

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ
С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

**ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ
НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
(СОГЛАСНО КЛАССИФИКАЦИИ
ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 5-го ПЕРЕСМОТРА)**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616.74-006(075.9)

ББК 55.691.9я78

О-62

Авторы: канд. мед. наук, доц., доц. каф. патологической анатомии и судебной медицины с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета Ю. И. Рогов; врач-патологоанатом Гомельского областного клинического патологоанатомического бюро И. А. Тищенко; ст. преп. каф. патологической анатомии и судебной медицины с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета Ю. В. Вертинская; врач-патологоанатом Городского клинического патологоанатомического бюро г. Минска И. В. Гринчик

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. отделом организационно-консультативной работы Городского клинического патологоанатомического бюро г. Минска С. Л. Анищенко; каф. патологической анатомии Гродненского государственного медицинского университета

Опухоли мягких тканей неопределенной дифференцировки (со-
О-62 гласно классификации Всемирной организации здравоохранения
5-го пересмотра) : учебно-методическое пособие / Ю. И. Рогов,
И. А. Тищенко, Ю. В. Вертинская, И. В. Гринчик. – Минск : БГМУ,
2025. – 128 с.

ISBN 978-985-21-1822-4.

Представлено описание морфологических особенностей опухолей мягких тканей неопределенной дифференцировки в соответствии с современной классификацией Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра.

Предназначено для слушателей, осваивающих образовательную программу переподготовки по специальностям 9-09-0911-32 «Патологическая анатомия», 9-09-0911-27 «Онкология», 9-09-0911-08 «Дерматология», для повышения квалификации врачей-патологоанатомов, врачей-онкологов, врачей-дерматологов, врачей-дерматовенерологов, врачей — акушеров-гинекологов, врачей-хирургов и иных врачей-специалистов.

УДК 616.74-006(075.9)

ББК 55.691.9я78

ISBN 978-985-21-1822-4

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

**КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ
ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
2020 ГОДА. ОПУХОЛИ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ
ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ**

Доброкачественные	
Миксома неспецифицированная (БДУ) Клеточная миксома	8840/0
Агрессивная ангиомиксома	8841/0
Плеоморфная гиалинизирующая ангиэктагическая опухоль	8802/1
Фосфатурическая мезенхимальная опухоль неспецифицированная (БДУ)	8990/0
Периваскулярная эпителиоидная опухоль, доброкачественная	8714/0
Ангиомиолипома	8860/0
Промежуточные (локально агрессивные / местноинвазивные)	
Гемосидеротическая фибролипоматозная опухоль	8811/1
Ангиомиолипома, эпителиоидная	8860/1
Промежуточные (редко метастазирующие)	
Атипичная фибросантома	8830/1
Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома	8836/1
Оссифицирующая фибромиксоидная опухоль неспецифицированная (БДУ)	8842/0
Смешанная опухоль неспецифицированная (БДУ)	8940/0
Смешанная опухоль, злокачественная, неспецифицированная (БДУ)	8940/3
Миоэпителиома неспецифицированная (БДУ)	8982/0
Злокачественные	
Фосфатурическая мезенхимальная опухоль, злокачественная Веретенноклеточное новообразование с NTRK-реаранжировкой	8990/3
Синовиальная саркома неспецифицированная (БДУ) Синовиальная саркома, веретенноклеточная Синовиальная саркома, бифазная Синовиальная саркома, низкодифференцированная	9040/3 9041/3 9043/3
Эпителиоидная саркома Проксимальная или крупноклеточная эпителиоидная саркома Классическая эпителиоидная саркома	8804/3
Альвеолярная саркома мягких тканей	9581/3
Светлоклеточная саркома неспецифицированная (БДУ)	9044/3
Внескелетная миксоидная хондросаркома	9231/3
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль	8806/3
Рабдоидная опухоль неспецифицированная (БДУ)	8963/3
Периваскулярная эпителиоидная опухоль, злокачественная	8714/3
Интимальная саркома	9137/3
Оссифицирующая фибромиксоидная опухоль, злокачественная	8842/3
Миоэпителиальная карцинома	8982/3

Недифференцированная саркома	8805/3
Веретеночклеточная саркома, недифференцированная	8801/3
Плеоморфная саркома, недифференцированная	8802/3
Круглоклеточная саркома, недифференцированная	8803/3
Недифференцированные мелкокруглоклеточные саркомы костей и мягких тканей	
Саркома Юинга	9364/3
Круглоклеточные саркомы со слияниями EWSR1-не-ETS	9366/3
CIS-реаранжированная саркома	9367/3
Саркома с генетическими изменениями BCOR	9368/3

ВНУТРИМЫШЕЧНАЯ МИКСОМА

Определение

Внутримышечная миксома — доброкачественная гипоцеллюлярная опухоль мягких тканей, состоящая из «безликих» веретеновидных клеток, расположенных в обычно обильной миксоидной и гиповаскулярной строме.

Кодирование по МКБ-О

8840/0 Миксома неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2E84.Z и XH6Q84 Доброкачественная фиброгенная или миофиброгенная опухоль неустановленной локализации и Миксома неспецифицированная (БДУ).

Связанная терминология

Допустимо употребление термина *клеточная миксома*.

Подтип(ы)

Клеточная миксома.

Локализация

Наиболее распространенными местами локализации являются крупные мышцы бедра, плеча, ягодицы и верхней части руки.

Клинические особенности

Внутримышечная миксома — медленно растущая безболезненная опухоль. На МРТ она яркая на T2-взвешенных изображениях и имеет более низкую интенсивность сигнала по сравнению со скелетными мышцами на изображениях T1. Внутримышечные миксомы в основном являются спорадическими, но могут возникать в сочетании с фиброзной дисплазией, которая чаще всего носит полиоссальный характер, — состояние, называемое синдромом Мазабро. При синдроме Мазабро миксомы часто бывают множественными.

Эпидемиология

Внутримышечная миксома обычно поражает людей среднего возраста (40–70 лет) и чаще женщин (соотношение мужчины : женщины 0,3 : 1).

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Активирующая точечная мутация в GNAS (экзоны 8 и 9) обнаруживается при более чем 90 % спорадических внутримышечных и клеточных миксом, а также в случае синдрома Мазабро. Мутации в GNAS приводят к последующей активации FOS (с-FOS).

Макроскопический вид

Размер опухоли колеблется от 5 до 10 см, однако были задокументированы образования размером до 20 см. Более крупными обычно являются клеточные миксомы. Хотя эти опухоли кажутся хорошо очерченными, при ближайшем рассмотрении могут быть обнаружены нечеткие границы, где опухоль сливается с окружающей скелетной мышцей. Поверхность разреза студенистая, дольчатая, с кистозными участками, заполненными жидкостью (рис. 1).

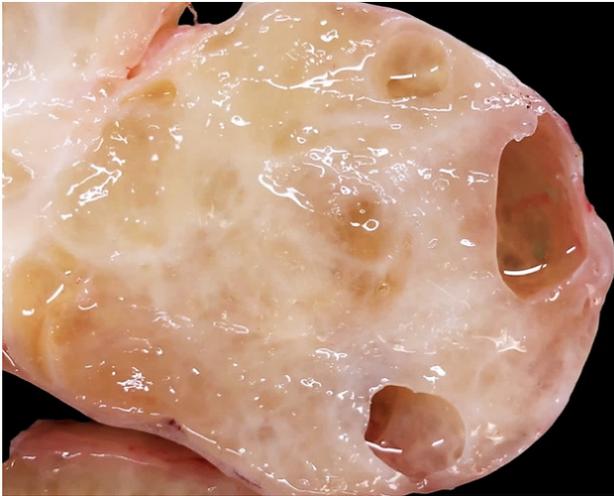


Рис. 1. Внутримышечная миксома, состоящая из розово-серой студенистой массы с внутренними нежными фиброзными прослойками, с небольшими кистозными участками, заполненными слизистой жидкостью

Гистопатология

Классическая внутримышечная миксома представляет собой цитологически однообразное («безликое») гипоцеллюлярное образование, состоящее из мonomорфных клеток веретеновидной или звездчатой формы с однородными мелкими овальными ядрами и нечеткой бледно-эозинофильной цитоплазмой, расположенных в обильной миксоидной строме (рис. 2). Видны

только редкие кровеносные сосуды капиллярного типа. В строме возможны кистозные изменения и вакуолизация. Некрозы и митотические фигуры не наблюдаются. По краю поражения часто отмечается опухолевая инфильтрация между отдельными клетками скелетных мышц и вокруг них. Подтипы опухоли имеют гиперклеточные области, занимающие 10–90 % новообразования. Эти опухоли характеризуются увеличенным количеством клеток и заметно выраженным сосудистым рисунком с сосудами капиллярных размеров, иногда толстостенными, местами в более коллагенизированном окружении. Митозы очень редки, а плеоморфизм или некрозы отсутствуют.

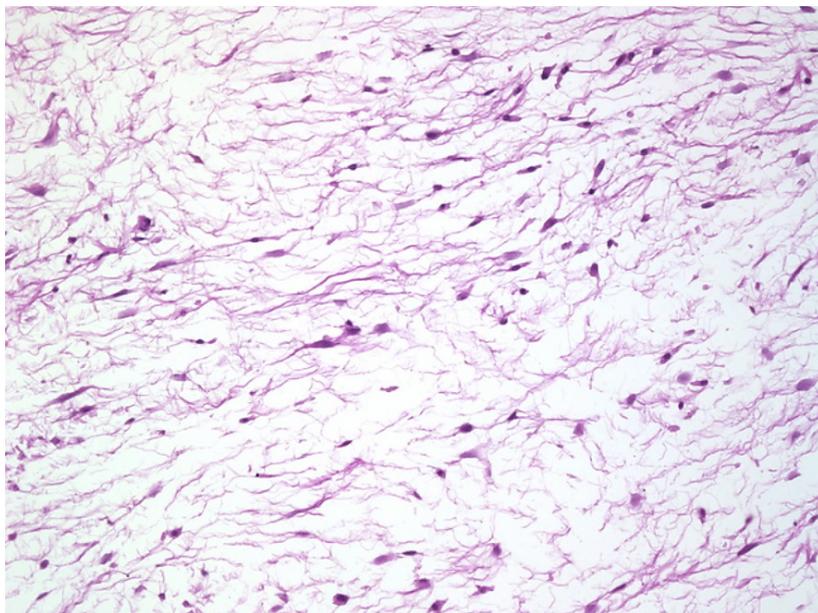


Рис. 2. Веретеновидные и звездчатой формы клетки опухоли в миксоидной строме

Иногда может наблюдаться морфологическое сходство между клеточной миксомой и миксофибросаркомой низкой степени злокачественности (также при иммуногистохимическом исследовании), хотя ядерная атипия и гиперхроматизация обычно помогают исключить одну из них. Иммуногистохимически опухолевые клетки обычно CD34-положительны и редко окрашиваются на SMA. Окраска на Desmin и S100 дает отрицательный результат. Часто встречаются мультифокально рассеянные муцифаги, иммунопозитивные к CD163.

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Анализ мутаций GNAS может быть полезным методом для дифференцировки клеточной миксомы и миксофибросаркомы низкой степени злокачественности в диагностически сложных случаях или при ограниченном количестве биопсийного материала.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: внутримышечное образование у взрослых людей среднего возраста, преимущественно у женщин; гипоцеллюлярная миксоидная опухоль, состоящая из однообразных веретенообразных клеток; неприметные сосуды; очаговая неструктивная инфильтрация прилегающих скелетных мышц; отсутствие ядерной атипии, митозов и некрозов; клеточный подтип имеет большую концентрацию клеток и участки с выраженной коллагенизацией стромы и увеличенной васкуляризацией.

Желательные: обнаружение мутаций GNAS (в отдельных случаях).

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Классическая внутримышечная миксома, как правило, не рецидивирует, в то время как клеточный подтип имеет небольшой риск локального неструктивного рецидива. Злокачественной трансформации не происходит.

ОКОЛОСУСТАВНАЯ МИКСОМА

Определение

Околосуставная миксома — редкая доброкачественная миксоидная опухоль мягких тканей, морфологически сходная с внутримышечной/клеточной миксомой (но без мутации GNAS), обычно возникающая вблизи крупных суставов.

Кодирование по МКБ-О

8840/0 Миксома неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2E84.Z и XH6Q84 Доброкачественная фиброгенная или миофиброгенная опухоль неустановленной локализации и Миксома неспецифицированная (БДУ).

Связанная терминология

Допустимо употребление термина *периартикулярная миксома*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Околосуставная миксома обычно возникает рядом с крупными суставами, причем коленный сустав является наиболее часто поражаемым

участком (более 85 %). Другие места локализации: плечо, локоть, бедро и лодыжка, а в редких случаях — височно-нижнечелюстной сустав.

Клинические особенности

У пациентов обычно в непосредственной близости от крупных суставов наблюдается припухлость или новообразование, которое может быть чувствительным или болезненным. Продолжительность симптомов колеблется от нескольких недель до нескольких лет. Визуализирующие исследования аналогичны таковым при внутримышечной миксоме.

Эпидемиология

Эти поражения встречаются в широком возрастном диапазоне, в том числе изредка у детей, но обычно у пациентов на пятом и шестом десятилетиях жизни, с преобладанием у мужчин.

Этиология

У большинства пациентов этиология неизвестна. У меньшей части пациентов в анамнезе были травмы или остеоартрит, что может быть совпадением.

Патогенез

Неизвестен.

Макроскопический вид

Размер опухоли обычно колеблется от 2 до 6 см, но были описаны случаи, когда опухоль достигала 13 см. Поверхность разреза студенистая и миксоидная. Обычно наблюдается кистозная дегенерация (рис. 3).

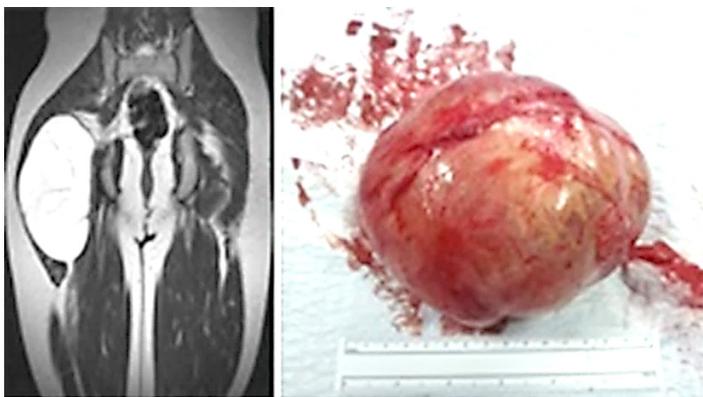


Рис. 3. Околосуставная миксома

Гистопатология

Опухоль, как правило, гипоцеллюлярная и состоит из однообразных веретеновидных клеток с однородными овоидными ядрами, незаметными ядрышками и бледно-эозинофильной цитоплазмой, расположенных

в гиповаскулярной миксоидной строме (рис. 4). Можно наблюдать повышенную клеточность (аналогично клеточной миксому), однако митозы редки. В большинстве случаев можно увидеть кистоподобные пространства, выстланные тонким слоем фибрина или более толстым слоем коллагена. Опухоль плохо очерчена, что проявляется инфильтрацией в окружающую жировую или сухожильную ткань. В ряде случаев могут наблюдаться кровотечения, хроническое воспаление и отложение гемосидерина/фибрина, вероятно, обусловленные травмой. Эти реактивные изменения также возможны при рецидивирующих опухолях. Иммуногистохимически пораженные клетки могут экспрессировать CD34 и/или SMA. Реакция на S100 отрицательна. Могут присутствовать CD163-позитивные муцифаги.

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

В отличие от внутримышечных миксом, околоуставные миксомы не имеют мутаций GNAS.

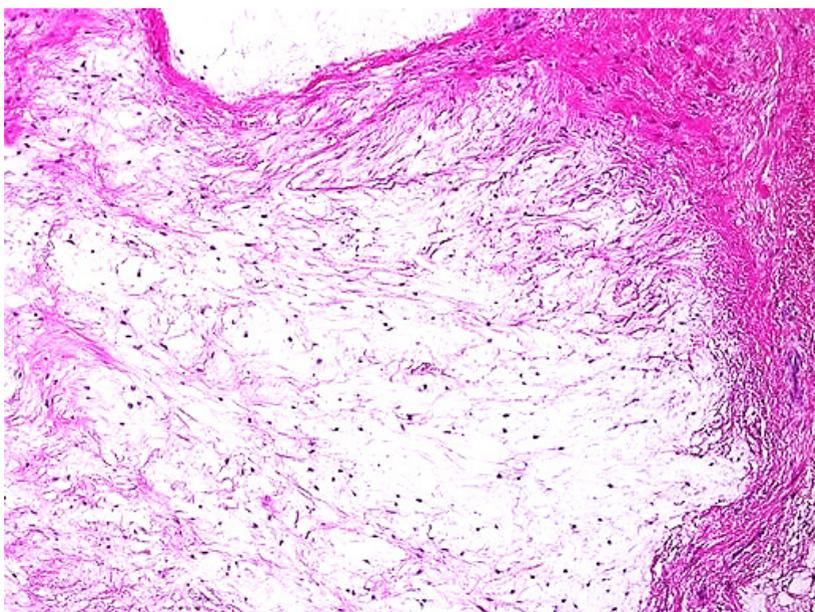


Рис. 4. Веретеновидные клетки в гиповаскулярной миксоидной строме

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: поражает мягкие ткани вокруг крупных суставов, чаще всего коленного сустава (свыше 85 %); гипоцеллюлярная миксоидная цитологически однообразная опухоль; инфильтративный характер роста.

Желательные: отсутствие мутаций GNAS (в отдельных случаях).

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Местный рецидив возникает у трети пациентов, иногда чаще одного раза. Злокачественной трансформации не происходит.

ГЛУБОКАЯ (АГРЕССИВНАЯ) АНГИОМИКСОМА

Определение

Глубокая (агрессивная) ангиомиксосома — инфильтративное доброкачественное миксоидное новообразование из веретеновидных клеток, которое возникает в глубоких мягких тканях тазового дна.

Кодирование по МКБ-О

8841/0 Глубокая (агрессивная) ангиомиксосома.

Кодирование по МКБ-11

2F7C и XH9HK9 Новообразования неопределенного поведения соединительной или другой мягкой ткани и Ангиомиксосома.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов *глубокая ангиомиксосома, агрессивная ангиомиксосома*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Глубокая ангиомиксосома обычно возникает в глубоких мягких тканях таза и области промежности, в том числе в вульвовагинальных мягких тканях у женщин и пахово-мошоночных — у мужчин.

Клинические особенности

У пациентов обычно наблюдается медленно растущее, глубоко залегающее безболезненное образование. Поражения иногда могут быть связаны с неопределенным дискомфортом, болью или сопутствующими симптомами вследствие давления опухоли на соседние органы. МРТ может выявить внутреннюю слоистую структуру новообразования (так называемый признак завихрения).

Эпидемиология

Глубокая ангиомиксома наблюдается у пациентов в широком возрастном диапазоне, с пиком на четвертом-пятом десятилетии жизни, гораздо более часто встречается у женщин.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

В агрессивной ангиомиксоме преобладают кариотипические аберрации, затрагивающие область хромосомы 12q13-q15. Перестройки локуса HMGA2 (12q14.3) были идентифицированы методом FISH с соответствующей усиленной регуляцией транскрипции HMGA2 и aberrантной экспрессией, подтвержденной с помощью RT-PCR и иммуноокрашивания в некоторых исследованиях. Было показано, что геном-мишенью является HMGA2 (ранее обозначенный как HMGIC) — структурный элемент ДНК, важный для регуляции транскрипции, который обычно не экспрессируется в неопухолевых тканях взрослого человека. Аберрантная экспрессия белка HMGA2 также наблюдается в других мезенхимальных опухолях, таких как липома, легочная хондроидная гамартома и лейомиома матки, с аналогичными хромосомными аберрациями. Молекулярный механизм aberrантной экспрессии представляется многофакторным и зависящим от опухоли; в некоторых случаях глубокая (агрессивная) ангиомиксома возникает из-за продукции транскрипта слияния, тогда как в других случаях ген интактен, но демонстрирует нерегулируемую экспрессию посредством изменений, затрагивающих 5'-регуляторную область или 3'-нетранслируемую область. Неясно, как экспрессия HMGA2 приводит к развитию опухоли, но, предположительно, измененная транскрипция генов-мишеней является потенциальным механизмом.

Макроскопический вид

Глубокие ангиомиксомы описываются по-разному: как коричневато-желтые мягкие или студенистые массы с плохо очерченными краями. Опухоли имеют разные размеры, но большинство из них превышает 10 см. У рецидивирующих опухолей возможен более волокнистый вид, поскольку они могут быть ассоциированы с рубцовой тканью (рис. 5).

Гистопатология

Глубокая ангиомиксома состоит из веретенновидных стромальных клеток и выраженного сосудистого компонента, расположенного внутри обильного миксоидного матрикса (рис. 6). При исследовании на малом увеличении она относительно гипоцеллюлярная, а сосуды, обычно среднего или крупного размера, чаще всего равномерно распределены по всей опухоли. Опухолевые веретенновидные клетки имеют тонкие эозинофильные биполярные отростки, ядра однообразные, овоидные или округлые. Стенки сосудов могут быть гиалинизированы и иметь периваскулярную концентрическую конденсацию

коллагеновых волокон. Кроме того, группы более эозинофильных гладкомышечных клеток (так называемые миоидные пучки) обычно наблюдаются в строме вокруг сосудов.



Рис. 5. Глубокая (агрессивная) ангиомиксомы: плохо очерченное образование с грубой инфильтрацией окружающих мягких тканей. Поверхность разреза дольчатая, серо-коричневая, студенистая

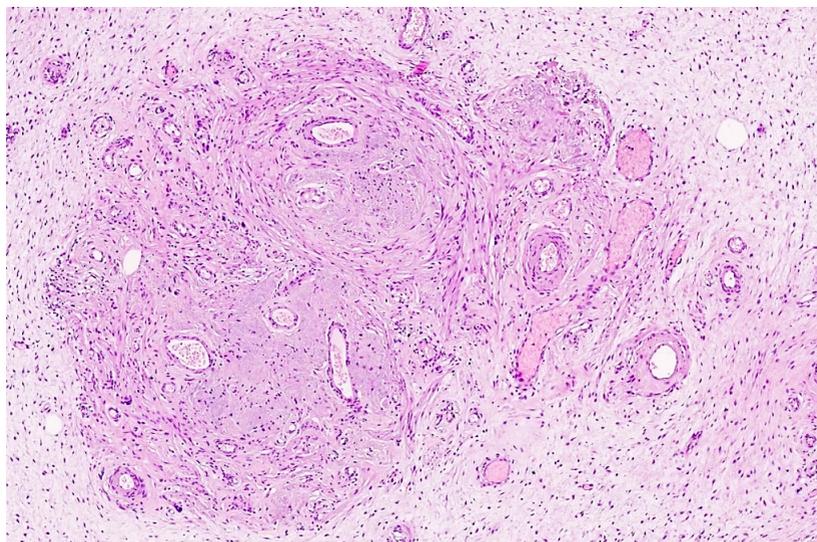


Рис. 6. Миксоидная строма, разнокалиберные тонкостенные и толстостенные сосуды, миоидные пучки вокруг сосудов

Опухоль инфильтративная, и бывает трудно определить границу с окружающими неопухолевыми мягкими тканями. Веретеновидные клетки обычно положительны на Desmin (чаще диффузно, чем фокально), и они могут быть положительными на CD34 и SMA; положительная реакция к SMA чаще всего наблюдается в миоидных пучках. Веретеновидные клетки также часто являются положительными при окраске на ER и PR (обычно с экспрессией от умеренной до выраженной, более 50 % ядер). HMGA2 является чувствительным, но не совсем специфичным маркером глубокой ангиомиксомы (рис. 7). Была описана положительная реакция на CDK4, но не на MDM2; следует отметить, что CDK4 находится в той же области, что и HMGA2 на 12q.

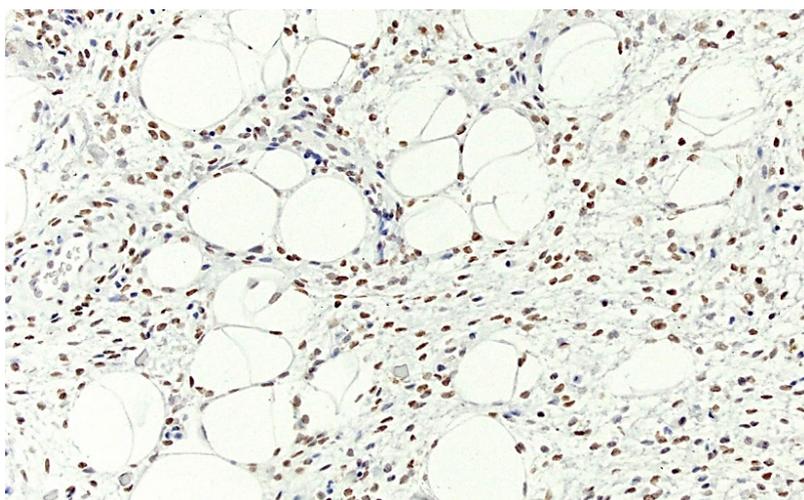


Рис. 7. Иммуногистохимическое окрашивание с HMGA2 (ядерное): выделенные инфильтративные веретенообразные клетки

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Не имеет клинического значения.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: слабо ограниченное новообразование; относительно гиподенное с обильным миксоидным матриксом; однообразные веретеновидные стромальные клетки с эозинофильными отростками; сосуды среднего и крупного калибра, часто с гиалинизированными стенками; скопления гладкомышечных клеток (миоидных пучков) вблизи сосудов; Desmin-позитивность.

Желательные: часто положительная реакция на HMGA2.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Может возникнуть инвазивный местный рецидив, хотя это происходит гораздо реже, чем первоначально предполагалось, что отражено в изменении терминологии с «агрессивной» на «глубокую» ангиомиксому, причем последнее обозначение выбрано для отражения глубины поражения. Частота рецидивов варьируется от 9 до 50 %. Этот широкий диапазон отражает неопределенность в отношении состояния края опухоли, поскольку границу опухоли бывает трудно определить. Более одного рецидива встречается очень редко. Окрашивание НМGA2 может быть полезным при определении границ. Рецидивирующие опухоли, экспрессирующие рецепторы гормонов, успешно лечились хирургическим путем и адьювантными аналогами GnRH.

АТИПИЧНАЯ ФИБРОКСАНТОМА

Определение

Атипичная фиброксантома (АФК) представляет собой кожное мезенхимальное новообразование с неопределенной дифференцировкой, развивающееся в поврежденных солнцем участках кожи, как и плеоморфная кожная саркома. Опухоли, которые соответствуют строгим диагностическим критериям, как правило, ведут себя доброкачественно.

Кодирование по МКБ-О

8830/1 Атипичная фиброксантома.

Кодирование по МКБ-11

2F72.Y Другие уточненные новообразования кожи неопределенного поведения (атипичная фиброксантома).

Связанная терминология

Нет.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

АФК возникает преимущественно в поврежденной солнцем коже головы и шеи, в то время как конечности поражаются редко.

Клинические особенности

АФК представляет собой одиночный быстрорастущий экзофитный куполообразный узелок, обычно в диаметре менее 2 см, часто изъязвленный. Новообразования красного, телесного или голубовато-коричневого цвета.

Эпидемиология

АФК представляет собой редкое мезенхимальное новообразование, которое чаще всего встречается в поврежденной солнцем коже пожилых пациентов белой расы; мужчины поражаются чаще, чем женщины. Исключительно редко сообщалось о АФК у молодых пациентов с мутацией зародышевой линии TP53 или с пигментной ксеродермой.

Этиология

Ультрафиолетовое излучение играет ведущую роль в развитии АФК, были обнаружены связанные с ним мутации в TP53. Редко АФК наблюдается в участках кожи, ранее подвергавшихся лучевой терапии, и у пациентов с иммуносупрессией.

Патогенез

Считается, что мутация TP53, вызванная ультрафиолетовым облучением, является патогенетически важной. В АФК выявляется аномальное накопление p53 и характерный паттерн мутации TP53. Многие АФК имеют делеции, но в них отсутствуют мутации в генах NF1AS, KRAS и NF1AS, в отличие от недифференцированной плеоморфной саркомы. В остальном активирующие мутации в промоторной области гена TERT, частые мутации NOTCH1 и FAT1 и сходный профиль метилирования ДНК при АФК и плеоморфной саркоме кожи предполагают тесную взаимосвязь.

Макроскопический вид

АФК — хорошо очерченные узловые или полиповидные опухоли дермы. Частым признаком является изъязвление эпидермиса (рис. 8).



*Рис. 8. Атипичные фиброксантомы с изъязвлением эпидермиса:
а — узловая; б — полиповидная*

Гистопатология

Гистопатологические критерии для диагностики АФК должны строго выполняться, и диагноз никогда не должен ставиться только на основании биопсии или без использования панели иммуногистохимических антител.

АФК представляет собой интрадермальное, обычно симметричное и хорошо очерченное клеточное новообразование без вовлечения подкожной клетчатки (рис. 9). Часты изъязвления и образование «воротничков» из гиперплазированного эпидермиса. Эти клеточные новообразования состоят из пластов и пучков, чаще всего полигональных или гистиоцитоподобных клеток с выраженным плеоморфизмом, увеличенных и атипичных веретеновидных и эпителиоидных клеток, а также переменного количества атипичных опухолевых многоядерных гигантских клеток (рис. 10). Неопластические клетки содержат увеличенные атипичные, везикулярные или гиперхромные ядра, присутствуют многочисленные митозы (включая атипичные формы). По определению некроз опухоли, лимфоваскулярная и/или периневральная, а также подкожная инвазия отсутствуют. Могут присутствовать рассеянные воспалительные клетки, многочисленные сосуды и участки кровоизлияния.

Специфический иммуногистохимический маркер АФК неизвестен, и для исключения других новообразований необходимо использовать широкую панель антител. Опухолевые клетки при АФК обычно положительно окрашиваются на виментин, CD10, p53 и часто на SMA, но эти маркеры неспецифичны. АФК неизменно отрицательна к кератинам, S100, SOX10, CD34, ERG и Desmin. АФК иногда, по крайней мере фокально, могут давать положительную неспецифическую экспрессию с Melan-A, HMB45, EMA, p63, CD99, CD68 и CD31.

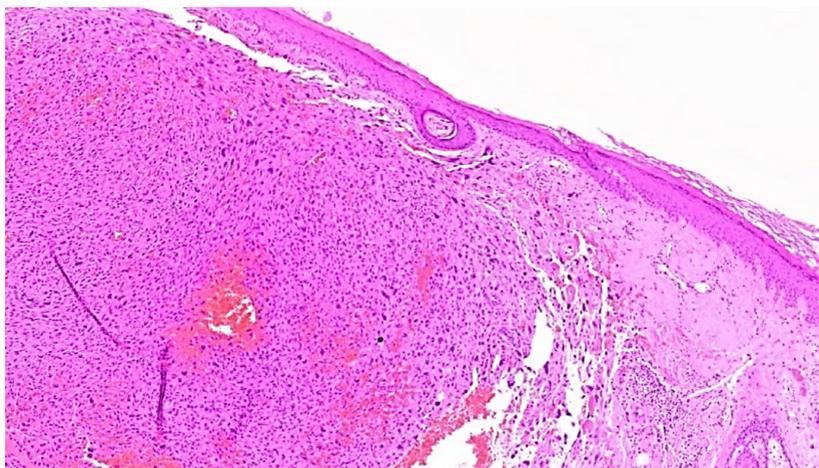


Рис. 9. Интрадермальное клеточное новообразование слева без связи с эпидермисом. Солнечный эластоз дермы справа

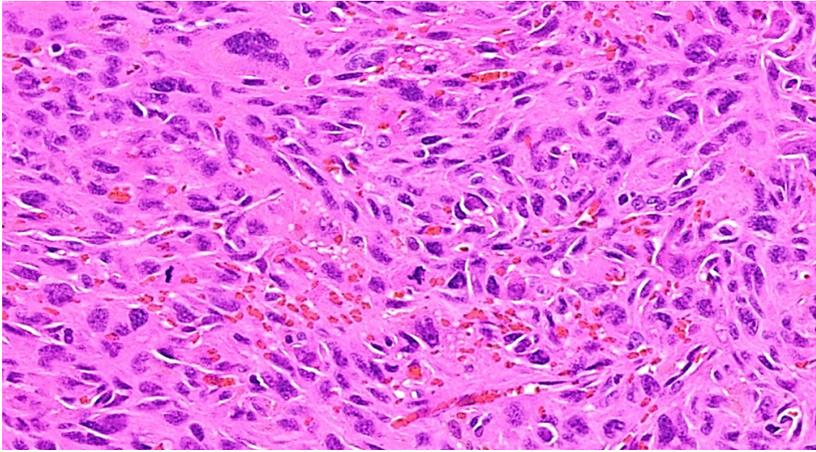


Рис. 10. Клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой, выраженным плеоморфизмом по размеру и форме, атипичные опухолевые многоядерные гигантские клетки, многочисленные фигуры митоза, включая атипичные формы

Веретенноклеточная неплеоморфная АФК. Имеет обычные признаки АФК, но состоит из относительно мономорфных, эозинофильных, веретеновидных опухолевых клеток, формирующих связки и пучки (рис. 11, 12).

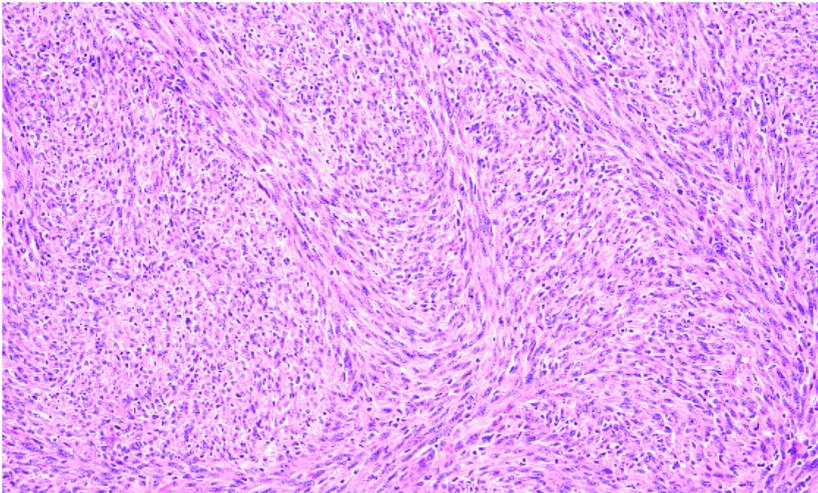


Рис. 11. Веретенноклеточная атипичная фибросаркома. Веретенообразные клетки, формирующие пучки. Обилие митозов

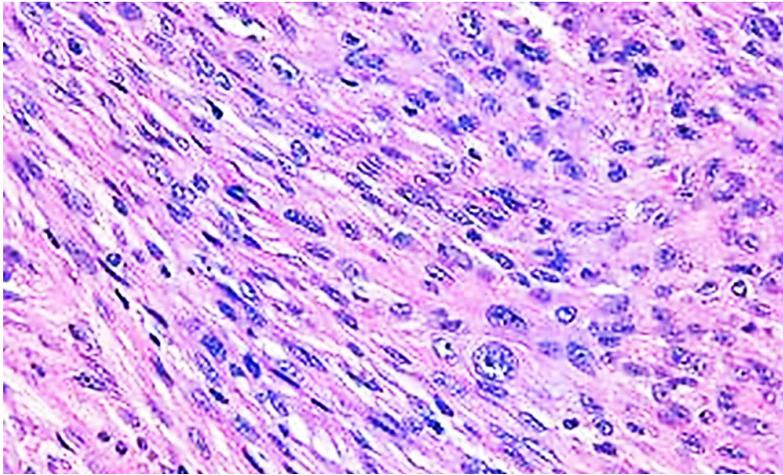


Рис. 12. Веретенообразные и эпителиоидные клетки

Светлоклеточная АФК. Встречается редко и состоит из плеоморфных опухолевых клеток с пенистой или прозрачной цитоплазмой и гиперхромными ядрами (рис. 13); ее следует отличать от баллонноклеточной меланомы, себацейной или светлоклеточной карциномы и перстневидноклеточной ангиосаркомы.

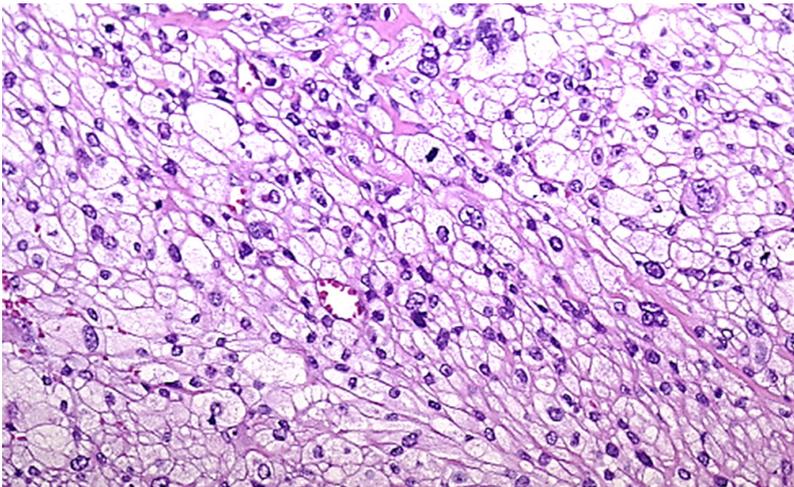


Рис. 13. Плеоморфные опухолевые клетки с пенистой цитоплазмой

Пигментированная (гемосидеротическая) АФК. Может напоминать меланому и характеризуется обильными внутриопухолевыми кровоизлияниями с заполненными кровью псевдоваскулярными пространствами. Присутствует переменное количество остеокластоподобных гигантских клеток и отмечается обильное отложение гемосидерина (рис. 14).

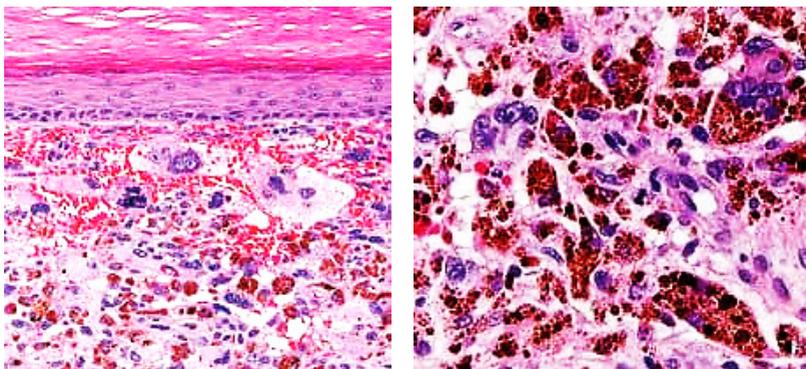


Рис. 14. Обильные внутриопухолевые кровоизлияния, остеокластоподобные гигантские клетки, обильное отложение гемосидерина

Миксоидная АФК. Выраженные миксоидные стромальные изменения (рис. 15) очень редко наблюдаются при АФК. Такие поражения следует отличать от миксофибросаркомы и миксоидной лейомиосаркомы.

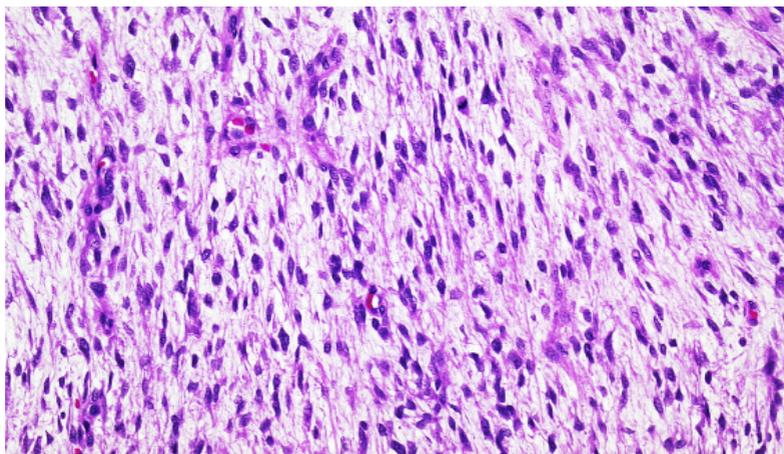


Рис. 15. Атипичная фиброксантома, миксоидный подтип

Богатая остеокластоподобными гигантскими клетками АФК. АФК может содержать множество остеокластоподобных гигантских клеток (рис. 16), и ее следует отличать от гигантоклеточной опухоли мягких тканей, а также от лейомиосаркомы с остеокластоподобными гигантскими клетками.

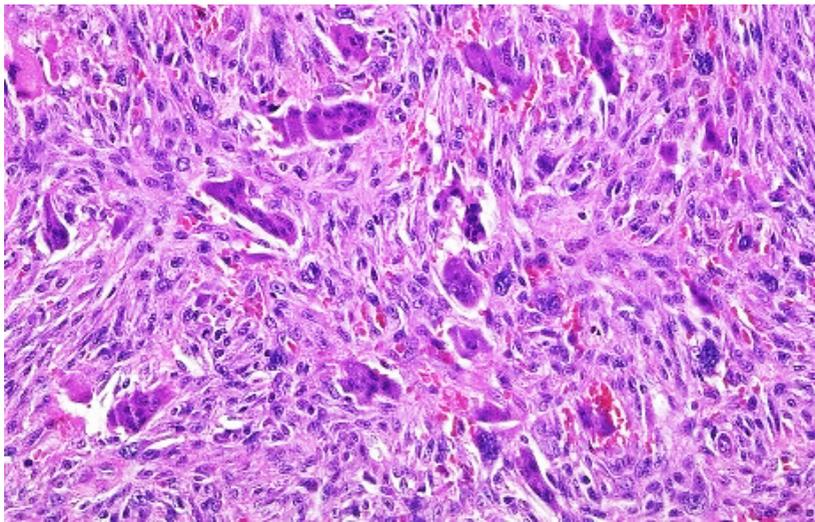


Рис. 16. Многочисленные гигантские клетки, похожие на остеокласты

Келоидная АФК. В АФК изредка могут наблюдаться толстые пучки гиалинизированного коллагена, маскирующие ядерную атипичию и имитирующие келоид или келоидную дерматофиброму (рис. 17).

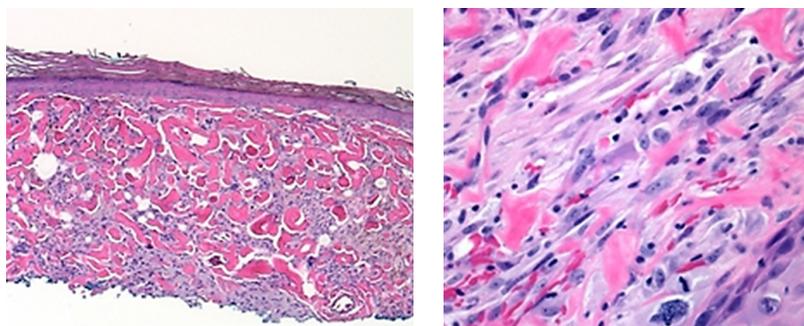


Рис. 17. Толстые пучки гиалинизированного коллагена, маскирующие ядерную атипичию

Зернистоклеточная АФК. В редких случаях АФК состоит из атипичных и плеоморфных опухолевых клеток с обильной зернистой цитоплазмой (рис. 18), положительно окрашивающейся на CD68 и NKI/C3. Этот подтип необходимо отличать от зернистоклеточной опухоли, ненервной зернистоклеточной опухоли и других новообразований с выраженными зернистоклеточными особенностями.

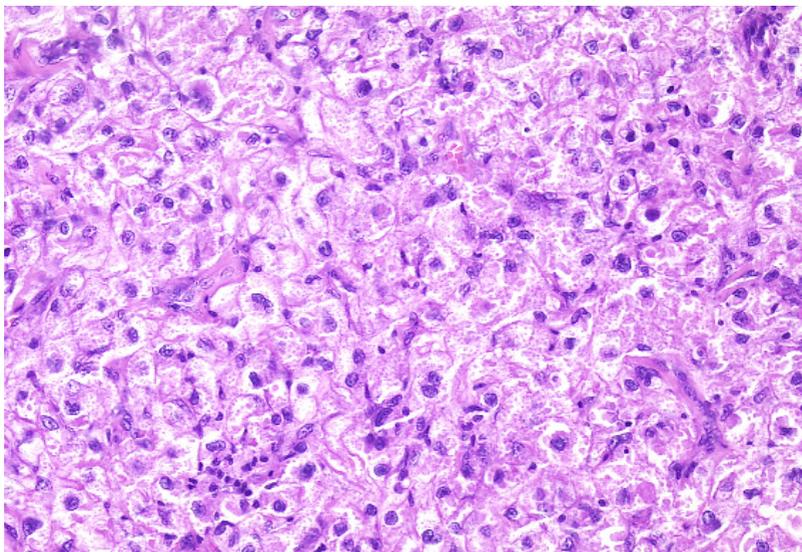


Рис. 18. Опухолевые клетки с обильной зернистой цитоплазмой и увеличенными ядрами

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Не имеет клинического значения.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: обычно плеоморфная (но это вариабельно) морфология, строгое ограничение дермой; иммунонегативность к кератинам, S100 и SOX10.

Желательные: отсутствуют.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

При применении строгих диагностических критериев подавляющее большинство АФК имеют доброкачественное течение после полного хирургического удаления. Местные рецидивы редки, а отдаленные

метастазы — исключение. Случаи с некрозом опухоли, инвазией в подкожную клетчатку и/или лимфоваскулярной инвазией имеют метастатический потенциал и поэтому должны рассматриваться как плеоморфная дермальная саркома.

АНГИОМАТОИДНАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА

Определение

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ) представляет собой редкое новообразование с промежуточным злокачественным потенциалом (изредка метастазирует), в основном возникающее в подкожном слое и характеризующееся различной долей эпителиоидных, овоидных или веретеновидных клеток, имеющих узловую и часто синцитиальный паттерн роста, с геморрагическими псевдососудистыми пространствами и часто с периферической фиброзной псевдокапсулой с выраженным лимфоплазмочитарным ободком.

Кодирование по МКБ-О

8836/1 Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома.

Кодирование по МКБ-11

2F7C и ХН9362 Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани и Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома.

Связанная терминология

Допустимо употребление термина *ангиоматоидная злокачественная фиброзная гистиоцитома*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Опухоли возникают в виде подкожных поражений, чаще всего на конечностях, туловище, голове и шее. Почти две трети случаев обнаруживаются в областях, где в норме находятся лимфатические узлы (например, локтевая ямка, подколенная ямка, подмышечная впадина, паховая область и шея). Эти опухоли все чаще стали выявляться в таких локализациях, как яичники, вульва, легкие, головной мозг, кости, средостение и забрюшинное пространство.

Клинические особенности

Пациенты обычно имеют медленно растущее, поверхностное, безболезненное новообразование в мягких тканях, которое может имитировать гематому или гемангиому. Изредка у пациентов отмечаются лихорадка, анемия, недомогание и потеря веса.

Эпидемиология

АФГ — редкое новообразование мягких тканей, составляющее 0,3 % всех опухолей мягких тканей. Значимой половой предрасположенности нет. Сообщается о широком возрастном диапазоне пациентов, от рождения до девятого десятилетия жизни, с пиком заболеваемости в первые два десятилетия жизни.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Наиболее частой генетической аномалией является транслокация $t(2;22)(q33;q12)$, приводящая к слиянию EWSR1-CREB1 в более чем 90 % случаев. Реже обнаруживается транслокация $t(12;22)(q12;q12)$, приводящая к слиянию EWSR1-ATF1. Сообщалось о нескольких случаях слияния FUS-ATF1. EWSR1-ATF1 чаще ассоциируется с АФГ экстраксаматических мягких тканей. Недавно сообщалось о слиянии генов семейства EWSR1-CREB в подмножестве внутричерепных миксоидных мезенхимальных опухолей, в которых отсутствуют признаки, типичные для АФГ, и поэтому остается неясным, представляют ли они миксоидный подтип АФГ или новую нозологию.

Макроскопический вид

Эти опухоли выглядят как маленькие, плотные, узловые или кистозные образования, с широким диапазоном размеров (0,7–12 см), в среднем — 2 см. На поверхности разреза часто видны многокамерные геморрагические участки, имитирующие гематому, от желтовато-коричневых до белых мясистых участков.

Гистопатология

Опухоли ограниченные, дольчатые (рис. 19) и характеризуются четырьмя ключевыми морфологическими компонентами, обнаруженными в различных пропорциях:

- 1) солидными узлами из клеток от эпителиоидной до веретенообразной формы, с синцитиальным характером роста, умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы и слегка атипичными везикулярными ядрами;
- 2) псевдоангиоматозными пространствами, содержащими кровь и окруженными опухолевыми клетками;
- 3) толстой фиброзной псевдокапсулой с отложением гемосидерина;
- 4) перикапсулярным ободком лимфоцитоплазматических клеток с зародышевыми центрами, имитирующим метастазирование в лимфатические узлы (рис. 20).

Около трети опухолей не имеют кистозно-геморрагических пространств и характеризуются полностью солидным видом. В некоторых случаях отсутствует какой-либо воспалительный компонент. Митотических фигур обычно немного, хотя могут присутствовать атипичные митотические фигуры. В некоторых случаях можно отметить переменное количество плеоморфных клеток.

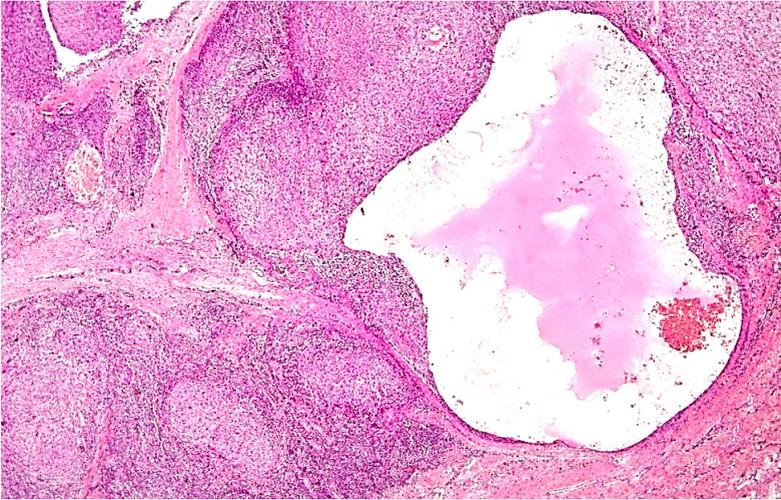


Рис. 19. Дольчатая опухоль, окруженная воспалительной «манжеткой», похожей на ткань лимфатического узла, с кистозными пространствами в центральных отделах

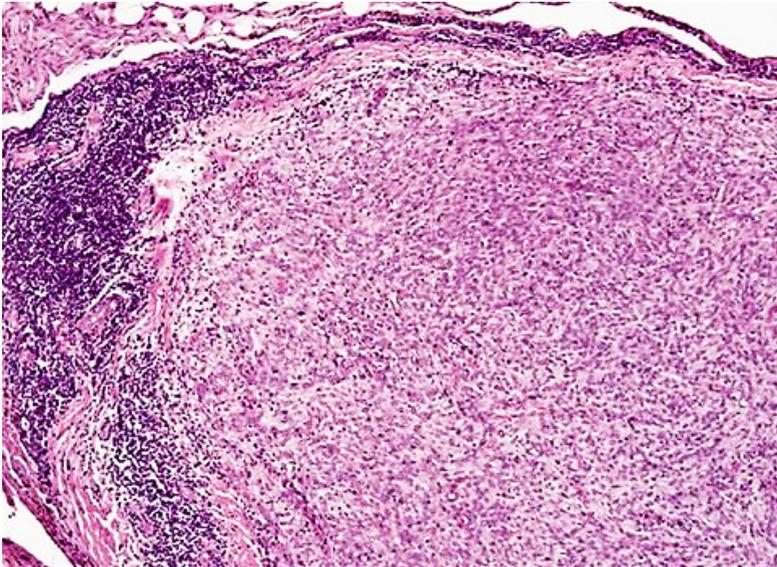


Рис. 20. Четко очерченная опухоль с фиброгистиоцитарной пролиферацией, периферическим ободком лимфоидной ткани, имитирующим лимфатический узел с метастазом

Подтип АФГ характеризуется небольшими голубыми круглыми клетками с гиперхромными ядрами и скудной эозинофильной цитоплазмой, которые могут имитировать недифференцированную круглоклеточную саркому или эпителиоидную саркому. Описаны также миксоидные формы, содержащие очагово компоненты классической АФГ.

Приблизительно 50 % случаев являются иммунореактивными к Desmin, окраска может быть фокальной или диффузной. Однако опухолевые клетки всегда отрицательны к MYOD1 и миогенину. EMA, CD99 и CD68variably иммуноположительны в 50 % случаев (рис. 21).

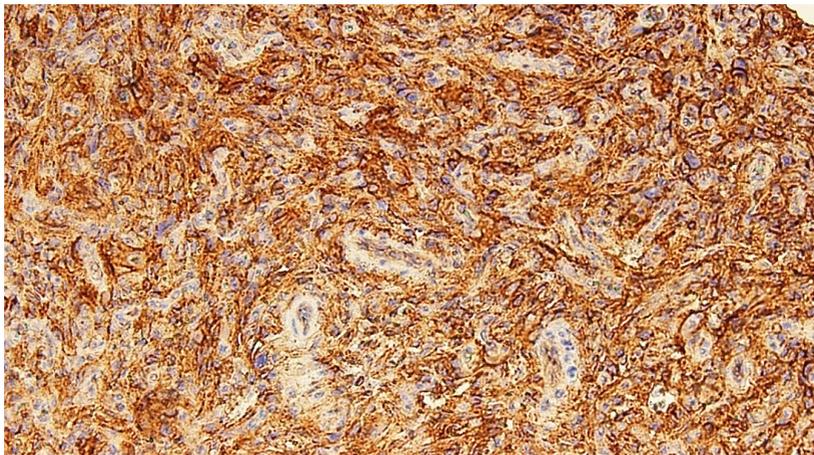


Рис. 21. Иммуногистохимическая реакция с CD99

Цитология

Не имеется отличительных цитоморфологических признаков АФГ. В мазках обнаруживаются клетки от овоидных до веретеновидных с умеренным плеоморфизмом ядер, расположенные рыхлыми скоплениями, содержащие цитоплазму от умеренной до обильной. Они чередуются с элементами крови и различным количеством воспалительных клеток.

Молекулярная диагностика

Для диагностики может быть полезно наличие EWSR1-CREB1 или альтернативных слияний генов.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: клиническая картина в виде небольшого подкожного безболезненного узла; узелки эпителиоидных или овоидных клеток, расположенных синцитиальноподобными пластами; псевдоангиоматозные пространства; периферические ободки из лимфоплазмочитарных клеток, включающие

герминативные центры; вариабельная иммунореактивность с Desmin, CD99 и EMA.

Желательные (в отдельных случаях): молекулярные исследования, подтверждающие перестройку гена EWSR1.

Прогноз

Большинство опухолей имеют медленное течение с местным рецидивом почти в 15 % случаев и метастазированием в менее чем 2–5 % случаев, преимущественно в местнорегионарные лимфатические узлы и редко в легкие, печень и головной мозг. Сообщалось об отдельных случаях смерти от метастазов, хотя в некоторых наблюдениях за пациентами с метастазами сообщается о долгосрочной выживаемости после резекции. Нет клинико-патологических факторов, достоверно коррелирующих с клиническим исходом. Тем не менее в случаях неполного хирургического удаления и при более глубоких и экстрасаркоматических локализациях опухолей отмечена более высокая частота их рецидивов и метастазирования.

ОССИФИЦИРУЮЩАЯ ФИБРОМИКСОИДНАЯ ОПУХОЛЬ

Определение

Оссифицирующая фибромиксоидная опухоль (ОФМО) представляет собой редкое мезенхимальное новообразование неопределенной дифференцировки с тяжами и трабекулами овоидных клеток, погруженных в фибромиксоидный матрикс, часто окруженное полной или неполной периферической оболочкой из пластинчатой кости, с потенциалом местного рецидивирования и метастазирования (особенно при наличии злокачественных признаков).

Кодирование по МКБ-О

8842/0 Оссифицирующая фибромиксоидная опухоль неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2F7C и XH1DA7 Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани и Оссифицирующая фибромиксоидная опухоль.

Связанная терминология

Нет.

Подтип(ы)

Оссифицирующая фибромиксоидная опухоль, злокачественная.

Локализация

Новообразования чаще всего возникают в подкожной клетчатке, но нередко и в скелетных мышцах конечностей. Опухоли могут обнаруживаться во всех частях тела, однако относительно частыми местами локализации являются бедра, голова и шея, а также стенки туловища. Более 40 % случаев возникают на нижних конечностях.

Клинические особенности

Опухоль обычно представляет собой безболезненное, медленно растущее, эластичное плотное образование. Рентгенологически ОФМО чаще выглядит хорошо очерченным дольчатым новообразованием, иногда окруженным частичным периферическим кальцинозом. В некоторых случаях может присутствовать внутриочаговая минерализация.

Эпидемиология

Опухоли встречаются в широком возрастном диапазоне (5–88 лет), средний возраст — около 50 лет; гендерное соотношение мужчины : женщины составляет 1,5 : 1. Злокачественный подтип имеет такие же эпидемиологические особенности, как типичная ОФМО.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

По крайней мере, 85 % ОФМО, включая типичные, атипичные и злокачественные поражения, имеют слияние генов, чаще всего с вовлечением гена PNF1 (примерно в 50 % случаев); наиболее распространенными вариантами являются EP400-PNF1, MEAF6-PNF1, EPC1-PNF1 и PNF1-TFE3. Кроме того, были описаны редкие слияния с участием VCOF1 BCORL1, CREBBP и/или KDM2A, особенно при злокачественном варианте ОФМО. Белки, кодируемые этими генами, разделяют с PNF1 прямое или непосредственное участие в процессах, влияющих на модификацию гистонов. Мало что известно о других генетических изменениях, влияющих на клиническое поведение ОФМО, но исследования FISH показали, что потеря материала хромосомы 22 может быть более распространена в подгруппе злокачественных новообразований.

Макроскопический вид

Макроскопически поражения колеблются от 0,5 до 21 см в наибольшем диаметре, в среднем около 4 см. ОФМО обычно хорошо очерчены, узловые или многоузловые и, как правило, покрыты толстой фиброзной псевдокапсулой с костной оболочкой или без нее (рис. 22). Поверхность разреза опухоли часто с блеском, от белого до коричневого цвета; консистенция твердая или эластичная.



Рис. 22. Четко очерченная оссифицирующая фибромиксоидная опухоль в подкожной клетчатке, беловатая и полупрозрачная на вид

Гистопатология

Микроскопически ОФМО обычно хорошо очерчены, с толстой фиброзной капсулой или псевдокапсулой. Плотные фиброзные перегородки часто проникают в опухоль, создавая многоузловой вид. Во многих случаях присутствует полная или неполная периферическая оболочка из метапластической губчатой или пластинчатой кости. Кость также может присутствовать в фиброзных перегородках. Несмотря на кажущуюся ограниченность при малом увеличении, опухоль может прорастать через капсулу и образовывать экстракапсулярные узелки в прилегающих тканях. Опухоль состоит из долек однородных клеток округлой или веретенообразной формы с обычными округлыми или овоидными ядрами и скудной бледной эозинофильной цитоплазмой (рис. 23, 24). Опухолевые клетки чаще располагаются в виде тяжей, гнезд или пластов, окруженных вариабельно фиброзной или миксоидной стромой (рис. 25). Клеточность колеблется от низкой до умеренной и высокой. Митотическая активность в типичных ОФМО обычно низкая.

Около двух третей ОФМО положительны к S100, хотя иммунореактивность редко бывает диффузной. Экспрессия Desmin наблюдается почти в половине ОФМО (рис. 26).

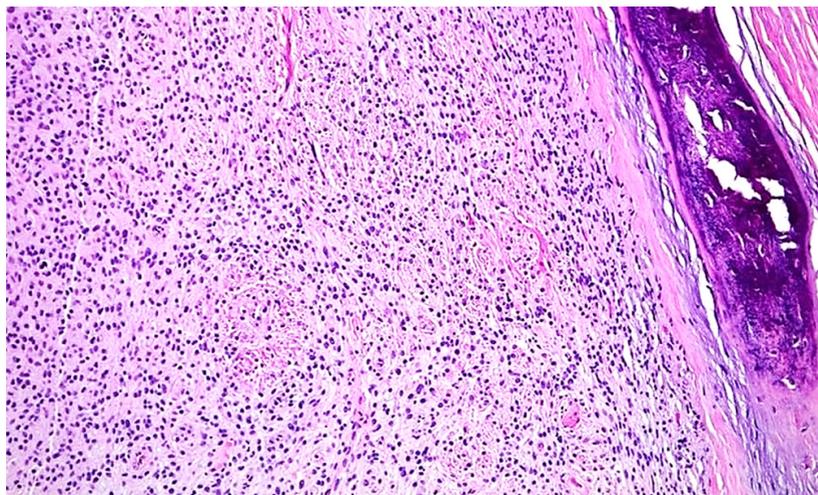


Рис. 23. Однородные округлые или овоидные клетки с ядрами от округлых до овальных, незаметными ядрышками и скудной эозинофильной цитоплазмой с оссификацией капсулы

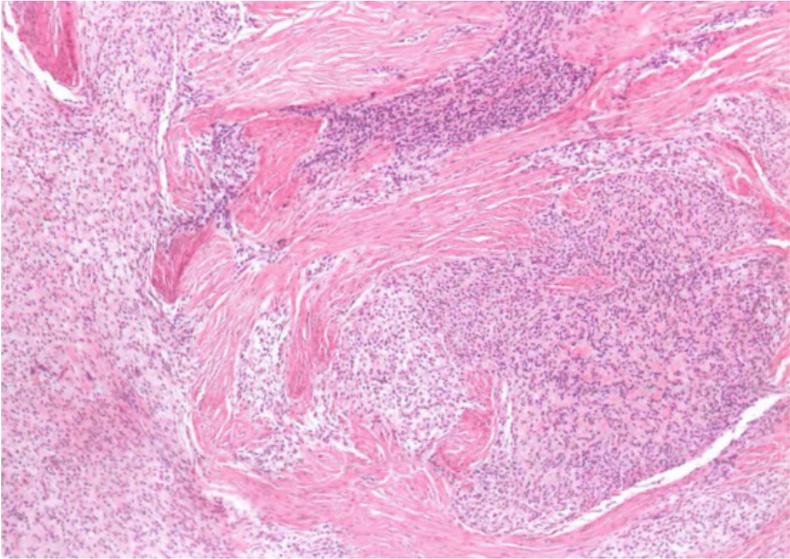


Рис. 24. Многоузловой паттерн оссифицирующей фибромиксоидной опухоли

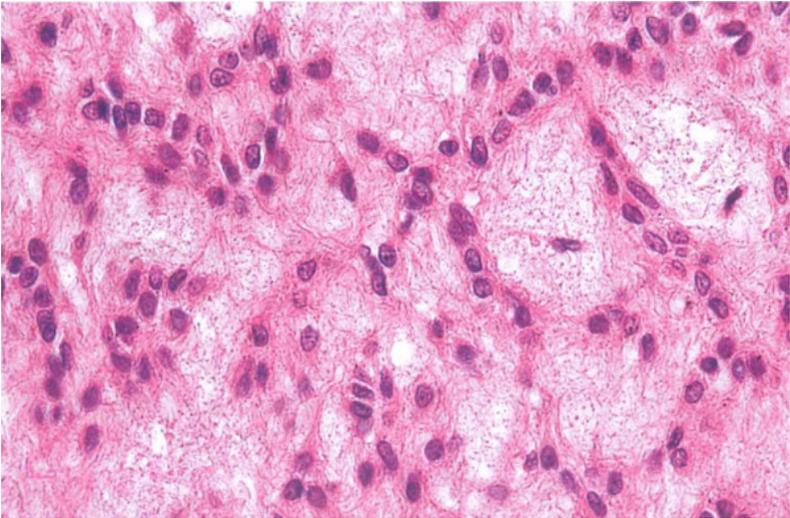


Рис. 25. Характерные архитектурные и цитологические особенности оссифицирующей фибромиксоидной опухоли: трабекулярный и солидный паттерны, структура ядер

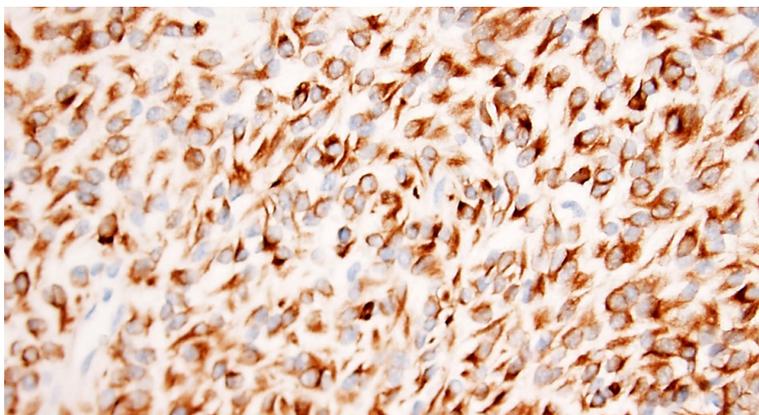


Рис. 26. Выраженная экспрессия Desmin в неопластических клетках

Новообразования могут также экспрессировать MUC4, EMA, кератины и SMA. Экспрессия SMARCB1 (INI1) утрачивается по мозаичному типу примерно в трех четвертях ОФМО. Некоторыми авторами было предложено выделять злокачественный подтип, характеризующийся случаями с высоким ядерным грейдом или высокой клеточностью и более чем 2 митозами на 10 мм² (что соответствует приблизительно 50 полям при большом увеличении, при котором диаметр одного поля равен 0,5 мм, площадь — 0,2 мм²). При клинически злокачественных поражениях также могут быть выявлены костные или остеоидные структуры в узлах опухолевых клеток. ОФМО с гистологическими характеристиками, немного отличающимися от типичных, но не отвечающими критериям злокачественного подтипа, могут быть классифицированы как атипичные.

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Может быть полезной выявление реаранжировки гена PNF1 и/или TFE3.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: дольчатый характер роста с частой оссификацией капсулы; обычно очень «безликая» цитология с однородными ядрами от круглых до овоидных; частые (но не постоянные) положительные результаты иммуногистохимической окраски на S100 и Desmin.

Желательные: реаранжировка гена PNF1 (в отдельных случаях).

Стадирование

Стадия TNM Американского объединенного комитета по раку и Союза по международному контролю рака может быть применена к злокачественному подтипу.

Прогноз

Данные длительного наблюдения показывают, что даже типичная ОФМО имеет непредсказуемый потенциал рецидива и метастазирования. Они часто происходят с задержкой и могут возникнуть через 10–20 лет и более после первичного иссечения. Частота местных рецидивов для типичных ОФМО составляет 0–12 %, атипичных — 0–13 % и злокачественных — 0–60 %. Наиболее распространенными местами метастазирования являются легкие и мягкие ткани. Частота метастазирования для типичных, атипичных и злокачественных ОФМО составляет 0–4, 0–6 и 20–60 % соответственно.

МИОЭПИТЕЛИОМА, МИОЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА И СМЕШАННАЯ ОПУХОЛЬ

Определение

Миоэпителиома, миоэпителиальная карцинома и смешанная опухоль представляют собой миоэпителиальные опухоли мягких тканей — группу необычных новообразований, которые имеют общие морфологические, иммунофенотипические и генетические особенности со своими аналогами в слюнных железах и коже. Доброкачественные миоэпителиальные опухоли мягких тканей включают миоэпителиому и смешанную опухоль. Злокачественные миоэпителиальные опухоли мягких тканей обозначаются как миоэпителиальные карциномы.

Кодирование по МКБ-О

8982/0 Миоэпителиома неспецифицированная (БДУ)

8982/3 Миоэпителиальная карцинома

8940/0 Смешанная опухоль неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2F7C и ХН3СQ8 Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани и Миоэпителиома.

Связанная терминология

*Не рекомендуется употребление термина *парахордома*.*

Подтип(ы)

Миоэпителиальная карцинома; смешанная опухоль, злокачественная, неспецифицированная (БДУ).

Локализация

Большинство миоэпителиальных опухолей мягких тканей (75 %) возникают на конечностях и в области поясов конечностей (чаще нижних, чем верхних), другие образуются на туловище и реже на голове и шее. Изредка опухоли возникают в костях или внутренних органах. Опухоли также могут появляться первично в коже.

Клинические особенности

У большинства пациентов наблюдается пальпируемое образование, обычно безболезненное. Опухоли возникают в подкожной клетчатке несколько чаще, чем в глубоких мягких тканях.

Эпидемиология

Миоэпителиальные опухоли мягких тканей имеют одинаковое распределение между полами и широкий возрастной диапазон, с пиком заболеваемости у взрослых пациентов молодого и среднего возраста (средний возраст 40 лет). Около 20 % опухолей, большинство из которых представляют собой миоэпителиальные карциномы, возникают у детей.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Перестройки гена EWSR1 распространены в миоэпителиальных опухолях мягких тканей (а также кожи и костей). Крупнейшее исследование на сегодня сообщило о реаранжировках гена EWSR1 в половине таких протестируемых поражений мягких тканей, при этом общие партнеры слияния POU5F1 и PBX1 были идентифицированы в 16 % случаев каждый. Редкие партнеры по слиянию включают ZNF444, KLF17, ATF1 и PBX3, а в отдельных случаях обнаруживаются альтернативные реаранжировки генов FUS с аналогичными генами-партнерами. Эти исследования предполагают некоторую связь между генотипом и фенотипом. Большинство EWSR1-POU5F1-позитивных опухолей локализуются в глубоких мягких тканях конечностей у молодых пациентов и состоят из гнезд эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой; подгруппа EWSFH-PBX1-позитивных опухолей имеет обманчиво неспецифический и склеротический вид. Подгруппа миоэпителиальных карцином характеризуется гомозиготными делециями SMARCB1. Смешанные опухоли с дифференцировкой протоков имеют реаранжировку гена PLAG1 (иногда с LIFR в качестве партнера по слиянию). Наличие перестроек PLAG1 в плеоморфной аденоме слюнных желез и EWSF11 в миоэпителиальной карциноме подчеркивает, что миоэпителиальные новообразования мягких тканей генетически связаны с их аналогами в слюнных железах.

Макроскопический вид

Большинство доброкачественных миоэпителиальных опухолей хорошо очерчены и узловаты, тогда как злокачественные опухоли обычно имеют инфильтративные края. Поверхность разреза варьируется от желеобразной и блестящей до твердой или мясистой. Диапазон размеров опухоли широкий (до 20 см в наибольшем измерении), средний размер — 4–6 см.

Гистопатология

В миоэпителиальных опухолях наблюдается широкий морфологический спектр архитектурной и цитологической гетерогенности, как и у их аналогов

в слюнных железах и коже. Многие характеризуются преимущественно ретикулярным или трабекулярным характером роста с заметной миксоидной стромой; обычно наблюдаются и иногда преобладают области более гнездового или солидного роста и гиалинизированной стромы. Опухолевые клетки варьируют от веретенообразных до эпителиоидных с монотрофными ядрами и эозинофильной или прозрачной цитоплазмой (рис. 27). Исследования подтверждают некоторые ассоциации между генотипом и фенотипом. Одни опухоли имеют крупные эпителиоидные клетки с заметной цитоплазматической вакуолизацией (в прошлом классифицировались как паракордомы), в то время как другие могут иметь преимущественно веретеновидную морфологию, включая кожно-синцитиальный подтип. Могут быть выражены плазмацитоидные клетки с гиалиновыми цитоплазматическими включениями. Костная или хрящевая дифференцировка наблюдается в 10–15 % случаев, реже встречается плоскоклеточная или адипоцитарная метаплазия. Смешанные опухоли имеют протоковый компонент и составляют примерно 10 % всех миоэпителиальных поражений (рис. 28).

Миоэпителиальные карциномы определяются как имеющие ядерную атипию с легко различимыми ядрышками, часто вместе с высоким числом митозов и некрозами (рис. 29). Некоторые такие опухоли (особенно у детей) могут иметь недифференцированную круглоклеточную морфологию.

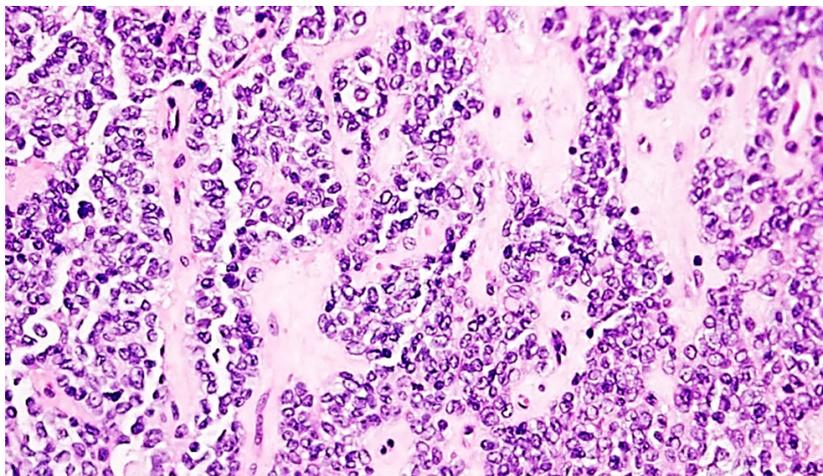


Рис. 27. Проплиферация монотрофных мелких округлых клеток в гиалинизированной строме

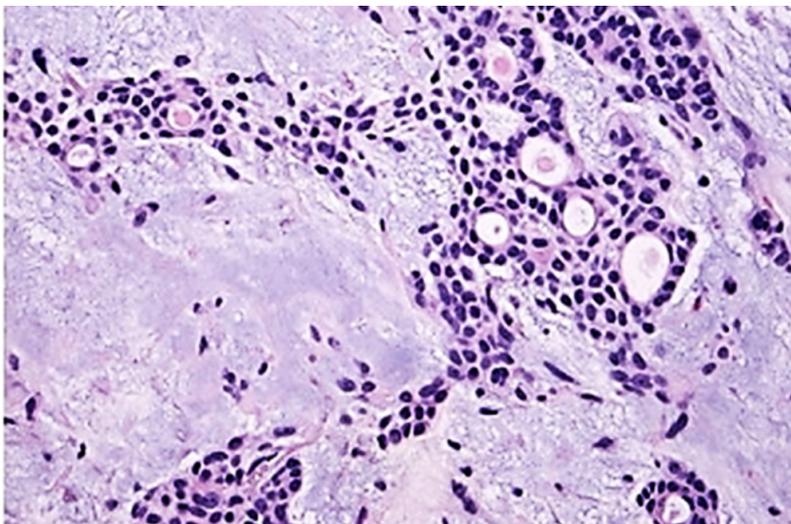


Рис. 28. Протоковая дифференцировка

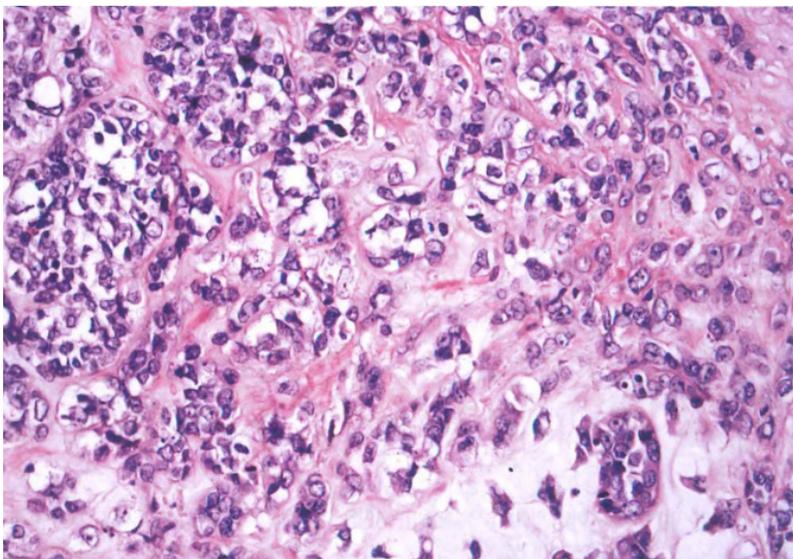


Рис. 29. Миоэпителиальная карцинома (заметная цитологическая атипия, полиморфизм ядер, во многих из них определяются ядрышки)

Иммуногистохимия (рис. 30) необходима для подтверждения миоэпителиальной дифференцировки, хотя экспрессия миоэпителиальных маркеров часто варьируема. Более 90 % опухолей экспрессируют кератины широкого спектра и S100. Другими часто положительными маркерами являются EMA (70 %), GFAP (50 %), SOX10 (80 %, меньше в карциномах); p63 является положительным в части опухолей. Миогенные маркеры более вариабельны: наиболее часто экспрессируется кальпонин (90 %), за ним следует SMA (60 %) и Desmin (0–20 %). PLAG1 является положительным в смешанных опухолях, что коррелирует с перестройкой гена PLAG1. В части миоэпителиальных карцином наблюдается потеря экспрессии SMARCB1 (INI1).

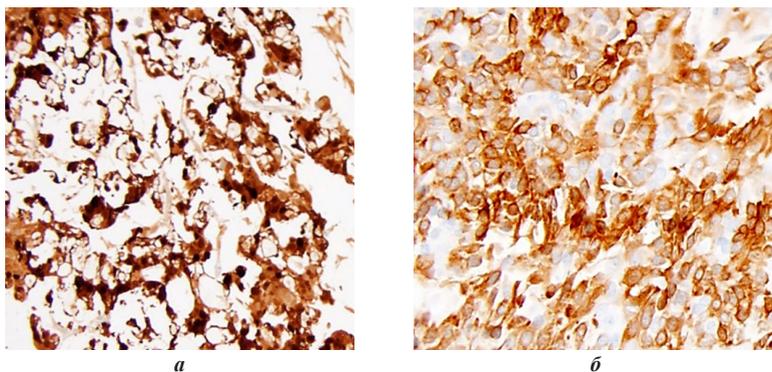


Рис. 30. Сильная экспрессия миоэпителиальных и миогенных маркеров в неопластических клетках:
а — S100; б — кальпонин

Цитология

Мазки аспирата миоэпителиальных опухолей мягких тканей, сходные с мазками из слюнных желез, показывают вариабельно веретенообразные, эпителиоидные и плазмацитоидные клетки, погруженные в фибриллярные миксоидные стромальные фрагменты. Иногда можно увидеть рабдоидную морфологию, а в миоэпителиальных карциномах — заметную цитологическую атипию.

Молекулярная диагностика

Могут быть обнаружены перестройки EWSR1, FUS или PLAG1 (в смешанных опухолях). Одного FISH-анализа EWSR1 может быть недостаточно для того, чтобы отличить миоэпителиальные новообразования от других опухолей со слияниями EWSR1.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: трабекулярный, ретикулярный, гнездовый и/или солидный рост вариабельно веретеновидных или эпителиоидных клеток с частой

миксоидной или гиалинизированной стромой; смешанные опухоли, кроме того, характеризуются протоковой дифференцировкой; миоэпителиальные карциномы имеют повышенную цитологическую атипию и митотическую активность; положительный результат окраски на ЕМА/кератин и S100, SOX10 или GFAP.

Желательные (в отдельных случаях): может быть полезно определение перестроек EWSR1.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Большинство миоэпителиальных опухолей мягких тканей имеют доброкачественное или вялотекущее течение. Единственным надежным критерием злокачественности является наличие умеренной или тяжелой ядерной атипии с различными ядрышками. Гистологически доброкачественные опухоли имеют 20%-ный риск рецидива, но они редко метастазируют, тогда как миоэпителиальные карциномы рецидивируют и метастазируют в 40–50 % случаев. Наиболее частные места метастазирования — легкие, лимфатические узлы, кости и мягкие ткани.

ПЛЕОМОРФНАЯ ГИАЛИНИЗИРУЮЩАЯ АНГИЭКТАТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Определение

Плеоморфная гиалинизирующая ангиоэктатическая опухоль (ПГАО) мягких тканей представляет собой очень редкое, локально рецидивирующее, нематастазирующее новообразование, характеризующееся эктазированными, заполненными фибрином кровеносными сосудами, окруженными клеточной пролиферацией плеоморфных, нагруженных гемосидерином клеток с очень небольшим числом митотических фигур.

Кодирование по МКБ-О

8802/1 Плеоморфная гиалинизирующая ангиоэктатическая опухоль.

Кодирование по МКБ-11

2F7C и XH2193 Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани и Плеоморфная гиалинизирующая ангиоэктатическая опухоль.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов *гемосидеритическая фибролипоматозная опухоль*; *ранняя плеоморфная гиалинизирующая ангиоэктатическая опухоль*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

ПГАО чаще всего возникает в подкожной клетчатке нижних конечностей, в основном в области лодыжки/стопы, и редко является глубоко расположенным образованием мягких тканей в таких местах, как промежность, ягодицы и рука.

Клинические особенности

ПГАО чаще всего представляет собой длительно существующее подкожное образование. Многие случаи клинически имитируют сосудистую опухоль, такую как гемангиома или саркома Капоши.

Эпидемиология

Возраст пациентов варьирует от 10 до 79 лет (в среднем 51 год). Несколько чаще встречается у женщин.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Периферические зоны многих ПГАО имеют строение гемосидеротической фибролипоматозной опухоли (ГФЛО), а очаги, напоминающие ПГАО, часто присутствуют при ГФЛО, что свидетельствует о том, что ПГАО и ГФЛО представляют собой разные проявления одной нозологии. Эта концепция также подтверждается генетическими данными с перестройками TGFBR3 и/или OGA (MGEA5), обнаруженными в существенных подмножествах как ПГАО, так и ГФЛО. Сообщалось об опухолях, демонстрирующих гистологическое совпадение между миксовоспалительной фибробластной саркомой и ГФЛО, что также указывает на связь между этими двумя типами опухолей, но это остается не до конца понятным и противоречивым.

Макроскопический вид

Макроскопически большинство ПГАО выглядят дольчатыми, цвет поверхности разреза варьирует от беловато-коричневого до темно-бордового. Могут быть видны кистозные или миксоидные участки. Большинство опухолей имеют размер 5–10 см.

Гистопатология

На малом увеличении ПГАО наиболее примечательна скоплениями тонкостенных эктазированных кровеносных сосудов разного размера, разбросанных по всему очагу поражения (рис. 31). Эти эктагические сосуды окружены толстым ободком аморфного эозинофильного материала, часто с сопутствующим фиброзом. Могут присутствовать организующиеся тромбы с папиллярной эндотелиальной гиперплазией. Опухолевые клетки располагаются пластами или пучками и имеют эпителиоидную или веретеновидную морфологию, внутрицитоплазматический гемосидеринный пигмент и плеоморфные ядра с ядерными псевдовключениями (рис. 32). Несмотря на полиморфизм, митотическая активность очень низкая. Часто присутствует смешанный воспалительный инфильтрат, иногда наблюдаются псаммоматозные кальцификации. На периферии ПГАО может наблюдаться переменная миксоидная пролиферация нагруженных гемосидерином цитологически

«безликих» веретеновидных клеток с редкими ядерными псевдвключениями, инфильтративно растущих сквозь жировую ткань — изменения, идентичные наблюдаемым при ГФЛО (ранняя ПГАО). Чрезвычайно редкие ПГАО, имеющие смешанную ГФЛО-подобную и классическую морфологию, обнаружили морфологическую прогрессию в митотически активную плеоморфную миксоидную саркому (подобную миксофибросаркоме). Иммуногистохимически ПГАО экспрессирует CD34.

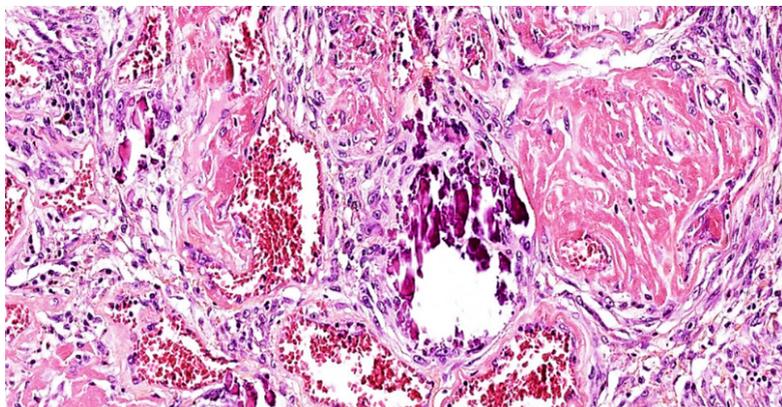


Рис. 31. Скопление тонкостенных эктазированных кровеносных сосудов разного размера, выстланных фибриноподобным гиалиновым материалом, связанное с веретенообразными клетками с варибельным ядерным плеоморфизмом

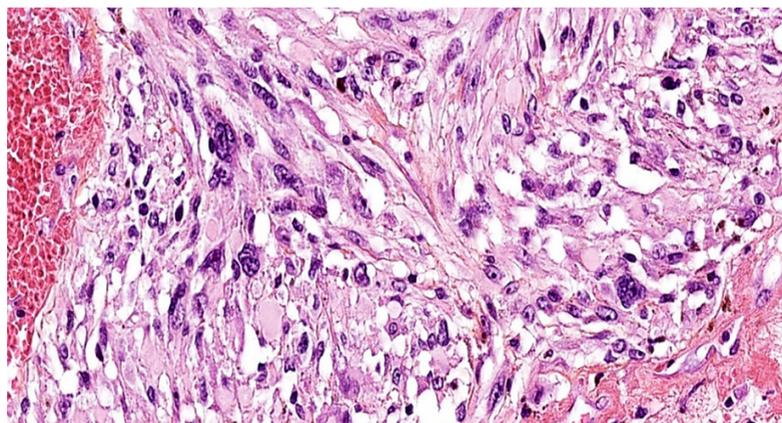


Рис. 32. Плеоморфные клетки с обильной цитоплазмой и крупными ядрами неправильной формы с ядрышками

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Некоторые ПГАО с периферическим компонентом ГФЛО обнаруживают перестройки с участием TGFBR3 и/или OGA (MGEA5). Было показано, что один случай ПГАО, прогрессирующий в миксоидную саркому, имел перестройки TGFBR3 и OGA (MGEA5). ПГАО-подобные плеоморфные саркомы обычно не имеют этих молекулярно-генетических изменений.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: скопления эктатических сосудов, окруженных плеоморфными клетками, нагруженными гемосидерином, с ядерными псевдовключениями; митотическая активность очень низкая или отсутствует; часто наблюдается периферический компонент ГФЛО.

Желательные: реаранжировки TGFBR3 и/или OGA (MGEA5) (в отдельных случаях).

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Примерно 50 % резецированных ПГАО рецидивируют локально. Такие локальные рецидивы обычно излечиваются путем повторного иссечения. Течение чрезвычайно редких ПГАО, имеющих морфологическое прогрессирование в миксоидную саркому, четко не прослежено.

ГЕМОСИДЕРОТИЧЕСКАЯ ФИБРОЛИПОМАТОЗНАЯ ОПУХОЛЬ

Определение

ГФЛО представляет собой неинкапсулированное, локально агрессивное новообразование, состоящее из адипоцитов, нагруженных гемосидерином веретенообразных клеток и макрофагов.

Кодирование по МКБ-О

8811/1 Гемосидеротическая фибролипوماتозная опухоль.

Кодирование по МКБ-11

2F7C и ХН9526 Новообразования неопределенного характера соединительной или других мягких тканей и Гемосидеротическая фибролипوماتозная опухоль.

Связанная терминология

Допустимо употребление термина *гемосидеротическое фиброгистиоцитарное липоматозное поражение*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Наиболее часто встречается на стопе, особенно ее тыльной поверхности, и области вокруг лодыжки, далее по частоте встречаемости следуют рука, икра, бедро, щека.

Клинические особенности

ГФЛО представляет собой медленно растущее, иногда болезненное подкожное (реже более глубокое) мягкотканное образование. МРТ определяет инфильтративное жировое образование с отложением гемосидерина.

Эпидемиология

ГФЛО чаще наблюдается у женщин, обладает широким возрастным диапазоном, включая детей, но наиболее часто встречается на пятом и шестом десятилетиях жизни.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Цитогенетический анализ показал околодиплоидные кариотипы со сбалансированным или несбалансированным $t(1;10)(p22-p31;q24-q25)$, потерей материала от 3p и амплификацией 3p11-p12. При этом $t(1;10)$ не приводит к слиянию транскрипта, но всегда нацеливается на *TGFBR3* в 1p22, демонстрирует точки разрыва в или около *OGA* (ранее *MGEA5*) в 10q24 и приводит к усилению транскрипции соседних *FGF8* и *NPM3*. В 85 % ГФЛО было обнаружено $t(1;10)$. Ампликон в 3p содержит *VGLL3* и *CHMP2B*, экспрессия которых повышена. Подобные кариотипы, реаранжировка *TGFBR3* и *OGA* и амплификация *VGLL3* также наблюдались при миксовоспалительной фибробластической саркоме и ПГАО мягких тканей, что предполагает патогенетическую связь между этими состояниями. Слияния *BRAF* присутствуют в некоторых миксовоспалительных фибробластических саркомах, но они не были обнаружены в ГФЛО.

Макроскопический вид

Размер опухоли в среднем составляет 7,7 см, но может достигать 19 см. ГФЛО плохо очерчена, темного желтовато-коричневого цвета, рыхлая, с редкими кровоизлияниями.

Гистопатология

ГФЛО состоит из долек зрелого жира, смешанных в различных пропорциях с пучками фибробластических веретенообразных клеток, содержащих гемосидерин, с нагруженными гемосидерином макрофагами и гигантскими остеокластоподобными клетками (рис. 33). Местами веретенообразные клетки в меньшем количестве распределены более свободно и часто расположены между отдельными адипоцитами и вокруг сосудов. Иногда встречаются более крупные клетки с атипичными ядрами.

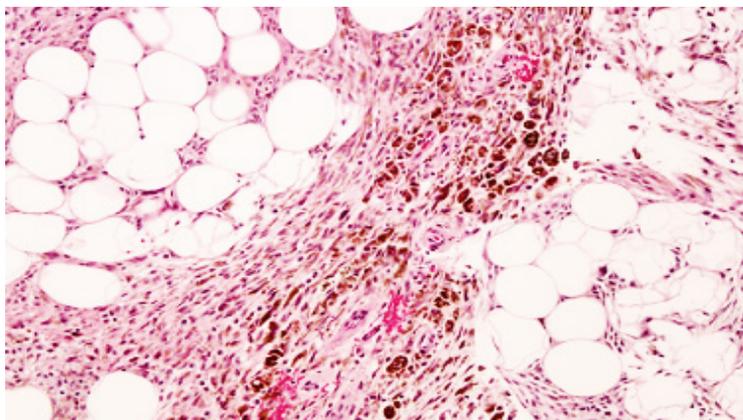


Рис. 33. Зрелые адипоцитарные клетки, смешанные с пучками гемосидеринсодержащих фибробластических веретенообразных клеток и нагруженными гемосидерином макрофагами

Митотическая активность низкая, некрозы отсутствуют (рис. 34). Иногда присутствуют ядерные псевдовключения и крупные, эктазированные, частично тромбированные сосуды с периваскулярной гиалинизацией, что приводит к морфологическому сходству с ПГАО. Участки, напоминающие ГФЛО, могут наблюдаться по краям ПГАО. Редкие случаи ГФЛО могут непредсказуемо рецидивировать в виде миксоидной саркомы с гистологическими признаками гибридной ГФЛО-миксовоспалительной фибробластической саркомы.

Веретенообразные клетки ГФЛО обычно положительны к CD34 (рис. 35) и кальпонину.

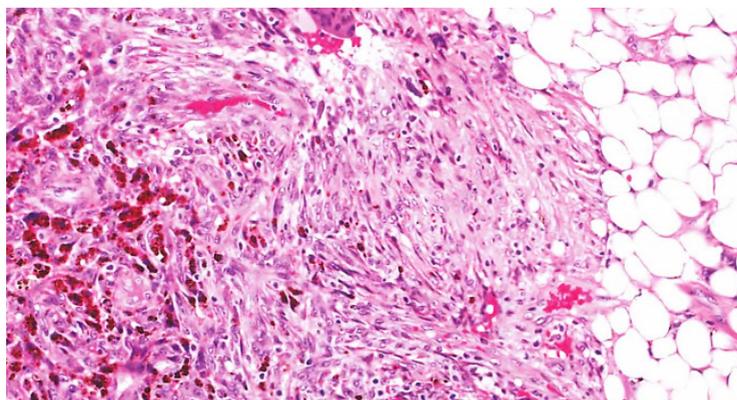


Рис. 34. Гемосидеринсодержащие макрофаги и веретенообразные клетки. Митотическая активность низкая, без некрозов

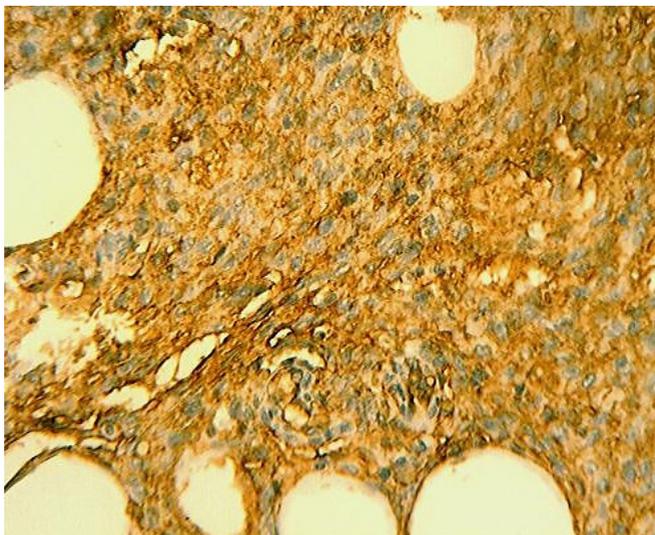


Рис. 35. Выраженная экспрессия CD34 в веретенообразных клетках

Цитология

В аспиратах обычно обнаруживается вариабельная клеточная смесь из зрелой жировой ткани и «безликих» веретеновидных клеток, подгруппа которых содержит гемосидерин вместе с макрофагами, нагруженными гемосидерином.

Молекулярная диагностика

Определение перестройки $t(1;10)(p22;q24)$ или OGA и TGFBF13 могут быть полезными.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: зрелая жировая ткань с примесью «безликих», загруженных гемосидерином веретеновидных клеток и макрофагов.

Желательные: определение перестройки $t(1;10)(p22;q24)$, OGA и/или TGFBF13 (в отдельных случаях).

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Частота местных рецидивов составляет 30–50 %, особенно при неполном иссечении опухоли. Частота рецидивов может быть снижена путем полной хирургической резекции. О метастазах в чистом виде ГФЛО не сообщалось, но редкие опухоли с трансформацией в саркому могут привести к отдаленным метастазам.

ФОСФАТУРИЧЕСКАЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ

Определение

Фосфатурические мезенхимальные опухоли (ФМО) представляют собой морфологически отличительные новообразования, вызывающие опухоль-индуцированную остеомалацию (ОИО) у большинства пораженных пациентов, обычно за счет продукции FGF23.

Кодирование по МКБ-О

8990/0 Фосфатурическая мезенхимальная опухоль неспецифицированная (БДУ)

8990/3 Фосфатурическая мезенхимальная опухоль, злокачественная.

Кодирование по МКБ-11

2F7C и ХН9Т96 Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани и Фосфатурическая мезенхимальная опухоль, доброкачественная

2F7C и ХН3В27 Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани и Фосфатурическая мезенхимальная опухоль, злокачественная.

Связанная терминология

Допустимо употребление термина *ФМО, смешанный соединительнотканый тип*.

Подтип(ы)

ФМО, злокачественная.

Локализация

ФМО могут затрагивать практически любую соматическую локализацию в мягких тканях, чрезвычайно редко располагаются в забрюшинном пространстве, внутренних органах и средостении. В существенной части случаев поражаются кости.

Клинические особенности

Большинство ФМО представляют собой небольшие скрытые поражения, которые могут потребовать очень тщательного клинического обследования и радионуклидного сканирования (предпочтительно ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE) для определения локализации. Обычно в анамнезе присутствует длительная остеомалация. ФМО ответственны за подавляющее большинство ранее зарегистрированных случаев ОИО, ассоциированных с мезенхимальными опухолями, которые часто регистрировались под другими диагнозами. Тяжелая гипофосфатемия и повышенный уровень FGF23 в сыворотке могут наблюдаться у пациентов с ОИО. Так называемые нефосфатурические ФМО в большинстве случаев представляют собой небольшие поверхностные ФМО, выявленные до начала развития ОИО.

Эпидемиология

ФМО встречаются крайне редко, вероятно, составляя менее 0,01 % всех опухолей мягких тканей. Чаще всего они поражают взрослых людей среднего возраста любого пола (с примерно равным распределением по полу), но также могут возникать у детей и пожилых пациентов.

Этиология

Этиология ФМО неизвестна. В уникальном случае хромосомная перестройка зародышевой линии, вызывающая усиление регуляции α -Klotho, возможно, предрасполагала пациента к последующему развитию множественных ФМО.

Патогенез

Почти половина всех ФМО содержит либо FN1-FGFR1, либо, реже, слияние FN1-FGF1. Экспрессия FGFR1 распространена в ФМО независимо от статуса слияния. Эти данные свидетельствуют о том, что активированные рецепторные тирозинкиназные сигнальные пути FGFR1 могут управлять онкогенезом ФМО и активировать FGF23. Избыточная продукция FGF23, фосфатурического гормона, который ингибирует обратный захват фосфатов в проксимальных канальцах почек, в большинстве случаев является причиной ОИО. Низкий уровень экспрессии FGF23 иногда может быть идентифицирован также и в других опухолях (не ФМО), включая отдельные случаи фиброзной дисплазии, аневризматической костной кисты и хондромиксоидной фибромы кости. Редкие случаи ФМО с ОИО являются FGF23-отрицательными, что предположительно отражает продукцию других фосфатурических гормонов.

Макроскопический вид

Большинство ФМО представляют собой неспецифические образования мягких тканей или костей, часто с компонентом жира. Некоторые из них могут быть сильно кальцинированы.

Гистопатология

ФМО обычно состоят из «безликих» веретеновидных или звездчатых клеток, которые производят необычный матрикс от гиалинизированного до мутного вида (рис. 36). Обычно имеется очень хорошо развитая капиллярная сеть, а в некоторых случаях также обнаруживаются более крупные сосуды, с формированием перичитомоподобного паттерна или в виде паттерна, напоминающего кавернозную гемангиому. Матрикс ФМО обычно кальцифицируется необычным «шероховатым» или хлопьевидным образом (рис. 37), иногда образуя цветкоподобные сланцево-серые кристаллы, а в некоторых случаях он может содержать очаги, очень напоминающие примитивный хрящ или остеоид (рис. 38). Могут присутствовать остеокласты, фиброгистиоцитарные веретенообразные клетки, зрелая жировая ткань, микрокистозные изменения и периферическая оболочка из губчатой костной ткани. Митотическая активность и некрозы обычно отсутствуют. В челюстях описаны ФМО с примесью эпителиальных (одонтогенных) элементов. Неясно, являются ли эти

эпителиальные элементы неопластическими или захваченными/индуцированными соседними ФМО. Злокачественная ФМО чаще всего развивается в поражениях, которые рецидивируют локально, часто более одного раза, а затем проявляют очевидные признаки злокачественности, включая высокую ядерную атипию, выраженный плеоморфизм, высокую клеточность, некрозы и повышенную митотическую активность, напоминающие недифференцированную плеоморфную саркому или фибросаркому (рис. 39). По данным иммуногистохимии, большинство ФМО экспрессируют CD56, ERG, FGFR1, SATB2 и/или SSTR2A. Экспрессия белка FGF23 была задокументирована в некоторых случаях ФМО, хотя имеющиеся в продаже антитела к FGF23 имеют сомнительную специфичность и не являются широко доступными.

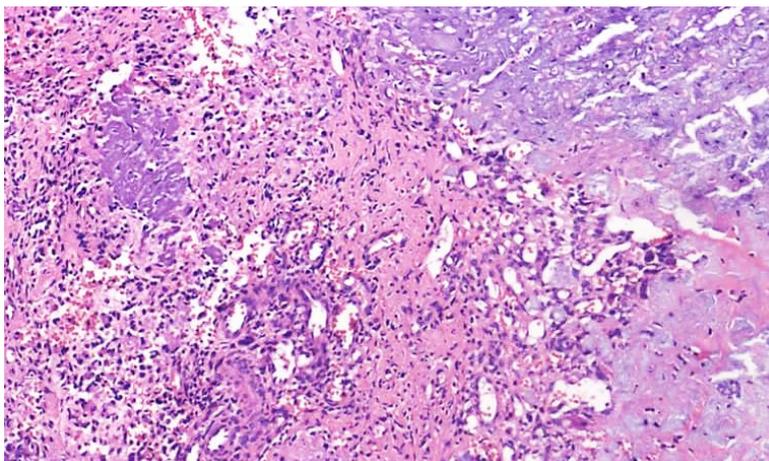


Рис. 36. Веретеновидные и звездчатые клетки с богатой сосудистой сетью и гипоцеллюлярные участки в основном базофильного матрикса

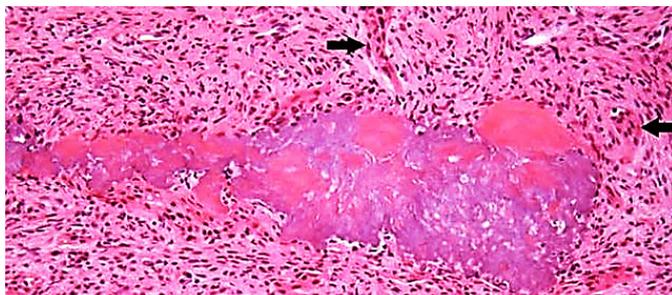


Рис. 37. Проплиферация веретенообразных клеток, кальцификации «шероховатого» типа и гигантские клетки, подобные остеокластам (стрелки)

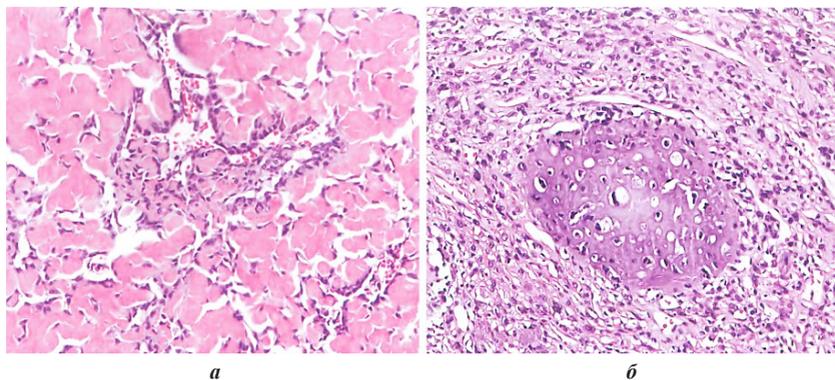


Рис. 38. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль:
а — остеодные участки, напоминающие остеобластоу; *б* — хондронный матрикс с ядерной атипией клеток, похожий на хондросаркому

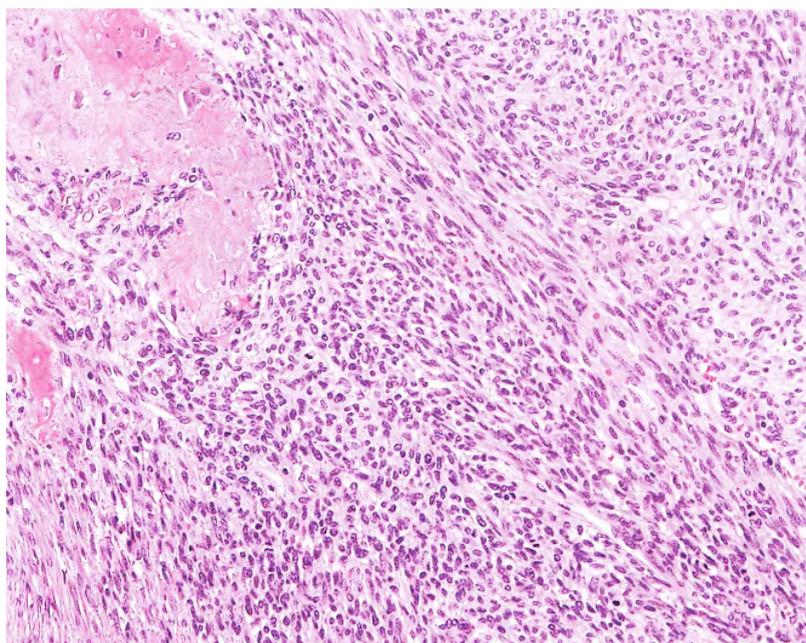


Рис. 39. Злокачественная фосфатурическая мезенхимальная опухоль с фибросаркомоподобным паттерном

Цитология

В отдельных сообщениях об этих опухолях отмечены неспецифичные веретенообразные клетки с мелкозернистым хроматином, нечеткими ядрышками и скудной нежной цитоплазмой; также могут быть обнаружены рассеянные остеокласты, связанные со стромальным матриксом.

Молекулярная диагностика

Обнаружение слияния FN1-FGFR1 или FN1-FGF1 является подтверждающим, но не обязательным для рутинной диагностики ФМО.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: обычно «безлика» веретенклеточная опухоль с отложением матрикса, хлопьевидным кальцинозом и/или богатой сосудистой сетью; клинические признаки гипофосфатемии и/или остеомалации, устраненные после полного удаления опухоли.

Желательные: гиперпродукция FGF23 в сыворотке или в неопластической ткани (в отдельных случаях).

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Подавляющее большинство ФМО гистологически и клинически доброкачественные, полное иссечение приводит к выраженному уменьшению потери фосфатов и остеомалации. Злокачественные опухоли могут метастазировать и привести к летальному исходу.

НОВООБРАЗОВАНИЕ ИЗ ВЕРЕТЕНООБРАЗНЫХ КЛЕТОК С РЕАРАНЖИРОВКОЙ NTRK

Определение

Новообразования из веретеновидных клеток с реаранжировкой NTRK (за исключением детских фибросарком) представляют собой новую группу редких опухолей мягких тканей, выделенных молекулярно-генетическими методами, охватывающих широкий спектр морфологий и гистологических грейдов (степеней злокачественности) и демонстрирующих частую коэкспрессию S100 и CD34 при использовании иммуногистохимии. Опухоли чаще всего имеют мономорфный фенотип веретенообразных клеток, переменную гиалинизацию стромы и инфильтративный рост. Эта предварительная категория включает недавно описанные липофиброматозоподобные невральные опухоли и опухоли, очень похожие на опухоли оболочки периферического нерва.

Кодирование по МКБ-О

Нет.

Кодирование по МКБ-11

Нет.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов: *липофиброматозоподобная невральная опухоль*; *NTRK-положительная опухоль*, *напоминающая опухоль оболочки периферического нерва*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Данные новообразования — это чаще всего поверхностные или глубокие опухоли на конечностях или туловище.

Клинические особенности

Большинство опухолей представляют собой пальпируемое безболезненное образование.

Эпидемиология

Наиболее часто опухоли возникают в первые два десятилетия жизни, при этом липофиброматозоподобные невральные опухоли встречаются преимущественно у детей (средний возраст 13,5 лет). Более половины опухолей с реаранжировкой NTRK, напоминающих опухоли оболочки периферического нерва, встречаются в детской возрастной группе; остальные случаи имели широкий возрастной диапазон при постановке диагноза.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Большинство опухолей содержат слияния NTRK1 с множеством партнеров, в основном в результате внутриврохромосомных интерстициальных делеций (LMNA) или инверсий (TPR, TPM3). Также сообщалось о редких случаях слияния NTF1K2 и NTRK3. Слияния NTRK приводят к активации онкогенного пути через химерные белки, которые содержат киназные домены тропомиозиновых рецепторов TRK-A, TRK-B и TRK-C. Также было показано, что опухоли со сходной морфологией, напоминающие опухоли оболочки периферического нерва, содержат альтернативные слияния RAF1 и BRAF. Ни одна из этих опухолей не была связана с нейрофиброматозом I типа.

Макроскопический вид

Макроскопический вид NTRK-реаранжированных веретеночлеточных новообразований еще не определен окончательно.

Гистопатология

Новообразования из веретенообразных клеток с реаранжировкой NTRK, по-видимому, формируют морфологический спектр. На одном конце этого спектра находится так называемая липофиброматозоподобная невральная опухоль, которая определяется беспорядочно расположенными мономорфными

веретеновидными клетками с сужающимися ядрами и нечеткой цитоплазмой. Она имеет высоко инфильтративный паттерн роста в подкожно-жировой клетчатке, напоминая липофиброматоз (рис. 40). Хотя в некоторых случаях имеются области повышенной клеточности и легкой цитологической атипии, они сочетаются с низким количеством митозов и отсутствием некрозов.

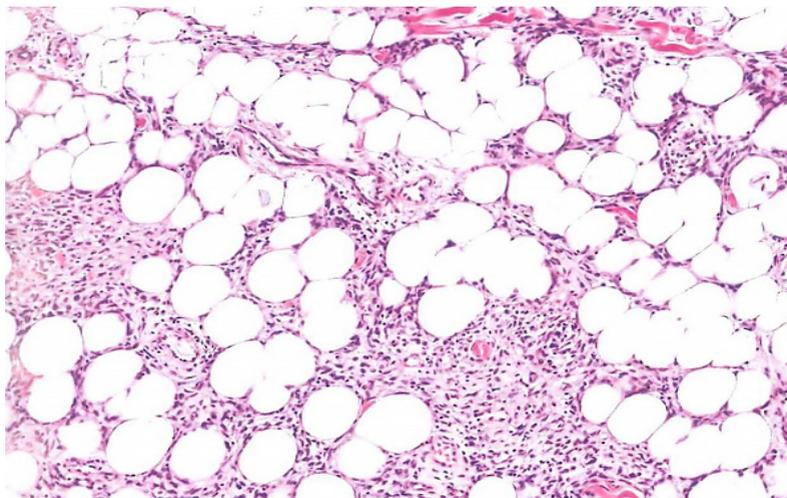


Рис. 40. Опухоль сетевидно инфильтрирует жировую клетчатку и напоминает липофиброматоз

Другая подгруппа случаев имеет солидный характер роста, включающий средне- и высокклеточную пролиферацию однородных веретеновидных клеток, расположенных в виде «поточковых» или бесформенных паттернов. Диагностическим признаком этого подтипа являются заметные стромальные тяжи и периваскулярные кольца келоидоподобного гиалинизированного коллагена (рис. 41). Также сообщалось о нескольких случаях инфильтративного роста в жировой ткани, напоминающих липофиброматозную невральную опухоль, что предполагает потенциальную патогенетическую связь между этими двумя фенотипами.

Некоторые опухоли имеют зональный вид, где клеточные участки сливаются с малоклеточными зонами с коллагеновой или миксоидной стромой, напоминая злокачественную опухоль оболочки периферического нерва (рис. 42). Опухоли в этой группе охватывают широкий гистологический спектр, причем большинство из них имеют низкую степень злокачественности, но некоторые проявляют фенотип более высокой степени злокачественности, с заметно повышенной клеточностью, сочетающейся с паттерном

в виде пересекающихся пучков, с большим числом митозов (рис. 43). Могут быть некрозы. Менее распространенным вариантом саркомы с реаранжировкой NTRK1 являются опухоли с миоперицитомоподобной архитектурой.

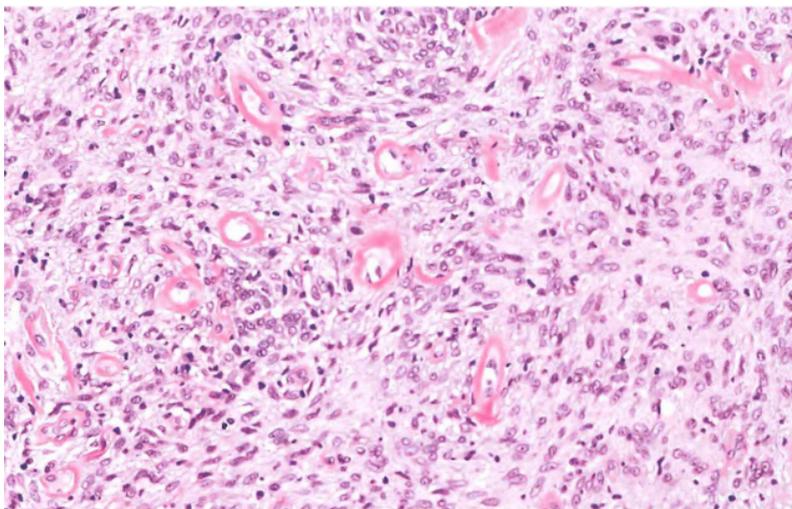


Рис. 41. Мономорфные клетки, не образующие определенного паттерна. Коллагеновые структуры, заметные периваскулярно и в строме

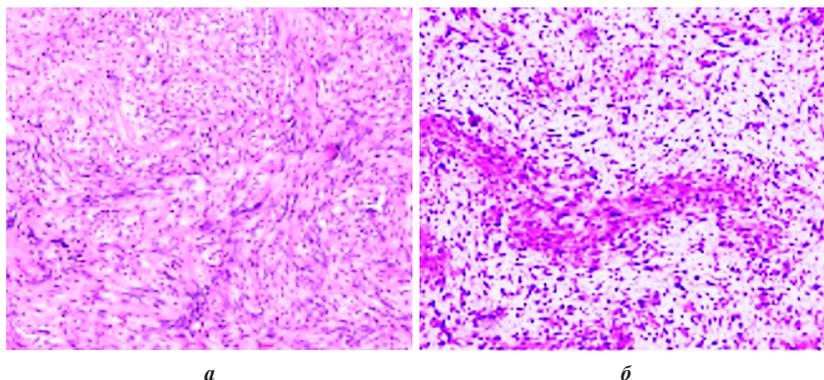


Рис. 42. Новообразования из веретеновидных клеток с реаранжировкой NTRK: а — рост коротких пучков слабо или умеренно атипичных клеток в коллагеновой строме с периваскулярной гиалинизацией; б — очаговые миксоидные изменения

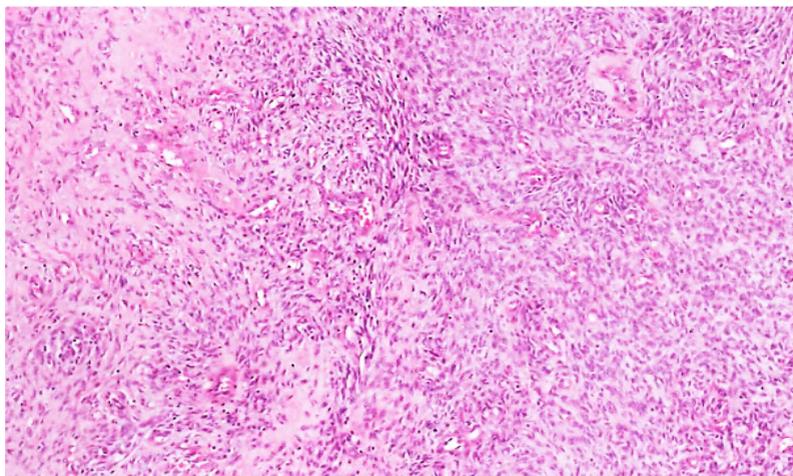


Рис. 43. Зоны с повышенной клеточностью (справа) и коллагенизацией (слева)

Иммуногистохимически в большинстве опухолей наблюдается коэкспрессия S100 и CD34 при отсутствии реактивности SOX10, тогда как экспрессия H3K27me3 сохраняется. Большинство опухолей со слияниями NTRK реагируют с моноклональными антителами — anti-pan-TRK; окрашивание может быть цитоплазматическим или ядерным. Иммуногистохимия с TRK-A полезна для обнаружения опухолей с реаранжировкой NTRK1. Важно отметить, что иммунореактивность pan-TRK и TRK-A не является полностью специфичной, и для окончательного диагноза часто требуется дополнительное молекулярно-генетическое тестирование. Опухоли со сходной морфологией, но с альтернативными слияниями RAF1 или BRAF, имеют сходный иммунопрофиль S100 и CD34 (рис. 44).

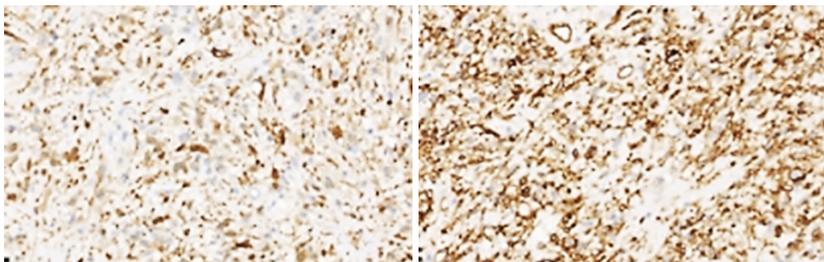


Рис. 44. Экспрессия S100 (слева) и CD34 (справа)

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Молекулярное обнаружение слияний NTRK может быть полезным.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: опухоли охватывают широкий спектр морфологий и гистологических грейдов; характеризуются беспорядочно расположенными мономорфными веретенообразными клетками; инфильтративный рост в жировой ткани, напоминающий липофиброматоз; отличительный стромальный и периваскулярный келоидный коллаген; иммуногистохимически опухоли во многих случаях положительны к S100 и CD34, тогда как к SOX10 отрицательны; опухоли со слияниями NTRK1 будут иметь иммунореактивность с NTRK1.

Желательные: обнаружение слияний NTRK обычно требуется для определения терапии.

Стадирование

Стадирование применимо только к злокачественной подгруппе. Можно использовать систему TNM Американского объединенного комитета по раку или Союза международного контроля над раком.

Прогноз

Прогноз опухолей взрослых с реаранжировкой NTRK, по-видимому, связан с гистологическим грейдом. Из-за инфильтративного характера роста доброкачественные липофиброматозоподобные невральные опухоли имеют склонность к локальному рецидиву при неполном иссечении, но метастазирование не было выявлено. Опухоли с морфологическими признаками высокой степени злокачественности могут проявлять агрессивное клиническое поведение с метастатическим распространением в легкие и другие органы. Важно отметить, что aberrантно экспрессируемые онкогенные рецепторные тирозинкиназы TRK-A, TRK-B и TRK-C в саркомах с реаранжировкой NTRK могут быть подвергнуты таргетной (целевой) терапии, что потенциально может улучшить результаты лечения пациентов.

СИНОВИАЛЬНАЯ САРКОМА

Определение

Синовиальная саркома (СС) представляет собой мономорфную голубую веретенклеточную саркому, демонстрирующую вариабельную эпителиальную дифференцировку. СС характеризуется специфическим слиянием генов SS18-SSX1/2/4.

Кодирование по МКБ-О

9040/3 Синовиальная саркома неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2B5A.Y и XH9B22 Синовиальная саркома другой уточненной первичной локализации и Синовиальная саркома неспецифицированная (БДУ).

Связанная терминология

Не рекомендуется употребление термина синовиосаркома.

Подтип(ы)

СС, веретенноклеточная; СС, двухфазная; СС, низкодифференцированная.

Локализация

Большинство (70 %) СС возникают в глубоких мягких тканях нижних и верхних конечностей, часто имеют околосуставную локализацию. Около 15 % возникают в области туловища и 7 % — в области головы и шеи. Необычными местами поражения являются мужские и женские наружные и внутренние половые органы, почки, надпочечники, забрюшинное пространство, желудок, тонкая кишка, легкие, сердце, средостение, кости, ЦНС и периферические нервы.

Клинические особенности

СС обычно проявляется в виде опухоли (иногда продолжительной), которая может быть болезненной. Начальный рост СС часто медленный, небольшая ограниченная опухоль может создавать ложное впечатление о доброкачественном поражении при клиническом обследовании. СС может иметь рентгенологически обнаруживаемые «пунктирные» или «шиповидные» формы обызвествления. СС с агрессивным ростом может разрушать прилежащую кость или проникать в нее.

Эпидемиология

СС может возникать в любом возрасте и одинаково распределяется между полами. Более половины пациентов составляют подростки или молодые люди, а в 77 % случаев — это люди в возрасте до 50 лет. Относительная частота СС по сравнению с другими саркомами мягких тканей зависит от возраста и колеблется от 15 % у пациентов в возрасте 10–18 лет до 1,6 % у пациентов старше 50 лет.

Этиология

Известных предрасполагающих факторов нет. В исключительных случаях СС ассоциирована с предшествующей лучевой терапией в анамнезе. СС несет уникальную хромосомную транслокацию, которая приводит к слиянию онкогенного гена SS18-SSX1/2/4. В остальном СС имеют очень низкую мутационную нагрузку по сравнению с другими саркомами.

Патогенез

Клетки СС зависят от экспрессии SS18-SSX для поддержания своего трансформированного фенотипа. Условная экспрессия SS18-SSX индуцирует

СС в генно-инженерных моделях мышей, поддерживая их функцию в качестве онкогена при экспрессии в индифферентных мезенхимальных клетках-предшественниках. Кроме того, было показано, что SS18-SSX1 трансформирует первичную клетку. Недавние данные свидетельствуют о том, что слияние белка SS18-SSX нарушает эпигенетический контроль и блокирует мезенхимальную дифференцировку с помощью комплементарных механизмов, включая связывание и замещение нативного SS18 в комплексе ремоделирования хроматина SWI/SNF, индуцируя зависимость от BRD9-содержащих альтернативных комплексов SWI/SNF (комплексы ncBAF) и совместное размещение с такими факторами, как фактор транскрипции ATF2, TLE1 для репрессии генов-мишеней ATF2 и лизиндеметилаза KDM2B на неметилованных CpG-островках для реактивации репрессированных генов.

Макроскопический вид

Большинство СС имеют диаметр 3–10 см на момент постановки диагноза. Мелкие поражения (менее 1 см) обнаруживаются преимущественно на ладонях и стопах. На разрезе цвет и консистенция опухоли пропорциональны клеточности, коллагенизации и миксоидным изменениям или кровоизлияниям. Ее участки могут быть желтовато-коричневыми, серыми, желтовато-розовыми, мягкими или твердыми. СС часто многоузловая, может быть поликистозной. Могут присутствовать обызвествление, метапластическая оссификация и некроз.

Гистопатология

Гистологически СС классифицируются как бифазные (примерно от одной четверти до одной трети случаев) или монофазные (в большинстве случаев) (рис. 45, 46). Бифазная СС имеет эпителиальные и веретеночлеточные компоненты в различных пропорциях (рис. 47). Эпителиальные клетки располагаются солидными гнездами или тяжами либо образуют железы с тубулярной, иногда альвеолярной или папиллярной архитектурой. В железистых структурах эпителиальные клетки кубической или столбчатой формы с округлыми везикулярными ядрами, обычно имеют более обильную бледно-эозинофильную цитоплазму, чем темно-синий веретеночлеточный компонент. Просвет желез содержит эпителиальный муцин. Очагово возможно преобладание железистого компонента, который можно спутать с аденокарциномой; однако практически всегда обнаруживается скудный компонент веретеночлеточных клеток. В редких случаях среди эпителиальных клеток обнаруживается плоскоклеточная метаплазия или зернистые клеточные изменения. Веретеночлеточные клетки при бифазной СС напоминают таковые при монофазной СС. Эти тонкие веретеночлеточные клетки довольно однородны и относительно малы, со скудной цитоплазмой и округлыми гиперхромными ядрами с регулярным зернистым хроматином и незаметными ядрышками. Ядерно-цитоплазматическое отношение настолько велико, что может показаться, что ядра перекрывают друг друга. Как правило, как при монофазных,

так и при бифазных СС веретеновидные клетки располагаются в виде плотных клеточных пластов или нечетких пучков, иногда с «тигроидным» ядерным палисадом или архитектурным паттерном «елочка». Количество коллагена переменное и обычно скудное, но СС может содержать включения тонкого вытянутого («проволочного») коллагена, пучки гиалинизированного коллагена или (особенно после облучения) очаги плотного фиброза. Миксоидные изменения обычно присутствуют только очагово и редко доминируют, чередуясь с гипоцеллюлярными и более клеточными областями, а также сетевидными тяжами или микрокистами.

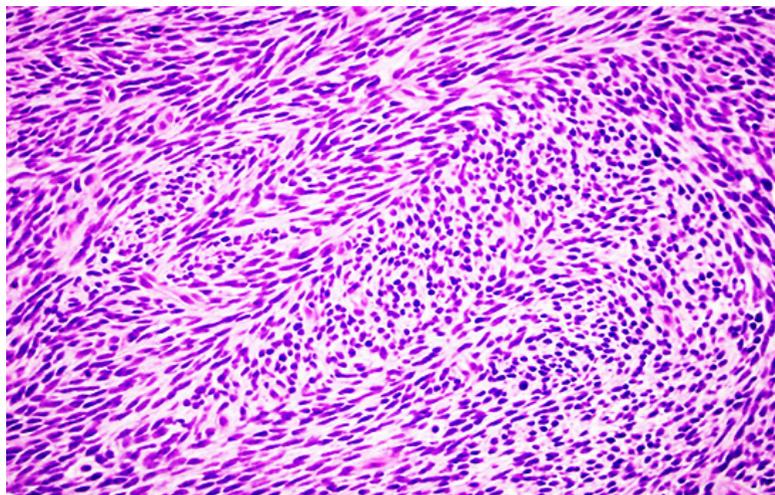


Рис. 45. Гиперхромные, мономорфные, плотно упакованные ядра

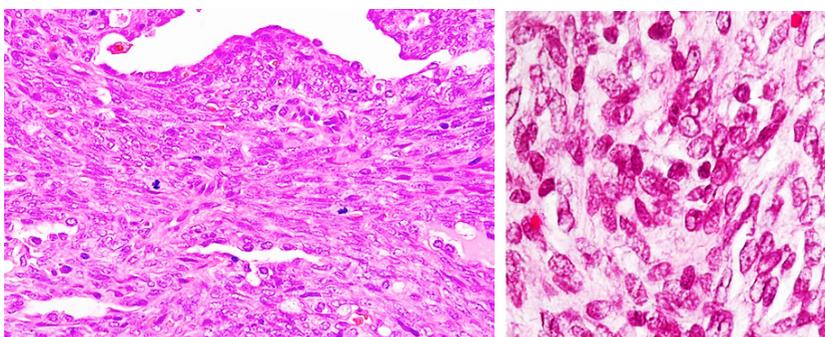


Рис. 46. Монофазная синовиальная саркома: очаговая митотическая активность. Высококлеточная фасцикулярная архитектура опухоли

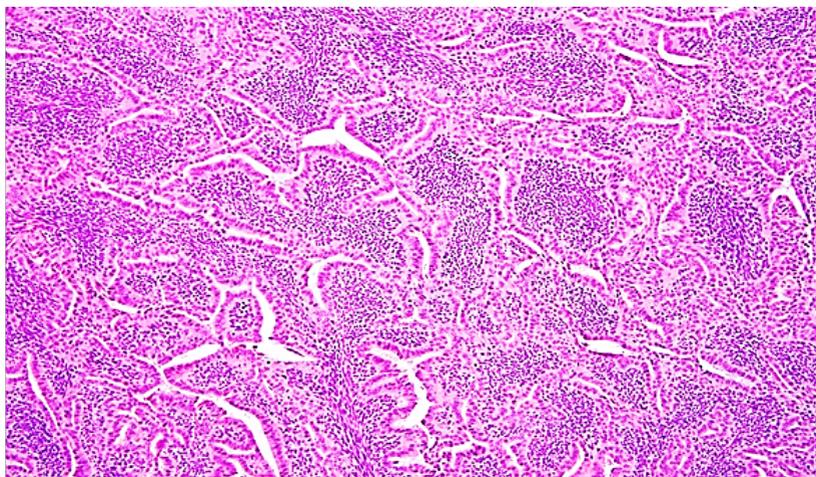


Рис. 47. Бифазная синовиальная саркома: веретеновидные клетки примыкают к эпителиальному железистому компоненту

Многие СС очагово имеют сосудистый рисунок по типу «рогов оленя», напоминающий солитарную фиброзную опухоль / гемангиоперицитому (рис. 48).

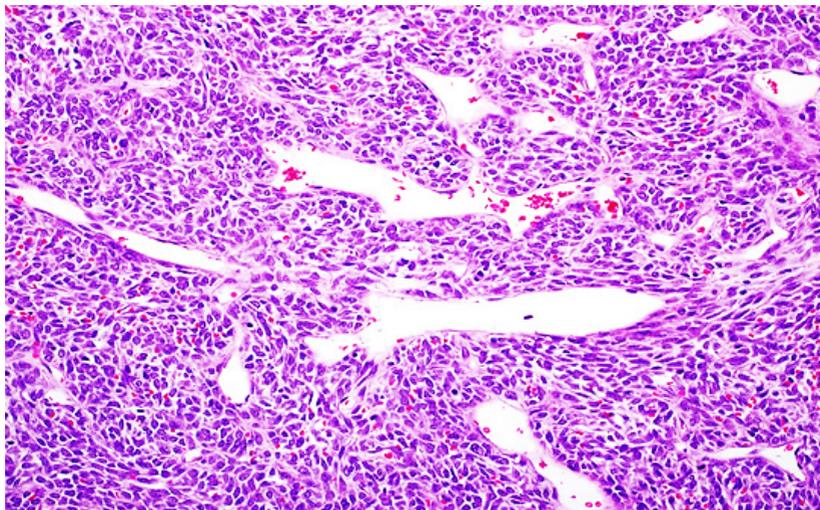


Рис. 48. Гемангиоперицитомоподобный сосудистый паттерн

Вариабельно присутствуют тучные клетки. В одной трети СС обнаруживаются участки обызвествления и/или оссификации, которые иногда достаточно велики. В областях оссификации остеоид имеет кружевной паттерн, имитирующий остеосаркому, а костная ткань может созреть до пластинчатой и губчатой (трабекулярной) формы.

Изредка встречается метапластический хрящ.

В типичных бифазных и монофазных СС могут обнаруживаться низкодифференцированные участки повышенной клеточности с выраженной ядерной атипией и высокой митотической активностью (менее 6 митозов/мм² или 10 митозов на 10 полей зрения площадью 0,17 мм² при большом увеличении). Низкодифференцированные зоны могут состоять из фасцикулярных веретеновидных клеток (напоминающих злокачественную опухоль оболочек периферических нервов), мелких округлых гиперхромных опухолевых клеток (напоминающих саркому Юинга) (рис. 49) или эпителиоидных клеток. По сравнению с типичной бифазной или монофазной СС низкодифференцированные участки чаще содержат зоны некрозов, разветвленный сосудистый рисунок и тонкие фиброваскулярные перегородки, разделяющие группы опухолевых клеток. Низкодифференцированные поражения непропорционально чаще встречаются у пожилых пациентов.

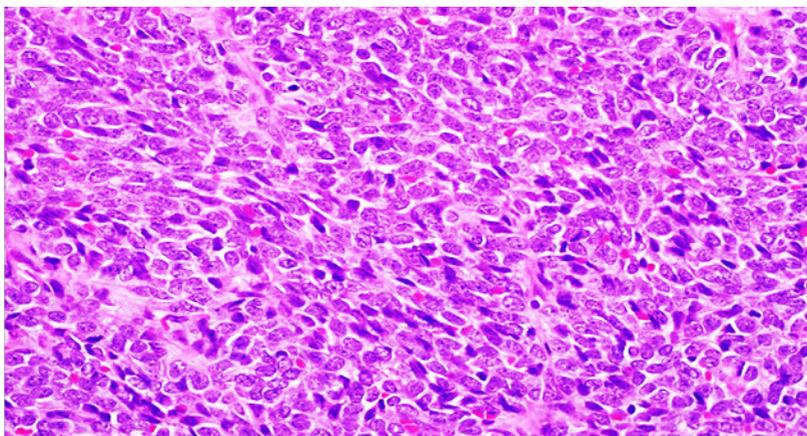
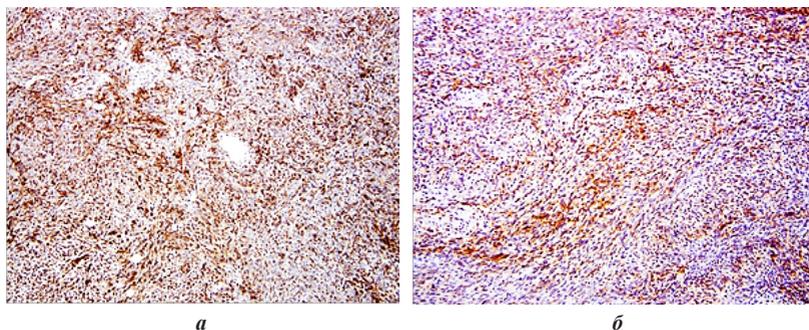


Рис. 49. Низкодифференцированная синовиальная саркома, состоящая из полей мелких мономорфных округлых и овоидных клеток

По данным иммуногистохимии, ЕМА при СС экспрессируется чаще и более интенсивно, чем цитокератины, особенно в монофазных и низкодифференцированных подтипах. Эпителиальные клетки при бифазной СС постоянно экспрессируют ЕМА и цитокератины и могут содержать почти любой

подтип цитокератина. Низкодифференцированные области СС почти всегда содержат очагово ЕМА-положительные участки, тогда как экспрессия цитокератина наблюдается только примерно в 50 % этих опухолей. Очаговая экспрессия S100 может обнаруживаться в 40 % СС. Менее чем в половине опухолей присутствует α -SMA, в то время как фокальное окрашивание Desmin является крайне редким, а h-caldesmon всегда отрицателен. Иммуноокрашивание с CD34 при монофазной СС встречается редко. Подавляющее большинство СС положительно к BCL2 и CD99 (которые могут показывать мембранное окрашивание, как при саркоме Юинга), но эти маркеры неспецифичны (рис. 50). Умеренное или выраженное окрашивание ядер транскрипционным ко-репрессором TLE1 обнаруживается в подавляющем большинстве бифазных, монофазных и плохо дифференцированных СС. Однако реакция с TLE1 не является специфичной для СС, поскольку она также может встречаться при гистологических имитациях СС, в частности при злокачественной опухоли оболочек периферических нервов и солитарной фиброзной опухоли.



а *б*
 Рис. 50. Синовиальная саркома:
а — выраженная экспрессия BCL2; *б* — позитивная экспрессия CD99

Цитология

Для материала FNA рекомендуется подготовка клеточного блока, поскольку окончательный диагноз СС в значительной степени зависит от диагностических молекулярных исследований (например, FISH).

Молекулярная диагностика

СС содержит уникальную транслокацию $t(X;18)(p11;q11)$, посредством которой SS18 на хромосоме 18 сливается с одним из генов SSX (SSX7, SSX2 или SSX4) на X-хромосоме. Хотя имеется некоторая вариабельность, наиболее распространенный транскрипт слияния связывает экзон 10 SS18 с экзон 6 партнерского гена SSX. Приблизительно две трети случаев СС несут слияние SS78-SSX1, одна треть несет SS18-SSX2 и только в редких случаях несут SS18-SSX4 или SS18L1-SSX1 (последний возникает из $t(X;20)$). При

СС SS18-SSX1 отмечается примерно равное соотношение полов, тогда как СС SS18-SSX2 значительно чаще встречаются у женщин. Более того, почти во всех случаях SS18-SSX2 наблюдается монофазная гистология, в то время как в опухолях SS18-SSX1 наблюдается приблизительное соотношение монофазной и двухфазной гистологии 2 : 1. Для оптимальной диагностической точности в идеале должно быть выполнено молекулярное подтверждение (при наличии) слияния SS18-SSX1/2/4.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: мономорфная голубая веретенчатая саркома с вариабельной эпителиальной дифференцировкой; диффузное и интенсивное ядерное иммуноокрашивание TLE1.

Желательные (в отдельных случаях): демонстрация слияния генов SS78-SSX7/2/4.

Стадирование

Можно использовать систему TNM Американского объединенного комитета по раку или Международной ассоциации по борьбе с раком.

Прогноз

СС имеет вариабельный прогноз. Метастатические поражения обычно возникают в легких и костях, а также в регионарных лимфатических узлах. Большинство отдаленных рецидивов опухоли развиваются в течение нескольких лет после первоначального диагноза, но бывают и поздние рецидивы, даже через 10 лет. Основными прогностическими детерминантами являются стадия опухоли при выявлении, размер опухоли и грейд по французской системе FNCLCC. Опухоли с низкодифференцированными участками в объеме свыше 20 % проявляют более агрессивное поведение. Наилучшие результаты наблюдаются при опухолях диаметром до 5 см или с числом митозов менее 6/мм² (10 митозов на 1,7 мм²) без некроза. Меньшие по размеру СС (до 1 см) имеют отличный прогноз. Менее злокачественно протекают опухоли у детей по сравнению со взрослыми, а также при локализации на конечностях в отличие от туловища или области головы и шеи. Разработана прогностическая номограмма, основанная на данных, имеющихся до операции у пациентов с СС. Исследования прогностического значения типа слияния SS18-SSX1/2/4 дали противоречивые результаты: либо положительные для умеренных эффектов, либо отрицательные; поэтому этот тип слияния не считается прогностически полезным. Данные программы SEER, основанной на исследовании населения США, показывают, что 5- и 10-летняя выживаемость при этом заболевании составляют 83 и 75 % у детей и подростков (возраст до 19 лет) и 62 и 52 % у взрослых.

ЭПИТЕЛИОИДНАЯ САРКОМА

Определение

Эпителиоидная саркома (ЭС) представляет собой злокачественное мезенхимальное новообразование с частичной или полной эпителиоидной цитоморфологией и иммунофенотипом. Выделяют два клинико-патологических подтипа: классическую (или дистальную) форму, характеризующуюся склонностью локализоваться в акральных зонах и иметь псевдогранулематозный тип роста, и проксимальный подтип (крупноклеточный), который возникает в основном в проксимальных областях и области туловища и состоит из гнезд и пластов крупных эпителиоидных клеток.

Кодирование по МКБ-О

8804/3 Эпителиоидная саркома.

Кодирование по МКБ-11

2B5F.2 и XH4F96 Саркома, не классифицированная в других рубриках других уточненных локализаций и Эпителиоидная саркома.

Связанная терминология

Нет.

Подтип(ы)

Классическая ЭС (также известная как обычная, или дистальная, ЭС); проксимальная, или крупноклеточная, ЭС.

Локализация

Классический подтип чаще всего возникает в дистальном отделе верхних конечностей, преимущественно в области пальцев и кистей. Опухоли стопы и кисти поражают преимущественно подошвенные и ладонные поверхности. В проксимальных отделах конечностей и туловища эти неоплазии наблюдаются реже. Проксимальный подтип имеет тенденцию возникать в глубоких мягких тканях и чаще всего поражает ткани туловища (тазового дна, половых органов и паховые), ягодицы или бедра.

Клинические особенности

Поверхностно расположенные опухоли классической ЭС представляют собой одиночные или множественные, медленно растущие, обычно безболезненные плотные узлы. Поражения часто приводят к незаживающим кожным язвам, которые могут клинически имитировать другие язвенные кожные процессы. Для сравнения, опухоли классического и проксимального типа, расположенные глубоко в мягких тканях, обычно больше по размеру и более инфильтративны. Это одна из немногих сарком, которые регулярно метастазируют в лимфатические узлы.

Эпидемиология

ЭС представляет менее 1 % всех сарком мягких тканей у взрослых и от 4 до 8 % нерабдомиосаркоматозных сарком мягких тканей у детей.

Классический подтип встречается почти в два раза чаще, чем проксимальный подтип. Соотношение пациентов по полу (мужчины : женщины) составляет 2 : 1 для классического подтипа и 1,6 : 1 для проксимального подтипа. Опухоли обоих подтипов поражают пациентов в широком возрастном диапазоне. Классический подтип представлен в основном у подростков и молодых людей, тогда как проксимальный имеет тенденцию поражать людей более старшей возрастной группы — молодых и взрослых людей среднего возраста.

Этиология

Этиология неизвестна. В трех исследованиях сообщается (возможно, случайное совпадение) о предшествующей травме у 20, 27 и 73 % пациентов. Рецидивирующей генетической предрасположенности нет.

Патогенез

ЭС как классического, так и проксимального подтипа связаны с почти полной потерей экспрессии ядерного белка SMARCB1 (INI1), за исключением очень редких опухолей с сохранением SMARCB1. Ген SMARCB1 (также называемый BAF47, INI1 или SNF5), расположенный на 22q11.23, кодирует белок, который является частью комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF, присутствующего в нормальных клетках. SWI/SNF обладает АТФ-зависимой активностью и функциями смещать положение нуклеосом, тем самым модулируя транскрипцию большого класса генов, участвующих в биологии и дифференцировке стволовых клеток. С помощью иммуногистохимии выявлено, что рецидивирующая потеря SMARCB1 (INI1) наблюдается при ограниченном количестве типов опухолей, в которых механизмы потери белка могут различаться. В ЭС биаллельные делеции SMARCB1 были продемонстрированы FISH-анализом; реже выявляются также моноаллельные делеции и гетерогенные FISH-паттерны. В некоторых случаях снижение экспрессии белка SMARCB1 (INI1) было связано с негативной регуляцией транскриптов SMARCB1 с помощью микроРНК. Крайне редкие ЭС сохраняют экспрессию белка SMARCB1 (INI1), вместо этого демонстрируя аномальную экспрессию других членов комплекса ремоделирования хроматина SWI/SN, таких как SMARCA4 (BRG1), SMARCC1 (BAF155) или SMARCC2 (BAF170); такие случаи коррелируют с рабдоидной морфологией и неблагоприятным прогнозом, особенно среди ЭС проксимального подтипа. В отличие от многих сарком, поражающих более молодых пациентов (особенно злокачественных рабдоидных опухолей), геномный анализ ЭС с помощью секвенирования следующего поколения выявил сложные aberrации числа копий (с наиболее частыми потерями 22q11.2 и 12p13) и высокую общую мутационную нагрузку — результаты, которые поддерживают дифференциальный диагноз между ЭС и злокачественной рабдоидной опухолью. SMARCB1 — наиболее часто мутирующий ген с инактивацией или без инактивации второго аллеля. Секвенирование РНК транскриптом обнаруживает уникальный профиль,

который не кластеризуется ни с каким конкретным типом ткани или с другими SWI/SNF-абберантными модельными системами.

Макроскопический вид

Классический подтип обычно представляет собой один или несколько уплотненных, нечетко очерченных дермальных или подкожных узелков размером от нескольких миллиметров до 5 см. Глубоко расположенные опухоли представляют собой многоузловые образования, которые распространяются вдоль нервов и фасциальных плоскостей. Поверхность разреза блестящая, серовато-белого или серовато-коричневого цвета, перемежающаяся с желтыми очагами некрозов и коричневыми — кровоизлияний. Проксимальный подтип представлен одиночными или множественными белесоватыми узелками размером от 1 до 20 см с участками кровоизлияний и некрозов.

Гистопатология

Классическая ЭС состоит из клеточных узелков эпителиоидных и веретеновидных опухолевых клеток с центральной дегенерацией и/или некрозом — паттерн роста, который придает процессу неопределенный гранулематозный вид (рис. 51). Слияние некротических узелков приводит к образованию серпигиозной (змеевидной) массы с центральными географическими некрозами. Глубоко расположенные неоплазии распространяются вдоль фасции в виде волнистых групп клеток, перемежающихся с очагами некроза. Оба подтипа обычно имеют инфильтративные края, при классическом часто встречаются непораженные участки среди процесса. Опухолевые узлы состоят из крупных овоидных или полигональных эпителиоидных клеток и пухлых веретеновидных клеток с насыщенной эозинофильной цитоплазмой и слегка атипичными ядрами (рис. 52, 53), обладающими везикулярным хроматином и мелкими ядрышками. Эпителиоидные клетки, которые обычно концентрируются ближе к центру узла, постепенно переходят в веретеновидные элементы. Эпителиоидные клетки могут иметь цитоплазматические вакуоли, имитирующие сосудистую опухоль. Некоторые случаи имеют преимущественно веретеновидную морфологию. Митотическая активность обычно низкая. Дистрофический кальциноз и метапластическое образование кости выявляются в 20 % случаев, по периферии опухолевых узлов обычно присутствуют скопления клеток хронического воспаления.

Проксимальный подтип характеризуется многоузловым и солидным ростом крупных, а иногда и плеоморфных эпителиоидных (карциномоподобных) клеток с увеличенными везикулярными ядрами и выраженными ядрышками (рис. 54). Часто встречаются пятнистые очаги некроза опухоли, но эта особенность обычно не приводит к псевдогранулематозной картине, типичной для классической ЭС. Клетки с рабдоидными чертами встречаются в обеих формах, но чаще наблюдаются в проксимальном подтипе; в случаях преобладания рабдоидных клеток дифференцировка с внепечочной рабдоидной опухолью

становится сложной (рис. 55). В некоторых случаях может быть выраженная миксоидная строма (рис. 56). Кроме того, редкие случаи ЭС демонстрируют гибридные гистологические признаки как классического, так и проксимального подтипа.

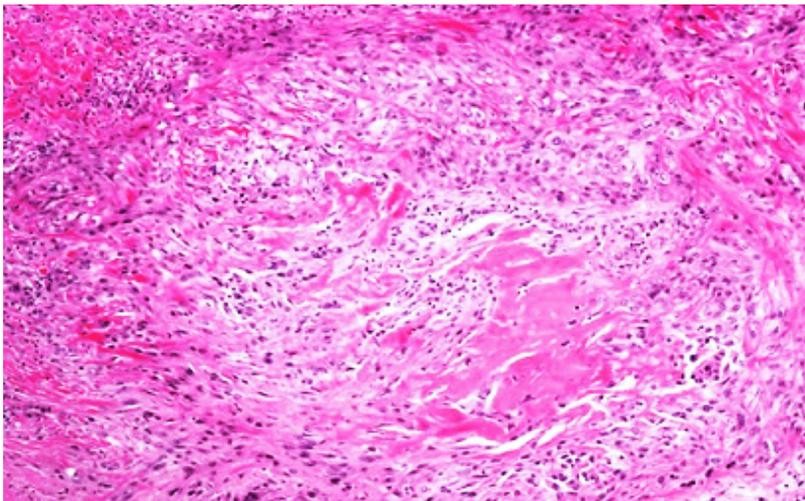


Рис. 51. Классический (дистальный) подтип эпителиоидной саркомы (на малом увеличении представлен псевдогранулематозный паттерн роста: опухолевые клетки окружают зону некроза)

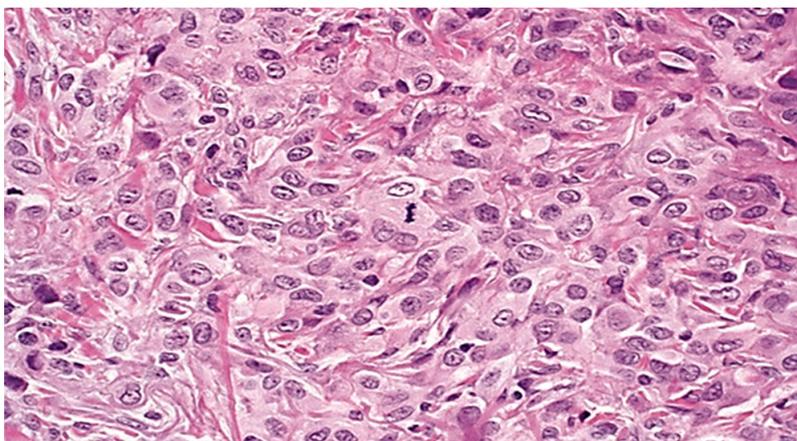


Рис. 52. Мономорфные эпителиоидные клетки со слабой ядерной атипией и редкими митозами

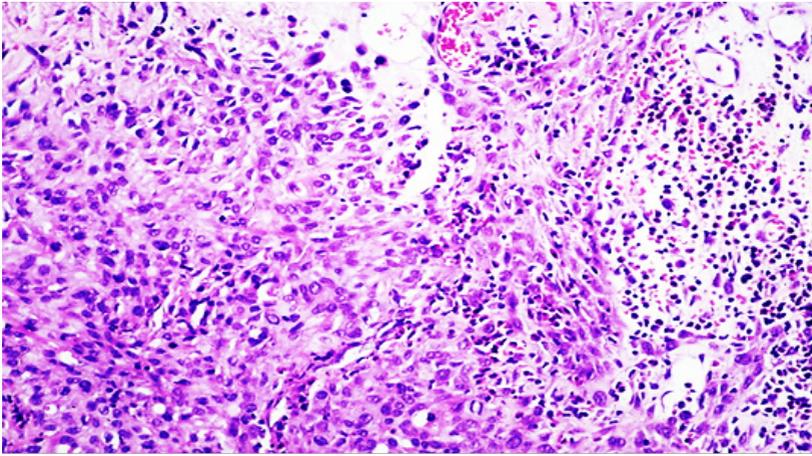


Рис. 53. Некротические участки с нейтрофильным инфильтратом (справа) и эпителиоидные опухолевые клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой (слева)

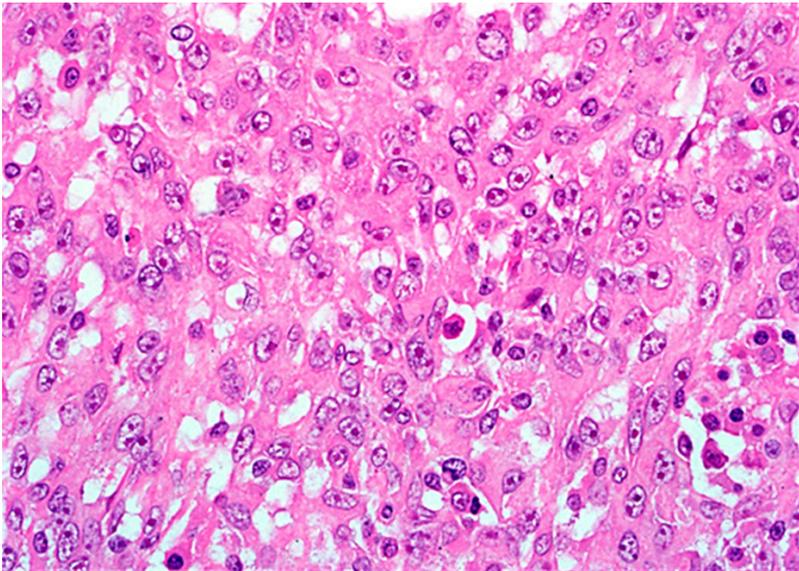


Рис. 54. Опухолевые клетки с обильной ярко-эозинофильной цитоплазмой и крупными везикулярными ядрами с заметными ядрышками

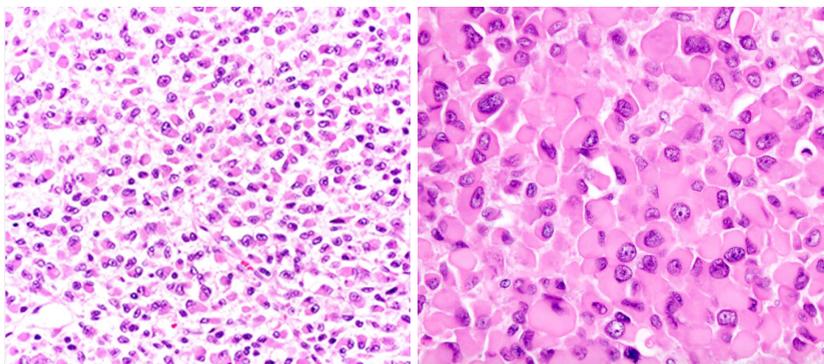


Рис. 55. Рабдоидная дифференцировка: крупные плеоморфные клетки с крупными везикулярными ядрами и заметными ядрышками

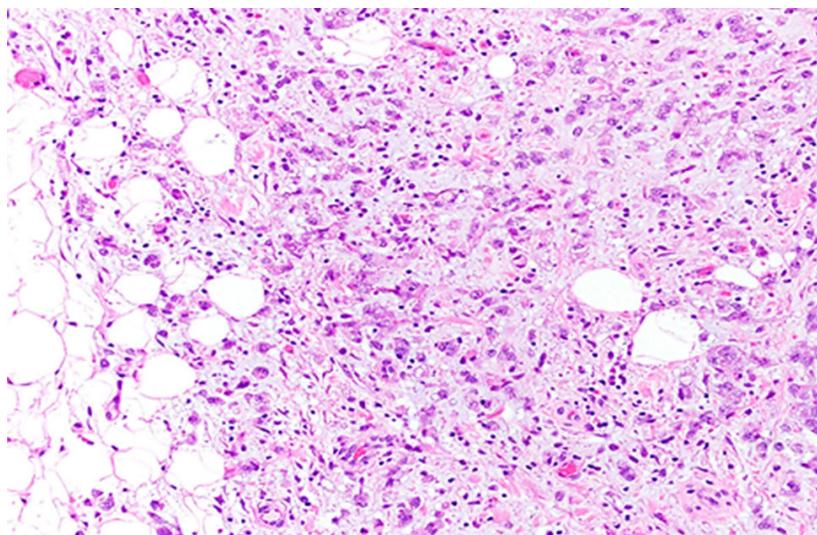


Рис. 56. Эпителиоидная саркома с миксоидной стромой

ЭС как классического, так и проксимального подтипа проявляют иммунореактивность к эпителиальным маркерам, включая низко- и высокомолекулярные цитокератины и ЕМА. В большинстве случаев экспрессируются СК8 и СК19, но, как правило, клетки отрицательны или только фокально положительны к СК5/6. В отличие от карциномы, CD34 экспрессируется более чем в 50 % этих неоплазий (рис. 57). Потеря ядерной экспрессии белка SMARCB1

происходит в подавляющем большинстве случаев обоих типов. В 40–67 % ЭС наблюдается экспрессия ERG, преимущественно в опухолях классического подтипа, что может привести к путанице с эндотелиальными неоплазиями.

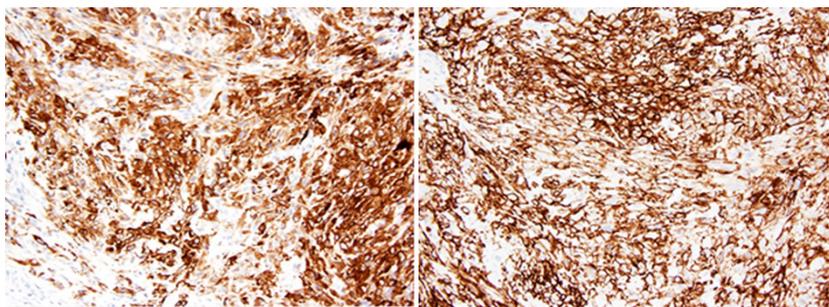


Рис. 57. Экспрессия Pancytokeratin AE1/AE3 (слева) и CD34 (справа)

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Не имеет клинического значения.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: опухоль в виде мягкотканной массы (так называемые дистальные или проксимальные образования); эпителиоидная или веретенообразная цитоморфология с инфильтративным ростом; диффузная потеря SMARCB1 (INI1, VAF47) и окрашивание на EMA и кератин.

Желательные: отсутствуют.

Стадирование

Можно использовать систему TNM Американского объединенного комитета по раку или Международного союза борьбы с раком.

Прогноз

Клинические серии пациентов с ЭС показали 5- и 10-летнюю общую выживаемость 45–70 и 45–66 % соответственно. Общая выживаемость снижается до 24 % у пациентов с метастатическими формами ЭС, в то время как у пациентов с локализованными формами ЭС показатели общей выживаемости составляют 62–88 %, когда пациентам проводят операцию удаления опухоли с микроскопическим контролем краев резекции. При многофакторном анализе глубокая локализация коррелирует с более низкой общей выживаемостью, что объясняет таковую при ЭС проксимального подтипа, которые по определению являются глубококорасположенными. И наоборот, локализация в верхней конечности коррелирует с хорошим исходом у пациентов с локализованной формой ЭС, перенесших операцию удаления опухоли с микроскопическим контролем краев резекции. Частота местного рецидива,

диссеминации в лимфатические узлы и метастазирования при локализованной ЭС составляет 14–25, 34–52 и 33 % соответственно. Сообщается, что 22–30 % случаев являются метастатическими на момент постановки диагноза. Считается, что мультимодальное лечение локализованной ЭС связано с лучшими показателями местного контроля, когда хирургическое вмешательство сочетается с изолированной перфузионной химиотерапией конечности или неoadъювантной лучевой терапией. Другие неблагоприятные прогностические факторы, о которых сообщалось, включают пожилой возраст, высокий грейд / высокую митотическую активность, поражение лимфатических узлов, размер опухоли свыше 5 см и гистологию проксимального подтипа с наличием рабдоидных клеток.

АЛЬВЕОЛЯРНАЯ САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Определение

Альвеолярная саркома мягких тканей (АСМТ) представляет собой редкую опухоль неопределенного гистогенеза, преимущественно поражающую глубокие мягкие ткани конечностей, состоящую из вариабельно дискогезивных эпителиоидных клеток, расположенных гнездами, что приводит к отчетливому альвеолярному виду. Она характеризуется специфической транслокацией $der(17)t(X;17)(p11.2;q25)$, которая приводит к слиянию генов ASPSCR1-TFE3.

Кодирование по МКБ-О

9581/3 Альвеолярная саркома мягких тканей.

Кодирование по МКБ-11

2B5F.2 и XH8V95 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Альвеолярная саркома мягких тканей.

Связанная терминология

Нет.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

АСМТ чаще поражает глубокие мягкие ткани конечностей (61 %, преимущественно нижних конечностей — 51 %), туловище (20 %), внутренние органы (8 %), голову и шею (9 %). Первичные очаги в области головы и шеи, особенно в глазнице и языке, наблюдаются у детей. Необычные локализации включают женские половые пути, кости, мочевого пузыря, средостение и позвоночник.

Клинические особенности

АСМТ представляет собой медленно растущее безболезненное образование. При опухолях орбиты может наблюдаться проптоз (экзофтальм), а при

поражении женских половых путей — вагинальное кровотечение. При первом выявлении процесс может быть локализованным (38 %), регионарным (11 %) или метастатическим (43 %). АСМТ на КТ определяется как изоденсное или гиподенсное образование. МРТ выявляет «поточковые» пустоты, крупные сосуды, постконтрастное усиление от умеренного до интенсивного и центральный некроз. Сосудистый рисунок помогает в диагностике.

Эпидемиология

АСМТ составляет менее 1 % всех сарком мягких тканей. При анализе данных программы SEER возрастной диапазон пациентов составлял 1–78 лет (в среднем 25 лет); 72 % пациентов были в возрасте младше 30 лет, 58 % — женского пола. Преобладание женщин хорошо задокументировано, но менее выражено у пациентов в возрасте старше 30 лет и у детей.

Этиология

Транслокация ASPSCR1-TFE3, по-видимому, является инициирующим генетическим событием в АСМТ, но почему она происходит — неизвестно. Не было зарегистрировано ни одного случая, связанного с облучением в анамнезе или синдромом предрасположенности к раку зародышевой линии.

Патогенез

Слитый белок ASPSCR1-TFE3 локализуется в ядре, где он функционирует как aberrантный фактор транскрипции, вызывая сверхэкспрессию c-Met и активацию передачи сигналов c-Met, делая клетки АСМТ чувствительными к ингибированию c-Met *in vitro* и *in vivo*. Недавнее клиническое исследование ингибитора c-Met кризотиниба при АСМТ показало стабилизацию заболевания у большинства пациентов, но уменьшение размера опухоли наблюдалось редко. Наконец, модель АСМТ на мышах, вызванная условной экспрессией трансгена ASPSCR1-TFE3, выявила исключительную зависимость роста АСМТ от лактата, что может быть связано с его частым появлением в мышцах и высокой экспрессией переносчика лактата MCT1 и связанного с ним белка CD147. Цитогенетически АСМТ определяется специфическим изменением $der(17)t(X; 17)(p11;q25)$. Поскольку $der(X)$ из $t(X;17)(p11;q25)$ редко сохраняется, $der(17)t(X;17)$ в некоторых случаях может быть описан как $add(17)(q25)$, если качество бэндинга недостаточно для положительной идентификации дополнительного материала как исходящего от короткого плеча хромосомы X. Эта транслокация приводит к слиянию гена фактора транскрипции TFE3 (из Xp11) с ASPSCF11 (также известным как ASPL) в 17q25.3. В зависимости от интрона TFE3, участвующего в геномной перестройке, транскрипты слияния ASPSCR1-TFE3 могут различаться наличием или отсутствием одного дополнительного экзона TFE3.

Макроскопический вид

Опухоли варьируют от 1,2 до 24 см (в среднем 6,5 см). Они частично отграничены и состоят из множественных мягких мясистых узелков и фиброзных тяжей. В центре более крупных поражений часто обнаруживаются кровоизлияния или некрозы.

Гистопатология

АСМТ состоит из крупных полигональных клеток с четко очерченными клеточными границами, эозинофильной зернистой цитоплазмой, округлым центральным/эксцентрическим везикулярным ядром и выраженным ядрышком. Клетки расположены в виде мономорфного органоидного или гнездоподобного паттерна, имеющего центральную дискогезию, что приводит к характерному альвеолярному паттерну (рис. 58). Повсюду видна богатая синусоидальная капиллярная сосудистая сеть, которая часто окружает опухолевые гнезда и очагово придает гемангиоперицитоматозный вид (рис. 59). Часто встречается сосудистая инвазия. Могут наблюдаться просветление цитоплазмы, рабдоидные клетки, псевдожелезистый рисунок или кистозные изменения с миксоидным матриксом (рис. 60). Ядерный плеоморфизм, гиперхромия, гигантские клетки, митозы, некрозы, кальцификация, лейкоцитарная инфильтрация и ксантоматозные признаки наблюдаются редко. Мелкие клетки, неальвеолярный рост и малозаметные сосуды чаще выявляются при опухолях языка. Многие опухоли имеют внутрицитоплазматические палочковидные/ромбовидные кристаллические структуры, расположенные фокально или диффузно, с фасцикулярной конфигурацией или в виде «конны» (рис. 61). Эти кристаллы и внутрицитоплазматические гранулы PAS-позитивны/резистентны к диастазе и иммунореактивны в отношении MCT1 и CD147. АСМТ имеют TFE3 ядерную экспрессию. Иммунопозитивность на катепсин К (100 %) также типична. Могут быть обнаружены кальретиин (46 %) и очагово Desmin (50 %).

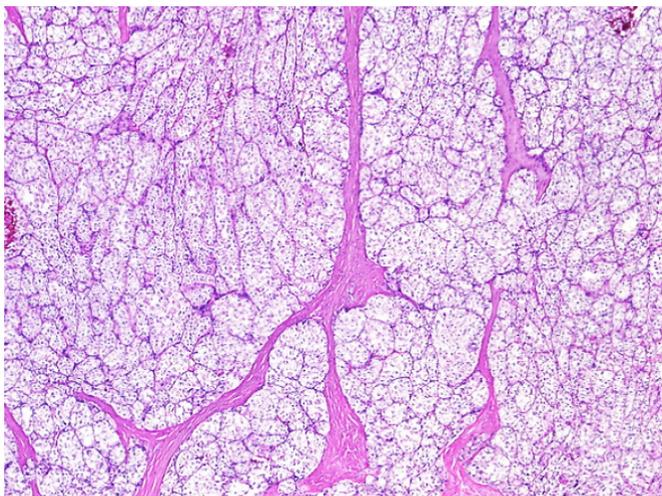


Рис. 58. Типичные гнезда клеток, разделенные фиброзными перегородками (несмотря на органоидность строения, опухоль является высокозлокачественной)

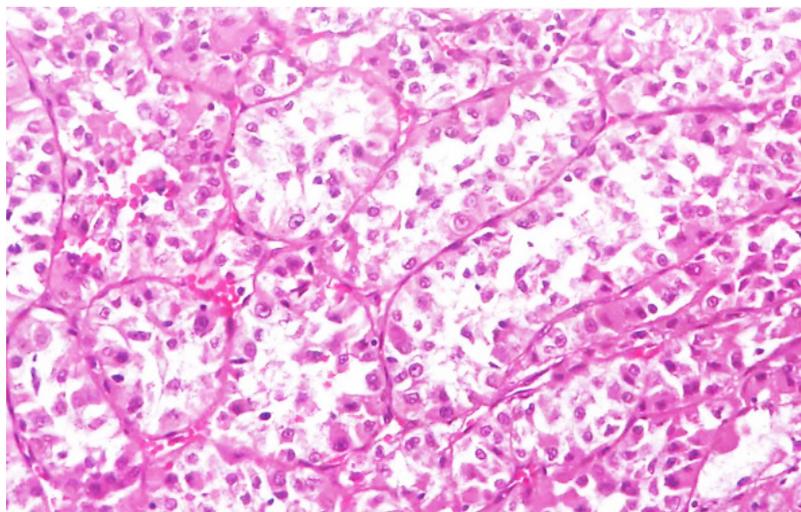


Рис. 59. Типичные органоидные гнезда клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой

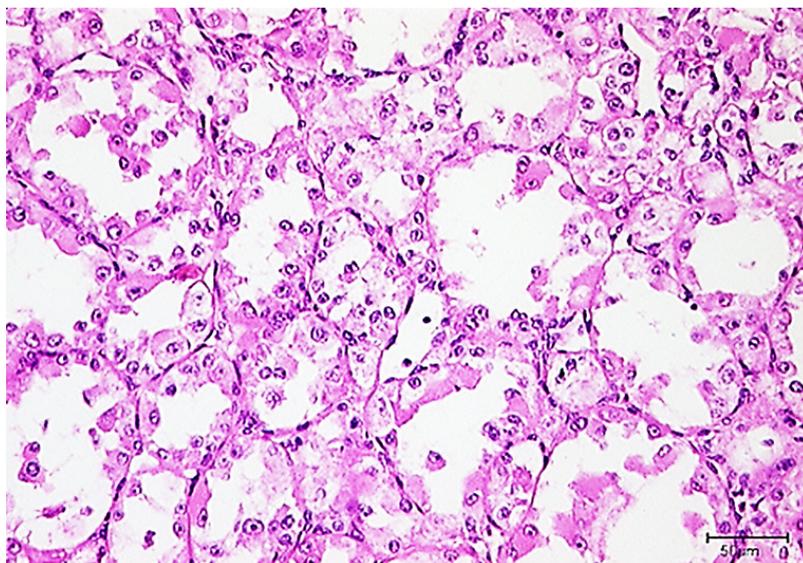


Рис. 60. Центральная дискогезия в клеточных дольках, отражающая псевдоальвеолярную структуру

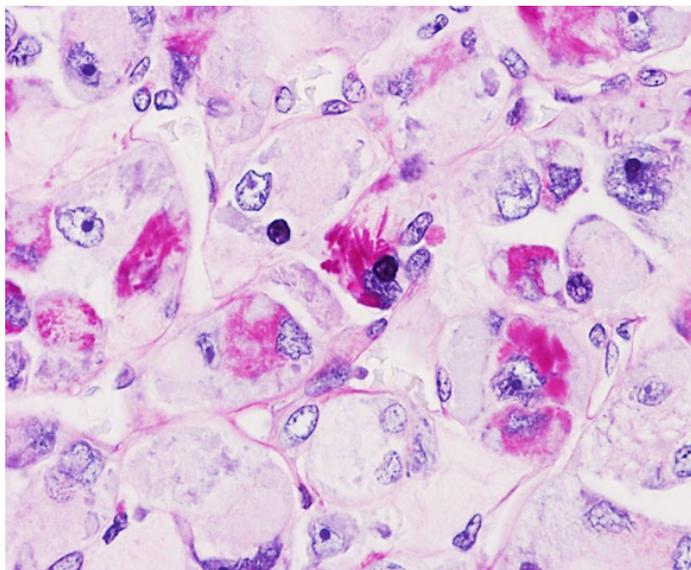


Рис. 61. Внутрицитоплазматический PAS-положительный, устойчивый к диастазе материал (PASD выделяет внутрицитоплазматические кристаллы палочковидной формы)

Цитология

В цитологических мазках выявляют крупные клетки, преимущественно расположенные одиночно, с зернистостью или вакуолями в цитоплазме (рис. 62).

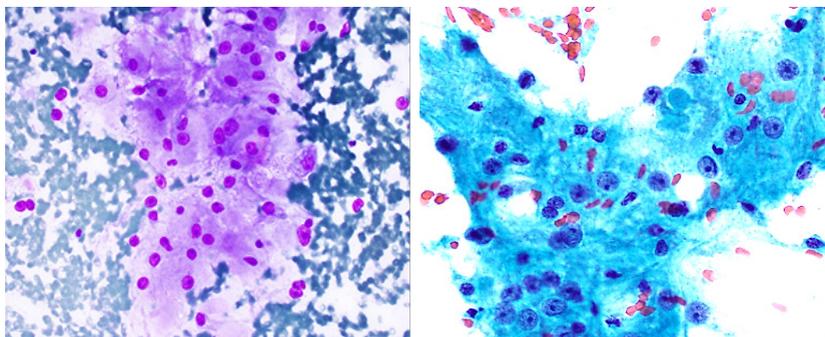


Рис. 62. Кластеры полигональных опухолевых клеток с округлыми ядрами, выраженными ядрышками

Молекулярная диагностика

Выявление реаранжировки TFE3 или транскриптов слияния ASPSCR1-TFE3 может быть диагностически полезным. Хотя наличие слияния ASPSCR1-TFE3, по-видимому, высоко специфично и чувствительно для АСМТ среди сарком, такое же слияние генов обнаруживается в небольшом, но уникальном подтипе почечно-клеточных карцином, часто поражающих молодых пациентов.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: эозинофильные полигональные клетки, образующие органоидный/гнездный паттерн; обилие синусоидальных капилляров и внутрицитоплазматические кристаллы (в некоторых случаях); иммуногистохимическая ядерная экспрессия TFE3 (сильная и диффузная) (рис. 63).

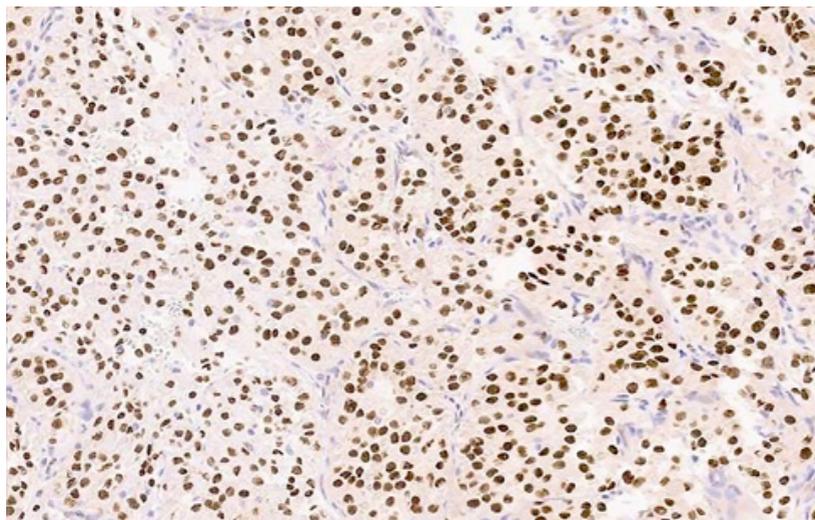


Рис. 63. Выраженная диффузная ядерная экспрессия TFE3

Желательные: выявление реаранжировки гена TFE3 или слияния ASPSCR1-TFE3 (в отдельных случаях).

Стадирование

Можно использовать систему TNM Международного союза по борьбе с раком или Американского объединенного комитета по раку.

Прогноз

Степень злокачественности АСМТ формально не оценивается, но по определению опухоль считается высокогредной. Местные рецидивы встречаются в 11–50 % случаев. Метастазы поражают легкие, печень, кости, головной мозг и (реже) лимфатические узлы, часто более чем через 10 лет

после постановки диагноза. Общая выживаемость составляет 82 % через 2 года и 56 % через 5 лет. Неблагоприятные прогностические факторы включают пожилой возраст, размер опухоли более 10 см, отдаленные метастазы при постановке диагноза и первичную локализацию опухоли в области туловища. Опухоли, обнаруженные на ранней стадии, при полной операбельности, такие как лингвальная АСМТ, имеют лучший прогноз.

СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Определение

Светлоклеточная саркома мягких тканей (ССМТ) представляет собой злокачественное мезенхимальное новообразование, обычно поражающее глубокие мягкие ткани и чаще всего характеризующееся слиянием EWSR1-ATF1, с характерным гнездным паттерном роста и меланоцитарной дифференцировкой.

Кодирование по МКБ-О

9044/3 Светлоклеточная саркома неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2B5F.2 и XH77N6 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Светлоклеточная саркома.

Связанная терминология

Не рекомендуется употребление термина злокачественная меланома мягких тканей.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

ССМТ чаще всего возникает в глубоко расположенных участках конечностей, причем почти в 50 % случаев в дистальных отделах нижней конечности, лодыжке или стопе, где может быть связана с сухожилиями или апоневрозами. Также сообщалось о ССМТ в области головы/шеи, туловища и внутренних органов, включая легкие и желудочно-кишечный тракт. Иногда поражения возникают в коже и слизистой оболочке ротовой полости. Опухоль, подобная светлоклеточной синовиальной саркоме желудочно-кишечного тракта (злокачественная желудочно-кишечная нейроэктодермальная опухоль), скорее всего представляет собой отдельную нозологию от ССМТ и обсуждается в классификации опухолей человека ВОЗ, в томе «Опухоли пищеварительной системы».

Клинические особенности

Почти во всех случаях наблюдается пальпируемое образование в течение от нескольких месяцев до нескольких лет. Боль и болезненность отмечают примерно от 1/3 до половины всех пациентов.

Эпидемиология

ССМТ в основном поражает молодых людей, пик заболеваемости приходится на третье и четвертое десятилетие жизни. Отмечается небольшое преобладание женского пола.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Генетическим признаком ССМТ является реципрокная транслокация $t(12;22)(q13;q12)$, присутствующая в 70–90 % случаев, которая сливает EWSR1 с ATF1. Экзон 8 EWSF11 чаще всего сливается с экзоном 4 ATF1, и это было обозначено как слияние типа 1. В полученном химерном слитом белке EWSR1-ATF1 N-конец EWSR1 и домен основной лейциновой «застежки-молнии» (bZIP) ATF1 связаны. Следовательно, ATF1 (транскрипционный фактор, обычно регулируемый цАМФ) становится цАМФ-независимым активатором транскрипции и конститутивно активирован промотор M1TF, являющийся мишенью MSH пути. Эта активация отвечает за меланоцитарную дифференцировку и рост ССМТ. Белки ATF и CREB функционально сходны, и в меньшем количестве случаев имеется вариантная транслокация, $t(2;22)(q34;q12)$, что приводит к слиянию EWSR1-CREB1. Недавно было описано внутрикожное меланоцитарное новообразование с новым слиянием CRTC1-TRIM11, существенным морфологическим сходством с ССМТ и метастатическим потенциалом, предварительно названное кожной меланоцитомой. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, является ли эта опухоль ССМТ с новым слиянием или представляет собой отдельную нозологию. Хотя в большинстве исследованных ССМТ не выявлено мутаций BRAF или NRAS, мутации BRAF p.Val600Glu были идентифицированы в небольшой подгруппе молекулярно подтвержденных опухолей.

Макроскопический вид

Размер большинства ССМТ составляет 2–5 см, но сообщалось об опухолях более 15 см. Макроскопическое исследование выявляет ограниченную массу с дольчатой коричневой или серовато-белой окраской, иногда с грубой или зернистой текстурой. В некоторых ССМТ можно выявить пигментацию меланином, некроз или кистозные изменения.

Гистопатология

При исследовании на малом увеличении ССМТ имеют характерную гнездную или фасцикулярную архитектуру с эпителиоидными или «пухлыми» веретенновидными клетками, разделенными тонкими фиброзными перегородками (рис. 64). Опухоли обычно обнаруживают заметный инфильтративный рост сквозь плотную фиброзную ткань. Несмотря на свое название, ССМТ чаще имеет опухолевые клетки с бледно-эозинофильной цитоплазмой и везикулярными ядрами с крупными ядрышками (рис. 65), и только в редких случаях наблюдается истинное просветление цитоплазмы (рис. 66).

Существенный ядерный плеоморфизм, как правило, отсутствует, хотя относительно часто встречаются разрозненные многоядерные гигантские клетки наподобие «венков» (рис. 67). Пигмент меланин присутствует более чем в половине случаев, но его трудно обнаружить при окрашивании Н&Е. В редких случаях могут выявляться пограничные опухолевые гнезда в области дермо-эпидермального соединения. Количество митозов в ССМТ часто низкое (менее 3 митозов/мм² или до 5 митозов на 10 полей зрения площадью 0,17 мм² на большом увеличении), а некрозы идентифицируются примерно в одной трети случаев. В ССМТ постоянно экспрессируются S100, SOX10, Melan-A, HMB45 и MITF.

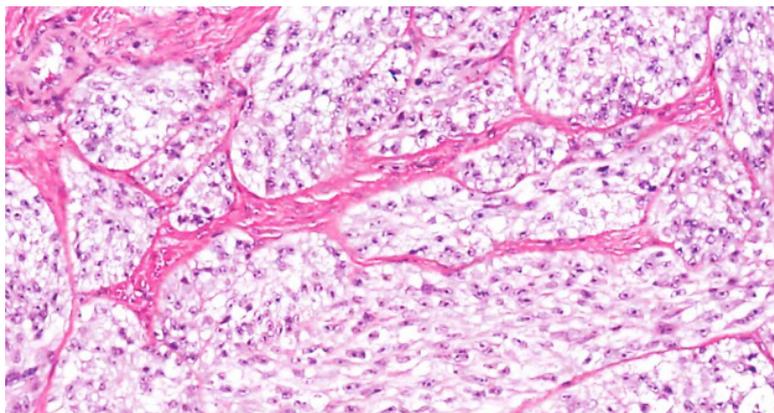


Рис. 64. Гнезда клеток, разделенные тонкими фиброзными перегородками

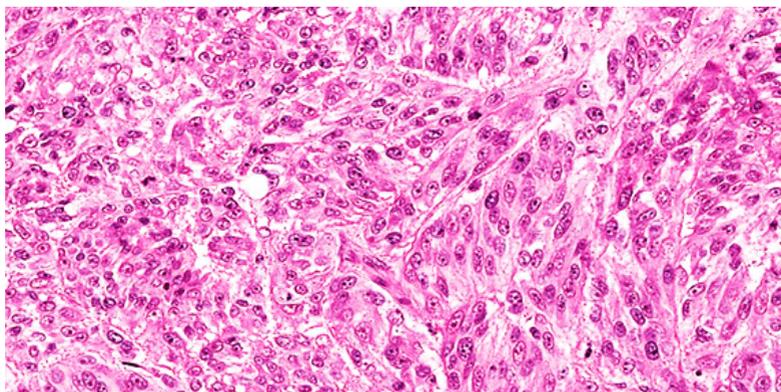


Рис. 65. Опухолевые веретеновидные клетки с эозинофильной зернистой цитоплазмой, везикулярными ядрами и выраженными ядрышками

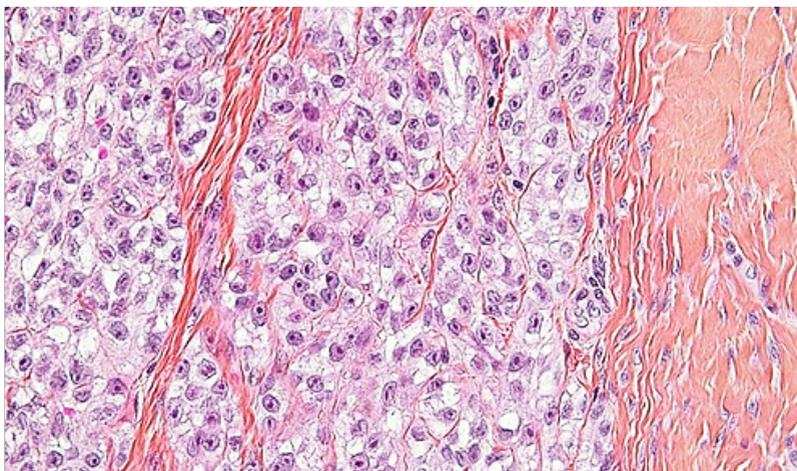


Рис. 66. Опухолевые клетки с выраженными ядрышками, прозрачной цитоплазмой и гнезным паттерном роста, окруженные плотной фиброзной стромой

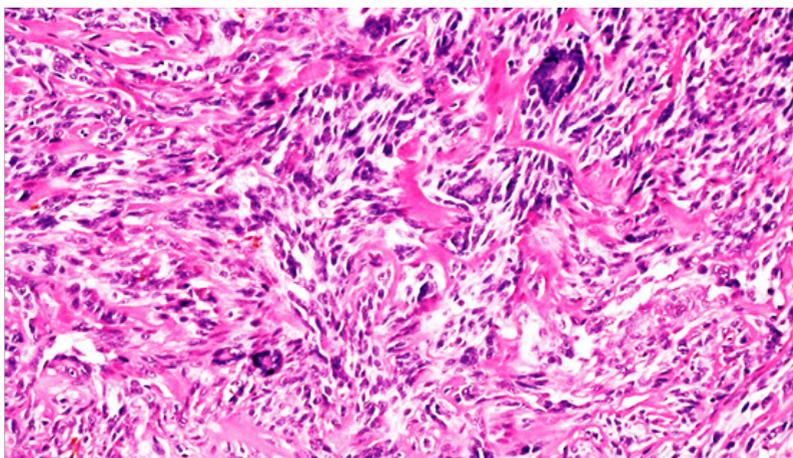


Рис. 67. Многоядерные гигантские клетки типа «венков»

Цитология

Цитологические особенности ССМТ сходны с таковыми при меланоме: в аспиратах обнаруживаются одиночные или небольшие скопления округлых или полигональных клеток с бледной цитоплазмой и выраженными ядрышками. Плеоморфизм не выражен.

Молекулярная диагностика

Может быть полезным выявление реаранжировки гена EWSR1 или слияния генов EWSR1-ATF1.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: характерная гнездовая или фасцикулярная архитектура, обнаруживаемая на малом увеличении микроскопа; «пухлые» веретеновидные или овальные клетки с бледно-эозинофильной цитоплазмой и выраженными ядрышками; обычны многоядерные гигантские клетки наподобие «венков»; экспрессия меланоцитарных маркеров, включая S100, SOX10, Melan-A и HMB45 (рис. 68); в 70–90 % случаев наблюдается слияние EWSR1-ATF1, что помогает дифференцировать эти новообразования от меланомы.

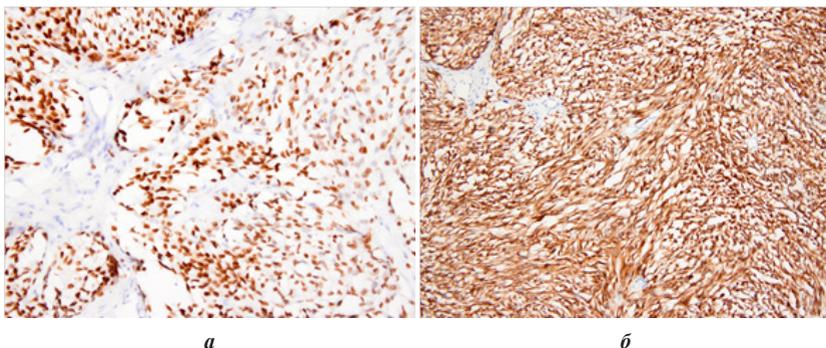


Рис. 68. Светлоклеточная саркома:

а — диффузная ядерная экспрессия SOX10; *б* — диффузная выраженная экспрессия HMB45 в веретеноклеточном компоненте

Желательные: отсутствуют.

Стадирование

Можно использовать систему TNM Американского объединенного комитета по раку или Международного союза борьбы с раком.

Прогноз

ССМТ представляет собой агрессивное злокачественное новообразование с рецидивами, приближающимися к 40 %, и метастазами в легкие или лимфатические узлы не менее чем у 30–50 % пациентов. Метастазирование может происходить более чем через 10 лет после первоначального диагноза. Показатели выживаемости через 5, 10 и 20 лет составляют примерно 60, 35 и 10 % соответственно. Размер опухоли более 5 см, некроз и поражение регионарных лимфатических узлов являются неблагоприятными прогностическими факторами. Вариант слияния и тип транскрипта не имеют прогностического значения.

ВНЕСКЕЛЕТНАЯ МИКСОИДНАЯ ХОНДРОСАРКОМА

Определение

Внескелетная миксоидная хондросаркома (ВМХС) представляет собой злокачественное мезенхимальное новообразование неопределенной дифференцировки, отличающееся обильным миксоидным матриксом, многодолевой архитектурой и однородными клетками, расположенными в виде тяжей, групповых скоплений и ретикулярных сетей. Эти опухоли характеризуются перестройкой гена NR4A3. Несмотря на название, нет никаких доказательств хрящевой дифференцировки.

Кодирование по МКБ-О

9231/3 Внескелетная миксоидная хондросаркома.

Кодирование по МКБ-11

2B5F.2 и ХН9344 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Миксоидная хондросаркома.

Связанная терминология

Допустимо употребление термина *миксоидная саркома с реаранжировкой NR4A3* (предварительно).

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Большинство ВМХС возникают в глубоких мягких тканях проксимальных отделов и поясов конечностей, при этом наиболее часто локализируются в области бедра. Менее распространенные локализации включают туловище, голову и шею, параспинальные мягкие ткани, брюшную полость, таз и стопы. Также сообщалось о редких опухолях в области пальцев, черепа, абдоминального пространства и плевры. Несмотря на существующую номенклатуру, описаны редкие генетически подтвержденные случаи ВМХС в костях.

Клинические особенности

Пациенты чаще всего обращаются с увеличивающимся, глубоко расположенным образованием в мягких тканях, часто сопровождающимся чувствительностью и болезненностью. Некоторые новообразования могут имитировать гематому. Опухоли вокруг суставов могут ограничивать диапазон движений.

Эпидемиология

ВМХС встречается редко, составляя менее 1 % сарком мягких тканей. Обычно она развивается у взрослых, средний возраст которых составляет 50 лет. Сообщалось лишь о редких случаях в детском или подростковом возрасте. Соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Молекулярная характеристика варианта транслокации t(9;22), а затем и варианта t(9;17) показала, что они приводят к слиянию генов, при котором ген NR4A3 сливается либо с EWSR1 в 22q12.2, либо с TAF15 в 17q12. Слияния NR4A3, которые присутствуют более чем в 90 % ВМХС, не были обнаружены ни в одной другой саркоме и поэтому могут считаться отличительной чертой этого заболевания. NF14A3 (также известный как TЕС, СНН и NOR1) кодирует орфанный ядерный рецептор, принадлежащий к семейству генов стероидных/тиреоидных рецепторов, тогда как EWSR1 и TAF15, также известные как TAF2N, RBP56 и TAF(II)68, принадлежат к семейству TET многофункциональных белков, которые связывают как РНК, так и ДНК. Два дополнительных слияния генов, TCF12-NR4A3 и TFG-NR4A3, также были идентифицированы в отдельных случаях ВМХС.

Молекулярные последствия слияния генов NR4A3 в ВМХС выяснены лишь частично. Слитые белки EWSR1-NR4A3 и TAF15-NR4A3 являются сильными активаторами транскрипции. Имеются данные, свидетельствующие о том, что коэкспрессия нативного NR4A3 и его коактиватора SIX3 может быть механизмом, альтернативным слиянию генов. Орфанный рецептор NR4A3 является мишенью транскрипции p53 и взаимодействует с антиапоптотическим белком BCL2, предположительно способствуя апоптозу.

Цитогенетически ВМХС характеризуется транслокацией t(9;22)(q22;q12), реже t(9;17)(q22;q11) или t(9;15)(q22;q21). Хотя t(9;22) была обнаружена как единственная аномалия, в большинстве случаев также обнаруживаются другие хромосомные изменения, включая трисомии по 1q25-qter, 7, 8, 12 и 19.

Макроскопический вид

ВМХС имеют вид больших, хорошо отграниченных опухолей. Размер опухоли варьируется, некоторые очень большие опухоли могут достигать 30 см. На поверхности разреза ВМХС имеет четко выраженную многоузловую структуру, состоящую из блестящих желеобразных областей, разделенных фиброзными перегородками. Обычно определяются внутриопухолевые кровоизлияния, кистозные полости и участки «географического» некроза. Высококлеточные опухоли имеют мясистую консистенцию.

Гистопатология

ВМХС имеет многоузловую архитектуру, определяемую фиброзными перегородками, которые делят опухоль на гипоцеллюлярные дольки с обильным бледно-голубым миксоидным или хондромиксоидным матриксом. Хорошо сформированный гиалиновый хрящ практически никогда не встречается. Строма гиповаскулярна. Клетки обычно соединяются друг с другом, образуя тяжи, небольшие группы и сложные трабекулярные или крибриформные структуры (рис. 69, 70). Клетки имеют умеренное количество эозинофильной или вакуолизированной цитоплазмы, а также однородные округлые или овальные

ядра, и часто встречаются тонкие удлиненные цитоплазматические отростки. Хроматин распределен равномерно, часто с небольшим незаметным ядрышком (рис. 71). Митотическая активность обычно низкая. Некоторые опухоли имеют выраженные рабдоидные цитоплазматические включения. Редкие случаи являются гиперклеточными, с уменьшенным количеством миксоидного матрикса, более злокачественными, часто с эпителиоидной цитоморфологией.

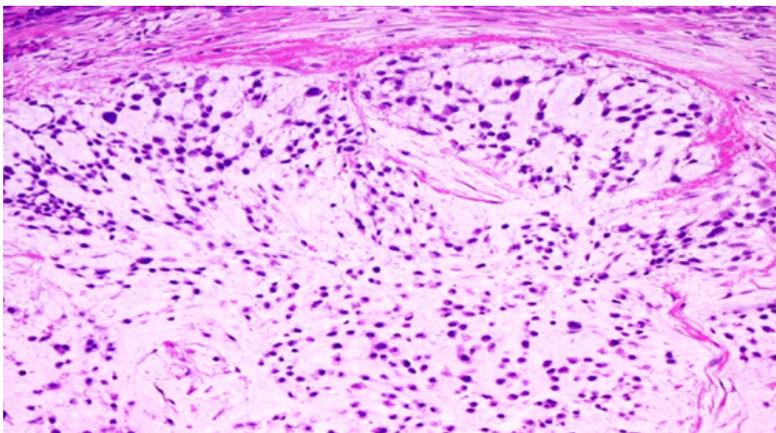


Рис. 69. Обильный миксоидный матрикс с тяжами, гнездами округлых или слегка удлиненных клеток с небольшими гиперхромными ядрами

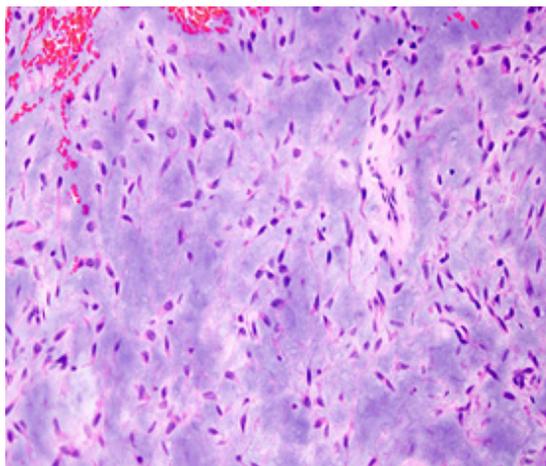


Рис. 70. Тяжи однородных вытянутых клеток в миксоидном матриксе

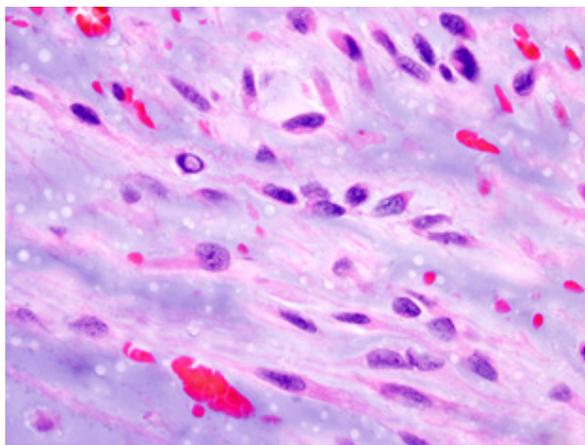


Рис. 71. Опухолевые клетки с удлинненными ядрами с однородным хроматином, внутриядерными включениями, бороздками и эозинофильной цитоплазмой

S100 положителен в 20 % случаев, а KIT (CD117, с-KIT) — в 30 %. В некоторых опухолях была обнаружена экспрессия синаптофизина и NSE (рис. 72). Опухоли с рабдоидными чертами часто негативны к SMARCB1 (INI1). Примечательно, что опухолевые клетки очень редко экспрессируют кератины или GFAP и отрицательны к мышечным маркерам.

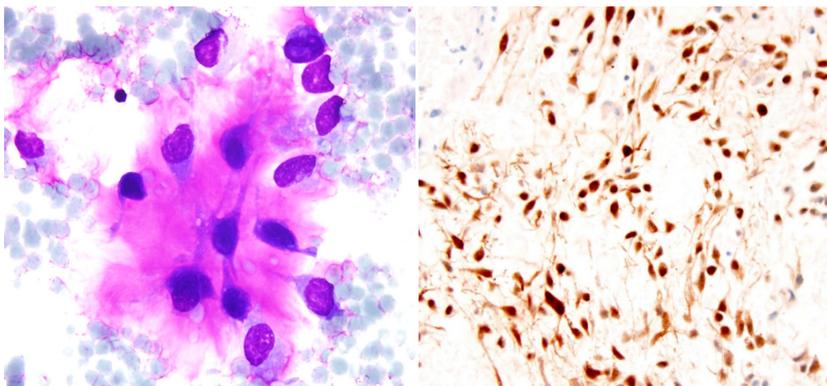


Рис. 72. Опухолевые клетки с везикулярными ядрами, местами с бороздками (слева), в некоторых опухолях отмечается экспрессия NSE (справа)

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Идентификация реаранжировки гена NR4A3 полезна для диагностики.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: обычно «безликие» клетки с эозинофильной цитоплазмой, расположенные в виде пластов или тяжей в преимущественно миксоидной строме.

Желательные: перегруппировка NH4A3 (в отдельных случаях).

Стадирование

Можно использовать систему TNM Американского объединенного комитета по раку или Международного союза борьбы с раком.

Прогноз

Хотя ВМХС часто ассоциируется с длительной выживаемостью, у нее высокая частота отдаленных рецидивов и смерти, связанной с заболеванием. Метастазы обычно легочные, однако также встречаются внелегочные и диссеминированные. Интересно, что длительное выживание даже в условиях метастазирования не является редкостью. В двух больших ретроспективных сериях сообщается о 5-, 10- и 15-летней общей выживаемости в 82–90, 65–70 и 58–60 % соответственно. Пожилой возраст, большой размер опухоли (особенно свыше 10 см) и проксимальное расположение являются неблагоприятными прогностическими факторами. Некоторые исследователи предполагают, что опухоли с повышенной клеточностью и атипией более агрессивны. Другие считают, что наличие рабдоидных клеток является неблагоприятным гистологическим признаком. ВМХС с варибельным слиянием генов, отличных от EWSR1, имеют склонность к более высокой частоте рабдоидного фенотипа, высокоградную морфологию и более агрессивное течение, чем EWSR1-NR4A3-положительные опухоли.

ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ МЕЛКОКРУГЛОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Определение

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО) представляет собой злокачественное мезенхимальное новообразование, состоящее из мелких круглых опухолевых клеток, ассоциированных с выраженной стромальной десмоплазией, полифенотипической дифференцировкой и слиянием генов EWSR1-WT1.

Кодирование по МКБ-О

8806/3 Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль.

Кодирование по МКБ-11

2B5F.2 и XH5SN6 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль.

Связанная терминология

Допустимо употребление термина *интраабдоминальная десмопластическая круглоклеточная опухоль*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

У подавляющего большинства больных опухоли развиваются в брюшной полости, чаще в забрюшинном пространстве, тазу, сальнике и брыжейке. Часто встречаются множественные серозные имплантаты. Клинические проявления вне брюшной полости редки и в основном ограничиваются грудной полостью и паратестикулярной областью. Очень редко возникают в конечностях, голове и шее, почках и головном мозге.

Клинические особенности

Клинические симптомы обычно связаны с первичным очагом проявления и включают боль, вздутие живота, пальпируемое образование, острый живот, асцит и обструкцию органов.

Эпидемиология

ДМКО в первую очередь развивается у детей и молодых людей, что обычно проявляется обширным поражением брюшной полости / брюшины. Отмечается преобладание мужчин с пиком заболеваемости в третьем десятилетии жизни, хотя этот тип опухоли встречается в широком возрастном диапазоне (с первого по пятое десятилетие).

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

ДМКО характеризуется рекуррентной хромосомной транслокацией t(11;22)(p13;q12), приводящей к слиянию гена EWSR1 на 22q12.2 и гена опухоли Вильмса, WT1, на 11p13. Наиболее распространенный химерный транскрипт состоит из внутрирамочного слияния первых семи экзонов EWSR1, кодирующих потенциальный домен, модулирующий транскрипцию, и экзонов 8–10 WT1, кодирующих последние три цинковых участка ДНК-связывающего домена. Также могут встречаться редкие варианты, включающие дополнительные экзоны EWSR1. Обнаружение слияния генов EWSR1-WT1 может быть особенно полезным в случаях с необычными клиническими или гистологическими особенностями. Исследования аберрантного фактора транскрипции EWSR1-WT1 выявили нарушение регуляции нескольких генов-мишеней и активацию экспрессии нейральных генов и частичную нейральную дифференцировку через ASCL1.

Серозная выстилка полостей тела, наиболее частое место ДМКО, имеет высокую транзиторную фетальную экспрессию гена WT1. WT1 экспрессируется в тканях, происходящих из промежуточной мезодермы, прежде всего в тех, которые претерпевают переход от мезенхимы к эпителию. Этот паттерн повторяет дифференцировку эпителия, отмеченную при ДМКО.

Макроскопический вид

Типичный макроскопический вид состоит из множественных опухолевых узлов, усеивающих поверхность брюшины. Часто имеется доминирующая опухолевая масса, сопровождаемая сателлитными узлами меньшего размера. Поверхность разреза плотная, серовато-белая, с очагами кровоизлияний и некрозов.

Гистопатология

ДМКО характеризуется четко очерченными гнездами мелких опухолевых округлых (реже эпителиоидных или даже веретеновидных) клеток, обычно окруженных выраженной десмопластической стромой (рис. 73, 74). Гнезда могут значительно различаться по размеру, от мелких групп клеток до больших неравномерных сливающихся пластов. Часто встречается центральный некроз, также может наблюдаться кистозная дегенерация. Некоторые опухоли имеют фокальные эпителиальные признаки, с железистым или розеткообразным паттерном. Опухолевые клетки обычно однородные, с небольшими гиперхромными ядрами, скудной цитоплазмой и нечеткими цитоплазматическими границами. В некоторых случаях опухолевые клетки могут иметь цитоплазматические эозинофильные рабдоидные включения. Некоторые опухоли имеют более крупные клетки с выраженным плеоморфизмом (рис. 75). Хроматин обычно рассеянный, с незаметными ядрышками. Часто встречаются митозы и некроз отдельных клеток. Десмопластическая строма состоит из фибробластов или миофибробластов, погруженных в рыхлый внеклеточный матрикс или коллаген. Также присутствует выраженная стромальная васкуляризация, варьирующаяся от сложных капиллярных пучков до более крупных сосудов с эксцентрично утолщенными стенками.

Иммуногистохимически ДМКО имеют характерный и сложный паттерн мультифенотипической дифференцировки, экспрессируя белки, связанные с эпителиальной, мышечной и нервной дифференцировкой. Большинство случаев являются иммунореактивными к цитокератинам, EMA и Desmin (рис. 76). Характерная точечная (dot-like) цитоплазматическая локализация наблюдается у Desmin и иногда у других промежуточных филаментов. Миогенин и MYOD1 стабильно отрицательны. Обычно наблюдается ядерная экспрессия WT1 (с использованием антител к C-концу, но не к N-концу) (рис. 77).

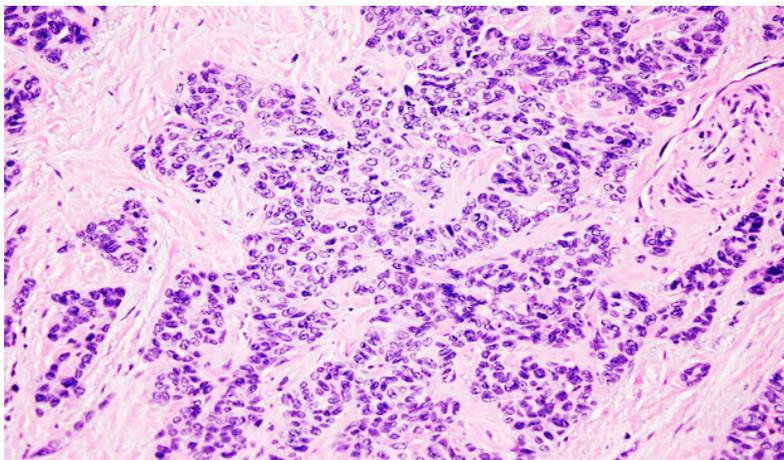


Рис. 73. Однородные мелкие округлые клетки с мелкими ядрами, скудной цитоплазмой и нечеткими цитоплазматическими границами в десмопластической строме

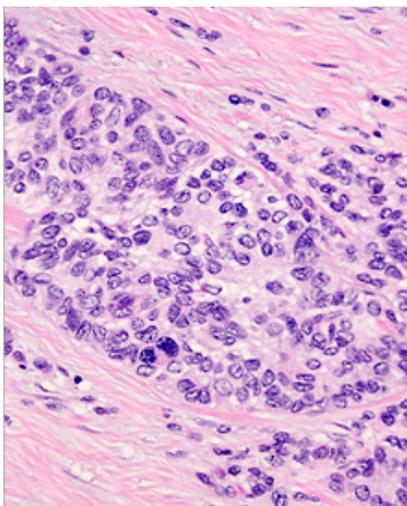


Рис. 74. Опухолевые клетки с округлыми или овальными ядрами, мелкодисперстным хроматином, незаметными ядрышками в гипоклеточной десмопластической строме

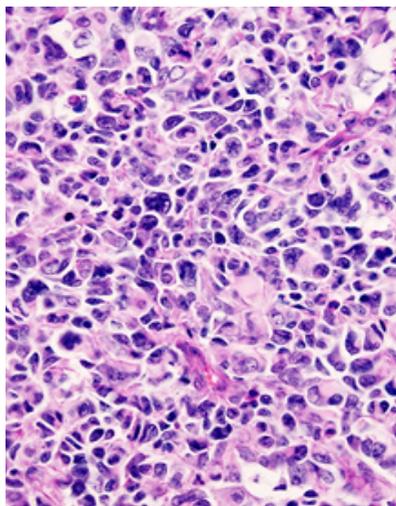


Рис. 75. Крупные эпителиоидные опухолевые клетки с плеоморфными ядрами и умеренной эозинофильной цитоплазмой

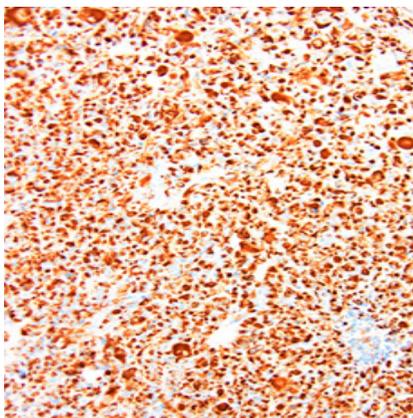


Рис. 76. Выраженная иммунореактивность к Desmin

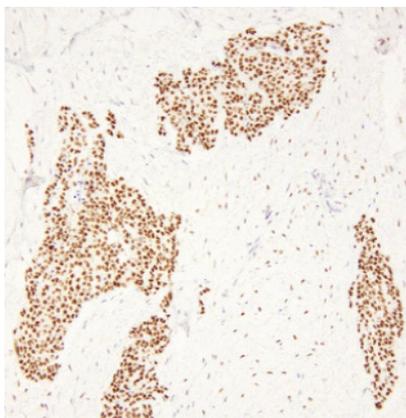


Рис. 77. Ядерная положительная окраска к WT1 (С-конец)

Ультраструктурно большинство опухолевых клеток имеют примитивный/недифференцированный вид с минимальной цитоплазмой и скудными органеллами. Примечательной особенностью является наличие парануклеарных агрегатов и завитков промежуточных филаментов. Изредка встречаются также редкие гранулы с плотным ядром. Небольшое количество клеток объединены комплексами клеточных соединений, включая хорошо сформированные десмосомы.

Цитология

Цитологические материалы являются клеточными и выявляют клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, имеющие зернистый хроматин, ядерный молдинг и вариабельные ядерные мембраны. Часто встречаются псевдорозетки.

Молекулярная диагностика

Обнаружение реаранжировок генов EWSR1 и WT1 или, альтернативно, химерного транскрипта EWSR1-WT1 может представлять собой полезный диагностический инструмент.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: гнезда мелких округлых клеток в десмопластической строме, иммуноположительных к цитокератину, Desmin (точечный паттерн) и WT1 (антитела к С-концу).

Желательные (но часто не обязательны): молекулярные исследования для выявления реаранжировки гена EWSR1 или транскрипта слияния EWSR1-WT1.

Стадирование

Не имеет клинического значения

Прогноз

Общая выживаемость остается низкой, несмотря на комплексную терапию; 5-летняя общая выживаемость составляет не более 10–15 %.

ВНЕПОЧЕЧНАЯ РАБДОИДНАЯ ОПУХОЛЬ

Определение

Внепочечная рабдоидная опухоль представляет собой высоко злокачественную опухоль мягких тканей, в основном поражающую младенцев и детей, которая состоит из характерных округлых или полигональных неопластических клеток со стекловидной эозинофильной цитоплазмой, содержащей гиалиноподобные включения, эксцентрические ядра и макронуклеолы. Морфологически и генетически идентичные опухоли возникают также в почках и головном мозге. Для большинства опухолей характерны биаллельные изменения гена SMARCB1, приводящие к потере экспрессии SMARCB1 (INI1).

Кодирование по МКБ-О

8963/3 Рабдоидная опухоль неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2B5F.2 и XH3RF3 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Злокачественная рабдоидная опухоль.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов: *рабдоидная опухоль мягких тканей*; *злокачественная рабдоидная опухоль*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Эта опухоль редкая, и чаще всего она возникает в глубоких аксиальных местах, таких как шея, параспинальная область, область промежности, брюшная полость или забрюшинное пространство и полость таза. Поражения конечностей (особенно бедер) и кожные поражения также хорошо задокументированы. Эта опухоль также часто обнаруживается во внутренних органах, таких как печень, тимус, мочеполовые пути и желудочно-кишечный тракт. Печень является наиболее частой висцеральной локализацией (73 % всех случаев).

Клинические особенности

В большинстве случаев наблюдается быстро увеличивающееся опухолевидное образование в мягких тканях. Сопутствующие клинические симптомы зависят от пораженного первичного органа. Иногда (редко) присутствуют множественные кожные узелки. В частности, у младенцев в некоторых случаях наблюдается диссеминированное заболевание без явной первичной опухоли — это часто связано с предрасположенностью к рабдоидным опухолям.

Эпидемиология

Внепочечная рабдоидная опухоль встречается чрезвычайно редко и в основном у младенцев и детей. Среди рабдоидных опухолей плодов и новорожденных внепочечные опухоли встречаются чаще, чем в почках или головном мозге. В среднем пациенты с внепочечными, экстракраниальными рабдоидными опухолями, как правило, старше, чем пациенты с почечными рабдоидными опухолями.

Этиология

Семейные случаи обычно связаны с мутациями зародышевой линии в SMARCB1 (INI1, hSNF5, BAF47) в 22q11.23. Мутации зародышевой линии или делеции в SMARCB1 (синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям 1) присутствуют примерно у 13 % пациентов с внепочечными рабдоидными опухолями. Пациенты с зародышевыми изменениями в SMARCB1 обычно выявляются в раннем детстве, но у них повышен риск развития других опухолей мягких тканей, особенно неврином (шванном), в последующие десятилетия. Очень небольшой процент рабдоидных опухолей связан с мутациями SMARCA4, которые могут присутствовать в зародышевой линии (синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям 2).

Патогенез

Внепочечные рабдоидные опухоли возникают вследствие гомозиготной инактивации гена SMARCB1 в участке хромосомы 22q11.2. Приблизительно 98 % внепочечных рабдоидных опухолей, злокачественных рабдоидных опухолей почек и атипичных тератоидных/рабдоидных опухолей имеют геномные изменения обеих копий гена, включая мутации кодирующей последовательности, частичные или полные делеции гена и нейтральную по отношению к копии потерю. Существует некоторая корреляция генотипа и фенотипа, при этом рабдоидные опухоли демонстрируют укороченные мутации или делеции по всей кодирующей последовательности. Внепочечные рабдоидные опухоли имеют особенно высокую частоту гомозиготных делеций гена SMARCB1. Это часто является следствием хромосомных транслокаций между хромосомной группой 22q11.2 и множеством различных партнерских хромосом. Транслокация несбалансирована на молекулярном уровне, что приводит к делеции SMARCB1. Второй аллель обычно теряется в результате интерстициальной делеции 22q11.2. В соответствии с функцией SMARCB1, как классического гена-супрессора опухоли, инициирование мутаций зародышевой линии или делеций в SMARCB1 действует как первый стимул у пациентов с генетической предрасположенностью к развитию рабдоидных опухолей. Такие пациенты также подвержены риску злокачественной рабдоидной опухоли почки и атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли. Сообщалось о мутации и/или потере гена SMARCA4 в 19p13.2 в редких рабдоидных опухолях с сохраненной экспрессией SMARCB1. Инактивация комплекса SWI/SNF путем нацеливания на SMARCB1 или SMARCA4 приводит

к возникновению как внутричерепных, так и экстракраниальных рабдоидных опухолей. Потеря этого эпигенетического ремоделлера приводит к нефункционированию множества генов-супрессоров опухолей и дифференцировки, а также к путям, которые считаются отличительными чертами патогенеза этих опухолей.

Макроскопический вид

Большинство опухолей неинкапсулированы и имеют максимальный диаметр более 5 см. Опухоли обычно мягкие, серого или коричневого цвета на разрезе, часто сопровождаются очагами коагуляционного и геморрагического некроза.

Гистопатология

Опухоль характеризуется рабдоидными клетками с крупными везикулярными ядрами округлой или бобовидной формы, выраженными ядрышками и обильной цитоплазмой, расположенными пластинами или солидным трабекулярным паттерном. Многие опухолевые клетки имеют околядерные эозинофильные, PAS-положительные, устойчивые к диастазе гиалиновые включения или глобулы (рис. 78). На периферии опухолевые клетки инфильтрируют окружающие ткани. Ядерный плеоморфизм не выражен, тогда как митотические фигуры наблюдаются часто. В опухоли часто отмечается потеря клеточных связей (дискогезия). В некоторых случаях наблюдается преобладающая пролиферация недифференцированных мелких круглых клеток с небольшим количеством типичных рабдоидных клеток (рис. 79).

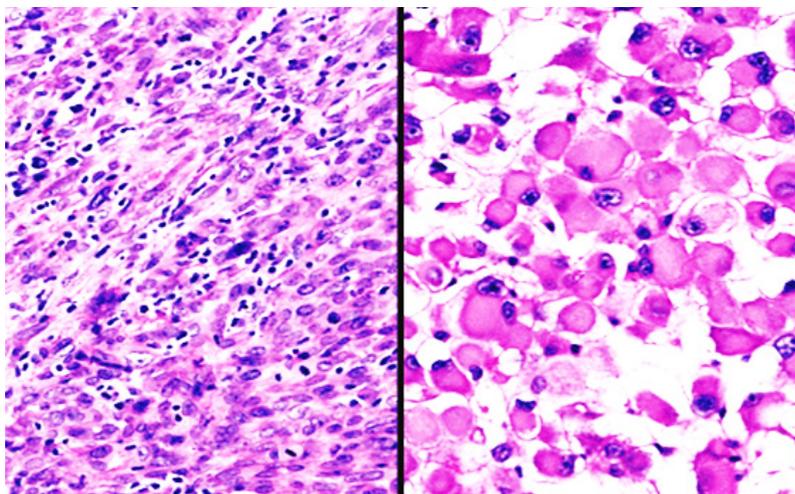


Рис. 78. Диффузная пролиферация округлых и полигональных клеток с эксцентричными ядрами, выраженными ядрышками, стекловидной эозинофильной цитоплазмой с гиалиноподобными включениями

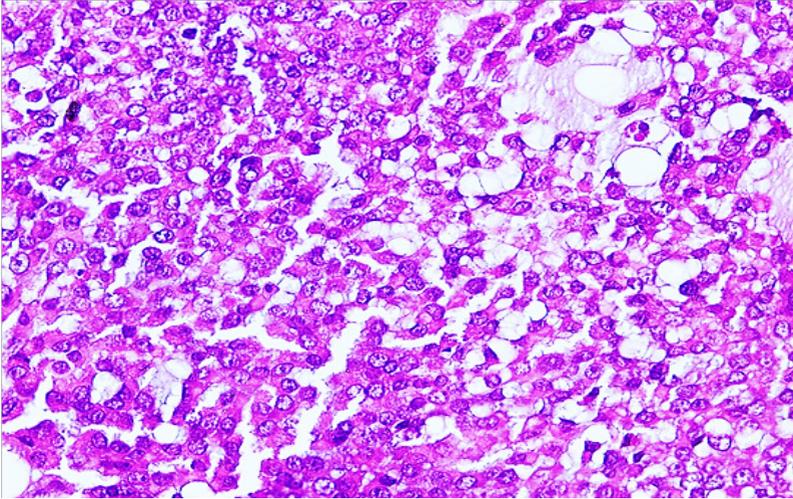


Рис. 79. Поля рабдоидных клеток в миксоидной строме

Иммуногистохимически большинство этих опухолей демонстрируют экспрессию эпителиальных маркеров, таких как кератины и ЕМА. Положительная реакция с невральными или нейроэктодермальными маркерами, такими как CD99 и синаптофизин, также часто наблюдается в опухолях мягких тканей (рис. 80). Реже клетки экспрессируют MSA и очагово S100. Часто наблюдается позитивность к SALL4 и глипикану-3 (GPC3). Характерно, что рабдоидные опухоли демонстрируют потерю экспрессии SMARCB1 (INI1, BAF47).

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Не имеет клинического значения.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: примитивная недифференцированная или рабдоидная клеточная морфология; потеря экспрессии SMARCB1 (INI1).

Желательные: отсутствуют.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Независимо от локализации опухоли, исход у пациентов неблагоприятный. Из-за редкости данной нозологии крупных исследований по анализу выживаемости пациентов с внепочечными опухолями, получавших одинаковое лечение, не проводилось. Средний возраст составлял 28 месяцев, а общая

5-летняя выживаемость была ниже 15 %. Больные с рабдоидными опухолями печени имеют худшую выживаемость, чем больные с другими внепечечными локализациями.

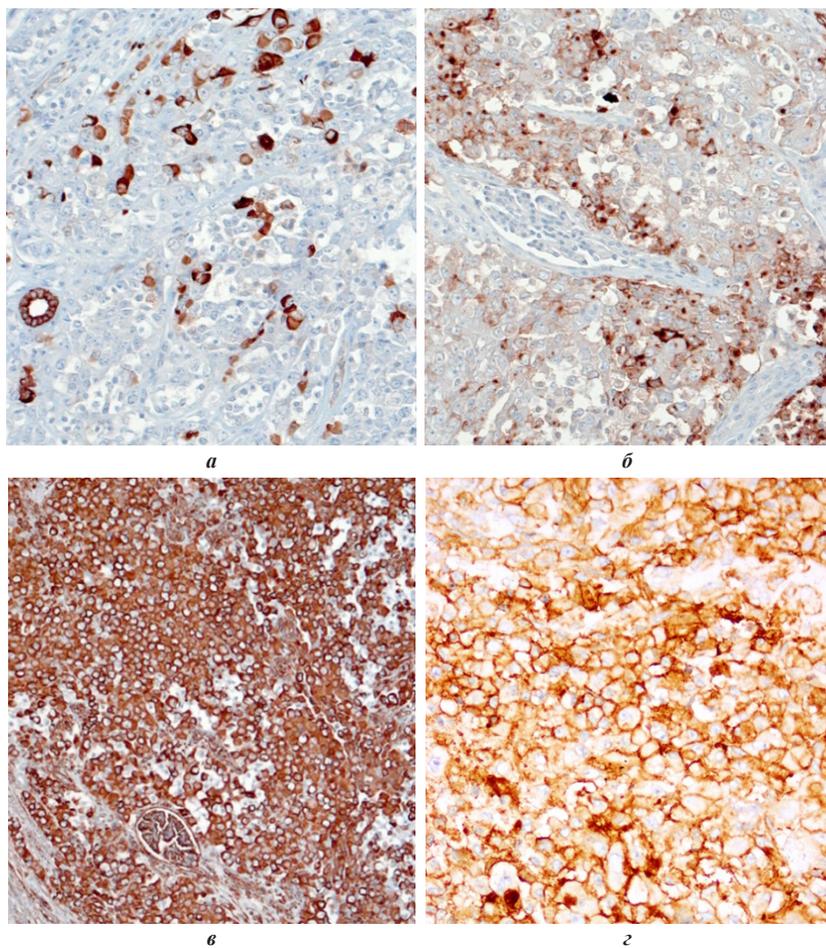


Рис. 80. Положительная экспрессия:
а — СК; б — ЕМА; в — Vimentin; г — CD99

ПЕРИВАСКУЛЯРНАЯ ЭПИТЕЛИОИДНОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ (ПЭКОМА)

Определение

ПЭКомы представляют собой мезенхимальные новообразования, состоящие из периваскулярных эпителиоидных клеток — характерных эпителиоидных клеток, которые часто тесно связаны со стенками кровеносных сосудов и экспрессируют как меланоцитарные, так и гладкомышечные маркеры.

Кодирование по МКБ-О

8714/0 Периваскулярная эпителиоидная опухоль, доброкачественная.

Кодирование по МКБ-11

2F7C и XH4CC6 Новообразования неопределенного характера соединительной или другой мягкой ткани и Периваскулярная эпителиоидная опухоль, доброкачественная

2B5F.2 и XH4CC6 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Периваскулярная эпителиоидная опухоль, злокачественная.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов: *ангиомиолипома, эпителиоидная ангиомиолипома, лимфангиолейомиоматоз.*

Не рекомендуется употребление терминов: светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль, сахарная опухоль легкого.

Подтип(ы)

Периваскулярная эпителиоидная опухоль, злокачественная; ангиомиолипома; ангиомиолипома эпителиоидная.

Локализация

ПЭКомы имеют широкое анатомическое распространение.

Клинические особенности

ПЭКомы мягких тканей обычно представляют собой безболезненные образования.

Эпидемиология

ПЭКомы встречаются редко и чаще выявляются у женщин, чем у мужчин (соотношение 1 : 0,2), обладают широким возрастным диапазоном и пиком у взрослых молодого и среднего возраста (~45 лет).

Этиология

Большинство ПЭКом несут спорадический характер; небольшая подгруппа связана с туберозным склерозом.

Патогенез

Обнаружена потеря гетерозиготности с участием локуса TSC2. Делеция 16p, локализация гена TSC2 указывают на онкогенетическую связь ПЭКом и ангиомиолипом как новообразований, связанных с TSC2. Мутации TP53 были

идентифицированы в 63 % ПЭКом с мутациями TSC2. Небольшая подгруппа ПЭКом содержит слитые гены TFE3, которые коррелируют с сильной ядерной иммунореактивностью для TFE3. Наиболее распространенным партнером по слиянию с TFE3 является SFPQ (PSF). При ПЭКомах, возникающих в мягких тканях, также были идентифицированы слияния генов DVL2-TFE3 и NONO-TFE3. TFES-реаранжированная ПЭКома не имеет мутаций TSC2 / потери гетерозиготности и таким образом представляется отличающейся по патогенезу.

Макроскопический вид

ПЭКомы довольно четко очерчены, с твердой и волокнистой или мясистой поверхностью на разрезе. Опухоли имеют широкий диапазон размеров (в среднем 5–8 см); кожные опухоли обычно меньше, чем те, которые локализуются глубоко.

Гистопатология

ПЭКомы обычно имеют гнездную архитектуру и состоят из эпителиоидных клеток с обильной зернистой эозинофильной или прозрачной цитоплазмой и округлыми ядрами с небольшими ядрышками. Гнезда или трабекулы обычно окружены тонкостенными капиллярными сосудами (рис. 81). Небольшая подгруппа опухолей имеет преимущественно веретенноклеточную морфологию. В ПЭКомах обычно наблюдается характерный периваскулярный характер роста, когда опухолевые клетки располагаются радиально вокруг сосудов, замещая стенку сосуда и приближаясь к эндотелию (рис. 82). Склерозирующий подтип ПЭКом состоит из тяжёлой и трабекул эпителиоидных клеток в плотной коллагеновой строме.

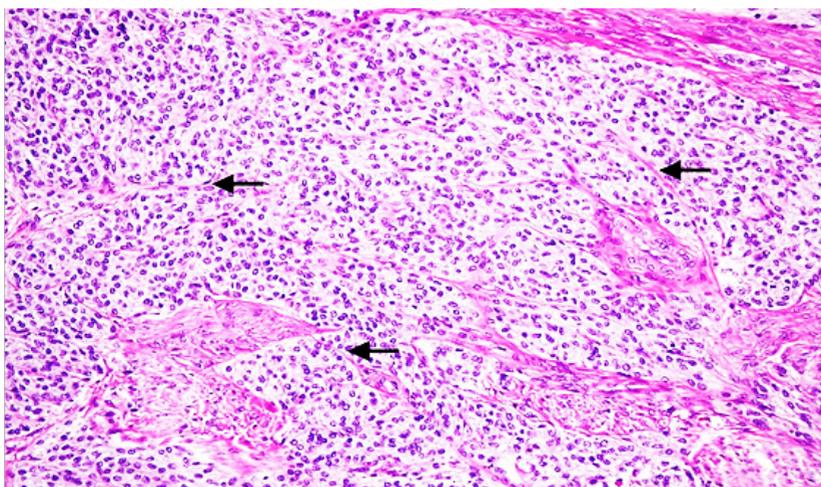


Рис. 81. Тонкая нежная сосудистая сеть, окруженная гнездами эпителиоидных клеток

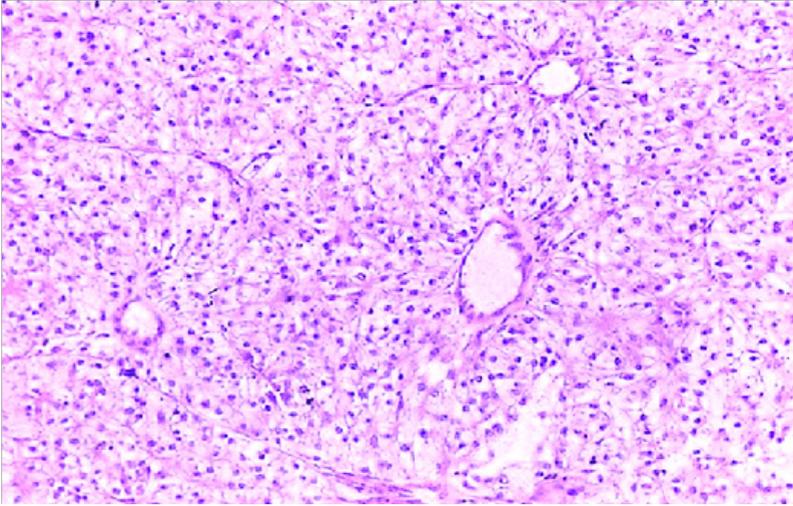


Рис. 82. Эпителиоидные опухолевые клетки расположены вокруг нежной сосудистой сети (периваскулярное расположение)

Типичная ПЭКома может иногда содержать многоядерные клетки и иметь ограниченный плеоморфизм (симпластические изменения), но митотические фигуры обычно скудны или отсутствуют. Злокачественные ПЭКомы характеризуются вариабельным сочетанием митотической активности, некроза и плеоморфизма (рис. 83).

Для ПЭКомы характерна экспрессия обоих меланоцитарных маркеров, таких как HMB45 (наиболее чувствительный иммуномаркер), Melan-A и MITF, а также мышечных маркеров, таких как SMA, Desmin и кальдесмон (рис. 84, 85). Экспрессия меланоцитарных маркеров чаще встречается в эпителиоидных, чем в веретеновидных опухолевых клетках. Desmin и h-кальдесмон часто менее интенсивно позитивны, чем SMA. В некоторых опухолях отсутствует экспрессия мышечных маркеров. Ядерная реакция с S100 в ПЭКомах обычно не наблюдается. Примерно в 15 % случаев выявляется интенсивное окрашивание ядер с TFE3. ПЭКомы с перестройкой TFE3, как правило, возникают у более молодых пациентов, имеют выраженный альвеолярный характер роста, эпителиоидную морфологию и часто негативны к гладкомышечным маркерам. Иногда эпителиоидные, но не эпителиальные новообразования с реаранжировкой TFE3 содержат пигмент меланин; первоначально они были описаны в почках как меланотический рак почки с транслокацией Xp11, но они также были описаны в мягких тканях и больше соответствуют категории ПЭКом с реаранжировкой TFE3 (рис. 86).

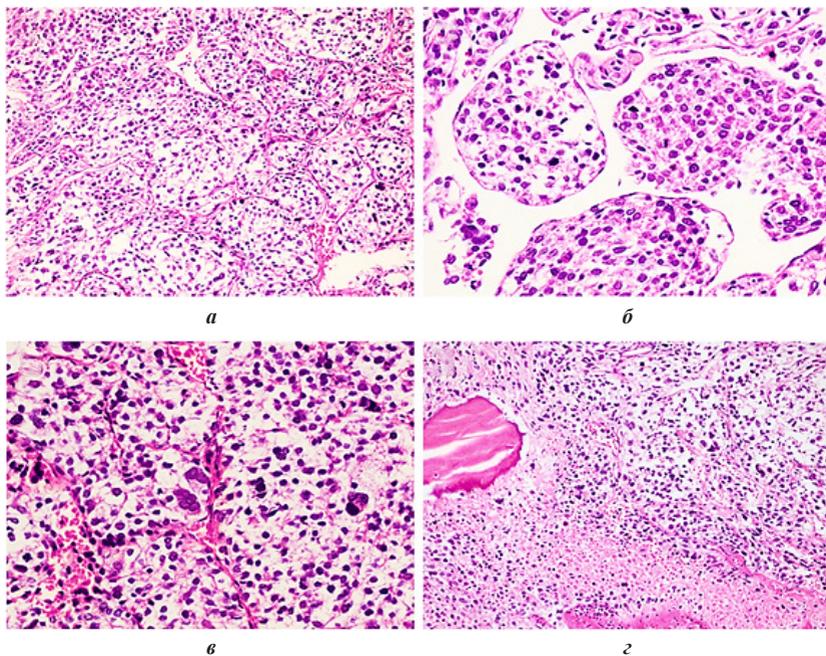


Рис. 83. ПЭЖома:

а — эпителиоидные клетки с гнездным паттерном и тонкостенной ветвящейся сосудистой сетью; *б* — сосуды синусоидного типа; *в* — ядерный плеоморфизм с многоядерными опухолевыми клетками и митотической активностью; *г* — участок некроза

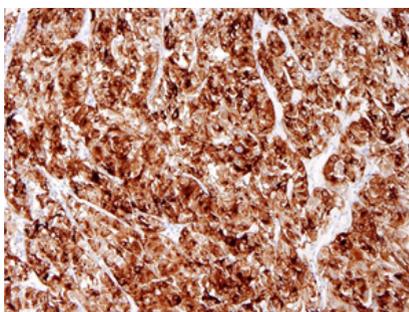


Рис. 84. Выраженная диффузная экспрессия HMB45

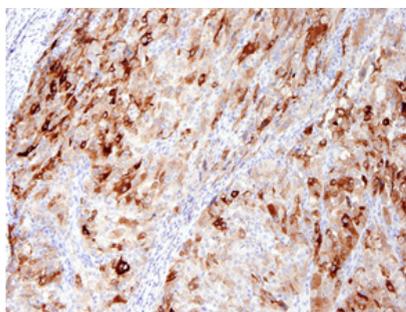


Рис. 85. Позитивное окрашивание с Melan-A/MART1

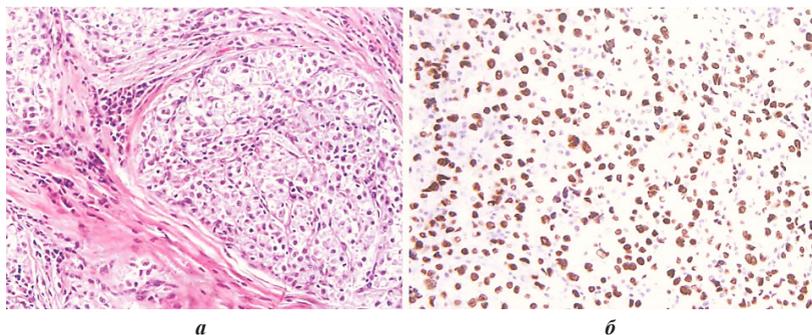


Рис. 86. ПЭКома с реаранжировкой TFE3:

а — опухоль имеет гнездный и солидно-альвеолярный характер роста, эпителиоидные клетки с умеренным количеством гранулярной эозинофильной цитоплазмы; *б* — ядерная экспрессия TFE3 в ПЭКоме, соответствующая наличию перегруппировки TFE3

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

В случаях с выраженной экспрессией белка TFE3 идентификация реаранжировки гена TFE3 или соответствующего слитого гена может помочь подтвердить диагноз.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: эпителиоидные и/или веретеновидные клетки с зернистой эозинофильной или светлой цитоплазмой; архитектура гнездная, трабекулярная или солидная с частой периваскулярной ориентацией; вариабельная коэкспрессия меланоцитарных и гладкомышечных маркеров.

Желательные: экспрессия TFE3, если гладкомышечные маркеры отрицательные.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Клинически злокачественные опухоли обычно имеют большие размеры; обнаруживают выраженную ядерную атипию и плеоморфизм, заметные митозы, некрозы и инфильтративные края; склонны к агрессивному клиническому течению. Размер опухоли свыше 5 см также в значительной степени связан с рецидивом. Наиболее частыми местами метастазирования являются печень, лимфатические узлы, легкие и кости.

ИНТИМАЛЬНАЯ САРКОМА

Определение

Интимальные саркомы — злокачественные мезенхимальные опухоли, возникающие в крупных сосудах большого и малого круга кровообращения, а также в сердце. Определяющим признаком является преимущественно внутрисосудистый рост с закупоркой просвета исходного сосуда и отсевами эмболов в периферические органы.

Кодирование по МКБ-О

9137/3 Интимальная саркома.

Кодирование по МКБ-11

2B5F.2 и XH36H7 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Интимальная саркома.

Связанная терминология

Нет.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Саркомы интимы малого круга кровообращения преимущественно поражают проксимальные сосуды: легочный ствол (80 %), правую или левую легочную артерию (50–70 %) либо обе эти артерии (40 %). Некоторые опухоли вовлекают сердечные структуры: левые отделы сердца, клапан легочной артерии или путь оттока правого желудочка. Прямая инфильтрация или метастазы в легкие наблюдаются в 40 % случаев, экстраторакальное распространение встречается в 20 % (головной мозг, кожа, лимфатические узлы). Интимальные саркомы аорты в основном возникают в брюшной аорте между чревным стволом и подвздошной бифуркацией, 30 % локализуются в грудной аорте.

Клинические особенности

Клиническая картина неспецифична и часто связана с опухолевыми эмболами, при этом рецидивирующая легочная эмболия является наиболее частым первичным диагнозом. Правильный диагноз часто откладывается или ставится уже после смерти. Визуализация неспецифична, но неопластический характер ткани, закрывающей просвет, можно заподозрить на основании некоторых диагностических процедур (КТ, МРТ, ПЭТ).

Эпидемиология

Интимальные саркомы являются очень редкими опухолями, при этом неоплазии крупных легочных сосудов встречаются в два раза чаще, чем аорты. Внутрисердечные саркомы интимы встречаются редко, хотя это наиболее распространенный тип сарком сердца. Интимальные саркомы легких и сердца немного чаще встречаются у женщин (соотношение мужчины : женщины — 0,7 : 1), тогда как опухоли аорты могут быть более распространены

у мужчин. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 48 лет для легочных, 50 лет для сердечных и 62 года для аортальных неоплазий.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Сравнительная геномная гибридизация (CGH и aCGH) выявила прирост/амплификацию 12q12-q15 (CDK4, TSPAN31, MDM2, GLI1 [GLI]) и 4q12 как наиболее постоянные аберрации. Интерфазная FISH обнаружила амплификацию PDGFFIA и KIT (CD117) во всех и амплификацию/полисомию EGFR в 6 из 8 опухолей. В недавнем исследовании aCGH в 6 из 8 опухолей продемонстрирована амплификация 4q12, при этом общая область содержала только PDGFRA. Другими, менее постоянными изменениями были прирост/амплификация в 7p14-p22, 8q11-q23, 12p11 и 12q13-q15 (GL/7 [GLI], CDK4, DDIT3, HMGA2, BEST3, MDM2) и потери в 3q12-q21, 9p21, 10q22, 12q12 и 12q23. Частые амплификации/прирост PDGFFIA (81 %), EGFR (76 %) и/или MDM2 (65 %) на высоком уровне были подтверждены в 21 опухоли с помощью FISH. Недавно на основе молекулярного анализа интимальная саркома была идентифицирована как наиболее частый гистотип саркомы (42 %) в серии из 100 кардиальных сарком. С использованием FISH, количественной ПЦР и aCGH амплификация MDM2 была обнаружена в 100 % сарком интимы сердца; aCGH показал сложный профиль с повторяющимися ампликонами 12q13-q14, содержащими MDM2, прирост 7p12 с участием EGFR, делецию 9p21, нацеленную на CDKN2A во всех случаях и амплификацию KIT и PDGFRA в 2 из 5 случаев.

Макроскопический вид

По определению интимальные саркомы представляют собой в основном внутрисудистые образования, фиксированные к стенке сосуда, внешне напоминающие тромбы и распространяющиеся дистально вдоль ветвей пораженных сосудов (рис. 87). Иногда во время операции может быть извлечен слизистый слепок просвета сосуда или могут быть обнаружены участки более твердые, костной плотности, соответствующие остеосаркоматозной дифференцировке. Некоторые опухоли аорты могут вызывать истончение и аневризматическое расширение с пристеночным тромбозом, напоминая атеросклероз.

Гистопатология

Интимальные саркомы представляют собой морфологически неспецифичные низкодифференцированные злокачественные мезенхимальные опухоли, состоящие из веретеновидных клеток с атипией от легкой до тяжелой степени, с различной степенью митотической активности, некроза и ядерного полиморфизма (рис. 88, 89). Некоторые опухоли имеют миксоидные участки или эпителиоидную морфологию. Выраженное веретенообразование

и пучковый паттерн могут напоминать лейомиосаркому (рис. 90). В редких случаях опухоль может содержать неопластический хрящ или опухолевый остеонид, а также очаговые рабдомиосаркоматозные или ангиосаркоматозные признаки.

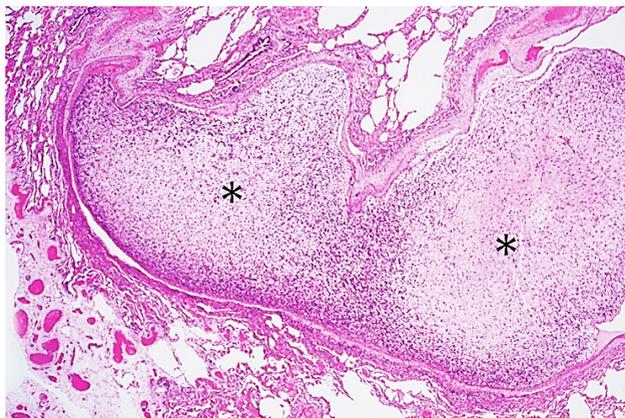


Рис. 87. Опухоль разрастается в просвете крупной ветви легочной артерии

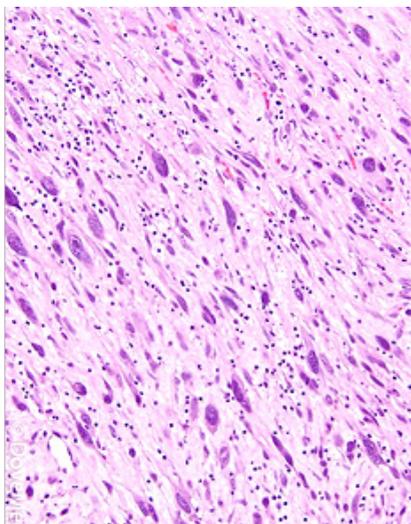


Рис. 88. Низкодифференцированная злокачественная опухоль из веретеновидных плеоморфных клеток с выраженной ядерной атипией

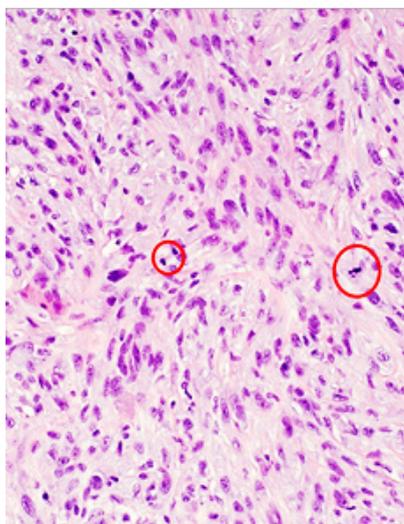


Рис. 89. Проплиерация атипических веретеновидных клеток с гиперхромными ядрами, митозами

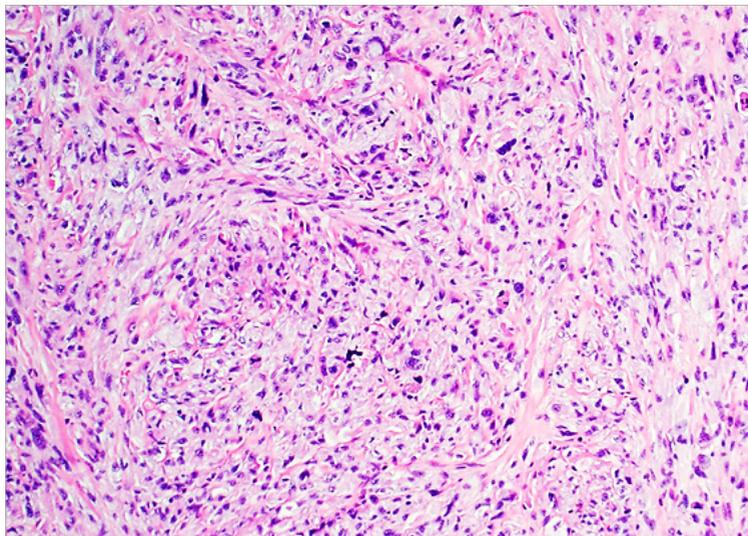


Рис. 90. Пролиферация опухолевых веретеновидных клеток с гиперхромными ядрами и фасцикулярным паттерном

Иммуногистохимически обнаруживается переменная положительная реакция на SMA (рис. 91), некоторые опухоли дают положительную реакцию на Desmin. Рабдомиосаркоматозная дифференцировка сопровождается экспрессией миогенина и MYOD1. Ядерная экспрессия MDM2 может наблюдаться не менее чем в 70 % случаев (рис. 92).

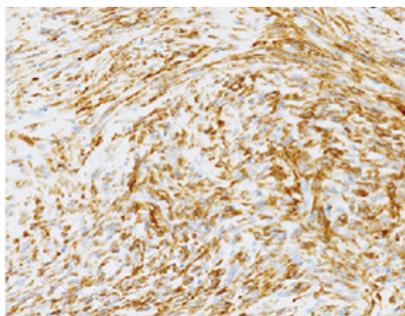


Рис. 91. Позитивная окраска с SMA

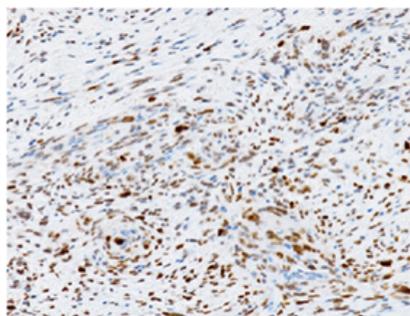


Рис. 92. Экспрессия MDM2

Цитология

Тонкоигольный аспирационный материал внутрипросветных сарком содержит явно злокачественные веретеновидные и плеоморфные мезенхимальные опухолевые клетки.

Молекулярная диагностика

Обнаружение амплификации MDM2 может быть полезным.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: возникновение опухоли в просвете крупного сосуда малого или большого круга кровообращения или в полости сердца; первичная саркома высокой степени злокачественности с гетерологичными элементами или без них.

Желательные: амплификация MDM2 (в отдельных случаях).

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Прогноз для пациентов с саркомами интимы неблагоприятный, средняя продолжительность жизни составляет 5–9 месяцев у пациентов с саркомами аорты и 13–18 месяцев у пациентов с саркомами легких.

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА

Определение

Недифференцированная саркома мягких тканей (НСМТ) не выявляет идентифицируемой линии дифференцировки при анализе с помощью доступных современных технологий. В настоящее время НСМТ относят к гетерогенной группе и диагноз ставят методом исключения, хотя появились генетические подгруппы (особенно в группе округлых клеток). В эту группу не включены дедифференцированные типы специфических сарком мягких тканей (например, дедифференцированная липосаркома), в которых компонент высокой степени злокачественности обычно недифференцирован.

Кодирование по МКБ-О

8805/3 Недифференцированная саркома.

Кодирование по МКБ-11

2B5F.2 и ХН73J4 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Гигантоклеточная саркома

2B5F.2 и ХН0947 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Злокачественная фиброзная гистиоцитома

2B5F.2 и ХН6НУ6 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Недифференцированная саркома

2B5F.2 и ХН85G7 Саркома других уточненных локализаций, не классифицированная в других рубриках, и Мелкоклеточная саркома.

Связанная терминология

Нет.

Подтип(ы)

Веретеночная саркома недифференцированная; плеоморфная саркома недифференцированная; круглоклеточная саркома недифференцированная.

Локализация

НСМТ может быть обнаружена в любом месте. Опубликованные данные ограничены, но в целом представляется, что эти поражения наиболее распространены в соматических мягких тканях.

Клинические особенности

НСМТ не имеет характерных клинических признаков, отличающих ее от других типов сарком, кроме, зачастую, быстрого роста.

Эпидемиология

НСМТ являются необычными мезенхимальными новообразованиями, которые анатомически повсеместны и встречаются в любом возрасте и без различий между полами. Недифференцированные саркомы составляют до 20 % всех сарком мягких тканей. Подтип опухолей с круглоклеточной морфологией чаще встречается у молодых пациентов и в настоящее время в значительной степени маркируется в соответствии с его основной драйверной генетической аномалией, если она известна. Плеоморфный подтип (известный ранее как плеоморфные злокачественные фиброзные гистицитомы) встречается в основном у пожилых людей.

Этиология

Этиология большинства НСМТ неизвестна. Однако по крайней мере 25 % сарком мягких тканей, связанных с облучением, являются недифференцированными.

Патогенез

Недифференцированные плеоморфные саркомы (НПС) обычно имеют обширные геномные перестройки. Цитогенетические данные по более 100 случаям, за небольшим исключением, выявили сложные кариотипы с числом хромосом в диапазоне от почти гаплоидного до гипероктаплоидного. Обширная перетасовка хромосомного материала, на которую указывают опухолевые кариотипы, подтверждается геномными исследованиями на основе массивов, показывающих структурные перестройки и сдвиги числа копий, затрагивающих большинство, если не все хромосомы, а также массовыми параллельными исследованиями секвенирования. НПС демонстрируют существенную гетерогенность числа копий по сравнению с другими подтипами саркомы и не образуют отдельных подгрупп метилирования. Секвенирование всего генома показало, что прерывистые эволюционные события, такие как дупликации всего генома и хромотрипсис, сопровождающиеся дисфункцией теломер, лежат в основе геномной сложности НПС.

Аберрации в биологии теломер достигаются либо за счет активации теломеразы путем дерегуляции TERT, либо за счет альтернативного удлинения пути теломер. Опухолеспецифических ампликонов нет, но примерно в 10–15 % случаев наблюдается амплификация VGLL3 или YAP1, а в 10 % — амплификация CCNE1. Мишени частых делеций и деструктивных перестроек включают CDKN2A и CDKN2B в 9p, PTEN в 10q, RB1 в 13q и TP53 в 17p, каждая из которых поражается в 10–20 % случаев. RB1 и TP53, а также ATRX относятся к числу немногих генов, которые периодически обнаруживают патогенетические варианты на уровне нуклеотидов. На транскриптомном уровне НПС нельзя отличить от миксофибросаркомы высокой степени злокачественности, и вполне возможно, что эти два состояния могут лежать в спектре дифференцировки. Небольшая подгруппа НПС с низким числом митозов демонстрирует слияние генов, включающее ген PRDM10, либо с MED12, либо с CITED2 в качестве 5'-партнера. Слияния генов-драйверов в НПС не были обнаружены.

Макроскопический вид

НСМТ представляют собой гетерогенную группу и не имеют отличительных макроскопических особенностей, кроме частого наличия некрозов и кровоизлияний.

Гистопатология

НСМТ можно в общих чертах разделить на плеоморфные, веретенообразные, круглоклеточные и эпителиоидные варианты, но ни один из них не имеет специфических определяющих признаков, кроме отсутствия у них идентифицируемой линии дифференцировки.

Плеоморфные НСМТ, которые представляют самую большую группу, очень похожи на другие специфические типы плеоморфных сарком и часто без определенного паттерна, с частыми причудливыми многоядерными опухолевыми гигантскими клетками (рис. 93, 94).

Веретенклеточные НСМТ чаще всего имеют фасцикулярную архитектуру с вариабельно амфифильной или бледно-эозинофильной цитоплазмой и сужающимися по периферии ядрами.

Круглоклеточные НСМТ (рис. 95) состоят из относительно однородных округлых или овоидных клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, и они чаще всего очень напоминают другие специфические типы круглоклеточных сарком, особенно саркому Юинга. Тем не менее многие случаи теперь, вероятно, могут быть более точно классифицированы в рамках конкретных молекулярных подтипов, таких как саркомы с реаранжировкой CIC и BCOR, а также в группе круглоклеточных сарком, связанных со слияниями EWSR с участием партнеров, не связанных с семейством генов ETS (например, PATZ1, NFATC2, SP3, SMARCA5 и POU5F1).

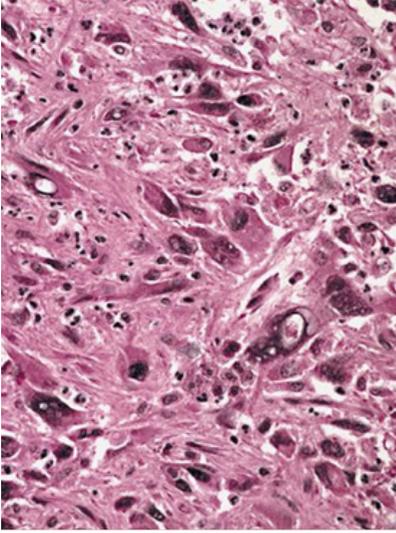


Рис. 93. Опухолевые клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой и причудливыми ядрами, напоминающие опухоль из мышечной ткани

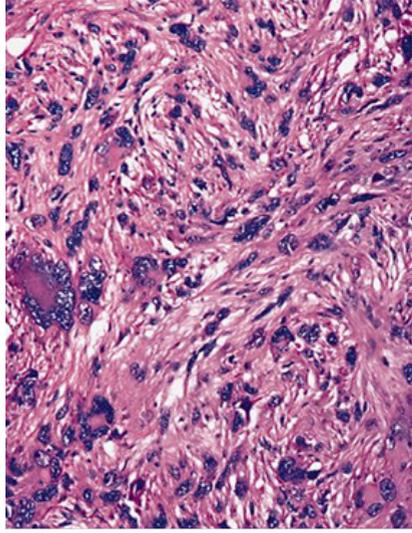


Рис. 94. Смесь из фибробластоподобных и гистиоцитоподобных клеток, включая многоядерные формы

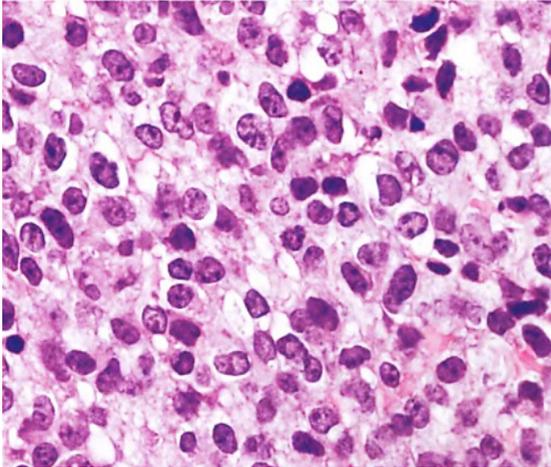


Рис. 95. Недифференцированная круглоклеточная саркома, диагностированная после исключения генетических нарушений, характерных для специфических типов круглоклеточных сарком

НСМТ с эпителиоидной морфологией (рис. 96) пока мало изучены, но, вероятно, не являются редкостью. Морфологически эти поражения очень напоминают метастатическую карциному или меланому, но они обычно не формируют гнезд и имеют амфифильную или бледно-эозинофильную цитоплазму и большие везикулярные ядра. В некоторых из них определяется инактивация SMARCA4. Важно отметить, что геномное профилирование может показать, что некоторые, казалось бы, недифференцированные саркомы могут быть классифицированы более специфично.

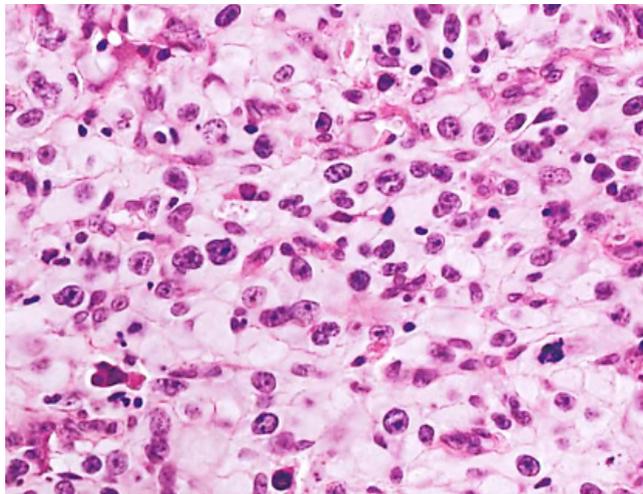


Рис. 96. Недифференцированная эпителиоидная саркома, лишенная какой-либо специфической линии дифференцировки

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Недифференцированные плеоморфные и эпителиоидные саркомы характеризуются сложными генетическими aberrациями, не пригодными для диагностических целей. Однако молекулярная генетика играет важную роль в исключении молекулярно специфических нозологий, особенно при работе с недифференцированными круглоклеточными саркомами. НПС необходимо отличать от дедифференцированной липосаркомы, поражения, молекулярно характеризующегося амплификацией генов MDM2 и CDK4.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: веретенообразная, плеоморфная, эпителиоидная и круглоклеточная (чаще высокоградная) морфология; отсутствие какой-либо

морфологической или иммуногистохимической особенности специфической дифференцировки; отсутствие характерной молекулярной аберрации.

Желательные: отсутствуют.

Стадирование

Можно использовать систему TNM Американского объединенного комитета по раку или Международного союза контроля рака.

Прогноз

Из-за отсутствия предметных исследований данные ограничены. Большинство НСМТ морфологически высокогредные. Среди плеоморфных сарком у взрослых те, которые недифференцированы и возникают в конечностях или туловище, имеют зарегистрированную 5-летнюю выживаемость 83 % при отсутствии метастазов. НСМТ с эпителиоидной морфологией представляются более агрессивными. У детей, по имеющимся данным, выживаемость при НСМТ любого подтипа составляет 70–75 %.

САРКОМА ЮИНГА

Определение

Саркома Юинга представляет собой мелкокруглоклеточную саркому костей и мягких тканей, имеющую слияние генов с участием одного члена семейства генов FET (обычно EWSR1) и члена семейства факторов транскрипции ETS.

Кодирование по МКБ-О

9364/3 Саркома Юинга.

Кодирование по МКБ-11

2B52.3 Саркома Юинга мягких тканей

2B52.Y Саркома Юинга кости и суставного хряща другой уточненной локализации.

Связанная терминология

Не рекомендуется употребление терминов: *опухоль Аскина* (при саркоме Юинга, возникающей в грудной стенке); *примитивная нейроэктодермальная опухоль*.

Примечание: некоторые мелкокруглоклеточные саркомы, ранее считавшиеся подтипами саркомы Юинга (юингоподобные саркомы), являются генетически и клинически отдельными нозологиями и включают саркому с CIC-реаранжировкой и саркому с генетическими изменениями BCOR.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Саркома Юинга возникает в диафизах и диафизарно-метафизарных участках длинных костей, таза и ребер, хотя может поражаться любая кость.

Внескелетная саркома Юинга встречается примерно у 12 % пациентов и имеет широкое анатомическое распространение.

Клинические особенности

Саркома Юинга часто проявляется локальной регионарной болью и пальпируемым образованием, иногда связанным с патологическим переломом и лихорадкой (особенно при распространенном и/или метастатическом поражении). На обзорных рентгенограммах часто выявляются плохо очерченные остеолитически-проникающие повреждения с классической многослойной периостальной реакцией (луковичный вид). Дополнительные исследования, включая КТ, МРТ и/или ПЭТ, используются для определения всех первичных поражений и их распространения на мягкие ткани, а также для оценки метастатического поражения (присутствует примерно у 25 % пациентов).

Эпидемиология

Саркома Юинга является второй по распространенности злокачественной опухолью костей у детей и молодых людей после остеосаркомы. Соотношение мужчины : женщины составляет 1,4 : 1. Почти 80 % пациентов моложе 20 лет, пик заболеваемости приходится на второе десятилетие жизни. Случаи у пациентов в возрасте старше 30 лет встречаются реже, и эти опухоли чаще возникают в мягких тканях. Редкость саркомы Юинга среди лиц африканского происхождения по сравнению с лицами европейского происхождения, вероятно, вызвана генетическими факторами, а не факторами окружающей среды или образа жизни.

Этиология

Большинство случаев являются спорадическими, но были обнаружены мутации зародышевой линии.

Патогенез

Все случаи саркомы Юинга связаны со структурными перестройками, которые генерируют слитые гены FET-ETS. Дополнительные мутации могут возникать в STAG2 (15–22 %), CDKN2A (12 %) и TP53 (7 %). Гены слияния FET-ETS кодируют химерные факторы транскрипции, которые служат главными регуляторами для активации и репрессии тысяч генов. Экспрессия этих aberrантных транскрипционных факторов необходима для развития саркомы Юинга. Белки связывают как микросателлиты GGAA, так и канонические сайты связывания ETS в геноме и привлекают к участию регуляторы хроматина. Связывание слитых белков с микросателлитами GGAA приводит к переходу хроматина из закрытого в открытое состояние, что приводит к установлению усилителей *de novo*, которые активируют гены. Наоборот, связывание с каноническими сайтами связывания ETS вытесняет факторы ETS дикого типа и репрессирует экспрессию генов. Вместе эти события устанавливают программу экспрессии онкогенных генов, которая лежит в основе трансформации и последующей инициации опухоли.

Макроскопический вид

Поверхность среза саркомы Юинга серовато-белая и мягкая, часто с участками кровоизлияний и некроза.

Гистопатология

В большинстве случаев классическая саркома Юинга состоит из однородных мелких округлых клеток с круглыми ядрами, содержащими мелкозернистый хроматин и незаметные ядрышки, скудную прозрачную или эозинофильную цитоплазму и нечеткие цитоплазматические мембраны (рис. 97, 98). В других случаях опухолевые клетки крупнее, с выраженными ядрышками и неправильными контурами (атипичная саркома Юинга). Иногда присутствует более высокая степень нейроэктодермальной дифференцировки (нечетко определенные группы до 10 клеток, ориентированные к центральному пространству и/или с постоянным иммунофенотипом), исторически называемая примитивной нейроэктодермальной опухолью (рис. 99). После индукционной химиотерапии клетки саркомы Юинга проявляют различную степень некроза и замещаются рыхлой соединительной тканью.

Иммуногистохимически CD99 представляет собой гликопротеин клеточной поверхности и важный диагностический маркер саркомы Юинга. Выраженная диффузная мембранная экспрессия CD99 выявляется примерно в 95 % сарком Юинга (рис. 100). NKX2-2 обладает более высокой специфичностью, чем CD99. Примерно в 25 % случаев присутствует экспрессия кератина. FLI1 и ERG часто позитивны в случаях с соответствующими слияниями генов. В некоторых случаях экспрессируются нейроэндокринные антигены и/или S100.

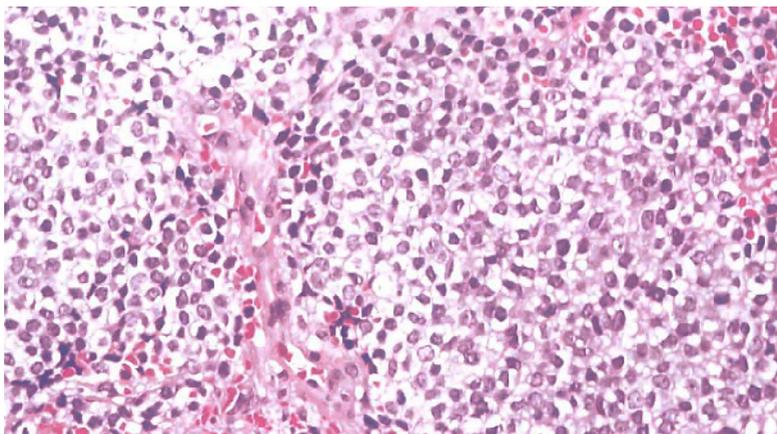


Рис. 97. Классическая саркома Юинга. Нечеткий дольчатый рисунок строения и светлая цитоплазма за счет накопления гликогена

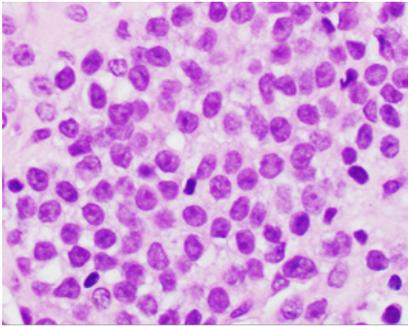


Рис. 98. Сплошные поля мoнoмoрфных недифференцированных округлых клеток с нечеткими клеточными границами

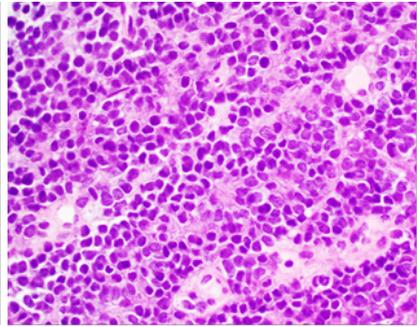


Рис. 99. Нейроэктодермальная дифференцировка (Homer Wright розетки)

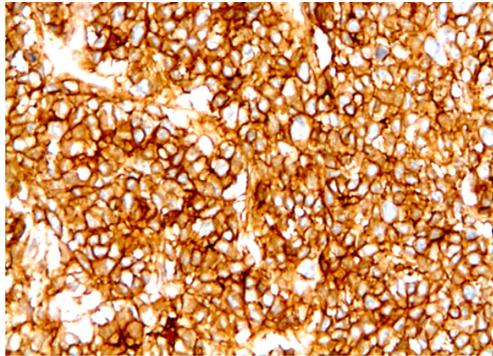


Рис. 100. Выраженная мембранная экспрессия CD99

Отдельная подгруппа поражений, несущих те же слияния, преимущественно в области головы и шеи описана как адамантиномoдoбная саркома Юинга. Этот подвид часто экспрессирует маркеры плоскоклеточной дифференцировки. Его связь с классической саркомой Юинга неясна.

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Для диагностики саркомы Юинга часто требуется генетическое подтверждение. Наиболее распространенной транслокацией саркомы Юинга (присутствует примерно в 85 % случаев) является транслокация t(11;22)(q24;q12), которая приводит к слиянию транскрипта и белка EWSR1-FLI1. Вторым по частоте является t(21;22)(q22;q12), что приводит к EWSR1-ERG

примерно в 10 % наблюдений. Остальные случаи имеют альтернативные транслокации, присоединяющие EWSR1 или FUS (которые вместе с TAF15 образуют семейство FET) к другим членам семейства ETS. Также при саркоме Юинга всегда наблюдается слияние FET-ETS.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: мелкокруглоклеточная морфология; мембранная экспрессия CD99.

Желательные: обнаружение слияния FET-ETS.

Стадирование

Могут применяться системы TNM Американского объединенного комитета по раку и Международного союза борьбы против рака.

Прогноз

Прогноз саркомы Юинга значительно улучшился благодаря современной мультимодальной терапии: показатель излечения составляет 65–70 % для локализованного заболевания. Однако метастатические опухоли и опухоли с ранним рецидивом имеют плохой прогноз с 5-летней выживаемостью менее 30 %. Наличие метастазов является основным прогностическим фактором. Другие неблагоприятные прогностические факторы включают анатомическое расположение опухоли, например таз. Полный ответ на неоадьювантную химиотерапию является благоприятным прогностическим фактором. В настоящее время нет других широко используемых прогностических маркеров.

КРУГЛОКЛЕТОЧНАЯ САРКОМА СО СЛИЯНИЕМ EWSR1-НЕ-ETS

Определение

Круглоклеточные саркомы со слияниями EWSR1-не-ETS представляют собой кругло- и веретенноклеточные саркомы со слияниями EWSR1 или FUS с участием партнеров, не связанных с семейством генов ETS.

Кодирование по МКБ-О

9366/3 Круглоклеточная саркома со слиянием EWSR1-не-ETS.

Кодирование по МКБ-11

Нет.

Связанная терминология

Не рекомендуется употребление термина юингоподобная саркома.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Саркомы EWSR1-NFATC2 преимущественно локализируются в костях, соотношение с возникновением в мягких тканях 4 : 1. Метафизы или диафизы

длинных костей поражаются в следующих местах в порядке частоты убывания: бедренная кость, плечевая кость, лучевая кость и большеберцовая кость. Случаи локализации в мягких тканях включают конечности, голову и шею, а также грудную стенку. Опухоли FUS-NFATC2 были зарегистрированы исключительно в длинных костях. Саркомы EWSR1-PATZ1 возникают в глубоких мягких тканях и проявляют склонность к грудной стенке и брюшной полости, однако также были описаны локализации в области конечностей и головы/шеи. Слияния EWSR1-PATZ1 также были идентифицированы в опухолях ЦНС.

Клинические особенности

Саркомы EWSR1-NFATC2 и FUS-NFATC2 проявляются в виде часто болезненных, локально деструктивных поражений кости, которые могут прорасти в окружающие мягкие ткани, а также, реже, в виде ограниченных или локально инвазивных первичных опухолей мягких тканей. У части пациентов отмечаются симптомы медленно растущего опухолевого образования в течение многих лет до постановки диагноза. У пациентов с саркомами EWSR1-PATZ1 могут быть пальпируемая масса в мягких тканях и/или боль, связанная с локализацией, размерами опухоли, стадией заболевания (в некоторых подгруппах обнаруживаются отдаленные или регионарные метастазы на момент постановки диагноза).

Эпидемиология

Это редко встречающиеся опухоли. Саркомы EWSR1-NFATC2 и FUS-NFATC2 характеризуются значительным преобладанием у мужчин (соотношение мужчины : женщины 5 : 1) с манифестацией у детей и взрослых (возрастной диапазон — 12–67 лет; средний возраст — 32,3 года). Возрастной диапазон пациентов с диагностированной саркомой EWSR1-PATZ1 в опубликованных случаях широк (1–81 год, в среднем 42 года); распределение по полу почти равномерно.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

На цитогенетическом уровне транслокация, приводящая к слиянию генов EWSR1 (22q12.2) и NFATC2 (20q13.2), обычно возникает в производной 22-кольцевой хромосоме как несбалансированной и амплифицированной. Слияние EWSR1-NFATC2 индуцирует активацию фактора транскрипции NFATC2 вследствие потери N-концевого регуляторного домена, что приводит к изменению положения в ядре химерного фактора транскрипции. Профилирование экспрессии и метилома показало, что саркомы EWSR1-NFATC2 и FUS-NFATC2 отличаются от сарком Юинга, сарком EWSR1-PATZ1, а также сарком, слитых с CIC, и сарком с реаранжировкой BCOR. В отличие от EWSR1-NFATC2, слитый ген FUS-NFATC2 не амплифицируется. Кластерный анализ также подтверждает, что саркомы FUS-NFATC2 транскрипционно отличаются от сарком EWSR1-NFATC2.

PATZ1 кодирует белок «цинкового пальца» с Cys2-His2 с функциями подавления опухолей, участвующий в регуляции транскрипции. PATZ1

находится в непосредственной близости от EWSR1 на хромосоме 22. Событие слияния EWSR1-PATZ1, скорее всего, является результатом субмикроскопической внутриврохромосомной парацентрической инверсии (поскольку гены обычно транскрибируются в противоположных направлениях), хотя генез этого слияния через более сложные структурные изменения, по крайней мере для некоторых случаев, не может быть полностью исключен. Слияние между экзоном 8 или 9 EWSR1 и экзоном 1 PATZ1 приводит к удалению предполагаемого домена репрессора транскрипции и домена AT-hook на N-конце PATZ1 и превращает репрессор транскрипции в активатор транскрипции. Саркомы EWSR1-PATZ1 обладают уникальной особенностью экспрессии, но их не сравнивали со случаями поражения ЦНС. В одном исследовании комплексное секвенирование ДНК и РНК выявило потерю/делецию CDKN2A/CDKN2B в 5 из 7 сарком EWSR1-PATZ1 с одновременным усилением MDM2 в одной из них (данные изменения могут иметь прогностическое значение, поскольку эти события были обнаружены в большинстве клинически прослеженных агрессивных опухолей и отсутствовали в хирургически резецированной, хорошо инкапсулированной саркоме EWSR1-PATZ1, у которой не было признаков заболевания через 19 месяцев после резекции).

Макроскопический вид

При макроскопическом исследовании первичной саркомы мягких тканей или костей EWSR1-NFATC2 обнаруживается солидная масса с широким диапазоном размеров (4–18 см в наибольшем измерении) и желтовато-коричневой, твердой или мясистой поверхностью разреза (рис. 101). Большинство этих сарком имеют нечеткие контуры и локально деструктивны или инфильтрируют соседние ткани (рис. 102), однако несколько первичных поражений мягких тканей и костей были описаны как четко очерченные или ограниченные интрамедуллярной полостью. Саркома EWSR1-PATZ1 представляет собой солидно-кистозную массу с размерами опухоли от 3,5 до 10 см и более в наибольшем измерении.



Рис. 101. Хорошо отграниченная опухоль коричневатого-серого цвета без заметных некрозов



Рис. 102. Инвазия опухоли серо-белого цвета с некрозами в поперечно-полосатую мышечную и жировую ткань

Гистопатология

EWSR1-NFATC2 и FUS-NFATC2 состоят из округлых и/или веретеновидных клеток малого и среднего размера с незначительным количеством эозинофильной или светлой цитоплазмы, преимущественно расположенных в виде тяжей, небольших гнезд, трабекул и псевдоацинарных структур в фиброгиалиновой или миксогиалиновой строме (рис. 103, 104). Реже встречаются фокально или диффузно бедные матриксом пласты клеток. Описанный морфологический спектр включает в себя мелкие округлые монотонные или явно плеоморфные ядра с гладкими или неправильными контурами ядер, плотным гиперхромным или везикулярным хроматином и небольшими или заметными ядрышками. Некроз опухоли и митотическая активность варьируют. Опухолевые клетки диффузно экспрессируют CD99 в половине случаев; могут экспрессироваться PAX7 и NKX2-2. Возможно очаговое точечное окрашивание кератином AE1/AE3, а также фокальная положительная реакция с CD138. Эти неоплазии в основном ошибочно диагностируются как миоэпителиальная опухоль, плазмоцитома и лимфома.

Гистопатологические и иммунофенотипические особенности, описанные для сарком EWSR1-PATZ1, довольно разнообразны. Опухолевые клетки мелкие, округлые и/или веретенообразные и часто сочетаются с фиброзной стромой (рис. 105). Некроз и митотическая активность могут быть очевидными или плохо заметными. Коэкспрессия миогенных (Desmin, миогенин, MYOD1) и нейрогенных (S100P, SOX10, MITF, GFAP) маркеров наблюдается с разной интенсивностью. Может быть положительной реакция с CD34. CD99 экспрессируется непостоянно.

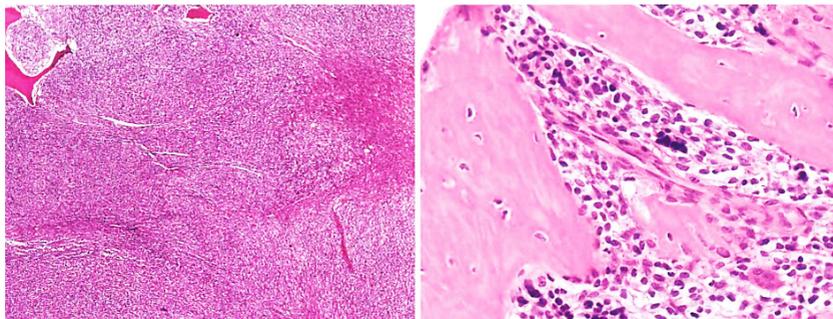


Рис. 103. Инфильтрация и разрушение костной ткани саркомой EWSR1-NFATC2, деструкция костных трабекул

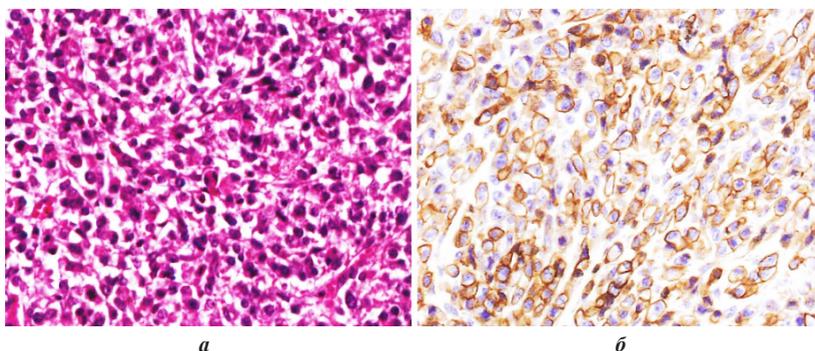


Рис. 104. Саркома EWSR1-NFATC2:

а — недифференцированные округлые клетки без стромального компонента, с цитологическими особенностями, напоминающими саркому Юинга; *б* — диффузная экспрессия CD99

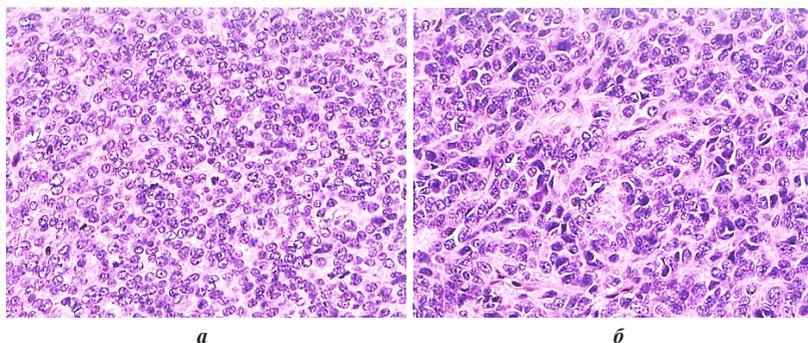


Рис. 105. Саркома EWSR1-PATZ1:

а — ядра опухолевых клеток малого и среднего размера, округлой или овоидной формы, с мелкозернистым хроматином; *б* — небольшая атипия с вариацией размеров и формы, грубым хроматином

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Идентификация слияний EWSR1-NFATC2, FUS-NFATC2 и EWSR1-PATZ1 может быть достигнута с помощью различных молекулярных методов. Однако для слияния EWSR1-PATZ1 чувствительность разделяющего зонда может быть снижена из-за короткого геномного расстояния между PATZ1 и EWSR1 на 22q12.2 и соответствующих проблем интерпретации при визуализации тонкой диссоциации или разрыва сигналов в сбалансированных

изменениях; могут потребоваться дополнительные исследования для идентификации партнерства PATZ1.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: цитоморфология от веретенообразной до округлой; в основном низкогредные признаки, но сообщается о высокогредных случаях; часто встречаются фиброгиалиновые стромальные изменения; FISH с разрывом EWSR1 показывает амплификацию 5'-зонда в саркомах с реаранжировкой EWSR1-NFATC2; идентификация транскрипта слияния остается золотым стандартом.

Желательные: большинство опухолей с реаранжировкой NFATC2 локализуется в длинных костях; саркомы с реаранжировкой PATZ1: от круглых до веретенообразных клеток с дивергирующим фенотипом как миогенным, так и нейрогенным.

Стадирование

Круглоклеточная саркома со слияниями EWSR1-не-ETS стадируется в соответствии с системами TNM Союза по международному контролю рака и Американского объединенного комитета по раку.

Прогноз

Клиническое течение может включать местные рецидивы и/или метастатическое поражение. Контроль над заболеванием был достигнут у 11 из 14 пациентов с EWSR1-NFATC2, которым была проведена хирургическая резекция со средним периодом наблюдения 45 месяцев. Сообщалось о метастазах в легкие, кожу и кости в течение 10,5 лет после первоначального диагноза и отсутствии клинический проявлений; 2 пациента умерли от болезни через 4 и 94 месяца. У пациентов, получавших неадьювантную химиотерапию, гистологический ответ практически не наблюдался. Данные об исходах сарком FUS-NFATC2 ограничены, с одним неблагоприятным исходом через 15 месяцев, зарегистрированным при врожденном случае, который имел высокогредные признаки, тогда как у других пациентов не было заболевания после хирургического лечения.

Доказательства метастатического поражения во время постановки диагноза, развития метастатического поражения через 5–24 месяца после постановки диагноза и смерти пациента из-за заболевания в течение 5–32 месяцев после первоначального диагноза подчеркивают агрессивное поведение, характеризующее подгруппы сарком EWSR1-PATZ1. Реакция на обычную системную химиотерапию была от незначительной до умеренной.

СIS-РЕАРАНЖИРОВАННАЯ САРКОМА

Определение

СIS-реаранжированная саркома представляет собой круглоклеточную недифференцированную саркому высокой степени злокачественности, определяемую слиянием генов, связанных с CIS, чаще всего CIS-DUX4.

Кодирование по МКБ-О

9367/3 CIS-реаранжированная саркома.

Кодирование по МКБ-11

Нет.

Связанная терминология

Допустимо употребление термина *саркома CIS-DUX4*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Большинство CIS-сарком возникают в глубоких мягких тканях конечностей или туловища, реже в области головы и шеи, забрюшинном пространстве или тазу. Около 10 % случаев имеют первичное висцеральное проявление, включая почки, желудочно-кишечный тракт и головной мозг. Первичное поражение костей встречается редко (до 5 %).

Клинические особенности

СIS-саркома представляет собой болезненную или безболезненную тканевую массу. У некоторых пациентов (16–50 %) проявляются симптомы метастатического поражения.

Эпидемиология

Возрастной диапазон широкий, от детей до пожилых людей, тем не менее существует предрасположенность возникать у молодых людей (средний возраст 25–35 лет) и до 25 % случаев приходится на педиатрическую возрастную группу. Небольшое преобладание мужчин.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Слияние CIS-DUX4 присутствует в 95 % случаев в результате транслокации $t(4;19)(q35;q13)$ или $t(10;19)(q26;q13)$, однако редкие примеры связаны с генами-партнерами, отличными от DUX4, включая FOXO4, LEUTX, NUTM1 и NUTM2A. CIS кодирует бокс-репрессор транскрипции группы высокой подвижности (HMG). Большинство точек разрыва CIS расположены в экзоне 20 CIS. Ген DUX4, кодирующий фактор транскрипции двойного гомеобокса, расположен в области макросателлитных повторов D4Z4

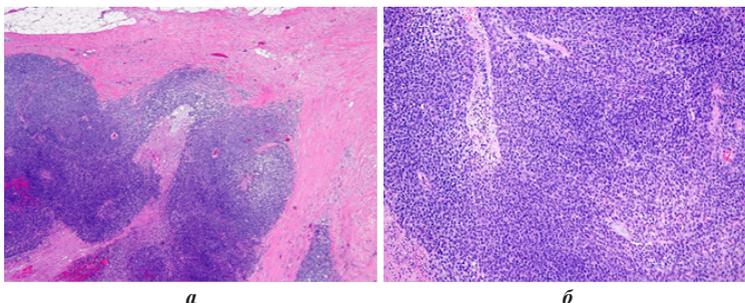
субтеломерных областей хромосом 4 и 10 (4q35 или 10q26.3). DUX4 обычно экспрессируется в зародышевых клетках, но эпигенетически затормаживается в соматически дифференцированных тканях. Прогнозируемый химерный белок CIC-DUX4 сохраняет блок HMG, при этом большая часть N-концевого DUX4 теряется. В части случаев слияние CIC-DUX4 приводит к стоп-кодону сразу после точки разрыва; таким образом, в полученном химерном белке отсутствует какая-либо последовательность DUX4, что указывает на то, что укороченного белка CIC может быть достаточно для запуска онкогенеза. Трисомия 8 и амплификация MYC являются одними из других распространенных генетических изменений. Сопутствующие мутации CIC были описаны в контексте опухолей со слиянием CIC-LEUTX. Профиль экспрессии генов саркомы CIC отличается от профиля саркомы Юинга. Слияние CIC-DUX4 заметно усиливает транскрипционную активность CIC, активируя ее мишени, включая гены семейства CCND2, MUC5AC и PEA3 (например, ETV1, ETV4 и ETV5).

Макроскопический вид

Опухоли, как правило, представляют собой большие, четко очерченные, белесые или желтовато-коричневые мягкие массы с частыми кровоизлияниями и некрозом.

Гистопатология

Опухоли состоят из диффузных пластов недифференцированных округлых клеток, демонстрирующих, по крайней мере частично, дольчатый характер роста, очерченный фиброзной стромой (рис. 106). Во многих случаях можно увидеть незначительный компонент веретеновидных или эпителиоидных клеток. Опухолевые клетки имеют относительно однородную цитоморфологию, но часто обнаруживают легкую степень ядерного плеоморфизма с везикулярным хроматином и выраженными ядрышками. Цитоплазма слабоэозинофильна, периодически с просветлениями (рис. 107). Некрозы распространены, митотическая активность высока. В одной трети случаев присутствуют фокальные миксоидные стромальные изменения, при которых опухолевые клетки имеют ретикулярную или псевдоацинарную компановку. Опухоли с вариантами слияния CIC-не-DUX4 связаны с гистологическими особенностями, аналогичными опухолям с классическим CIC-DUX4. По данным иммуногистохимии, саркомы CIC часто экспрессируют CD99, в основном неравномерно и реже диффузно мембранно (20 %). WT1 (90–95 %) и ETV4 (95–100 %) часто положительны и представляют собой полезные вспомогательные маркеры. NKX2-2 обычно отрицательный. Саркомы со слияниями CIC-NUTM1 экспрессируют белок NUT. Кератин, S100 и миогенные маркеры экспрессируются редко. Кальретинин и ЭРГ могут быть положительными.

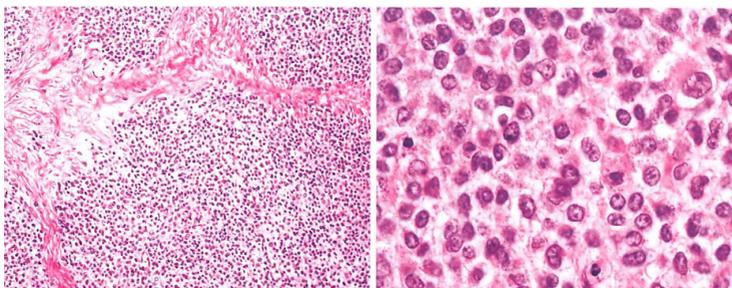


a

б

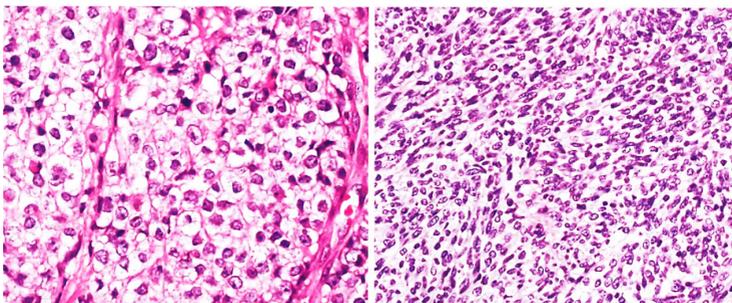
Рис. 106. CIC-реаранжированная саркома:

a — узловый паттерн роста опухоли; *б* — пролиферация мелких округлых клеток



a

б



в

г

Рис. 107. Саркома CIC-DUX4:

a — дольчатый характер роста с фиброзными перегородками; *б* — сплошные пласты примитивных округлых клеток с разбросанными более крупными клетками с умеренным ядерным плеоморфизмом; *в* — сплошные пласты, состоящие из относительно мономорфных эпителиоидных клеток с умеренным количеством цитоплазмы от светло-эозинофильной до прозрачной; *г* — очаговые зоны коротких веретенообразных клеток, расположенных в виде муарового паттерна

Цитология

Не имеет клинического значения (рис. 108).

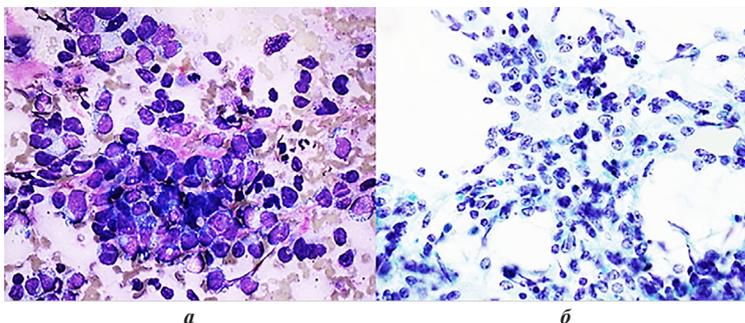


Рис. 108. Опухолевые клетки саркомы CIC-DUX4 с округлыми или овальными гиперхромными ядрами с зернистым хроматином, неровными ядерными контурами, у большинства определяются ядрышки. Экцентричное расположение ядер, местами вакуолизирующая цитоплазма:

a — окраска мазка Дифф-Квик; *б* — окраска по Папаниколау

Молекулярная диагностика

Генные реаранжировки CIC могут быть обнаружены различными методами. Однако ни один из этих методов не обладает высокой чувствительностью.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: преобладающий фенотип округлых клеток; слабый ядерный плеоморфизм; эпителиоидный и/или веретеновидный компоненты; вариативно миксоидная строма; иммунопрофиль показывает переменное окрашивание CD99 с частыми положительными результатами на WT1 и ETV4 (рис. 109, 110).

Желательные: реаранжировка гена CIC (в отдельных случаях).

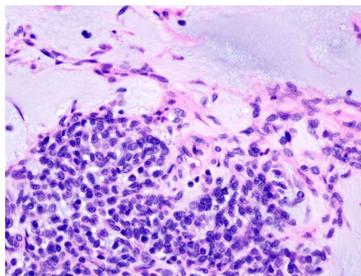


Рис. 109. Пролiferация округлых клеток в миксоидной строме

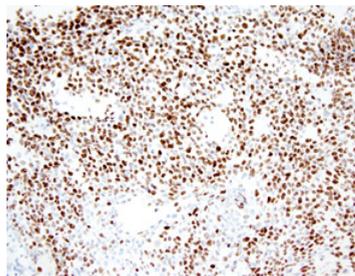


Рис. 110. Выраженная экспрессия WT1 в опухолевых клетках

Стадирование

СIS-реаранжированная саркома предположительно стадируется в соответствии с принципами TNM Союза по международному контролю рака и Американского объединенного комитета по раку.

Прогноз

Большинство опухолей имеют очень агрессивное течение с быстрым метастазированием, чаще всего в легкие. Предполагаемая 5-летняя общая выживаемость составляет 17–43 %, что значительно хуже, чем при саркоме Юинга. Химиотерапевтический ответ на схемы лечения саркомы Юинга был плохим.

САРКОМА С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ BCOR

Определение

Выделяют несколько групп примитивных круглоклеточных сарком, имеющих генетические изменения BCOR, которые приводят к онкогенной активации и гиперэкспрессии BCOR. Хотя эти патологические состояния сопровождаются различными клиническими проявлениями, существует совпадение в отношении морфологии, иммунопрофиля и экспрессии генов, что предполагает общий патогенез. Первая группа характеризуется саркомами со слияниями генов, связанных с BCOR, чаще всего BCOR-CCNB3. Вторая группа обнаруживает внутреннюю тандемную дупликацию (BCOR-ITD), которая была описана в инфантильных недифференцированных круглоклеточных саркомах и примитивных миксоидных мезенхимальных опухолях младенческого возраста.

Кодирование по МКБ-О

9368/3 Саркома с генетическими изменениями BCOR.

Кодирование по МКБ-11

Нет.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов: *саркома BCOR-CCNB3*; *BCOR-реаранжированная саркома*; *инфантильная недифференцированная круглоклеточная саркома*; *примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенческого возраста*.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Саркома BCOR-CCNB3 несколько чаще возникает в костях, чем в мягких тканях (соотношение 1,5 : 1), с преимущественным поражением таза, нижних конечностей и паравертебральной области. Редкие локализации включают область головы и шеи, легкие и почки. Саркомы с BCOR-ITD и примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенческого возраста

возникают преимущественно в мягких тканях туловища, забрюшинного пространства, головы и шеи, обычно не затрагивая конечности.

Клинические особенности

Боль и отек являются наиболее распространенными симптомами.

Эпидемиология

Опухоли семейства BCOR встречаются редко, с гораздо меньшей частотой, чем саркома Юинга. Саркомы BCOR-CCNB3 имеют предрасположенность возникать у детей (более 90 % пациентов в возрасте до 20 лет), отмечается преобладание пациентов мужского пола (соотношение мужчины : женщины 4,5 : 1). Саркомы мягких тканей с альтернативными перестройками гена BCOR встречаются в более широком возрастном диапазоне. Саркома с BCOR-ITD и примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенческого возраста возникают в течение первого года жизни или даже в перинатальном периоде.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Подобно светлоклеточной саркоме почки и эндометриальной стромальной саркоме высокой степени злокачественности, инфантильные недифференцированные круглоклеточные саркомы характеризуются либо BCOR-ITD, либо, в редких случаях, слияниями YWHAЕ-NUTM2В. Оба генотипа приводят к онкогенной активации BCOR. Опухоли семейства BCOR имеют схожую сигнатуру экспрессии генов с сильной гиперэкспрессией генов семейства NOX. Молекулярные последствия генетических аномалий BCOR остаются в значительной степени неизвестными. BCOR является как взаимодействующим с BCL6, так и репрессором его экспрессии. Позже было показано, что BCOR является частью неклассического многокомпонентного репрессивного комплекса 1.1 (PRC1.1). В нейроэпителиальной опухоли высокой степени злокачественности с изменением BCOR BCOR-ITD активирует как некоторые сигнальные пути, так и WNT/бета-катенин. Экспрессия Cyclin B3 (CCNB3), которая в нормальных тканях ограничена яичками, также оказалась достаточной для увеличения клеточной пролиферации в эктопических моделях опухолей.

Макроскопический вид

Опухоли, как правило, большие (более 5–10 см), рыжевато-серые, мягкие на ощупь, с участками некроза. Костные поражения часто приводят к кортикальной деструкции и распространяются в мягкие ткани.

Гистопатология

Саркомы BCOR-CCNB3, как правило, состоят из равномерной пролиферации примитивных мелких клеток округлой или овоидной формы, расположенных в виде солидных пластов или нечеткого гнездового паттерна, окруженных богатой капиллярной сетью (рис. 111, 112). Могут встречаться

и другие морфологические паттерны, в том числе менее клеточные участки коротких веретеновидных клеток в миксоидном матриксе (рис. 113) или солидные участки преимущественно «пухлых» веретенообразных клеток, формирующих короткие пучки, напоминающие низкодифференцированную синовиальную саркому (рис. 114). Ядра имеют мелкодисперсный хроматин, ядрышки обычно незаметны. Митотическая активность варьируема. В метастатических/рецидивирующих поражениях иногда обнаруживают плеоморфные ядра и отложения остеоида. Имеются сообщения о редких опухолях в почках, которые имеют существенное совпадение со светлоклеточной саркомой почки. Спектр опухолей с аномалиями BCOR-ITD показывает различную степень клеточности, начиная от сплошных пластов мелких примитивных клеток до гипоцеллюлярных областей рассеянных веретеновидных клеток в миксоидном матриксе и тонкостенные сосуды.

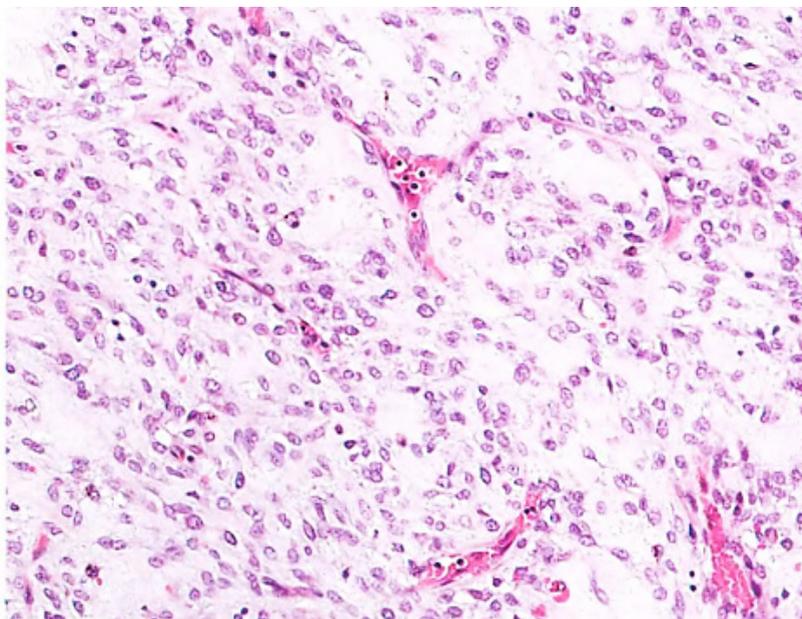


Рис. 111. Овальные и короткие веретеновидные клетки, формирующие местами «поточный» паттерн, в фиброзной строме с выраженной сосудистой сетью

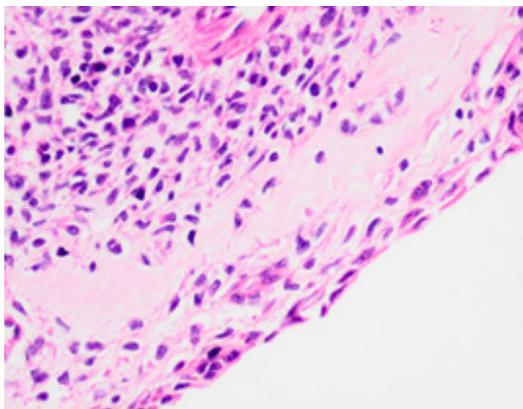


Рис. 112. Очаги, напоминающие остеонидный матрикс

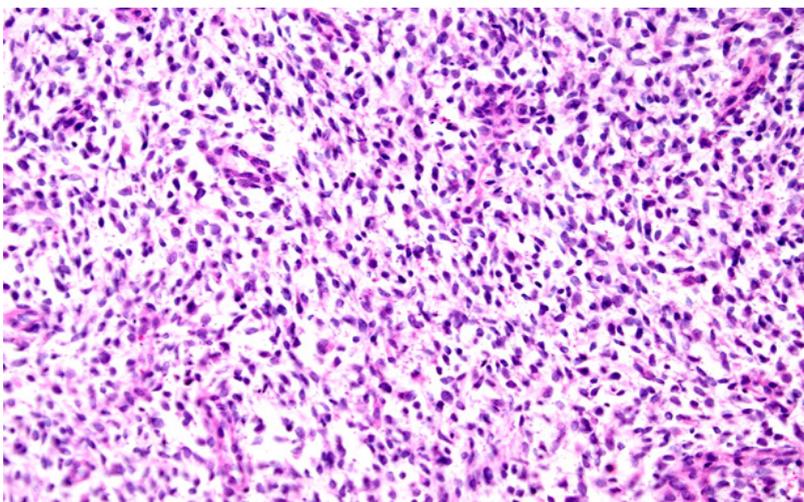


Рис. 113. Мелкие округлые или короткие веретеновидные клетки в миксоидном матриксе

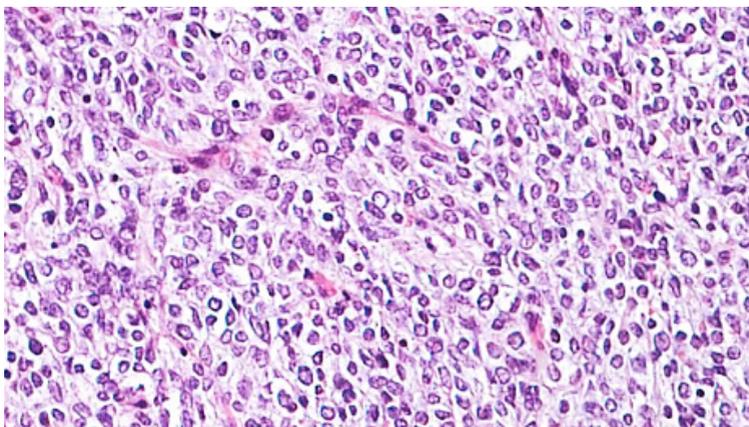


Рис. 114. Сплошные пласты недифференцированных клеток округлой или овоидной формы со светло-эозинофильной или прозрачной цитоплазмой и округлыми ядрами, с тонким хроматином и разбросанными фигурами митоза

Иммуногистохимически все опухоли с различными изменениями гена *BCOR* демонстрируют сильную и диффузную положительную реакцию на ядерный *BCOR* и в большинстве случаев также экспрессируют *SATB2*, *TLE1* и циклин *D1*. *CD99* положительный примерно в 50 % случаев. Однако экспрессия *BCOR* неспецифична и, например, часто наблюдается при синовиальной саркоме. Саркомы *BCOR-CCNB3* также экспрессируют *sucln B3*, что не наблюдается в других опухолях семейства *BCOR* (рис. 115).

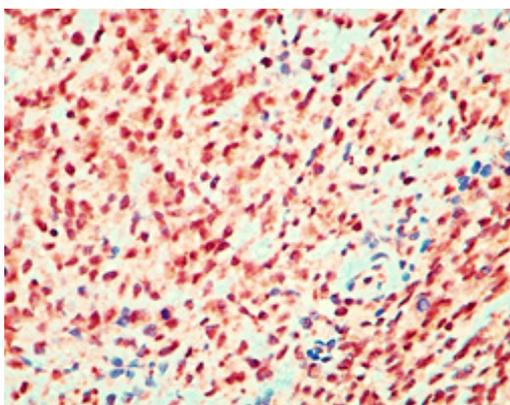


Рис. 115. Диффузная ядерная экспрессия *CCNB3*, являющаяся высокоспецифичной для диагностики саркомы *BCOR-CCNB3*

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Перестройки гена BCOR и BCOR-ITD можно обнаружить с помощью различных молекулярных методов.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: примитивные округлые или веретеновидные клетки, расположенные гнездами, пластами или пучками; вариабельно миксоидная строма с тонкой сосудистой сетью; иммуногистохимическая положительная реакция на BCOR, SATB2 и cyclin D1.

Желательные (в отдельных случаях): молекулярное подтверждение генетической аномалии BCOR (слияние BCOR, BCOR-ITD).

Стадирование

Саркома с генетическими изменениями BCOR предположительно стадирована в соответствии с принципами TNM Союза по международному контролю рака и Американского объединенного комитета по раку.

Прогноз

Новые данные свидетельствуют о том, что пациенты с саркомой BCOR-CCNB3 имеют 5-летнюю выживаемость, аналогичную таковой у пациентов с саркомой Юинга (72–80 %), и выявляют гистологический ответ на основе схем лечения саркомы Юинга. У значительной части пациентов обнаруживается метастатическое поражение; наиболее частым местом метастазирования является легкое, за которым следуют кости, мягкие ткани и внутренние органы. Исходы других опухолей семейства BCOR точно не определены.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Goldblum, J. R.* Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors / J. R. Goldblum, A. L. Folpe, S. W. Weiss. – 7-th ed. – USA : Elsevier Inc., 2020. – 697 p.
2. *Hornick, J. L.* Practical Soft Tissue Pathology. A Diagnostic Approach / J. L. Hornick. – 2-nd ed. – USA : Elsevier Inc., 2019. – 341 p.
3. *Diagnostic pathology soft tissue tumors* / M. R. Lindberg, D. Lucas, J. M. Gardner [et al.]. – 2-nd ed. – USA : Elsevier Inc., 2016. – 832 p.
4. *Montgomery, E. A.* Survival Guide to Soft Tissue Pathology. Pathology survival guide / E. A. Montgomery, A. D. Ware, J. M. Gardner. – South Korea : The Innovative Pathology Press, 2019. – 181 p.
5. *WHO Classification of Tumours Editorial Board.* Soft Tissue and Bone Tumours. – 5th ed. – Lyon: IARC, 2020. – 607 p.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Классификация опухолей мягких тканей Всемирной организации здравоохранения 2020 года. Опухоли неопределенной дифференцировки.....	3
Внутримышечная миксома.....	4
Околосуставная миксома.....	7
Глубокая (агрессивная) ангиомиксома.....	10
Атипичная фиброксантома.....	14
Ангиоматозная фиброзная гистиоцитома	22
Осифицирующая фибромиксоидная опухоль.....	26
Миоэпителиома, миоэпителиальная карцинома и смешанная опухоль....	31
Плеоморфная гиалинизирующая ангиэктатическая опухоль мягких тканей	36
Гемосидеротическая фибролипоматозная опухоль.....	39
Фосфатурическая мезенхимальная опухоль.....	43
Новообразование из веретенообразных клеток с реаранжировкой NTRK	47
Синовиальная саркома.....	52
Эпителиоидная саркома	60
Альвеолярная саркома мягких тканей.....	67
Светлоклеточная саркома мягких тканей	73
Внескелетная миксоидная хондросаркома	78
Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль.....	82
Внепечечная рабдоидная опухоль	87
Периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль (ПЭКома).....	92
Интимальная саркома	97
Недифференцированная саркома.....	101
Саркома Юинга	106
Круглоклеточная саркома со слиянием EWSR1-не-ETS	110
CIC-реаранжированная саркома.....	116
Саркома с генетическими изменениями BCOR.....	120
Список использованной литературы.....	126

Учебное издание

Рогов Юрий Иванович
Тищенко Ирина Александровна
Вертинская Юлия Викторовна
Гринчик Инна Витальевна

**ОПУХОЛИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ
НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ
(СОГЛАСНО КЛАССИФИКАЦИИ
ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 5-го ПЕРЕСМОТРА)**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. А. Летковская
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 02.04.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 7,44. Уч.-изд. л. 6,71. Тираж 100 экз. Заказ 250.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.