNM-стадирования), разработанную Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC) и Международным противораковым союзом (UICC — Union Internationale Contre le Cancer). В случае с сарcomaми мягких тканей система AJCC/UICC делит саркомы высокой степени злокачественности на 2 отдельные стадии (II и III стадии) на основании комбинации таких

параметров, как размер опухоли менее или более 5,0 см и глубина инвазии опухоли. По системе стадирования, разработанной Обществом по изучению рака костно-мышечной системы (MSTS — Musculoskeletal Tumor Society), все саркомы мягких тканей низкой степени злокачественности считаются опухолями I стадии, а все саркомы мягких тканей высокой степени злокачественности считаются опухолями II стадии, независимо от их размера и глубины инвазии.

Тем не менее в этих классификациях остаются открытыми несколько вопросов, например, определение статуса границ опухоли. В рекомендациях Ассоциации специалистов в области анатомической и хирургической патологии (1998 г.) предпочтение отдается измерению расстояния от опухоли до обозначенной границы, однако этот показатель не учитывается в номенклатуре. Он может использоваться для обозначения границ (краевое иссечение или широкое иссечение), однако в основе его лежит не количественное измерение ткани, окружающей опухоль (менее или более 2,0 см), как предполагается в протоколе, а скорее качественная оценка ткани вблизи границы опухоли.

Как упоминалось выше, цитогенетика и молекулярная генетика приобрели большое значение для исследования СМТ, предоставляя данные о биологии и гистогенезе этих опухолей. Эти новые подходы расширяют возможности стандартных гистологических, иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов исследования, применявшихся до настоящего времени.

СМТ делятся главным образом на две группы по признаку комплексности генетических изменений [11]. К первой группе относятся саркомы со специфическими генетическими изменениями и простыми кариотипами, характеризующимися специфическими транслокациями или точечными мутациями, наличие которых предполагает начало процесса онкогенеза и является важной мишенью для молекулярной диагностики. Эта группа включает в себя 25% сарком, чаще встречающихся у детей и подростков и состоящих из одинаковых мелких агрессивных клеток [11]. Во вторую группу входят преимущественно плеоморфные саркомы, для которых характерны сложные кариотипы без специфических генетических изменений. К этой группе относятся оставшиеся 2/3 всех СМТ, которые чаще развиваются у взрослых [11].

При СМТ выделяется пять основных типов приобретенных мутаций. *Делеция* — это любая потеря генетического материала меньше размера хромосомы. Делеция может происходить с плечом хромосомы, геном или несколькими нуклеотидами. *Амплификация* — это наличие нескольких копий одного гена, структура которого в остальном отношении

нормальна и ведет к повышенной экспрессии гена. *Транслокация* — это обмен генетического материала между двумя негомолотичными хромосомами. *Инверсия* — это результат двух разрывов хромосомы с последующей вставкой внутреннего участка, развернутого на 180°. *Точечная мутация* — это тип мутации, при котором одно основание в молекуле ДНК заменяется другим.

С помощью молекулярно-генетических исследований СМТ были выявлены отличительные молекулярные признаки опухолей от точечных мутаций до хромосомных транслокаций. Информация, полученная в результате этих исследований, была применена к диагностическим, прогностическим и терапевтическим аспектам ведения онкологических больных [11].

Представленный ниже обзор не претендует на звание исчерпывающего и не покрывает все 100 видов опухолей мягких тканей, среди которых выделяются доброкачественные, полужлокачественные, псевдозлокачественные саркомы, саркомы промежуточной формы и саркомы высокой степени злокачественности. Лицам, заинтересованным в углубленном исследовании этого сложного, но интересного аспекта патологии, можно порекомендовать ряд книг и последних обзоров [8, 9, 11–30]. По сути, далее пойдет речь только о наиболее распространенных злокачественных опухолях, в классификацию которых новые технологии внесли значительный вклад.

3. Анализ СМТ на основании их гистологической конфигурации

3.1. Фибропластические и миофибропластические опухоли (опухоли, состоящие главным образом из веретенообразных клеток)

Иммуногистохимия имеет большое значение для метода окраски гематоксилин-эозином в диагностике веретенноклеточных новообразований. Мы рассматриваем некоторые из них, учитывая то, что в настоящее время к ним относятся новообразования с очень разнообразным гистогенезом. Более того, некоторые из этих опухолей, такие как лейомиосаркома или веретенноклеточная липома, принадлежат к другим гистогенетическим категориям опухолей. Степень злокачественности многих из этих опухолей определяется не только на основании гистологии, а требует применения других, вспомогательных методов исследования для уточнения диагноза. Также нужно учесть, что многие веретенноклеточные опухоли имеют агрессивный гистологический тип, однако демонстрируют доброкачественное клиническое поведение, как, например, так называемые псевдосаркомы и другие пограничные опухоли [20, 25, 31–34].

Врожденная фибросаркома встречается у детей преимущественно на первом году жизни и во многих

случаях выявляется уже при рождении. Эта опухоль растет по типичному для саркомы сценарию и напоминает фибросаркому у взрослых (рис. 1J). Пролiferация веретенообразных клеток может быть связана с очагами миксоидной ткани или с мелкими круглыми клетками, подобными клеткам гемангиоперицитомы. При этом может наблюдаться очаговая или диффузная воспалительная инфильтрация. Дифференциальная диагностика основывается на положительной ИГХ-реакции на виментин (рис. 1L) и *NTRK3* (ген рецептора нейротрофина-3, *trkC*); до 30% опухолей дают положительную реакцию на актин и в некоторых случаях десмин, что свидетельствует о миофибробластной дифференциации [4, 8, 20, 25, 35].

Помимо иммуногистохимических признаков врожденная фибросаркома характеризуется специфич-

еской хромосомной перестройкой *t(12;15)(p13;q25)*, которая ведет к слиянию генов *ETV6-NTRK3*. Такое слияние генов легко обнаруживается в свежемороженном или залитом парафином материале главным образом с помощью обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Эта процедура важна для дифференциальной диагностики, чтобы отличить заболевание от других новообразований, таких как фибросаркома взрослых или другие доброкачественные опухоли, построенные из клеток фибробластного типа и встречающиеся в этой же возрастной группе, включая инфантильный фиброматоз и миофиброматоз [4, 8, 20, 25, 35].

Диагноз **фибросаркома взрослых** ставится гораздо реже благодаря классификации большого количества новых видов опухолей, содержащих

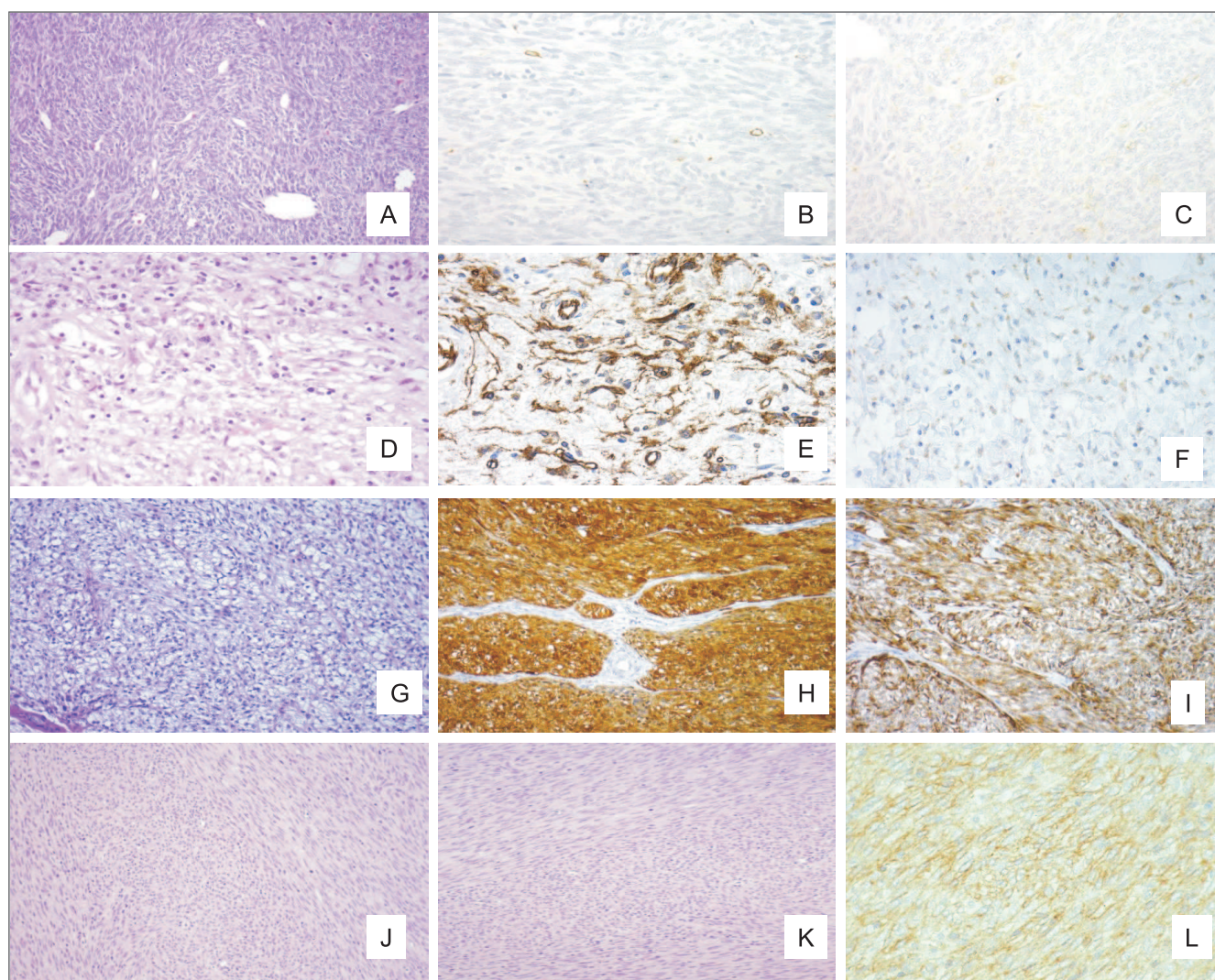


Рис. 1. А. Монофазная синовиальная саркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; В. Монофазная синовиальная саркома (СК+), увеличение в 40 раз; С. Монофазная синовиальная саркома (EMA+), увеличение в 40 раз; D. Миофибробластная саркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; E. Миофибробластная саркома (SMA+++), увеличение в 40 раз; F. Миофибробластная саркома (ALK++), увеличение в 40 раз; G. Светлоклеточная саркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; H. Светлоклеточная саркома (S100+++), увеличение в 40 раз; I. Светлоклеточная саркома (HMB-45+++), увеличение в 40 раз; J. Врожденная фибросаркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; K. Фибросаркома взрослых, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; L. Врожденная фибросаркома (виментин+++), увеличение в 40 раз

фибробласты и миофибробласты и обладающих специфическими иммуногистохимическими характеристиками и определенным клиническим поведением. В связи с этим во многих случаях диагноз ставится методом исключения, на основании микроскопического исследования срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, и недостатка экспрессии других маркеров, кроме виментина. Под микроскопом видны веретенообразные клетки, расположенные в виде типичной «елочки» или плетения (рис. 1К). Эти клетки имеют продолговатые темные окрашивающие ядра и скудную цитоплазму. Фибросаркомы более высокой степени злокачественности могут имитировать злокачественную фиброзную гистиоцитому, демонстрируя многоядерные гигантские клетки. Митозы обычно наблюдаются в большом количестве, и повышенная экспрессия Ki67 ассоциируется с более высокой степенью злокачественности. Фибросаркомы низкой степени злокачественности необходимо отличать от псевдокарциноматозного узелкового фасцита или поверхностного фиброматоза [8, 13, 15, 20].

Редкой разновидностью фибросаркомы является **склерозирующая эпителиоидная фибросаркома**, которую описали Мейс-Киндблом и Киндблом. Она состоит из эпителиоидных клеток, расположенных солидными островками в виде гнезд или розеток и смешанных с фибросаркоматозными веретенообразными клетками; кроме того, островки клеток отделены друг от друга обширным склерозом. Они могут располагаться по модели перицитомы, иногда с миксоидным компонентом [36]. Единственной регулярно выявляемой положительной реакцией является реакция на виментин, тогда как редкие эпителиальные маркеры могут указывать на присутствие эпителиоидных клеток.

Эти опухоли имеют тенденцию к местному рецидивированию и образуют отдаленные метастазы у 50% пациентов.

Исключением является так называемая **выбухающая дерматофибросаркома**, развивающаяся в глубоком слое дермы и имеющая веретеноклеточную конфигурацию. Эта опухоль имеет постоянный иммунофенотип с положительной реакцией на виментин и CD34, подобно доброкачественной мезотелиоме.

Цитогенетические исследования выявили в клетках выбухающей дерматофибросаркомы специфические аномалии, такие как реципрокальная транслокация хромосом 17 и 22, t(17;22), и добавочные кольцевые хромосомы, состоящие из рассеянных последовательностей нуклеотидов дисков хромосом 17(17q22) и 22(22q12). В результате этих перестроек происходит слияние генов *б-1 цепи коллагена I типа (COL1A1)* и *в-цепи тромбоцитарного фактора роста (PDGFB, c-sis)* клеточный прото-онкоген вируса саркомы обезьян). Промотор коллагена стиму-

лирует образование химерного белка генов *COL1A1* и *PDGFB*. Химерный белок затем превращается в функциональный белок гена *PDGFB* с последующим взаимодействием с рецептором тромбоцитарного фактора роста на поверхности клеток выбухающей дерматофибросаркомы. Активация тирозинкиназы рецептора тромбоцитарного фактора роста инициирует пролиферацию клеток выбухающей дерматофибросаркомы [37]. Было показано, что эта генетическая аномалия присутствует при всех подвидах выбухающей дерматофибросаркомы [38] и что ее идентификация также имеет терапевтические последствия, главным образом при применении иматиниба в неоадьювантном режиме в неоперабельных случаях [23].

С другой стороны, веретенкоклеточная разновидность **гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО)** диагностируется на основании экспрессии гена *c-kit (CD 117)* или *PDGFRa, CD 34* и *DOG1* [6, 39]. Несмотря на кликопатологические различия, генетически ГИСО характеризуются мутациями гена *KIT* или *б-цепи* тромбоцитарного фактора роста (*PDGFRa*), поэтому они нечувствительны к иматинибу мезилату — ингибитору тирозинкиназы *KIT* и *PDGFRa*. Существуют первичные мутации генов *KIT* или *PDGFRa*, связанные с патогенезом ГИСО, и вторичные мутации, выявляемые во время лечения иматинибом и вызывающие развитие лекарственной резистентности. Наиболее распространены мутации гена *KIT* в 11-м экзоне, при этом локализованные в желудке ГИСО с делециями в 11-м экзоне более агрессивны, чем опухоли с миссенс-мутацией. Тип мутации генов *KIT* или *PDGFRa* является информативным показателем для прогнозирования ответа на лечение. Так, пациенты с мутацией в 11-м экзоне хорошо отвечают на терапию иматинибом, тогда как пациенты с менее распространенной *Ala502_Tyr503dup* мутацией гена *KIT* в 9-м экзоне, наблюдающейся преимущественно при локализованных в кишечнике ГИСО, менее чувствительны к иматинибу. Замена *Asp842Val* в 18-м экзоне является наиболее распространенной мутацией гена *PDGFRa*, и ГИСО с такими мутациями резистентны к иматинибу. Мутации гена *PDGFRa* связаны с локализованными в желудке ГИСО, имеющими эпителиоидную морфологию и менее злокачественное течение. Вторичные мутации гена *KIT* затрагивают главным образом экзоны 13–17, которые, в свою очередь, более чувствительны к другому ингибитору тирозинкиназы — сунитинибу. ГИСО представляют собой хороший пример того, насколько важно генотипирование для диагностики и оценки чувствительности к ингибиторам тирозинкиназы. Подробный обзор информации по этому вопросу представлен в следующей работе [6].

Воспалительные псевдоопухоли или воспалительные миофибробластные опухоли (ВМО) (плазмноклеточная гранулема и воспалительная фибросаркома) характеризуются пролиферацией фибробластов и миофибробластов веретеноклеточной конфигурации с обильным воспалительным инфильтратом, состоящим преимущественно из клеток плазмы и лимфоцитов (рис. 1D). Веретенообразные клетки ВМО также окрашиваются виментином, HNF35 и SMA [13, 15, 20, 31–33] (рис. 1E). Менее постоянна положительная реакция на десмин (50% случаев) и эпителиальные маркеры AE1/AE3 и CAM 5.2 (примерно 1/3 случаев) [13, 15, 20, 31–33]. Кроме того, наблюдается выраженная положительная реакция на CD45 и CD68 в присутствии лимфоцитов и гистиоцитов.

Неопластическая природа ВМО подтверждена выявлением повторяющихся клональных aberrаций в хромосоме 2p23, подобных выявляемым при анапластической крупноклеточной лимфоме. Примерно в 50% случаев при опухолях выявляется мутация гена *ALK*, вследствие чего наблюдается положительное иммунное окрашивание для *ALK-1* (рис. 1F) или p80 [13, 15, 20, 31–34]. При ВМО обычно наблюдается цитоплазматическое окрашивание, тогда как при анапластической крупноклеточной лимфоме оно может быть как ядерным, так и цитоплазматическим.

Однако окрашивание при выявлении гена *ALK* в веретеноклеточных опухолях не является специфичным только для ВМО. Оно было также описано при злокачественных опухолях оболочек периферических нервов, лейомиосаркоме и рабдомиосаркоме (РМС) [34].

Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН) развивается из шванновских клеток или имеющих нейрофибром и демонстрирует прочную взаимосвязь с нейрофиброматозом I типа. Эти опухоли гистологически разнообразны (рис. 3G, 3H) и могут содержать злокачественные участки неоднородной дифференциации мезенхимальных клеток. Диагностика этих опухолей должна осуществляться на основании положительной реакции на S100 (50–70% случаев) (рис. 3I) и другие низкоспецифичные маркеры, такие как HNK-1 или PGP 9.5, выявляемые также при других веретеноклеточных СМТ. Тем не менее при некоторых плохо дифференцированных ЗООПН результаты иммуногистохимического исследования могут быть неубедительными. При этом могут присутствовать ЕМА и CD34, окрашивающие периневральные клетки (положительная реакция на ЕМА) и эндоневральные фибробласты (положительная реакция на CD34). Кроме того, положительная реакция на ЕМА чрезмерно выражена при эпителиоидных или железистых ЗООПН. Это обстоятельство затрудняет их дифференциальную диагностику относительно синовиальной саркомы, при которой также иног-

да наблюдается положительная реакция на белок S-100. При ЗООПН с рабдомиосаркоматозной дифференциацией, известной также как злокачественная тритон-опухоль (рис. 7A, 7B), прогноз хуже, чем при классической ЗООПН, и для постановки правильного диагноза необходимо изучение истории болезни и знания, касающиеся самого диагноза [40]. Гетерогенный компонент, такой как рабдобласты, экспрессирует десмин (рис. 7C) и актин или другие маркеры мышечных клеток [4, 8, 20, 41].

Мелкоклеточный вариант ЗООПН, подобный саркоме Юинга, отличается от истинной периферической нейроэктодермальной опухоли (ПНЭО) благодаря отсутствию экспрессии DC99, CD57 и нейрофиламентов. Реакция на белок FLI1 также отрицательная. Молекулярные слияния генов *EWS/FLI1* не выявляются. Злокачественные периневральные опухоли встречаются чрезвычайно редко, но демонстрируют положительную реакцию на антиген эпителиальных мембран ЕМА и клаудин-1 [4, 8, 20, 41].

Миофибросаркома низкой степени злокачественности (МНСЗ) представляет собой редкий вид опухоли мягких тканей, часто локализующийся в области головы и шеи. МНСЗ могут быть похожими на целый ряд доброкачественных опухолей и опухолей низкой степени злокачественности, вследствие чего диагноз может быть поставлен неверно. По гистологическим характеристикам эти опухоли находятся между обыкновенной фибросаркомой и лейомиосаркомой, имеют пучки веретенообразных, звездчатых или набухших клеток, веретеновидные зубчатые везикулярные ядра и бледную эозинофильную цитоплазму. Митотическая активность варьирует от 1 до 15 митозов на 10 микроскопических полей зрения.

С точки зрения иммуногистохимии, опухолевые клетки активно экспрессируют виментин, а также гладкомышечный актин, специфический мышечный актин, калпонин и фибронектин, тогда как реакция на h-калдесмон отрицательная. Наблюдается низкий уровень экспрессии десмина и отрицательная реакция на *ALK*.

Дифференциальная диагностика проводится в сравнении с воспалительной миофибробластной опухолью, которая имеет похожие гистологические характеристики, но не обладает способностью экспрессировать белок (40% случаев) [20, 33].

Синовиальная саркома (СС) — это новообразование неизвестного происхождения, обязанное своим названием сходству с мезотелием, покрывающим синовиальные оболочки. Однако в настоящее время общеизвестно, что этот вид опухоли может встречаться за пределами суставов и мягких тканей, даже в солидных органах, таких как почки, легкие или сердце. Гистологически выявляется не менее трех разновидностей СС: бифазные, монофазные (рис. 1A) и недиф-

ференцированные. Железистый компонент может быть очень обильным и в некоторых случаях имитировать метастатическую аденокарциному (рис. 5D, 5E), однако он обычно присутствует в меньшем количестве, чем мезенхимальный компонент, содержащий веретенообразные и эпителиоидные клетки. Могут присутствовать участки склероза, микрокальцификации и гетеротопной оссификации. Положительная реакция на виментин в веретеноклеточном компоненте очень ярко выражена, и при наличии экспрессии ЕМА (рис. 1С), цитокератина (рис. 1В), Cam5.2 (также локализованного в небольших группах эпителиоидных клеток) и цитоплазматической окраски CD99 можно распознать эпителиальную дифференциацию. Были также предложены другие маркеры, среди которых Е-кадгерин, в-катенин, Bcl-2, EGFR и SALL-2 [42–44].

Экспрессия генного продукта с-MET и фактора роста гепатоцитов/рассеивающего фактора (ФРГ/РФ) наблюдается в бифазных СС с большей интенсивностью в солидном эпителиальном или эпителиоидном компоненте. Также связана с эпителиальной дифференциацией экспрессия CD44 и его изоформ (CD44v3-v10). В некоторых случаях наблюдается очаговое ядерное окрашивание на белок S-100, как при ЗООПН [43, 44]. Эпителиальные мезенхимальные маркеры транзиции были недавно проанализированы в публикации, изданной нашей группой и освещающей вопрос экспрессии Е-кадгерина и ассоциированных молекул, таких как пути активации транскрипционных факторов Snail, Slug, дисадгерин, компонентов факторов Wnt/wingless и PI3K/АКТ в бифазных и монофазных синовиальных саркомах. При монофазных фиброзных синовиальных саркомах повышенная экспрессия активации Wnt сигнального пути факторами Snail, Slug и дисадгерин значительно коррелировала с инактивированной экспрессией Е-кадгерина. Напротив, сохранившаяся в железином компоненте бифазных синовиальных сарком экспрессия Е-кадгерина была связана со значительной пониженной экспрессией факторов Snail и дисадгерин. Более того, активация Wnt и PI3K/АКТ не была связана с инактивацией бифазных синовиальных сарком Е-кадгерином. В нашем исследовании повышенная экспрессия факторов Snail, Slug и дисадгерин и активация сигнальных путей Wnt (аберрантная ядерная аккумуляция в-катенина и экспрессия GSK3 β /pGSK3 β) и PI3K/АКТ, связанная с инактивированной экспрессией Е-кадгерина в веретенообразных клетках монофазных фиброзных синовиальных сарком, подтверждает тот факт, что эта разновидность синовиальных сарком, возможно, развивается посредством неопластической эпителиально-мезенхимальной транзиции.

В недифференцированных мелкоклеточных СС экспрессируются те же маркеры, что и при сарко-

мах Юинга/примитивных нейроэктодермальных опухолях. Более значительное количество клеток, окрашивающихся на ЕМА или цитокератин, облегчают дифференциальную диагностику, однако для окончательной идентификации опухолей необходимо использование вспомогательных методов.

Большинство синовиальных сарком характеризуются аномалией t(X;18)(p11.2;q11.2), в результате которой происходит слияние между геном *SS18(SYT)* в 18-й хромосоме и одним из генов *SSX* в X-хромосоме с появлением химерных генов *SS18-SSX1*, *SS18-SSX2* или *SS18-SSX4* [25]. Во многих отчетах высказываются предположения о наличии определенной взаимосвязи между морфологическими подтипами синовиальных сарком и типом химерных генов. В работе Ладаного и соавт. говорится о том, что тип слияния генов при синовиальных саркомах имел прогностическое значение и что при слиянии *SYT-SSX1* опухоли были монофазными или бифазными, тогда как при слиянии *SYT-SSX2* большинство опухолей были монофазными [45]. Однако в более новых исследованиях было установлено, что слияние *SS18-SSX* не проявляет статистически значимой корреляции с гистологическим подтипом опухоли или прогнозом [46, 47].

3.2. Опухоли мышечных клеток

Лейомиосаркомы мягких тканей встречаются преимущественно в забрюшинном пространстве, глубоких слоях кожи и кровеносных сосудах. Компактные пучки сигаровидных продолговатых ядер располагаются в виде плетения с круговым и перичитным распределением. Может отмечаться склероз, миксоидные участки (рис. 2J) или воспалительная реакция. Атипизм и митоз варьируют в зависимости от степени злокачественности опухоли [20]. Иммуногистохимические исследования позволяют отличить эти опухоли от других видов веретеноклеточных новообразований с помощью панели антител, включающих десмин, гладкомышечный актин, мышечный актин и h-калдесмон (рис. 2K, 2L) (рис. 3E, 3F). Мы использовали все вышеупомянутые антитела для дифференциальной диагностики этих опухолей относительно других видов веретеноклеточных опухолей, таких как миофибробластные опухоли мягких тканей, которые часто экспрессируют, хотя и в меньшей степени, некоторые из этих антител. Дифференциальная диагностика имеет большое значение, поскольку лейомиосаркомы более агрессивны, чем миофибросаркомы низкой степени злокачественности. Кроме того, при плохо дифференцированных лейомиосаркомах экспрессия десмина может отсутствовать [48].

В отличие от других СМТ лейомиосаркомы не отличаются специфическими генетическими мутациями и принадлежат к группе сарком, обладающих сложными кариотипами. В результате некоторых

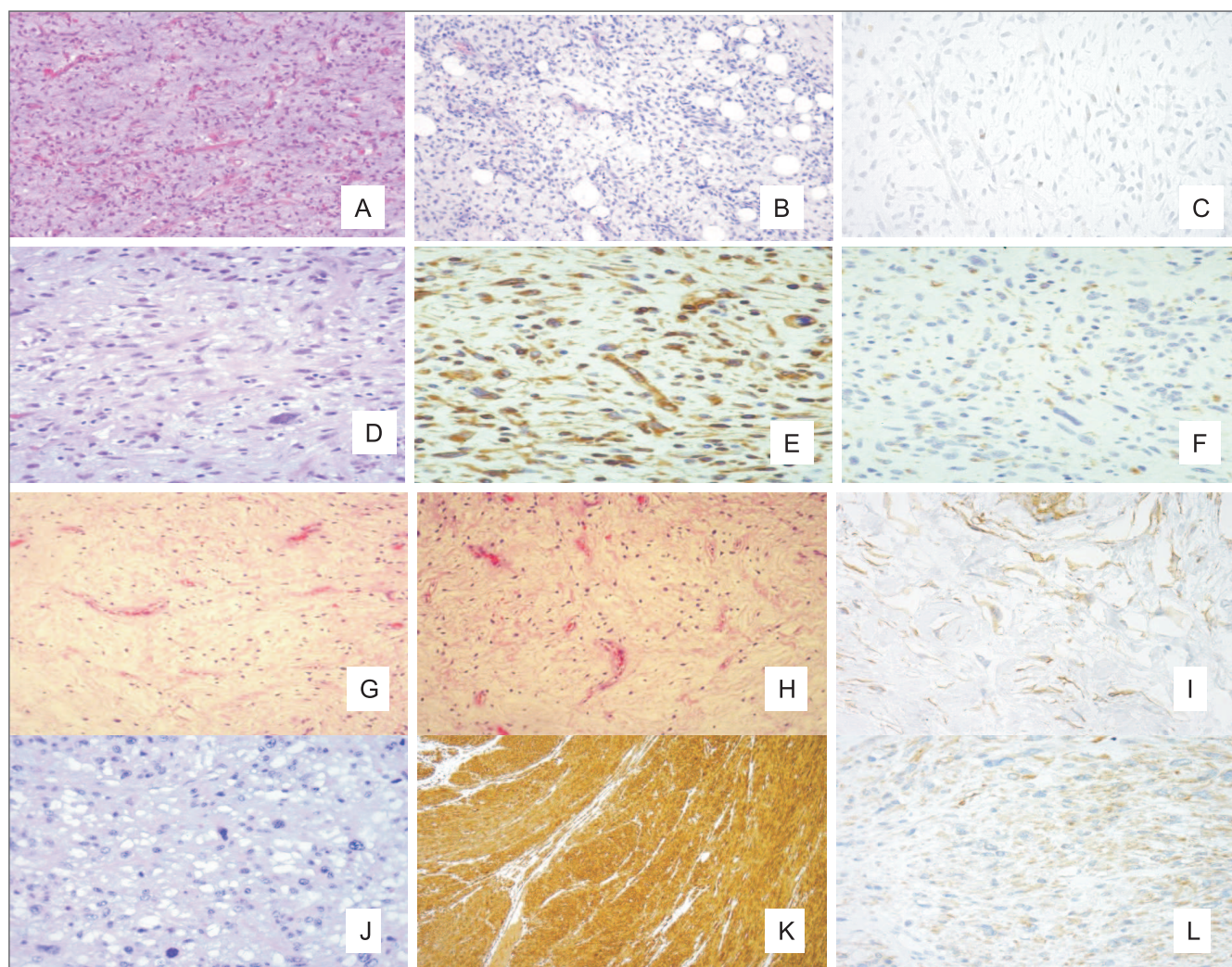


Рис. 2. А. Миксоидная липосаркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; В. Миксоидная липосаркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; С. Миксоидная липосаркома (S100+), увеличение в 40 раз; D. Миксоидная злокачественная фиброзная гистиоцитома высокой степени злокачественности, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; E. Злокачественная фиброзная гистиоцитома (CD68+++), увеличение в 40 раз; F. Злокачественная фиброзная гистиоцитома (CD34+), увеличение в 40 раз; G. Миксоидная злокачественная фиброзная гистиоцитома низкой степени злокачественности, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; H. Миксоидная злокачественная фиброзная гистиоцитома низкой степени злокачественности, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; I. Миксоидная злокачественная фиброзная гистиоцитома (виментин++), увеличение в 40 раз; J. Миксоидная лейомиосаркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; K. Миксоидная лейомиосаркома (SMA+++), увеличение в 40 раз; L. Миксоидная лейомиосаркома (десмин+), увеличение в 40 раз

исследований, основанных на профилях генной экспрессии на биочипах, было установлено, что плеоморфные саркомы, представленные главным образом злокачественными фиброзными гистиоцитомами/недифференцированными плеоморфными саркомками и лейомиосаркомками, характеризовались неоднородными профилями, хотя гены, связанные с гипоксией и задействованные в клеточном цикле, пролиферации, адгезии, перемещении, разложении белка, гомеостазе и иммунном ответе, играют важную роль во всех плеоморфных подтипах (рис. 3D, 3E, 3F) [21].

Рабдомиосаркома является наиболее частым злокачественным новообразованием мягких тканей у детей и подростков и редко встречается у взрослых.

Среди гистологических подтипов выделяются ботриоидный, эмбриональный (рис. 6D), плеоморфный, альвеолярный (обыкновенный и солидный варианты) и веретенноклеточный типы, из которых чаще других встречаются альвеолярный и эмбриональный. Плеоморфный тип чаще встречается у взрослых и похож на злокачественные фиброзные гистиоцитомы. Кроме того, классификация рабдомиосарком, данная в ходе межгруппового исследования, включает так называемые эмбриональные саркомы, под которыми имеются в виду случаи с недостаточным миогенезом, подтвержденным морфологическими или иммуногистохимическими маркерами [8, 11, 13, 20, 49].

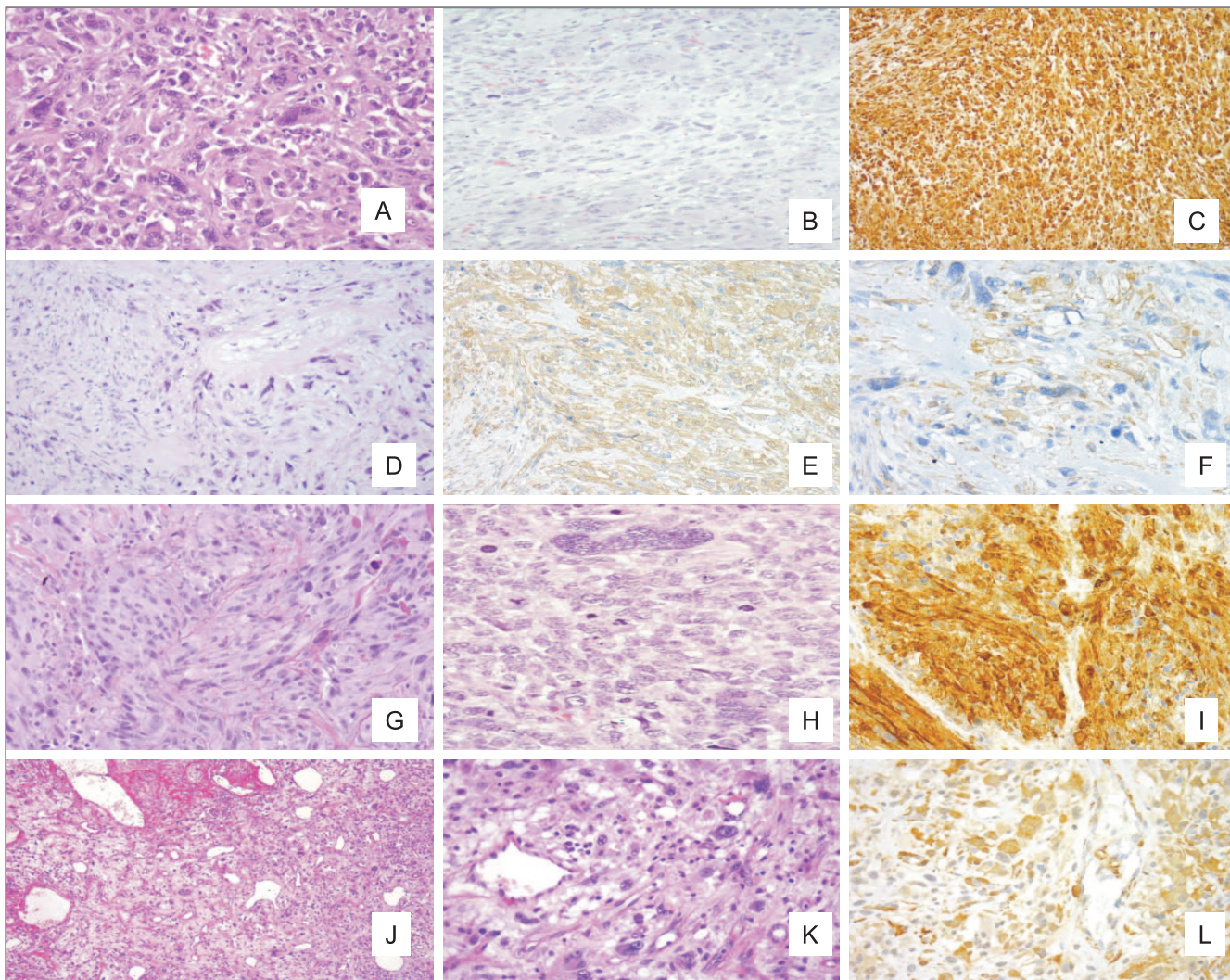


Рис. 3. А. Плеоморфная злокачественная фиброзная гистиоцитома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; В. Плеоморфная злокачественная фиброзная гистиоцитома с гигантскими клетками, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; С. Плеоморфная злокачественная фиброзная гистиоцитома (виментин+++), увеличение в 40 раз; D. Плеоморфная лейомиосаркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; Е. Плеоморфная лейомиосаркома (SMA++), увеличение в 40 раз; F. Плеоморфная лейомиосаркома (h-калдесмон++), увеличение в 40 раз; G. Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва (ЗООПН), окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; Н. ЗООПН с плеоморфными клетками, увеличение в 40 раз; I. ЗООПН (S100+++), увеличение в 40 раз; J. Плеоморфная гиалинизирующая ангиэктатическая опухоль (ПГАО), окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; K. ПГАО, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; L. ПГАО (CD68+++), увеличение в 40 раз

Метод ИГХ очень полезен для классификации этих сарком и позволяет с высокой точностью отличать их от других видов злокачественных новообразований. Наблюдаются положительные реакции на несколько маркеров, в особенности на десмин, специфический гладкомышечный актин человека, саркомерный миозин и некоторые цитоплазматические ненитевидные белки: миоглобин, кретинкиназу-М, дистрофин, титин, быстрый миозин и тропонин. Также присутствуют ядерные белки MyoD1 и миогенин. Положительная реакция на десмин выявляется в 95% случаев рабдомиосарком (рис. 6F), что позволяет считать десмин наиболее полезным антителом. Эмбриональные рабдомиосаркомы экспрессируют

миогенин и MyoD1 (рис. 6E) примерно в 90% случаев. Титин является специфическим маркером веретенноклеточной рабдомиосаркомы. Реакция на остальные антитела, в частности на специфический гладкомышечный актин человека (моноклональное антитело HNF-35), бывает положительной в различном количестве случаев, которое достигает 90% для всех рабдомиосарком [8, 11, 13, 20, 49].

На основании слияния генов *PAX3/FKHR* сделано важное различие между плохо дифференцированными эмбриональными рабдомиосаркомами и солидно-альвеолярными рабдомиосаркомами [22]. Альвеолярные рабдомиосаркомы характеризуются двумя патогномическими транслокация-

ми — $t(2;13)(q35;q14)$ и $t(1;13)(p36;q14)$, выявляемыми в 80% и 15% случаев соответственно, тогда как для эмбриональных рабдомиосарком не характерны многократные структурные хромосомные перестройки [50].

3.3. Опухоли жировой ткани

В диагностике новообразований жировой ткани наиболее полезным инструментом является окрашивание гематоксилин-эозином, тогда как иммуногистохимия и электронная микроскопия играют вспомогательную роль. Жировые клетки демонстрируют ядерную положительную реакцию на белок S100 (рис. 2С), однако этот маркер может потеряться на фоне анапластических адипоцитов,

делая невозможным определение их природы. **Веретенноклеточная липома/плеоморфная липома и веретенноклеточная липосаркома** являются гистологически близкими видами с пересекающимися гистологическими характеристиками. Веретенноклеточный компонент этих опухолей окрашивается на CD34 и белок S100. Окрашивание на CD34 может быть полезным для проведения дифференциальной диагностики относительно других веретенноклеточных липом/липосарком, которые демонстрируют негативную реакцию. Положительная реакция на Ki67 позволяет подтвердить диагноз веретенноклеточной липосаркомы. **Хорошо дифференцированные липосаркомы (ХДЛС)**, с другой стороны, демонстрируют только очагово-положительную реакцию на CD34 в

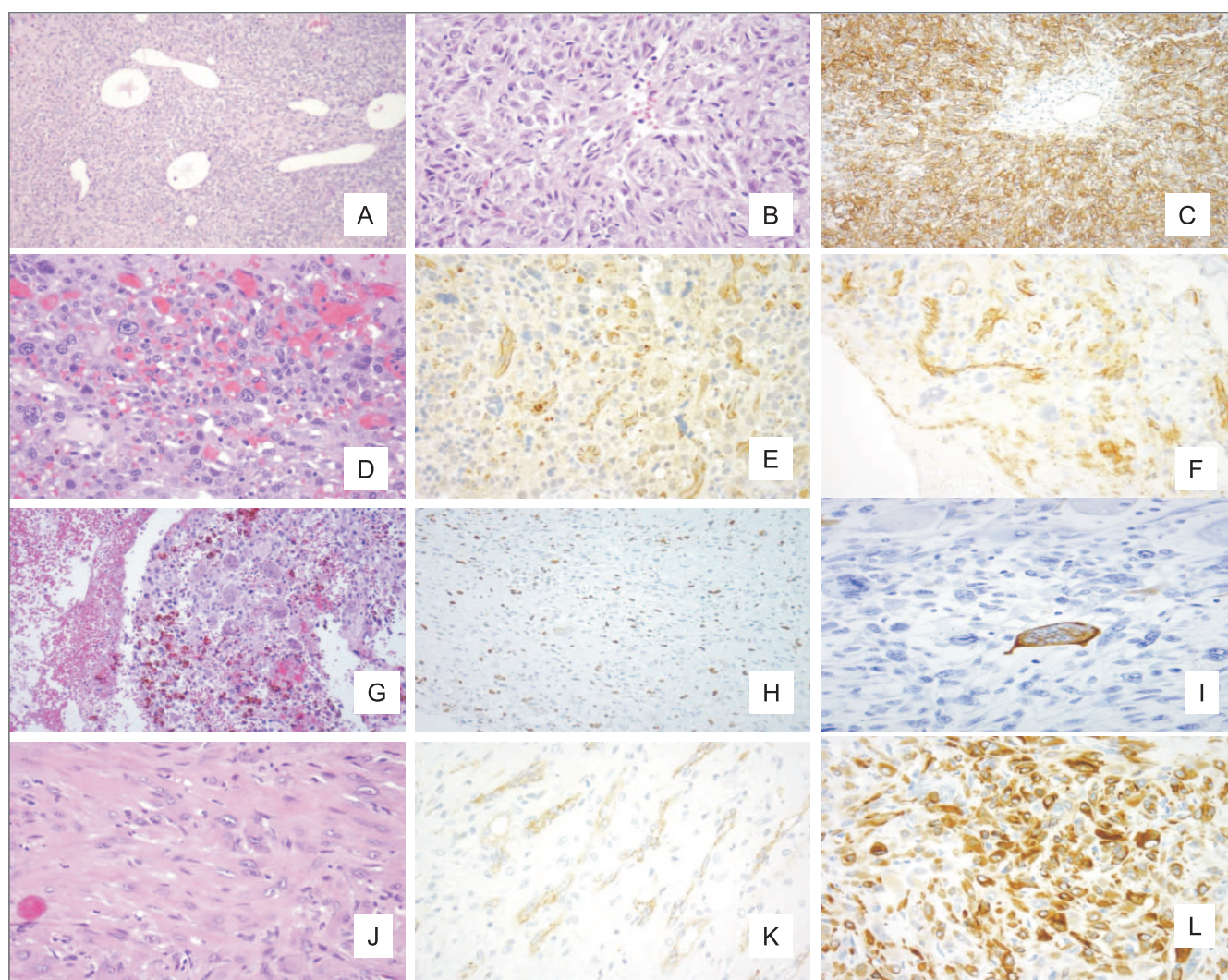


Рис. 4. А. Гемангиоперицитома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; В. Гемангиоперицитома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; С. Гемангиоперицитома (CD34+++), увеличение в 40 раз; D. Ангиосаркома высокой степени злокачественности, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; Е. Ангиосаркома (CD34+++), увеличение в 40 раз; F. Ангиосаркома (VE-кадгерин+++), увеличение в 40 раз; G. Ангиоматозная гистиоцитома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; H. Ангиоматозная гистиоцитома (Ki-67+++), увеличение в 20 раз; I. Ангиоматозная гистиоцитома (CD68+), увеличение в 40 раз; J. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; K. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (CD34+++), увеличение в 20 раз; L. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (CK+++), увеличение в 40 раз

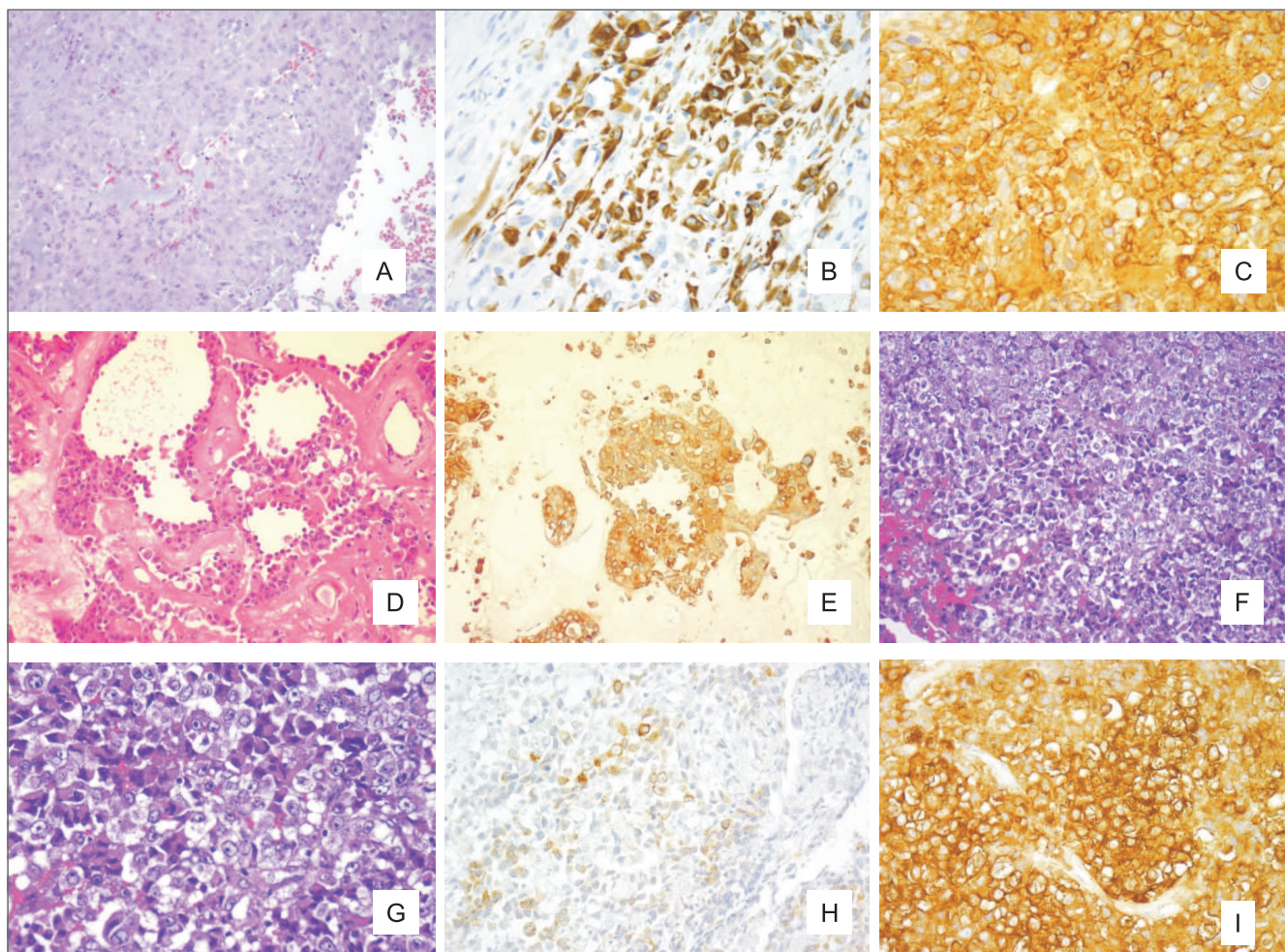


Рис. 5. А. Эпителиоидная саркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; В. Эпителиоидная саркома (СК+++), увеличение в 40 раз; С. Эпителиоидная саркома (SMA+++), увеличение в 40 раз; D. Эпителиоидная синовиальная саркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; E. Эпителиоидная синовиальная саркома (СК+++), увеличение в 40 раз; F. Злокачественная рабдоидная опухоль, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; G. Злокачественная рабдоидная опухоль, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; H. Злокачественная рабдоидная опухоль (СК++), увеличение в 20 раз; I. Злокачественная рабдоидная опухоль (EMA+++), увеличение в 40 раз

веретенообразных клетках, тогда как в незрелых липобластах реакция отрицательная [8, 11–13, 20, 51]. При всех этих опухолях клиническая информация об их расположении является решающим фактором дифференциальной диагностики.

Плеоморфные липосаркомы трудно поддаются гистологической диагностике, в особенности тогда, когда новообразование демонстрирует высокую степень плеоморфности и похоже на плеоморфную саркому (ранее называвшуюся плеоморфной злокачественной фиброзной гистиоцитомой). На фоне крайне плеоморфной многоядерной клеточной опухоли с большим количеством митозов и реактивных воспалительных клеток с гистиоцитами можно увидеть только редкие изолированные атипичные липобласты. В таких опухолях другие маркеры, такие как CD68, десмин и цитокератин, могут обнаруживаться в единичных клетках. Белок S-100 может отсутствовать или присутствовать только в более зрелых липобластах.

Существование ХДЛС, связанных с плеоморфными саркомками с липобластами или другими мезенхимальными анапластическими клетками, такими как гистиоциты, рабдобласты или лейобластные клетки, определяет гистологические характеристики **дедифференцированных липосарком**, характеризующихся наличием резкого перехода от хорошо дифференцированных липосарком к недифференцированным нелипогенным саркомкам (преимущественно подобным злокачественной фиброзной гистиоцитоме). Для дифференциальной диагностики ХДЛС и дедифференцированных липосарком было предложено использовать MDM2 и CDK4. ХДЛС экспрессируют оба маркера, тогда как в доброкачественных липоматозных опухолях, как правило, не экспрессируется ни один из них. Также интересно то, что, когда ХДЛС дифференцируется в липосаркому высокой степени злокачественности, компонент с высокой степенью злокачественности

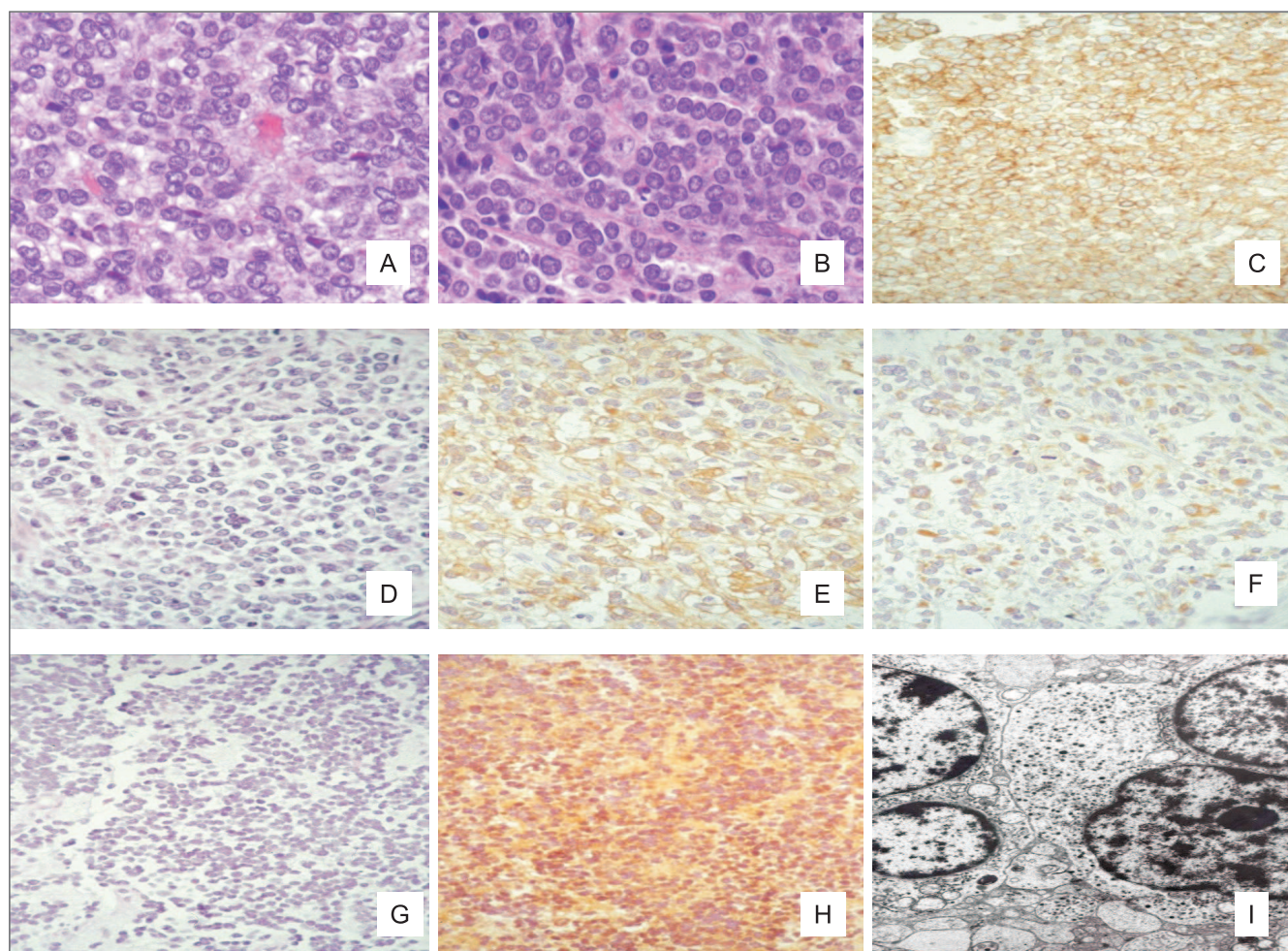


Рис. 6. А. Периферическая нейроэктодермальная опухоль/ПНЭО, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; В. Саркома Юинга, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; С. Саркома Юинга (CD99+++), увеличение в 40 раз; D. Рабдомиосаркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; Е. Рабдомиосаркома (MyoD1+++), увеличение в 40 раз; F. Рабдомиосаркома (десмин+++), увеличение в 20 раз; G. Нейробластома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; H. Нейробластома (NB84+++), увеличение в 20 раз; I. Нейробластома, электронная микроскопия (нейросекреторные гранулы), увеличение в 40 раз

ти обычно сохраняет положительную реакцию на MDM2 и CDK4.

Миксоидные (рис. 2А, 2В) и круглоклеточные липосаркомы демонстрируют слияние генов *FUS-DDIT3(CHOP)*, возникающее в результате аномалии t(12;16)(q13;p11), или слияние генов *EWSR1-DDIT3*, возникающее в результате аномалии t(12;22)(q13;q12) [25]. Считается, что эти слияния генов являются причиной возникновения миксоидных/круглоклеточных липосарком. Однако дедифференцированные и хорошо дифференцированные липосаркомы имеют некоторые общие молекулярно-цитогенетические характеристики, такие как наличие кольцевых или гигантских хромосом, образованных из участка q13-15 12-й хромосомы, а в результате амплификации этого участка происходит амплификация генов MDM2, CDK4, SAS и GLI [14, 52]. Цитогенетически дедифференцированные липосаркомы демонстрируют множественные комплексные хромосомные

перестройки в дополнение к наличию кольцевых или гигантских хромосом, содержащих элементы 12-й хромосомы, что выявляется с помощью многоцветовой флуоресцентной гибридизации *in situ* или спектрального кариотипирования.

3.4. Плеоморфные СМТ

Выделение плеоморфных новообразований изменило представление о большом количестве злокачественных опухолей мягких тканей, ранее считавшихся злокачественными фиброзными гистиоцитомами. Поскольку согласно новым рекомендациям ВОЗ этот вид опухолей был исключен из гистологической классификации [20], возникла необходимость пересмотреть классификацию этой неоднородной группы опухолей на основании альтернативной методологии из-за их различного агрессивного течения. Применение метода ИГХ позволило также прояснить некоторые вопросы, ка-

сающиеся так называемой плеоморфной злокачественной фиброзной гистиоцитомой, и переклассифицировать большинство видов опухолей согласно их дифференциации. Метод ИГХ также является важным инструментом для установления различий между плеоморфными саркомами и анапластическими саркомами (в которых экспрессируется ЕМА и/или цитокератин), лимфомами (экспрессирующими CD45+, ALK+, В/Т клеточные маркеры) и меланомами (экспрессирующими S100+, мелан А+ и НМВ 45+) [17].

Идентификация плеоморфной рабдомиосаркомы очень важна в силу ее чрезвычайно агрессивного поведения. Диагноз ставится на основании экспрессии десмина, актина, MyoD1, миоглобина и миогенина [53]. Плеоморфные липосаркомы проявляют тенденцию негативной реакции на белок S100, и их диагностика основывается главным образом на идентификации отдельных повторяющихся липобластов. В этом контексте цитоплазматическое окрашивание топоизомеразы

II-альфа описано как важный инструмент распознавания липобластов, не учтенных при разработке препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, и маркер диагностики липосарком [54].

Кавеолин-1 высокоэкспрессирован в терминально дифференцированных мезенхимальных клетках, в том числе адипоцитах, эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках, и его экспрессия снижается или теряется при таких саркомах мягких тканей, как липосаркомы, лейомиосаркомы, фибросаркомы, ангиосаркомы и синовиальные саркомы. Существует гипотеза, что кавеолин-1 может выступать в качестве гена-супрессора сарком у человека [55].

В связи с этим в ходе другого исследования [56] была продемонстрирована высокая экспрессия этого белка в группе липосарком и лейомиосарком, свидетельствовавшая о сомнительности того, что понижающая регуляция кавеолина способствует патогенезу злокачественных адипоцитных и гладкомышечных опухолей.

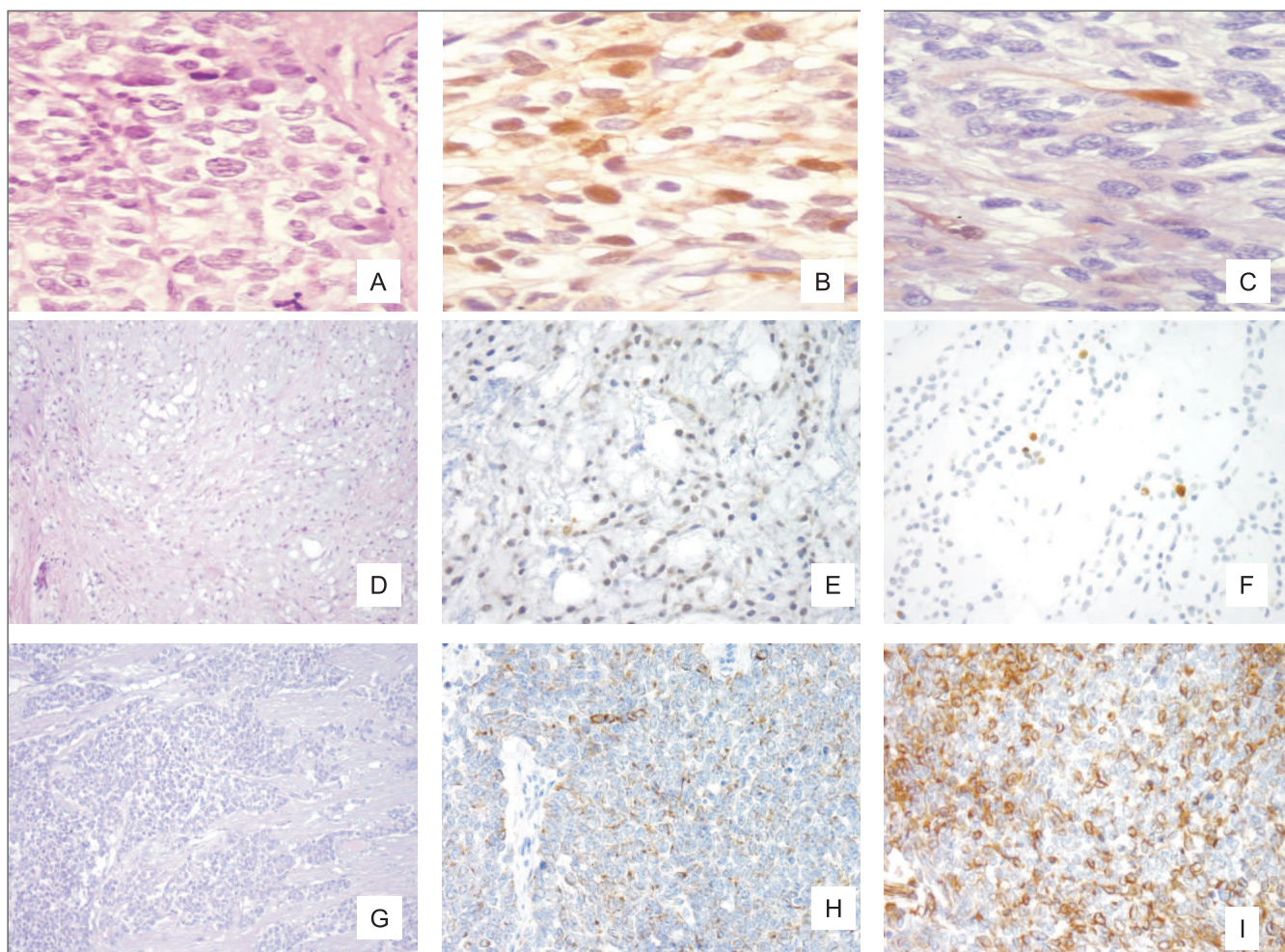


Рис. 7. А. Тритон-опухоль, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 40 раз; В. Тритон-опухоль (S100+++), увеличение в 40 раз; С. Тритон-опухоль (десмин++), увеличение в 40 раз; D. Миксоидная хондросаркома, окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; E. Миксоидная хондросаркома (S100+++), увеличение в 40 раз; F. Миксоидная хондросаркома (Ki-67+), увеличение в 20 раз; G. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО), окраска гематоксилин-эозином, увеличение в 20 раз; H. ДМКО (СК++), увеличение в 20 раз; I. ДМКО (десмин+++), увеличение в 40 раз

Недифференцированные плеоморфные саркомы неутонченной природы (ранее известные как плеоморфные и извилистые злокачественные фиброзные гистиоцитомы). Термин «злокачественные фиброзные гистиоцитомы» как возможный синоним термина «недифференцированные плеоморфные саркомы» был введен в текущей классификации ВОЗ от 2002 г. [20] для признания существования недифференцируемой, неклассифицируемой категории плеоморфных сарком и определения группы плеоморфных сарком высокой степени злокачественности без дифференциации. Это означает, что диагностика осуществляется методом исключения. Ранее большинство этих случаев относились к категории *плеоморфных и извилистых злокачественных фиброзных гистиоцитом* (рис. 3А, 3В). В настоящее время на недифференцированные плеоморфные саркомы приходится не более 5% всех выявляемых у взрослых сарком, чаще поражающих конечности (главным образом нижние) пожилых пациентов. Примерно у 5% пациентов развиваются отдаленные метастазы (чаще всего в легкие). При микроскопическом исследовании эти опухоли демонстрируют высокую степень неоднородности, но проявляют выраженный полиморфизм с многочисленными гигантскими клетками, смешанными с веретенообразными клетками, различным количеством гистиоцитов и воспалительных компонентов. При иммуногистохимическом исследовании обычно выявляется положительная реакция на виментин (рис. 3С) и редко на гладкомышечный актин, а также положительная реакция отдельных клеток на ЕМА и цитокератин.

Гигантоклеточные опухоли мягких тканей (ГКО-МТ) развиваются как первичные новообразования в мягких тканях. Клинически и морфологически они идентичны гигантоклеточным опухолям костей. Гистологически эти опухоли состоят из смеси моноклеарных клеток с везикулярными ядрами от круглой до овальной формы и однородно распределенных остеокластоподобных многоядерных гигантских клеток. Могут выявляться очаговые стромальные кровотоки, образования кости из надкостницы и участки, похожие на солитарную кисту кости. Митотические фигуры обнаруживаются редко. Может выявляться сосудистая инвазия, однако ни одна из этих опухолей не проявляет выраженной клеточной атипии или плеоморфизма [8, 20]. Местные рецидивы и метастазы в легкие встречаются чрезвычайно редко.

Ангиоматозидные фиброзные гистиоцитомы представляют собой мезенхимальные новообразования с низким потенциалом злокачественности, злокачественностью средней степени и неопределенным гистогенезом. Они чаще всего поражают конечности детей и молодых взрослых и характеризуются пролиферацией гистиоцитозидных клеток с лимфоидным

инfiltrатом и фиброзной псевдокапсулой, а также большими пространствами, заполненными эритроцитами [8, 20] (рис. 4Г). Эти опухоли имеют недостаточно специфический иммуногистохимический профиль (рис. 4Н, 4И), однако содержат 3 вида транслокаций: $t(12;16)(q13;p11)$, в результате которой происходит слияние генов *FUS/ATF1*; $t(12;22)(q13;q12)$, в результате которой происходит слияние генов *EWSR1/ATF1*, и $t(2;22)(q33;q12)$, в результате которой происходит слияние генов *EWSR1/CREB1* [57]. Не наблюдается очевидной корреляции между типом слияния генов и клинико-патологическими характеристиками. Тем не менее ПЦР в реальном времени и флуоресцентная гибридизация *in situ* являются ценными диагностическими средствами для дифференцирования этих опухолей с другими опухолями мягких тканей или метастазами.

Плеоморфные гиалинизирующие ангиэктатические опухоли (ПГАО) представляют собой редкие новообразования низкой степени злокачественности с атипичными стромальными клетками, содержащими гемосидерин, тромбированными эктатическими сосудами с периферической гиалинизацией и разнообразными воспалительными компонентами (рис. 3J, 3K, 3L). По сути, эти опухоли идентичны гемосидерозным фиброгистиоцитозным липоматозным опухолям. На основании гистологических совпадений между ранними и классическими ПГАО, присутствием ранних ПГАО на периферии классических ПГАО и смеси обоих видов в рамках одной опухоли ПГАО следует считать мезенхимальными опухолями средней степени злокачественности, учитывая их высокую частоту местных рецидивов (иногда агрессивных) [58–60].

Хотя злокачественные фиброзные гистиоцитомы высокой степени злокачественности демонстрируют множественные комплексные хромосомные отклонения без специфических аберраций, они часто проявляют цитогенетические признаки амплификации генов, такие как однородно окрашенные участки и двойные микрохромосомы, а также добавление (19p) [25]. Сравнительная геномная гибридизация показала высокую степень амплификации 12q13-q21, которая была подтверждена с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*. Эти результаты показали, что однородно окрашенные участки состояли из амплифицированных последовательностей ДНК из 12q. Амплификация 12q13>q15 часто выявляется при СМТ, в том числе при злокачественных фиброзных гистиоцитомах [25]. Кроме того, при злокачественных фиброзных гистиоцитомах были выявлены ампликоны генов человеческого гомолога MDM2, циклин-зависимой киназы 4 (CDK4), саркомной амплифицированной последовательности (SAS) и белка высокомолекулярной группы IC (HMGIC), локализованные на этом участке [25].

В работе Такахаси и соавт. [61] была предпринята попытка выделить диагностические маркеры СМТ на основании данных профилирования экспрессии генов в 20 случаях злокачественных фиброзных гистиоцитом и 15 случаях миксофибросарком с применением метода фильтрации в рамках проективной адаптивной резонансной теории. Авторы предположили, что выбранные гены, среди которых *MIF*, *CYFIP2*, *HSPCB*, *TIMP3*, *LDHA*, *ABR* и *RGS3* могут использоваться в качестве мишеней при молекулярной диагностике и лечении.

3.5. Миксоидные опухоли

Опухоли жировой ткани являются самыми распространенными опухолями мягких тканей, могут развиваться в любом возрасте и иметь практически любую анатомическую локализацию. Существует несколько разновидностей этих опухолей, как доброкачественных, так и злокачественных, что затрудняет их диагностику. При дифференцировании этих опухолей от других мелкокруглоклеточных опухолей необходимо учитывать только 2 разновидности: миксоидные и круглоклеточные липосаркомы, поскольку оба этих вида имеют одинаковые клинические и морфологические характеристики с одинаковой текстурой и часто сосуществуют в рамках одного новообразования. Солидные гнезда круглых клеток существуют вместе с очагами миксоидных клеток в тесной связи друг с другом. Дифференциальная диагностика может быть сопряжена с проблемами, поскольку миксоидную разновидность этих опухолей следует отличать от миксоидных злокачественных фиброзных гистиоцитом (рис. 2D, 2G, 2H) или миксоидных хондросарком (рис. 7D, 7E, 7F), тогда как круглоклеточный подтип иногда ошибочно принимают за лимфомы или опухоли Юинга/примитивные нейроэктодермальные опухоли [12, 13, 15, 20, 25].

ИГХ-исследование облегчает дифференциальную диагностику: все опухолевые клетки окрашиваются на виментин и белок S100, а реакция на CD99 всегда отрицательная. Недавно были описаны другие маркеры, такие как Ret, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 и инсулиноподобный фактор роста 2, служащие прогностическими индикаторами плохой выживаемости без метастазов при миксоидных липосарcomaх [51]. Кроме того, при этих опухолях не обнаруживаются другие маркеры опухолей Юинга/примитивных нейроэктодермальных опухолей. Миксоидные злокачественные фиброзные гистиоцитомы экспрессируют только виментин (рис. 2E, 2F, 2I) и иногда панактин HNF35, тогда как миксоидные разновидности лейомиосарком и ЗООПН экспрессируют эти маркеры в веретенноклеточных компонентах. Миксоидные хондросаркомы также экспрессируют S100, HNK1 и SOX9 [18].

Другая редкая разновидность опухолей с миксоидными характеристиками — **фибромиксоидная саркома с низкой степенью злокачественности**. Эта опухоль проявляет типичные фиброзные и миксоидные черты с резким переходом от одних к другим. Их насыщенность клетками варьирует от низкой до умеренной, ядра имеют средний размер и правильную форму с умеренно выраженными цитологическими характеристиками. С позиций иммуногистохимии клетки этих опухолей экспрессируют главным образом виментин, на отдельных участках — актин [62].

3.6. Сосудистые новообразования

ИГХ-исследования позволяют определить сосудистую линию дифференцировки, в особенности при **плохо дифференцированных ангиосарcomaх** (рис. 4D, 4E, 4F) и сосудистых опухолях, похожих на эпителиальные (эпителиоидную гемангиоэндотелиому (рис. 4J, 4K, 4L) и эпителиоидную ангиосаркому). К часто используемым сосудистым маркерам относятся факторы VIII, CD34, CD31 и FLI-1. Хотя фактор VIII высокоспецифичен для эндотелия, он обладает меньшей чувствительностью, чем CD31, и труднее поддается интерпретации вследствие его присутствия в сыворотке крови, что может привести к фоновому окрашиванию некротических и геморрагических тканей [12, 13, 20, 63]. Положительная реакция на антиген гематопозитических клеток-предшественниц CD34 наблюдается только в 50% случаев ангиосарком. Наиболее чувствительным маркером ангиосарком является CD31, положительная реакция на который наблюдается в более чем 90% случаев [12, 13, 20, 63]. Специфичность метода высока с редкими сообщениями о CD31-положительных карциномах. Недавно был предложен эндотелиальный маркер FLI-1, который также используется для диагностики опухолей Юинга/примитивных нейроэктодермальных опухолей (см. ниже). Его специфичность и чувствительность достигают 100% при дифференциальной диагностике сосудистых опухолей. Другие FLI-1-положительные опухоли (опухоли Юинга/примитивные нейроэктодермальные опухоли и лимфомы) морфологически довольно четко выделяются, и их обычно не принимают за сосудистые опухоли.

Ангиосаркомы характеризуются экспрессией сосудистых маркеров, таких как CD31 (самый чувствительный и специфичный эндотелиальный маркер), CD34 (рис. 4E, 4K), лектин Ulex и недавно предложенный FLI-1 [63]. При дифференциальной диагностике устанавливаются различия между гемангиоперицитомой и опухолями с подобными ей характеристиками (рис. 4A, 4B, 4C).

Недавно был опубликован отчет об использовании нового маркера лимфатического эндотелия D2-40, Mr 40 000 O-связанного сиалоглико-

протеина, окрашивание на который наблюдается также при саркоме Капоши и некоторых видах ангиосарком [64, 65].

3.7. Эпителиоидные саркомы

Несмотря на разнородность цитологических характеристик нескольких разновидностей этих опухолей, эпителиоидные саркомы являются основными представителями этой группы благодаря их специфической морфологии (рис. 5А), в том числе типичным очагам некроза и клеточному обрамлению [66]. ИГХ-исследования помогают установить точный диагноз, экспрессируя ЕМА, цитокератин (рис. 5В, 5С) и CD34 (в более чем 50% случаев), отсутствующий при карциномах. Эпителиоидные варианты лейомиосарком, ЗООПН и ангиосарком также экспрессируют цитокератин помимо собственных специфических маркеров. Эпителиоидные варианты ЗООПН следует отличать от меланом, дающих положительную реакцию на НМВ45 и мелан-А [66].

3.8. Рабдоидные саркомы (почечные, внепочечные, атипичные тератоидные)

Эти опухоли представляют собой новообразования, содержащие крупные эпителиоидные клетки с эксцентричной эозинофильной цитоплазмой, везикулярными ядрами, заметными ядрышками (рис. 5F, 5G) и зернистыми/волокнистыми парануклеарными включениями, структурно соответствующими пучкам промежуточных микрофиламентов. Эти клеточные находки были первоначально описаны при злокачественной рабдоидной опухоли почки и были определены как рабдоидные на основании их сходства с рабдомиобластами. Опухоли этого типа могут иметь внепочечную локализацию, что вызывает значительные споры относительно их номенклатуры и гистогенеза [67–70]. Существует множество подтверждений существования рабдоидных опухолей как самостоятельного вида, так и вторичного морфологического фенотипа, наблюдающегося при ряде опухолей различных типов и указывающего на цитологическую анаплазию. Наиболее известными видами являются злокачественные рабдоидные опухоли (почечные и внепочечные формы) и атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли [67–70]. Оба этих вида опухолей чаще встречаются у детей и характеризуются агрессивной биологией и низкой выживаемостью, а также типичными делециями и мутациями (соматическими или генеративными), затрагивающими ген-супрессор опухолей *INI1/hSNF5* в хромосоме 22q11.2.11,15–24. Электронная микроскопия демонстрирует большое количество промежуточных микрофиламентов в цитоплазме в виде параллельных завитков или агрегатов с эпителиальной дифференциацией, десмосомными соединениями и примитивными узловыми комп-

лексами. Обнаруживаются редкие плотные нейросекреторные гранулы. В ходе недавно проведенного исследования было сделано предположение, что утрата функции *INI1/hSNF5* влияет на актиновый цитоскелет, давая возможное объяснение рабдоидной морфологии как таковой [67–70].

Иммуногистохимически большинство злокачественных рабдоидных опухолей и атипичных тератоидных/рабдоидных опухолей имеют полифенотипический иммунный профиль, включающий в себя положительную реакцию на ЕМА, виментин, гладкомышечный актин и CD99, а также различную иммунную реактивность на цитокератины (рис. 5H, 5I), глиальный кислый фибриллярный белок (ГКФБ), синаптофизин, нейрофиламенты, белок S100 и десмин. Флуоресцентная гибридизация *in situ* для выявления делеций в 22q является ценной методикой дифференциальной диагностики и может применяться к зафиксированному формалином и залитым парафином тканям [68].

3.9. Мелкокруглоклеточные опухоли

К злокачественным мелкокруглоклеточным опухолям относятся опухоли, состоящие преимущественно из мелких клеток, независимо от их происхождения и степени злокачественности. Они имеют похожие гистологические характеристики, поэтому дифференциальная диагностика является обязательной для определения клинической категории, которая может использоваться не только в прогностических целях, но и для адекватной терапии. Количество таких опухолей довольно велико, поэтому перед созданием системы их идентификации, основанной на иммуногистохимическом фенотипе, обязательно должен быть достигнут определенный уровень предыдущей категоризации на основании микроскопической гистологии, что поможет значительно сократить количество тестируемых антител. Постановка точного диагноза очень важна для правильного лечения.

Опухоли Юинга/примитивные нейроэктодермальные опухоли — это группа чрезвычайно агрессивных злокачественных сарком, выявляемых не только в мягких тканях, но и в костях и солидных органах. Эти опухоли состоят из мелких круглых однородных клеток. Описаны только несколько разновидностей таких опухолей. Иммуногистохимически поверхностноклеточный гликопротеин p30/32, продукт гена *MIC2* (антитела O13, *MIC2* и *HBA71*), обладает высокой чувствительностью [19, 27, 71]. Однако этот антиген не является специфическим, поскольку положительная реакция на него выявляется также при рабдомиосаркомах, лимфобластных лимфомах, синовиальных саркомах и мезенхимальных хондросаркомах. Второе антитело для выявления этого типа опухолей — это генный продукт *FLI-1*, окрашивающий ядра. Однако *FLI-1* также обнару-

живается при сосудистых новообразованиях, рабдомиосаркомах и синовиальных саркомах. Кавеолин-1 описан в качестве новой прямой мишени EWS/FLI1, чрезмерно экспрессированной в клеточных линиях саркомы Юинга и образцах опухолей и необходимой для онкогенеза сарком Юинга.

В ходе недавнего исследования, проведенного нашей группой [28], мы проанализировали большое количество сарком Юинга/примитивных нейроэктодермальных опухолей и получили подтверждение неоднородности их гистологических характеристик и наличия по меньшей мере 3 гистологических фенотипов: обычных сарком Юинга (рис. 6B), примитивных нейроэктодермальных опухолей (рис. 6A) и атипичных сарком Юинга. Клинический исход последних хуже в сравнении с 2 предыдущими фенотипами. Кроме того, иммуногистохимический анализ подтвердил диагностическую ценность CD99 (HBA-71) (рис. 6C), HNK1, FLI-1 и CAV1, которые могут использоваться для диагностики в общей сложности более 99% опухолей. Во всех случаях наблюдалась положительная реакция по меньшей мере на 3 из 4 применявшихся антител. Таким образом, комбинация этих 4 антител позволяет подтвердить диагноз «саркома Юинга/примитивная нейроэктодермальная опухоль», основанный исключительно на данных микроскопического анализа, без применения дополнительных методов исследования, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ* или ПЦР в реальном времени.

Нейробластные опухоли занимают свое место в дифференциальной диагностике мелкокруглоклеточных опухолей (рис. 6G, 6I). Их отличительными признаками является экспрессия NB84 (рис. 6H, 6I) и отрицательная реакция на CD99 [29].

Эстезионейробластомы (ЭНБ) — это редкие, специфически локализованные опухоли высокой степени злокачественности, развивающиеся из примитивных клеток обонятельного эпителия и локализующиеся главным образом в своде носа. Наиболее дифференцированные типы этих опухолей имитируют классическую нейробластому, тогда как недифференцированные проявляют характер мелкокруглоклеточных опухолей, гистологически напоминая плохо дифференцированные нейроэндокринные карциномы, рабдомиосаркомы или саркомы Юинга/примитивные нейроэктодермальные опухоли. При гистологическом исследовании в этих опухолях выявляются хорошо обозначенные гнезда клеток или дольки различного размера, окруженные волокнистой сосудистой соединительной тканью. Клетки образуют розетки Гомера-Райта или истинные розетки Флекснер-Винтерштайнера. Иногда присутствуют ганглиоциты. Митотическая активность высокая, участки некроза многочисленны.

ИГХ-исследование позволяет отличить эти опухоли от нейроэндокринных карцином, рабдомиосар-

ком (эмбриональных или солидных альвеолярных) и сарком Юинга/примитивных нейроэктодермальных опухолей. Во всех случаях выявляется положительная реакция на нейрон-специфическую энолазу, а реакция на CD99 (Muc2) всегда отрицательная. Реакция на синаптофизин и хромогранин почти всегда положительна в большинстве клеток. Белок S100 вызывает окрашивание поддерживающих клеток, расположенных по периферии долек или внутри них и смешанных с бластемным компонентом, который дает отрицательную реакцию. Может наблюдаться очаговое окрашивание некоторых клеток на цитокератины CAM 5.2 или AE1/AE3. Клетки имеют высокий пролиферативный индекс, положительная реакция на Ki67 наблюдается почти в 50% случаев.

Нейроэндокринная карцинома диффузно положительно окрашивается на цитокератины, тогда как положительная реакция на нейроэндокринные маркеры, такие как хромогранин и синаптофизин, наблюдается только в отдельных клетках. Ошибочно принять эти опухоли за рабдомиосаркомы невозможно благодаря отрицательной реакции на маркеры мышечных клеток [27, 29].

Десмопластические мелкокруглоклеточные опухоли (ДМКО) (рис. 7G) относятся к мелкокруглосинеклеточным опухолям, крайне агрессивным и имеющим неоднородную дифференциацию. Чаще всего эти опухоли локализуются в брюшной полости и образуют объемную массу, которая занимает собой полость таза и забрюшинное пространство. В литературе также имеются сообщения о локализации этих опухолей в некоторых других анатомических областях. Отличительной чертой новообразований этой группы является их полифенотипная природа с эпителиальными, нейронными и миогенными структурами [72].

При ИГХ-исследовании выявляется однородная структура с мультифенотипной экспрессией. Во всех этих опухолях присутствует кератин и происходит диффузное цитоплазматическое окрашивание (рис. 7H). В большом количестве случаев наблюдается положительная реакция на ЕМА. Во всех случаях возникает положительная реакция на десмин (рис. 7I) в виде точечного цитоплазматического окрашивания; то же самое наблюдается с β -гладкомышечным актином. В большинстве опухолей наблюдается положительная реакция на нейроэктодермальные маркеры, в особенности на NSE, PGP 9.5, и синаптофизин. Реже наблюдается положительная реакция на CD99 и HNK-1. Эти опухоли имеют высокую пролиферативную активность с положительной ядерной экспрессией Ki-67 и p-53. Белок WT-1 соответствует продукту слияния генов EWS и WT-1 и экспрессируется в опухолях Вильмса. Наличие этого белка в ядрах клеток этих опухолей было продемонстрировано в работах нескольких авторов. Этот маркер обеспечивает высокоспеци-

фичное для данной группы сарком иммунное окрашивание. Кроме опухолей Вильмса об экспрессии этого эпитопа сообщалось только в случаях мезотелиом и при некоторых лейкомиях [72].

Диагностика мелкокруглоклеточных опухолей часто бывает затруднена из-за пересекающихся гистологических и иммуногистохимических характеристик. В таких случаях рекомендуется выявлять специфические для этих опухолей хромосомные транслокации и слияния генов с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* и обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в залитых в парафин образцах [11, 30].

Саркомы семейства Юинга характеризуются слиянием *EWS* или *FUS* с рядом генов семейства транскрипционных факторов ETS, состоящего из *FLI1*, *ETV1*, *FEV*, *ETV4* и *ERG* [49]. В 85–90% случаев сарком Юинга выявляется хромосомная транслокация t(11;22)(q24;q12) и происходящее в результате нее слияние генов *EWS-FLI1*, хотя точки разрывов хромосом распределены в четырех интронах гена *EWS* и шести интронах гена *FLI1*, что может дать большое количество продуктов слияния *EWS-FLI1*. Кроме того, в некоторых случаях при саркомах Юинга выявляются 4 редкие транслокации (t(2;22), t(7;22), t(17;22), и t(21;22)), при которых *EWS* меняется местами с генами, кодирующими 4 гена семейства транскрипционных факторов ETS (*FEV*, *ETV1*, *ETV4* и *ERG* соответственно) [25]. Также при некоторых саркомах Юинга наблюдается слияние генов *FUS-ERG* в результате t(16;21)(p11;q22). Наличие такого большого количества вариантов слияния генов представляет практическую трудность для молекулярно-генетической диагностики сарком Юинга с помощью ОТ-ПЦР и флуоресцентной гибридизации *in situ* [30].

Как и другие мелкокруглоклеточные опухоли, ДМКО характеризуются транслокацией t(11;22)(p13;q12) и происходящим в результате нее слиянием генов *EWS-WT1* [26]. В большинстве случаев ДМКО слияние *EWS-WT1* затрагивает первые семь экзонов гена *EWS* и последние три экзона (экзоны 8–10) гена *WT1* (*EWS-WT1* 7/8) [73]. Однако были описаны и несколько альтернативных точек разрыва транслокации t(11;22)(p13;q12) [74].

3.10. Светлоклеточная саркома (меланома мягких тканей)

Эти саркомы относятся к группе нейроэктодермальных опухолей. Они развиваются преимущественно у молодых мужчин (в возрасте 20–40 лет), поражая главным образом конечности. Прогноз при этих опухолях неблагоприятный с частыми местными рецидивами и дистальными метастазами даже после длительных периодов отсутствия болезни [1–5].

Гистологически эти опухоли демонстрируют инфильтрирующий дольковый рост, ограниченный

волокнистыми мембранами, окружающими гнезда светлых веретенообразных или полигональных клеток с круглыми или овальными ядрами и хорошо заметными ядрышками. Митотические фигуры встречаются редко. Выявление цитоплазматических включений гликогена и гранулярных структур меланина подтверждает отнесение этих опухолей к злокачественным (рис. 7G). ИГХ-исследование дало дальнейшие подтверждения этому, продемонстрировав положительную реакцию на меланин, как при злокачественной меланоме кожи (положительная реакция на виментин, NSE, NKI-C3, MART1, HMB 45, HNK-1 и белок S100) (рис. 7H, 7I). Также была описана положительная реакция на низкомолекулярный цитокератин CAM 5.2 [75]. Спорным является вопрос, касающийся гипотетической миогенной природы альвеолярных сарком мягких тканей, поскольку сообщалось об экспрессии мышечных маркеров, таких как десмин, актин и MyoD1.

Эти саркомы обычно связаны с транслокацией t(12;22), в результате которой происходит слияние гена *EWSR1* с *ATF1*, кодирующим ген из семейства транскрипционных факторов *CREB* [25]. В работе Антонеску и соавт. сообщается о новом варианте слияния генов *EWSR1* и *CREB1*, выявленном при светлоклеточной саркоме желудочно-кишечного тракта [76]. *CREB1* — это ген на участке 2q32, кодирующий другого члена семейства транскрипционных факторов *CREB*, связанного в высокой степени с *ATF1*. В недавней работе Хизаоку и соавт. было проанализировано 33 случая светлоклеточной саркомы мягких тканей методом ОТ-ПЦР с использованием фиксированных формалином, залитых парафином образцов тканей; были выявлены транскрипты *EWSR1-ATF1* (31/33) или слияние генов *EWSR1-CREB1* (2/33) [24]. Интересен тот факт, что в светлоклеточных саркомах со слиянием генов *EWSR1-CREB1*, о которых сообщалось в работе Антонеску и соавт., дифференциация меланоцитов была низкой или отсутствовала, тогда как в опухолях, описанных в работе Хизаоку и соавт. и демонстрирующих положительную реакцию на HMB45, MITF и мелан-А, она была очевидной [24].

3.11. Альвеолярная саркома

Альвеолярная саркома — это редкий вид опухоли, встречающийся у подростков и молодых взрослых. Эта опухоль состоит из одинаковых крупных эпителиоидных клеток с обильной эозинофильной гранулярной цитоплазмой, располагающихся в виде гнезд и/или альвеолярных структур, разделенных между собой соединительной тканью с синусоидальными сосудистыми каналами; отсюда и название «альвеолярные». Отдельные клетки опухоли имеют большой размер, полигональную или круглую форму и незначительно отличаются друг от друга по размеру и форме. Эпителиоидные клетки содержат хорошо

заметные ядра и ядрышки. Ядерная атипия встречается редко, как и митотические фигуры [77–81]. Клетки часто содержат ромбовидные или палочковидные кристаллические включения, которые могут давать сильную положительную Шик-реакцию. На ультраструктурном уровне присутствуют парануклеарные агрегаты, петли промежуточных филаментов и периодические кристаллические включения.

Этим опухолям приписывается миогенная природа, поскольку при них часто наблюдается положительная реакция на десмин. Иногда также наблюдается окрашивание на гладкомышечный актин, тогда как окрашивание на MyoD1 и миогенин не происходит. Иногда происходит окрашивание на белок S100. Наблюдается иммуногистохимическое окрашивание на белок TFE3. Экспрессия белка TFE3 наблюдается при альвеолярных саркомах мягких тканей и других опухолях, сопровождающихся слиянием генов *ASPL-TFE3* [77–81].

В последние годы при альвеолярных саркомах мягких тканей выявлялась характерная транслокация (X;17), в результате которой происходит слияние генов *ASPL-TFE3*. Это слияние генов не является специфичным для альвеолярных сарком мягких тканей и выявляется также при почечноклеточных карциномах у детей [77–81].

Хотя основой диагностики сарком мягких тканей по-прежнему остается традиционный метод окрашивания гематоксилин-эозином, применение иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов исследования при диагностике СМТ помогает получить ценную дополнительную информацию. Эта информация важна, поскольку многие СМТ имеют недифференцированную морфологию и характеристики, совпадающие с характеристиками других опухолей, что не позволяет поставить точный и верный диагноз только на основании оптической микроскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher C. The comparative roles of electron microscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue tumors. *Histopathology*. 2006, v. 48, p. 32–41.
2. Miettinen M. Immunohistochemistry of soft-tissue tumors. Possibilities and limitations in surgical pathology. *Pathol. Annu.* 1990, v. 25, Pt. 1, p. 1–36.
3. Ordóñez N.G. Application of immunocytochemistry in the diagnosis of soft tissue sarcomas: a review and update. *Adv. Anat. Pathol.* 1998, v. 5, p. 67–85.
4. Roholl P.J., De Jong A.S., Ramaekers F.C. Application of markers in the diagnosis of soft tissue tumors. *Histopathology*. 1985, v. 9, p. 1019–1035.
5. Suster S. Recent advances in the application of immunohistochemical markers for the diagnosis of soft tissue tumors. *Semin. Diagn. Pathol.* 2000, v. 17, p. 225–235.
6. Lasota J., Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology*. 2008, v. 53, p. 245–266.
7. Khan J., Wei J.S., Ringner M. et al. Classification and diagnostic prediction of cancers using gene expression profiling and artificial neural networks. *Nat. Med.* 2001, v. 7, p. 673–679.
8. Rubin B.P., Goldblum J.R. Pathology of soft tissue sarcoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2007, v. 5, p. 411–418.
9. Costa J., Wesley R.A., Glatstein E., Rosenberg S.A. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer*. 1984, v. 53, p. 530–541.
10. Guillou L., Coindre J.M., Bonichon F. et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1997, v. 15, p. 350–362.
11. Bovee J.V., Hogendoorn P.C. Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications. *Virchows. Arch.* 2009.
12. Borden E.C., Baker L.H., Bell R.S. et al. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. *Clin. Cancer. Res.* 2003, v. 9, p. 1941–1956.
13. Bui Nguyen Binh M., Collin F., Coindre J.M. [Soft tissue sarcomas: update on molecular data]. *Cancer. Radiother.* 2006, v. 10, p. 15–21.
14. Coindre J.M., Mariani O., Chibon F. et al. Most malignant fibrous histiocytomas developed in the retroperitoneum are dedifferentiated liposarcomas: a review of 25 cases initially diagnosed as malignant fibrous histiocytoma. *Mod. Pathol.* 2003, v. 16, p. 256–262.
15. Collin F., Gelly-Marty M., Bui Nguyen Binh M., Coindre J.M. [Soft tissue sarcomas: current data in the field of pathology]. *Cancer. Radiother.* 2006, v. 10, p. 7–14.
16. Cruz J.N.S., Guerra M., Garcia R. et al. Value of immunohistochemistry in the typing of soft tissue sarcomas and the discordance with the conventional histopathological diagnosis: A study of cases from INO (Cuba). *Rev. Esp. Patol.* 2005, v. 38, p. 149–156.
17. Dei Tos A.P. Classification of pleomorphic sarcomas: where are we now? *Histopathology*. 2006, v. 48, p. 51–62.
18. Dei Tos A.P. W.C., Fletcher C.D. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. An immunohistochemical reappraisal of 39 cases. *Appl. Immunohistochem.* 1997, v. 5, p. 73–77.
19. Fellingner E.J., Garin-Chesa P., Triche T.J. et al. Immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma cell surface antigen p30/32MIC2. *Am. J. Pathol.* 1991, v. 139, p. 317–325.
20. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. eds. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone, World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2002.
21. Francis P., Namlos H.M., Muller C. et al. Diagnostic and prognostic gene expression signatures in 177 soft tissue sarcomas: hypoxia-induced transcription profile signifies metastatic potential. *BMC Genomics*. 2007, v. 8, p. 73.
22. Graadt van Roggen J.F., Bovee J.V., Morreau J., Hogendoorn P.C. Diagnostic and prognostic implications of the unfolding molecular biology of bone and soft tissue tumors. *J. Clin. Pathol.* 1999, v. 52, p. 481–489.
23. Han A., Chen E.H., Niedt G. et al. Neoadjuvant imatinib therapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch. Dermatol.* 2009, v. 145, p. 792–796.
24. Hisaoka M., Ishida T., Kuo T.T. et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008, v. 32, p. 452–460.
25. Iwasaki H., Nabeshima K., Nishio J. et al. Pathology of soft-tissue tumors: daily diagnosis, molecular cytogenetics and experimental approach. *Pathol. Int.* 2009, v. 59, p. 501–521.
26. Ladanyi M., Gerald W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer. Res.* 1994, v. 54, p. 2837–2840.
27. Llombart-Bosch A., Contesso G., Peydro-Olaya A. Histology, immunohistochemistry, and electron microscopy of small round cell tumors of bone. *Semin. Diagn. Pathol.* 1996, v. 13, p. 153–170.

28. Llombart-Bosch A., Machado I., Navarro S. et al. Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: an immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. *Virchows Arch.* 2009.
29. Llombart-Bosch A., Navarro S. Immunohistochemical detection of EWS and FLI-1 proteins in Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumors: comparative analysis with CD99 (MIC-2) expression. *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol.* 2001, v. 9, p. 255-260.
30. Machado I., Noguera R., Pellin A. et al. Molecular Diagnosis of Ewing Sarcoma Family of Tumors: A Comparative Analysis of 560 Cases With FISH and RT-PCR. *Diagn Mol Pathol.* 2009.
31. Lawrence B., Perez-Atayde A., Hibbard M.K. et al. TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am. J. Pathol.* 2000, v. 157, p. 377-384.
32. Nonaka D., Birbe R., Rosai J. So-called inflammatory myofibroblastic tumour: a proliferative lesion of fibroblastic reticulum cells? *Histopathology.* 2005, v. 46, p. 604-613.
33. Qiu X., Montgomery E., Sun B. Inflammatory myofibroblastic tumor and low-grade myofibroblastic sarcoma: a comparative study of clinicopathologic features and further observations on the immunohistochemical profile of myofibroblasts. *Hum. Pathol.* 2008, v. 39, p. 846-856.
34. Sukov W.R., Cheville J.C., Carlson A.W. et al. Utility of ALK-1 protein expression and ALK rearrangements in distinguishing inflammatory myofibroblastic tumor from malignant spindle cell lesions of the urinary bladder. *Mod. Pathol.* 2007, v. 20, p. 592-603.
35. Bourgeois J.M., Knezevich S.R., Mathers J.A., Sorensen P.H. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 937-946.
36. Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.G., Enzinger F.M. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma. A variant of fibrosarcoma simulating carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995, v. 19, p. 979-993.
37. Dimitropoulos V.A. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol. Ther.* 2008, v. 21, p. 428-432.
38. Llombart B., Sanmartin O., Lopez-Guerrero J.A. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology.* 2009, v. 54, p. 860-872.
39. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 1339-1352.
40. Stasik C.J., Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006, v. 130, p. 1878-1881.
41. Wick M.R., Swanson P.E., Scheithauer B.W., Manivel J.C. Malignant peripheral nerve sheath tumor. An immunohistochemical study of 62 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987, v. 87, p. 425-433.
42. Fisher C. Synovial sarcoma: ultrastructural and immunohistochemical features of epithelial differentiation in monophasic and biphasic tumors. *Hum. Pathol.* 1986, v. 17, p. 996-1008.
43. Folpe A.L., Schmidt R.A., Chapman D., Gown A.M. Poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical distinction from primitive neuroectodermal tumors and high-grade malignant peripheral nerve sheath tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 673-682.
44. Subramaniam M.M., Navarro S., Pellin A. et al. Tissue microarray profiling of primary and xenotransplanted synovial sarcomas demonstrates the immunophenotypic similarities existing between SYT-SSX fusion gene confirmed, biphasic, and monophasic fibrous variants. *Virchows Arch.* 2006, v. 449, p. 435-447.
45. Ladanyi M., Antonescu C.R., Leung D.H. et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer. Res.* 2002, v. 62, p. 135-140.
46. Amary M.F., Berisha F., Bernardi Fdel C. et al. Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma. *Mod. Pathol.* 2007, v. 20, p. 482-496.
47. Izumi T., Oda Y., Hasegawa T. et al. Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007, v. 31, p. 85-94.
48. Miettinen M., Fetsch J.F. Evaluation of biological potential of smooth muscle tumors. *Histopathology.* 2006, v. 48, p. 97-105.
49. Riggi N., Cironi L., Suva M.L., Stamenkovic I. Sarcomas: genetics, signaling, and cellular origins. Part 1: The fellowship of TET. *J. Pathol.* 2007, v. 213, p. 4-20.
50. Qualman S.J., Morotti R.A. Risk assignment in pediatric soft-tissue sarcomas: an evolving molecular classification. *Curr. Oncol. Rep.* 2002, v. 4, p. 123-130.
51. Cheng H., Dodge J., Mehl E. et al. Validation of immature adipogenic status and identification of prognostic biomarkers in myxoid liposarcoma using tissue microarrays. *Hum. Pathol.* 2009, v. 40, p. 1244-1251.
52. Pedetour F., Forus A., Coindre J.M. et al. Structure of the supernumerary ring and giant rod chromosomes in adipose tissue tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999, v. 24, p. 30-41.
53. Cui S., Hano H., Harada T. et al. Evaluation of new monoclonal anti-MyoD1 and anti-myogenin antibodies for the diagnosis of rhabdomyosarcoma. *Pathol. Int.* 1999, v. 49, p. 62-68.
54. Endo H., Hirokawa M., Ishimaru N. et al. Unique cell membrane expression of topoisomerase-II alpha as a useful diagnostic marker of liposarcoma. *Pathol. Int.* 2004, v. 54, p. 145-150.
55. Wiechen K., Sers C., Agoulrik A. et al. Down-regulation of caveolin-1, a candidate tumor suppressor gene, in sarcomas. *Am. J. Pathol.* 2001, v. 158, p. 833-839.
56. Bayer-Garner I., Morgan M., Smoller B.R. Caveolin expression is common among benign and malignant smooth muscle and adipocyte neoplasms. *Mod. Pathol.* 2002, v. 15, p. 1-5.
57. Thway K. Angiomatoid fibrous histiocytoma: a review with recent genetic findings. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008, v. 132, p. 273-277.
58. Fukunaga M., Ushigome S. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts. *Pathol. Int.* 1997, v. 47, p. 784-788.
59. Ke Q., Erbolat, Zhang H.Y. et al. Clinicopathologic features of pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts. *Chin. Med. J. (Engl).* 2007, v. 120, p. 876-881.
60. Lee J.C., Jiang X.Y., Karpinski R.H., Moore E.D. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts. *Surgery* 2005, v. 137, p. 119-121.
61. Takahashi H., Nemoto T., Yoshida T. et al. Cancer diagnosis marker extraction for soft tissue sarcomas based on gene expression profiling data by using projective adaptive resonance theory (PART) filtering method. *BMC Bioinformatics.* 2006, v. 7, p. 399.
62. Wu X., Petrovic V., Torode I.P., Chow C.W. Low grade fibromyxoid sarcoma: problems in the diagnosis and management of a malignant tumor with bland histological appearance. *Pathology.* 2009, v. 41, p. 155-160.
63. Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.G. Angiosarcoma of soft tissue: a study of 80 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 683-697.
64. Dubina M., Goldenberg G. Positive staining of tumor-stage Kaposi sarcoma with lymphatic marker D2-40. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009, v. 61, p. 276-280.

65. Kahn H.J., Bailey D., Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod. Pathol.* 2002, v. 15, p. 434-440.
66. Miettinen M., Fanburg-Smith J.C., Virolainen M. et al. Epithelioid sarcoma: an immunohistochemical analysis of 112 classical and variant cases and a discussion of the differential diagnosis. *Hum. Pathol.* 1999, v. 30, p. 934-942.
67. Kohashi K., Izumi T., Oda Y. et al. Infrequent SMARCB1/INI1 gene alteration in epithelioid sarcoma: a useful tool in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor. *Hum. Pathol.* 2009, v. 40, p. 349-355.
68. Machado I., Noguera R., Santonja N. et al. Immunohistochemical Study as a Tool in Differential Diagnosis of Pediatric Malignant Rhabdoid Tumor. *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol.* 2009.
69. Roberts C.W., Biegel J.A. The role of SMARCB1/INI1 in development of rhabdoid tumor. *Cancer. Biol. Ther.* 2009, v. 8, p. 412-416.
70. Seno T., Kawaguchi T., Yamahara T. et al. An immunohistochemical and electron microscopic study of atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Brain. Tumor. Pathol.* 2008, v. 25, p. 79-83.
71. Dei Tos AP WC, Calonje E. Immunohistochemical demonstration of glycoprotein p30/32 (MIC2) (CD99) in synovial sarcoma: a potential cause of diagnostic confusion. *Appl. Immunohistochem.* 1995, v. 3, p. 168-173.
72. Ordóñez N.G. Desmoplastic small round cell tumor: II: an ultrastructural and immunohistochemical study with emphasis on new immunohistochemical markers. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 1314-1327.
73. Gerald W.L., Rosai J., Ladanyi M. Characterization of the genomic breakpoint and chimeric transcripts in the EWS-WT1 gene fusion of desmoplastic small round cell tumor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995, v. 92, p. 1028-1032.
74. Murphy A.J., Bishop K., Pereira C. et al. A new molecular variant of desmoplastic small round cell tumor: significance of WT1 immunostaining in this entity. *Hum. Pathol.* 2008, v. 39, p. 1763-1770.
75. Kindblom LG, Lodding P, Angervall L. Clear-cell sarcoma of tendons and aponeuroses. An immunohistochemical and electron microscopic analysis indicating neural crest origin. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1983, v. 401, p. 109-128.
76. Antonescu C.R., Nafa K., Segal N.H. et al. EWS-CREB1: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma—association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin. Cancer. Res.* 2006, v. 12, p. 5356-5362.
77. Casanova M., Ferrari A., Bisogno G. et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: A report from the Soft-Tissue Sarcoma Italian Cooperative Group. *Ann. Oncol.* 2000, v. 11, p. 1445-1449.
78. Inci E., Korkut N., Erem M., Kalekoglu N. [Alveolar soft tissue sarcoma]. *HNO.* 2004, v. 52, p. 145-149.
79. Pang L.M., Roebuck D.J., Griffith J.F. et al. Alveolar soft-part sarcoma: a rare soft-tissue malignancy with distinctive clinical and radiological features. *Pediatr. Radiol.* 2001, v. 31, p. 196-199.
80. Poroshin K.K., Krylov L.M., Kudriavtsev B.N. [Alveolar soft tissue sarcoma]. *Arkh. Patol.* 1989, v. 51, p. 51-58.
81. Strunk T., Bastian P.J., Ellinger J. et al. [Aggressive course of a malignant alveolar soft tissue sarcoma]. *Urologe A.* 2007, v. 46, p. 1422-1424.

Перевод с английского под редакцией проф. А.И. Карселадзе

Статья поступила 11.02.2010 г., принята к печати 10.03.2010 г.
Рекомендована к публикации А.И. Карселадзе

SOFT TISSUE SARCOMAS: FROM IMMUNOHISTOCHEMISTRY TO MOLECULAR BIOLOGY. A PRACTICAL APPROACH

Bosch A.L.¹, Fos S.N.¹, Machado I.¹, J.A. Lopez Guerrero²

¹Dept. Pathology University of Valencia Medical School, Spain

²Laboratory of Molecular Biology Instituto Valenciano de Oncología (IVO) Valencia, Spain

Key words: immunohistochemistry, soft tissue sarcoma, sarcoma subtypes, cytogenetics

The clinicopathological classification of sarcomas in general, and specifically of soft tissue sarcomas, is becoming more complex, due not only to the increasing number of new entities identified in recent years, but also to the fact that most of these neoplasms have a common mesenchymal cell origin. Thus, these tumors might express a divergent phenotype with numerous histological varieties with overlapping features, producing confusion in their identification. Therefore, any histological study needs to be complemented with both immunohistochemistry and electron microscopy as well as with new ancillary techniques such as cytogenetics and especially molecular biology. Thus, nowadays it is mandatory to combine the clinical stage, histological grade histological variety and immunohistochemical characterization in order to obtain a clear pattern for a given sarcoma and its prognostic outcome.

Additionally, cytogenetics and molecular biology identify two clearly different subgroups of sarcomas: those presenting mainly a small number of rearrangements with specific chromosomal and genetic translocations against a second, larger group of neoplasms harboring complex karyotype reorganizations and numerous genetic imbalances. Although few of these genetic reorganizations provide any additional value for establishing predictive or prognostic outcome for the patient, they have opened up new ways to obtain more precise classification, complementing conventional histology and simultaneously creating new possibilities for targeted therapy.

This review on soft tissue sarcomas provides the most up-to-date findings in these fields, reviewing the clinical stage, histopathology, immunohistochemistry and molecular biology of the major soft-tissue tumor types based upon the WHO classification.