

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS OF SOFT TISSUE SARCOMAS

**A. Gerasimenko
O. Sovpel
I. Sovpel**

Summary. Soft tissue sarcomas are an extremely heterogeneous group of connective tissue tumors in terms of nosology, which currently includes more than 180 variants. Their differentiation is difficult due to morphological similarity and lack of highly specific and sensitive tests to verify the nosology of the neoplasm. Such method can be molecular-genetic and immunohistochemical studies, but their application is possible only at the last stage of diagnosis within the framework of confirmation of the presumed diagnosis (or comparison with differential diagnosis). Therefore, the analysis of anamnesis data, physical examination, and instrumental diagnostic methods (primarily MRI and ultrasound) is an important stage for making a preliminary diagnosis, without which histologic examination is impossible.

Keywords: soft tissue sarcomas, diagnosis, oncology, molecular genetic methods.

Герасименко Александр Юрьевич

заместитель главного врача по хирургической помощи,
Государственное бюджетное учреждение Донецкой
Народной Республики, «Республиканский онкологический
центр имени профессора Г.В. Бондаря
Aleksandr0054@yandex.ru

Совпель Олег Владимирович

доктор медицинских наук, доцент, заведующий
отделением онкохирургии №6, Государственное
бюджетное учреждение Донецкой Народной Республики
«Республиканский онкологический
центр имени профессора Г.В. Бондаря»
olegsovpel@yandex.ru

Совпель Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, доцент, заведующий
операционным отделением, Государственное
бюджетное учреждение Донецкой Народной Республики
«Республиканский онкологический
центр имени профессора Г.В. Бондаря»
Sovpelman@gmail.ru

Аннотация. Саркомы мягких тканей — крайне гетерогенная по нозологиям группа опухолей соединительной ткани, которая включает на сегодняшний день более 180 вариантов. При этом дифференцировка их затруднена ввиду морфологической схожести и отсутствия высокоспецифичных и чувствительных тестов для верификации нозологии новообразования. Таким методом могут быть молекулярно-генетическое и иммуногистохимические исследования, однако их применение возможно только на последнем этапе диагностики в рамках подтверждения предполагаемого диагноза (или сравнения с дифференциальным). Поэтому анализ данных анамнеза, физического осмотра и инструментальных методов диагностики (в первую очередь, МРТ и УЗИ) является важным этапом для постановки предварительного диагноза, без которого невозможно проведение гистологического исследования.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, диагностика, онкология, молекулярно-генетические методы.

Саркомы — это опухоли соединительной ткани организма человека, локализующиеся в таких органах и тканях, как: жировая ткань, связки, мышцы, сухожилия, эндотелий сосудов [1].

Саркомы встречаются довольно редко среди новообразований — всего около 1 %, или 3 случая на 10 тыс. человек населения. В Российской Федерации за 2018 г. показатель заболеваемости саркомаами составил 1,75 на 100 тыс. населения, что соответствовало приросту за 10 лет на 2,35–6,45 %.

Данное исследование является актуальным в связи с достаточно высокой частотой расхождений диагнозов, поставленных в экспертных и не экспертных центрах (так в 2009 году частота значительных расхождений при диагностике сарком мягких тканей была на уровне 10,9 %, незначительные расхождения имели встречаемость на уровне 15,7 %). В 2014 году, с почти рутинным применением иммуногистохимических методов диагностики ситуация не улучшилась. Напротив, появилось статистически значимое увеличение количества расхождений диагнозов (число значительных расхождений было на уровне 16,5 %, а незначительных — на уровне 11,8 %).

К 2022 году ситуация в диагностике мягкотканых сарком еще ухудшилась, о чем доложили коллеги из Китая [2,3]. Между экспертными и не экспертными патоморфологическими центрами частота расхождений за последние 10 лет увеличилась в 1,5 раза. Это связано с различием в используемых методиках.

Дифференцировка их затруднена ввиду [4]:

1. Морфологической схожести
2. Отсутствия уникального молекулярного фенотипа для каждой нозологии
3. Низкая изученность молекулярных изменений в клетках

При этом, в зависимости от установленной нозологии новообразования значительно различаются прогноз пациента и схема его лечения. Таким образом, встает вопрос о необходимости четкой верификации сарком при низкой их морфологической разнице и молекулярной изученности.

В ходе работы был проведен анализ данных литературы за последние 5 лет. Для этого был проведен поиск в российских и зарубежных базах данных (PubMed, Google scholar, Microsoft Academic, elibrary, КиберЛенинка), по ключевым словам, «диагностика сарком мягких тканей», «молекулярно-генетические методы оценки сарком», «sarcoma of soft tissue», «soft tissue tumor», «soft tissue Ultrasound», «soft tissue MRI», «soft tissue CEUS» и ряд других.

Жалобы пациента с подозрением на саркому крайне неспецифичны и зависят от локализации новообразования. Эта группа новообразований довольно длительное время может протекать бессимптомно и может быть случайной находкой при обследовании.

Наиболее часто опухоли располагаются на конечностях (около 60 %), еще в 30 % случаев саркомы выявляются на теле и в забрюшинном пространстве, в 10 % — в области головы и шеи.

Саркомы могут вызывать такие симптомы как: увеличение ткани в месте образования опухоли, отек окружающих тканей вследствие сдавления, объемное новообразование различной консистенции (от мягкой, характерной для липосарком, мягко-эластичной — для миксом и до плотной более специфичной фибросарком). Однако все эти симптомы позволяют выявить опухоль уже на поздних стадиях и свидетельствуют о длительном течении процесса.

Важным в диагностическом плане являются анамнез пациента:

- 1) наличие и эффективность предшествующего лечения

- 2) семейный анамнез (выявление сарком у ближайших кровных родственников)
- 3) давность процесса и скорость его прогрессирования

Эти данные могут позволить предположить тип новообразования и его злокачественность.

В таблице 1 представлены данные по точности инструментальных диагностических методов в отношении выявления сарком мягких тканей [5–8].

Таблица 1.

Анализ диагностических методов

Метод	Чувствительность	Специфичность	Точность	Примечание
УЗИ	92,5 % (доброкачественная) 75–92,7 % (злокачественная)	93,8 % (доброкачественная) 87,1 % (злокачественная)	80–91,2 % (доброкачественная) 84,8 % (злокачественная)	При первом обращении в качестве экспресс-метода
МРТ	88 % (доброкачественная) 94 % (злокачественная)	90 % (доброкачественная) 90 % (злокачественная)	90 % (доброкачественная) 90% (злокачественная)	Метод выбора из-за высокой мягкотканой контрастности
КТ	69 % (средние значения для обоих вариантов злокачественности)	94 % (средние значения для обоих вариантов злокачественности)	66 % (средние значения для обоих вариантов злокачественности)	При глубоком расположении опухоли И/ИЛИ инвазии в кость
ПЭТ-КТ	96 % (злокачественная) 94 % (при локализации в кости)	77 % (злокачественная) 96 % (при локализации в кости)	88 % (злокачественная) NS	При выявлении костной саркомы

При дополнении ультразвукового исследования функциональным сосудистым тестом или режимом контрастного усиления чувствительность и специфичность возрастает до 92,7 %, 98,9 % и 88–94 %, 60,7–97 % соответственно [6,9]. Однако обоснованность данных вариантов проведения исследования вызывает сомнения, так как УЗИ-исследование нужно только в качестве первичной диагностики для оценки образования и обоснования направления на МРТ, которая обладает более высокими диагностическими показателями [10].

Оценку лимфоузлов следует проводить сочетанием методов: пальпации и УЗИ (для поверхностно-расположенных лимфоузлов), МРТ/КТ — для регионарных.

Гистологическое исследование

Всем пациентам при подозрении саркомы мягких тканей необходимо выполнить биопсию под контролем УЗИ.

Таблица 2.
Методы иммуногистохимической диагностики саркомы мягких тканей

Метод	Распространённость метода	Чувствительность и специфичность
Маркеры химерных белков (результат транслокации)	Низкая, только в специализированных центрах	Высокая специфичность, низкая чувствительность
Маркеры амплификации генов	Низкая, только в специализированных центрах	Высокая для определения нозологии
Антитела к мутантным белкам	Низкая, только в специализированных центрах	Высокая для определения нозологии
Маркеры, идентифицированные на основании профиля экспрессии генов	Средняя, в специализированных центрах и некоторых неспециализированных лабораториях	Выше среднего
Вирусные антигены (саркомы Капоши)	Выше среднего, в специализированных центрах и некоторых неспециализированных лабораториях	Средняя
Линейноспецифические транскрипционные факторы	Высокая	Низкая
«Линейноспецифические» функциональные белки	Высокая	Низкая

В соответствии с клиническими рекомендациями открытую инцизионную биопсию следует проводить при невозможности взятия тонкоигольной биопсии. Однако по данным проведённого исследования результаты чрескожной тонкоигольной биопсии при опухолях мягких тканей были немного хуже, чем при открытой биопсии (81,8 % против 100 %, $p = 0,5$), отрицательном прогностическом значении (50 % против 100 %, $p = 0,09$) и диагностической точности (84,6 % против 100 %, $p = 0,19$) без статистической значимости [11]. Общая точность диагностики составила 92,9 % для ЧЧКВ и 98,0 % для открытой биопсии. Вероятнее всего, выбор методики забора гистологического материала должен осуществляться хирургом с учетом риск-профиля пациента и глубины расположения опухоли.

Окраска биопсионного образца должна осуществляться для оценки: морфологической структуры ткани (гематоксилином-эозином, азу-эозином); иммуногистохимических особенностей (миогенин, MyoD1, десмин, виментин, миоглобин, актин, нейронспецифи-

ческая энлаза, S-100, MIC2) (табл. 2). Десмин — белок, содержащийся в миоцитах, поэтому повышение его экспрессия может указывать на наличие миосаркомы. Виментин содержится в мезенхимальных клетках и может свидетельствовать о фибросаркоме; молекулярно-генетических исследований в зависимости от подозреваемого типа опухоли

В зависимости от молекулярного варианта развития новообразования выделяют следующие типы сарком (Рис. 1):

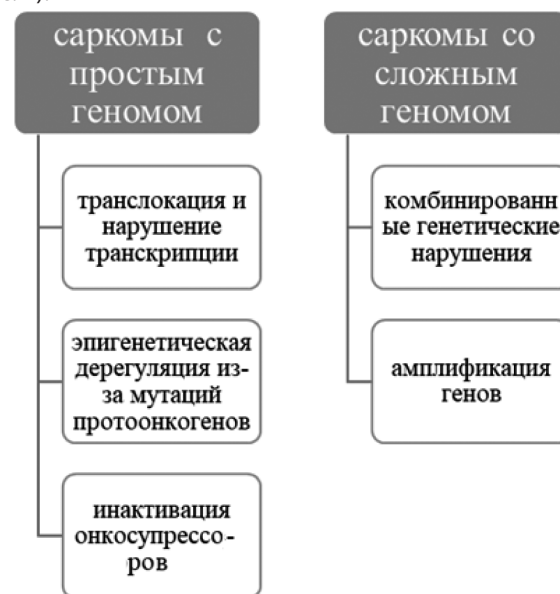


Рис. 1. Молекулярные типы сарком мягких тканей

В таблице 2 представлены основные иммуногистохимические методы, применяемые в России для верификации сарком с указанием их диагностической точности.

Каждый из методов подходит для подтверждения или опровержения предполагаемого диагноза, то есть на момент проведения иммунофенотипирования необходимо выставить предположительный (и дифференциальный диагноз) на основании предшествующих шагов (клиника, анамнез, инструментальные методы, микроскопия).

Например, при предположении альвеолярной саркомы мягких тканей возможно провести иммуногистохимическое исследование на химерный белок TFE3; для выявления солитарной фиброзной опухоли — STAT6 и т.д.

В настоящее время большинство молекулярно-биологических методов развилось на базе иммуногистохимических, что обуславливает их преимущество по уровню сложности диагностики опухоли [12,13].

Выбор метода зависит от предварительного диагноза патоморфолога (Рис. 2.) [14].



Рис. 2. Эпигенетические методы диагностики нарушений на различных уровнях. ПЦР — полимеразно-цепная реакция, FISH — флуоресцентная гибридизация in situ, CGH — сравнительная геномная гибридизация, ОТ-ПЦР — ПЦР с обратной транскрипцией, ИГХ — иммуногистохимия

Применение различных методов позволяет как улучшить диагностику нозологии новообразования и степень его доброкачественности, так и в некоторых случаях оценивать прогнозы пациентам.

Например, определение точечных мутаций *KIT/PDGFRA*, *SDHA/B* позволяет как подтвердить диагноз, так и оценить прогноз пациента с гастроинтестинальной стромальной опухолью (ГИСО); определение амплификации гена *MYC* диагностировать постлучевую саркому,

а делеция *CDKN2A* — определить прогрессирование ГИСО (с возможным развитием метастазов).

Применение генетического метода исследования позволяет при наличии спорных ситуаций обратиться к наиболее точному методу, в том числе по прогнозу злокачественности новообразования и риска летального исхода [15].

Таким образом, диагностика саркомы заключается в сопоставлении всех возможных данных, начиная с опроса (анамнеза) и физикального осмотра пациента и заканчивая гистологическим исследованием разного уровня сложности. Каждый из этапов позволяет получить информацию, важную для составления предварительного диагноза и дальнейшей подтверждения при помощи иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов.

Использование этих методов имеет свои ограничения, такие как: высокая стоимость, ограниченная доступность и необходимость глубокого понимания особенностей клинического проявления и патогистологических особенностей мягкотканых опухолей для правильного выбора метода подтверждения диагноза. Кроме того, эти методы требуют специализированного оборудования и квалифицированных специалистов, поэтому их применение на сегодняшний день ограничено специализированными онкологическими центрами, занимающимися лечением сарком мягких тканей.

ЛИТЕРАТУРА

- Hui J.Y. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. Surg Clin North Am. 2016;96(5):901–914. doi: 10.1016/j.suc.2016.05.005
- Onesti C.E., Vari S., Nardoza F., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and treatment of patients with soft tissue and bone sarcomas or aggressive benign musculoskeletal diseases: A single-center retrospective study (SarCorD study). Front Oncol. 2022; 12:1000056. Published 2022 Sep 20. doi:10.3389/fonc.2022.1000056
- Oyama R., Endo M., Shimada E., et al. Impact of COVID-19 pandemic on bone and soft tissue sarcoma patients' consultation and diagnosis. Sci Rep. 2024;14(1):20627. Published 2024 Sep 4. doi:10.1038/s41598-024-71830-4
- Gronchi A., Miah A.B., Dei Tos A.P., et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ☆. Ann Oncol. 2021;32(11):1348–1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006
- Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.И., Величко С.А., Бобер Е.Е., Старцева Ж.А., Коновалов А.И., Богоутдинова А.В. «Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей (обзор литературы)» Сибирский онкологический журнал, no. 3, 2015, pp. 82–89.
- Бусько Е.А., Любимская Э.С., Козубова К.В., Кадырлеев Р.А., Костромина Е.В., Трофимова Т.Н., Гришко П.Ю., Зиновьев Г.В., Байкалова О.И., Трофимов С.Л., Зорин Я.П., Рязанов В.В., Буруков И.А., Багненко С.С. Возможности методов медицинской визуализации в диагностике образований мягких тканей: обзор // Лучевая диагностика и терапия. 2024 Т. 15, № 4 С. 23–31, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-4-23-31.
- Ядгаров М.Я. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 158–69. DOI: 10.24287/1726–1708-2023-22-4-158-169
- Королева Е.С., Пронин А.И., Михайлов А.И. и др. Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой в диагностике сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):63–70. DOI: 10.17650/2782–3687–2022-14-4-63-70
- Зайцев А.Н., Семёнов И.И. Ультразвуковая диагностика сарком мягких тканей с использованием функционального сосудистого теста. Медицинская визуализация. 2019;(3):126–132. https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-126-132
- Arthur A., Johnston E.W., Winfield J.M., Blackledge M.D., Jones R.L., Huang P.H. and Messiou C (2022) Virtual Biopsy in Soft Tissue Sarcoma. How Close Are We? Front. Oncol. 12:892620. doi: 10.3389/fonc.2022.892620

11. Pohlig F., Kirchhoff C., Lenze U. et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. *Eur J Med Res* 17, 29 (2012). <https://doi.org/10.1186/2047-783X-17-29>
12. Lazar A., Abruzzo L.V., Pollock R.E., Lee S., Czerniak B. Molecular diagnosis of sarcomas: chromosomal translocations in sarcomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(8):1199–1207. doi:10.5858/2006-130-1199-MDOS
13. Davidson B., Micci F. Molecular characteristics of uterine sarcomas. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(5):515–522. doi:10.1080/14737159.2017.1311790
14. Thway K., Noujaim J., Jones R.L., Fisher C. Advances in the Pathology and Molecular Biology of Sarcomas and the Impact on Treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(8):471–480. doi: 10.1016/j.clon.2017.02.010
15. Gounder M.M., Agaram N.P., Trabucco S.E., et al. Clinical genomic profiling in the management of patients with soft tissue and bone sarcoma. *Nat Commun*. 2022;13(1):3406. Published 2022 Jun 15. doi:10.1038/s41467-022-30496-0.

© Герасименко Александр Юрьевич (Aleksandr0054@yandex.ru); Совпель Олег Владимирович (olegsovpel@yandex.ru);

Совпель Игорь Владимирович (Sovpelman@gmail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»