

**ТЕМА: «Частая онкопатология».**

**Содержание:**

**Меланоцитарные опухоли: классификация, этиология, морфогенез.**

Невус  
Меланома

**Опухоли мягких тканей: терминология, факторы прогноза, диагностические подходы.**

Липома  
Атипичическая липоматозная опухоль  
Липосаркома  
Лейомиома  
Лейомиосаркома

**Опухоли центральной нервной системы: классификация, градации, особенности опухолей ЦНС.**

Опухоли из астроцитов: астроцитомы, глиобластома  
Опухоли из оболочек головного мозга: менингиома  
Опухоли из периферических нервов: шваннома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов

**Эпителиальные опухоли.**

Аденома  
Аденокарцинома  
Плоскоклеточная карцинома ороговевающая и неороговевающая.



Ider DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors (2018). WHO classification of skin tumours. 4th ed. Lyon: IARC

**МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ**

Опухоли, происходящие из меланоцитов и родственных им клеток.

Как и многие другие опухоли, меланоцитарные опухоли делятся на доброкачественные, злокачественные и опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом. К доброкачественным относят различные клиничко-морфологические варианты невусов, к злокачественным – варианты меланом.

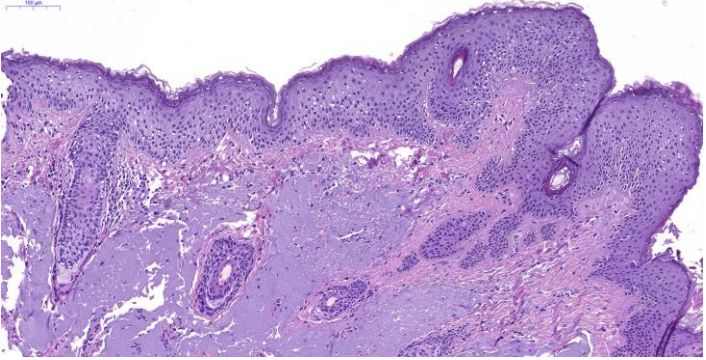
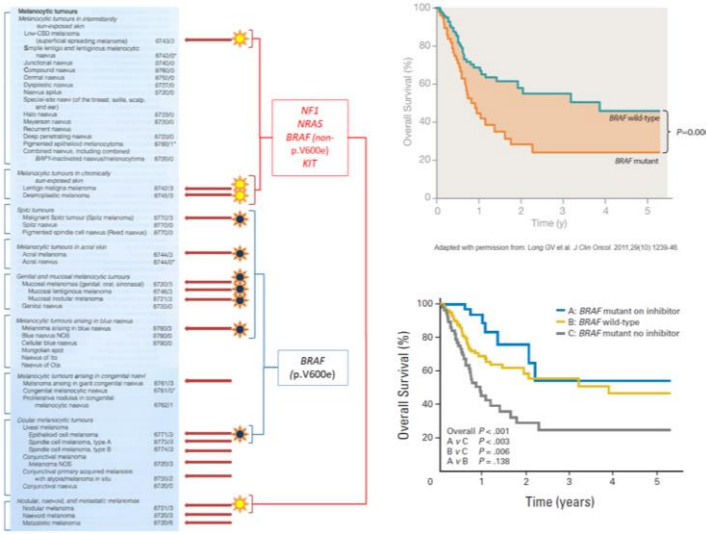
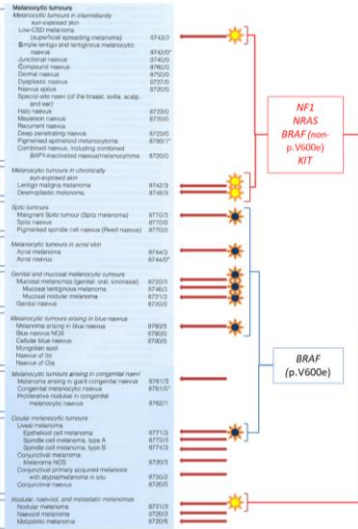
До настоящего времени существовало большое количество классификационных схем опухолей меланин-образующей ткани. Крупные геномные исследования позволили выработать подход к классификации опухолей из меланоцитов, учитывающей целый ряд аспектов. Основан он на разделении опухолевых процессов на те, которые возникают под влиянием ультрафиолета солнечного света и те, в развитии которых инсоляция не играет ключевой роли. Таким образом, в действующей классификации ВОЗ выделены две большие группы:

1. Опухоли кожи, подвергающейся краткосрочному воздействию солнечного света.
2. Опухоли кожи, подвергающейся постоянному воздействию солнечного света.

Несмотря на то, что обе группы состоят из довольно разнородных нозологических единиц как по морфологическим, так и по клиническим

# Меланоцитарные опухоли

- Опухоли кожи подвергающейся краткосрочному воздействию солнечного света
- Опухоли кожи подвергающейся постоянному воздействию солнечного света
- Шлитц опухоли
- Опухоли акральной кожи
- Опухоли гениталий и слизистых оболочек
- Опухоли, возникающие в голубом невусе
- Опухоли, возникающие в о врожденном невусе
- Опухоли, глаза
- Нодулярная меланома
- Невоидная меланома
- Метастатическая меланома



проявлениям, такое деление обосновано патогенетически. Так, установлено, что под влиянием солнечного света происходят перестройки генов NF1, NRAS, KIT, **BRAF (не-р.V600e)**. Наряду с остальными, именно последний вариант мутации является ключевым звеном событий канцерогенеза в меланоцитарных опухолях. Наличие мутации р.V600e в гене BRAF клеток меланоцитарных опухолей характерно для неоплазий, развивающихся вне связи с повреждающим действием ультрафиолета солнечного света. Эти опухоли проявляют наиболее злокачественное течение с ранним метастазированием и плохим ответом на терапию. Так, наличие этой мутации (она является драйверной) снижает 5-летнюю выживаемость с 50% до 23%. Особую роль эта мутация приобрела в связи с разработкой терапевтических препаратов таргетно инактивирующих ген BRAF р.V600e. Результатом развития такой терапии стало появление на рынке целого ряда препаратов, применение которых позволило достичь уровень 5-летней выживаемости пациентов с BRAF р.V600e большой в сравнении не только с пациентами, не получавшими препарат, но даже в сравнении с пациентами без мутации. Для опухолей, развивающихся под влиянием ультрафиолета солнечного света ключевым звеном является первичное развитие в коже солнечного эластоза. Это морфологическое отображение кумулятивного солнечного повреждения с дезорганизацией коллагена дермы, его замещением аморфным субстратом. Большинство меланом, диагностированных на участках, подверженных инсоляции, в странах с высоким уровнем солнечной активности развивались на коже с признаками солнечного эластоза.

Таким образом, действующая классификация имеет сразу несколько обоснований:

1. Этиологическую;
2. Патогенетическую;
3. Клиническую;
4. Терапевтическую.

Body sites	MALE Mean controls	FEMALE Mean controls	p	MALE Mean cases	FEMALE Mean cases	p
H&N	2.57	3.81	<0.01	3.96	3.95	0.99
Trunk	11.09	7.49	<0.01	27.2	10.19	<0.01
Arms	4.49	6.62	<0.01	10.1	8.70	0.20
Legs	2.92	4.77	0.03	7.47	9.87	0.09
Total	29.57	35.00	0.15	70.5	53.91	0.02

Australia

Body sites	MALE Mean controls	FEMALE Mean controls	p	MALE Mean cases	FEMALE Mean cases	p
H&N	2.29	3.42	0.47	2.52	2.76	0.66
Trunk	10.7	8.33	0.15	21.8	13.4	<0.01
Arms	3.11	4.72	0.04	6.40	8.4	0.10
Legs	2.9	5.07	0.01	7.71	12.2	0.01
Total	33.64	40.32	0.54	88.53	68.88	0.32

Br J Dermatol. 2017 Apr;176(4):1093-1094. doi: 10.1111/bjd.14915. Epub 2017 Feb

## НЕВУС

**Невусы** – доброкачественные ограниченные опухолевые пролифераты невусных клеток (тип меланоцитов). Существует несколько теорий невогенеза.

### Теория «локальных событий».

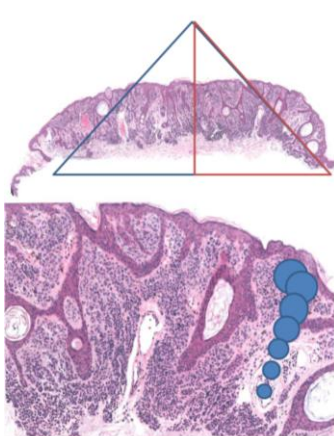
Невогенез – это результат локальных событий в дерме или эпидермисе. Единственная невусная клетка-предшественник, локализованная в коже, подвергается воздействию трансформирующих агентов, вызывающих процессы пролиферации и локальной миграции.

### Теория «системного невогенеза».

Единичная трансформированная невусная клетка-предшественник приводит к формированию множества системных невусов посредством распространения по лимфатическим сосудам и гематогенной диссеминации. Эта теория объясняет одновременное множественное появление невусов и наличие нодальных форм невусов (невоидные инклюзии в лимфатических узлах). В рамках этой теории меланоцитарная стволовая клетка под индуцирующими факторами трансформируется в незрелого невусного предшественника. Эта клетка-предшественник до момента изменения локальных факторов микроокружения остается спящей или под их влиянием пролиферирует с формированием невуса. Рыхло расположенные клетки распространяются в лимфатическую систему с накоплением в лимфатических узлах, с последующей диссеминацией по кровотоку и имплантацией в коже (тканях/органах).

**Локализация.** Невусы располагаются преимущественно на коже (реже в слизистых оболочках). Наибольшее количество невусов расположено на спине и чаще они встречаются у мужчин. Выявлены расовые различия частоты встречаемости невусов.

## Морфология невуса



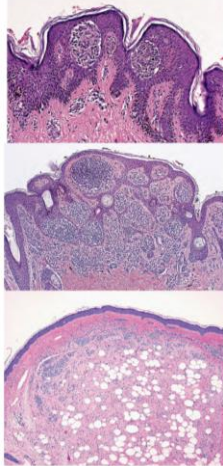
- В дерме определяются скопления крупных невусных клеток в виде гнезд.
- Расположение невусных клеток симметричное
- Сверху вниз невусные клетки уменьшаются в размере (созревание)
- Отсутствует лимфоидный инфильтрат
- Нет признаков цитологической атипии
- Нет патологических митозов

Морфологическое исследование эксцизионно удаленного пигментного образования является единственным методом достоверной дифференцировки доброкачественного и злокачественного процесса.

Макроскопически невус выглядит чаще как экзофитное образование (реже – пятно) с мелкобугристой поверхностью, четкими границами, коричневого цвета.

При микроскопическом исследовании в дерме определяются скопления невусных клеток в виде гнезд. Расположение невусных клеток носит симметричный характер, как по вертикальной, так и по горизонтальной осям. Для невусной клетки характерен феномен «созревания». Этот термин обозначает уменьшение размеров невусных клеток в направлении от эпидермиса вглубь дермы.

ICD-O codes  
 Junctional naevus 8740/0  
 Compound naevus 8750/0  
 Dermal naevus 8750/0



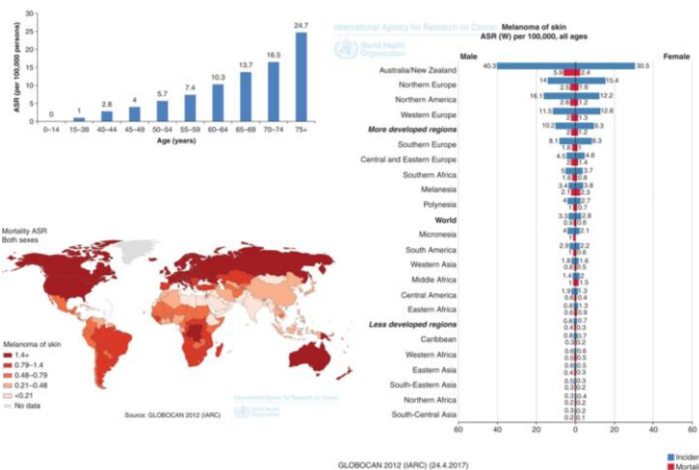
Типы невусов	
Название	Невусные клетки расположены
Пограничный	На границе эпидермиса и дермы
Комбинированный	На границе эпидермиса и дермы +в дерме
Дермальный	В дерме

Лимфоидные инфильтраты не характерны для невуса и могут появляться наряду с другими клетками воспаления при травме невуса. В невусах отсутствуют явления цитологической атипии и митозы (особенно патологические). Выделяют следующие морфологические варианты невусов:

1. Пограничный. При этом типе невуса невусные клетки располагаются на границе эпидермиса и дермы.
2. Дермальный. В этом случае невусные клетки расположены в дерме и ограничены от эпидермиса сосочковым слоем дермы в котором не определяются невусных клеток.
3. Комбинированный. При этом варианте невусные клетки расположены на эпидермально-дермальной границе, а также в дерме.

Наиболее часто встречается последний морфологический вариант невусов. Существуют особые формы невусов, выделяемые на основании своей клинической и морфологической картины.

## Меланома



## МЕЛАНОМА

- это групповое понятие, объединяющее злокачественные меланоцитарные опухоли. Частота развития меланомы повышается с возрастом и если диагностика меланомы в возрасте до 14 лет является казуистикой, то к 50 годам частота встречаемости на 100 000 населения составляет 5,7 с постепенным повышением к 75 годам до показателя 24,7. При этом следует помнить об усредненности приведенного показателя. Так, в странах Океании частота диагностики меланомы максимальная. Например, в Австралии и Новой Зеландии ежегодно диагностируется 40,3 новых случая меланомы на 100 000 населения, что в 2,5 раза больше чем Северной Европе и Северной Америке и в 10-12 раз больше среднемировых показателей. Россия также относится к странам с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по развитию меланомы. Следует отметить, что из 110 000 случаев ежегодно диагностируемых в США меланом 60 000 – относятся к инвазивным стадиям заболевания. Меланома является самой частой злокачественной опухолью женщин в возрасте от 25-29 лет и шестой по частоте среди мужчин.

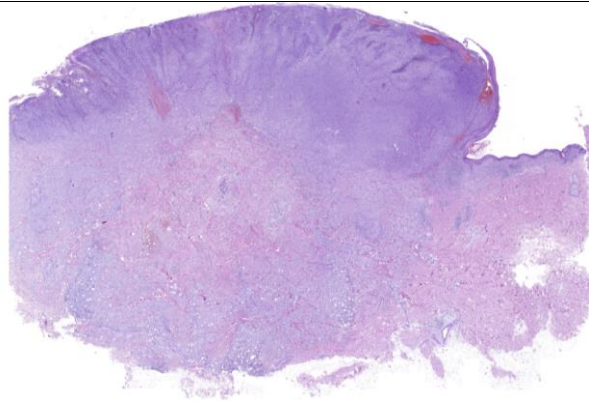
## Критерии диагностики меланомы

<p><b>Архитектурные особенности</b>            Асимметрия (латеральная и вертикальная)            Плохая ограниченность            Распространение опухолевых клеток в поверхностные слои эпидермиса            Замещение эпидермиса            Отсутствие вертикального созревания            Демаркационный воспалительный инфильтрат, включающий плазматические            Десмопластическая реакция</p>	<p><b>Цитологические особенности</b>            Клеточный полиморфизм            Митозы            Апоптоз            Пигментация меланином</p>	<p><b>Другие</b>            Эпидермальная реакция            Прлиферация сосудов            Инвазия в сосуды            Периневральная инвазия</p>
---	---	--

К факторам риска относят: отягощенный по меланоме семейный анамнез, большое число невусов, светлая кожа, экспозиция ультрафиолетом, возраст свыше 50 лет, генодерматозы (ксеродерма и т.п.).

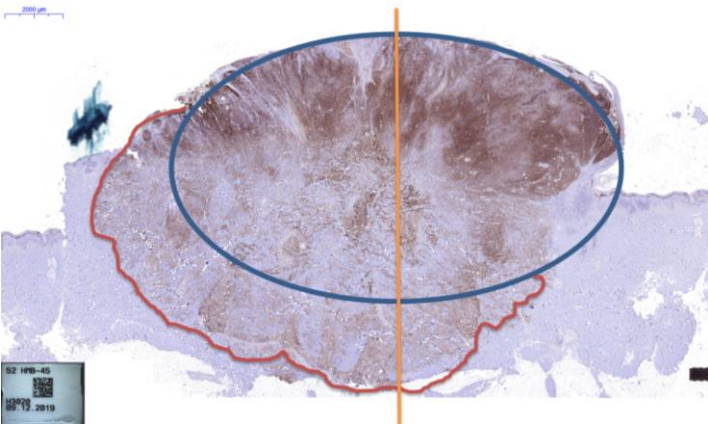
Наряду с микроскопически определяемыми изменениями существуют критерии риска меланомы, определяемые клинически при осмотре пациента:

1. Асимметрия пигментации



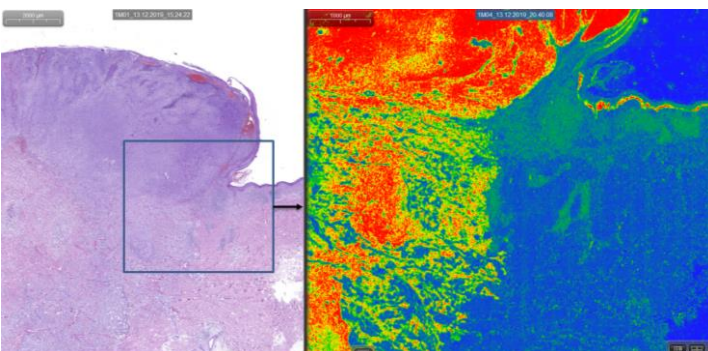
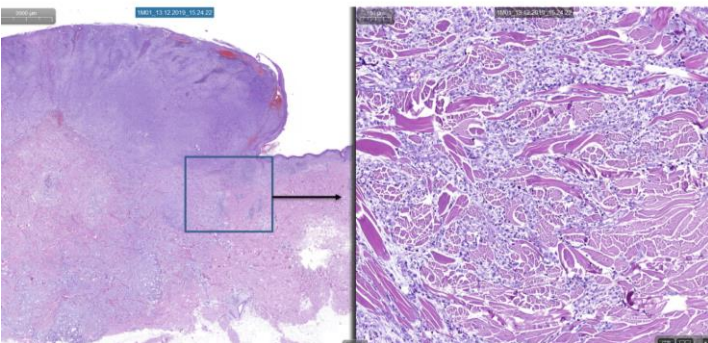
0208-Н  
61  
Н

Асимметрия (латеральная и вертикальная)



52 198-45  
0208-Н  
02/12/2019

Плохая отграниченность



2. Неровные контуры распространения пигмента
3. Вариации интенсивности пигментации в пределах одного образования
4. Диаметр образования более 6 мм
5. Динамическое изменение цвета образования.

Морфологическая диагностика удаленной эксцизионно опухоли – единственный достоверный метод диагностики меланомы. Недопустимо удаление пигментных образований кожи без последующего патолого-анатомического исследования (лазерная абляция, выжигание и т.п.).

### Морфологические критерии диагностики меланомы

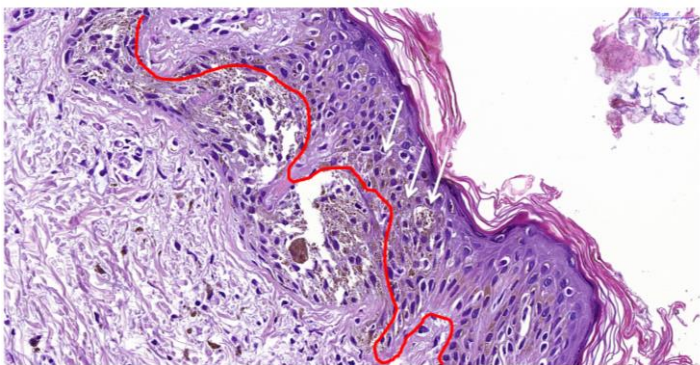
Морфологическая диагностика меланомы складывается из комплексного анализа критериев:

1. Архитектурные критерии;
2. Цитологические критерии;
3. Критерии окружения.

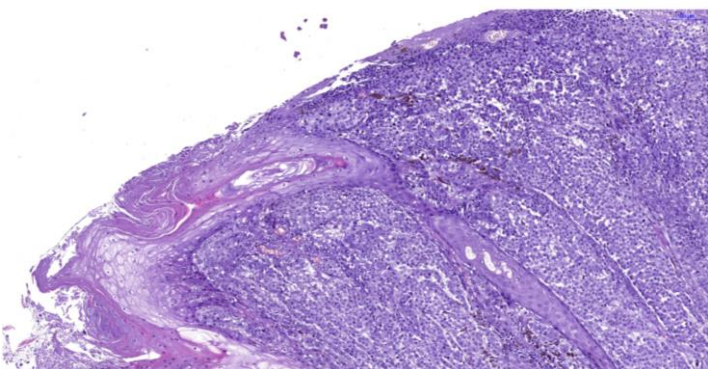
Архитектурные критерии.

1. *Асимметрия вертикальная и латеральная.* На рисунке продемонстрированы признаки асимметрии опухолевого роста по обеим осям. Для меланомы характерен неравномерный рост клеток относительно центра, что обусловлено различным пролиферативным потенциалом опухолевых клеток в составе единого пула. Для отчетливой визуализации опухолевых клеток на рисунке приведен результат иммуногистохимического (ИГХ) исследования с антителом меченным хромогеном (пигментом) коричневого цвета (DAB-хромоген). Использованное антитело НМВ-45 является высокоспецифичным к гликопротеину меланосом gr100. В результате реакции отчетливо видно смещение опухолевого роста, как относительно вертикальной оси (оранжевый цвет), так и относительно горизонта.
2. *Нечеткая граница роста.* Опухолевый пролиферат при меланоме имеет нечеткие границы, что является проявлением инфильтративного типа роста, характерного для многих злокачественных опухолей. Опухолевые клетки на границе с окружающими тканями в виде цепочек и «язычков» распространяются между волокнистыми структурами дермы и подкожной жировой клетчатки. На представленном снимке такая инфильтрация продемонстрирована с окраской препарата гематоксилином-эозином, где видны с трудом определяемые цепочки опухолевых клеток. На снимке

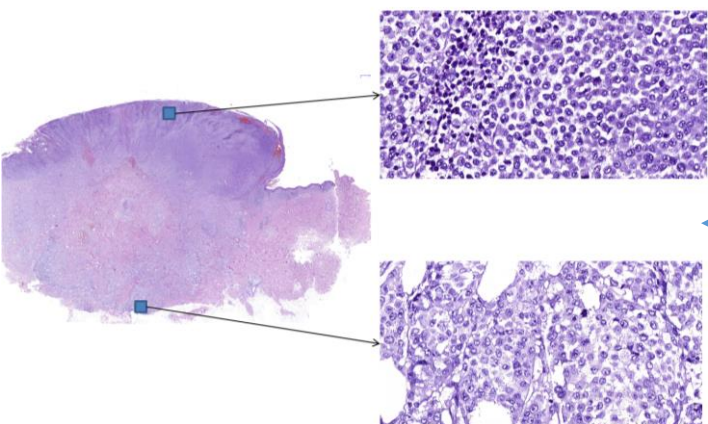
Распространение опухолевых клеток в поверхностные слои эпидермиса



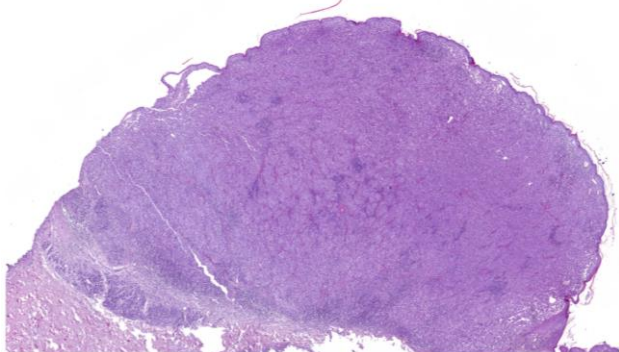
Замещение эпидермиса



Отсутствие вертикального «созревания»



Демаркационный воспалительный инфильтрат



ниже выполнена компьютерная инверсия цветов – опухолевые клетки окрашены в яркие цвета – красный, желтый, оттенки зелёного, окружающие ткани синего цвета. Становится очевидной отсутствие четкой границы опухолевого роста.

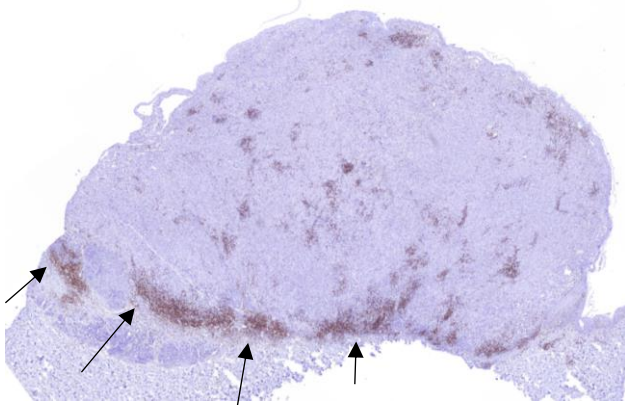
3. *Распространение опухолевых клеток в поверхностные слои эпидермиса.*

Опухолевые клетки при меланоме способны распространяться не только вглубь дермы, но и вверх – в толщу эпидермального пласта, выходя в верхнюю его треть. Такое свойство опухолевых клеток позволяет диагностировать некоторые формы меланом без выраженного вертикального роста в дерме. На снимке представлен такой случай – опухолевые атипичные клетки, содержащие внутрицитоплазматический меланин, в виде глобул коричневого цвета, колонизировали эпидермис. Для наглядности – контур базальной мембраны прорисован красной линией.

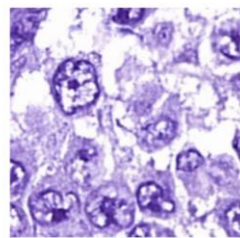
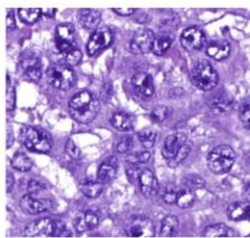
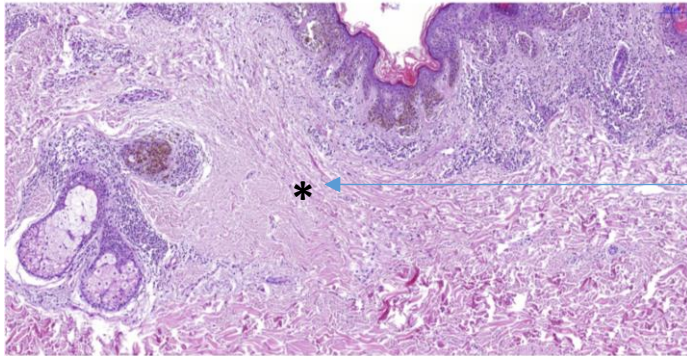
4. *Замещение эпидермиса.* Выраженная колонизация эпидермального пласта опухолевыми клетками приводит к его разрешению, полному замещению опухолевым пролифератом, часто с изъязвлением на поверхности.

5. *Отсутствие вертикального «созревания».* В разделе, посвященном морфологическим характеристикам невуса указывался феномен «созревания» невусных клеток. При меланоме такой феномен не только отсутствует, но и напротив – опухолевые клетки не только сохраняют свои размеры, но, зачастую, увеличиваются в размерах. На снимке представлены цитологические характеристики опухолевых клеток в зоне сосочкового слоя дермы и в глубоких слоях дермы при одинаковом увеличении микроскопа. Очевидно увеличение размера опухолевых клеток, появление дополнительных признаков цитологической атипичности (подчеркнутые ядрышки, фигуры митозов).

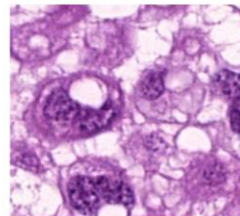
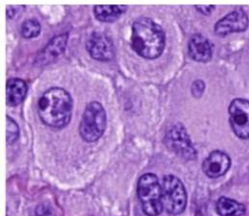
6. *Демаркационный воспалительный инфильтрат.* Для меланом характерен демаркационный (отграничивающий) лимфоплазмочитарный инфильтрат, формирующийся на границе роста опухоли с окружающими тканями. В составе такого инфильтрата определяются плазматические клетки и цитотоксические Т-лимфоциты. На снимках представлен препарат меланомы с узловым ростом. При окраске гематоксилином-эозином в области базальной границы роста определяется лимфоидный инфильтрат, наличие которого становится очевидным при использовании ИГХ метода (представлена реакция с



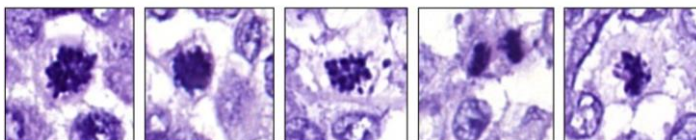
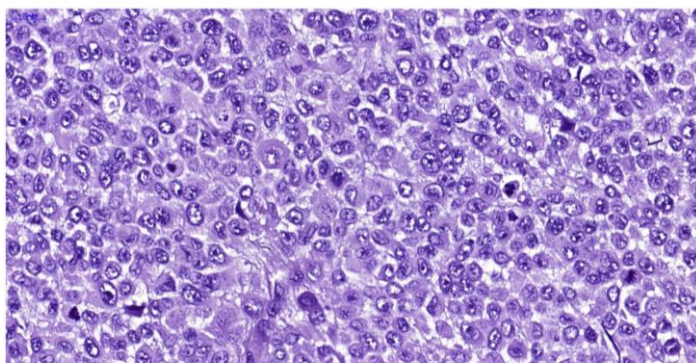
Десмопластическая реакция



Клеточный полиморфизм



Митозы



антителами в отношении линейного Т-клеточного маркера, расположенного на мембране Т-лимфоцитов - «CD3»). Продукт реакции окрашен в коричневый цвет – лимфоидный инфильтрат полосовидно отграничивает опухоль и распространяется интерстициально среди опухолевых клеток. Этот признак имеет не только диагностическую роль. В настоящее время обширное внедрение в практику получили методы иммунотерапии злокачественных опухолей. При лечении меланомы используют иммунные препараты направленные на блокирование молекулы PD-L1 (*Пембролизумаб, Ниволумаб...*). Целенаправленное блокирование активности PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, предотвращает образование связи между PD-L1 и его рецептором на цитотоксических Т-клетках (снимает барьер). Т.е. реализуется собственный цитотоксический ответ организма на опухоль с разрушением последней.

7. *Десмопластическая реакция.* Опухолевые клетки при меланоме вырабатывают большое количество активных факторов, включая факторы миграции, пролиферации и активации фибробластов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, матриксная металлопротеиназа -1) – результатом становится уплотнение окружающей стромы за счет продукции коллагена активированными фибробластами. При микроскопическом исследовании участки десмоплазии представлены зоной фиброза с интенсивно-эозинофильной волокнистой тканью (при окраске по Ван-Гизону – красной, при трихромной окраске по Массону – синей).

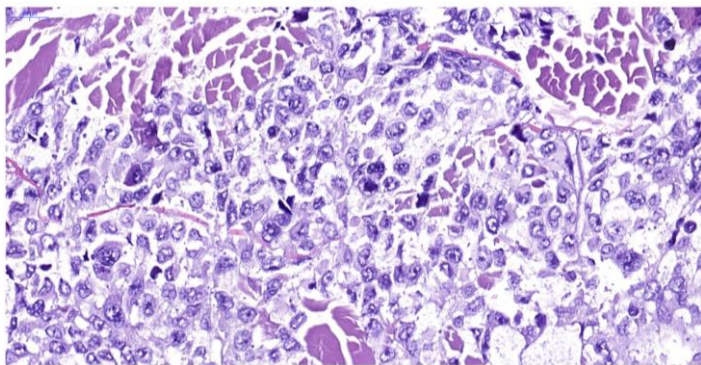
### Цитологические критерии

1. *Клеточный полиморфизм.* Это критерий общий для многих злокачественных опухолей. При меланоме реализация этого критерия не имеет границ. Опухолевые клетки могут быть веретеновидными, эпителиоидными, многоядерными, липобластоподобными, анаплазированными. Другими словами, меланома может иметь практически любую морфологию, что при отсутствии в цитоплазме пигмента (и это встречается нередко).

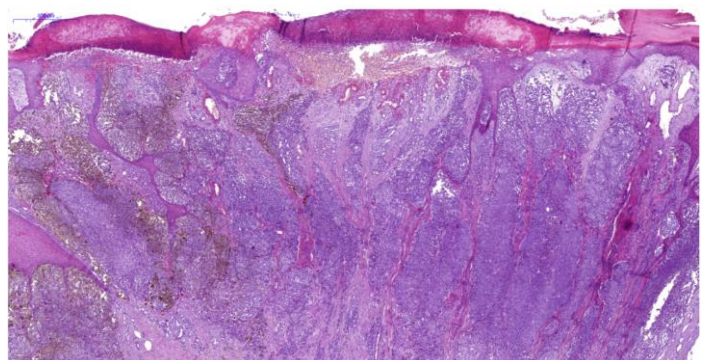
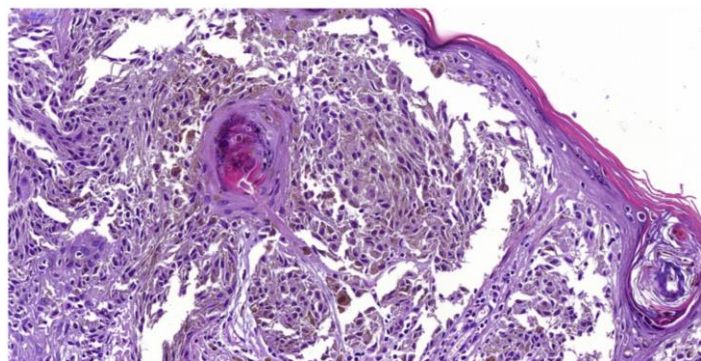
2. *Митозы.* Выраженная митотическая активность опухолевых клеток - типичный для меланомы критерий. При микроскопическом исследовании с постоянством удается обнаружить большое количество патологических митозов. На представленном снимке

снимке

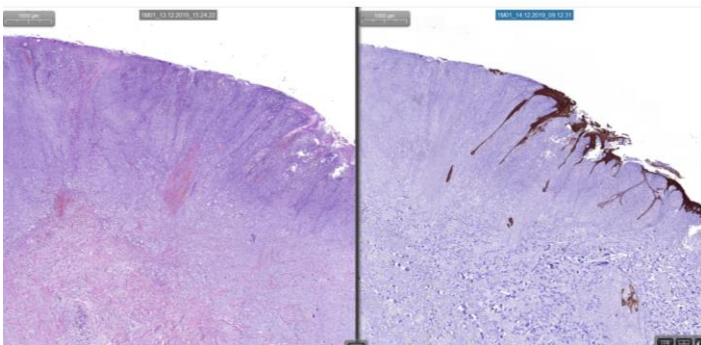
Апоптоз



Пигментация меланином



Эпидермальная реакция



продемонстрировано это явление. Патологические митозы – это митозы с неправильным расхождением хроматина – обычно это многополюсное расхождение хроматина с формированием «ежистых», «ёршикоподобных», «звездчатых» структур.

3. В клетках меланомы, наряду с активирующими мутациями, наблюдаются мутации, повреждающие гены, вовлеченные в регулирование процессов апоптоза. Результатом становится обнаружение в опухолевом субстрате *большого количества апоптотических телец*. На снимке они представлены гиперхромными конвультивными (сморщенными) клетками ядра которых находятся в состоянии карипикноза, карioreксиса («ядерная пыль»).

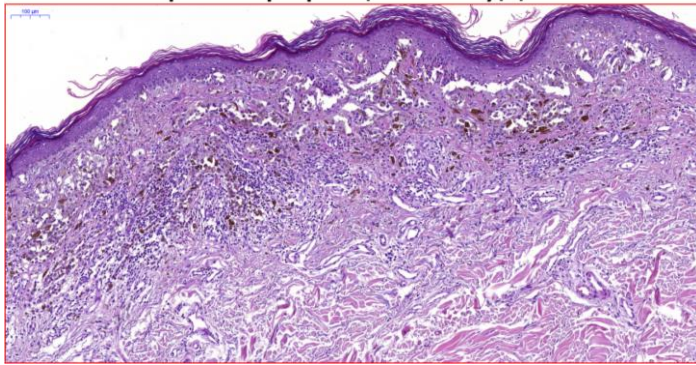
4. *Пигментация меланином*. Как и её предшественница, клетка меланомы способна синтезировать меланин. При этом спектр активности синтеза меланина может быть от субтильного до экстенсивного, когда в клетке с трудом удастся разглядеть ядро. Причем, в пределах опухоли может наблюдаться градиент синтеза и накопления меланина. Меланин обнаруживается не только в цитоплазме опухолевых клеток, но и во внеклеточном пространстве в результате высвобождения его из опухолевых клеток. Часто меланин фагоцитируется опухолевыми макрофагами, накопление в цитоплазме которых меланина дало им название – меланофаги. Следует отметить, что факт синтеза меланина опухолевыми клетками меланомы имеет несколько значений: с одной стороны, является фактором неблагоприятного прогноза (обеспечивает метастатическую мобильность клетки, усиливает пролиферативную активность клеток), а с другой – становится предметом иммунотерапевтического воздействия.

5. *Эпидермальная реакция*. В зоне опухолевой пролиферации при меланоме возникает реактивная пролиферация эпидермиса с формированием глубоких акантотических тяжей. Акантоз – явление погружной пролиферации эпителия эпидермиса вглубь дермы. Ни снимке это явление продемонстрировано с применением иммуногистохимического (ИГХ) метода. Коричневым хромогеном окрашены клетки эпидермиса с поставленной ИГХ-реакцией с антителами в отношении цитокератинов широкого спектра (PCK).

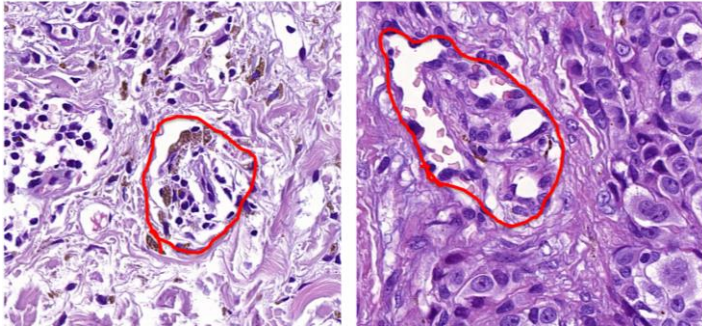
6. *Пролиферация сосудов*. Среди активных молекул, вырабатываемых в микроокружение опухолевые клетки



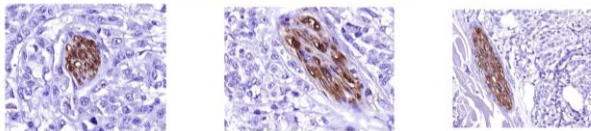
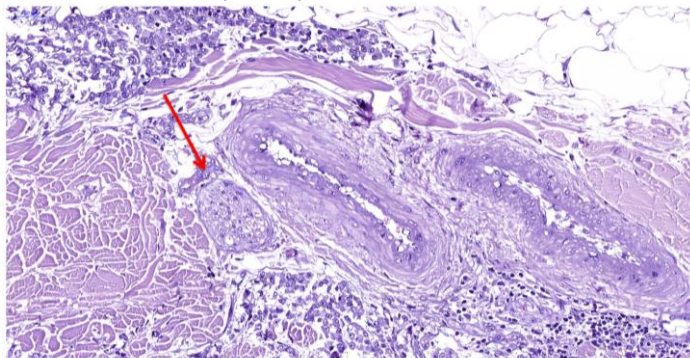
## Пролиферация сосудов



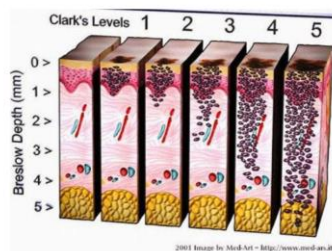
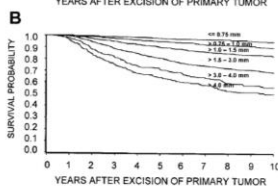
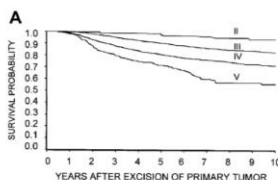
Инвазия в сосуды



Периневральная инвазия



## Прогностические критерии



CANCER March 1, 2001 / Volume 91 / Number 5

выделяют и факторы неoангиогенеза (новообразования сосудов). Важнейшим из таких факторов становится фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Установлена прямая связь активности выработки VEGF клетками меланомы, развитием сети сосудов в окружении опухоли, глубиной инвазии и метастатическим потенциалом. При микроскопическом исследовании на границе опухолевого роста в дерме определяется развитая сеть сосудов капиллярного и синусоидного типов.

7. *Инвазия в сосуды.* Инвазия в сосуды (и при меланоме это чаще лимфатические сосуды) определяет метастатический потенциал любой опухоли, в том числе и меланомы. Это облигатный критерий злокачественности процесса. На снимке представлены сосуды в просвете которых содержатся эритроциты и опухолевые клетки.

8. *Периневральная инвазия.* Это еще один несомненный признак злокачественности процесса. Клетки меланомы способны распространяться периневрально. При микроскопическом исследовании не всегда это очевидно. На снимках представлены репрезентативные случаи. Также предоставлены результаты ИГХ исследования с применением антител в отношении гликопротеина мембран шванновских клеток – S100. Продукт реакции коричневого цвета отчетливо окрашивает нервные волокна, в окружении которых видны скопления опухолевых клеток.

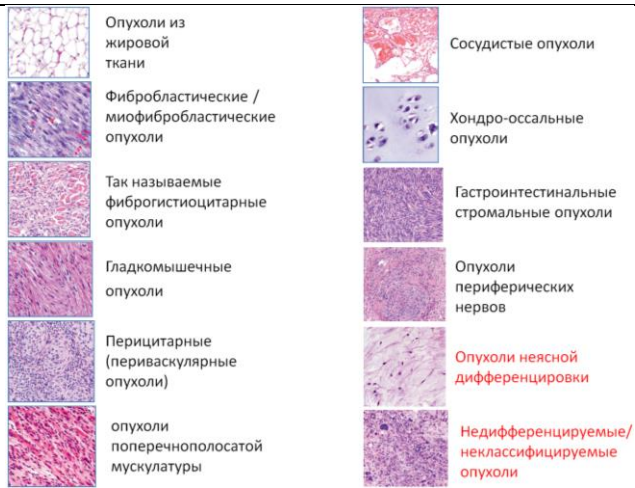
## КРИТЕРИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ

Как и для других злокачественных опухолей критерий распространенности по классификации TNM является очень важным для оценки прогноза и выбора лечебной тактики в отношении пациента (для меланомы также используется и понятие нулевой стадии («0») – это так называемая меланома in situ).

Однако, для меланомы разработаны и другие морфологические критерии, имеющие высокую предсказательную силу. Среди них выделяют: глубину инвазии, изъязвление, наличие микроскопических сателлитов (отпочковавшихся комплексов опухолевых клеток), митотическую активность, К таким критериям также относят критерии глубины инвазии. Существует два таких критерия: Уровень инвазии по Кларку и глубина инвазии по Бреслоу.

### Уровень инвазии по Кларку





### Локализация опухолей

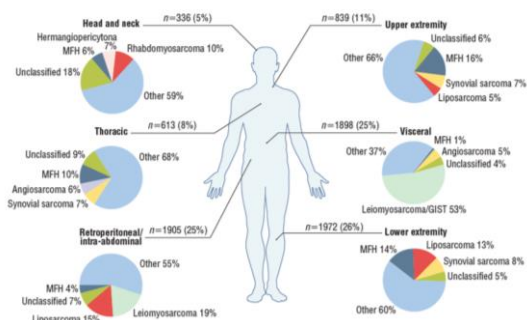


FIGURE 2-1. Anatomic distribution and site-specific histologic subtypes of 7563 consecutive STS seen at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. (From MDACC Sarcoma Database, June 1996 to June 2006.)

#### Химический карциногенез

- phenoxyacetic herbicides (сельское хозяйство)
- chloro-phenols (сельское хозяйство),

#### Радиационный карциногенез

- 50 Гр в течение 10 лет (недифференцированные саркомы).
- Пациенты с RB1 мутацией – повышен риск развития пострадиационной остеосаркомы.
- + 7P53(Li-Frau- meni syndrome), + NF1

#### Viral infection and immunodeficiency

- Вирус Герпеса 8 типа - саркома Капоши.

WHO classification of tumours of soft tissue and bone - 4th ed / edited by Christopher D.M. Fletcher... [et al.]



### Grade (Градация)

Table 1.1 Definition of histopathological parameters in the FNCLCC grading system

Histological parameter	Definition
<b>Tumour differentiation</b> (see Table 1.2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score 1: Sarcomas closely resembling normal adult mesenchymal tissue and potentially difficult to distinguish from the counterpart benign tumour (e.g. well-differentiated liposarcoma, well-differentiated leiomyosarcoma)</li> <li>• Score 2: Sarcomas for which histological typing is certain (e.g. myxoid liposarcoma, myxofibrosarcoma)</li> <li>• Score 3: Embryonal and undifferentiated sarcomas, synovial sarcomas, sarcomas of doubtful type</li> </ul>
<b>Mitotic count</b> (established on the basis of 10 HPF; 1 HPF measures 0.1734 mm <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score 1: 0–9 mitoses per 10 HPF</li> <li>• Score 2: 10–19 mitoses per 10 HPF</li> <li>• Score 3: &gt; 19 mitoses per 10 HPF</li> </ul>
<b>Tumour necrosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score 0: no necrosis</li> <li>• Score 1: &lt; 50% tumour necrosis</li> <li>• Score 2: ≥ 50% tumour necrosis</li> </ul>
<b>Histological grade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 1: total score 2, 3</li> <li>• Grade 2: total score 4, 5</li> <li>• Grade 3: total score 6, 7, 8</li> </ul>

FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, HPF, high-power field  
Modified from (494)

Некоторые клетки предшественники представляют собой локализованную клетку с довольно высоким уровнем дифференцировки, подтверждением чего можно считать наличие опухолей крайне напоминающих ту или иную ткань; другие же происходят из костномозгового пула клеток.

В своем названии мягкотканые опухоли часто содержат наименование клетки предшественника:

«липо» – жировая, «ангио» – сосудистая, «хондро» – хрящевая, «лейомио» – гладкомышечная, «рабдо» – из скелетной мускулатуры, «остео» – из костной ткани.

Доброкачественные опухоли после указания гистогенеза в своем названии несут окончание «-ома»).

Злокачественные опухоли мягких тканей и костей часто обозначают термином «саркома», что часто указывается в окончании нозологии (следует отметить существование злокачественных опухолей мягких тканей и костей, имеющих собственные названия без окончания «саркома» – эпителиоидная гемангиоэндотелиома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов, экстраренальная рабдоидная опухоль, гастроинтестинальная стромальная опухоль и некоторые другие).

Приведем несколько примеров:

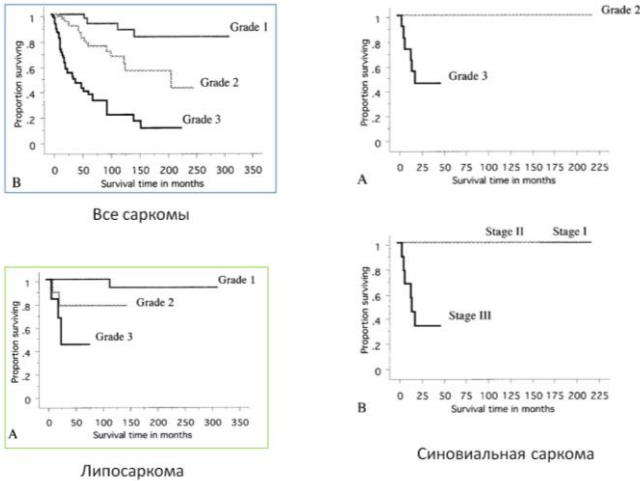
Ткань	Доброкачественная опухоль	злокачественная
Жировая	Липома	Липосаркома
Фибро-гистиоцитарная	Фиброма	Фибросаркома
Гладкомышечная	Лейомиома	Лейомиосаркома
Скелетная мускулатура	Рабдомиома	Рабдомиосаркома
Сосуды	Ангиома	Ангиосаркома
Хрящевая	Хондрома	Хондросаркома

Частота развития опухолей мягких тканей крайне высока. Так, ежегодно устанавливается около 3000 новых случаев доброкачественных мягкотканых опухолей и 50 злокачественных опухолей на 1 миллион населения. В настоящее время не установлено географических особенностей распространения опухолей мягких тканей.

Подавляющее большинство доброкачественных опухолей – это опухоли из жировой ткани (липомы) (30%), опухоли фиброгистиоцитарной природы (30%), сосудистые опухоли (10%) и опухоли периферических нервов (5%). Как доброкачественные опухоли, так и злокачественные опухоли имеют типичные характеристики локализации, возраста и пола пациента.

Так, липомы чаще локализуются на руках, ногах, стопах и крайне редки у детей.

Ангиолипомы обычно болезненны и чаще встречаются у молодых мужчин, ангиолейомиомы обычно обнаруживаются дистально на ногах у женщин средних лет,



Hasegawa, T., Yamamoto, S., Yokoyama, R., Umeda, T., Matsuno, Y. and Hirohashi, S. (2002). Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer*. 95: 843-851. doi:10.1002/ncr.10728

ESMO  
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>1</sup>

Group of Experts: P. Ghossein (Chair), 2018  
Published online: 15 May 2019

«...The Fe de'ration Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) grading system is generally used, and distinguishes three malignancy grades based on differentiation, necrosis and mitotic rate ...»

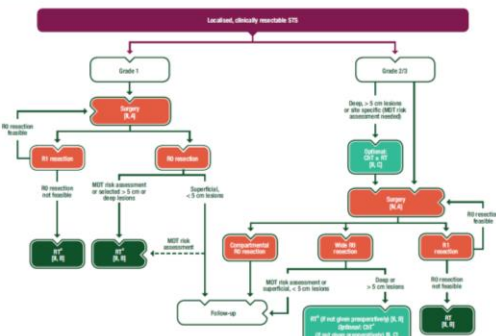


Figure 1. Management of localized, clinically resectable STS.  
\*R0 can be omitted in selected cases; additional isolated limb perfusion in highly selected cases.  
\*\*R1 can be omitted in selected deep cases and added in selected superficial cases to be administered preoperatively if problematic; postoperative ablation.  
†Tumors and superficial work (S1, deep) > 5 cm.  
CMT, chemotherapy; MDT, multidisciplinary team; RL, no tumour at the margin; RT, radiotherapy; STS, soft tissue sarcoma.

Soft tissue tumor	Translocation	Gene fusion	Approximate prevalence <sup>1</sup>
Alveolar rhabdomyosarcoma	t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FKHR	65%
Alveolar rhabdomyosarcoma	t(1;13)(p36;q14)	PAX7-FKHR	15%
Angiomatoid fibrous histiocytoma	t(2;22)(q33;q12)	EWS-CREB1	+
Angiomatoid fibrous histiocytoma	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1	+
Alveolar soft part sarcoma	t(12;16)(p13;p11)	FUS-ATF1	+
Clear cell sarcoma	t(9;17)(p11;q25)*	ASP-TFE3	>95%
Clear cell sarcoma	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1	>90%
Dermatofibrosarcoma protuberans/giant cell fibroblastoma	t(17;22)(q21;q13) <sup>†</sup>	COL1A1-PDGFR	>90%
Dermatofibrosarcoma protuberans/giant cell fibroblastoma	t(2;13)(q31;q12)	Unknown	+
Dermatoplastic fibrosarcoma	t(1;12)(p13;q12)	EWS-WT1	>95%
Dermatoplastic small round cell tumor	t(1;3)(p36.3;q25)	Unknown	+
Epithelioid hemangioendothelioma	t(9;22)(q22;q31)	EWS-NR4A3	75%
Extraskelletal myxoid chondrosarcoma	t(9;17)(q22;q11)	TAF15-NR4A3	25%
Ewing sarcoma/PNET	t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1	90%
Ewing sarcoma/PNET	t(21;22)(q22;q12)	EWS-ERG	5%
Ewing sarcoma/PNET	t(7;22)(p22;q12)	EWS-ETV1	<1%
Ewing sarcoma/PNET	t(2;22)(q33;q12)	EWS-FEV1	<1%
Ewing sarcoma/PNET	t(17;22)(q21;q12)	EWS-ETAF	<1%
Fibromyxoid sarcoma (low-grade)	t(7;16)(q12;q11)	FUS-ERG	<1%
Giant cell tumor of tendon sheath	t(1;1)(p13;p11.2)	FUS-CREB3L2	>95%
Infantile fibrosarcoma	t(12;16)(p13;q11)	FUS-CREB3L1	<5%
Inflammatory myofibroblastic tumor	t(1;2)(p13;q24)	CSF1-COL6A3	+
Lipidoma	t(12;15)(q13;q26)	ETV6-NTRK3	>95%
Lipoma, ordinary	t with 2p23	ALK fusions	>50%
Lipoma, ordinary	t with 8q12	PLAG1 fusions	+
Lipoma, ordinary	t with 12q15	HMGGA2 fusions	+
Lipoma, ordinary	t with 6p21	HMGGA1 rearrangements <sup>‡</sup>	+
Myxoid round cell liposarcoma	t(12;16)(q13;p11)	FUS-CHOP	>95%
Myxoid round cell liposarcoma	t(12;22)(q13;q11)	EWS-CHOP	<5%
Pericytoma	t(7;12)(p21;q13)	ACTB-GLI	<5%
Synovial sarcoma	t(9;18)(p11;q11.2)	SYT-SSX1	65%
Synovial sarcoma	t(9;18)(p11;q11.2)	SYT-SSX2	35%
Synovial sarcoma	t(9;18)(p11;q11.2)	SYT-SSX4	<1%

<sup>1</sup>Insufficient data to estimate prevalence.  
<sup>2</sup>Translocation usually present in unbalanced form as der(10) only (see text for details).  
<sup>3</sup>Translocation usually present and amplified as ring chromosome form (see text for details).  
<sup>4</sup>HMGGA1 rearrangements usually do not result in fusion transcripts (see text for details).

болезненные. Половина всех сосудистых опухолей обнаруживаются у пациентов до 20 лет.

Подавляющее большинство доброкачественных опухолей мягких тканей рассложены поверхностно и имеют диаметр менее 5 см.

Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях. Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях. Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях. Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях.

Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях. Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях. Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях.

Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях. Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях. Злокачественные опухоли могут возникать в любой локализации, однако 3/4 из них располагаются на нижних конечностях.

### ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Наряду с распространенностью по системе TNM, фактором прогноза является градация опухолей по степени злокачественности – Grade (G) по системе FNCLCC. Система основана на комплексной микроскопической оценке следующих показателей опухоли:

1. Степень дифференцировки;
2. Количество митозов на 10 полей зрения при увеличении микроскопа x400;
3. Доля некрозов в опухоли.

На основании этой системы все злокачественные мезенхимальные опухоли подразделяются на 3 градации с нарастанием степени злокачественности. Так, при G-1 10-летняя выживаемость составляет более 80%, а при G-3 показатель снижается до 10%. При отдельных видах сарком этот показатель может отличаться и, например, при липосаркоме показатель 10-летней выживаемости при G1 равен 90%, G2 – 80%, G3 – 45%.

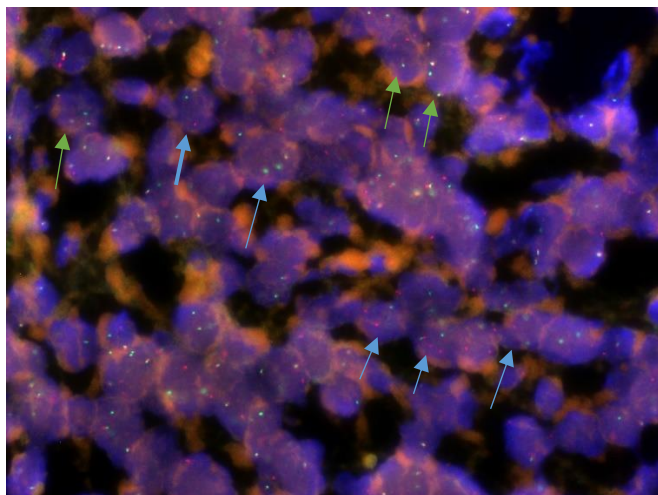
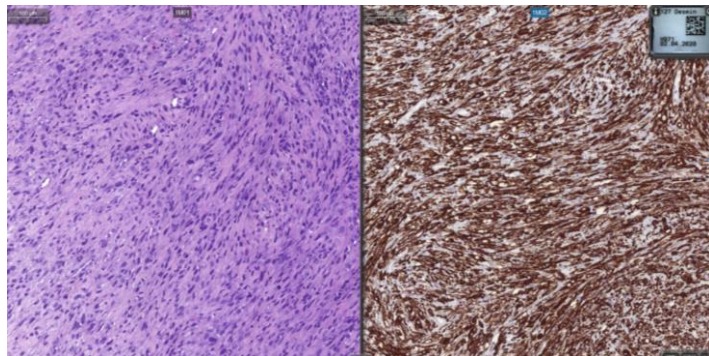
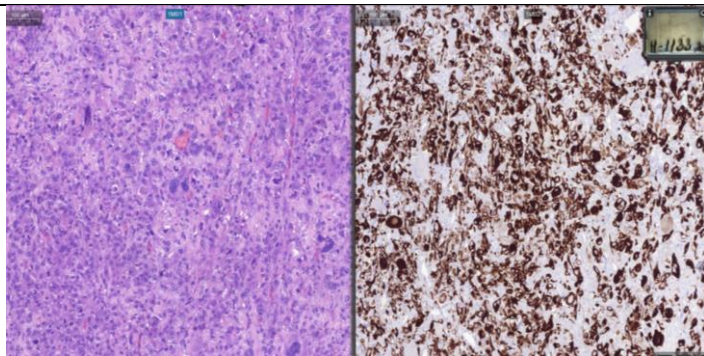
При синовиальной саркоме (не имеет отношения к синовиальным оболочкам по гистогенезу – название носит историческую составляющую) эти показатели составляют для G1 и G2 – 100%, для G3 – 40-45%.

Предсказательная сила системы градаций такова, что рекомендации ведения пациента со злокачественными опухолями соединительной ткани могут базироваться исключительно на оценке их градации без учета гистогенеза.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПУХОЛЯМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Морфологическая диагностика опухолей мягких тканей предполагает широкий спектр исследований, включающих методы:

1. Гистологическое исследование с рутинными гистохимическими окрасками (гематоксилином-эозином,



по Ван-Гизону, методы импрегнации солями серебра, ШИК-реакция...)

2. Иммуногистохимическое исследование (как метод определения линейной дифференцировки опухолевых клеток)
3. Цитогенетическое исследование (флуорисцентная in-situ гибридизация – FISH).

В части случаев достаточно только первого метода, в других необходимо применение всех перечисленных.

Многие злокачественные опухоли мягких тканей имеют неспецифичную морфологию, что требует применения иммуногистохимического метода с применением специальных антител, позволяющих определить гистогенез опухолевых клеток. На снимке представлен результат исследования двух случаев рабдомиосаркомы с антителом в отношении филамента – Desmin, характерного для опухолей с рабдоидной дифференцировкой. Как видно из снимков, при окраске гематоксилином опухолевая ткань в первом случае имеет плеоморфное строение, во втором – веретеноклеточное. Применение ИГХ-метода в обоих случаях позволило установить диагноз опухоли из клеток скелетной мускулатуры.

Для опухолей мягких тканей установлены типичные мутации, выявление которых позволяет проводить, в сложных случаях, дифференциальную диагностику.

На снимке представлен позитивный случай по FISH-реакции альвеолярной рабдомиосаркомы (ген FOXO1 (13q14)). Расхождение зеленого и красного сигналов более чем на 2 диаметра метки свидетельствует о поломке гена. Если же в клетке наблюдается 1 слитный сигнал и 1 зеленый сигнал, такую клетку также стоит расценивать как позитивную, т.е. клетку, имеющую поломку гена FOXO1 (13q14). Если в клетке наблюдается более 2-х копий (слитных или разошедшихся сигналов) - это свидетельствует о копийности гена.

Из представленной выше классификации очевидно, что рассмотреть в пределах настоящего пособия все нозологии не представляется возможным. Поэтому будут рассмотрены нозологические единицы с одной стороны часто встречающиеся в клинической практике, а с другой стороны позволяющие проследить все варианты течения опухолевого процесса в разрезе диагностических признаков.

### ОПУХОЛИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ



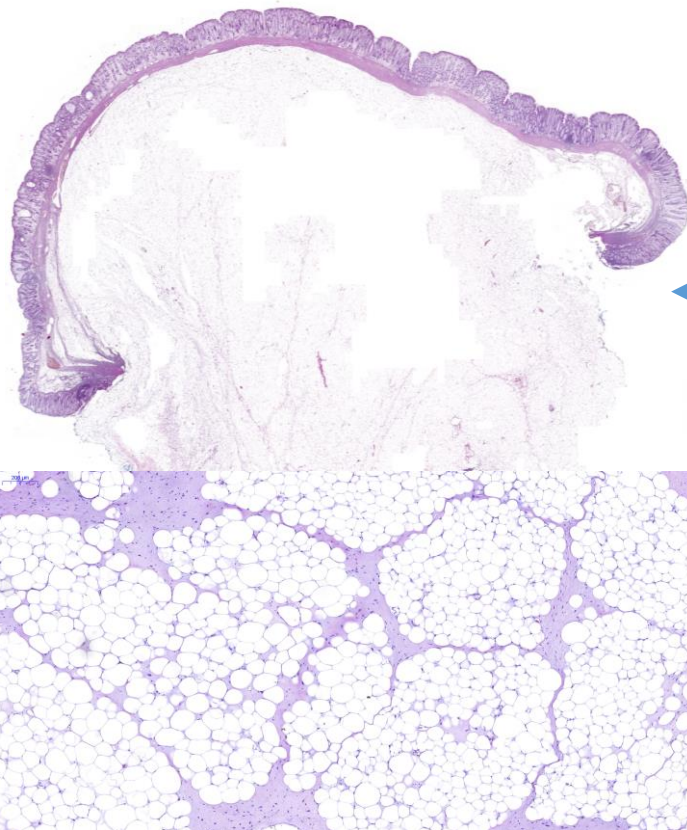
**Опухоли жировой ткани** – одни из самых распространенных мягкотканых опухолей. В этой группе опухолей выделяют 14 нозологий, многие из которых имеют собственные клиничко-морфологические подварианты.

Нами будут рассмотрены 3 нозологии:

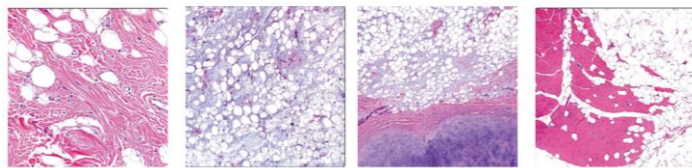
1. Липома;
2. Атипичная липоматозная опухоль;
3. Липосаркома.

#### ЛИПОМА

Липома – это доброкачественная опухоль из адипоцитов. Опухоль может быть от небольших



Гистологические вариант

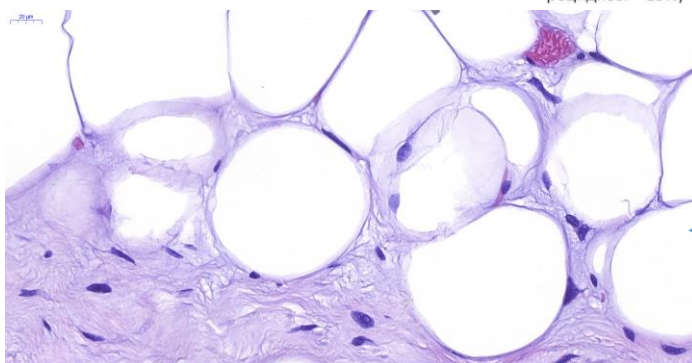


Значительное количество фиброзной ткани - **фибролипома**

Выраженные миксоидные изменения стромы - **миксолипома**

Хондроидная метаплазия стромы - **хондроидная липома**

Липома, расположенная внутримышечно - внутримышечная липома (Частые рецидивы - 15%)



до гигантских размеров. Расположена чаще подкожно, но может встречаться практически в любой локализации. На снимке представлен случай диагностики липомы толстой кишки (опухоль расположена в толще мышечного слоя кишки).

Липома имеет четкие границы с окружающими тканями, тонкую капсулу. Иногда опухоль имеет многоузловое или многодольчатое строение за счет фиброзных прослоек. При микроскопическом исследовании обнаруживаются поля зрелых адипоцитов, часто разделенных тонкими прослойками фиброзной ткани. Иногда среди фиброзной ткани прослоек или непосредственно среди адипоцитов опухоли определяется большое количество сосудов, что позволяет установить диагноз ангиолипома (т.е. липома с большим числом сосудов). Наряду с этим присутствие мягкотканых элементов другого гистогенеза позволяет диагностировать:

1. Фибролипому (большое количество фиброзной ткани);
2. Миксолипому (миксоидные изменения стромы)
3. Хондроидную липому (хондроидная метаплазия стромы)
4. Миолипому (большое количество гладкомышечных элементов).

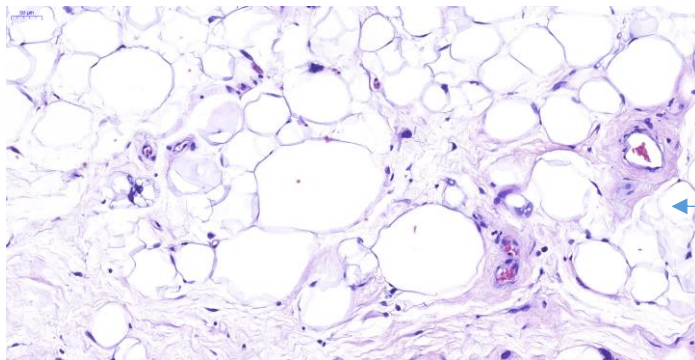
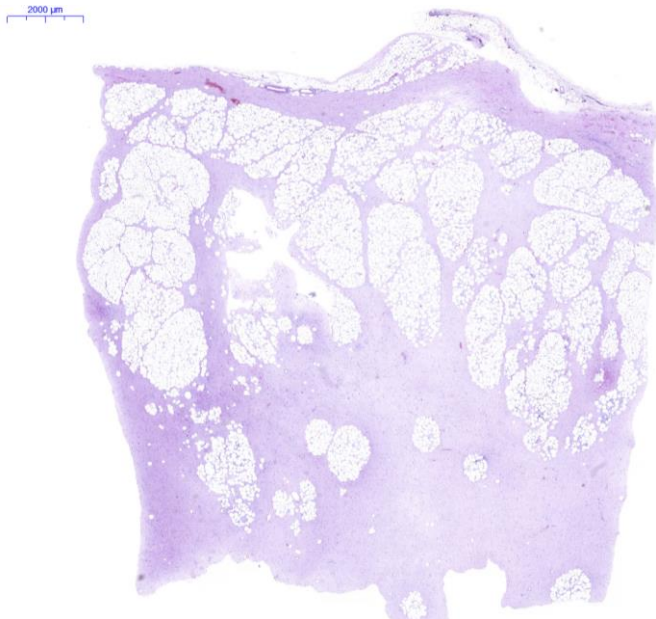
Как отдельный гистологический вариант рассматривают внутримышечную липому. Следует отметить, что мышечные элементы не являются составной частью опухоли. Т.е. опухоль инфильтративно распространяется среди скелетной мускулатуры. Этот вариант опухоли склонен к рецидивам.

Несмотря на возможную вариабельность гистологического строения, обязательным компонентом опухоли являются зрелые адипоциты – клетки с обильной, оптически пустой цитоплазмой и оттесненным к периферии ядром. Пустой вид цитоплазмы – результат растворения жировой вакуоли при гистологической обработке в спиртах и ксилоле – окрашивается лишь цитолемма клетки и ядро.

Для этой опухоли характерны ряд генетических aberrаций, самой частой из которых является  $t(3;12)(q27-28;q13-15)$ .

### АТИПИЧЕСКАЯ ЛИПОМАТОЗНАЯ ОПУХОЛЬ

Атипичическая липоматозная опухоль – это локально агрессивная мезенхимальная опухоль, образованная полностью или частично из зрелых адипоцитов, проявляющих значительную вариабельность размеров и, как минимум, фокальную ядерную атипию, как в адипоцитах, так и в стромальных клетках. Большинство опухолей возникает в старшей возрастной группе (более 60 лет).



Типичная локализация: конечности, забрюшинное пространство, брюшная полость, паратестикулярная, средостение. Анатомическая локализация является фактором прогноза: лучший прогноз при локализации опухоли на конечностях, хуже при локализации в полостях.

Лечение: полное хирургическое удаление с pR0. Метастатический потенциал отсутствует.

Макроскопические характеристики: крупная, хорошо отграниченная опухоль дольчатого вида. В редких случаях наблюдается инфильтративный рост. Цвет опухоли определяется долей жировой и фиброзной ткани и обычно желто-серый. В результате нарушенной трофики в опухоли могут возникать некрозы.

При микроскопическом исследовании от капсулы вглубь опухоли отходят фиброзные септы, делящие опухоль на дольки, состоящие из сравнительно зрелых адипоцитов. При ближайшем рассмотрении адипоциты имеют различные размеры и формы, среди них присутствуют атипичные формы с гиперхромными конволютными ядрами, встречаются липобласты, а также дискретно распределенные атипичные клетки стромы.

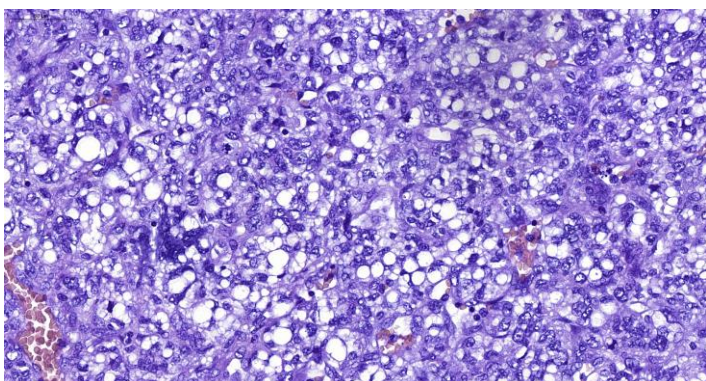
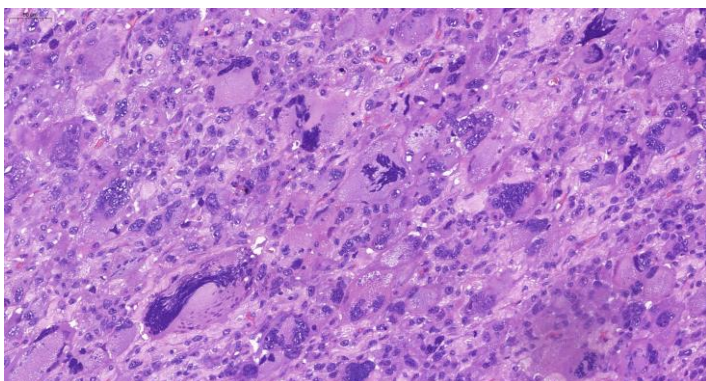
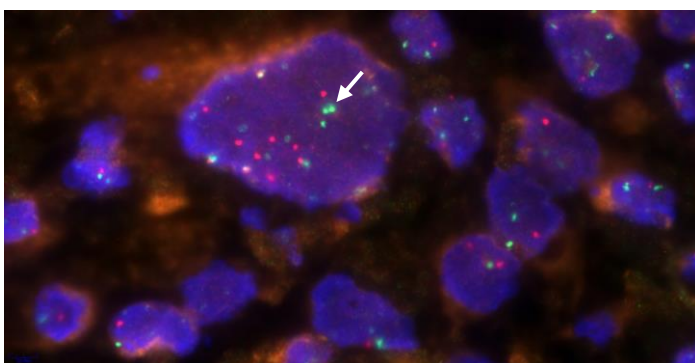
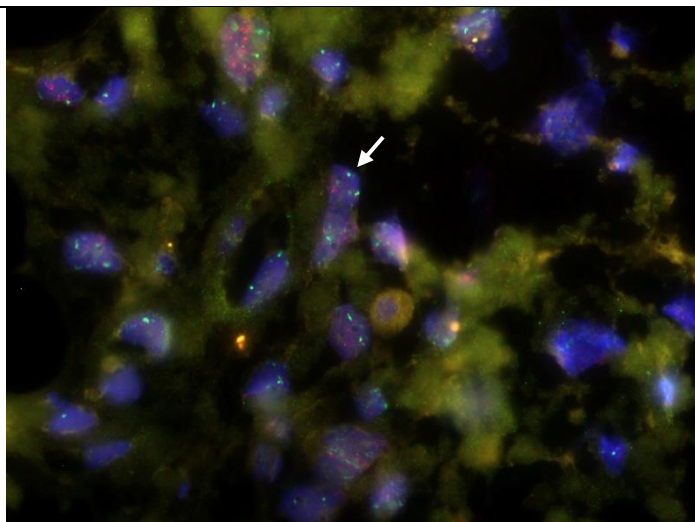
В строме могут определяться очаговые некрозы и миксоидные изменения.

Эта опухоль имеет уникальный кариотип, характеризующийся появлением кольцевидных хромосом и генными aberrациями, наиболее характерной из которых является амплификация гена MDM2, что часто используется как дифференциальный признак с другими опухолями из адипоцитов со сходными морфологическими чертами.

На снимке ниже приведен пример FISH исследования, выявившего амплификацию гена MDM2, меченного зеленым сигналом (более 2-х сигналов на одно ядро с близким расположением по отношению друг к другу). Ниже приведен случай полисомии с множественным увеличением гена MDM2 при плеоморфной рабдомиосаркоме, где наблюдается большое количество (не кластеры) сигналов за счет большого количества хромосом в ядре (это не амплификация гена в пределах нормального количества хромосом).

#### Прогноз.

Как указывалось, эта опухоль не обладает метастатическим потенциалом и в классификации ВОЗ определена как опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом. Прогноз во многом зависит от локализации процесса, вовлеченности крупных сосудов. В редких случаях наблюдается дедифференцировка опухоли с развитием липосаркомы.



### ПЛЕОМОРФНАЯ ЛИПОСАРКОМА

- это злокачественная опухоль из жировой ткани высокой градации (G3 по FNCLCC). Это самый редкий вариант липосаркомы, встречающийся не более чем в 5% случаев злокачественных опухолей жировой ткани. Чаще наблюдается у пациентов в возрасте 50-ти лет и старше.

Локализация опухоли – глубокие ткани нижних конечностей (75% случаев), реже в мягких тканях туловища, забрюшинно.

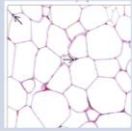
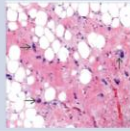
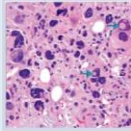
Это агрессивная опухоль с плохим прогнозом, метастазированием на момент диагностики в 30-50% случаев.

**Макроскопически** опухоль выглядит как опухолевая масса серо-желтого цвета узлового вида с инфильтративным характером распространения в окружающие ткани, типичными очагами некротического распада.

**При микроскопическом исследовании** определяются резко атипичные (плеоморфные) клетки с вакуоляризированной цитоплазмой, большим количеством патологических митозов, некрозами.

Эта опухоль имеет сложный кариотип - иногда отмечается многократное увеличение хромосомного набора (до 170 хромосом в одном ядре).



	Липома	Атипичская липоматозная опухоль	Плеоморфная саркома
Возраст	40-60	40-60	50 лет и более
Локализация	Спина, шея, предплечье, внутримышечно	Конечности, забрюшинно	Конечности
			
ИГХ	S100+/CDK4-/MDM-	S100+/CDK4+/MDM+	S100+/CDK4-/MDM-
Цитогенетика	t(3;12)(q27-28;q13-15)	Гиперамплификация MDM, CDK4 Кольцевидные хромосомы	Сложный кариотип Амплификация CDK4 и MDM отсутствует
Злокачественный потенциал	Отсутствует	Местнодеструктивный рост	Очень высокий

## ОПУХОЛИ ИЗ ГЛАДКОМЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

### ЛЕЙОМИОМА

- это доброкачественная опухоль из гладкой мускулатуры. Чаще всего диагностируется в матке и обнаруживается в 70% случаев при исследовании матки удаленной вне связи со злокачественным процессом.

Эпидемиологические исследования показали большую распространенность опухоли среди темнокожего населения. Типичной возрастной группой являются женщины в возрасте 30-40 лет (40%).

По отношению к стенке матки выделяют следующие формы:

1. Интрамуральная (в толще мышечной стенки);
2. Субмукозная (под эндометрием);
3. Субсерозная (под серозной оболочкой).

Самая частая локализация: дно тела матки.

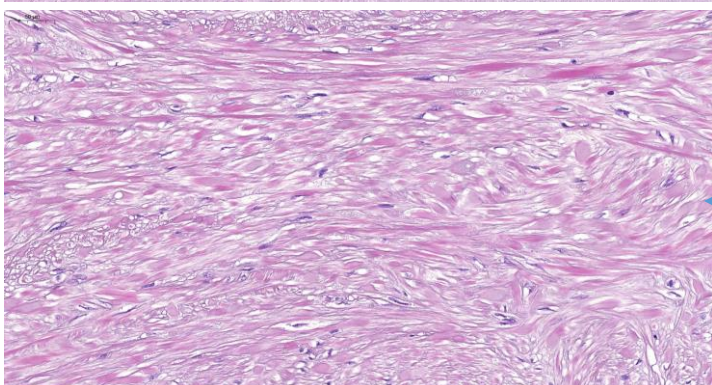
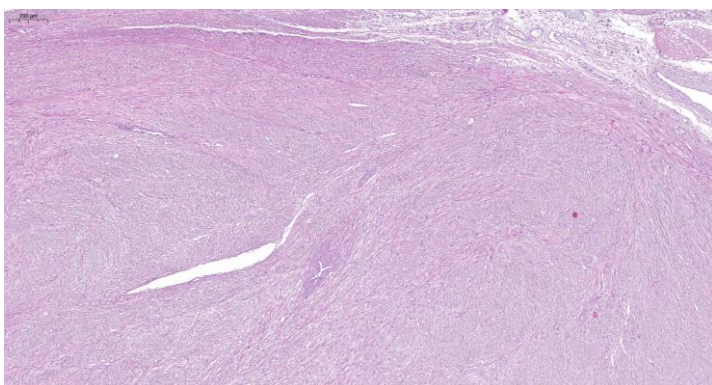
Количество: часто множественные.

Размеры: от мелких до огромных.

Макроскопически опухоль представлена четким отграниченным узлом плотной консистенции, волокнистого вида на разрезе. В крупных узлах часты некрозы, зоны ослизнения, кисты.

При микроскопическом исследовании на обзорном увеличении прослеживается узловатость организации опухолевых клеток, формирующих пучковые, переплетающиеся структуры. Опухолевые клетки сохраняют черты лейомиоцитов – удлиненные клетки с отросчатой интенсивно-эозинофильной цитоплазмой за счет наличия миофиламентов. Ядра клеток также удлиненные – без признаков полиморфизма и фигур митозов. Между гладкомышечными клетками опухоли определяются прослойки фиброзной ткани. Степень выраженности фиброзной ткани и сосудистых элементов, питающих опухоль могут быть различны и с течением времени лейомиома может содержать в своем составе преимущественно фиброзную ткань. При этом термин «лейомиома» сохраняется.

Для этой опухоли не характерными признаками являются: обнаружение митозов и цитологическая атипия. Однако, существуют



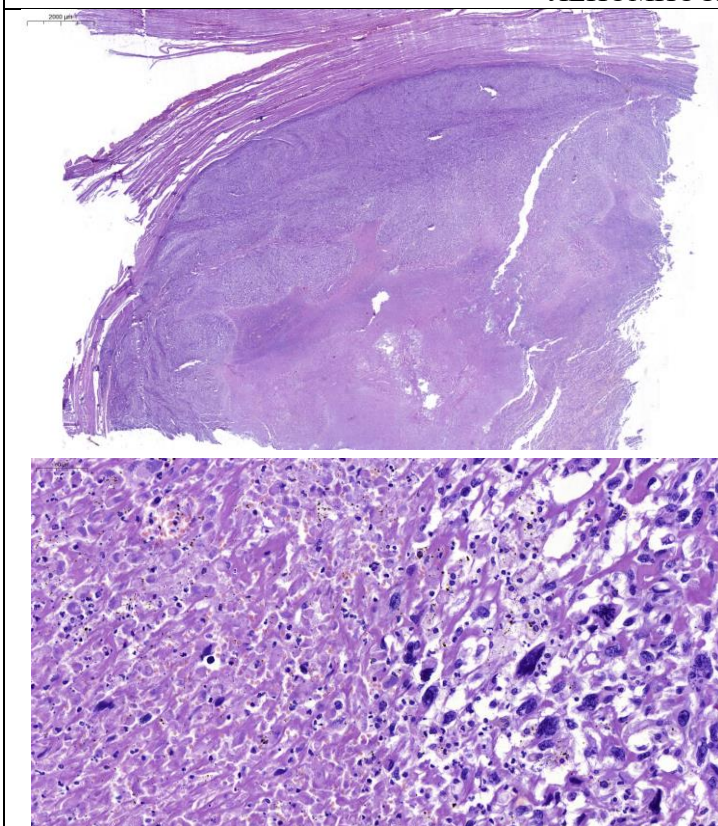


особые формы лейомиом в клетках которых появляются митозы (до 10 на 10 полей зрения при x400) и/или явления цитологической атипии.

При локализации опухоли в матке диагностические трудности возникают редко. Однако, при редких локализациях – например в стенке кишечника – для уточнения гистогенеза опухоли применяются дополнительные методы. Наиболее распространен ИГХ-метод (иммуногистохимический), направленный на выявление гладкомышечных миофиламентов с позитивной реакцией к антителам SMA при отсутствии реакции к CD177, CD34 и DOG1. Последние три антитела позволяют отличить лейомиому кишки от гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО, англ. – GIST), имеющей иной гистогенез, прогноз (злокачественная опухоль) и тактику лечения.

На снимке продемонстрирован случай GIST-опухоли кишки с экспрессией опухолевыми клетками DOG1 (интенсивная экспрессия - окрашивание коричневого цвета). Эта опухоль идентична по своим характеристикам лейомиоме.

## ЛЕЙОМИОСАРКОМА



Лейомиосаркома – злокачественная гладкомышечная опухоль.

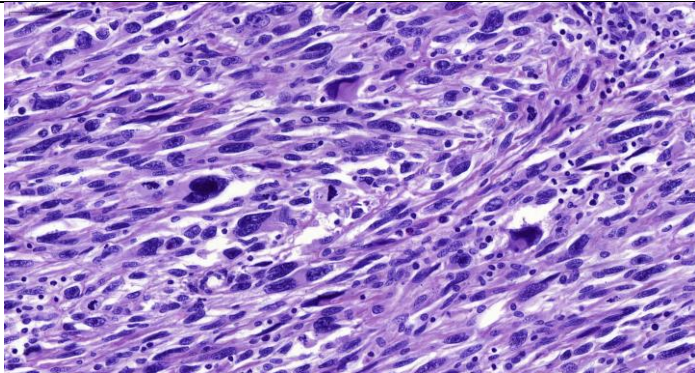
**Частота:** 0.64/100,000 женщин и 1% от всех злокачественных новообразований матки. Около 40% всех сарком матки. Соотношение диагностики лейомиомы и лейомиосаркомы 800:1. Повышенная частота диагностики наблюдается у темнокожих. Это самая частая саркома у молодых женщин (средний возраст 50 лет).

### Макроскопическая картина.

Обычно определяется крупный узел (средний размер 10 см). Чаще узел интрамуральный, реже субмукозный или субсерозный. Опухоль имеет нечеткую границу с окружающими тканями. И если при лейомиоме узел часто выщипывается из своего ложа, то при лейомиосаркоме плотно сращен с миометрием.

5% случаев развиваются в шейке матки. Для лейомиосарком характерны внутриопухолевые некрозы и кровоизлияния.

**При микроскопическом исследовании** наряду с веретеновидными клетками, характерными для лейомиомы обнаруживается большое количество клеток с нарастающими явлениями цитологической атипии: крупные гиперхромные (плотный конденсированный хроматин, окрашивающийся в темно-синий цвет гематоксилином), часто уродливые ядра с патологическими митозами. Дифференциальный диагноз формируется на



основании минимум двух критериев из следующих:

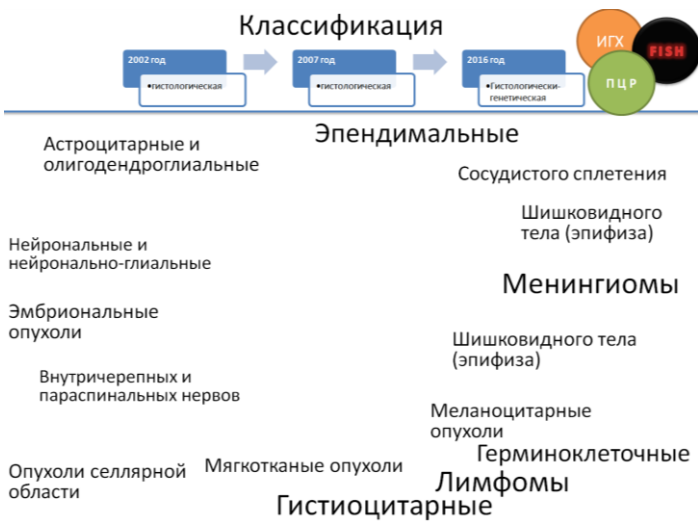
- Диффузная умеренная или выраженная цитологическая атипия;
- Более 10 митозов на 10 полей зрения при увеличении микроскопа x400;
- Некрозы опухоли;
- Внутрисосудистая инвазия.

На представленных снимках присутствуют 3 из вышеозначенных критериев: цитологическая атипия, митозы и некроз.

В ряде случаев довольно трудно отличить фигуры митозов от апоптотических телец в опухолевых клетках лейомиосаркомы.

Крайне анаплазированные формы лейомиосаркомы требуют дифференциальной диагностики с анапластическими вариантами других мягкотканых опухолей (рабдомиосаркомы, липосаркомы и др.)

## ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



2002 год	2007 год	2016 год	IGX	FISH	ПЦР
Астроцитарные и олигодендроглиальные	Эпендимальные	Сосудистого сплетения			
Нейрональные и нейронально-глиальные	Шизоидного тела (эпиפיза)	Менингиомы			
Эмбриональные опухоли	Шизоидного тела (эпиפיза)	Меланоцитарные опухоли			
Внутричерепных и параспинальных нервов	Герминоклеточные	Лимфомы			
Опухоли селлярной области	Мякотканые опухоли	Гистиоцитарные			

Классификация опухолей головного мозга, имеет отчетливую гистологическо-молекулярную направленность.

Ни один метод в отдельности (ни гистологический, ни молекулярный), в большей части случаев, не позволяет установить нозологическую единицу и определить адекватную тактику лечения пациента с опухолью ЦНС. В настоящее время диагностика опухоли центральной нервной системы требует комбинации данных МРТ, гистологического исследования, иммуногистохимического (ИГХ) исследования, FISH или ПЦР исследований.

Все опухоли ЦНС разделены на четыре прогностические группы с соответствующей градацией (Grade I – IV):

I – опухоли с низким пролиферативным потенциалом. Обычно лечение ограничено операцией.

II – опухоли инфильтративные по своей природе, склонные к рецидивам, несмотря на низкий уровень пролиферативной активности.

Некоторые из них способны трансформироваться в опухоли G-III.

III – опухоли с очевидными гистологическими признаками злокачественности, включая ядерную атипию и, иногда, высокую митотическую активность. Большая часть случаев требуют лучевую и/или химиотерапию.

IV – цитологически злокачественные, митотически активные, склонные к некрозам опухоли, которые ассоциированы с быстрой пред- и послеоперационной эволюцией и фатальным исходом.

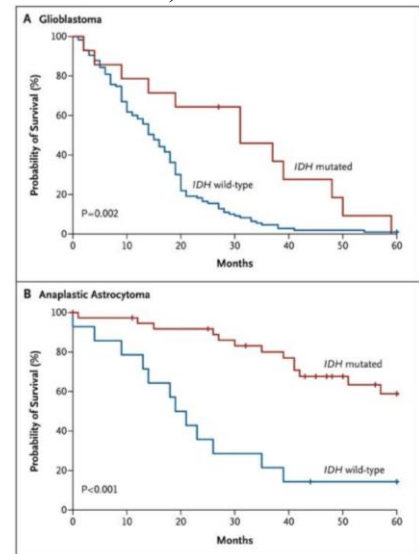
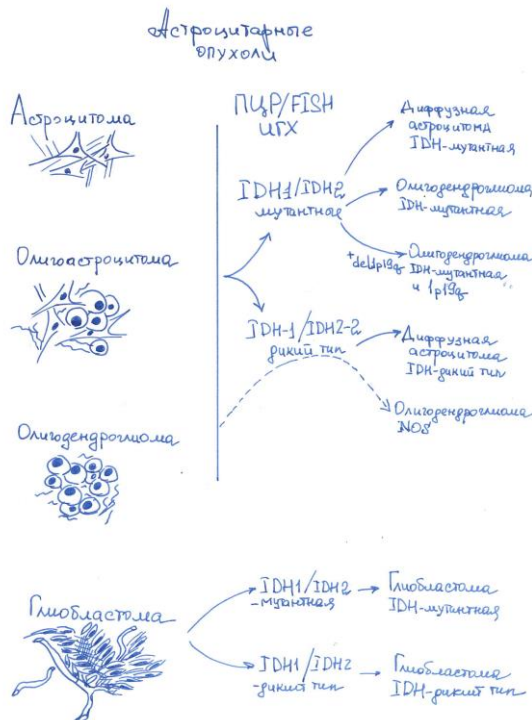
Глиобластома и большая часть эмбриональных опухолей являются опухолями IV градации. Выявленная склонность к инфильтративному росту в

WHO grades of select CNS tumours			
<b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>		Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Papillary glioneuronal tumour	I
Anaplastic astrocytoma, IDH-wild-type	III	Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-wild-type	IV	Central neurocytoma	II
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV	Cerebellar liponeurocytoma	II
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	<b>Tumours of the pineal region</b>	
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III	Pineocytoma	I
<b>Other astrocytic tumours</b>		Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or IV
Pilocytic astrocytoma	I	Pineoblastoma	IV
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Papillary tumour of the pineal region	II or III
Pleomorphic xanthoastrocytoma	III	<b>Embryonal tumours</b>	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	Medulloblastoma (all subtypes)	IV
<b>Ependymal tumours</b>		Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV
Subependymoma	I	Medullopithelioma	IV
Myxopapillary ependymoma	I	CNS embryonal tumour, NOS	IV
Ependymoma	I or III	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV
Anaplastic ependymoma	III	<b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>	
<b>Other gliomas</b>		Schwannoma	I
Angiocentric glioma	I	Neurofibroma	I
Choroid glioma of third ventricle	II	Perineurioma	I
<b>Choroid plexus tumours</b>		Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
Choroid plexus papilloma	I	<b>Meningiomas</b>	
Atypical choroid plexus papilloma	II	Meningioma	I
Choroid plexus carcinoma	III	Atypical meningioma	II
<b>Neuronal and mixed neuronal-glioma tumours</b>		Anaplastic (malignant) meningioma	III
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	<b>Mesenchymal, non-meningoepithelial tumours</b>	
Ganglioglioma	I	Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
Gangliocytoma	I	Haemangioblastoma	I, II or III
Ganglioglioma	I	<b>Tumours of the sellar region</b>	
Anaplastic ganglioglioma	III	Craniopharyngioma	I
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	Granular cell tumour	I
		Pituitaryoma	I
		Spindle cell oncocyoma	I

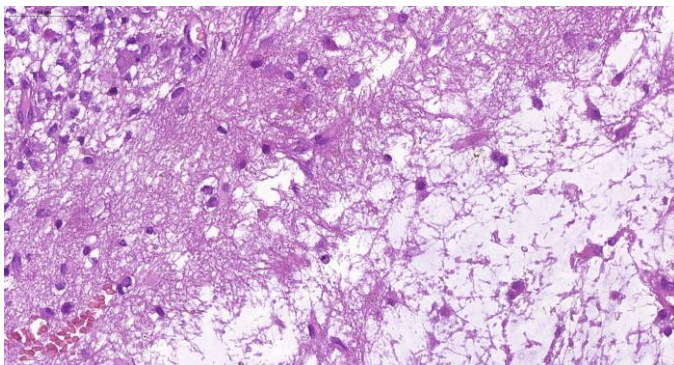
окружающие ткани и диссеминация в мозговых тканях типична для опухолей G-IV.

### ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС:

- приводят к сдавлению головного или спинного мозга;
- врастают в ткань мозга, вызывая её разрушение;
- часто сопровождаются развитием кровоизлияний и очагов некроза;
- приводят к нарушению ликворооттока, с последующей гидроцефалией;
- нередко вызывают отек головного мозга;
- астроцитарные опухоли метастазируют в пределах головного и спинного мозга (за исключением случаев шунтирования головного мозга).



N Engl J Med 2009; 360:765-773 DOI: 10.1056/NEJMoa0808710



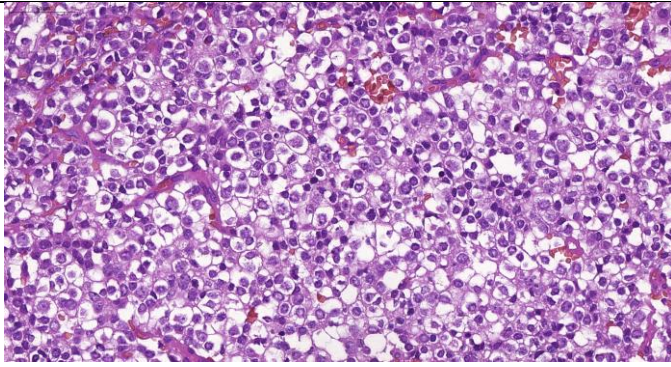
Астроцитомы

### ОПУХОЛИ ИЗ АСТРОЦИТОВ

Это самая большая группа внутримозговых опухолей. В которой можно выделить 4 крупных подгруппы, основанные на клетке-предшественнице.

1. Астроцитомы (клетка-предшественник: астроцит).
2. Олигоастроцитомы (двух-компонентная опухоль в своём составе имеющая 2 ростка: астроцитарный и олигодендроглиальный).
3. Олигодендроглиомы (клетка предшественник – олигодендроцит)
4. Глиобластомы (клетка предшественник астроцит, прошедший стадии опухолевой трансформации с крайней выраженностью атипии).

Дальнейшая классификация опухолей основана на специфических мутациях, важнейшими из которых является мутация гена IDH1 и IDH2. Оптимальным считается двойное определение статуса опухоли по этим генам методом ПЦР и ИГХ-определение аномального фермента, появляющегося в результате активности

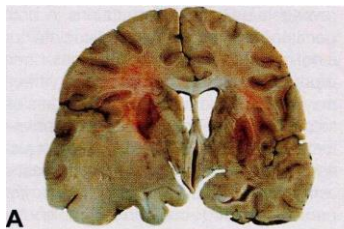
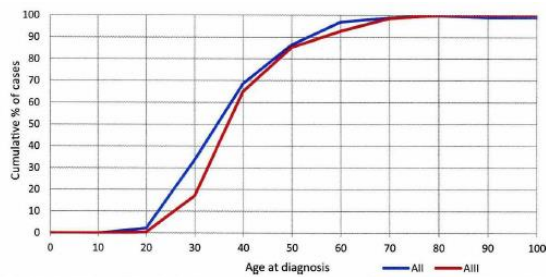


Олигодендроглиома

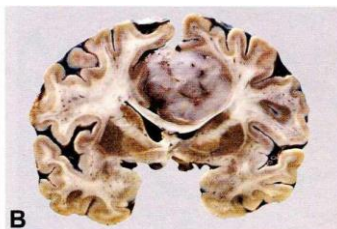
мутантных генов – изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 типов (Isocitrate dehydrogenase - IDH).

На основании этих исследований опухоли с идентичным названием получают окончание – «IDH-мутантная» или «IDH-дикий тип». Последнее указывает на то, что в опухоли гены IDH1 и IDH2 находятся в неизменном (диком) состоянии.

Определение статуса по IDH-мутации является важным критерием прогноза и терапии.

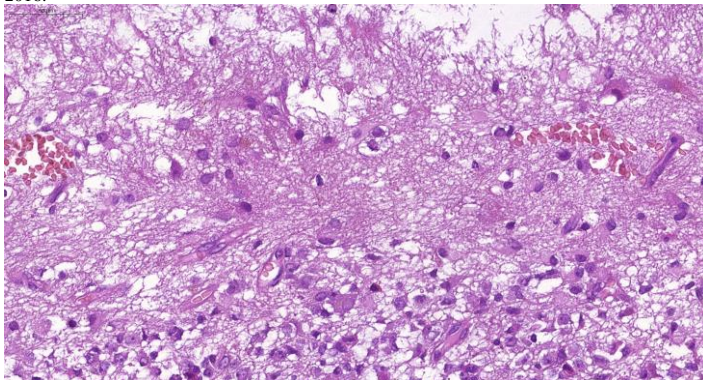


A



B

David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2016.



### ДИФФУЗНАЯ АСТРОЦИТОМА

Группа злокачественных опухолей из астроцитов с инфильтративным ростом, признаками созревания в виде умеренного полиморфизма клеток, высокого уровня клеточной дифференцировки и медленным ростом.

Градация по ВОЗ: G-II.

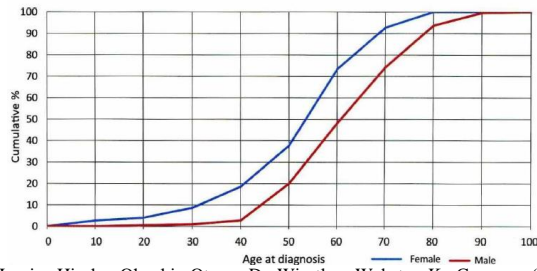
Опухоль чаще поражает головной мозг, его глубинные отделы. Встречается преимущественно в возрасте 40 лет и старше, хотя описаны случаи и среди детей.

Макроскопическая картина. Обычно опухоль имеет инфильтративный тип роста в связи с чем края роста могут быть различимы с трудом. Со временем опухолевая масса увеличивается и приобретает более отчетливые границы, смещая анатомические структуры (сдавливает желудочки). Сама опухоль имеет серо-белый цвет, при появлении кистозных изменений и мелких кровоизлияний они могут быть видны макроскопически. В части случаев кисты могут быть крупными и заполнены церебральной жидкостью.

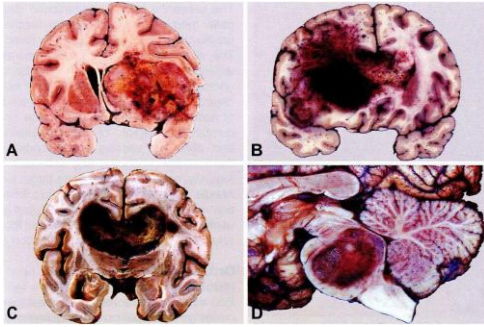
При микроскопическом исследовании опухолевая ткань образована дифференцированными фибриллярными астроцитами – клетками с мелкими округлыми ядрами и отросчатой цитоплазмой, расположенными в фибриллярном матриксе. Опухоль отличается от окружающей ткани головного мозга повышенной клеточностью (увеличение плотности клеток). Типичным явлением являются микрокисты и мелкие диапедезные кровоизлияния. Митозы обычно не определяются. Некрозы отсутствуют (их присутствие исключает диагноз астроцитомы).

### ГЛИОБЛАСТОМА

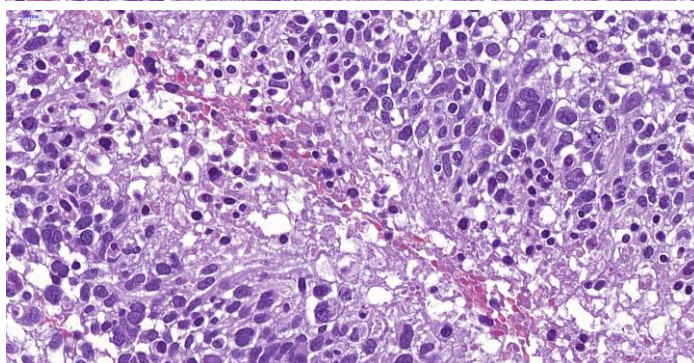
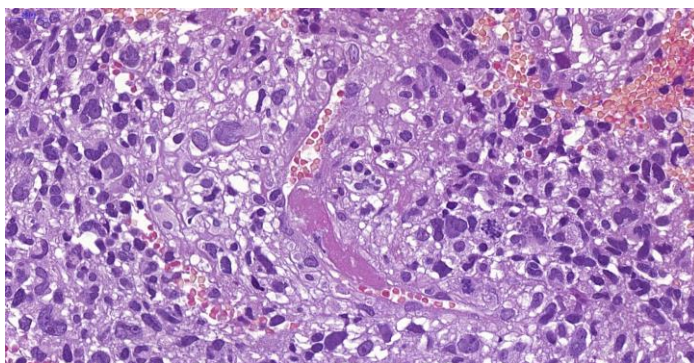
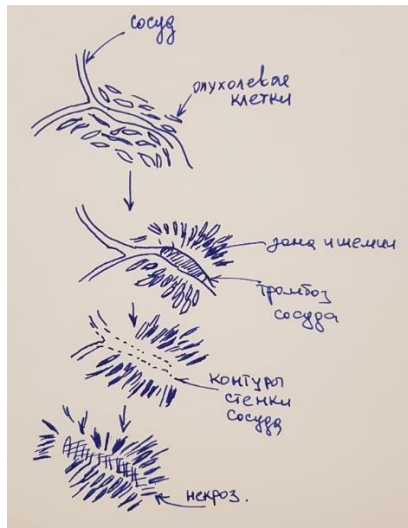
- глиальная опухоль преимущественно астроцитарной дифференцировки с признаками ядерной атипичности, клеточного полиморфизма в большинстве случаев, митотической активностью и типично диффузным типом



David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2016.



David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2016.



роста, микроваскулярной пролиферацией и/или некрозами.

Градация по ВОЗ: G-IV.

Глиобластома – самая частая злокачественная опухоль головного мозга у взрослых, составляет около 15% все внутримозговых опухолей и 45-50% всех первичных злокачественных опухолей головного мозга.

В большинстве стран Европы, Северной Америки и Австралии частота ежегодно регистрируемых случаев глиобластомы составляет 3-4 случая на 100 000 населения. С другой стороны в странах Азии частота регистрации составляет лишь 0,59 на 100 000 населения, в США - 3,9 на 100 000, в России – 3 на 100 000.

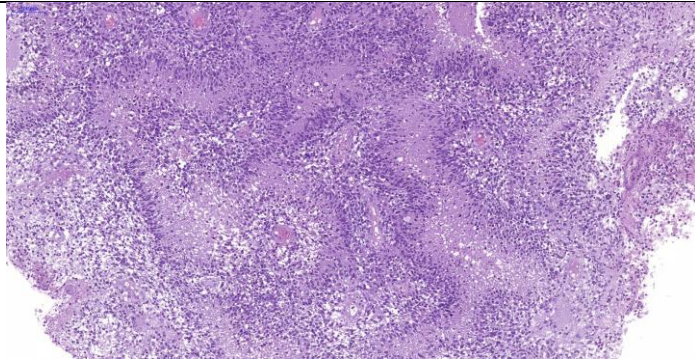
Глиобластома может развиваться у пациентов любого возраста, однако чаще развивается у взрослых с пиком в возрастной группе 55-85 лет с некоторым преобладанием в структуре мужчин (1,6:1).

Опухоль развивается как конечная цепь событий трансформации диффузной астроцитомы в атипичную астроцитому, далее в анапластическую астроцитому и затем в глиобластому. Также, возможно развитие de novo.

Как и астроцитомы, глиобластома является глубокой опухолью с локализацией в полушариях головного мозга. Опухоль растет инфильтративно, сдавливая и прорастая окружающие структуры головного мозга, формированием внутримозговых сателлитов. Типичным для опухоли являются кисты, очаги распада и крупные кровоизлияния.

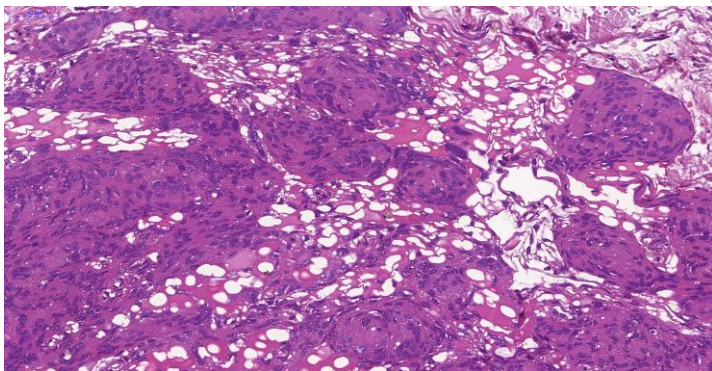
**Макроскопическая картина**, заключающаяся в наличии очагов распада и кровоизлияний, придающих ей пестрый вид; имеет в своей основе микроскопически определяемые структурные особенности.

**Микроскопическая картина** отражает различное превалирование стадий морфогенеза глиобластомы. В основе развития опухоли лежит пролиферация опухолевых сосудов, индуцируемая опухолевым окружением с формированием анастомозирующей сети и гломеруллоидных (клубки) структур. Для сосудов глиобластомы характерно микротромбообразование с формированием перифокальной ишемии. Результатом становится миграция опухолевых клеток из зоны ишемии с выстраиванием по длиннику своей оси. Нарастающая ишемия завершается некрозом, вовлекающим собственно стенку тромбированного сосуда, в окружении которого в виде часточек выстраиваются опухолевые клетки. Формируются диагностические некрозы с палисадами опухоли в окружении. Нарастание числа некрозов приводит к их слиянию с формированием обширных некротических зон



разрыхления и возможным вторичным кровоизлияниям. Опухолевые клетки глиобластомы лишь отдаленно напоминают астроциты, в них нарастают явления цитологической атипии с гиперхромией ядер (темные за счет конденсированного хроматина), появляются крупные уродливые формы, клеток с патологическими митозами. Иногда митозы определяются в очень большом количестве.

**Прогноз.** Глиобластома в подавляющем большинстве случаев – фатальная опухоль. Большинство пациентов умирают в течение 15-18 месяцев с момента диагноза и менее 5% пациентов выживают более 5 лет. Применение современных терапевтических схем, в части исследований, позволило довести этот показатель до 10%.



### МЕНИНГИОМА

Это групповое понятие, объединяющее преимущественно доброкачественные, медленно растущие опухоли, наиболее вероятно происходящие из менинготелиальных клеток паутинной оболочки головного мозга.

Выделяют 15 нозологических форм менингиомы, среди которых преобладают опухоли первой градации (G-I) (9 нозологий), реже встречаются опухоли G-II (3 нозологии) и G-III вариантов (3 нозологии).

Риск развития менингиомы в течение жизни составляет около 1% во всей популяции. Это самая часто диагностируемая опухоль головного мозга в США, составляют около 36% всех опухолей головного мозга.

90% всех менингиом – солитарные.

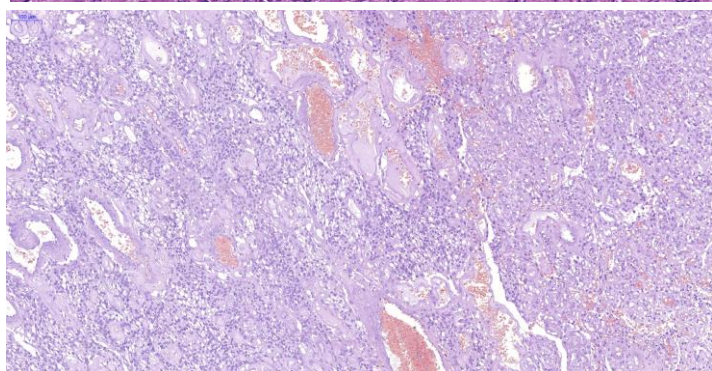
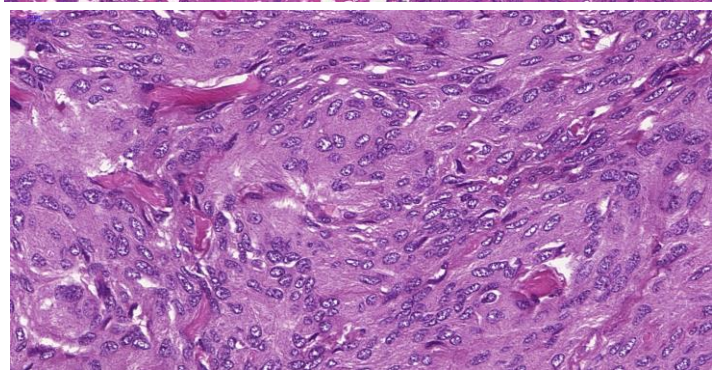
**Локализация.** Большинство менингиом имеют внутричерепную локализацию или возникают в спинномозговом канале.

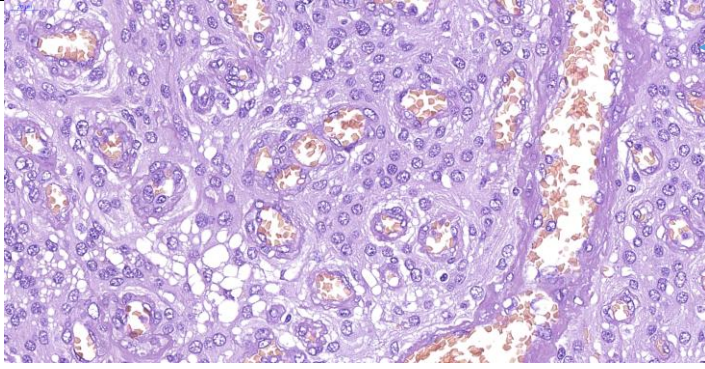
Самая частая локализация: интракраниальная парасагитальная в связи с мозолистым телом, пара- и супра-селлярная, в задней черепной ямке.

Метастазы злокачественной менингиомы чаще всего возникают в легких, плевре, костях или печени.

**Макроскопическая картина.** Менингиомы обычно имеют бугристую поверхность, каменистую плотность и сращены с твердой мозговой оболочкой. Возможно сращение менингиомы с костями черепа, артериями.

**Микроскопическая картина.** Менингиомы проявляют широкий спектр вариантов гистологического строения. Однако, во всех случаях собственно пролиферирующий пул клеток представлен клетками удлинённой формы с умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой, ядрами веретеновидной или неправильной овальной формы с мелкими ядрышками. Опухолевые клетки могут формировать зоны концентрической организации или фасцикулярного строения с



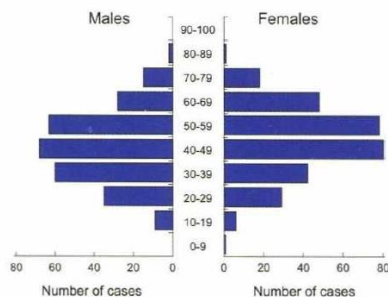


фибротически измененной стромой, в которой определяются пучки коллагеновых волокон. Сосудистый компонент обычно очевиден, но только в редких морфологических формах (ангиоматозная менингиома) создает значимый паттерн.

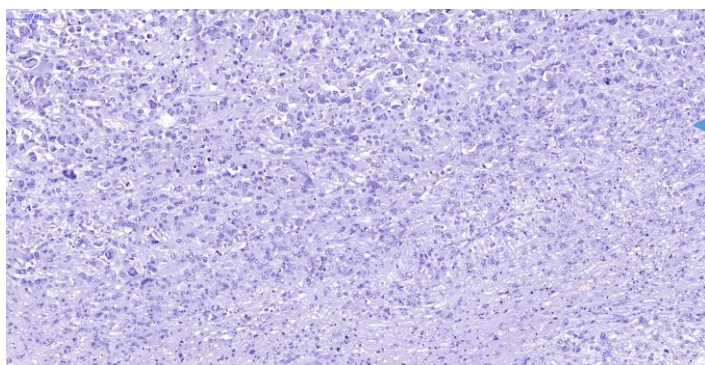
Митозы обычно отсутствуют или они единичные. Повышенная митотическая активность позволяет подозревать злокачественный вариант менингиомы. Существуют и особые формы менингиом, ознакомиться с которыми можно в специальной литературе.

Прогноз этой опухоли зависит от ее градации и локализации.





David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2016.



## ШВАННОМА

Доброкачественная, обычно инкапсулированная опухоль из оболочек периферических нервов, состоящая из высокодифференцированных шванновских клеток с утратой экспрессии мерлина.

Утрата функциональной активности мерлина вследствие мутации гена NF-2 приводит к гиперактивации промитогенных сигнальных путей. Это в свою очередь приводит к пролиферации опухолевых клеток с формированием опухолевой массы.

Шванномы обычно одиночные опухоли, поражают людей различного возраста. Множественные шванномы позволяют подозревать у пациента нейрофиброматоз 2 типа (NF2).

Градация: G1 по ВОЗ.

Рост опухоли чаще обусловлен расположением крупных нервных волокон и пучков.

Макроскопическая картина: опухоль обычно представлена узловым образованием с ровными контурами, серо-желтого цвета размерами до 10,0 см. В крупных узлах могут быть небольшие кровоизлияния или кистозные изменения. Чаще удается обнаружить связь с крупным нервом; в части случаев такая связь не очевидна при визуальной оценке, однако хорошо прослеживается при МРТ-исследовании.

При микроскопическом исследовании опухолевая ткань образована удлинёнными клетками с веретеновидными ядрами, формирующими фасцикулярные (пучковые) структуры зоны волнообразного расположения клеток среди нейронального матрикса. Для шванномы характерны сосуды с утолщённой за счет гиалиноза стенкой.

В редких случаях возможно озлокачествление шванномы с развитием опухоли, которая носит название – злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов. В названии опухоли нет точной привязки к шванновской клетке, т.к. реализация опухолевого роста возможна с вовлечением многих клеточных компонентов нервов, в том числе и шванновских клеток. Это редкая опухоль, отличающаяся в первую очередь выраженным клеточным полиморфизмом, митотической активностью и склонностью к некрозам.

## ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

### АДЕНОМА

- доброкачественная эпителиальная опухоль, клетки которой формируют железистые структуры или происходят из железистого эпителия, не обязательно формирующих железы.

Наиболее типичным представителем этой опухоли являются аденомы желудочно-кишечного тракта (желудка, тонкого и толстого кишечника).

### АДЕНОМА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Аденомы толстой кишки чаще регистрируются в странах с высокими показателями аденокарциномы толстой кишки (Европа, Северная Америка). Чаще аденомы обнаруживаются у мужчин, и частота их обнаружения повышается с возрастом (как и их количество у одного человека). Аденомы у лиц, не достигших 40 лет редки. Клинических проявлений аденомы чаще не имеют, за исключением крупных образований, склонных к изъязвлению и кровоточивости. Наиболее неблагоприятный сценарий развития заболевания, это малигнизация с развитием аденокарциномы.

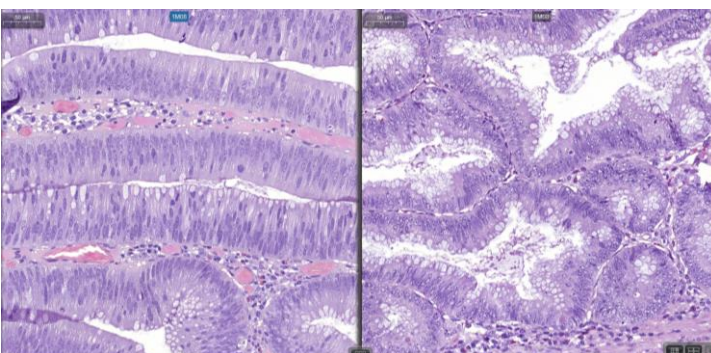
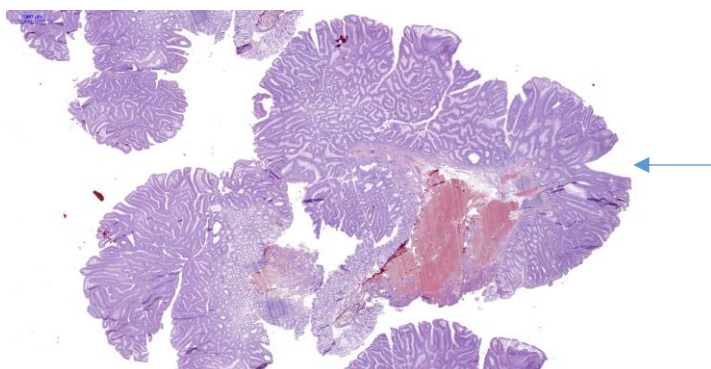
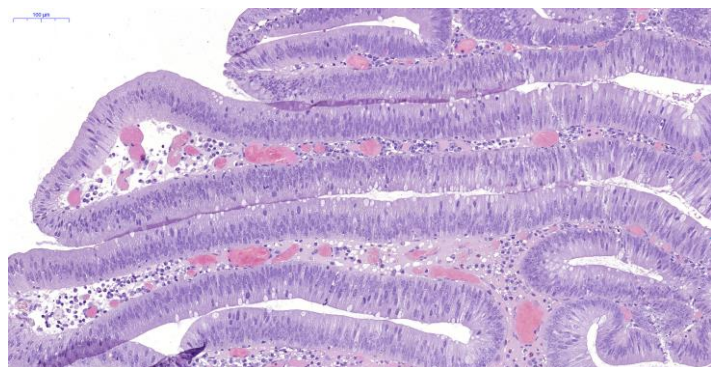
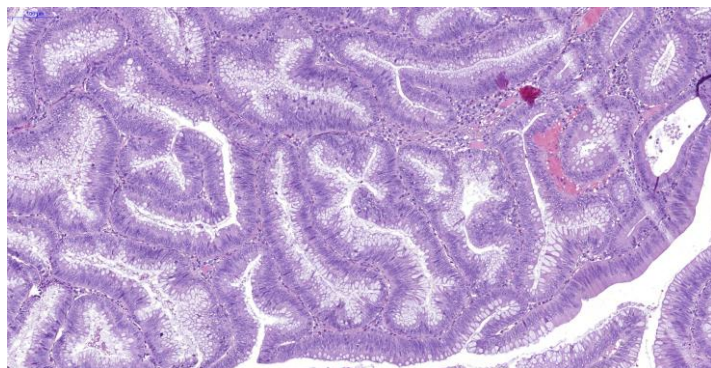
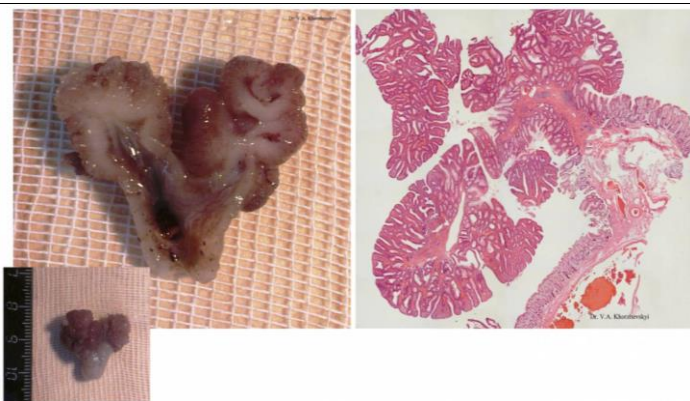
#### Макроскопическая картина.

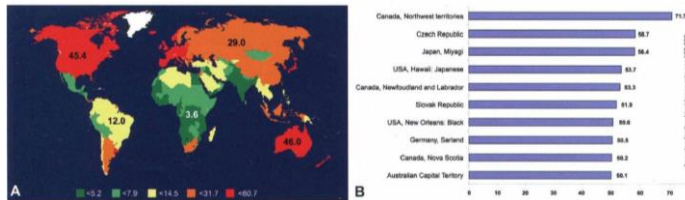
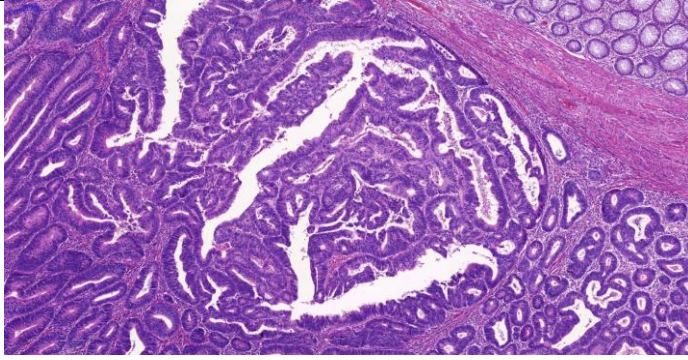
Аденомы обычно имеют полиповидный вид (т.е. экзофитное образование), и могут иметь широкое основание, располагаться на тонкой ножке или имеет отчетливую питающую ножку (педункулярный вариант). Поверхность аденомы обычно мелкобугристая или сосочковая, часто раскрашивается при попытке рассечения. В основании аденомы на разрезе обнаруживаются питающие кровеносные сосуды (рисунок). Описаны и, так называемые, сидячие аденомы – они не имеют значимого экзофитного компонента.

**Микроскопическая картина.** Традиционно аденомы делят на папиллярные, тубулярные и смешанные (тубуло-виллезные).

Тубулярные аденомы образованы трубчатыми железистыми структурами с довольно гладкой поверхностью, тогда как папиллярные имеют пальцевидные выпячивания, в которые заходит собственная пластинка слизистой оболочки. В значительном количестве указанные паттерны строения сочетаются, что позволяет диагностировать смешанную тубуло-виллезную аденому.

Для аденом характерна умеренно или слабо выраженная дисплазия эпителия. Дисплазия эпителия выражается в пролиферации многоядно расположенного эпителия с гиперхромными ядрами и псевдостратификацией. Ядрышки мелкие и определяются с трудом. Митотическая





активность крайне вариабельна. В базальных отделах аденом с постоянством определяются апоптотические тельца.

Нарастание цитологической атипии с появлением очагов тяжелой дисплазии становится субстратом развития интраэпителиальной неоплазии низкой и далее высокой степени (карциномы *in situ*). В таких очагах наблюдается не только цитологическая атипия, но и архитектурные изменения, часто сопровождающиеся формированием криброзных структур (решетчатой рыхлой организации клеток без стромальных элементов). Очевидно, что все изменения в пределах цепи событий «аденома-интраэпителиальная неоплазия низкой степени – интраэпителиальная неоплазия высокой степени» развиваются в пределах слизистой оболочки (до собственной пластинки слизистой оболочки) и исключают инфильтративный паттерн.

Аденомы являются предшественниками большинства аденокарцином толстой кишки.

### АДЕНОКАРЦИНОМА

- злокачественная опухоль из железистого эпителия. Для аденокарцином характерным является формирование железистых структур, однако их может и не быть. Поэтому, говоря о железистом эпителии, следует понимать гистогенез опухолевых клеток, но не архитектурный паттерн ими формируемый. Классическим примером аденокарциномы является аденокарцинома толстой кишки.

### АДЕНОКАРЦИНОМА ТОЛСТОЙ КИШКИ

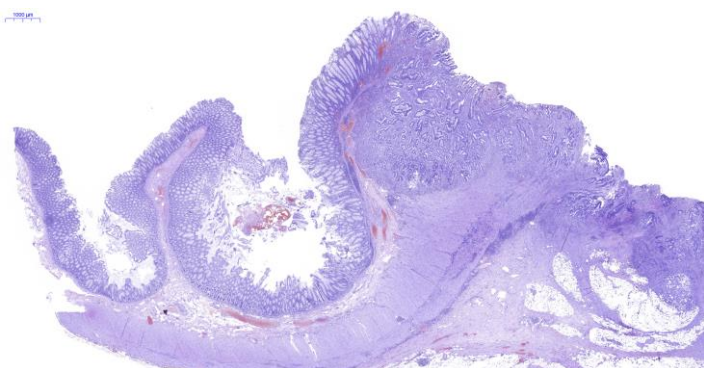
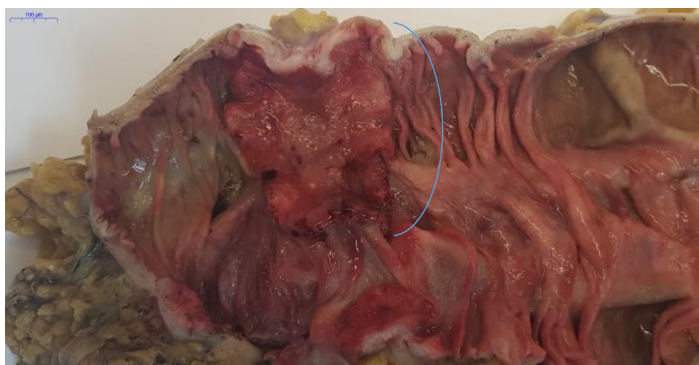
- злокачественная опухоль из железистого эпителия, прорастающая собственную пластинку слизистой оболочки. Т.е. этот термин используется только в случае продвинутых инфильтративных форм опухоли по глубине инвазии, превышающих карциному *in situ* (обсуждалась выше).

Аденокарцинома толстой кишки – это групповое понятие, в которое входит 6 морфологических подгрупп.

Ежегодно в мире регистрируется около 1,3 миллионов новых случаев злокачественных новообразований толстой кишки из которых на долю аденокарциномы приходится до 90%.

Наибольшая частота диагностики приходится на страны с высоким уровнем жизни (страны Европы, Австралия, Северная Америка и Япония (40-60 на 100 000 населения в год)).

Частота развития карцином толстой кишки увеличивается с возрастом. Эта опухоль чаще диагностируется у лиц старше 40 лет, за исключением случаев с предрасполагающими заболеваниями (хронический колит, болезнь Крона).



**Этиология.** Диета западного типа (высококалорийная пища богатая животными жирами) в комбинации с малоподвижным образом жизни. К наиболее значимым факторам относят: ожирение, употребление большого количества мяса, курение, чрезмерное употребление алкоголя.

**Локализация.** Большинство опухолей расположены в сигмовидной и прямой кишке; с возрастом увеличивается частота диагностики проксимально расположенных опухолей.

Важно знать, что опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI) расположены в области слепой кишки, восходящего и поперечного отдела кишки (особенно это характерно для молодых больных).

Иммуногистохимическое определение MSI для описанных случаев необходимое условие адекватной терапии. Это обусловлено тем, что эти пациенты в целом имеют более благоприятный прогноз в сравнении с остальными при правильно терапевтической тактике, учитывающей что эти опухоли не чувствительны к лечению 5-фторурацилом.

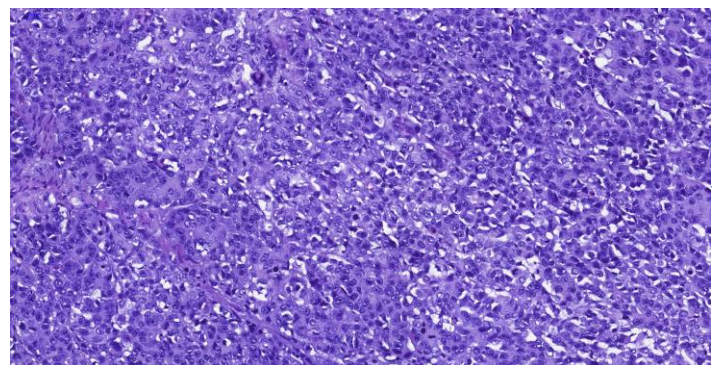
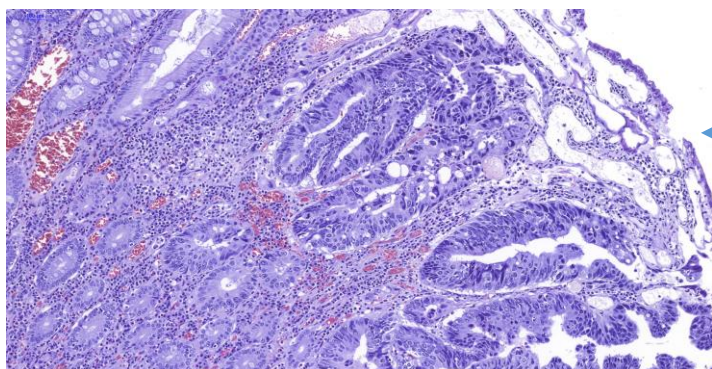
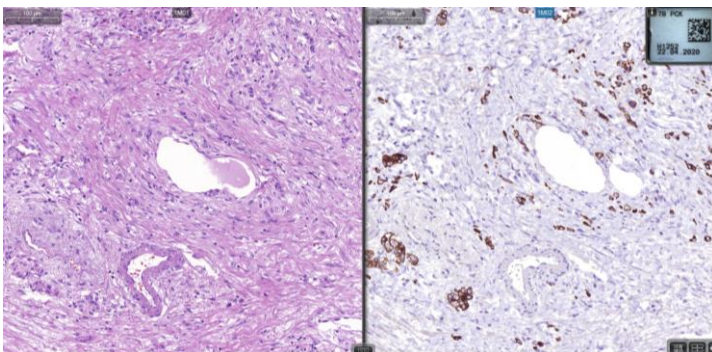
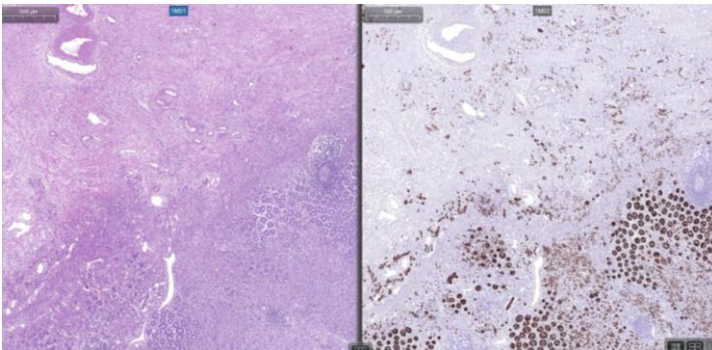
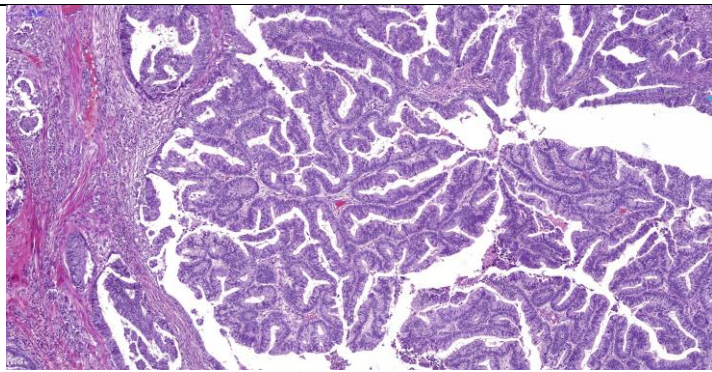
**Макроскопическая картина.** Согласно классификации ВОЗ, выделяют следующие типы роста:

1. Экзофитный/грибовидный (в преобладанием роста в просвет кишки);
2. Эндофитный/язвенный) с преобладающим интрамуральным ростом);
3. Кольцевидный (с циркулярным вовлечением стенки кишки и стенозом просвета);
4. Диффузно-инфильтративный.

Несмотря на преобладание одного варианта роста, чаще наблюдается их смешение. Карциномы, расположенные проксимальнее селезеночного изгиба, имеют экзофитный тип роста, а при дистальном расположении (особенно в нисходящей кишке и прямой кишке) – эндофитный и циркулярный типы роста.

На разрезе опухолевая ткань обычно грязно-серо-желтого цвета и пальпаторно имеет хрящеватую плотность. Обычно сама опухоль хорошо видна, но края ее имеют размытые очертания за счет инфильтративного распространения в окружающие ткани. Следует помнить, что макроскопически определяемые границы опухоли могут быть меньше истинного ее распространения, определяемого при микроскопическом исследовании.

**Микроскопическая картина.** Определяющей характеристикой опухолевого роста при аденокарциноме толстой кишки является прорастание за пределы мышечной пластинки



слизистой оболочки в подслизистый слой. Морфогенез аденокарциномы начинается с явления дисплазии эпителия желез (низкая-умеренная-выраженная) и завершается реализацией инфильтративного потенциала опухоли. Собственно опухолевая ткань представлена железами неправильной формы и размеров, склонных к ветвлению, и формированию криброзных структур, образованных клетками с выраженными явлениями цитологической атипии.

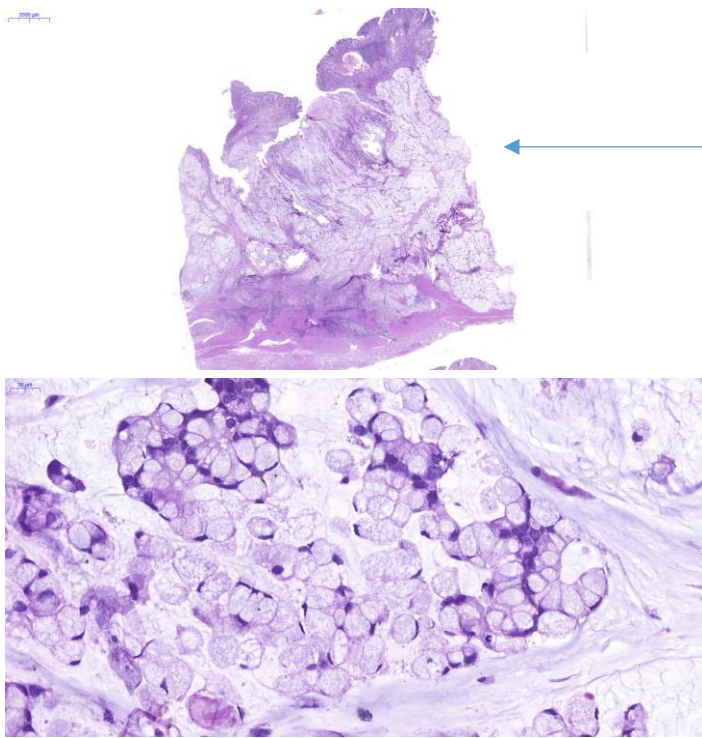
Цитологическая атипия выражается в нарушении стратификации эпителия в пределах эпителиального пласта, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения за счет появления крупных часто гиперхромных «уродливых» ядер с митотическими фигурами или крупными ядрышками. Опухолевая ткань наряду с отчетливыми железами может формировать зоны диффузного строения. Следует отметить существование особого морфологического варианта диффузного типа роста опухолевой ткани - скиррозный тип. Этот тип роста характеризуется выраженными фибротическими реакция в стенке органа с ростом опухоли в виде единичных клеток и цепочек клеток, удушенных среди пучков коллагеновых волокон. В ряде случаев, обнаружить такие клетки крайне сложно и требуется их визуализация с применением иммуногистохимического метода. На снимке представлен такой случай, когда плохоопределяемые при окраске гематоксилином-эозином клетки опухоли отчетливо видны при ИГХ реакции с антителом к цитокератинам (коричневый продукт реакции).

В зависимости от способности опухолевой ткани формировать железы аденокарциномы толстой кишки (как и аденокарциномы всей кишечной трубки) делятся на 3 градации.

1. G1 – более 95% опухоли образуют железы;
2. G2 – 50-95% опухоли образуют железы;
3. G3 – менее 50% опухоли образуют железы.

Эквивалентом градаций G1, G2, G3 служат использовавшиеся ранее описательные степени и описательные градации. В настоящее время целесообразно их знать, но придерживаться современной системы градаций «G» для исключения путаницы.

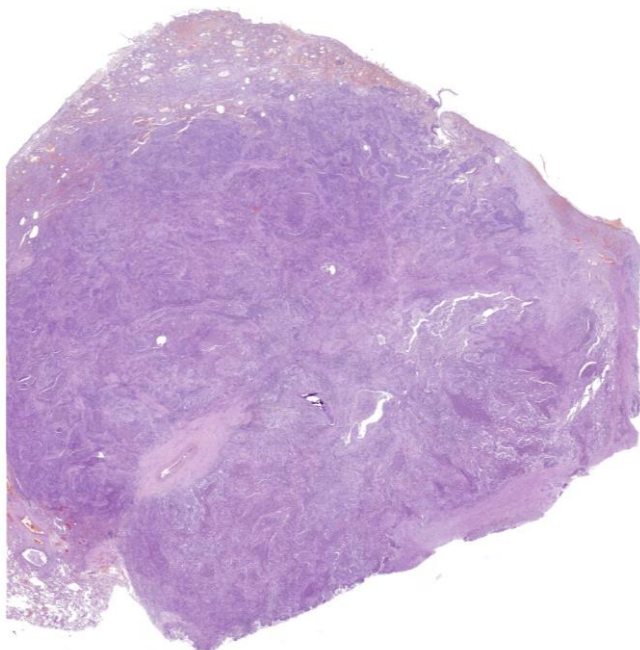
Сопоставления систем деления аденокарцином ЖКТ		
Описательная степень	Описательная градация	Цифровая градация
Высоко-дифференцированная	= Низкая	= G1
Умеренно-дифференцированная	= Низкая	= G2
Низко-дифференцированная	= Высокая	= G3



Нарастание показателя «G» напрямую связано с ухудшением прогноза для пациента. G3 – опухоли имеют крайне агрессивное течение.

Следует отметить, что не все аденокарциномы с диффузным типом роста и G3 имеют одинаково негативный прогноз. Так, существует особый вид аденокарциномы – перстневидноклеточная карцинома. Эта опухоль представлена диффузным пролифератом опухолевых клеток более 50% из которых имеют морфологию перстневидных клеток. Это клетки крупных размеров за счет внутрицитоплазматического накопления слизи в виде крупной вакуоли оттесняющей ядра к цитолемме (формируется клетка, напоминающая перстень). Накопление слизи клетками можно выявить селективными окрасками: ШИК, по Крейбергу и другими. В таких опухолях перстневидные клетки могут плавать в озерах слизи. Несмотря на то, что эта опухоль крайне агрессивна по своему течению и по праву может быть отнесена к G3, при наличии в клетках микросателлитной нестабильности (MSI) эта опухоль становится крайне благоприятной по течению.

#### ОПУХОЛИ ИЗ МНОГОСЛОЙНОГО ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ



Эта группа опухолей является одной из самых частых по встречаемости. Выделяют доброкачественные опухоли и злокачественные опухоли из многослойного плоского эпителия.

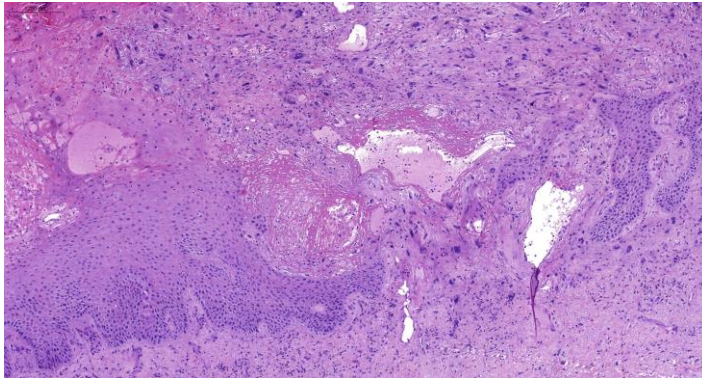
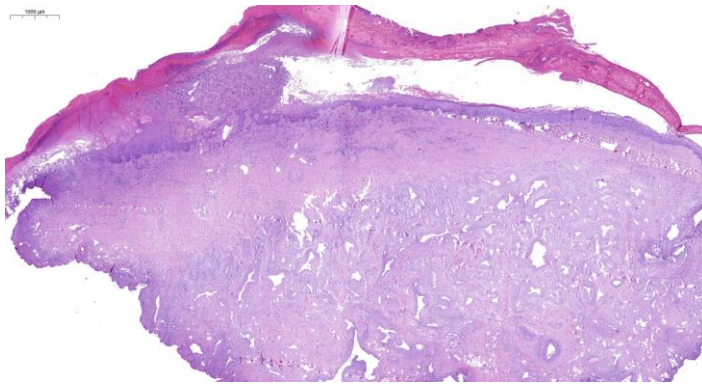
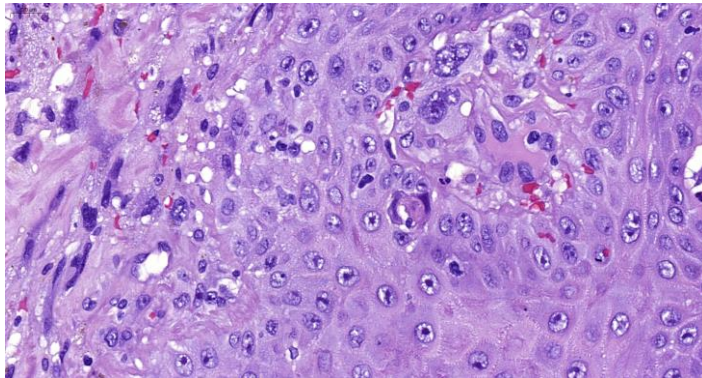
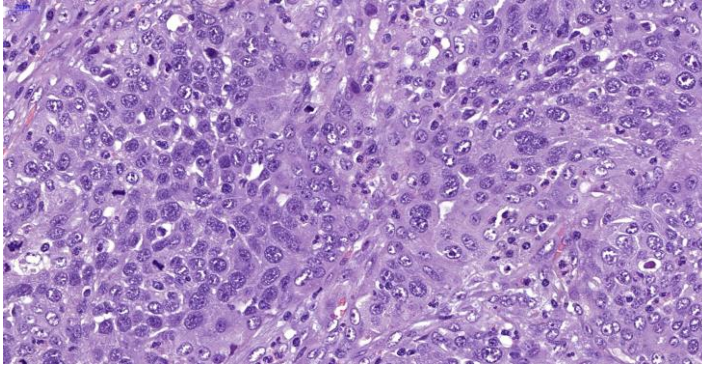
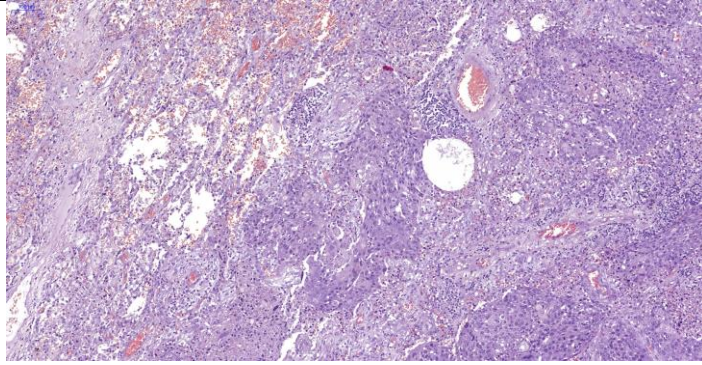
Эти опухоли развиваются на участках, которые изначально были покрыты многослойным плоским эпителием или стали таковыми в силу развившейся ранее метаплазии другого типа эпителия. Примером последнего варианта развития событий может служить плоскоклеточный рак бронхов.

Плоскоклеточный рак (тоже, что плоскоклеточная карцинома) – это злокачественная опухоль, происходящая из многослойного плоского ороговевающего или неороговевающего эпителия. Учитывая ранее обозначенный морфогенез этих опухолей не только через дисплазию нормального эпителия, но и через метаплазию не плоского эпителия – эти карциномы могут возникать в самых разных локализациях. Самые частые локализации – это кожные покровы, бронхи, мочевого пузыря, пищевод.

Несмотря на столь широкую распространенность, можно выделить общие характеристики этих опухолей. Все плоскоклеточные карциномы делят на 2 группы:

1. Ороговевающие;
2. Неороговевающие.

Это деление основано на оценке способности клеток образовывать роговое вещество. Доказано более благоприятное течение ороговевающих форм карцином в сравнении с неороговевающими.

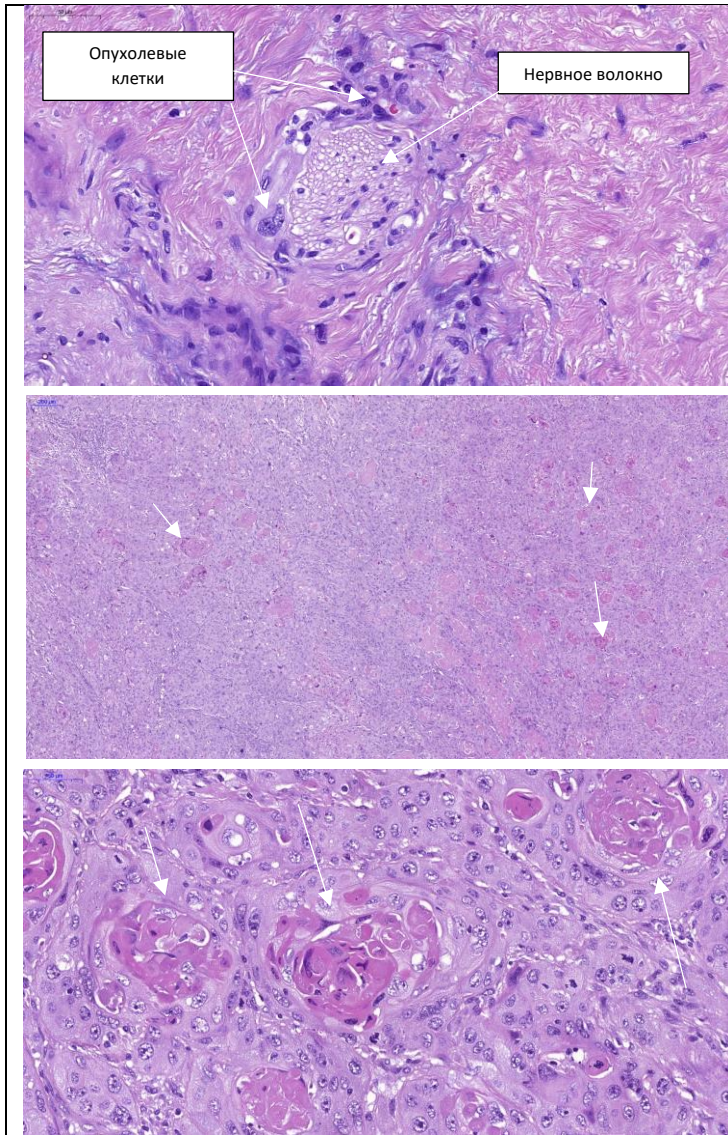


Особенности морфологического строения **плоскоклеточной неороговевающей карциномы** будут продемонстрированы на препарате легкого и головки полового члена.

В препарате лёгкого опухоль обычно растет со стороны курного бронха. Для возникновения этого типа карцином в эпителии бронхов (чаще в связи с постоянным раздражающим действием сигаретного дыма у курильщиков) развивается плоскоклеточная метаплазия многорядного призматического респираторного эпителия с замещением его многослойным плоским неороговевающим эпителием. Нарастающие явления дисплазии в последнем с накоплением мутационного потенциала приводит к появлению опухолевого клона клеток, способного к инфильтративному росту и безудержной пролиферации. Опухолевый субстрат распространяется перибронхиально, разрушая стенку бронха, и далее в паренхиму лёгкого, где разрастается в виде узла с нечеткими, за счет инфильтративного роста, границами. По периферии роста опухоль в виде отпочковывающихся языковидных сателлитов распространяется как в межальвеолярных перегородках, так и заполняя просвет альвеол. Плоскоклеточная дифференцировка опухолевых клеток в случаях отсутствия ороговения проявляется следующими признаками:

1. Опухолевые клетки плотно контактируя между собой формируют солидные пролифераты (ударение на первый слог – от слова solid (плотный));
2. Опухолевые клетки имеют демсомные контакты между собой (в микроскопических препаратах – мелкие «шипики» на стыке цитолеммы опухолевых клеток);
3. Опухолевые клетки имеют обильную интенсивно эозинофильную цитоплазму, часто с внутрицитоплазматическими эозинофильными каплями гиалина.

Такого рода характеристики являются стереотипными для плоскоклеточных карцином. На представленных снимках неороговевающей плоскоклеточной карциномы головки полового члена можно проследить все из них. Отличием от описанной выше карциномы легкого появляется еще одно явление, типичное для карцином, происходящих из кожных покровов: изъязвление с поверхности и крайне выраженные явления цитологической атипии с появлением «уродливых» форм клеток. Также, представлены и другие признаки злокачественного процесса – периневральная инвазия (рост в окружении нервных волокон), некрозы.



Ороговевающие плоскоклеточные карциномы в целом обладают всеми признаками, ранее указанными для неороговевающих форм опухоли. Отличительной особенностью является способность опухолевых клеток интенсивно образовывать роговое вещество. Опухолевые клетки формируют концентрические структуры, содержащие роговой гиалин. Такие структуры получили название «роговые жемчужины», иногда в литературе указывают термин «раковые жемчужины» (↑). Степень выраженности такого ороговения может различаться в различных опухолях, а также в пределах одной опухоли.



## ВОПРОСЫ

### Меланоцитарные опухоли происходят из:

1. Меланоцитов
2. Невусных клеток
3. Невусных клеток и эпителиоцитов
4. Меланоцитов и родственных им клеток
5. Меланоцитов, неевусных клеток и эпителиоцитов

Правильный ответ: 4

### В основе классификации меланоцитарных опухолей ВОЗ лежит:

1. Клетка-источник опухоли
2. Злокачественный потенциал опухолей из меланоцитов
3. Мутационный статус опухолевых клеток по BRAF мутации
4. Глубина инвазии опухоли
5. Фактор длительности воздействия солнечного света

Правильный ответ: 5

### Драйверной мутацией для развития меланоцитарных опухолей является мутация в гене:

1. NF1
2. K-Ras
3. BRAF
4. C-myc
5. Амплификация гена MGMT

Правильный ответ: 3

### Наличие мутации p.V600e в гене BRAF меланоцитарных опухолей характерно для опухолей:

1. Развивающихся вне связи с повреждающим действием ультрафиолета солнечного света
2. Развивающихся при повреждающем действии ультрафиолета солнечного света
3. Всех видов меланом
4. Пограничных меланоцитарных опухолей
5. Опухолей с хорошим прогнозом выживаемости

Правильный ответ: 1

### Определение мутации BRAF p.V600e имеет значение для:

1. Классификации опухоли
2. Определения прогноза и терапевтической тактики
3. Оценки опухоли по системе Бреслоу
4. Оценки злокачественного потенциала опухоли
5. Оценки метастатического потенциала опухоли

Правильный ответ: 2

### Что является морфогенетическим фактором развития меланомы:

1. Солнечный эластоз
2. Акантоз
3. Меланоз
4. Болезнь Боуэна
5. Васкулиты

Правильный ответ: 1

### Невус это:

1. Меланоцитарная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом
2. Злокачественная меланоцитарная опухоль
3. Доброкачественная опухолевая пролиферация неевусных клеток
4. Опухолевая пролиферация меланоцитов
5. Меланоцитарная опухоль с низким злокачественным потенциалом

Правильный ответ: 3

### Укажите теории невогенеза:

1. Теория локальных событий
2. Теория поля
3. Моноклональная теория
4. Теория системного невогенеза и локальных событий
5. Теория генетических поломок

Правильный ответ: 4

### Невусы чаще встречаются:

1. На конечностях у женщин
2. На коже лица у мужчин
3. На коже спины у женщин
4. На коже спины у мужчин
5. Нет особенностей расположения и половой предрасположенности

Правильный ответ: 4

**Достоверный метод дифференциальной диагностики меланомы и невуса:**

1. Физикальный осмотр
2. Дерматоскопия
3. Гистологическое исследование радикально удаленного образования
4. Цитологическое исследование соскоба с поверхности образования
5. Гистологическое исследование пункционного биоптата

Правильный ответ: 3.

**При пограничном невусе клетки:**

1. Невусные клетки расположены на границе эпидермиса и дермы
2. В глубоких слоях дермы
3. Интраэпидермально
4. В поверхностных слоях дермы и отграничены от эпидермиса зоной склероза
5. В окружении придатков кожи

Правильный ответ: 1.

**Пограничный невус:**

1. Невус с неопределенным злокачественным потенциалом
2. Злокачественный невус
3. Является меланомой in situ
4. Невус, в котором невусные клетки расположены на границе дермы и эпидермиса
5. Невус с неравномерным накоплением меланина

Правильный ответ: 4.

**Меланома это:**

1. Группа злокачественных меланоцитарных опухолей
2. Доброкачественное новообразование из меланоцитов
3. Новообразование с неопределенным злокачественным потенциалом
4. Злокачественная опухоль из меланофагов
5. Опухоль с выраженным накоплением меланина клетками

Правильный ответ: 1.

**Меланома чаще развивается в возрастной группе:**

1. 0-14 лет
2. 40-50 лет
3. 32-35 лет.
4. 20-25 лет
5. 70-74 лет

Правильный ответ: 5.

**Выберите наиболее значимые факторы, предрасполагающие к развитию меланомы:**

1. Курение, избыточное употребление алкоголя
2. Большое число невусов, экспозиция под ультрафиолетом, светлая кожа
3. Работа в контакте с угольной пылью
4. Прием гормональных препаратов
5. Возраст до 15 лет

Правильный ответ: 2.

**Макроскопические признаки меланомы:**

1. Динамическое изменение цвета образования, диаметр более 6 мм
2. Ровные контуры распространения пигмента
3. Экзофитный рост
4. Множественность образований
5. Расположение на спине

Правильный ответ: 1.

**Морфологические критерии диагностики меланомы включают оценку критериев:**

1. Генетических
2. Архитектурных, цитологических, критериев окружения
3. Анатомических
4. Дерматоскопических
5. Клинико-anamnestических

Правильный ответ: 2.

**Среди архитектурных критериев меланомы выделяют:**

1. Вертикальная симметрия
2. Ограниченность
3. Распространение опухолевых клеток в эпидермис
4. Вертикальное созревание
5. Отсутствие демаркационного воспалительного инфильтрата

Правильный ответ: 3.

**Под нарушением созревания опухолевых клеток при меланоме понимают:**

1. Отсутствие феномена уменьшения размеров опухолевых клеток при погружении в дерму

2. Отсутствие накопления пигмента
3. Отсутствие роста опухоли в динамике
4. Уменьшение размера клеток по направлению от эпидермиса к дерме
5. Отсутствие митотической активности опухолевых клеток

Правильный ответ: 1

**Демаркационный лимфоидный инфильтрат при меланоме представлен преимущественно:**

1. CD3 экспрессирующими Т-клетками
2. CD20 экспрессирующими В-клетками
3. CD68 экспрессирующими макрофагами
4. CD138 экспрессирующими плазматическими клетками
5. HMB45 экспрессирующими меланоцитами

Правильный ответ: 1

**Селективная окраска для оценки десмопластической реакции при меланоме**

1. Гематоксилин-эозин
2. По Крейбергу
3. Иммуногистохимическая
4. Трихромная по Массону
5. Импрегнация солями серебра

Правильный ответ: 4

**Цитологические критерии меланомы включают все кроме:**

1. Клеточный полиморфизм
2. Митозы
3. Апоптоз
4. Эпидермотропизм
5. Пигментация меланином

Правильный ответ: 4

**Меланофаги это:**

1. Меланин-продуцирующие клетки
2. Т-лимфоциты демаркационного вала
3. Макрофаги, нагруженные меланином
4. Меланоциты базального слоя эпидермиса при меланоме
5. Макрофаги демаркационного вала

Правильный ответ: 3

**Меланома чаще метастазирует:**

1. контактно
2. по кровеносным сосудам
3. по лимфатическим сосудам
4. редко метастазирует
5. по периневральным пространствам

Правильный ответ: 3

**Укажите морфологические критерии прогноза меланомы:**

1. Градация по Глиссону
2. Градация по ВОЗ
3. Степень злокачественности по FNCLCC
4. Степень по BNL1
5. Уровень инвазии Кларку

Правильный ответ: 5

**Какой критерий при меланоме обладает наибольшей предсказательной силой:**

1. Уровень инвазии по Кларку;
2. Глубина инвазии по Бреслоу
3. Сумма Глиссона
4. Градация по Фурману
5. Степень по FNCLCC.

Правильный ответ: 2

**Уровень инвазии по Бреслоу оценивается в:**

1. Миллиметрах
2. Сантиметрах
3. Процентах
4. Градациях
5. В удельных единицах

Правильный ответ: 1

**Уровень инвазии по Кларку при котором сосочковый слой целиком заполнен опухолевыми клетками, но в сетчатом слое их не наблюдается:**

1. I
2. II
3. III
4. IV
5. V

Правильный ответ: 3

**Все опухоли мягких тканей развиваются из:**

1. Стволовой клетки, вступившей на путь дифференцировки в зрелую клетку различных тканей
2. Эпителиальной клетки с явлениями дисплазии
3. Высокодифференцированной нейроэктодермальной клетки
4. Из бластной клетки
5. Из анаплазированной клетки

Правильный ответ: 1.

**Рабдомиосаркома:**

1. Доброкачественная опухоль из гладких мышц
2. Злокачественная опухоль из жировой ткани
3. Стромальная опухоль из гистиоцитов
4. Опухоль из хрящевой ткани
5. Злокачественная опухоль из поперечно-полосатой мускулатуры

Правильный ответ: 5

**Ангиома:**

1. Злокачественная опухоль из сосудов
2. Доброкачественная опухоль из сосудов
3. Опухоль из перицитов
4. Опухоль из астроцитов
5. Злокачественная опухоль из остеоцитов

Правильный ответ: 2

**Саркома это:**

1. Опухоли мягких тканей с неопределенным злокачественным потенциалом
2. Опухоли крови со злокачественным течением
3. Доброкачественные опухоли мягких тканей
4. Групповое название злокачественных опухолей мягких тканей
5. Злокачественная опухоль из нервной ткани

Правильный ответ: 4

**Чаще всего диагностируются опухоли мягких тканей из клеток:**

1. Адипоцитов
2. Лейомиоцитов
3. Рабдомиоцитов
4. Хондроцитов
5. Эндотелиоцитов

Правильный ответ: 1

**Самая частая локализация злокачественным мягкотканых опухолей:**

1. Верхние конечности
2. Нижние конечности
3. Забрюшинная
4. Медиастинальная
5. Внутренние паренхиматозные органы.

Правильный ответ: 2

**Опухоли мягких тканей, расположенные забрюшинно часто:**

1. Имеют ранние клинические проявления
2. Имеют большие размеры
3. Имеют меньшие размеры в сравнении с опухолями других локализаций
4. Редко метастазируют
5. Склонны к спонтанному регрессу

Правильный ответ: 2

**Какая морфологическая система используется для классификации злокачественных стромальных опухолей:**

1. BNLI
2. FNCLCC
3. Бреслоу
4. Глисона
5. Фурмана

Правильный ответ: 2

**Сколько градаций включает морфологическая система оценки прогноза злокачественных опухолей мягких тканей:**

1. 3
2. 4

3. 2
4. 5
5. 8

Правильный ответ: 1

**Какие морфологические методы могут быть применены при спорных результатах гистологического исследования для диагностики опухолей мягких тканей:**

1. FISH, ИГХ, кариотипирование
2. ПЦР, жидкостная цитология
3. Проточная цитофлуориметрия
4. Иммунохимическое
5. Электронномикроскопическое

Правильный ответ: 1

**Мутация FOXO1 (13q14) является диагностической для:**

1. Плеоморфной рабдомиосаркомы
2. Ангиосаркомы
3. Липосаркомы
4. Альвеолярной рабдомиосаркомы
5. Альвеолярной саркомы

Правильный ответ: 4.

**Липома это:**

1. Доброкачественная опухоль из адипоцитов
2. Доброкачественная опухоль из лейомиоцитов
3. Доброкачественная опухоль из клеток бурого жира
4. Злокачественная опухоль из адипоцитов
5. Злокачественная опухоль из сосудов

Правильный ответ: 1.

**Для липомы типичны:**

1. Цитологическая атипия
2. Некрозы
3. Инфильтративный тип роста
4. Частая малигнизация
5. Отсутствие клеточного полиморфизма

Правильный ответ: 5.

**Атипичная липоматозная опухоль это:**

1. Локально агрессивная опухоль
2. Злокачественная опухоль
3. Доброкачественная опухоль
4. Опухоль из ксантомных клеток
5. Опухоль из атипичных адипоцитов

Правильный ответ: 1.

**Для атипичской липоматозной опухоли характерна амплификация гена:**

1. MDM2
2. CDK4
3. BRAF
4. NRAS
5. c-MYC

Правильный ответ: 1.

**Плеоморфная липосаркома характеризуется:**

1. Умеренной цитологической атипией
2. Выраженной цитологической атипией
3. Экспансивным ростом
4. Частой малигнизацией
5. Высокой клеточной дифференцировкой

Правильный ответ: 2.

**Лейомиома матки бывает:**

1. Интрамуральная
2. Поверхностная
3. Паратубарная
4. Мцинозная
5. Анастомозирующая

Правильный ответ: 1.

**Лейомиома – это опухоль:**

1. Из поперечно-полосатой мускулатуры
2. Из гладкомышечной ткани

3. Из синовиальных оболочек
4. Из гистиоцитов
5. Из адипоцитов

Правильный ответ: 2.

**Для лейомиомы типичны:**

1. Цитологическая атипия
2. Митозы
3. Некрозы
4. Высокая градация по FNLC
5. Узловой рост

Правильный ответ: 5.

**Для липомы типичны:**

1. Цитологическая атипия
2. Некрозы
3. Инфильтративный тип роста
4. Частая малигнизация
5. Отсутствие клеточного полиморфизма

Правильный ответ: 5.

**GIST опухоль кишечника отличает от лейомиомы:**

1. Наличие фигур митозов
2. Цитологический полиморфизм
3. ШИК-позитивные клетки
4. ИГХ реакция к CD117
5. Размеры опухоли

Правильный ответ: 4.

**Лейомиосаркома это:**

1. Злокачественная гладкомышечная опухоль
2. Гладкомышечная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом
3. Опухоль из дедифференцированных рабдомиоцитов
4. Злокачественная опухоль из клеток APUD-системы
5. Злокачественная опухоль тела матки

Правильный ответ: 1.

**Дифференциальный признак лейомиосаркомы с лейомиомой:**

1. Более 10 митозов на 10 полей зрения при увеличении микроскопа x400
2. Очаговая цитологическая атипия
3. Гиалиноз
4. Склероз
5. Менее 10 митозов на 10 полей зрения при увеличении микроскопа x400

Правильный ответ: 1.

**Какой дополнительный метод можно использовать для подсчета митозов:**

1. FISH
2. Карниотипирование с подсчетом кольцевидных хромосом
3. ИГХ реакция с антителом к PNH3
4. ИГХ реакция с антителом к Ki67
5. Окраска метенаминсеребром

Правильный ответ: 3.

**Для установления диагноза внутримозговой опухоли в подавляющем большинстве случаев необходимы:**

1. Достаточно гистологического исследования
2. Необходимо гистологическое и ИГХ исследования
3. Необходимо гистологическое, цитологическое и ИГХ исследования
4. Необходимо гистологическое, ИГХ, FISH и ПЦР исследования с сопоставлением с данными МРТ исследования
5. Достаточно гистологического и ПЦР исследования
6. Необходимо гистологическое и МРТ исследования

Правильный ответ: 4.

**Опухоли ЦНС с очевидными гистологическими признаками злокачественности, включая ядерную атипию и высокую митотическую активность имеют градацию:**

1. G1
2. G2
3. GX
4. G3
5. G4

Правильный ответ: 4.

**Каким методом оценивают IDH-статус опухолей ЦНС:**

1. ПЦР

2. ИГХ
3. FISH
4. Гистохимически
5. ИГХ + ПЦР

Правильный ответ: 5.

**Астроцитома:**

1. Доброкачественная опухоль
2. Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом
3. Злокачественная опухоль in situ
4. Злокачественная опухоль
5. Реактивная пролиферация астроцитов

Правильный ответ: 4.

**Типичный возраст для астроцитомы:**

1. 40 лет и старше
2. Подростковый возраст
3. Период новорожденности
4. Старческий возраст
5. От 10 до 20 лет

Правильный ответ: 1.

**Для астроцитомы типичны:**

1. Большое количество митозов
2. Некрозы
3. Инфильтративный тип роста
4. Зоны склероза
5. Выраженный клеточный полиморфизм

Правильный ответ: 3.

**Глиобластома это опухоль из:**

1. Олигодендроглиальных клеток
2. Эпендимоцитов
3. Астроцитов
4. Эндотелиоцитов
5. Нейробластов

Правильный ответ: 3.

**Глиобластома опухоль, относящаяся к градации:**

1. G1
2. G2
3. GX
4. G3
5. G4

Правильный ответ: 5.

**В основе некрозов при глиобластоме лежит:**

1. Микротромбозы пролиферирующих сосудов
2. Спонтанные некрозы опухолевых клеток
3. Апоптоз опухолевых клеток
4. Недостаточность развития сосудистого компонента в пролиферирующем опухолевом субстрате
5. Закупорка питающих сосудов опухолевыми эмболами

Правильный ответ: 1.

**Для глиобластомы типично все кроме:**

1. Цитологическая атипия
2. Некрозы
3. Инфильтративный тип роста
4. Большое количество митозов
5. Отсутствие клеточного полиморфизма

Правильный ответ: 5.

**Менингиома:**

1. Доброкачественная опухоль
2. Злокачественная опухоль из менинготелия
3. Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом из менинготелиоцитов
4. Группа опухолей, развивающихся из менинготелиальных клеток паутинной оболочки
5. Доброкачественная опухоль из оболочек периферических нервов

Правильный ответ: 4.

**Менингиома чаще связана:**

1. С паутинной оболочкой головного и спинного мозга
2. С твердой мозговой оболочкой
3. С крупными периферическими нервами

4. С веществом головного мозга
5. С крупными сосудами, кровоснабжающими головной мозг

Правильный ответ: 1.

**Для ангиоматозной менингиомы типичны:**

1. Выраженная цитологическая атипия
2. Некрозы
3. Большое количество сосудов составе опухоли
4. Вростание в крупные сосуды
5. Поля ксантомных клеток и зоны фиброза

Правильный ответ: 3.

**Укажите доброкачественную опухоль:**

1. Глиобластома
2. Астроцитомы
3. Нейробластома
4. Шваннома
5. Ганглионейробластома

Правильный ответ: 4.

**Причина пролиферации шванновской клетки с формированием опухолевого клона:**

1. Мутация гена NF2 с утратой экспрессии мерлина
2. BRAF мутация
3. Мутация гена MF1
4. Мутация гена N-MYC
5. ALK-мутация

Правильный ответ: 1.

**При малигнизации шванномы развивается:**

1. Злокачественная шваннома
2. Атипичная шваннома
3. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов
4. Злокачественная периневрома
5. Нейробластома

Правильный ответ: 3.

**Для злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов не характерно:**

1. Выраженная цитологическая атипия
2. Некрозы
3. Лимфоидная строма
4. Поля склероза
5. Множество митозов

Правильный ответ: 3.

**Аденома это:**

Доброкачественная эпителиальная опухоль, клетки которой формируют железистые структуры или происходят из железистого эпителия, не обязательно формирующих железы

Доброкачественная эпителиальная опухоль, клетки которой происходят из железистого эпителия

Злокачественная эпителиальная опухоль, формирующая железистые структуры или происходящая из железистого эпителия

Доброкачественная опухоль, из желез ЖКТ

Опухоль из эпителия с неопределенным злокачественным потенциалом, клетки которой формируют железистые структуры

или происходят из железистого эпителия, не обязательно формирующих железы

Правильный ответ: 1.

**Архитектурные варианты аденомы:**

- Анастомозирующая
- Атипичная
- Тубуло-виллезная
- Крибозная
- Диффузная

Правильный ответ: 3.

**Интраэпителиальная неоплазия высокой степени вовлекает слои стенки кишки:**

В пределах слизистой оболочки (до собственной пластинки слизистой оболочки)

До подслизистого слоя

До мышечного слоя

До серозной оболочки

Распространяется за пределы собственной пластинки мышечной оболочки

Правильный ответ: 1.

**Отличие аденокарциномы толстой кишки от интраэпителиальной неоплазии высокой степени:**

Тяжелая дисплазия

Распространение опухолевого процесса за пределы собственной пластинки слизистой оболочки

Крибозная организация опухолевого субстрата



Патологические митозы  
Некрозы опухолевой ткани  
Правильный ответ: 2.

**Самая частая локализация аденокарциномы толстой кишки:**

Сигмовидная и прямая кишка  
Восходящий отдел ободочной кишки  
Поперечный отдел ободочной кишки  
Илиоцекальный угол  
Слепая кишка

Правильный ответ: 1.

**Аденокарциномы с MSI расположены чаще:**

Сигмовидная и прямая кишка  
Восходящий отдел ободочной кишки, слепая кишка  
Поперечный отдел ободочной кишки  
Илиоцекальный угол  
Нисходящий отдел ободочной кишки

Правильный ответ: 2.

**Аденокарцинома, опухолевый субстрат которой на 50-95% образует железы относится к градации:**

G1  
G2  
G3  
G4  
G5

Правильный ответ: 2.

**Опухолевые клетки при перстневидной карциноме содержат большое количество:**

Слизь  
Гликогена  
Полисахаридов  
Амилоид  
Продукты распада гемоглобина

Правильный ответ: 1.

**Типичная локализация плоскоклеточной карциномы:**

Желудок, тонкий и толстый кишечник  
Периферические отделы легких  
Матка, простата  
Кожные покровы, бронхи, мочевого пузыря, пищевод  
Желчные пути

Правильный ответ: 4.

**Морфологические признаки плоскоклеточной неороговевающей карциномы:**

Аденоидный тип роста  
Альвеолярный тип роста с озерами слизи  
Присутствие «роговых жемчужин»  
Солидный тип роста с десмосомными контактами  
Криброзная организация клеток опухоли с выраженной цитологической атипией

Правильный ответ: 4.

**Ороговевающая плоскоклеточная карцинома отличается от неороговевающей:**

Аденоидный тип роста  
Альвеолярный тип роста с озерами слизи  
Присутствие «роговых жемчужин»  
Солидный тип роста с десмосомными контактами  
Криброзная организация клеток опухоли с выраженной цитологической атипией

Правильный ответ: 3.

### Задача 1.

Мужчина 70-ти лет имеет на спине образование, которое в последние 2 недели стало увеличиваться в размерах и темнеть. При осмотре паравerteбрально на уровне лопаток слева определяется уплощенное незначительно возвышающееся образование размерами 1,5x2,0x0,7 см неравномерно-коричневого цвета с участками чёрного цвета. В окружении образования определяется несимметричное окрашивание кожи в синюшно-коричневый цвет с размытыми краями. Наряду с этим в подмышечной впадине и подключично слева обнаружено плотные подвижные округлые образования размерами 1,0x1,5-1,0см.

Вопросы:

1. Какова ваша тактика в отношении пациента?
2. Какой диагноз вы ожидаете? Какие морфологические изменения при этом будут обнаруживаться?
3. Какие дополнительные методы исследования вы назначите и с какой целью?
4. Чем по вашему мнению обусловлена зона пигментации синюшного цвета в окружении основного очага? Дайте расширенный ответ.
5. Что станет критерием прогноза для описанного пациента? Дайте расширенный ответ с оценкой ожидаемых факторов прогноза у этого пациента.

Ответ:

1. Необходимо широкое иссечение образования в кратчайшие сроки с эксцизией лимфатических узлов доступных локализаций, с последующим морфологическим исследованием.
2. Меланома с метастазами в надключичные лимфатические узлы и лимфоузлы подмышечной впадины. В коже ожидается увидеть эпидермально-дермальный пролиферат атипичных опухолевых клеток, содержащих меланин. В лимфатических узлах – комплексы опухолевых клеток, расположенные большей частью в проекции синусов.
3. ПЦР исследование опухолевой ткани на BRAF мутацию для определения прогноза и возможности применения ингибиторов BRAF. ПЭТ-исследования для оценки распространенности метастатического процесса.
4. Она обусловлена двумя факторами. 1 – инфильтративный асимметричный рост опухоли, образованной клетками с пигментом. 2 – воспалительной перифокальной инфильтрацией, формирующей перитуморальный демаркационный вал, состоящий преимущественно из Т-клеток.
5. Для этого пациента прогностическими будут несколько критериев. 1. Уровень инвазии по Кларку; 2. Глубина инвазии по Бреслоу; 3. Распространенность процесса по TNM; 4. BRAF-статус опухолевых клеток. У описанного пациента, принимая во внимание наличие отдаленных метастазов ожидается высокие показатели как по Кларку, так и по Бреслоу. Дополнительным критерием неблагоприятного течения можно считать расположение опухоли на участке мало подверженному солнечному воздействию и значит высокой вероятностью позитивным BRAF-статусом. Последнее характеризует неблагоприятное течение заболевания, однако есть возможность применения терапии с BRAF-ингибиторами.

## Задача 2.

Мужчина 29-ти лет обратился к хирургу в частную косметологическую клинику в связи с образованием в подмышечной впадине, часто травмируемое. При осмотре определяется экзофитное образование с мелкобугристой поверхностью на широком основании размерами 0,5x0,2x0,5 см с корочкой запекшейся крови на поверхности. Выполнено удаление образование электрокоагулятором с максимальным сохранением здоровых тканей. Удаленное образование направлено для гистологического исследования. Получено заключение «Морфологическая картина меланомы».

Вопросы:

1. Какие недочеты вы видите в заключении патологоанатома?
2. Какие действия должен предпринять онколог в отношении этого пациента?
3. От чего будет зависеть прогноз пациента?
4. Какие типы критериев используются для морфологической дифференциальной диагностики меланомы и невуса?
5. Объясните возможные причины изъязвления образования.

**Ответ:**

1. Имеют место несколько ошибок: 1. Не указана форма меланомы (меланома – это групповое понятие), 2. Не описаны края резекции (т.е. полнота удаления опухоли), 3. Отсутствует информация о уровне инвазии по Кларку и глубине инвазии по Бреслоу.
2. Назначить пересмотр гистологических препаратов у квалифицированного патологоанатома. При наличии опухолевого роста в краях резекции – повторное иссечение тканей широким лоскутом. Отправить материал на оценку BRAF-статуса методом ПЦР. Оценить распространенность процесса (ПЭТ, МСКТ...).
3. От состояния краев резекции после первой операции, уровня инвазии по Кларку, глубине инвазии по Бреслоу, TNM стадии, BRAF-статуса опухолевых клеток.
4. Архитектурные, цитологические, критерии окружения.
5. Интенсивная пролиферация опухолевых клеток сопровождается инфильтрации ими эпидермального пласта с постепенным его разрушением и изъязвлением. Вместе с этим расположение опухоли в подмышечной впадине дополнительный фактор механической травматизации (трение одежды, бритье, использование агрессивных спреев и т.п.).

## Задача 3.

Мужчина 38-ти лет обратился к терапевту с жалобами на запоры, боли в животе и вздутие, кровь в кале, похудание на 10 кг за последние 2 месяца. По данным колоноскопии в области слепой кишки обнаружено язвенное поражение с приподнятыми краями. Проведена биопсия, по результатам которой пациенту установлен диагноз аденокарциномы. Больной направлен в онкологический диспансер, где ему выполнена операция – резекция слепой кишки с гемиколонэктомией. На снимке ниже представлен макропрепарат, поступивший в патологоанатомическое отделение для исследования.



Вопросы:

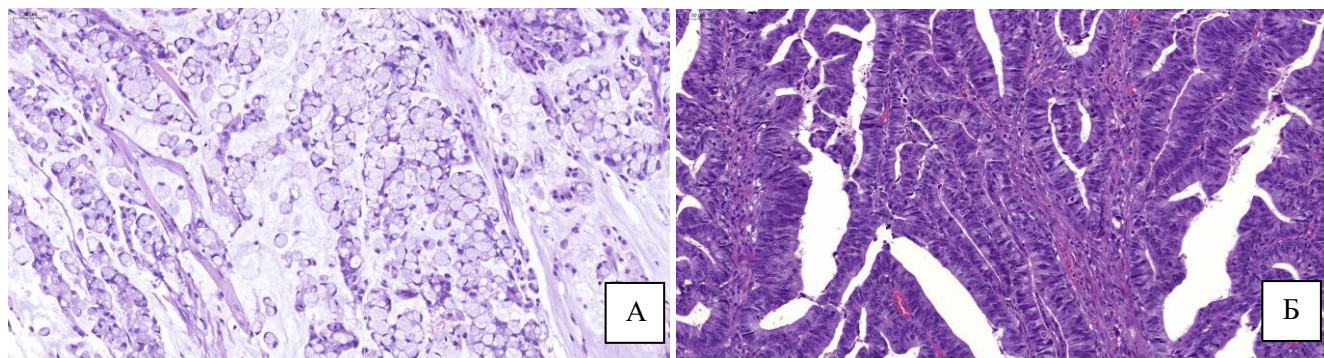
1. Какая макроскопическая форма карциномы у пациента? Какие еще формы роста вам известны?
2. Укажите макроскопические признаки макропрепарата, позволяющие диагностировать инвазивную опухоль?
3. Какие микроскопические изменения вы ожидаете обнаружить при микроскопическом исследовании? Обоснуйте.
4. Какие исследования вы рекомендуете пациенту? Обоснуйте.
5. Какие осложнения могут развиваться при этом заболевании?

Ответ:

1. Эндофитный язвенный с преобладанием интрамурального компонента. Также существуют формы: экзофитная/грибовидная, кольцевидная.
2. На представленном препарате отчетливо прослеживается разрастание в дне язвенного дефекта белосерого цвета ткани, распространяющейся через всю толщу стенки кишки за пределы серозной оболочки на окружающую жировую клетчатку.
3. При микроскопическом исследовании ожидается обнаружить рост опухолевой ткани, имеющей гистологическое строение аденокарциномы – опухолевая ткань образована железистыми структурами, образованными клетками с выраженными явлениями цитологической атипии. Аденокарцинома является самой частой злокачественной опухолью толстой кишки. Эндофитный язвенный рост маловероятен при опухолях мезенхимального генеза.
4. Следует рекомендовать иммуногистохимическое и ПЦР исследование опухолевой ткани на предмет микросателлитной нестабильности (MSI). Правая локализация опухоли у пациента молодого возраста – признак высокой вероятности MSI, подтверждение которой критично для прогноза и химио-терапевтической тактики. Также, следует уточнить у пациента семейный анамнез, т.к. для этого типа опухолей характерен фактор наследственности. Целесообразно информировать пациента о такой особенности опухоли с целью наблюдения его детей.
5. Типичным осложнением аденокарциномы толстой кишки независимо от локализации становятся: обтурационная кишечная непроходимость, перфорация стенки в зоне опухолевого роста с развитием перитонита, внутрикишечные кровотечения.

Задача 4.

По поводу опухоли восходящего отдела толстой кишки, пациенту 32-х лет выполнена гемиколэктомия. Материал был направлен на гистологическое исследование. На снимках ниже представлены зоны различного гистологического строения, полученные при исследовании различных участков патологически измененной зоны. Зоны с гистологическим строением, отображенным на рисунке А занимали 30%, остальные участки имели гистологическое строение, представленное на снимке Б.



Вопросы:

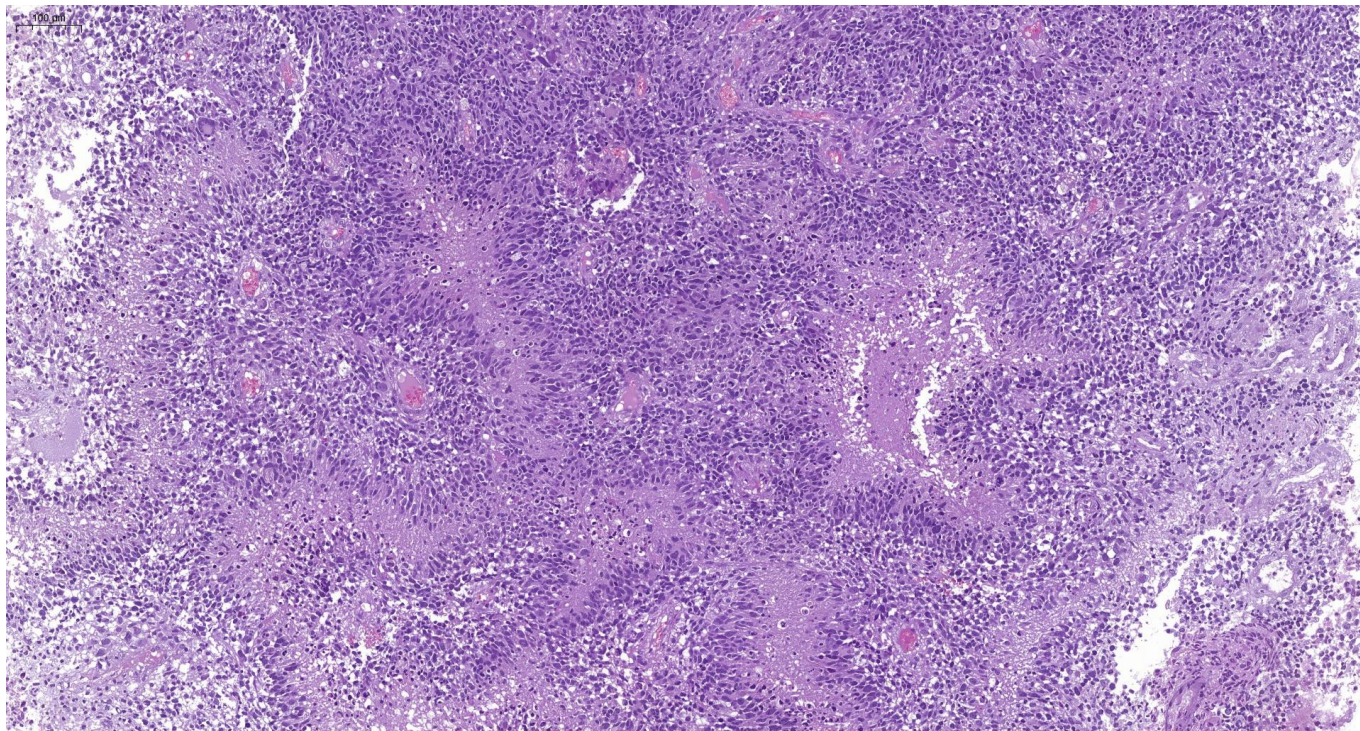
1. Исходя из представленных снимков различных зон строения – дайте морфологический диагноз? Дайте определение указанной нозологии.
2. Что стало критерием установления диагноза?
3. Какие дополнительные исследования следует выполнить?
4. Какие критерии прогноза при этом заболевании вы можете указать?
5. Какие осложнения заболевания вам известны?

Ответ:

1. Аденокарцинома толстой кишки G2 с участками перстневидного строения. Аденокарциномы – злокачественная опухоль из железистого эпителия.
2. Из условий задачи лишь 30% опухоли имеет перстневидное строение, что недостаточно для отнесения опухоли к перстневидноклеточной карциноме. Несмотря на то что перстневидноклеточный компонент является диффузным по своей организации, преобладающим явлением компонент, отображенный на снимке Б, имеющий отчетливое железистое строение. Поэтому опухоль отнесена к градации G2.
3. Следует рекомендовать иммуногистохимическое и ПЦР исследование опухолевой ткани на предмет микросателлитной нестабильности (MSI). Правая локализация опухоли у пациента молодого возраста – признак высокой вероятности MSI, подтверждение которой критично для прогноза и химио-терапевтической тактики. Также следует уточнить у пациента семейный анамнез, т.к. для этого типа опухолей характерен фактор наследственности. Целесообразно информировать пациента о такой особенности опухоли с целью наблюдения его детей.
4. Стадия заболевания по системе TNM, морфологическая градация опухоли по системе «G», результат MSI – статуса опухоли.
5. Типичным осложнением аденокарциномы толстой кишки независимо от локализации становятся: обтурационная кишечная непроходимость, перфорация стенки в зоне опухолевого роста с развитием перитонита, внутрикишечные кровотечения.

Задача 5.

Пациентка 69-ти лет доставлена в приемный покой больницы с клиникой острого нарушения мозгового кровообращения. По результату МСКТ в правой гемисфере головного мозга обнаружено объемное образование размерами 12,0x15,0x7,5 см с зоной центрального распада и кровоизлиянием. Желудочки головного мозга сдавлены, по периферии образования явления отека головного мозга. Пациентка экстренно оперирована. На операции в описанной выше локализации определяется опухолевидное образование без четких границ серо-желтого цвета с мелкими кровоизлияниями, придающими ей пестрый вид. В центральной зоне определяется гематома. Образование удалено отсосом фрагментарно. Материал направлен на гистологическое исследование. При микроскопическом исследовании получена гистологическая картина, отображенная на фотоснимке ниже.



Вопросы:

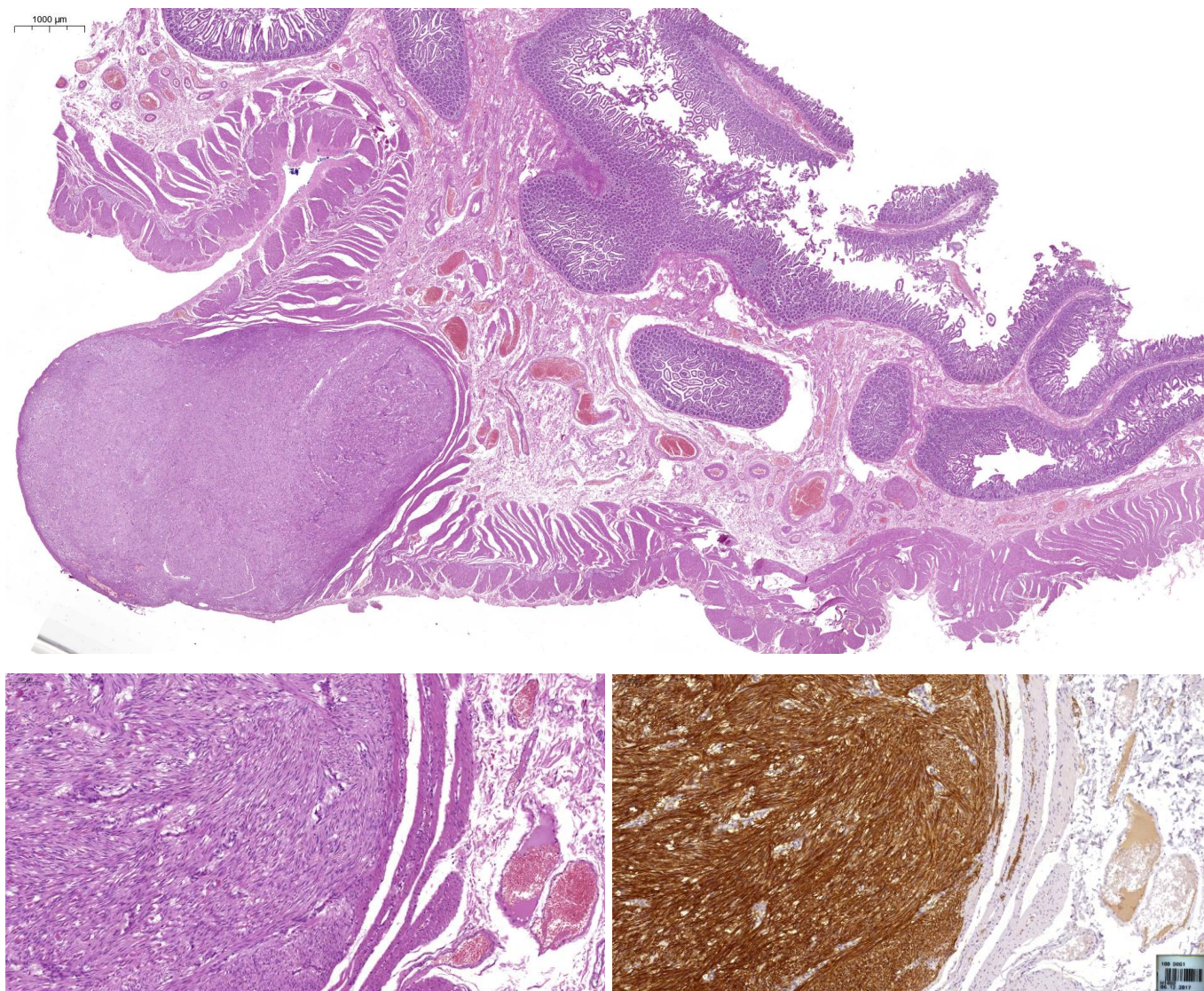
1. Какую патологию удалось обнаружить при морфологическом исследовании фрагментов удаленной ткани?
2. Чем обусловлены некрозы, представленные на снимке? Укажите морфогенез процесса.
3. Какие дополнительные исследования следует провести?
4. От чего будет зависеть прогноз для данной пациентки?
5. Какие осложнения типичны для описанной патологии?
6. Какая патология часто предшествует заболеванию пациентки?

Ответ:

1. Глиобластома головного мозга, G-IV по ВОЗ.
2. Некрозы обусловлены пролиферацией мелких сосудов в составе опухоли с последующим их тромбозом. Возникающая ишемия в окружении тромбированного сосуда вызывает направленную миграцию опухолевых клеток. В результате опухолевые клетки выстраиваются в окружении зоны некроза в виде частокола.
3. Необходимо провести ИГХ и ПЦР исследование опухолевой ткани на предмет оценки IDH-мутационного статуса опухоли.
4. Прогноз опухоли головного мозга зависит от градации по ВОЗ – в данном случае это опухоль четвертой градации (G-IV). Также фактором прогноза станут размеры опухоли, полнота ее удаления и IDH-мутационный статус.
5. Глиобластома часто развивается из астроцитомы. Последовательность событий обычно соответствует цепочке: диффузная астроцитома – атипическая астроцитома – анапластическая астроцитома – глиобластома. Редки случаи развития опухоли de novo.

Задача 6.

Мужчина 30 лет поступил в отделение абдоминальной хирургии с диагнозом «хронический калькулезный холецистит». При эндоскопической операции наряду с измененным желчным пузырем (в просвете которого обнаружен конкремент) на стенке тощей кишки субсерозно обнаружено узловатое образование размерами 0,5x0,3x0,5 см. Образование было удалено вместе с фрагментом кишки. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент был выписан из клиники. При морфологическом исследовании в желчном пузыре картина соответствовала хроническому калькулезному холециститу. Гистологическая картина образования тощей кишки представлена ниже. В отношении образования было проведено дополнительное иммуногистохимическое исследование с антителом в отношении DOG1 – результат приведен на снимке.



Вопросы:

1. Как называется патология, обнаруженная в стенке тощей кишки.
2. К какой группе заболеваний относится выявленная патология? Для чего было выполнено дополнительное иммуногистохимическое (ИГХ) исследование?
3. Как вы оцениваете результат ИГХ исследования и почему? Какие дополнительные ИГХ-реакции вы назначите и зачем?
4. Какие факторы прогноза имеют значение для этого пациента?
5. Какие осложнения можно было ожидать у пациента в будущем, если образование не было бы удалено?

Ответ:

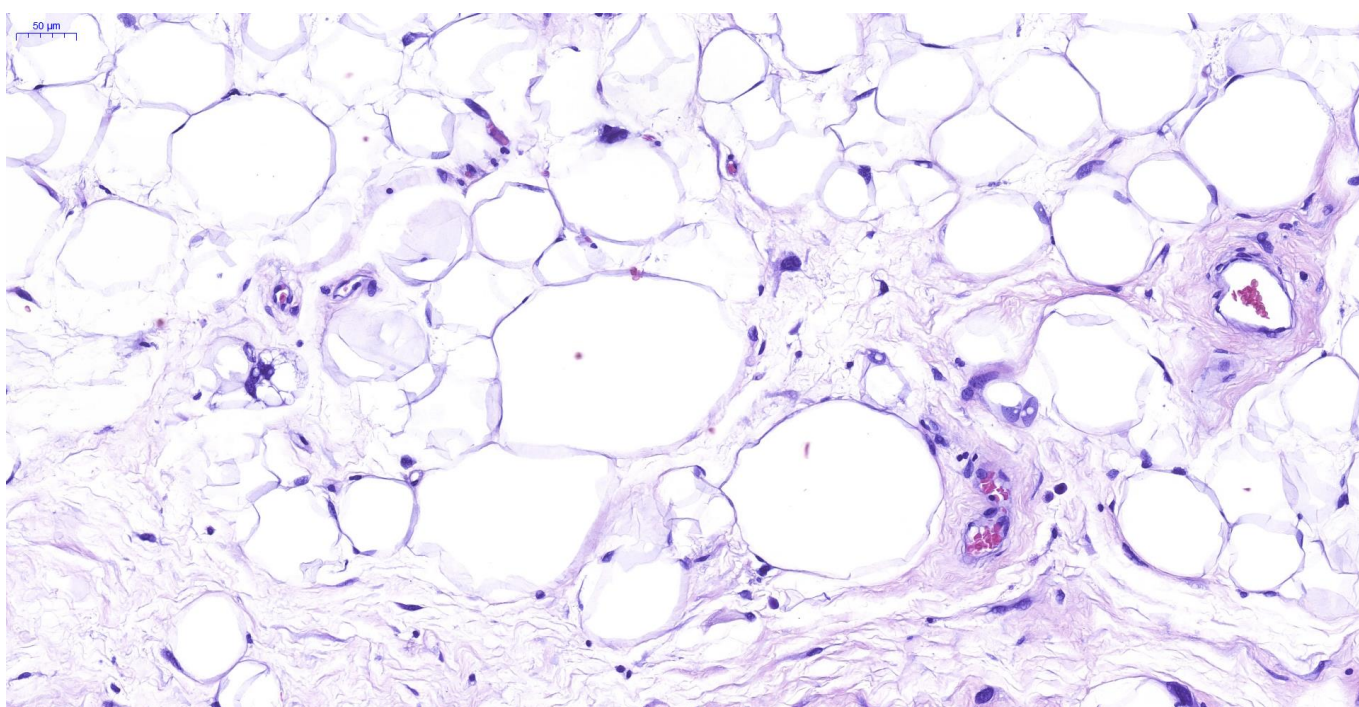
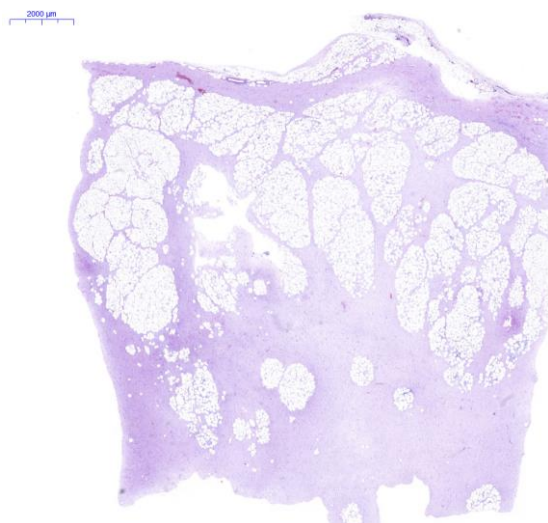
1. Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST).
2. Это злокачественная мезенхимальная опухоль. ИГХ исследование выполнено для дифференциальной диагностики с другими опухолями кишки – в первую очередь с лейомиомой и лейомиосаркомой.
3. Результат иммуногистохимического исследования с антителом к DOG1 оценивается как позитивный – интенсивное коричневое окрашивание опухолевых клеток коричневым цветом. Дополнительно

целесообразно выполнить ИГХ исследование к CD117 для определения чувствительности опухоли к таргетным анти-CD117 препаратам.

4. Прогноз при GIST опухоли зависит от митотической активности опухолевых клеток, ее локализации и размеров.
5. Эта опухоль способна метастазировать и обладает потенциалом к местнодеструктивному росту. С увеличением размеров опухоли можно было ожидать развитие обтурационной кишечной непроходимости; при ее некрозе – возможны внутрибрюшные или внутрикишечные кровотечения.



Пациентка 75-лет неоднократно оперирована по поводу липом брыжейки тонкого кишечника. Последняя госпитализация связана с клиникой кишечной непроходимости. На операции забрюшинно обнаружена крупная опухоль размерами 38,0 x 25,0 x 23,0 см. Опухоль имела тонкую капсулу и без труда была удалена. Макропрепарат и микроскопическая картина представлены на снимках ниже.



Вопросы:

1. Укажите диагноз. Укажите самые частые локализации этой опухоли.
2. К какой группе опухолей по своему злокачественному потенциалу относится эта опухоль и почему? С какими опухолями необходимо проводить дифференциальную диагностику в первую очередь?
3. Опишите морфологические изменения, характерные для этого заболевания.
4. Какие дополнительные методы исследования можно выполнить в этом случае и укажите ожидаемые результаты.
5. Какой прогноз данной опухоли?

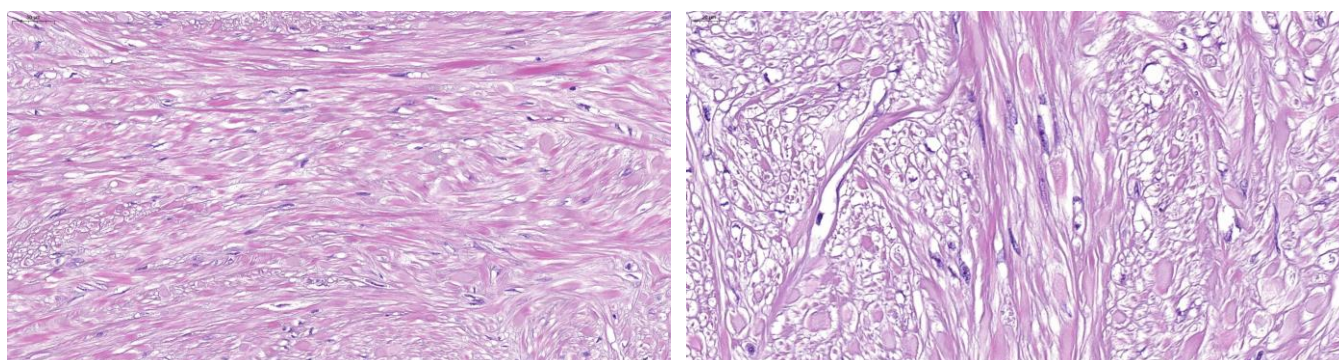
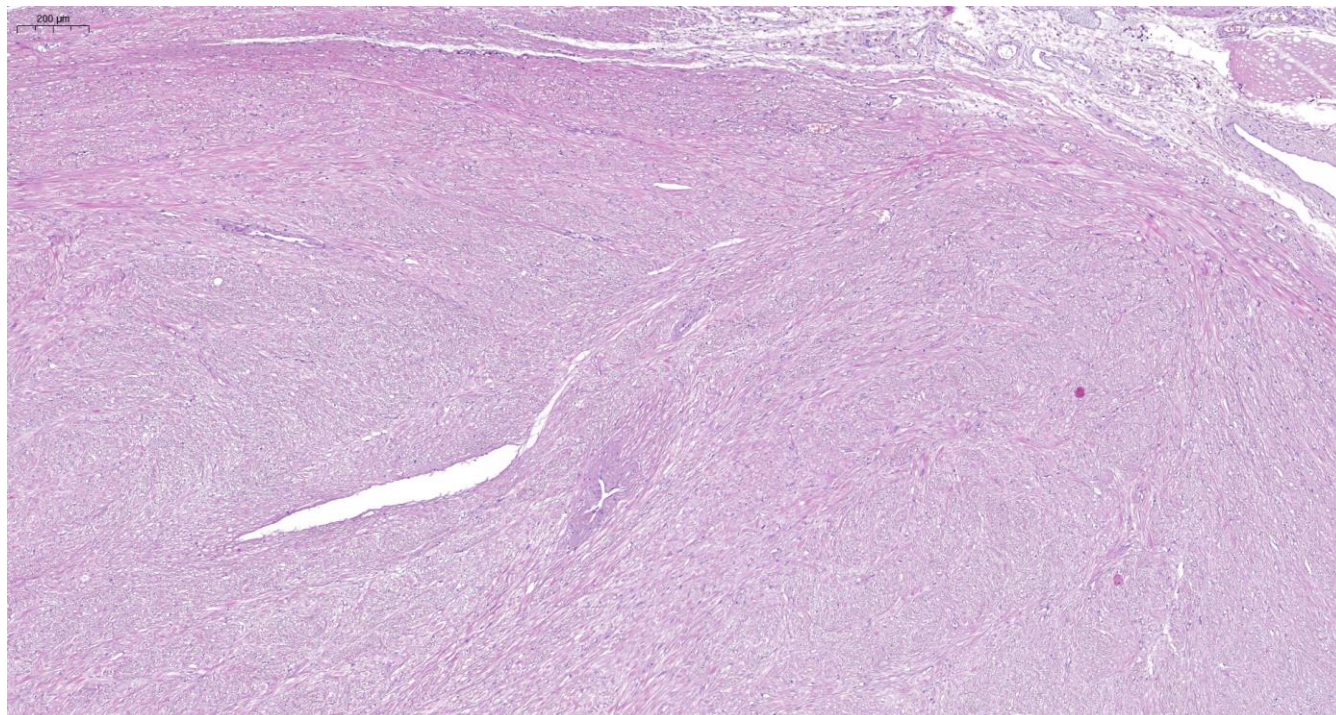
Ответ:

1. Атипичическая липоматозная опухоль. Конечности, забрюшинное пространство, брюшная полость, паратестикулярная, средостение.
2. в классификации ВОЗ определена как опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом. Эта опухоль не обладает метастатическим потенциалом.
3. При микроскопическом исследовании от капсулы вглубь опухоли отходят фиброзные септы, делящие опухоль на дольки, состоящие из сравнительно зрелых адипоцитов. При ближайшем рассмотрении адипоциты имеют различные размеры и форму, среди них присутствуют атипичные

формы с гиперхромными конволютными ядрами, встречаются липобласты, а также дискретно распределенные атипичные клетки стромы.

4. Кариотипирование: эта опухоль имеет уникальный кариотип, характеризующийся появлением кольцевидных хромосом. FISH исследование: наиболее характерной для атипичной липоматозной опухоли является амплификация гена MDM2.
5. Прогноз во многом зависит от локализации процесса, вовлеченности крупных сосудов, которые опухоль может прорастать или сдавливать, вызывая ишемию органов. В редких случаях наблюдается дедифференцировка опухоли с развитием дедифференцированной липосаркомы. Опухоль не обладает метастатическим потенциалом.

Женщина 65-ти лет предъявляет жалобы на тянущие боли внизу живота вне связи с месячными. При УЗИ органов малого таза выявлено опухолевидное образование тела матки, пациентке рекомендована операция. На операции малый таз заполняет матка с множеством узловатых образований, размерами от 12,0x17,0x10,0 до 5,0x2,0x3,5см, расположенных под серозной оболочкой и в толще миометрия. Образования плотные, на разрезе волокнистого вида серо-белого цвета, четко отграничены от окружающего миометрия, вылуциваются. Микроскопическая картина, полученная при гистологическом исследовании узловых образований представлена на снимках.



### Вопросы:

1. Укажите диагноз пациентки? Дайте определение заболеванию.
2. К какой группе заболеваний относится процесс?
3. Какие варианты опухоли по отношению к стенке матки вы знаете? Раскройте суть терминов.
4. Опишите микроскопические изменения, характеризующие данную опухоль?
5. На чем основана дифференциальная диагностика между доброкачественными и злокачественными формами данного заболевания? Дайте расширенный ответ.

### Ответ:

1. Множественные лейомиомы тела матки. Лейомиома – это доброкачественная опухоль из гладкой мускулатуры (лейомиоцитов).
2. Эта опухоль относится к доброкачественным опухолям мягких тканей.
3. Интрамуральная (в толще мышечной стенки), субмукозная (под эндометрием), субсерозная (под серозной оболочкой).
4. На обзорном увеличении прослеживается узловатость организации опухолевых клеток, формирующих пучковые, переплетающиеся структуры. Опухолевые клетки сохраняют черты лейомиоцитов – удлиненные клетки с отросчатой интенсивно-эозинофильной цитоплазмой за счет наличия миофиламентов. Ядра клеток также удлиненные – без признаков полиморфизма и фигур митозов. Между гладкомышечными клетками опухоли определяются прослойки фиброзной ткани.

5. Степень цитологической атипии, наличия митозов и их количестве на 10 полей зрения при увеличении  $\times 400$ , наличие некрозов, инфильтративный рост.