

ФИБРОБЛАСТИЧЕСКИЕ САРКОМЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.П. Близнюков

ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздравсоцразвития России, г. Москва

Ключевые слова: фибробластические саркомы, классификация, морфология, клинические исходы

Фибробластические саркомы — группа из одиннадцати злокачественных мезенхимальных опухолей, имеющих общий морфологический субстрат — неопластические фибробласты. Это относительно редко встречающиеся опухоли, на долю которых приходится менее 1% от всех злокачественных мезенхимальных опухолей. Фибробластические саркомы поражают мягкие ткани конечностей и туловища у взрослых и детей. Морфологическая диагностика фибробластических сарком трудна и, как правило, требует применения специальных методов исследования — электронной микроскопии, иммуноморфологии и методов цитогенетики. Гистологическое исследование позволяет установить нозологическую принадлежность и степень злокачественности опухоли. Информативность иммуноморфологии и электронной микроскопии ограничена тем, что неопластические фибробласты сарком не имеют специфических антигенов и ультраструктурных признаков, по которым их можно распознать. Только половина фибробластических сарком имеет специфические транслокации хромосом. Важность точного морфологического диагноза до начала лечения определяется тем, что при фибробластических саркомах часто приходится предпринимать калечащие вмешательства вплоть до ампутации и экзартикуляции конечности. Некоторые фибробластические опухоли (саркомы) относятся к классу опухолей с промежуточным потенциалом злокачественности — они обладают инфильтративным и рецидивирующим ростом, но формируют метастазы менее чем в 2% случаев. Для фибробластических опухолей (сарком) с промежуточным потенциалом злокачественности неизвестны гистологические или молекулярно-биологические маркеры, которые могут предсказать течение и клинический исход заболевания. С точки зрения клинических исходов фибробластические саркомы могут быть разделены на две равные по числу нозологических форм группы — высокодифференцированные, с пятилетней выживаемостью больных более 90%, и низкодифференцированные, с пятилетней выживаемостью больных менее 60%.

Определение фибробластических сарком

Фибробластические опухоли — группа различных по морфологическому строению и клиническим исходам мезенхимальных опухолей, построенных из неопластических фибробластов и миофибробластов. Это наиболее многочисленная группа мезенхимальных опухолей, включающая сегодня 38 отдельных нозологических форм.

Злокачественные опухоли из фибробластов и миофибробластов объединены в группу фибробластических сарком. Эксперты ВОЗ в последней редакции «Гистологической классификации опухолей мягких тканей и костей» (2002 г.) выделяют одиннадцать фибробластических сарком [18]. Все опухоли этой группы представляют собой самостоятельные нозологические формы со специфической морфологией, нарушениями генома и клиническими исходами,

а не варианты фибросаркомы взрослых, как это было принято считать десятилетием раньше (см. таблицу).

Морфологическим субстратом этих опухолей являются неопластические фибробласты и миофибробласты. Фибробласт — опорная и секреторная клетка соединительной ткани, главная функция которой состоит в продукции компонентов внеклеточного матрикса — коллагенов, эластина, фибронектина, ламинина и тенасцина. Миофибробласт — опорная и сократительная клетка соединительной ткани, которая имеет в цитоплазме микрофиламенты актина — компоненты мышечного аппарата, аналогичные тем, что встречаются в гладкомышечных клетках [47]. Фибробласты и миофибробласты отличаются друг от друга на уровне ультраструктуры, но при рутинном гистологическом исследовании отличить эти клетки невозможно. В отличие от фибробластов миофибробласты имеют антигены гладкомышечной дифференцировки и могут быть обнаружены в ткани опухоли методами иммуноморфологического исследования с помощью антител к белкам сократительного аппарата — десмину,

Адрес для корреспонденции

Близнюков О.П.

E-mail: blisnukov@mail.ru

Таблица. Нозологическая структура и клинические исходы фибробластических сарком

Опухоль	Возраст (медиана)	Рецидивы, %	Метастазы, %	5-летняя выживаемость, %
Фибросаркома взрослых [46]	20–90 (52)	42	63	21–58
Эпителиоидная фибросаркома [5]	14–55 (40)	50	86	43
Плеоморфная фибросаркома [4]	36–89 (68)	24	32	62
Миксофибросаркома [35]	22–91 (66)	54	50	78
Инфантильная фибросаркома [8]	0–5 (3 мес)	12	8	84
Фибромиксоидная саркома [19]	3–78 (34)	9,2	5,5	98
Миофибросаркома [17]	19–72 (42)	18	9	98
Миксовоспалительная фибробластическая саркома [34]	20–91 (53)	67	2,7	98
Фибросаркома из выбухающей дерматофибросаркомы [36]	8–87 (48)	58	15	94
Воспалительная миофибробластическая опухоль [32]	1–46 (9)	36	2	94
Злокачественная солитарная фиброзная опухоль [54]	32–81 (56)	40	50	86

α -, γ -актинам и Н-калдесмону. Источником миофибробластов являются недифференцированные («юные») фибробласты, которые подвергаются трансдифференцировке под влиянием факторов роста (TGF- β , IGF II) и цитокинов (IL-4).

Общий гистогенез фибробластов и миофибробластов предопределяет объединение опухолей, развивающихся из этих клеток в одну группу – фибробластических/миофибробластических сарком [18]. Как правило, в одной и той же опухоли присутствуют как неопластические фибробласты, так и неопластические миофибробласты. Их соотношение широко варьирует не только в разных опухолях, но и в пределах разных участков одной и той же опухоли [27]. Известно очень мало «чистых» опухолей, построенных из клеток только какого-то одного типа.

Описание фибробластических сарком

Способность синтезировать и секретировать коллагены является фундаментальным свойством клеток фибробластических сарком. Исторически первые определения этих опухолей – «fibroids tumor» (K. Rokitansky, 1842), «fibrous and fibronucleated tumors» (S. Wilks, 1859) и «fibroma sarcomatosum» (M. Borst, 1902) основаны не на особенностях морфологии клеток, а на наличии коллагенового матрикса опухоли [7, 56].

Понятие о гистологической классификации фибробластических сарком было заложено в 1948 г. патологом из Колумбийского университета (США) A.P. Stout в статье с названием «Fibrosarcoma: the malignant tumor of fibroblasts» [50]. Опухоли из фибробластов впервые были разделены на три большие группы: 1) гиперплазии; 2) образования, которые могут быть как доброкачественными опухолями, так и реактивными процессами; 3) истинные фибросаркомы. По большому счету, эти группы не изменились до настоящего времени, добавлялись новые нозологические формы или переосмысливались старые. Будучи детерминистом, A.P. Stout считал, что зрелый (дифференцированный) фибробласт является единственной клеткой, неопластическая трансформация которой приводит к возникновению всего разнообразия фибробластических опухолей.

«Классическая» фибросаркома была единственной злокачественной опухолью из фибробластов, которая фигурировала в первых двух редакциях «Гистологической классификации опухолей мягких тканей». При этом понятие «фибросаркома» толковалось неоправданно широко. Согласно определению экспертов ВОЗ (1969 г.), под фибросаркомой понимали: «...злокачественную отграниченную или инфильтрирующую опухоль, состоящую из ретикулиновых и коллагеновых волокон и преимущественно веретенообразных клеток при отсутствии

других форм клеточной дифференцировки». Под «другими формами клеточной дифференцировки» подразумевали отсутствие в ткани опухоли эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток и опухолевых «гистиоцитов» — это были критерии для исключения злокачественной фиброзной гистиоцитомы, которая набирала силу как «главная саркома» столетия. В определении подчеркивалась тесная связь между клетками и коллагеновыми и ретикулиновыми волокнами. Таким образом, определение фибросаркомы имело скорее функциональный характер — главное значение в нем придавалось внеклеточному матриксу, продуцируемому опухолевыми клетками.

Отсутствие четких морфологических критериев привело к тому, что в качестве фибросаркомы распознавали десмоидный фиброматоз, злокачественные опухоли из клеток оболочек периферических нервов, синовиальные саркомы, дедифференцированные липосаркомы и высокодифференцированные формы злокачественной фиброзной гистиоцитомы. В результате в 1950-е годы около 65% злокачественных мезенхимальных опухолей были диагностированы американскими патологоанатомами как фибросаркомы [30].

В «Гистологической классификации опухолей мягких тканей» (1994 г.) экспертами ВОЗ впервые дано «жесткое» определение фибросаркомы. Под фибросаркомой стали понимать: «...злокачественную опухоль, состоящую из пучков веретенообразных фибробластоподобных (fibroblast-like) клеток, часто упорядоченных в пучок вида «елочки» и имеющих разную степень полиморфизма ядер и митотическую активность». В комментарии к определению фибросаркомы сказано, что прочие специфические направления дифференцировки клеток опухоли должны быть исключены с помощью электронной микроскопии или иммуноморфологии. В этой же классификации единая ранее нозологическая форма была разделена на фибросаркому взрослых и инфантильную фибросаркому. Гистологический диагноз фибросаркомы стал, таким образом, диагнозом исключения. Количество случаев фибросарком стало уменьшаться и составляло в 1974 году 12% [45], в 1989 году — 8% [46], а в 2010 году — 1% [6] от всех злокачественных мезенхимальных опухолей.

Фибросаркома взрослых может возникать *de novo*, но чаще развивается из выбухающей фибросаркомы кожи в рецидивах последней. Этот вариант фибросаркомы был описан американским патологом J. Goldblum в 1995 году. Именно трансформацией в фибросаркому объясняют агрессивное клиническое течение выбухающей дерматофибросаркомы (рецидивы в 50% случаев, метастазы в 15% случаев) [1, 36].

Миксофибросаркома описана F. Enzinger в 1972 году как миксоидный вариант злокачественной

фиброзной гистиоцитомы [57]. В 1977 году опухоль выделена в качестве самостоятельной нозологической формы усилиями шведских патологов L.-G. Kindblom и Angervall L. [3, 24].

Фибромиксоидная саркома впервые описана американским патологом Н. Evans в 1987 году [14]. Исследование ультраструктуры и генетики этой опухоли доказало ее идентичность гиалинизирующей веретеноклеточной опухоли с гигантскими розетками, первое описание которой дано К. Lane в 1997 году [29]. В последней «Гистологической классификации опухолей мягких тканей» эти опухоли рассматриваются как морфологические варианты единой нозологической формы [18].

Эпителиоидная (склерозирующая) фибросаркома впервые описана патологами Института патологии вооруженных сил США (AFIP) J. Meis-Kindblom, L.G. Kindblom и F. Enzinger в 1995 году [33]. Долгое время опухоль рассматривалась как морфологический вариант фибросаркомы взрослых, но особенности ультраструктуры клеток, течение и клинические исходы привели к выделению опухоли как самостоятельной нозологической формы.

Приоритет в описании инфантильной (врожденной) фибросаркомы окончательно не установлен. Фибросаркомы детей первых лет жизни периодически описывались американскими патологами в 1940—1950-е годы прошлого столетия. Систематическое изучение инфантильной фибросаркомы началось с работы патолога D.H. Andersen в 1951 году [2]. В работе приведен клинко-морфологический анализ 175 злокачественных мезенхимальных опухолей у новорожденных и детей в возрасте до 15 лет. Пять из этих опухолей были распознаны как «ювенильная» фибросаркома. Описание инфантильной фибросаркомы как самостоятельной нозологической формы сделано A.P. Stout в 1962 году [51].

Миксовоспалительная фибробластическая саркома кистей и стоп описана в 1998 году одновременно в Швеции и США [34, 38]. Это редкая фибробластическая саркома, к 2010 году описано 132 случая опухоли.

Злокачественная воспалительная миофибробластическая опухоль (воспалительная фибросаркома) выделена как отдельная нозологическая форма патологами Института патологии вооруженных сил США (AFIP) J. Meis и F. Enzinger в 1991 году [32]. Авторы описали 12 случаев воспалительной миофибробластической опухоли легких и брыжейки тонкой кишки с метастазами в легкие и головной мозг. Это редкая фибробластическая саркома, к 2010 году описано 28 случаев опухоли.

Плеоморфная фибросаркома открыта в 2000 году американскими патологами С. Antonescu и R. Erlandson при изучении ультраструктуры злокачественных фиброзных гистиоцитом костей [4]. В работе показано, что некоторые из этих опухолей

построены из неопластических фибробластов с полиморфными ядрами и, таким образом, являются плеоморфными фибросаркомами. Десять лет спустя анализ профилей экспрессии генов опухолевых клеток в этих опухолях доказал их идентичность неопластическим фибробластам [26]. Значительная часть плеоморфных фибросарком скрыта под «маской» злокачественных фиброзных гистиоцитом.

Миофибросаркома описана в Швейцарии в 1998 году R. Lagase как злокачественная опухоль, построенная из неопластических миофибробластов [28]. Существование опухоли в течение многих лет оспаривается многими патологами, что связано с трудностями интерпретации ультраструктуры неопластических миофибробластов опухоли и неоднозначностью их иммунофенотипа. Часть исследователей считает, что миофибросаркомы являются либо высокодифференцированными лейомиосаркомами, либо недифференцированными плеоморфными саркомами с аберрантной гладкомышечной дифференцировкой клеток [15, 40]. Тем не менее в 2002 году миофибросаркома была выделена в качестве самостоятельной нозологической формы. Это редкая опухоль, к 2010 году описано около 50 случаев.

Злокачественная солитарная фиброзная опухоль описывалась малым числом наблюдений несколькими группами исследователей в 90-е годы прошлого столетия [43, 54].

Таким образом, теория A.P. Stout о дифференцированном фибробласте как единственном предшественнике фибробластических опухолей была пересмотрена в связи с появлением концепции иерархической дифференцировки фибробластов от стволовых клеток до зрелых форм. Стало понятно, что в постнатальном периоде фибробласты представляют собой сложную систему клеток, которые различаются по степени дифференцировки, морфологии и функциям. Малигнизация фибробласта возможна на любом из этапов его дифференцировки, что и объясняет многообразие гистологических вариантов фибробластических сарком.

Эпидемиология фибробластических сарком

Фибробластические саркомы встречаются относительно редко, на их долю приходится, по данным международной статистики, менее 1% от всех опухолей взрослых [20]. Онкологический регистр не сообщает точное число больных фибробластическими саркомами в России, но косвенные оценки позволяют говорить не менее чем о 100 новых случаев в год. В материале отделов патологической анатомии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН и Российского научного центра рентгенорадиологии МЗ РФ в период с 1994 по 2012 год нам удалось обнаружить всего 156 случаев опухолей, относящихся к группе

фибробластических сарком. Фибробластические саркомы с одинаковой частотой поражают мягкие ткани конечностей и туловища у мужчин и женщин в возрасте от 2 мес до 89 лет. Медиана возраста больных составляет 57 лет.

Фибробластические саркомы составляют около 2% злокачественных опухолей детей, значительно уступают по частоте гемопоэтическим опухолям, опухолям мозга, нейробластоме, нефробластоме и рабдомиосаркоме [9, 49]. Единственная злокачественная фибробластическая опухоль, которая встречается у детей в возрасте до 3 лет, — инфантильная (врожденная) фибросаркома. Опухоль имеет относительно медленный темп роста, длительность которого измеряется месяцами; половину инфантильных фибросарком обнаруживают в возрасте 2–3 мес. По данным E. Chung и F. Enzinger, рецидивы в месте расположения первичного узла опухоли возникают в 12% случаев, метастазы обнаружены у 8% больных, а общая пятилетняя выживаемость составляет 84% [8]. Все это позволяет говорить о том, что инфантильная фибросаркома имеет относительно благоприятный клинический прогноз, нежели фибросаркома взрослых. У детей в возрасте 4–15 лет описаны случаи взрывающейся дерматофибросаркомы кожи с трансформацией в фибросаркому, миксофибросаркомы и злокачественной воспалительной миофибробластической опухоли [9, 49].

Этиология фибробластических сарком

Этиология фибробластических сарком неизвестна. Большинство этих опухолей развиваются *de novo*, некоторые (около 7–10% случаев) — после травмы, в месте гематомы или грануляционной ткани [23]. Для фибробластических сарком неизвестны предопухолевые (диспластические) процессы и случаи трансформации из доброкачественных фибробластических опухолей. Считают, что механизм стадийного канцерогенеза (саркомогенеза), реализующийся путем последовательных нарушений генома клетки и увеличения степени злокачественности опухоли, несправедлив для фибробластических сарком [31]. Единственным исключением здесь является взрывающаяся дерматофибросаркома кожи, которая после нескольких рецидивов трансформируется в «классическую» фибросаркому взрослых [36].

Небольшая часть фибробластических сарком возникает после лучевой терапии других злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы, лимфомы средостения и саркомы костей таза. К группе постлучевых фибробластических сарком относятся фибросаркома взрослых, миксофибросаркома и взрывающаяся дерматофибросаркома кожи. Они развиваются у 0,3–0,8% больных после курсов лучевой терапии СОД более 50 Гр, латентный период при этом составляет от 3 до 10 лет [42]. Патогенез постлучевых сарком связан с возникновением му-

таций гена *p53* под воздействием ионизирующей радиации. Большинство фибробластических постлучевых сарком — низкодифференцированные опухоли, общая выживаемость больных низкая и колеблется, в зависимости от локализации и размеров опухоли, от 5 до 30% [42].

Большая часть фибробластических сарком у детей также возникает спорадически. Известны наследственные генетические синдромы, которые повышают риск развития инфантильной фибросаркомы и взрывающейся дерматофибросаркомы, — это синдромы Ли–Фраумени и Горлина [49].

Рост фибробластических сарком

Источником развития фибробластических сарком являются все клетки дифферона фибробластов, располагающиеся в поверхностной фасции кожи, фасциях скелетных мышц, сосудистых и сухожильных влагалищ, в адвентиции сосудов и надкостнице. В большинстве случаев невозможно установить исходную ткань (анатомическое образование), из которой возникла опухоль. Тип роста саркомы в значительной степени определяется морфологическими особенностями материнской ткани — фибробласты фасций глубоких скелетных мышц и надкостницы являются источником более агрессивных фибробластических сарком. Саркомы обладают неодинаковым темпом роста, но всегда инфильтрируют (расслаивают), окружают и постепенно уничтожают соседние ткани. Рост фибробластических сарком может быть ограничен фиброзной капсулой из оттесненных и сдавленных тканей. Только треть фибробластических сарком (фибромиксоидная саркома, инфантильная фибросаркома, злокачественная солитарная фиброзная опухоль) формируют фиброзную капсулу, для них же характерна низкая частота местных рецидивов.

Фибросаркома взрослых, эпителиоидная (склерозирующая) фибросаркома, фибромиксоидная саркома и плеоморфная фибросаркома представлены узлом круглой или овальной формы диаметром от 3 до 12 см (рис. 1). Ткань опухоли однородная, плотная, серого и серо-желтого цвета. Очаги некроза с консистенцией желатина, желто-зеленого цвета, и однокамерные кисты, заполненные серозно-геморрагической жидкостью, могут быть обнаружены в низкодифференцированных саркомах. Во всех случаях опухоль располагается глубже поверхностной фасции конечности, в толще скелетной мышцы, в трети случаев опухоль врастает в надкостницу прилежащей кости.

Инфантильная (врожденная) фибросаркома представлена узлом круглой или овальной формы диаметром от 2 до 14 см (рис. 2). Ткань опухолевого узла однородная, плотная, серого цвета. В половине случаев опухоль обнаруживают у новорожденных. К моменту операции опухоль достигает относи-

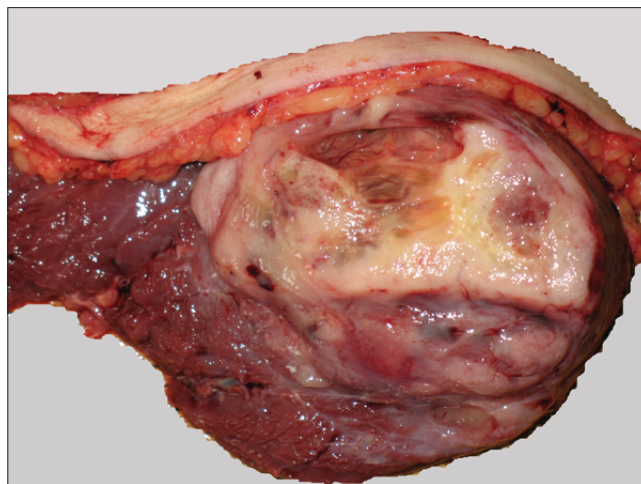


Рис. 1. Эпителиоидная (склерозирующая) фибросаркома. Вид опухоли



Рис. 2. Инфантильная (врожденная) фибросаркома. Вид опухоли. Ампутация нижней конечности на уровне дистальной части бедра

тельно больших размеров, муфтообразно охватывая кости и сосудисто-нервные пучки конечности, что ограничивает радикальность хирургического иссечения узла и эффективность лучевой терапии.

Миксофибросаркома состоит из сливающихся узлов овальной формы диаметром 2–8 см (рис. 3). Ткань опухоли имеет консистенцию желатина, серо-желтого цвета. Для 80% случаев миксофибросарком характерна поверхностная локализация узла — в подкожной жировой клетчатке, на границе с фасцией подлежащей скелетной мышцы. При этом опухоль на ограниченном участке разрушает фасцию и врастает в скелетную мышцу на глубину 0,5–2 см. Меньшая часть миксофибросарком располагается субфасциально, в толще скелетной мышцы.

Взрывающаяся дерматофибросаркома кожи представлена одним или 2–3 сливающимися узлами круглой и овальной формы диаметром 2–6 см (рис. 4). Опухоль расположена в коже и во всех



Рис. 3. Миксофибросаркома. Вид опухоли



Рис. 4. Выбухающая дерматофибросаркома кожи с трансформацией в фибросаркому. Вид опухоли

случаях вырастает в подкожную жировую клетчатку на глубину 0,5–4 см. Ткань опухолевого узла однородная, плотная, серого цвета. В половине случаев кожа над опухолью изъязвлена.

Злокачественная воспалительная миофибробластическая опухоль располагается в ткани легкого, в висцеральной плевре легкого или внеоргано — в средостении или брыжейке тонкой кишки. Опухоль представлена узлом круглой формы диаметром 2–8 см. Ткань опухолевого узла однородная, эластичная, розового цвета.

Таким образом, за исключением выбухающей дерматофибросаркомы кожи анатомический тип роста и свойства ткани опухоли не характерны для какой-либо определенной фибробластической саркомы. Это делает невозможной дифференциальную диагностику фибробластических сарком с помощью методов КТ и МРТ — данные лучевых методов носят предположительный характер [23]. Единственным методом, который позволяет установить нозологи-

ческую принадлежность опухоли, является морфологическое исследование.

Гистологическое строение фибробластических сарком

Все фибробластические саркомы построены из неопластических фибробластов и миофибробластов (рис. 5). Термин «неопластический» фибробласт

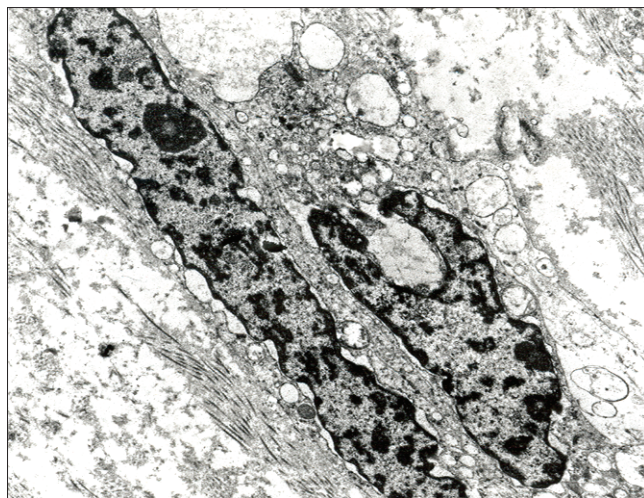


Рис. 5. Ультраструктура неопластических фибробластов. Фибросаркома взрослых. В фибробластах биполярные отростки цитоплазмы, расширенный эндоплазматический ретикулум и сегментированные ядра. Электронная микрофотограмма. Ув. ×8000

подразумевает опухолевую клетку, морфология которой в главных чертах напоминает признаки не-опухолевого фибробласта волокнистой соединительной ткани. Однако морфология неопластических фибробластов в той или иной степени искажена опухолевой трансформацией, поэтому аналогия в строении неопластических и не-опухолевых фибробластов не является полной. Для описания морфологии неопластических фибробластов обычно используют термин «рекапитуляция» структурных признаков.

Фибробласт может быть надежно идентифицирован только при электронной микроскопии. К ультраструктурным признакам фибробластов относятся: 1) биполярные отростки цитоплазмы, вытянутые вдоль длинной оси клетки; 2) расширенные цистерны эндоплазматического ретикулума; 3) секреторные вакуоли в субмембранных отделах цитоплазмы, которые заполнены гранулами проколлагена (см. рис. 5). Специфических ультраструктурных признаков неопластических фибробластов не существует [52]. В процессе опухолевой трансформации фибробласты сохраняют способность продуцировать внеклеточный матрикс, если говорить узко — коллагены 1- и 3-го типов. Поэтому наиболее консервативны органеллы фибробласта, которые отвечают за синтез и секрецию молекул внеклеточного матрикса — эн-

доплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Наибольшие изменения претерпевают клеточное ядро и плазматическая мембрана клетки, именно их имеют в виду, используя термины «атипия» и «полиморфизм».

В целом для каждой фибробластической саркомы характерен свой гистологический «рисунок». Морфология неопластических фибробластов различна — это могут быть веретенообразные, звездчатые, эпителиоидные и полиморфные клетки (рис. 6–9). Тем не менее гистологическая диагностика фибробластических сарком трудна, особенно при исследовании ограниченного количества материала пункционных биопсий. Задача осложняется тем, что фибробласт — это «голая» клетка, не имеющая специфических антигенов, которые могли бы быть распознаны при иммуноморфологическом исследовании [52]. Из всей группы фибробластических сарком только миофибросаркома, состоящая из

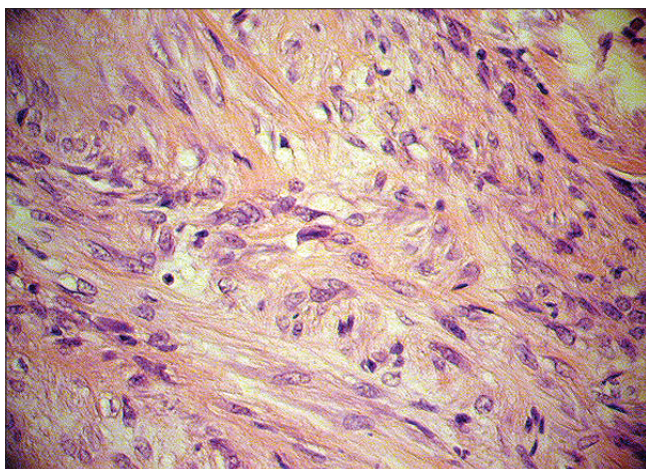


Рис. 6. Фибросаркома взрослых, веретенообразные фибробласты. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

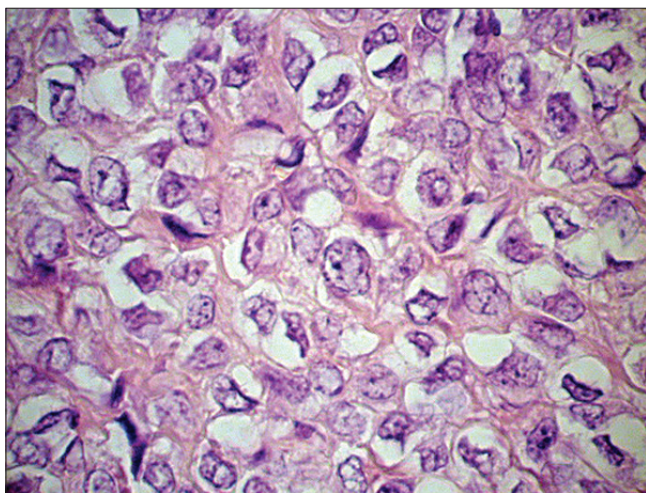


Рис. 7. Эпителиоидная (склерозирующая) фибросаркома, эпителиоидные фибробласты. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

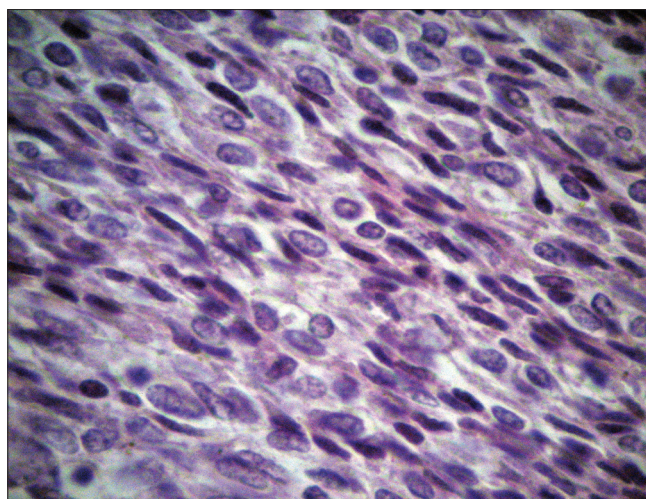


Рис. 8. Инfantильная фибросаркома, «эмбриональные» фибробласты. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

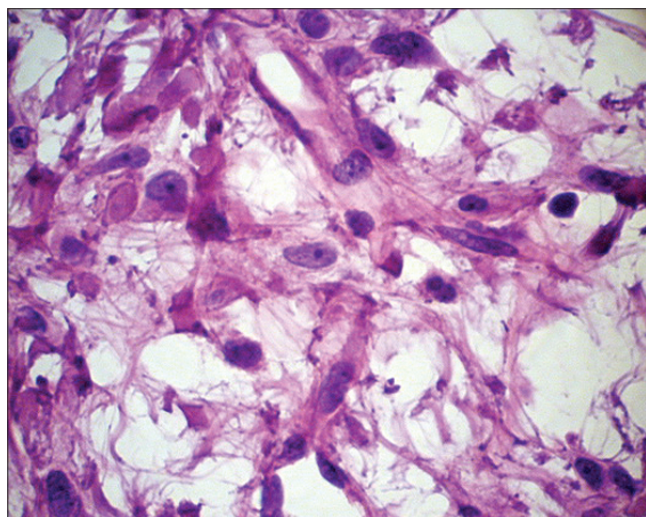


Рис. 9. Миксофибросаркома, фибробласты среди миксоидной стромы опухоли. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

неопластических миофибробластов, может быть окрашена моноклональными антителами к антигенам гладкомышечной дифференцировки — десмину, α -, γ -актинам и Н-калдесмону.

Использование иммуноморфологического исследования привело к тому, что внутри группы фибробластических сарком выделяют подгруппу так называемых высокодифференцированных сарком, построенных из CD34-позитивных фибробластов [16]. Подгруппа состоит из 3 нозологических форм, к ней относятся взрывающаяся дерматофибросаркома, злокачественная солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитомы и некоторые случаи миксовоспалительной фибробластической саркомы. Антиген гемопоэтических клеток-предшественников CD34 представляет собой трансмембранный 115 kD гликопротеин, кодируемый геном, распо-

ложенным на коротком плече хромосомы 1 (1q32) [55]. Молекула CD34 экспрессируется в активированных клетках-предшественниках гемопоэза и ангиобластах, которые находятся в костном мозге. Экспрессия CD34 обнаружена в некоторых клетках мезодермального происхождения — эндотелиальных клетках кровеносных и лимфатических сосудов, интерстициальных фибробластах дермы кожи, периваскулярных клетках, дендритических клетках ретикулярной дермы кожи, а также фибробластах волосяных фолликулов и миоэпителиальных клетках, окружающих секреторные отделы эккринных потовых желез. Функции CD34 выяснены только для клеток-предшественников гемопоэза, но остаются непонятны для фибробластов в постнатальном онтогенезе. CD34-позитивные фибробласты являются источниками развития и других фибробластических опухолей, к которым относятся фиброма шеи, склеротическая фиброма, клеточная ангиофиброма, гигантоклеточная фибробластома, липофиброматоз и поверхностная ангиомиксома [53]. Выделение CD34-позитивных фибробластических сарком помимо гистогенетического значения имеет и клинический смысл — опухоли этой группы обладают благоприятным клиническим прогнозом с пятилетней выживаемостью больных, равной 98% [16].

Молекулярная генетика фибробластических сарком

Фибробластические саркомы гетерогенны по клеточному составу, что объясняют генетическими дефектами — абберациями хромосом, соматическими мутациями клеточных протоонкогенов и эпигенетическими нарушениями. В возникновении фибробластических сарком абберациям хромосом придают определяющее значение.

Все фибробластические саркомы могут быть разделены на две большие группы: 1) со специфическими нарушениями структуры хромосом и 2) сложными нарушениями кариотипа, которые проявляются в виде несбалансированных вставок, делеций и амплификаций локусов хромосом и точковых мутаций отдельных генов. Только половина фибробластических сарком имеет специфические транслокации и относительно простой кариотип. Транслокации приводят к формированию в опухолевых клетках сшитых (fusion) генов. Белки — продукты, которые кодируются сшитыми генами выполняют в клетках разные функции. Некоторые из них являются транскрипционными факторами (CREB3L2), другие — тирозинкиназами (ALK), активность которых гораздо выше, чем у белков, кодируемых неизмененными генами, третьи — факторами роста клеток (PDGFB). Но все они являются компонентами того или иного сигнального каскада, участвуют в регуляции клеточного цикла

и, таким образом, запускают клональную пролиферацию клетки. К фибробластическим саркомам со специфическими транслокациями хромосом относятся:

Воспалительная миофибробластическая опухоль. В миофибробластах 65% опухолей обнаружены несколько разных транслокаций гена *ALK* (киназа анапластической лимфомы), расположенного на хромосоме 2 (2p23), самая частая из которых t(2;5) приводит к формированию сшитого гена *ALK-NPM* (нуклеоплазмин) [11]. Молекулярная структура химерных транскриптов с участием гена *ALK* варьирует, в качестве партнеров по сшиванию выступают гены тропомиозинов (*TPM3* и *TPM4*), тяжелой цепи клатрина (*CLTC*), цистеин-tRNA синтетазы (*CARS*) и Рап-связывающего белка (*RANBP2*) [12]. Все перестройки приводят к постоянной активации киназного домена белка-продукта гена *ALK*. Другая часть воспалительных миофибробластических опухолей, которые не имеют перестройки гена *ALK*, обладает транслокациями гена *HMGIC* (*HMG2*), расположенного на хромосоме 12 [12].

Выбухающая дерматофибросаркома кожи. В фибробластах 98% опухолей обнаружена транслокация t(17; 22)(q22; q13), которая приводит к формированию сшитого гена *COL1A* (ген коллагена 1A)-*PDGFB* (фактор роста тромбоцитов B) [48]. Ген фактора роста *PDGFB* в результате слияния подпадает под действие промотора гена *COL1A*. Белок-продукт химерного транскрипта *COL1A-PDGFB* является функционально-активным фактором роста тромбоцитов, способным связываться с соответствующим рецептором и путем аутокринной регуляции активировать пролиферацию клеток.

Фибромиксоидная саркома. В фибробластах 80% опухолей обнаружена транслокация t(7; 16)(q32-34; p11), которая приводит к формированию сшитого гена *FUS-CREB3L2* [44]. Белок-продукт гена *CREB3L2* принадлежит к семейству *CREB* транскрипционных факторов, но не гомологичен *ATF1* и *CREB1*. Молекулярная структура химерных транскриптов *FUS-CREB3L2* варьирует, имеется сообщение о том, что ген *CREB3L1* может выступать партнером по сшиванию.

Инфантильная (врожденная) фибросаркома. В фибробластах 85% опухолей обнаружена транслокация t(12; 15)(q13; q26), которая приводит к формированию сшитого гена *ETV6-NTRK3* [25]. Белок ETV6 — член семейства ETS транскрипционных факторов, содержащий ДНК-связывающий домен. Белок NTRK3 — это трансмембранный рецептор нейротропина-3, содержащий киназный домен. Рецептор NTRK3 экспрессируется в норме на клетках центральной нервной системы, опосредуя их рост. Тирозинкиназная активность NTRK3 в сшитом белке ведет к аутофосфорилированию ос-

татков тирозина. Транслокация t(12; 15) сочетается с трисомиями хромосом 8, 11, 17 и 20. Трисомии являются результатом транслокации и, вероятно, ответственны за пролиферацию более митотически активных фибробластов опухоли.

Миксовоспалительная фибробластическая саркома. В фибробластах опухоли обнаружена транслокация t(2; 6)(q31; p21.3), химерный транскрипт которой не идентифицирован [21].

Перечисленные выше фибробластические саркомы со специфическими транслокациями хромосом могут быть диагностированы при исследовании биопсийного материала с помощью методов цитогенетики (FISH) и молекулярной генетики (PCR).

Группа фибробластических сарком со сложными нарушениями кариотипа составляет другую часть опухолей. Перестройки хромосом настолько сложны и многочисленны, что нет возможности перечислить их все. Например, в фибросаркоме взрослых обнаружены вставки хромосом 4q, 6q, 7 и 20 и потери участков хромосом 13 и 14, а также локуса 2q21-qter. Главный вопрос патогенеза этих сарком — какие из наблюдаемых aberrаций хромосом и мутаций генов являются причиной возникновения опухолей, а какие — вторичными изменения неустойчивого генома опухолевых клеток в процессе их роста.

Не ясно, почему существуют одновременно два типа фибробластических сарком — со специфическими транслокациями хромосом и сложными нарушениями кариотипа. Различие между двумя типами сарком может быть обусловлено типом клеток — предшественников опухолей. В саркомах со специфическими транслокациями хромосом возможный набор клеток-предшественников может быть небольшим и ограничиваться мезенхимальными стволовыми клетками и комитированными клетками — предшественниками фибробластов. При этом транслокации хромосом могут не оказывать влияния на более дифференцированные формы — юные фибробласты, зрелые фибробласты и миофибробласты. В этом случае транслокации хромосом могут ограничивать дальнейшую дифференцировку фибробластов и приводить к их элиминации из пула делящихся клеток. Видимо, по этой причине фибробластические саркомы со специфическими транслокациями обладают относительной «гомогенностью» клеточного состава (фибромиксоидная саркома, инфантильная фибросаркома, взрывающаяся дерматофибросаркома). Нарушение функций белков — регуляторов клеточного цикла RB и p53, которые наблюдаются в саркомах со сложным нарушением кариотипа, могут индуцировать опухолевую трансформацию фибробластов и их предшественников любого уровня дифференцировки. Требования к дифференцировке клеток в этом случае не такие жесткие —

это могут быть и зрелые фибробласты. Следствием этого является гетерогенность клеточного состава опухоли, крайним случаем здесь является миксофибросаркома и плеоморфная фибросаркома.

Потенциал злокачественности и клинические исходы фибробластических сарком

Фибробластические саркомы в зависимости от потенциала злокачественности разделены экспертами ВОЗ на две группы: 1) фибробластические опухоли с промежуточным (intermediate) потенциалом злокачественности и 2) истинные фибробластические саркомы. К фибробластическим опухолям с промежуточным потенциалом злокачественности относят опухоли с инфильтративным ростом, но формирующие метастазы менее чем в 2% случаев, — это взрывающаяся дерматофибросаркома, солитарная фиброзная опухоль/гемангиоперицитомы и воспалительная миофибробластическая опухоль. Второе название этой группы опухолей — «редко метастазирующие» фибробластические саркомы. Гистологическое строение этих опухолей не позволяет предсказать вероятность возникновения метастазов, по этой причине их также называют опухолями с неопределенным (indetermined) или пограничным (borderline) потенциалом злокачественности, но тем не менее относят к разряду фибробластических сарком [18].

Истинные фибробластические саркомы (восемь нозологических форм) обладают инфильтративным ростом, рецидивируют и формируют гематогенные метастазы в 15–50% случаев. Общая пятилетняя выживаемость этих больных зависит от многих факторов и колеблется от 36 до 98%.

Известны следующие клинические исходы фибробластических сарком: 1) выздоровление (отсутствие клинических признаков болезни в течение 5 и более лет); 2) рецидив (повторное возникновение опухоли в месте иссечения или смежной анатомической зоне); 3) метастатическая болезнь (появление отдаленных метастазов в легких, печени, головном мозге и костях); 4) смерть, обусловленная прогрессированием заболевания. Непосредственными причинами смерти больных являются метастазы сарком в легких, печени, головном мозге, а также местные осложнения, связанные со сдавлением опухолью важных анатомических структур.

Известно несколько прогностических факторов, которые имеют статистически значимую связь с исходами фибробластических сарком. Значение прогностических факторов неодинаково, некоторые из них определяют возникновение рецидива (локализация, наличие капсулы опухоли, наличие опухолевых клеток в крае резекции), другие влияют на частоту метастазов и общую выживаемость больных (гистологический тип опухоли, гистологическая

степень злокачественности, размер узла, глубина расположения опухоли, наличие инвазии сосудов) [23, 49]. Примечательно, что такие важные молекулярно-биологические факторы, как экспрессия регуляторных белков клеточного цикла (p53, p27, Cyclin E), молекул клеточной адгезии (CD44, кадхерины), апоптоза (Bcl-2) и ангиогенеза (VEGF), не связаны с клиническими исходами фибробластических сарком.

Наиболее чувствительными прогностическими факторами являются гистологический (нозологический) тип саркомы и гистологическая степень злокачественности опухоли [13]. Гистологическая степень злокачественности (G) — совокупность морфологических признаков опухоли, каждый из которых связан с общей выживаемостью больных и частотой метастазов. Понятие «гистологическая степень злокачественности» справедливо только для злокачественных фибробластических опухолей (сарком), но не применяется для опухолей с промежуточным потенциалом злокачественности [13, 18].

Ретроспективный анализ более чем 200 случаев фибросарком из архива отдела патологии Колумбийского университета (США) за период 1906–1948 годов позволил А.Р. Stout разделить фибросаркомы на высокодифференцированные и низкодифференцированные формы [50]. В основу деления опухолей впервые были положены гистологические параметры — плотность клеток, полиморфизм ядер и количество стромы. Позднее предложенная двухуровневая система была распространена патологами Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (США) на все злокачественные мезенхимальные опухоли. Таким образом, были заложены современные представления о гистологической степени злокачественности сарком. В настоящее время гистологическую степень злокачественности фибробластических сарком определяют при микроскопическом исследовании опухоли с помощью систем French Federation of Cancer Centers (FNCLCC) и National Cancer Institute (NCI) [13]. Системы включают количественную оценку (в баллах) следующих параметров: 1) степень дифференцировки клеток опухоли; 2) количество митозов в ядрах клеток опухоли; 3) площадь некроза опухоли. Выделяют высокодифференцированные (G1) и низкодифференцированные (G2 и G3) фибробластические саркомы. Гистологическая степень злокачественности не зависит от гистологического типа саркомы, а определяется индивидуальными особенностями ее морфологии.

Исследования морфологии и клинических исходов фибробластических сарком в 70-е годы прошлого столетия показали, что фибросаркома взрослых имеет агрессивное течение и неблагоприятный прогноз [46]. Пятилетняя выживаемость больных

фибросаркомой составляла 21–58%, а метастазы опухоли возникали более чем у половины больных в течение 1–2 лет. Сходные данные были получены позднее для эпителиоидной (склерозирующей) фибросаркомы [5, 33], миксофибросаркомы [35], плеоморфной фибросаркомы [4] и злокачественной воспалительной миофибробластической опухоли [32] (см. таблицу). Клинические исходы этих фибробластических сарком в целом были сопоставимы с их гистологической степенью злокачественности, которая оценивалась в рамках системы FNCLCC как G2 и G3. Напротив, клинические исходы инфантильной фибросаркомы, фибромиксоидной саркомы [19], миофибросаркомы [37], миксовоспалительной фибробластической саркомы [34] и фибросаркомы, возникающей из выбухающей дерматофибросаркомы [1, 36], были благоприятны — пятилетняя выживаемость больных составляла 84–98%, метастазы возникали менее чем у четверти больных после 5–10 лет (см. таблицу). Клинические исходы этих фибробластических сарком также были сопоставимы с их гистологической степенью злокачественности, которая оценивалась в рамках системы FNCLCC как G1.

Таким образом, группу фибробластических сарком можно разделить на две группы — высокодифференцированных сарком (низкой степени злокачественности) и низкодифференцированных сарком (высокой степени злокачественности). Критериев разделения два, оба они независимы друг от друга — это клинические исходы и гистологическая степень злокачественности сарком. Тем не менее нет единого мнения о том, что считать благоприятными клиническими исходами высокодифференцированных фибробластических сарком. В качестве «стандартных» параметров можно принять данные работы Т. Hanson (2008) [22], в основу которой положен клинический анализ 36 случаев высокодифференцированных (G1) фибробластических сарком: пятилетняя выживаемость больных более 90%, рецидивы менее чем у 33,3% больных, метастазы менее чем у 14,3% больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbott J.J., Olivera A.M., Nascimento A.G. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006, v. 30, p. 305–309.
2. Andersen H.D. Fibroblastic tumors in children. *A.M.A. Arch. Pathol.* 1951, v. 51, p. 548–552.
3. Angervall L., Kindblom L.G., Merck C. Myxofibrosarcoma. A study of 30 cases. *Acta Pathol. Microbiol. Scand [A]*. 1977, v. 85A, p. 127–140.
4. Antonescu C.R., Erlandson R.A., Huvos A.G. Primary fibrosarcoma and malignant fibrous histiocytoma of bone. *Ultrastruct. Pathol.* 2000, v. 24, p. 83–91.
5. Antonescu C.R., Rosenblum M.K., Pereira P. et al. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study of 16 cases and confirmation

- of a clinicopathologically distinct tumor. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001, v. 25, p. 699-709.
6. Bahrami A., Folpe A.L. Adult type fibrosarcoma: a reevaluation of 163 putative cases diagnosed at a single institution over 48-year period. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010, v. 34, p. 1504-1513.
 7. Borst M. Die Lehre von den Geschwulsten mit einem mikroskopischen Atlas. Wiesbaden: Bergmann. 1902.
 8. Chung E.B., Enzinger F.M. Infantile fibrosarcoma. *Cancer (Philad.)*. 1976, v. 38, p. 729-734.
 9. Coffin C.M., Dehner L.P. Fibroblastic-myofibroblastic tumors in children and adolescents: a clinicopathologic study of 108 examples in 103 patients. *Pediatr. Pathol.* 1991, v. 11, p. 569-588.
 10. Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R. et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995, v. 19, p. 859-872.
 11. Coffin C.M., Patel A., Perkins S. et al. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, p. 569-576.
 12. Cools J., Wlodarska I., Somers R. Identification of novel fusion partners of ALK in anaplastic large-cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002, v. 34, p. 354-362.
 13. Deyrup A.T., Weiss S.W. Grading of soft tissue sarcomas. *Histopathology*. 2006, v. 48, p. 42-50.
 14. Evans H.L. Low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987, v. 88, p. 615-619.
 15. Eyden B.P., Christensen L. Leiomyosarcoma versus myofibrosarcoma: observations and terminology. *Ultrastruct. Pathol.* 1993, v. 17, p. 231-239.
 16. Fisher C. Low-grade sarcomas with CD34-positive fibroblasts and low grade myofibroblastic sarcomas. *Ultrastruct. Pathol.* 2004, v. 28, p. 291-305.
 17. Fisher C. Myofibrosarcoma. *Virchows Arch.* 2004, v. 445, p. 215-223.
 18. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. eds. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press. 2001.
 19. Folpe A.L., Lane K.L., Paull G. et al. Low-grade fibromyxoid sarcoma and hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a clinicopathologic study of 73 cases supporting their identity. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000, v. 24, p. 1353-1360.
 20. Jemal A., Siegel R. World Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer. J. Clin.* 2006, v. 56, p. 106.
 21. Hallor K.H., Sciort R., Staaf J. et al. Two genetic pathways t(1;10) and amplification of 3p11-12 in myxoinflammatory fibroblastic sarcoma. *J. Pathol.* 2009, v. 217, p. 716-727.
 22. Hansen T., Katenkamp K., Brodhun M., Katenkamp D. Low grade fibrosarcoma. *Histopathology*. 2006, v. 49, p. 152-160.
 23. Karakousis C.P., Perez R.P. Soft Tissue Sarcomas in Adults. *Cancer (Philad.)*. 1994, v. 44, p. 200-210.
 24. Kindblom L.G., Merck C., Svendsen P. Myxofibrosarcoma: a pathologico-anatomical, angiographic correlative study of eight cases. *Br. J. Radiol.* 1977, v. 50, p. 876-887.
 25. Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W. et al. ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat. Genet.* 1998, v. 18, p. 184-187.
 26. Konstantinopoulos P.A., Fountzilias E., Goldsmith J.D. et al. Analysis of multiple sarcoma expression datasets: implication for classification, oncogenic pathway activation and chemotherapy resistance. *PloS ONE*. 2010, v. 5, p. 9747-9753.
 27. Lagace R., Schurch W., Seemayer T.A. Myofibroblasts in soft tissue sarcomas. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* 1980, v. 389, p. 1-11.
 28. Lagace R., Seemayer T.A., Schurch W. et al. Myofibroblastic sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999, v. 23, p. 1432-1446.
 29. Lane K.L., Shannon R.J., Weiss S.W. Hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes – A distinctive tumor closely resembling low grade fibromyxoid sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997, v. 21, p. 1481-1488.
 30. Mackenzie D.H. The differential diagnosis of fibroblastic disorders. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1970.
 31. Matushansky I., Maki R.G. Mechanisms of sarcomagenesis. *Haematology and Oncology clinics of North America*. 2005, v. 3, p. 427-449.
 32. Meis J.M., Enzinger F.M. Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum. A tumor closely simulating inflammatory pseudotumor. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991, v. 15, p. 1146-1154.
 33. Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.G., Enzinger F.M. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995, v. 19, p. 979-993.
 34. Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.G. Acral myxoinflammatory fibroblastic sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 911-924.
 35. Mentzel T., Calonje E., Wadden C. et al. Mixofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on low grade variant. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, v. 20, p. 391-405.
 36. Mentzel T., Beham A., Katenkamp D., Dei Tos A.P., Fletcher C.D.M. Fibrosarcomatous (high-grade) dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 576-587.
 37. Mentzel T., Dry S., Katenkamp D. et al. Low-grade myofibroblastic sarcoma: analysis of 18 cases in spectrum myofibroblastic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 1228-1234.
 38. Montgomery E., Devaney K.O., Giordano T.J. et al. Inflammatory myxohyaline tumor of distal extremities with virocyte or Reed-Sternberg-like cells. *Mod. Pathol.* 1998, v. 11, p. 384-391.
 39. Montgomery E., Goldblum J.R., Fisher C. Myofibrosarcoma: a clinicopathologic study. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001, v. 25, p. 219-228.
 40. Montgomery E., Fisher C. Myofibroblastic differentiation in malignant fibrous histiocytoma (pleomorphic myofibrosarcoma): a clinicopathologic study. *Histopathology* 2001, v. 8, p. 499-509.
 41. Mosquera J.-M., Fletcher C.D.M. Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009, v. 33, p. 1314-1321.
 42. Murray E.M., Werner D., Greef E.A. et al. Postradiation sarcomas: 20 cases and a literature review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999, v. 45, p. 951-964.
 43. Nielsen G.P., O'Connell J.X., Dickerson G.R., Rosenberg A.E. Solitary fibrous tumor of soft tissue: a report 15 cases including 5 malignant examples. *Mod. Pathol.* 1997, v. 10, p. 1028-1037.
 44. Panagopoulos I., Storlazzi C.T., Fletcher C.D. et al. The chimeric FUS/CREB3L2 gene is specific for low grade fibromyxoid sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004, v. 40, p. 218-228.
 45. Pritchard D.J., Soule E.H., Taylor W.F. et al. Fibrosarcoma: a clinicopathologic and statistical study of 199 tumors of the soft tissues of the extremities and trunk. *Cancer (Philad.)*. 1974, v. 33, p. 888-897.
 46. Scott S.M., Reiman H.M., Pritchard D.J. Soft tissue fibrosarcoma. A clinicopathologic study of 132 cases. *Cancer (Philad.)*. 1989, v. 64, p. 925-931.
 47. Shurch W., Seemayer T.A., Gabbiani G. The myofibroblast. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 141-147.

48. Simon M.P., Peddeur F., Sirvent N. et al. Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat. Genet.* 1997, v. 15, p. 95-98.
49. Spunt S.L., Skapek S.X., Coffin C.M. Pediatric Nonrhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas. *The Oncologist.* 2008, v. 13, p. 668-678.
50. Stout A.P. Fibrosarcoma. The malignant tumor of fibroblasts. *Cancer (Philad.).* 1948, v. 1, p. 30-63.
51. Stout A.P. Fibrosarcoma in infant and children. *Cancer (Philad.).* 1962, v. 15, p. 1028-1040.
52. Suh C.H., Ordonez N.G., Mackay B. Fibrosarcoma: observations on the ultrastructure. *Ultrastruct. Pathol.* 1993, v. 17, p. 221-229.
53. Tardio J.C. CD34-reactive tumors of the skin. An update review of an ever-growing list of lesions. *J. Cutan. Pathol.* 2009, v. 36, p. 89-102.
54. Vallet-Decouvelaere A.V., Dry S.M., Fletcher C.D.M. Atypical and malignant solitary fibrous tumors in extrathoracic locations: evidence of their comparability to intra-thoracic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 1501-15011.
55. Van de Rijn M., Rouse R.V. CD34: a review. *Appl. Immunohistochem.* 1994, v. 2, p. 71-80.
56. Wilks S. Lecture on pathological anatomy. London: Longman. 1859.
57. Weiss S.W., Enzinger F.M. Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer (Philad.).* 1977, v. 39, p. 1672-1685.

Статья поступила 20.06.2012 г., принята к печати 20.07.2012 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

FIBROBLASTIC SARCOMAS: A REVIEW

Bliznyukov O.P.

Russian Roentgen-Radiology Center MH, Moscow

Key words: fibroblastic sarcomas, classification, pathology, clinical outcome

Fibroblastic sarcomas are a heterogeneous group of tumors that account for about 1% of adult cancers. The group includes 11 low-grade and high-grade tumors located on the extremities and trunk. All tumors composed of neoplastic fibroblasts and myofibroblasts. Fibroblastic sarcomas are rare and not well studied. Little is known about its histology, genetic, natural history or optimal treatment. This article summarizes what is known to date about fibroblastic sarcomas, including classification, epidemiology, approach to diagnosis and outcomes of these tumors.