

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ
С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

**ОПУХОЛИ ОБОЛОЧКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО
НЕРВА И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ
СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (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 616.833-006.6:616.34-006.6(075.9)

ББК 55.694.612+55.694.133я78

О-62

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

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

Опухоли оболочки периферического нерва и гастроинтестинальные стромальные опухоли (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра) : учебно-методическое пособие / Ю. И. Рогов, Ю. В. Вертинская, И. А. Тищенко, И. В. Гринчик. – Минск : БГМУ, 2025. – 79 с.

ISBN 978-985-21-2067-8.

Представлено описание морфологических особенностей доброкачественных и злокачественных опухолей мягких тканей нервного генеза и гастроинтестинальных стромальных опухолей в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра.

Предназначено для слушателей переподготовки по специальностям «Патологическая анатомия», «Онкология», «Эндоскопия», для повышения квалификации врачей-патологоанатомов, врачей-онкологов, врачей-эндоскопистов, врачей-дерматологов, врачей-гинекологов, врачей-хирургов.

УДК 616.833-006.6:616.34-006.6(075.9)

ББК 55.694.612+55.694.133я78

ISBN 978-985-21-2067-8

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

**КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ
МЯГКИХ ТКАНЕЙ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (2020). ОПУХОЛИ ОБОЛОЧЕК
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ**

| Доброкачественные | |
|---|--------------------------|
| Шваннома (БДУ) Старая шваннома Клеточная шваннома Плексиформная шваннома Эпителиоидная шваннома Микрокистозная/ретикулярная шваннома | 9560/0 |
| Нейрофиброма (БДУ) Старая нейрофиброма Клеточная нейрофиброма Атипическая нейрофиброма Плексиформная нейрофиброма | 9540/0 9550/0 |
| Периневриома (БДУ) Ретикулярная периневриома Склерозирующая периневриома | 9571/0 |
| Зернистоклеточная опухоль (БДУ) | 9580/0 |
| Миксома оболочки нерва | 9562/0 |
| Солитарная ограниченная неврома Плексиформная солитарная ограниченная неврома | 9570/0 |
| Менингиома (БДУ) | 9530/0 |
| Доброкачественная тритоновая опухоль / нервно-мышечная хористома | |
| Гибридная опухоль оболочки нерва Периневриома/шваннома Шваннома/нейрофиброма Периневриома/нейрофиброма | 9563/0 |
| Злокачественные | |
| Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва (БДУ) | 9540/3 |
| Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва, эпителиоидная | 9542/3 |
| Злокачественная меланотическая опухоль оболочки периферического нерва | 9540/3 |
| Зернистоклеточная опухоль, злокачественная | 9580/3 |
| Периневриома, злокачественная | 9571/3 |
| Гастроинтестинальные стромальные опухоли | |
| Гастроинтестинальная стромальная опухоль | 8936/3 |

ШВАННОМА

Определение

Шваннома — опухоль нервной оболочки, состоящая полностью или почти полностью из дифференцированных неопластических шванновских клеток.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9560/0 Шваннома неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2F38 и ХН98Z3 Доброкачественное новообразование других или неуточненных локализаций и Шваннома (неврилеммома).

Связанная терминология

Допустимо употребление термина: неврилеммома.

Подтип(ы)

Старая (стареющая) шваннома; клеточная шваннома; плексиформная шваннома; эпителиоидная шваннома; микрокистозная/ретикулярная шваннома.

Локализация

Источниками образования являются периферические нервы в коже и подкожных тканях головы и шеи или вдоль сгибаемых поверхностей конечностей. Также встречаются спинальные интрадуальные экстрамедуллярные опухоли, которые при прорастании через нервные отверстия образуют так называемые ганглевые опухоли, при этом множественные параспинальные шванномы являются обычным явлением при нейрофиброматозе 2-го типа. Поражение черепно-мозгового нерва не является чем-то необычным, при этом опухоли мозжечкового угла, исходящие из вестибулярного отдела VIII черепно-мозгового нерва, встречаются чаще всего, и двустороннее поражение является определяющим критерием для нейрофиброматоза 2-го типа. Интрамедуллярные поражения позвоночника и ЦНС встречаются редко, как и поражения внутренних органов (например, желудочно-кишечного тракта) и костей.

Клинические признаки

Шванномы — медленно растущие опухоли. Они часто проявляются в виде бессимптомных образований или являются случайным результатом визуализационных исследований и могут быть болезненными, особенно при шванноматозе. Спинномозговые шванномы могут вызывать сенсорные симптомы, такие как корешковая боль и двигательные нарушения, если растут интраспинально. Вестибулярные шванномы часто сопровождаются потерей слуха и головокружением.

Эпидемиология

Более 90 % этих поражений являются одиночными и спорадическими и могут поражать людей всех возрастов, но пик заболеваемости приходится на четвертое–шестое десятилетия жизни. Нет никакой известной предрасположенности в отношении расы или пола.

Этиология

Этиология большинства спорадических шванном неизвестна, хотя установлено увеличение частоты случаев, связанных с предшествующим облучением. В некоторых случаях существует связь с нейрофиброматозом.

Патогенез

Существует причинно-следственная связь между онкогенезом шванномы и потерей экспрессии *merlin* (NF2, шванномин), ингибирующего рост белкового продукта гена-супрессора опухолей NF2, расположенного в 22q12.2. NF2-инактивирующие мутации были обнаружены примерно в 50–75 % спорадических случаев. Основными генетическими событиями являются преимущественно мутации сдвига рамки считывания и нонсенс-мутация с потерей оставшегося аллеля «дикого» типа на хромосоме 22. Другие распространенные мутации включают мутации *LATS1*, *LATS2*, *ARID1A*, *ARID1B* и генов *DDR1*, тогда как повторное слияние *SH3PXD2ANTRA1* встречается примерно в 10 % случаев.

Множественные шванномы являются признаком нейрофиброматоза 2-го типа и шванноматоза — оба могут протекать в мозаичных или сегментарных формах. Шванномы, ассоциированные с нейрофиброматозом 2-го типа, встречаются только в возрасте до 30 лет, тогда как в зрелом возрасте обычно проявляются опухоли в виде шванноматоза. Двусторонняя вестибулярная шваннома является отличительной чертой нейрофиброматоза 2-го типа, часто проявляющегося мультифокальным поражением нерва и дольчатым микроскопическим рисунком роста. Кроме того, у пациентов с более тяжелой формой нейрофиброматоза 2-го типа по Уишарту обычно имеются менингиомы, которые часто бывают множественными и ассоциированными с повышенной заболеваемостью и смертностью. Глиомы, чаще всего эпендимомы шейного отдела позвоночника, развиваются реже. Нейрофиброматоз 2-го типа наследуется аутосомно-доминантным путем, причем 50 % случаев представляют собой новые или спорадические мутации.

Шванноматоз характеризуется наличием множественных шванном, в основном (но не всегда) при отсутствии поражения вестибулярного нерва и менингиом. Нечасто поражаются черепные артерии и кожные нервы. Мутация зародышевой линии гена-супрессора опухолей *SMARCB1* или *LZTR1* была обнаружена у 86 % семейных и 40 % спорадических пациентов с шванноматозом. Тем не менее онкогенез представляется более сложным, учитывая, что эти опухоли возникают в результате 3- или 4-точечного механизма, который включает 2 гена. Одной из распространенных моделей является мутация зародышевой линии *SMARCB1* или *LZTR1* с последующей соматической NF2-мутацией на той же хромосоме 22 и делецией всей другой хромосомы 22, приводящая к биаллельной инактивации обоих генов-супрессоров опухолей одновременно (то есть 3 попадания). Поэтому неудивительно, что соматическая

мутация NF2 часто отличается у шванном разных пациентов, а также между шванномами у разных членов семьи.

Макроскопический вид

Эти опухоли в основном одиночные и шаровидные, имеют гладкую поверхность и наибольший размер (менее 10 см), за исключением гигантских шванном, которые чаще всего встречаются в пояснично-крестцовой области. Менее половины имеют явную связь с нервом, который чаще всего небольшой. Невовлеченные нервные пучки часто обнаруживаются поверх капсулы опухоли. Опухоли обычно инкапсулированы, за исключением тех, которые возникают в паренхиме ЦНС, коже, внутренних органах и костях. На разрезе опухоли представляют собой плотную светло-коричневую блестящую ткань с чередующимися белыми/желтыми областями и/или участками кровоизлияний (рис. 1).

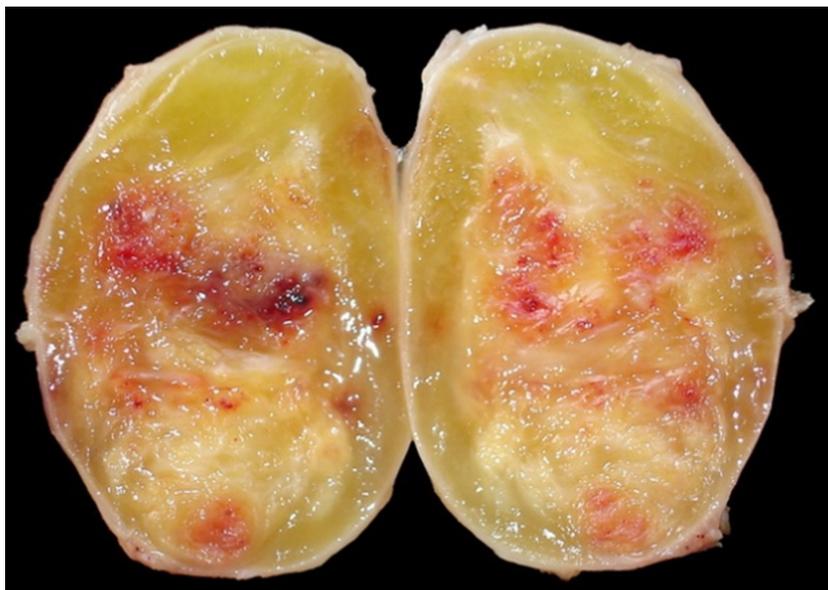


Рис. 1. Шваннома. Поверхность разреза с видимой инкапсулированной желтовато-серой опухолью с очаговыми кровоизлияниями, желтовато-белыми очагами ксантомных изменений

Гистопатология

Традиционная шваннома обычно представляет собой инкапсулированную веретенчатую опухоль, которая почти полностью состоит из хорошо дифференцированных шванновских клеток (рис. 2). Шванномы

имеют широкий морфологический диапазон. Подавляющее большинство представляют собой двухфазные опухоли с компактными участками (ткань Антони А), иногда проявляющимися частоколом ядер (тельца Верокаи), чередующимися со свободными областями (ткань Антони В) (рис. 3, 4). Клетки ткани Антони А обладают умеренной эозинофильной цитоплазмой с отсутствием заметных клеточных границ и нормохромными удлинёнными заостренными ядрами. Можно увидеть цитоплазматические ядерные включения, ядерный плеоморфизм и митотические фигуры. Частокол (тельца Верокаи) принимает форму параллельных рядов ядер шванновских клеток, разделенных их выровненными клеточными отростками (рис. 5). Ткань Антони В обычно содержит похожую на паутину сеть опухолевых отростков со скоплениями насыщенных липидами гистиоцитов и толстостенных гиалинизированных кровеносных сосудов. Лимфоидные агрегаты часто присутствуют в подкапсульной области или на периферии в неинкапсулированных опухолях.

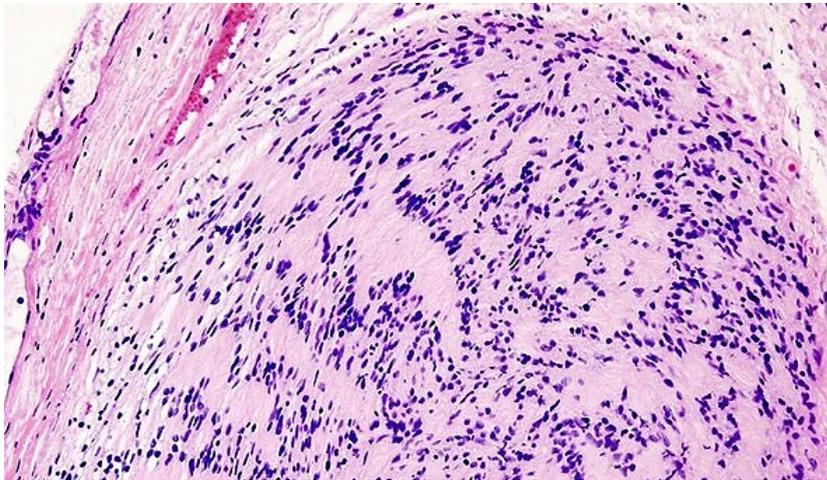


Рис. 2. Инкапсулированная веретенноклеточная опухоль, почти полностью состоящая из хорошо дифференцированных шванновских клеток

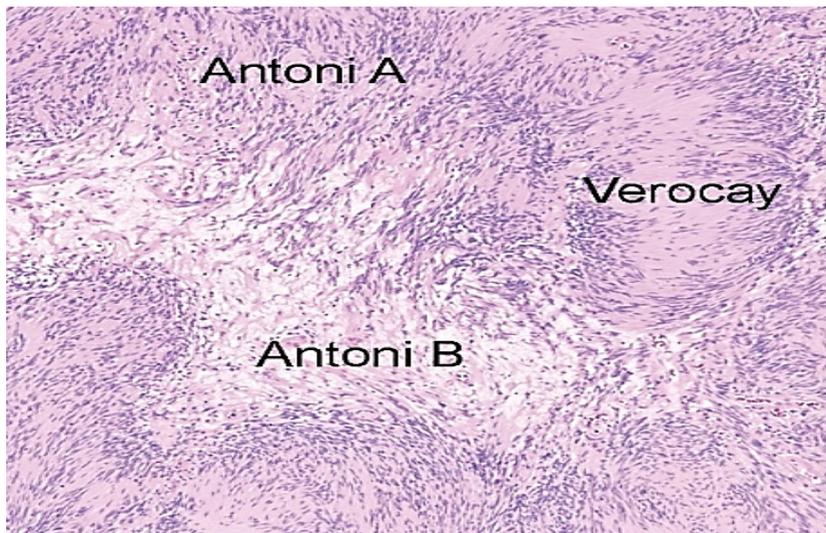


Рис. 3. Чередующиеся компактные гиперклеточные области Антони А и гипоцеллюлярные области Антони В

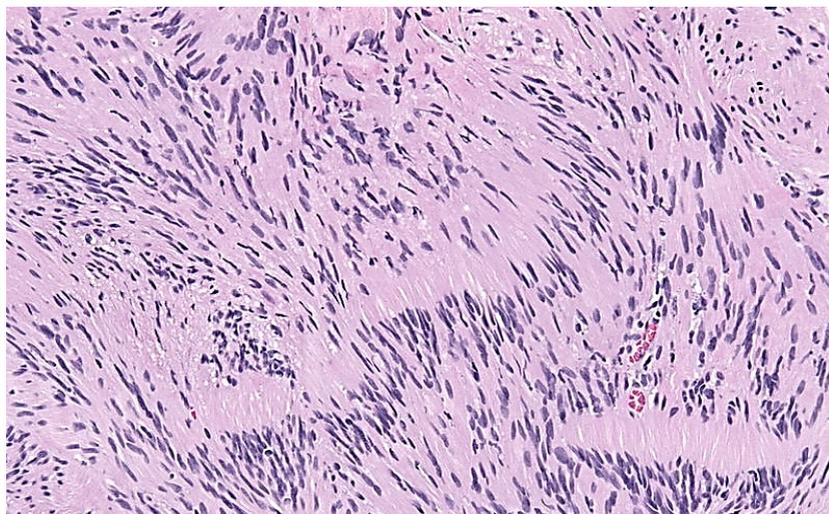


Рис. 4. Ядерные частоколы, известные как тельца Верокаи, определяющиеся в области Антони А

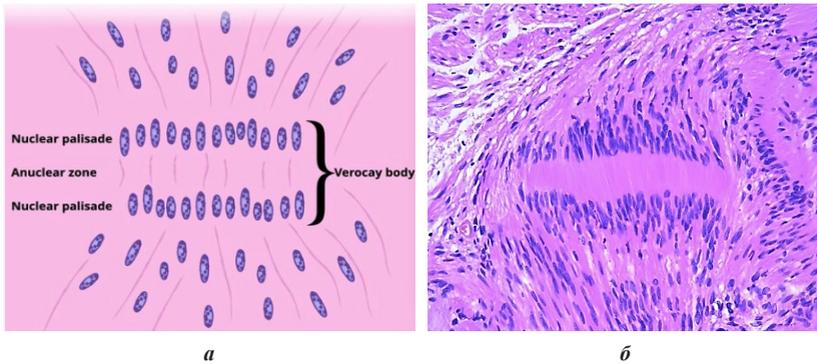


Рис. 5. Тельца Верокаи:
 а — схема; б — гистологический препарат

Меньшая часть шванном отличается от приведенного выше описания. Опухоли VIII черепно-мозгового нерва проявляются преимущественно строением Антони А, а в кишечных шванномах обычно отсутствуют поля Антони В. Наиболее сильное отклонение наблюдается в морфологических подтипах.

Диффузное окрашивание на S100 в клеточных ядрах и цитоплазме, которое более заметно в областях Антони А, чем в областях Антони В, обнаружено во всех опухолях и подтипах. Аналогично иммунореактивность SOX10 обычно обширна. Экспрессия GFAP встречается реже и более вариабельна. Поражения забрюшинного пространства и средостения обычно являются положительными на кератин AE1/AE3 из-за перекрестной реактивности с GFAP. В отличие от сетевидного паттерна окрашивания при нейрофибромах, CD34 обычно является положительным только в подкапсульных областях, хотя небольшая подгруппа случаев показывает более обширную позитивность. Окрашивание на NFP полезно для идентификации захваченных внутриопухолевых аксонов, обнаруживаемых во многих спорадических шванномах, хотя чаще всего на их периферии. ЕМА выделяет периневриальные клетки в капсуле, если они присутствуют.

Старая шваннома отличается от обычной шванномы только наличием рассеянных атипичных или причудливо выглядящих ядер, что зачастую считается дегенеративным признаком (рис. 6–8). В таких случаях может наблюдаться обширная гиалинизация или центральные ишемические изменения.

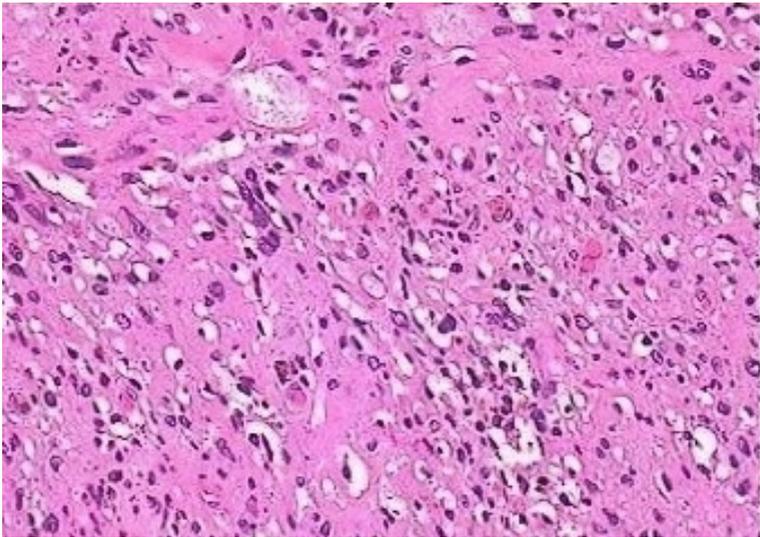


Рис. 6. Старая шваннома — веретенноклеточная опухоль с причудливыми клетками или с клеточной атипией, но без митотической активности, с миксоидной дегенерацией и сосудами с гиалинизированными стенками

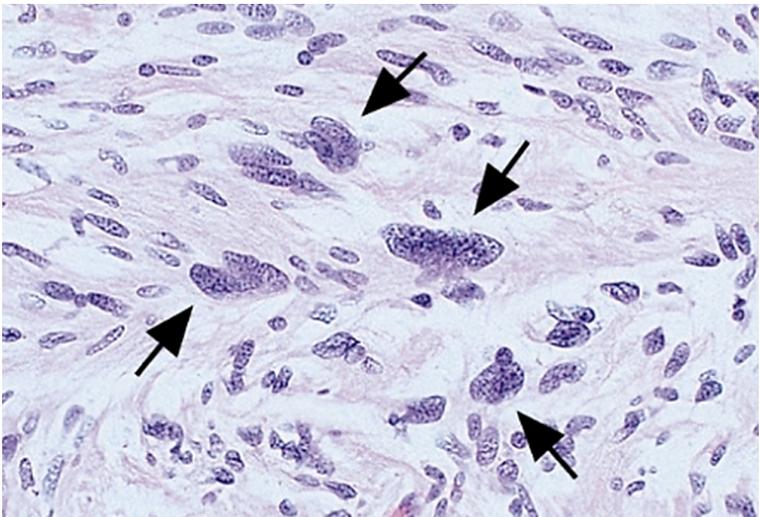


Рис. 7. Наличие рассеянных причудливых или атипичных ядер (считается дегенеративным явлением, которое не влияет на прогноз)

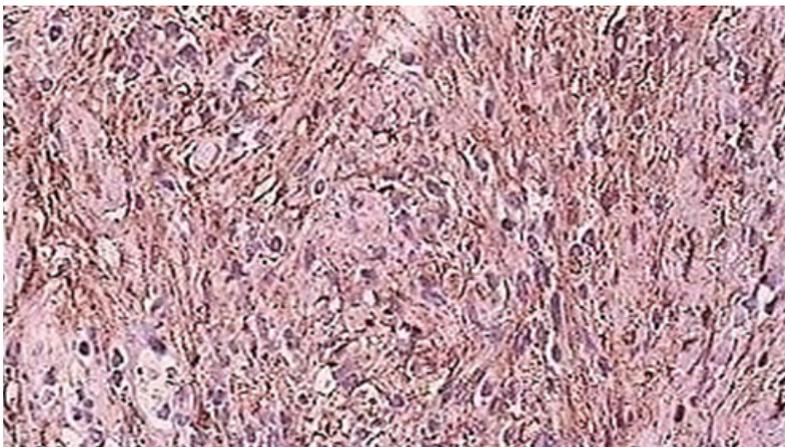


Рис. 8. Интенсивная положительная окраска S100

Клеточная шваннома состоит исключительно или преимущественно из ткани Антони А и лишен телец Верокаи (рис. 9). Опухоли чаще всего поражают крупные нервы и нервные сплетения в паравerteбральных зонах, средостении, забрюшинном пространстве и малом тазу. Черепно-мозговые нервы поражаются редко. В дополнение к тому, что клетки плотно упакованы, они нередко гиперхромны и митотически активны. Могут быть видны небольшие участки микроскопического некроза. Эти особенности могут вызывать настороженность по поводу злокачественной опухоли оболочки периферического нерва (ЗООПН), однако наличие обычных признаков шванномы, включая инкапсуляцию, субкапсулярные лимфоциты, гиалинизированные кровеносные сосуды и шванновы завитки, помогают в дифференциальной диагностике. Клеточная шваннома демонстрирует горячие точки маркировки Ki-67 (а не диффузное увеличение), при этом индекс все еще меньше 20 %, а экспрессия p16 и H3K27me3 сохраняется.

Может возникнуть опухолевая эрозия близлежащей кости.

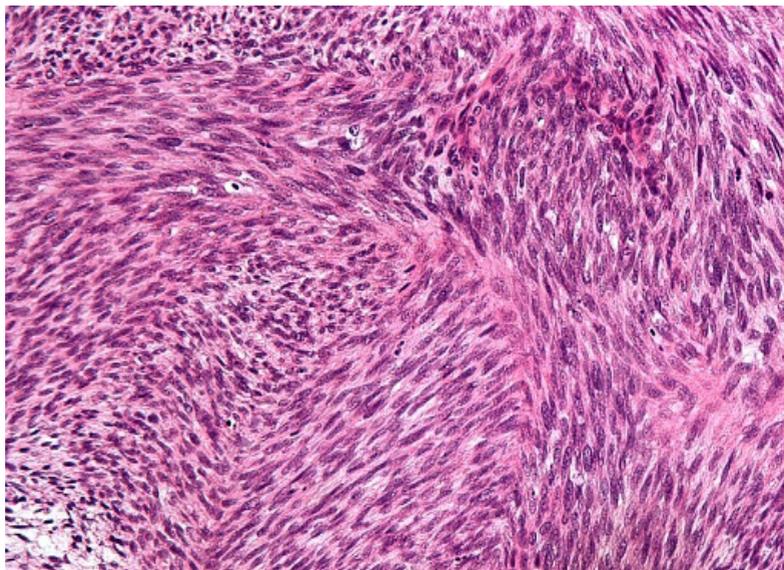


Рис. 9. Выраженная гиперцеллюлярность в ткани Антони А, отсутствие телец Верокаи

Плексиформная шваннома. Эти традиционные или клеточные подтипы часто возникают в коже или подкожной клетчатке, разрастаясь в виде слабо инкапсулированных плексиформных или многоузловых (многодольчатых) опухолей (рис. 10). Реже опухоли могут возникать в глубоких мягких тканях. Они попадают в поле зрения врачей в более раннем возрасте пациентов, часто в детстве и даже при рождении, и имеют некоторую предрасположенность к локализации в области туловища, головы и шеи. Большинство из них носят спорадический характер, но все они в некоторых случаях отмечались у пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа или шванноматозом. Двухфазные плексиформные шванномы легче идентифицировать патологически, чем плексиформные клеточные варианты. Последние состоят из солидных узелков, разделенных тонкими волокнистыми тяжами, или из более инфильтративных узелков с захваченными аксонами. Опухоли, как правило, отличаются от обычной шванномы отсутствием хорошо сформированной капсулы и толстостенных сосудов (рис. 11).

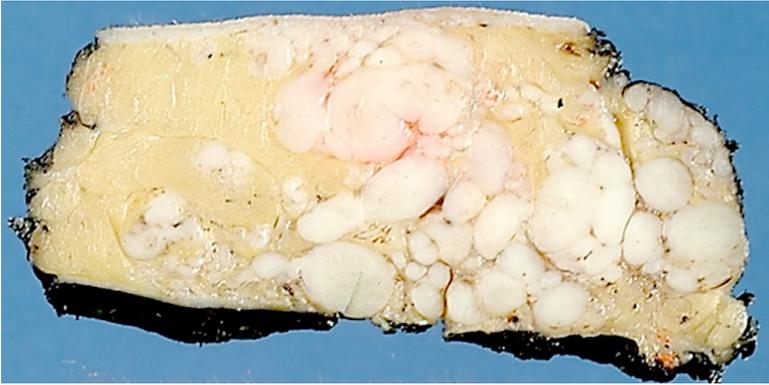


Рис. 10. Слабо инкапсулированные узловые и многодольчатые опухоли

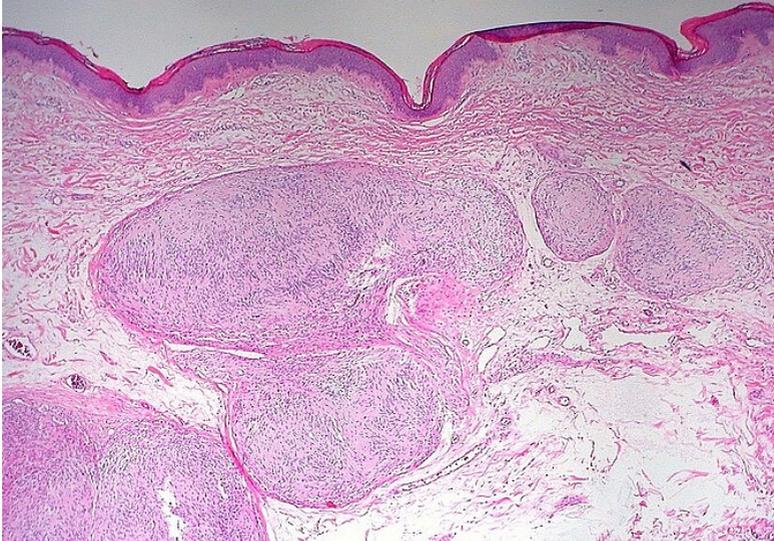


Рис. 11. Наличие опухоли в нескольких нервных пучках (признак плексиформной шванномы)

Эпителиоидная шваннома. Большинство эпителиоидных шванном являются спорадическими, хотя некоторые могут быть множественными и/или возникать на фоне шванноматоза. Опухоли демонстрируют мультилобулярный (многодольчатый) рост эпителиоидных клеток, расположенных поодиночке или гнездами внутри миксоидной и/или гиалинизированной стромы. Опухолевые клетки имеют эозинофильную цитоплазму и однородные круглые ядра с мелкими или незаметными ядрышками, иногда с псевдвключениями (рис. 12). Могут присутствовать обычные участки веретенноклеточной морфологии, ткань Антони А или Антони В и сосуды с гиалинизированными стенками. Потеря экспрессии SMARCB1 наблюдается примерно в 40 % случаев, и они связаны с инактивацией SMARCB1. Иногда определяется повышенная цитологическая атипия, а редкие случаи демонстрируют злокачественную трансформацию в эпителиоидную ЗООПН.

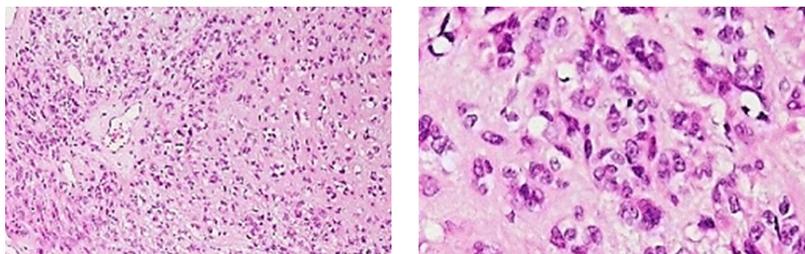


Рис. 12. Однородные эпителиоидные клетки с круглыми ядрами и амфотропной цитоплазмой в фиброзной строме

Микрокистозная/ретикулярная шваннома — самый редкий подтип шванномы, причем опухоли, по-видимому, преимущественно возникают в висцеральных участках, чаще всего в желудочно-кишечном тракте. Большинство поражений инкапсулированы, за исключением висцеральных участков. Микроскопически опухоли характеризуются богатой микрокистами сетью взаимосвязанных веретенообразных клеток с эозинофильной цитоплазмой, связанных с миксоидной фибриллярной и/или гиалинизированной коллагеновой стромой (рис. 13). Ткань Антони А встречается часто. Опухоли демонстрируют сильную и диффузную экспрессию S100. Однако обычные признаки, такие как наличие гиалинизированных кровеносных сосудов, пенстых гистиоцитов и телец Верокаи, как правило, отсутствуют.

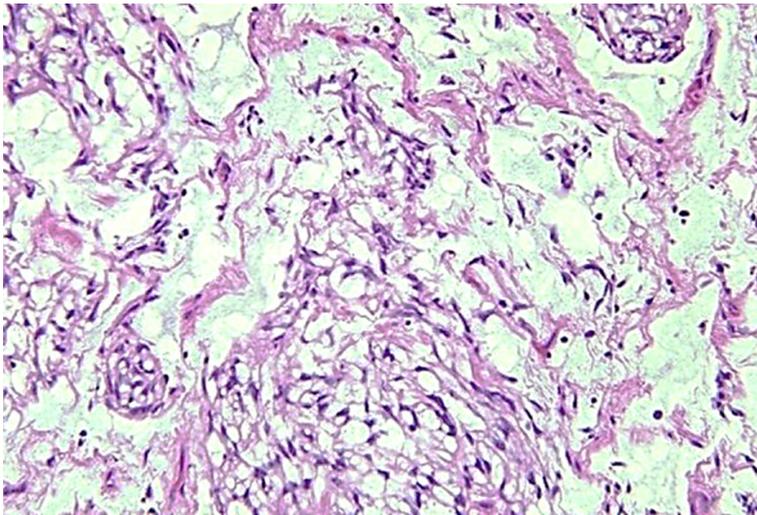


Рис. 13. Ретикулярный тип роста с образованием микрокист внутри обильной миксоидной стромы

Другие паттерны. Хотя большинство шванном, ассоциированных с синдромом, гистологически не отличимы от их спорадических аналогов, несколько клинико-патологических признаков могут указывать на наличие нейрофиброматоза 2-го типа или шванноматоза: молодой возраст пациента, множественные опухоли, обширное продольное поражение нерва, прерывистый или многоузловой характер роста и мозаичный паттерн окрашивания SMARCB1. Некоторые шванномы преимущественно состоят из маленьких синих круглых клеток со структурами или без них, напоминающие розетки Гомера Райта или гигантские розетки, окружающие коллагеновые волокна, похожие на волокна фибромиксоидной саркомы низкой степени злокачественности; эти новообразования часто называют нейробластомами, хотя они не обладают повышенной пролиферативной активностью и демонстрируют типичный иммунопрофилактический эффект шванномы. Еще один редкий тип представляет собой шванному с накоплением нейромеланиноподобного пигмента, которая дает положительный результат при окрашивании по методу Фонтана–Массона (Fontana–Masson). Тем не менее гистология в остальном типична для шванномы, и опухолевые клетки отрицательны на более специфические меланоцитарные маркеры, такие как HMB45; следовательно, их не следует отождествлять с более агрессивной и связанной с комплексом Карни/PRKAR1A злокачественной меланотической опухолью оболочки нерва (ЗМООН), ранее называвшейся меланотической шванномой.

Цитология

Аспирационные мазки шванномы обычно дают синцитиальные комплексы веретеновидных клеток. Внутри них видны вариабельно волнистые и изогнутые ядра опухолевых клеток с заостренными краями и фибриллярной цитоплазмой. Могут наблюдаться ядерный плеоморфизм или дегенеративная атипия и внутриядерные включения. Шванномы могут быть трудноотличимы от других новообразований из веретеновидных клеток только на цитологическом препарате, и их диагностика требует корреляции с биопсией и/или иммуногистохимическим окрашиванием.

Молекулярная диагностика

Несмотря на частые изменения NF2 в шванномах, это не является специфичным, и патогномичная молекулярная сигнатура не была обнаружена.

Основные и желательные диагностические критерии

В большинстве примеров диагноз шванномы легко ставится только на основании гистопатологического исследования, что дополнительно подтверждается диффузной экспрессией S100 и SOX10.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Шванномы доброкачественны и обычно не рецидивируют при лечении методом радикальной тотальной резекции. Клеточные и плексиформные варианты хуже поддаются полному удалению и только в отдельных случаях могут быть удалены. Злокачественная трансформация обычной шванномы встречается исключительно редко. В небольшом числе случаев, зарегистрированных на сегодняшний день, она чаще всего принимала форму эпителиоидной ЗООПН. Менее распространенные примеры характеризуются очагами обычной ЗООПН, примитивных нейроэктодермальных клеток, рабдомиосаркомы и/или ангиосаркомы.

НЕЙРОФИБРОМА

Определение

Нейрофиброма — доброкачественная опухоль оболочки периферического нерва, состоящая из дифференцированных шванновских клеток, периневральных/периневральноподобных клеток, фибробластов, тучных клеток и остаточных вкраплений миелинизированных и немиелинизированных аксонов, расположенных в миксоидном и коллагеновом внеклеточном матриксе.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9540/0 Нейрофиброма неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2F38 и ХН87J5 Доброкачественное новообразование других или неуточненных локализаций и Нейрофиброма неспецифицированная (БДУ)

2F24 и ХН87J5 Доброкачественные кожные новообразования невральное происхождения или оболочки нерва и Нейрофиброма неспецифицированная (БДУ).

Связанная терминология

Отсутствует.

Подтип(ы)

Старая нейрофиброма; клеточная нейрофиброма; атипичная нейрофиброма; плексиформная нейрофиброма.

Локализация

Наиболее распространенной локализацией поражения является кожа, где опухоли связаны с мелкими нервами. Реже поражаются более глубоко расположенные нервы среднего размера, нервное сплетение или главный нервный ствол. Опухоли также могут возникать из корешков спинномозговых нервов, причем множественные параспинальные опухоли особенно часто встречаются при нейрофиброматозе 1-го типа. Поражения черепно-мозговых нервов происходят крайне редко.

Клинические признаки

Кожные нейрофибромы обычно протекают бессимптомно (редко бывают болезненными) и чаще всего проявляются в виде опухоли. Они представляют собой подвижные мягкие поражения без какого-либо преимущественного анатомического распределения. Глубокие опухоли часто проявляются двигательными или сенсорными симптомами в области распространения пораженного нерва. Реже всего опухоль проявляется в виде бляшкообразного кожного и подкожного образования (главным образом в области головы и шеи) или массивного разрастания мягких тканей (в области тела, такой как плечо или тазовый пояс). Наличие множественных нейрофибром или плексиформной нейрофибромы должно вызывать подозрение на нейрофиброматоз 1-го типа. Сопутствующие признаки нейрофиброматоза 1-го типа включают пигментные пятна на коже (пятна «цвета кофе с молоком» у светлокожих людей и коричневые пятна у лиц африканского происхождения), подмышечные или паховые веснушки, узелки Лиша, глиомы зрительного нерва и дисплазию костей.

Эпидемиология

Нейрофибромы являются наиболее распространенными опухолями оболочек периферических нервов, причем большинство из них возникают спорадически в виде одиночных поражений. Реже они возникают в виде множественных опухолей у людей с нейрофиброматозом 1-го типа. Диффузные кожные и плексиформные опухоли предположительно имеют врожденное

происхождение, а при нейрофиброматозе 1-го типа локализованная кожная и интраневральная нейрофибромы начинают появляться во второй половине первого десятилетия жизни. Затронуты все демографические группы, нет никаких половых предпочтений.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Традиционные нейрофибромы (включая подтипы). Только субпопуляция шванновских клеток считается неопластической в пределах нейрофибром, и биаллельная генетическая инактивация гена-супрессора опухоли NF1 в этой популяции шванновских клеток, как правило, является единственным обнаруживаемым рецидивирующим соматическим событием. Следовательно, полная потеря функции продукта гена NF1, нейрофибромин (NF1), считается предпосылкой для развития опухоли. Нейрофибромин (NF1) является негативным регулятором онкогенов RAS, действующим как RAS-GAP. Наиболее охарактеризованными эффекторными путями в контексте онкогенеза NF1 являются пути RAS/RAF/MEK/ERK и PI3K/АКТ/mTOR, и каждый из них играет важную роль в росте клеток, выживании, (де)дифференцировке и миграции. Однако опыты на мышах показали, что одной только инактивации NF1 недостаточно для развития нейрофибромы, необходимо специфическое микроокружение. Появляется все больше доказательств того, что воспалительные сигналы, опосредуемые различными компонентами микроокружения, такими как тучные клетки, макрофаги, лимфоциты и дендритные клетки, а также взаимодействия шванновских клеток с аксонами важны для развития опухоли. Недостаточность гаплоидов NF1 в микроокружении и повреждение нервов могут способствовать онкогенезу. Кожная и плексиформная нейрофибромы демонстрируют различные профили метилирования ДНК, что указывает на различное происхождение клеток. В соответствии с этим предположением предшественники, полученные из кожи, и предшественники шванновских клеток в эмбриональных нервных корешках у трансгенных мышей были идентифицированы как клетки происхождения кожных и плексиформных нейрофибром соответственно.

Атипичская нейрофиброма / атипичская нейрофиброматозная неоплазия неопределенного биологического потенциала. Гистологические особенности атипичской нейрофибромы (АН) / атипичской нейрофиброматозной неоплазии неопределенного биологического потенциала (АНННБП; в русскоязычной литературе чаще используется АНОНБП — атипичская нейрофиброматозная опухоль неопределенного биологического потенциала), описанные главным образом в контексте нейрофиброматоза 1-го типа, тесно связаны с делециями локуса CDKN2A/CDKN2B, кодирующего регулятора клеточного цикла p16 (p16INK4a) и p14ARF (оба кодируются CDKN2A)

и p15 (p15INK4b; кодируется CDKN2B). В одном исследовании сообщалось об ассоциации гетерозиготной делеции CDKN2A/CDKN2B только с цитологической атипией и о гомозиготной делеции CDKN2A/CDKN2B с гистологией АН/АНОНБП в разных частях одной и той же опухоли. В другом исследовании сообщалось о дополнительной гетерозиготной потере SMAF/CA2 в некоторых этих опухолях либо как о части более крупной делеции вместе с CDKN2A/CDKN2B, либо как об отдельной, более мелкой делеции.

Макроскопический вид

Различают пять макроскопических форм: локализованную кожную, диффузную кожную, локализованную интраневральную, плексиформную интраневральную и массивную диффузную опухоль мягких тканей. Локализованные кожные нейрофибромы представляют собой узловые или полиповидные образования размером до 2 см. Диффузные кожные нейрофибромы могут иметь различный внешний вид, включая плоские, сидячие, шаровидные и образования на ножке. Интраневральная нейрофиброма проявляется в виде одиночных веретеновидных образований или волокнистых либо червеобразных разрастаний (при плексиформной форме). Массивные нейрофибромы мягких тканей варьируют по форме от относительно однородного очагового увеличения объема ткани до свисающих мешковидных или выступающих образований. Кожа над опухолью обычно гиперпигментирована. На разрезе поверхность нейрофибром чаще всего равномерного коричневого или серовато-коричневого цвета, блестящая, ослизненная, полупрозрачная и плотная. При нейровизуализации подозревается АН/АНОНБП или ЗООПН, возникающая из плексиформной нейрофибромы, когда наблюдается отчетливый растущий узел и/или повышенная ПЭТ-активность (при позитронно-эмиссионной томографии).

Гистопатология

Нейрофибромы являются относительно распространенными доброкачественными опухолями оболочки нерва, которые характеризуются веретеновидными клетками с тонкими волнистыми ядрами, представляющими собой неопластические шванновские клетки, погруженные в миксоидную строму различной степени рыхлости (рис. 14). Опухолевые клетки обычно меньше, чем клетки шванномы. В нейрофибrome также можно идентифицировать множество других клеточных компонентов, включая периневриальные и периневриалоподобные клетки, фибробласты и тучные клетки. Капсула у них отсутствует, и они имеют тенденцию проникать в нижележащие мягкие ткани и нервы, из которых возникли, в отличие от более ограниченной шванномы. Нервные волокна легко идентифицируются в интраневральных подтипах, которые характеризуются разрастанием одиночных (локализованных) или множественных (плексиформных) нервных пучков, которые довольно редко встречаются при кожной и мягкотканной локализации.

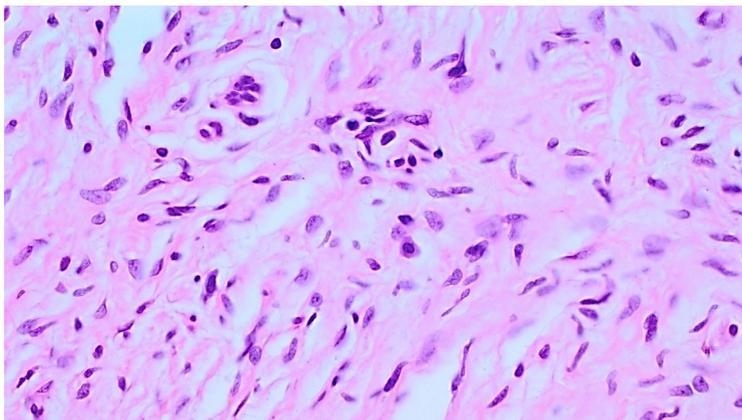


Рис. 14. Клеточные элементы (неопластические шванновские клетки, аксоны, периневриалоподобные клетки, фибробласты, CD34+ веретенообразные и тучные клетки) в миксоидной строме

Захваченные ганглиозные клетки могут быть заметны в нейрофибромах, которые инфильтрируют дорсальные корешковые ганглии, и их не следует путать с ганглионевромой. Отдельные пучки распознаются по ограничивающему периневрию, который состоит из ЕМА-положительных клеток.

Нейрофиброма с атипией (старая нейрофиброма) характеризуется рассеянными атипичными или причудливыми ядрами и нечетким хроматином при отсутствии других тревожных признаков (рис. 15). Она не считается предраковым поражением, и поэтому ее не следует путать с АН/АНОНБП.

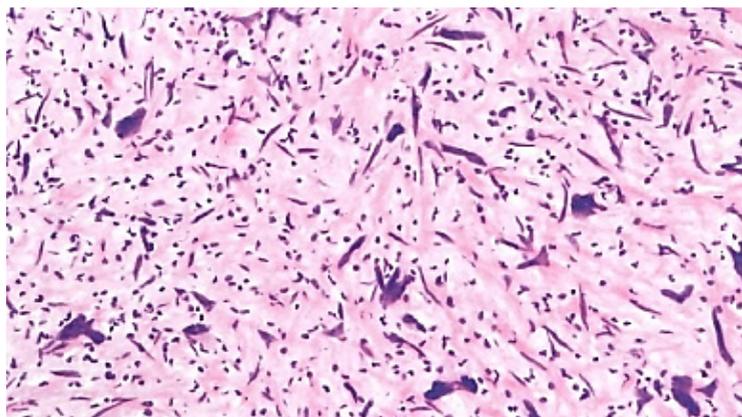


Рис. 15. Нейрофиброма с атипией (старая нейрофиброма) с рассеянными цитологически атипичными клетками

Клеточная нейрофиброма определяется гиперклеточностью при отсутствии других настораживающих признаков (рис. 16). В отдельных опухолях может быть обнаружено повышенное скопление клеток при отсутствии митотической активности или атипии. Эти клеточные нейрофибромы могут даже демонстрировать пучковый характер роста, но им не хватает однородной цитологической атипии, морфологии хроматина и митотической активности, наблюдаемых при ЗООПН.

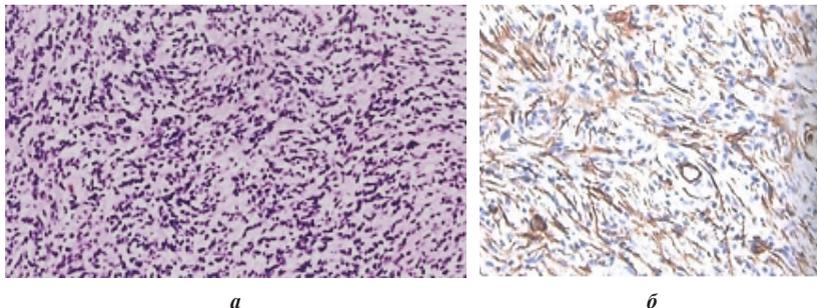


Рис. 16. Клеточная нейрофиброма:

a — гиперклеточность; других признаков, характерных для АНОНБП или ЗООПН, не имеется; *б* — окрашивание CD34 выявляет обычную сетчатую архитектуру, встречающуюся в нейрофибромах

Плексиформная нейрофиброма представляет собой многоузловой подтип с вовлечением множества нервных пучков, каждый из которых окружен периневрием (рис. 17). Чаще всего в опухоль вовлекается крупный нерв или сплетение, придавая ей вид «мешка с червями» или «грубой веревки». Это поражение тесно связано с NF1 и повышенным риском трансформации в ЗООПН.

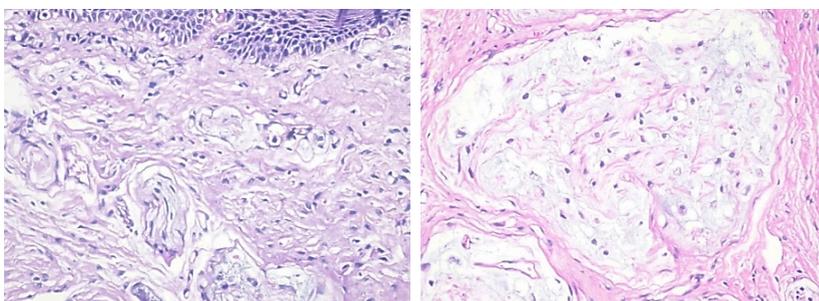


Рис. 17. Многоузловой подтип нейрофибромы с вовлечением множества нервных пучков, каждый из которых окружен периневрием

Псевдомейснеровские тельца, или корпускулы, являются типичным признаком диффузных и плексиформных нейрофибром. Они представляют собой тонкие круглые слоистые структуры и выражено позитивны при иммуногистохимической окраске с S100 (рис. 18).

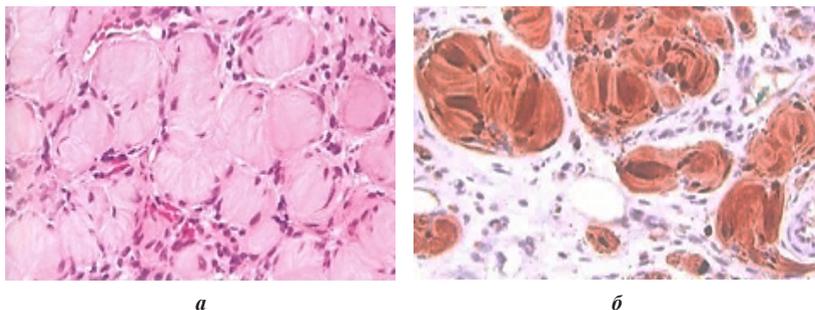


Рис. 18. Плексиформная нейрофиброма:

а — псевдомейснеровские тельца; *б* — иммуноокрашивание S100 выделяет параллельные участки цитоплазмы в псевдомейснеровых тельцах

При редком подтипе с массивным поражением мягких тканей, характерном только для лиц с нейрофиброматозом, может наблюдаться обширная инфильтрация мягких тканей и даже скелетных мышц. Псевдомейснеровские тельца часто встречаются в этом подтипе, как и клеточные области, содержащие клетки с высоким соотношением ядра и цитоплазмы. Хотя на первый взгляд они могут ассоциироваться со злокачественностью, пролиферативная активность очень низкая. Другие гистологические признаки, которые могут быть идентифицированы в отдельных нейрофибромах, включают узелки шванновских клеток («луковицы репчатого лука») (S100-положительный результат в отличие от экспрессии ЕМА в периневриоме), пигмент меланин, метапластическую кость, эпителиоидные изменения и явную железистую дифференцировку.

Неопластической клеткой при нейрофиброме является шванновская клетка, и поэтому маркеры дифференцировки шванновских клеток являются положительными, включая S100, SOX10 и коллаген IV, хотя и с переменной долей шванновских клеток, которая часто меньше, чем в шванномах. В нейрофиброме также присутствуют неопластические клеточные компоненты, включая ограниченное количество ЕМА- и GLUT1-позитивных периневриальных клеток, а также CD34-позитивных стромальных клеток; последние часто образуют решетчатую сеть, типичную для нейрофибромы, но обычно отсутствующую у шванном, АНОНБП и ЗООПН. Аналогично р16 обычно экспрессируется в опухолевых клетках нейрофибромы, тогда как в очагах

АНОНБП и ЗООПН экспрессия теряется. NFP выявляет захваченные аксоны. Окрашивание на p53 обычно отрицательное, а индекс пролиферации Ki-67 низкий.

АН/АНОНБП характеризуется, по крайней мере, двумя из следующих признаков, подозрительных на злокачественность: цитологической атипией, гиперклеточностью, потерей архитектуры нейрофибромы (при иммуноокрашивании CD34) и количеством митозов (рис. 19; табл. 1). Предраковой или ранней злокачественной считается стадия, которая не соответствует диагностическим критериям ЗООПН, но связана с повышенным риском прогрессирования до ЗООПН. Концепция АНОНБП, подробно обсуждаемая в разделе ЗООПН, была в основном разработана и используется у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа и не применяется при спорадических поражениях.

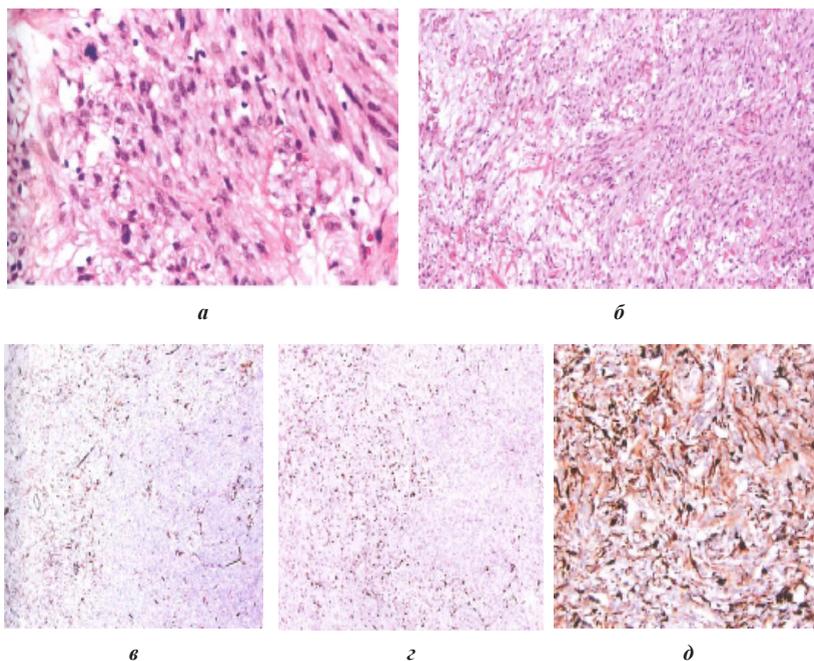


Рис. 19. АНОНБП:

а — потеря нейрофиброматозной архитектуры и увеличение числа митозов; *б* — слева видна обычно рыхлая и миксоидная структура нейрофибромы, более компактный пучковый рисунок справа; *в* — окрашивание с CD34 выявляет картину нормальной положительной сетчатой окраски в обычном компоненте нейрофибромы (слева) с потерей этого паттерна (справа); *г* — потеря экспрессии p16 (справа); *д* — сохранность окрашивания S100

Предложенная номенклатура опухолей из оболочки нерва, ассоциированных с нейрофиброматозом 1-го типа

| Вид опухоли | Предлагаемое определение |
|--|---|
| Нейрофиброма | Доброкачественное новообразование из шванновских клеток с тонкими (часто волнистыми) ядрами, тонкими клеточными отростками и миксидно-коллагеновым («измельченная морковь») матриксом; иммуногистохимия включает обширную, но не диффузную позитивность S100 и SOX10 и сетчатую фибробластическую позитивность к CD34 |
| Плексиформная нейрофиброма | Нейрофиброма, диффузно увеличивающая и замещающая нерв, часто с вовлечением множественных нервных пучков, очерченных периневриальными клетками EMA+ |
| Нейрофиброма с атипией (старая нейрофиброма) | Нейрофиброма с атипией, чаще всего в виде рассеянных ядер причудливой формы |
| Клеточная нейрофиброма | Нейрофиброма с гиперклеточностью, но с сохранением архитектуры нейрофибромы и отсутствием митозов |
| АНОНБП | Шванновское новообразование с 2 или более из следующих 4 признаков: цитологическая атипия, потеря архитектуры нейрофибромы, гиперклеточность и < 1,5 митозов/мм ² (< 3 митотических фигур на 10 HPF*) |
| ЗООПН низкогредная | Гистологические особенности АНОНБП, но с митотическим числом 1,5–4,5 митозов/мм ² (3–9 фигур митоза на 10 HPF*) и отсутствием некрозов |
| ЗООПН высокогредная | ЗООПН $c \geq 5$ митозов/мм ² (≥ 10 митотических фигур на 10 HPF*) или 1,5–4,5 митоза/мм ² (3–9 митотических фигур на 10 HPF*) в сочетании с некрозом |

* HPF — поле зрения при большом увеличении $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$); $1 \text{ мм}^2 \approx 5 \text{ HPF}$ при диаметре поля зрения 0,51 мм.

Цитология

Интраоперационные мазки и тонкоигольные биопсии часто малоклеточные из-за увеличенного количества коллагенового матрикса в нейрофибrome, тем не менее наличие на богатом муцином фоне мелких веретеновидных клеток с тонкими волнистыми ядрами может дать ключ к диагнозу.

Молекулярная диагностика

Молекулярные анализы не играют установленной роли в диагностике нейрофибромы. Однако профилирование числа копий хромосом может быть полезным для оценки АН/АНОНБП (делеция CDKN2A/CDKN2B) и дифференцировки с ЗООПН (сложный, сильно перестроенный геном). Следует отметить, что обычные дермальные и плексиформные нейрофибромы, АН/АНОНБП и ЗООПН имеют различные профили метилирования ДНК.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: инфильтративное веретенчатое новообразование с низкой клеточностью, ассоциированное с вариably миксоидной или коллагенозной стромой.

Желательные: иммунопрофиль включает S100-позитивность в популяции шванновских клеток, тогда как CD34 выделяет стромальный компонент; наличие ядерной атипии повышает вероятность АН/АНОНБП в условиях нейрофиброматоза 1-го типа, что обычно свидетельствует о потере экспрессии p16.

Стадирование

Стадирование неприменимо, хотя одно исследование показало: АНОНБП ассоциируется с низкой частотой рецидивов даже при положительных краях резекции, и это позволяет предположить, что чрезмерно агрессивный хирургический подход может и не понадобиться.

Прогноз

Локализованные кожные нейрофибромы неизменно являются доброкачественными плексиформными нейрофибромами; АНОНБП и одиночная интраневральная нейрофиброма, возникающие в крупных нервах, являются предвестниками поражения ЗООПН. Пожизненный риск развития ЗООПН у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа оценивается в 9–13 %. Диффузные кожные нейрофибромы редко подвергаются злокачественной трансформации. Массивные нейрофибромы мягких тканей неизменно доброкачественные, тем не менее они могут накладываться на интраневральную или плексиформную нейрофибром, образованную ЗООПН.

ПЕРИНЕВРИОМА

Определение

Периневриомы мягких тканей почти всегда являются доброкачественными опухолями оболочки периферических нервов, полностью состоящими из периневриальных клеток. Также существуют интраневральные периневриомы и периневриомы слизистой оболочки.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9571/0 Периневриома неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2F38 и ХН0XF7 Доброкачественное новообразование других или неуточненных локализаций и Периневриома неспецифицированная (БДУ)

2C41 Злокачественная периневриома.

Связанная терминология

Допустимо употребление термина: доброкачественный фибробластический полип.

Подтип(ы)

Периневриома злокачественная; ретикулярная периневриома; склерозирующая периневриома.

Локализация

Периневриомы мягких тканей чаще всего возникают на нижних конечностях, за ними следуют верхние конечности и туловище. Область головы и шеи, висцеральные органы и центральные участки полости тела поражаются редко. Склерозирующая периневриома обычно обнаруживается на пальцах и ладонях и редко в других местах.

Клинические признаки

Периневриомы мягких тканей обычно проявляются в виде безболезненных образований. Подкожная клетчатка поражается чаще, чем глубокие мягкие ткани. Около 10 % случаев ограничиваются дермой.

Эпидемиология

Периневриомы мягких тканей встречаются редко. Было зарегистрировано около 300 случаев заболевания. Эти опухоли несколько чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин, и встречаются в широком возрастном диапазоне с пиком у взрослых среднего возраста. Дети редко страдают этим заболеванием. Склерозирующая периневриома чаще встречается у мужчин и обычно поражает молодых людей.

Этиология

Периневриомы мягких тканей почти всегда встречаются спорадически. Сообщалось об очень редких случаях у пациентов с нейрофиброматозом 1-го или 2-го типа.

Патогенез

Периневриомы мягких тканей имеют общие патогенетические механизмы с другими опухолями оболочек нервов. Делеция 22q12 и мутации в NF2 (кодирующем опухолевый супрессор merlin [NF2]) — наиболее часто регистрирующиеся генетические изменения, аналогичные таковым при шванномах и менингиомах. Делеция 17q11 (включая NF1) также является повторяющимся нарушением при периневриоме мягких тканей. Другие зарегистрированные хромосомные изменения включают трехстороннюю транслокацию хромосом 2, 9 и 4 с участием ABL1; различные хромосомные потери; перестройку с участием 10q24 в периневриоме мягких тканей стопы. Альтерации в 10q24 являются повторяющимися событиями в склерозирующей периневриоме. Злокачественные периневриомы были охарактеризованы менее четко: сообщалось о потере хромосомы 13q и небольших делециях хромосом 3, 6 и 9 в двух случаях периневриом низкой степени злокачественности.

Макроскопический вид

Периневриомы мягких тканей хорошо очерчены, но не инкапсулированы. Поверхность разреза обычно плотная или эластичная, желто-коричневого

или белого цвета. Небольшая подгруппа опухолей имеет желеобразный вид. Размер колеблется от менее 1 до 20 см, хотя большинство опухолей размером от 1,5 до 8 см. Средняя величина поверхностных опухолей составляет 3 см, глубоко расположенных опухолей — 7 см.

Гистопатология

Периневриомы мягких тканей имеют преимущественно муаровое (storiform) или закрученное расположение пучков опухолевых клеток (в виде завихрений). Другие отличительные архитектурные особенности включают пластинчатый и периваскулярный паттерны роста длинных пучков. Опухолевые клетки обычно представляют собой тонкие веретенообразные клетки с волнистыми или заостренными ядрами, нечеткими ядрышками и характерными тонкими биполярными цитоплазматическими отростками (рис. 20, 21). Некоторые периневриомы содержат более короткие овоидные опухолевые клетки. Строма обычно коллагеновая; около 20 % случаев содержат по крайней мере очагово миксоидный матрикс, который иногда обильный. Митотическая активность чаще низкая или отсутствует. Редкие периневриомы мягких тканей демонстрируют дегенеративную ядерную атипию, включая плеоморфные и многоядерные клетки с ядерными псевдодвклучениями. О плексиформной архитектуре сообщалось редко.

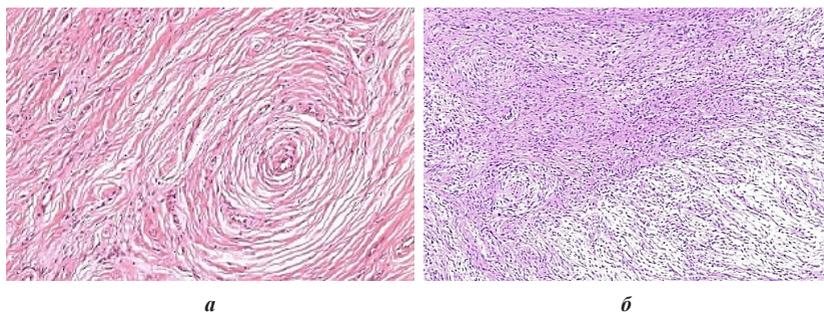


Рис. 20. Периневриома мягких тканей:

а — клетки формируют периваскулярные завитки; коллагеновая строма; *б* — различная степень клеточности, начинающаяся миксоидная дегенерация в гипоцеллюлярных участках

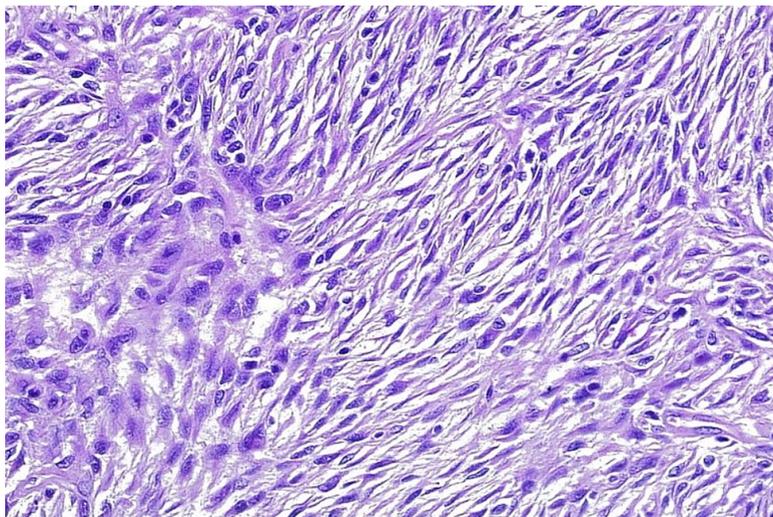


Рис. 21. Опухолевые клетки, представляющие собой тонкие веретенообразные клетки с тонкими биполярными цитоплазматическими отростками, волнистыми или веретенообразными ядрами, нечеткими ядрышками, реже — с эпителиоидными клетками (слева)

Склерозирующие периневриомы состоят из тяжей от мелких эпителиоидных до веретенообразных клеток в плотной коллагеновой строме (рис. 22).

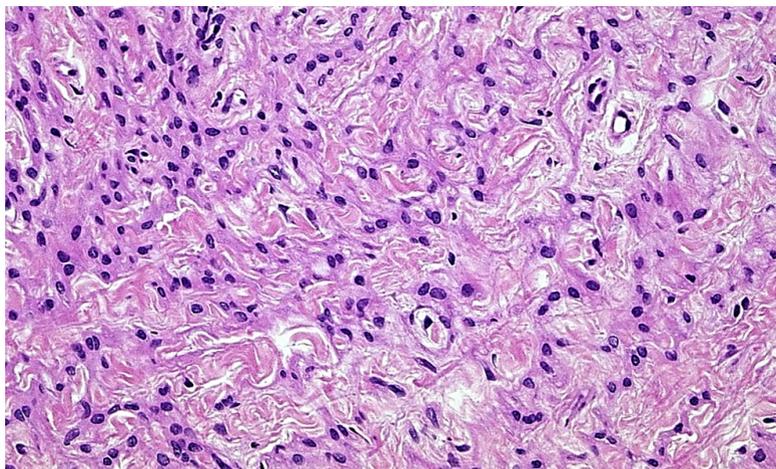


Рис. 22. Тяжи эпителиоидных клеток в плотной коллагеновой строме

Ретикулярные периневриомы состоят из соединенных между собой удлинённых веретенообразных клеток с кружевной или ретикулярной архитектурой (рис. 23).

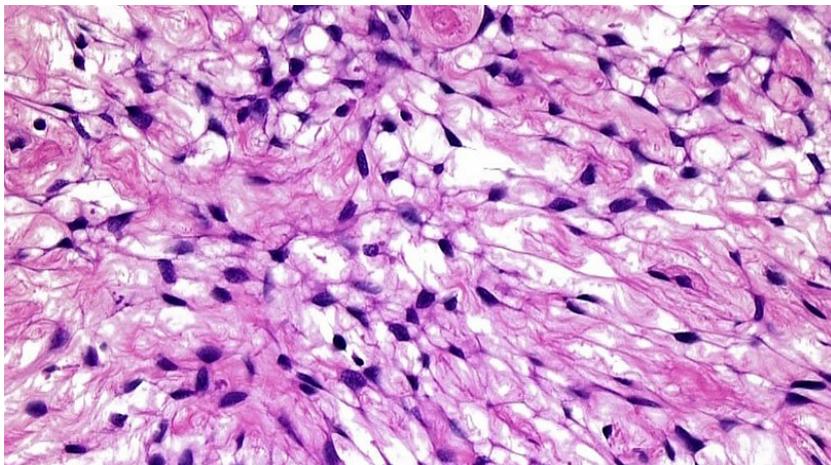


Рис. 23. Анастомозирующие удлинённые веретенообразные клетки с кружевной архитектурой

Отдельные периневриомы содержат клетки с интрацитоплазматическими вакуолями, имитирующими липобласты. Очень редкие злокачественные периневриомы (периневральные ЗООПН) демонстрируют цитоархитектурные особенности, сходные с доброкачественными периневриомами мягких тканей, в дополнение к гиперцеллюлярности, ядерной атипии и гиперхроматии, а также высокому количеству митотически активных клеток.

По данным иммуногистохимии, периневриомы постоянно экспрессируют ЕМА, которая варьируется от слабой и очаговой до сильной и диффузной (рис. 24). CD34 экспрессируется примерно в 60 % периневриом мягких тканей. Окрашивание на S100, SOX10 и GFAP отрицательное. В дополнение к ЕМА склерозирующая периневриома может иметь ограниченное окрашивание кератином.

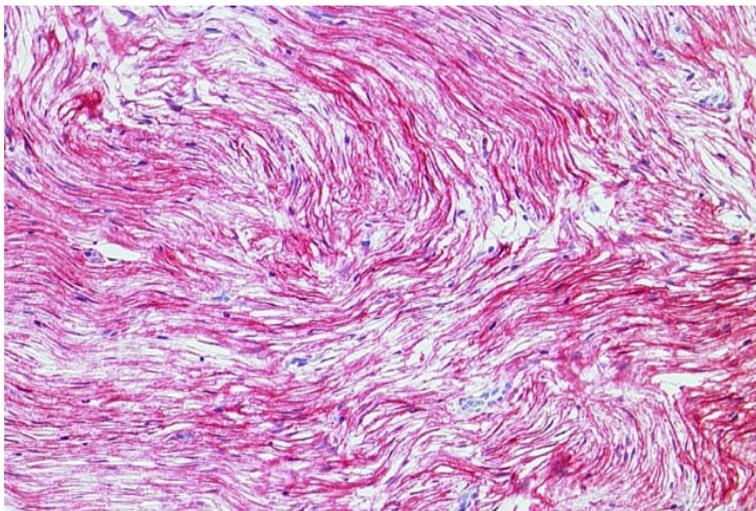


Рис. 24. Иммуногистохимическое окрашивание на ЕМА: тонкие биполярные цитоплазматические отростки в опухолевых клетках

Цитология

Существует небольшой опыт цитологической диагностики этих поражений, но известно, что материал тонкоигольных биопсий малоклеточный, а мазки содержат фрагменты миксоидной стромы.

Молекулярная диагностика

Не имеет клинического значения.

Основные и желательные диагностические критерии

Муаровая, завитая и пластинчатая архитектура; удлиненные, тонкие, веретенообразные клетки с биполярными цитоплазматическими отростками; экспрессия ЕМА; переменные claudin-1, GLUT1 и CD34.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Обычные периневриомы мягких тканей (а также склерозирующие и ретикулярные подтипы), в том числе с дегенеративной ядерной атипией, являются доброкачественными и лишь изредка локально рецидивируют. Злокачественная периневриома иногда может давать метастазы, но, по-видимому, она ведет себя менее агрессивно, чем обычные ЗООПН.

ЗЕРНИСТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ

Определение

Зернистоклеточная опухоль — опухоль, проявляющая нейроэктодермальную дифференцировку и состоящая из эпителиоидных или полигональных клеток с обильной эозинофильной, отчетливо зернистой цитоплазмой.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9580/0 Зернистоклеточная опухоль неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2E89.1 и XH09A9 Доброкачественные опухоли неопределенной дифференцировки мягких тканей и Зернистоклеточная опухоль неспецифицированная (БДУ)

2B5F.2 и XH90D3 Саркома, не классифицированная в других рубриках других указанных локализаций и Злокачественная зернистоклеточная опухоль.

Связанная терминология

Не рекомендуются термины: зернистоклеточная шваннома; зернистоклеточная опухоль оболочки нерва; зернистоклеточная миобластома; опухоль Абрикосова.

Подтип(ы)

Зернистоклеточная опухоль, злокачественная.

Локализация

В большинстве случаев поражаются глубокие слои дермы и подкожной клетчатки, особенно головы и шеи, туловища и проксимальных отделов конечностей. Наиболее распространенной локализацией является язык (25 % случаев), далее следует молочная железа (5–15 %). Также часто встречается висцеральное поражение желудочно-кишечного тракта (пищевода, толстой кишки, перианальной области) и дыхательных путей (гортани). Хотя в большинстве случаев зернистоклеточные опухоли одиночные, до 10 % из них являются мультифокальными, также они могут быть очаговыми или поражать несколько органов. Большинство настоящих злокачественных зернистоклеточных опухолей возникает в глубоких слоях мягких тканей с преимущественным поражением туловища и конечностей, причем бедро является наиболее частым местом ее расположения. Голова, шея и/или другие локализации менее подвержены злокачественным вариантам опухоли.

Клинические признаки

Хотя зернистоклеточная опухоль чаще всего протекает бессимптомно, она может вызывать зуд или болезненность кожи и языка. Кожные поражения плотные, от телесного до красновато-коричневого цвета, размером 0,5–3,0 см. Рост опухоли обычно замедленный.

Эпидемиология

Зернистоклеточные опухоли в основном возникают у взрослых на четвертом–шестом десятилетиях жизни, но с ними можно столкнуться в любом возрасте. Они чаще наблюдаются у мужчин, чем у женщин (соотношение М : Ж = 2–3 : 1), а также у афроамериканцев, у которых множественные поражения также встречаются чаще. Злокачественная зернистоклеточная опухоль встречается очень редко и преимущественно у женщин в возрасте от 3 до 70 лет (среднее значение — 40 лет).

Этиология

Сообщалось о множественных зернистоклеточных опухолях в связи с различными синдромами, такими как нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Нуна (Noonan) и синдром LEOPARD (множественные лентиго, нарушения электрокардиографической проводимости, глазной гипертелоризм, стеноз легочной артерии, аномалии гениталий, задержка роста и нейросенсорная глухота), в основном характеризующимися aberrантной передачей сигналов в RAS/MAPK посредством инактивирующих мутаций.

Патогенез

Мутации с потерей функции, влияющие на вспомогательные гены V-ATP, ATR6AP1 (61 %) и ATR6AP2 (11 %), обнаруживаются в совокупности в 72 % зернистоклеточных опухолей. Эти гены играют ключевую роль в регуляции pH эндосом; мутации, приводящие к потере функции, воздействующие на эти гены, обнаруживаются независимо от анатомической локализации или от того, являются ли поражения доброкачественными или злокачественными, и они не были обнаружены при других новообразованиях. Следовательно, мутации с потерей функции ATR6AP1 или ATR6AP2, по-видимому, являются патогномичными для диагностики зернистоклеточной опухоли. Сообщалось, что клеточные опухоли, в которых отсутствуют мутации в этих генах, содержат мутации, влияющие на другие гены, связанные с V-ATP. Инактивация либо ATR6AP1, либо ATR6AP2 в шванновских клетках приводит к накоплению интрацитоплазматических гранул, которые характерны для зернистоклеточной опухоли. Анализ гранул показал, что они демонстрируют ультраструктурные и иммунофенотипические особенности ранних и рециркулирующих эндосом. Механизм, с помощью которого мутации с потерей функции в эндосомальных регуляторных белках управляют онкогенезом, в настоящее время неизвестен.

Макроскопический вид

Зернистоклеточные опухоли представляют собой плотные новообразования в виде одиночного узла, поражающие кожу, подкожную клетчатку или подслизистую оболочку, часто с гиперплазией вышележащего эпителия. На разрезе опухоль имеет желтоватую мелкозернистую текстуру (рис. 25).

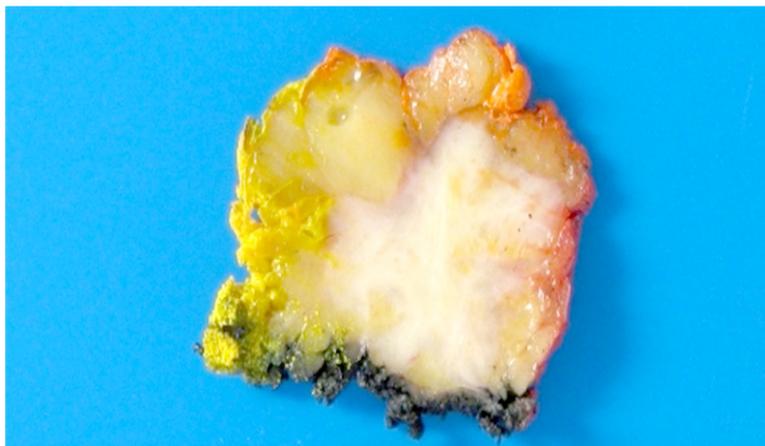


Рис. 25. Моноузловое плотное образование с мелкозернистой структурой без четких контуров

Злокачественные зернистоклеточные опухоли имеют размер от 1 до 18,2 см, обычно более 5 см. В целом опухоли бледно-серые и плотные, часто более глубокие (подкожные/внутримышечные), чем их доброкачественные аналоги.

Гистопатология

Зернистоклеточная опухоль имеет нечетко очерченные границы и состоит из пластов, гнезд и крупных трабекул мноморфных эпителиоидных или полигональных клеток с интенсивно эозинофильной зернистой цитоплазмой (рис. 26). Границы клеток могут быть нечеткими, что приводит к появлению схожести с синцитием. Ядра обычно расположены в центре и варьируют от равномерно маленьких и слегка гиперхромных до более крупных и везикулярных с отчетливыми ядрышками. Число митозов не постоянно, но обычно не велико.

Мелкозернистый вид цитоплазмы обусловлен массивным накоплением лизосом, включая более крупные внутрицитоплазматические гранулы, выделенные четкими ореолами. Периневральная инфильтрация является распространенным явлением.

При зернистоклеточной опухоли кожной локализации или возникающей в таких местах, как язык и пищевод (с вышележащим плоским эпителием), иногда наблюдается псевдоэпителиоматозная гиперплазия, которая при обширных размерах может вызвать подозрение на наличие плоскоклеточного рака (рис. 27).

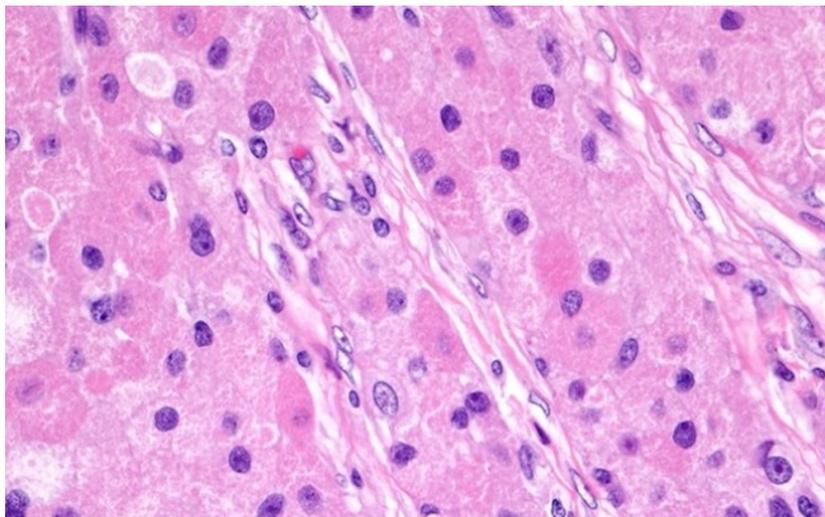


Рис. 26. Полигональные клетки с гиперхромными ядрами и обильной зернистой эозинофильной цитоплазмой

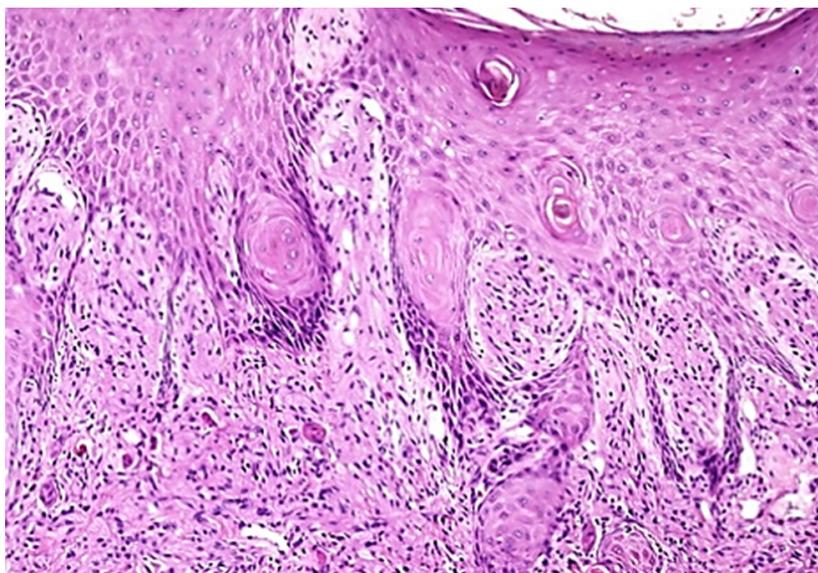


Рис. 27. Псевдоэпителиоматозная гиперплазия в вышележащем плоском эпителии

Злокачественные опухоли встречаются редко, и их признаки варьируются от явно саркоматозных до морфологически невыразительных в редких случаях. Гистологические признаки, связанные со злокачественным новообразованием, включают повышенную клеточность, выраженное веретенообразование, высокое соотношение ядра и цитоплазмы, везикулярные ядра с визуализируемыми ядрышками, выраженный плеоморфизм, повышенную митотическую активность (более 2 митозов на 2 мм²) и географические некрозы (рис. 28). Хотя большинство злокачественных зернистоклеточных опухолей демонстрируют некрозы и/или высокую митотическую активность, сами по себе эти параметры могут не идентифицировать все опухоли, которые дают метастазы.

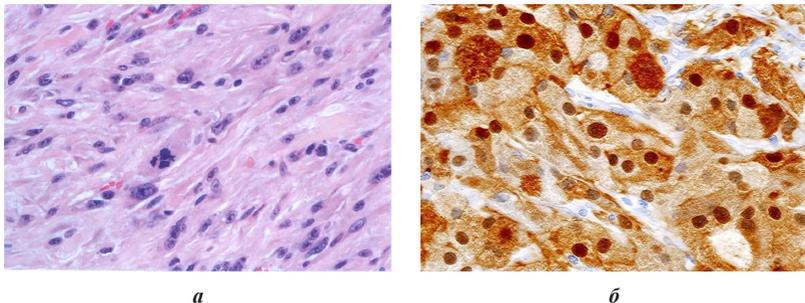


Рис. 28. Злокачественная зернистоклеточная опухоль:

а — атипичная фигура митоза; *б* — диффузная, сильно положительная окраска S100

Злокачественные опухоли, как правило, реактивны на S100, SOX10, nestin, inhibin и calretinin. Опухоли также положительны на CD68, CD63 (NK1/C3) и NSE, вероятно, неспецифически — из-за содержания лизосом в цитоплазме. MITF и TFE3 (при отсутствии генных перестроек) в большинстве случаев проявляют диффузную ядерную реактивность, но HMB45 является равномерно отрицательным, и лишь очень редко наблюдается очаговая реактивность на melan-A.

Цитология

В тонкоигольных биопсиях характерная зернистая цитоплазма и нежные ядра являются полезными для диагностики признаками, но необходимо учитывать карциномы (особенно апокринные) и гистиоцитарные процессы.

Молекулярная диагностика

Не имеет клинического значения.

Основные и желательные диагностические критерии

Гнезда и пласты от эпителиоидных до полигональных клеток; обильная, интенсивно эозинофильная зернистая цитоплазма; положительная иммуногистохимическая окраска на S100 и SOX10.

Стадирование

Злокачественная зернистоклеточная опухоль соматических мягких тканей может быть стадирована согласно восьмому изданию системы стадирования TNM для сарком мягких тканей туловища и конечностей Американского объединенного комитета по раку (AJCC), хотя, вследствие редкости этой патологии, нет достоверной прогностической значимости этого подхода.

Прогноз

Хотя зернистоклеточная опухоль в подавляющем большинстве случаев является доброкачественной, иногда после ее полного удаления можно наблюдать местный рецидив. Злокачественная зернистоклеточная опухоль имеет 50%-ную частоту метастазирования. Местный рецидив, метастазирование, большой размер опухоли и пожилой возраст пациента являются неблагоприятными прогностическими факторами для злокачественной зернистоклеточной опухоли.

МИКСОМА ОБОЛОЧКИ ДЕРМАЛЬНОГО НЕРВА

Определение

Миксома оболочки дермального нерва — доброкачественная опухоль оболочки периферического нерва, состоящая из мелких эпителиоидных, кольцевидных и веретеновидных шванновских клеток, расположенных в обильном миксоидном матриксе. Обычно она возникает в коже или в подкожной клетчатке и часто имеет многоузловой характер роста.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9562/0 Миксома оболочки нерва.

Кодирование по МКБ-11

2F24 и ХН3L35 Доброкачественные кожные новообразования нервного происхождения или оболочки нерва и нейротекеома

2F24 и ХН6Q84 Доброкачественные кожные новообразования нервного происхождения или оболочки нерва и Миксома неспецифицированная (БДУ).

Связанная терминология

Предыдущая терминология включала «классический или миксоидный вариант нейротекеомы». Однако патологоанатомические и молекулярно-генетические данные продемонстрировали происхождение миксомы оболочки дермального нерва из шванновских клеток, которая клинически и биологически отличается от нейротекеомы.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Опухоли преимущественно локализируются в дистальных отделах конечностей, особенно на пальцах рук и ног и нижних конечностях. Пальцы

являются наиболее распространенным местом, на долю которого приходится приблизительно 36 % случаев. Редкие локализации включают спинномозговой канал.

Клинические признаки

Миксомы оболочки дермального нерва обычно представлены в виде небольших, поверхностных, медленно растущих образований. Поражения часто протекают бессимптомно, но некоторые опухоли могут быть болезненными.

Эпидемиология

Миксомы оболочки дермального нерва встречаются редко. Две крупнейшие современные серии наблюдений, использовавшие иммуногистохимию для подтверждения диагноза, описывают 68 опухолей, возникших у пациентов в широком возрастном диапазоне (8–72 года), с пиком у молодых людей в возрасте около 30 лет и небольшим преобладанием мужчин.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

На сегодняшний день не описано ни одной генетической аномалии; однако анализ профиля экспрессии на основе микрочипов показал, что миксомы оболочки дермального нерва имеют генную сигнатуру, сходную с кожными шванномами. Напротив, клеточные нейротекомы имеют генетическую сигнатуру, которая больше напоминает таковую у клеточных фиброзных гистиоцитом.

Макроскопический вид

Опухоли обычно имеют наибольший размер от 0,4 до 4,5 см, при этом большинство поражений размером менее 2,5 см (рис. 29). Поскольку очаги поражения локализуются в дерме или подкожной клетчатке, резецированный материал часто включает вышележащий эпидермис (рис. 30). Опухоли имеют консистенцию от эластичной до плотной, и на срезе видны хорошо очерченные, блестящие слизистые узлы, от белого цвета до полупрозрачного.



Рис. 29. Небольшое поверхностное, медленно растущее образование

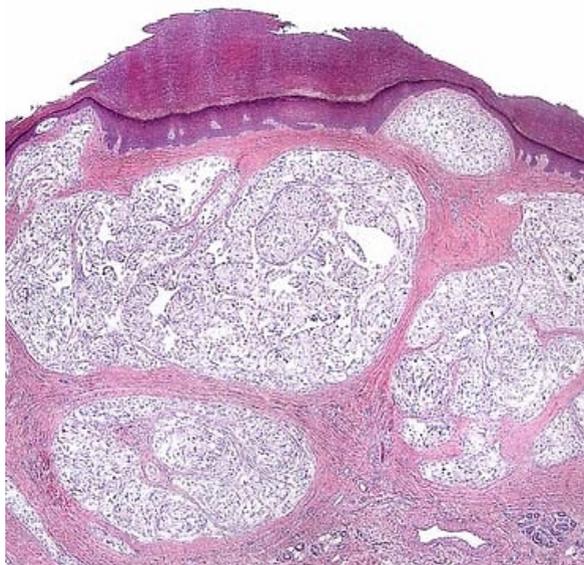


Рис. 30. Многоузловое образование с миксоидным матриксом, окруженным плотной соединительной тканью (поражает дерму и вышележащий эпидермис)

Гистопатология

Опухоли в основном поражают дерму, подкожную клетчатку или и то, и другое, хотя редкие опухоли могут распространяться на подлежащие скелетные мышцы. Они часто имеют многоузловой характер роста и обширный миксоидный матрикс, обычно окаймленный плотной волокнистой соединительной тканью. Новообразования состоят из мелких эпителиоидных, кольцеобразных, звездчатых и веретенообразных неопластических шванновских клеток (рис. 31). Эпителиоидные шванновские клетки расположены в виде тяжей, гнезд и синцитиальноподобных агрегатов. Некоторые лимфоциты с кольцеобразной морфологией могут внешне напоминать липобласты. Редкие шванновские клетки могут быть мультивакуолизированными и иметь паукообразные цитоплазматические отростки. В отдельных случаях может наблюдаться фокальный ядерный частокол или структуры, подобные тельцам Верокаи. Как правило, наблюдается только умеренная ядерная атипия, хотя может присутствовать рассеянный умеренный плеоморфизм, сходный с тем, который наблюдается в так называемых старых шванномах. Митозов, как правило, очень мало или они вообще отсутствуют. В очаге поражения может выявляться небольшое количество мелких фибробластоподобных клеток. Присутствуют разрозненные сосуды малого калибра (рис. 32).

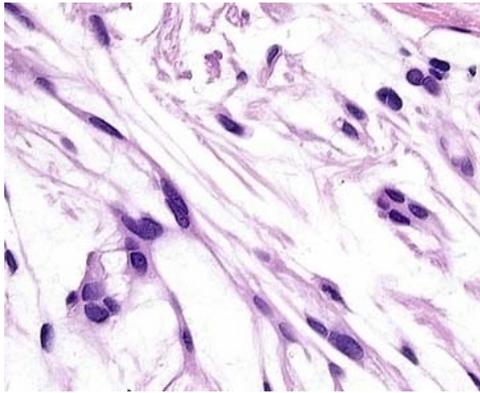
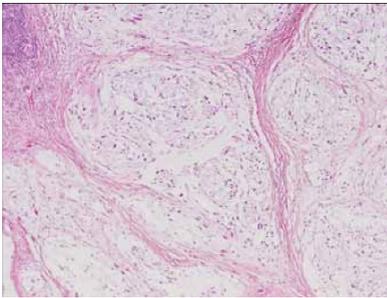
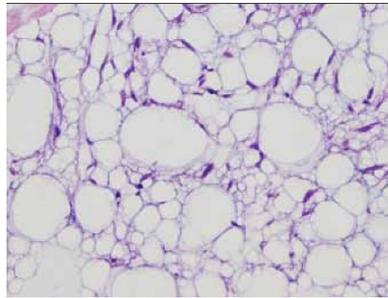


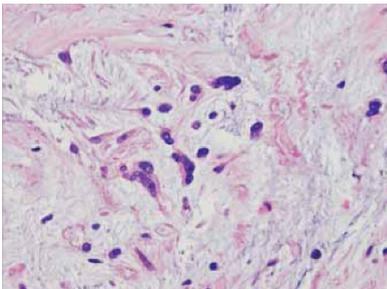
Рис. 31. Эпителиоидные и веретенообразные клетки



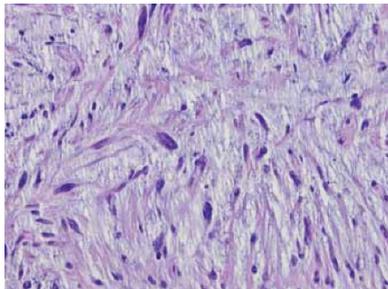
а



б



в



г

Рис. 32. Миксома оболочки дермального нерва:

а — дольчатое миксоидное строение; *б* — нечеткое ретикулярное расположение клеток, некоторые из них похожи на жировые; *в* — группы крупных клеток синцитиального вида; *г* — клеточная область с ядерным плеоморфизмом без митозов

Неопластические шванновские клетки диффузно окрашиваются на S100 (рис. 33) и в большинстве случаев проявляют умеренную или диффузную реактивность к GFAP и CD57. Сильная иммунореактивность к коллагену IV обычно присутствует вокруг опухолевых клеток. Сообщалось, что кольцеобразные клетки были положительными на кератиновый коктейль AE1/AE3, а в фиброзной капсуле можно обнаружить рассеянные EMA-положительные эпиневриальные клетки. Иногда могут присутствовать CD34-положительные фибробласты. В отдельных случаях могут быть обнаружены редкие NFP-положительные аксоны.

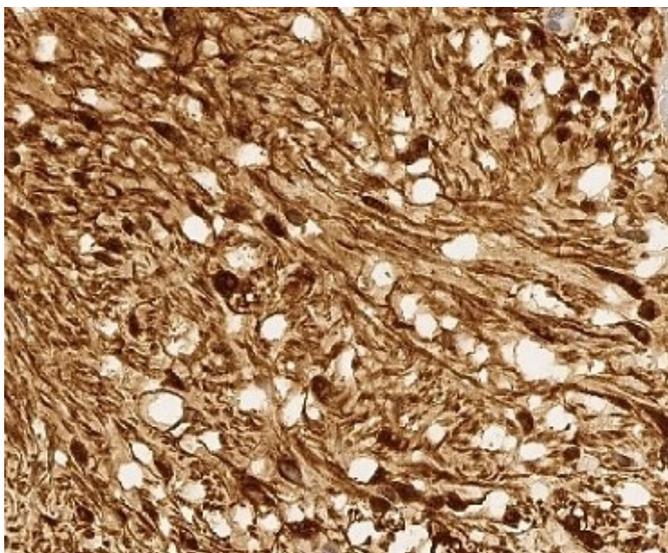


Рис. 33. Неопластические шванновские клетки, экспрессия S100

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

В настоящее время не существует молекулярных тестов, используемых для диагностики миксомы оболочки дермального нерва.

Основные и желательные диагностические критерии

Типичная клиническая картина включает молодых людей с небольшими поверхностными поражениями дистальных отделов конечностей (обычно пальцев рук и ног); миксоидное новообразование с мультилобулярным ростом, состоящее из веретенообразных и эпителиоидных шванновских клеток; иммунопозитивность на S100.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Миксомы оболочки дермального нерва являются доброкачественными опухолями. Неполное удаление связано с высокой частотой местного рецидива. В крупнейшем современном исследовании при местном удалении рецидив наблюдался у 47 % пациентов. Хотя у большинства был только один рецидив за период наблюдения, почти у трети пациентов наблюдалось до 5 локальных рецидивов, а у 25 % пациентов, у которых наблюдались локальные рецидивы, на момент последнего наблюдения заболевание было активным. Местные рецидивы чаще всего наблюдались при опухолях, возникающих в пальцах.

СОЛИТАРНАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ НЕВРОМА

Определение

Солитарная ограниченная неврома — доброкачественное, часто кожное узловатое разрастание нервных волокон с преобладанием шванновских клеток над аксонами, с предрасположенностью к локализации на лице.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9570/0 Солитарная ограниченная неврома.

Кодирование по МКБ-11

2F24 и ХН90У8 Доброкачественные кожные новообразования нервного происхождения или оболочки нерва и Солитарная ограниченная неврома.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов: палисадная инкапсулированная неврома; палисадная и инкапсулированная неврома.

Подтип(ы)

Плексиформная солитарная ограниченная неврома.

Локализация

Примерно 90 % солитарных ограниченных невром расположены на коже лица, особенно на носу, лбу и губах. Многие поражения возникают вблизи кожно-слизистых соединений или даже поражают слизистую оболочку полости рта (последняя представляет собой наиболее распространенный некожный участок).

Клинические признаки

Солитарная ограниченная неврома обычно проявляется в виде медленно растущего, плотного, безболезненного, ограниченного кожного узелка. Она представляет собой в основном одиночное образование, но сообщалось о редких примерах множественных солитарных ограниченных невром без признаков какого-либо сопутствующего системного заболевания.

Эпидемиология

Солитарная ограниченная неврома наиболее часто встречается на пятом–седьмом десятилетиях жизни, но может возникнуть у пациентов любого возраста. Нет никаких половых предрасположенностей.

Этиология

Неизвестна.

Патогенез

Солитарная ограниченная неврома — доброкачественная опухоль нервных волокон, которая медленно растет в течение многих лет и не связана с травмой.

Макроскопический вид

Солитарная ограниченная неврома обычно проявляется в виде папулы телесного цвета менее 1 см в диаметре. Это узелок с дермальной основой, с плотной бледно-серой поверхностью среза.

Гистопатология

Солитарная ограниченная неврома — четко очерченная опухоль, возникающая в дерме, состоящая из веретенообразных клеток с волнистыми ядрами на фоне гиалинизированного коллагена. Клетки часто образуют хорошо развитые пучки, характерно наличие местами ядерного палисада внутри опухоли (рис. 34). Образование может окружать тонкая фиброзная капсула периневрального происхождения, но на поверхностном уровне она нередко неполная. Частой находкой является искусственное расщепление между опухолью и дермой (рис. 35). Иногда может наблюдаться распространение опухоли в подкожную клетчатку. Цитологическая атипия отсутствует, а митозы не определяются. В отдельных случаях наблюдались дегенеративные ядерные изменения или очаговая эпителиоидная цитология. Вышележащий эпидермис обычно нормальный или истонченный. Веретенообразные клетки выражено и диффузно положительны на S100 (рис. 36). Окрашивание NFP обычно идентифицирует наличие небольших нервных волокон внутри опухоли. Периневриальные клетки в капсуле окрашивают на наличие ЕМА, клаудина-1 и GLUT1. Иногда солитарные ограниченные невромы могут иметь многоузловой или плексиформный характер роста.

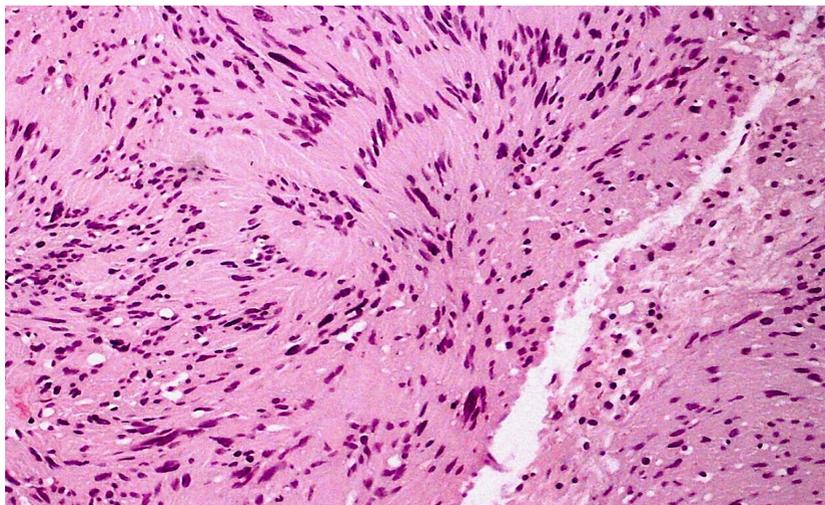


Рис. 34. Обычные веретенообразные клетки с очаговым частоклом, расположенные в фиброзной строме (видны при большом увеличении)

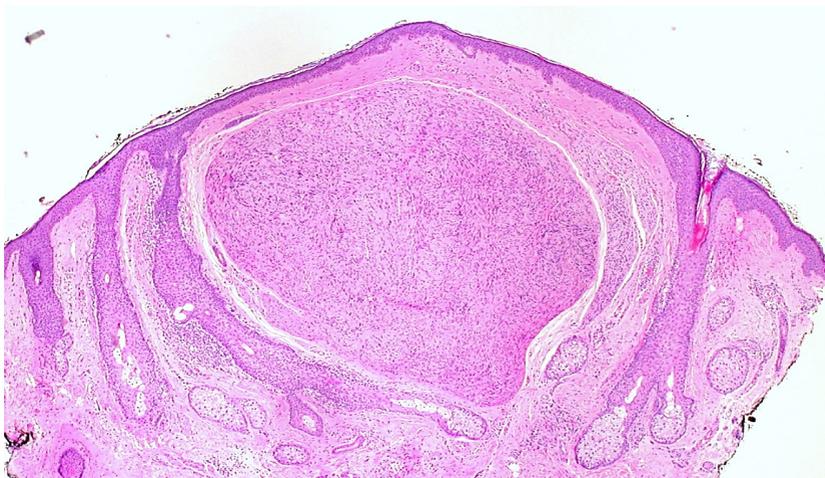


Рис. 35. Опухолевый узелок в дерме с искусственной щелью по краю

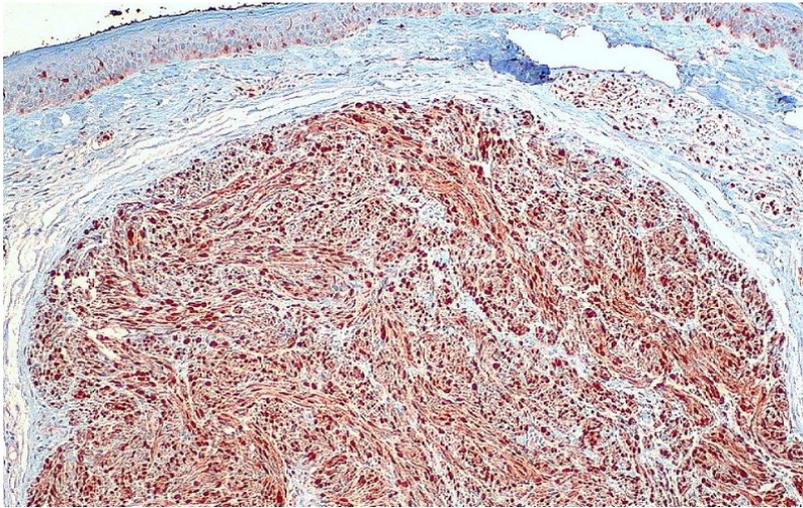


Рис. 36. Опухолевые шванновские клетки, диффузно положительные на S100

Цитология

Тонкоигольная биопсия солитарной ограниченной невромы демонстрирует малоклеточный паттерн из неспецифических веретенообразных клеток.

Молекулярная диагностика

Никаких диагностических молекулярных находок описано не было.

Основные и желательные диагностические критерии

Ограниченное кожное поражение, состоящее из нервных волокон, богатых пучками шванновских клеток, с наличием или отсутствием частичной инкапсуляции; очаговый палисад и искусственное расщепление; S100-позитивное и очаговое окрашивание NFP; периферическая капсула подчеркивается периневральными маркерами (EMA, GLUT1).

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Солитарная ограниченная неврома — доброкачественная опухоль, не способная к метастазированию.

ЭКТОПИЧЕСКАЯ МЕНИНГИОМА И МЕНИНГОТЕЛИАЛЬНАЯ ГАМАРТОМА

Определение

Эктопическая менингиома — менинготелиальное новообразование, возникающее полностью за пределами внутричерепной и интраспинальной полостей. Менинготелиальная гамартома представляет собой остатки эмбриональных структур и состоит из неопухолевых арахноидальных клеток. В обоих случаях связь с ЦНС должна быть исключена.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9530/0 Менингиома неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2A01.0Z Опухоли менингеальной оболочки неуточненные.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов: экстрадуральная, экстракраниальная/экстраспинальная, экстраневраксиальная, гетеротопическая, кожная, свода черепа или внутрикостная менингиома; менинготелиальная хористома; рудиментарное менингоцеле; изолированное менингоцеле; менинготелиальные остатки; менинготелиальная гетеротопия.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Более 90 % эктопических менингиом локализуются в области головы и шеи. Орбитальные варианты не имеют дурального соединения. Другие локализации включают череп, носоглотку, ротоглотку, легкие, средостение, среднее ухо, волосистую часть головы, околоушную железу и шею. Менинготелиальная гамартома чаще всего проявляется в виде одиночных образований на волосистой части головы, обычно в затылочной области. Также были описаны случаи локализации в легких (менинготелиоподобные узелки) и лимфатических узлах.

Клинические признаки

Признаки и симптомы эктопических менингиом сильно различаются, при этом наиболее распространенной картиной является безболезненное, медленно растущее образование. Менинготелиальная гамартома обычно обнаруживается в виде случайного образования на волосистой части головы, иногда с облысением и/или болезненностью.

Эпидемиология

Эктопические менингиомы встречаются редко. В одном обзоре они составляли около 6 % всех резецированных менингиом и были представлены в любом возрасте, с бимодальными пиками на втором десятилетии жизни и на пятом–седьмом десятилетиях. Наблюдалось небольшое преобладание

женщин. Менинготелиальные гамартомы обычно обнаруживаются у новорожденных или грудных детей и не имеют известной половой или расовой предрасположенности.

Этиология

Для эктопических менингиом были выдвинуты 4 гистогенетические гипотезы: образование из менинготелиальных клеток, переносимых вдоль нервных оболочек, выходящих из черепа или позвоночного столба; из эктопических арахноидальных клеток; из менинготелиальных клеток, смещенных во время травмы; из плюрипотентных мезенхимальных клеток, способных подвергаться менинготелиальной дифференцировке или метаплазии. Менинготелиальные гамартомы волосистой части головы считаются патогенетически связанными с менингококками и менингоэнцефалоккокками, но без внутричерепной связи. В других местах они часто носят случайный характер, возможно, представляя эктопические остатки или метапластические менинготелиоподобные клетки (например, легочные узелки).

Патогенез

Молекулярные исследования отсутствуют, но в одном случае наблюдения интранодальный остаток у пациента с синдромом Cowden косвенно был связан с геном PTEN.

Макроскопический вид

Эктопические менингиомы похожи на свои аналоги в ЦНС, за исключением большей инвазивности. Цвет и консистенция зависят от клеточности, образования коллагена и степени злокачественности опухоли, но наиболее распространен вид эластичной желтовато-белой массы. Менингиомы свода черепа, как правило, гиперостозные. Гамартомы представляют собой одиночные узелки, бляшки или губчатые желто-серые, красные или телесного цвета образования в коже и/или подкожной клетчатке волосистой части головы.

Гистопатология

При эктопических менингиомах наблюдается такой же диапазон гистологических проявлений и степени злокачественности, как при интракраниальных, хотя доброкачественные менинготелиальные опухоли встречаются чаще. Гамартомы волосистой части головы обычно имеют щелевидные пространства, напоминающие лимфатические сосуды. Однако они выстланы менинготелиальными (а не эндотелиальными) клетками (рис. 37). Также могут встречаться хорошо сформированные менинготелиальные кластеры клеток и псаммомные тельца (рис. 38). Обычно высокочувствительные и специфичные иммуногистохимические маркеры отсутствуют. Чаще при диагностике исследуют совместную экспрессию виментина, ЕМА и прогестерона (рис. 39). Более новый маркер, SSTR2A, может экспрессироваться в легочных менинготелиоподобных узелках. Менингиомы могут быть позитивны к р63, хотя он не позволяет достоверно отличить их от эпителиальных новообразований.

Ультраструктурно менингиомы содержат перекрывающиеся цитоплазматические отростки, напоминающие взаимосвязанные кусочки мозаики, а также десмосомы и другие межклеточные соединения.

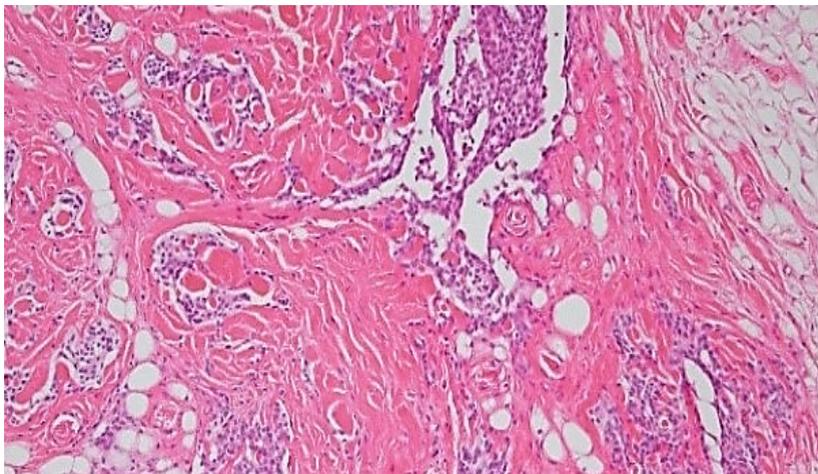


Рис. 37. Щелевидные пространства, напоминающие лимфатические сосуды, выстланные менинготелиальными клетками

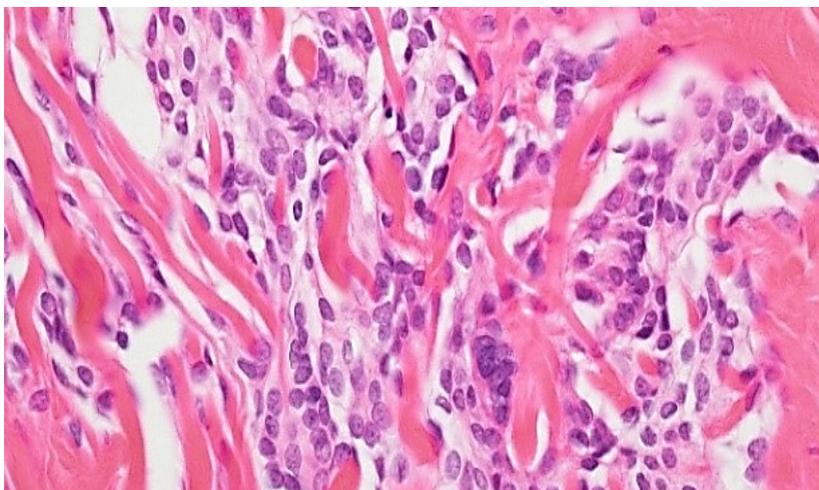


Рис. 38. Менинготелиальная гамартома волосистой части головы

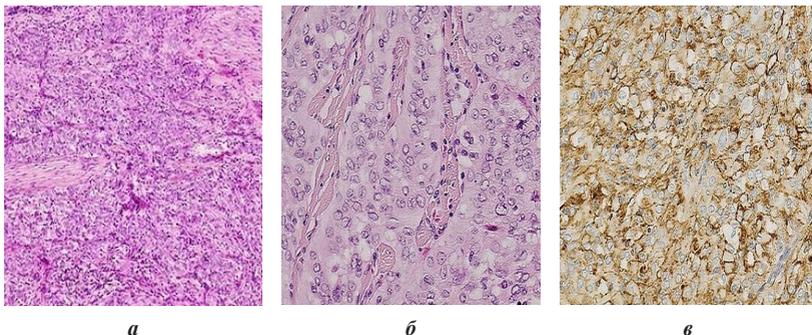


Рис. 39. Эктопическая (менинготелиальная) менингиома:

a — инфильтрирующая опухоль на малом увеличении; *б* — на большом увеличении опухолевые клетки с синцитиальной цитоплазмой и везикулярными ядрами; морфология, напоминающая менингиому; *в* — опухолевые клетки диффузно экспрессируют ЕМА

Цитология

Цитологические особенности эктопических поражений менинготелия напоминают таковые у их аналогов в ЦНС.

Молекулярная диагностика

Не имеет клинического значения.

Основные и желательные диагностические критерии

Менинготелиальный остаток или новообразование, расположенное полностью вне ЦНС и не имеющее связи с ней.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Как и в случае с другими менингиомами, степень опухоли и объем резекции играют важную прогностическую роль. Частота рецидивов при внутрикостном поражении основания черепа выше, чем при поражении свода черепа. Отдаленные метастазы были зарегистрированы примерно в 6 % случаев, главным образом при анапластических (злокачественных) вариантах. Гамартомы обычно излечиваются только хирургическим путем, рецидивируют редко.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ТРИТОНОВА ОПУХОЛЬ / НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ ХОРИСТОМА

Определение

Доброкачественная тритоновая опухоль / нервно-мышечная хористома представляет собой экспансивное интраневральное образование, характеризующееся совместным расположением зрелых скелетных мышц и нервных волокон внутри эндоневрия.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

Нет.

Кодирование по МКБ-11

Нет.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов: доброкачественная тритоновая опухоль; нервно-мышечная гамартома; рабдомиома нерва; рабдомиома/хористома; эктомезенхимальная гамартома.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

Классические случаи затрагивают крупные нервы или сплетения, большинство из которых связаны только с седалищным нервом и плечевым сплетением, хотя также сообщалось о примерах поражения черепно-мозговых и внутриорбитальных нервов.

Клинические признаки

Пациенты чаще всего жалуются на прогрессирующую боль или признаки периферической невропатии/плексопатии. Может наблюдаться атрофия пораженной конечности, а также вторичный десмоидный фиброматоз (нервно-мышечная хористома-фиброматоз) в 80 % случаев, причем последний выявляется в основном после биопсии. На МРТ нервно-мышечная хористома характеризуется сигналами, взвешенными по T1 и T2, аналогичными сигналам соседних скелетных мышц, без межфасциального жира (в отличие от фибролипоматозной гамартоты) и с минимальным контрастным усилением. Напротив, когда развивается фиброматозный компонент, он отличается сигналами пониженной интенсивности по T1 и T2 по сравнению с мышечными. Интересно, что обзор МРТ-характеристик в одном исследовании показал, что до 5 % спорадических десмоидов, ассоциированных с конечностями, имеют в качестве предшественника скрытую нервно-мышечную хористому. Это привело к предположению, что комбинация нервно-мышечной хористомы и фиброматоза в настоящее время диагностируется недостаточно.

Эпидемиология

Нервно-мышечная хористома является чрезвычайно редким заболеванием, о котором сообщается в 40–50 случаях, в зависимости от качества диагностики. Она проявляется в основном в младенчестве или детском возрасте, хотя наблюдалась и у взрослых. Представители обоих полов представлены примерно поровну.

Этиология

Опубликованные этиологические гипотезы включали гамартоматозное разрастание мышечных веретен, развивающееся поражение с интраневральным захватом скелетных мышц во время эмбриогенеза, миогенную метаплазию элементов оболочки нерва и доброкачественное интраневральное новообразование (рабдомиома).

Патогенез

Хотя на сегодняшний день исследования ограничены, в большинстве случаев нервно-мышечной хористомы и нервно-мышечной хористомы-фиброматоза обнаруживаются мутации в экзоне 3 CTNNB1 (p.Thr41Ala и p.Ser45Phe), аналогичные таковым при спорадических десмоидах; возможно, это отражает соматический мозаицизм пациента.

Макроскопический вид

Типичным является веретеновидное расширение нерва с мультифасцикулярным вовлечением. На поверхности разреза часть нервных пучков выглядит мясисто-красной, как скелетные мышцы. Интраоперационная стимуляция пораженного нерва вызывает сокращение не только иннервируемой мышцы, но и аномального нерва. Очаги десмоидного фиброматоза, когда они присутствуют, в значительной степени идентичны своим спорадическим аналогам.

Гистопатология

Беспорядочные пучки зрелых скелетных мышц с поперечной исчерченностью расположены между интраневральными элементами, изредка встречались и гладкомышечные элементы (рис. 40). В некоторых пораженных черепно-мозговых нервах обнаруживалась также жировая ткань, хотя это, вероятно, представляет собой другую нозологию. Что касается иммуногистохимии, то миогенный компонент экспрессирует маркеры зрелых скелетных мышц, включая десмин. Остаточный нерв включает NFP-положительные аксоны, окруженные S100-положительными шванновскими клетками (рис. 41). Интраневральное расположение миоцитов визуализируется с помощью ЕМА, который подчеркивает периневрий, окружающий отдельные пучки. Ядерный β -catenin может быть обнаружен в части как нервных, так и миогенных клеток внутри нервно-мышечной хористомы, а также в соседних компонентах фиброматоза, когда он присутствует.

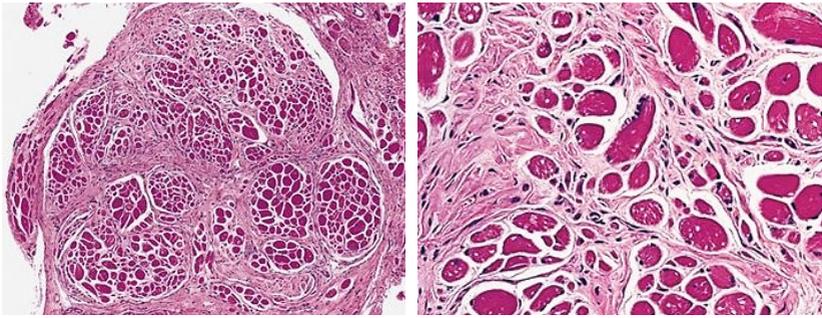


Рис. 40. На поперечном разрезе пучки поперечнополосатых мышечных волокон и нервные волокна в одной перимизиальной фиброзной оболочке

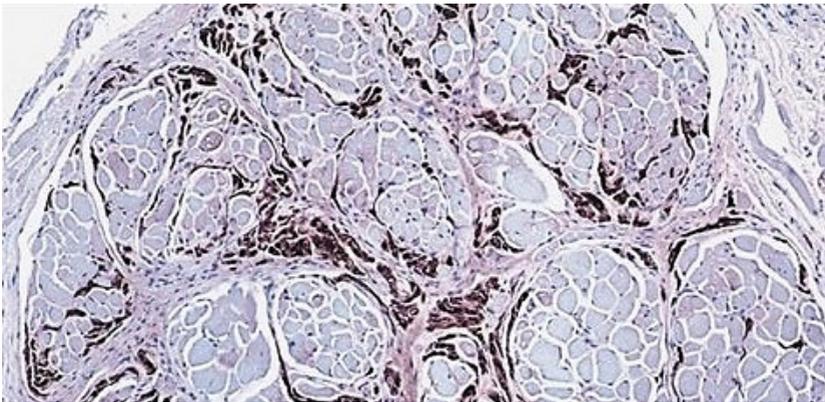


Рис. 41. Вокруг пучков поперечнополосатых мышечных волокон S100-положительное окрашивание нервных клеток

Цитология

До настоящего времени не изучалась.

Молекулярная диагностика

Наличие мутаций в экзоне 3 CTNNB1 (p.Thr41Ala и p.Ser45Phe) подтверждает диагноз нервно-мышечной хористомы с ассоциированным десмоидным фиброматозом или без него.

Основные и желательные диагностические критерии

Клетки скелетной мышечной ткани расположены между интраневральными элементами; иммуногистохимическое выявление обоих эндоневриальных мышечных и невральных элементов; интактное окружение периневрием индивидуальных пучков; наличие ядерной экспрессии β -catenin либо только

в нервно-мышечной хористоме, либо в нервно-мышечной хористоме-фиброматозе.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Поскольку эти повреждения обычно затрагивают крупные функциональные нервы, точная интраоперационная диагностика имеет решающее значение для предотвращения чрезмерно агрессивного подхода. Хотя доброкачественная опухоль тритона / нервно-мышечная хористома считается доброкачественной, часто наблюдается развитие десмоидного фиброматоза (в основном послеоперационного), идентичного тому, который наблюдается у спорадических аналогов этих поражений. Предполагается, что травма / хирургическое вмешательство стимулирует фибробласты/миофибробласты с мутацией CTNNB1 к образованию фиброматоза десмоидного типа, сходного с тем, который образуется после абдоминальной операции у пациентов с синдромом Гарднера. К сожалению, нервно-мышечная хористома-фиброматоз часто требует радикальной резекции или ампутации конечности. По этой причине для пациентов с классическими клиническими и рентгенологическими признаками был рекомендован бесконтактный подход. Также сообщалось о редких примерах регрессии нервно-мышечной хористомы. Для установления долгосрочного прогноза необходимо дополнительное наблюдение.

ГИБРИДНАЯ ОПУХОЛЬ ОБОЛОЧКИ НЕРВА

Определение

Гибридные опухоли оболочки нерва — доброкачественные опухоли оболочки периферического нерва с сочетанием признаков более чем одного обычного типа (нейрофиброма, шваннома, периневриома).

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9563/0 Гибридная опухоль оболочки нерва.

Кодирование по МКБ-11

2F24 и XH01G0 Доброкачественные новообразования кожи нервного происхождения или оболочки нерва и Гибридная опухоль оболочки нерва.

Связанная терминология

Допустимо употребление термина: доброкачественная опухоль оболочки нерва неспецифицированная (БДУ).

Подтип(ы)

Периневриома/шваннома; шваннома/нейрофиброма; периневриома/нейрофиброма.

Локализация

Для опухолей характерно широкое анатомическое распространение в соматических мягких тканях, чаще всего встречаются в дерме или подкожной клетчатке. Редкие случаи возникновения в черепно-мозговых нервах. Наиболее часто регистрируемое место образования гибридной шванномы / ретикулярной периневриомы — на пальцах.

Клинические признаки

Клиническая картина аналогична таковой при других доброкачественных опухолях оболочек периферических нервов (нейрофибромах и шванномах). Гибридные опухоли оболочки нерва чаще всего проявляются в виде безболезненных образований в подкожной клетчатке или дерме. При поражении крупных периферических нервов или спинномозговых нервов, опухоли могут быть связаны с болью или неврологической недостаточностью.

Эпидемиология

Гибридные опухоли оболочки нерва встречаются редко. Наиболее распространенными примерами являются опухоли, демонстрирующие гибридные признаки шванномы и периневриомы, за которыми следует гибридная шваннома/нейрофиброма. Эти опухоли встречаются в широком возрастном диапазоне, с пиком у молодых людей и равным распределением по полу. Гибридная периневриома/нейрофиброма встречается крайне редко.

Этиология

Гибридная периневриома/шваннома встречается спорадически, тогда как гибридная нейрофиброма/шваннома тесно связана с нейрофиброматозом 1-го и 2-го типов и шванноматозом. Высокая распространенность гибридной морфологии шванномы/нейрофибромы была обнаружена в опухолях пациентов со шванноматозом (71 %), что часто приводило к ошибочному диагнозу нейрофибромы. Гибридная периневриома/нейрофиброма была описана в связи с нейрофиброматозом 1-го типа.

Патогенез

Неизвестен.

Макроскопический вид

Общий вид похож на другие доброкачественные опухоли оболочек периферических нервов. В целом опухоли хорошо очерчены, с плотной поверхностью на разрезе.

Гистопатология

Гибридная периневриома/шваннома демонстрирует муаровый или пучковый рост и обычно состоит из плотной смеси чередующихся шванновских клеток с крупными ядрами и эозинофильной цитоплазмой и периневриальных клеток с тонкими ядрами и нежными удлинёнными цитоплазматическими отростками. Часто выделяется компонент шванновских клеток. Опухоли могут иметь дегенеративную ядерную атипию (старые изменения). Митозы

встречаются редко. В отдельных случаях наблюдается двухфазный вид и дольчатый характер роста либо с отдельными шванноматозными и периневриальными узелками, либо со шванноматозными узелками, окруженными периневриальным компонентом с ретикулярным типом роста и миксоидной стромой. Эти два компонента могут быть выделены с помощью иммуногистохимии: S100-положительные шванновские клетки и ЕМА-положительные периневриальные клетки. Периневриальные клетки также могут быть иммунореактивными к claudin-1 и GLUT1.

Гибридная шваннома/нейрофиброма состоит из шванноматозных узелков внутри типичной в остальном нейрофибромы или пучков рассеянных шванновских клеток на миксоидном фоне. Опухоли могут иметь плексиформную архитектуру. В узловых пролиферации шванновских клеток может наблюдаться образование телец Верокаи или пучковый рост, а в нейрофиброматозном компоненте возможны миксоидные изменения, коллагеновые пучки и смешанный клеточный состав. Опухоли могут содержать захваченные NFP-позитивные аксоны. Иммуноокрашивание выявляет смешанную популяцию клеток в нейрофиброматозном компоненте, включая фибробласты (CD34), шванновские клетки (S100 и SOX10), периневриальные клетки (ЕМА, claudin-1 и GLUT1) и мономорфные популяции шванновских клеток в солидных узелках (определяются диффузной экспрессией S100 и SOX10) (рис. 42).

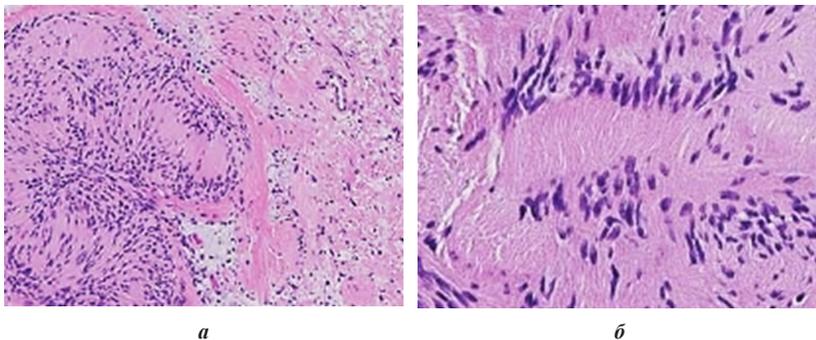


Рис. 42. Гибридная шваннома/нейрофиброма:

a — шванновские узелки на фоне плексиформной нейрофибромы; *б* — шванновские клетки

Гибридная периневриома/нейрофиброма содержит плексиформную нейрофиброму с участками периневриальной дифференцировки. Эти области часто распознаются только с помощью иммуногистохимии. Периневриоматозные области иммунопозитивны к ЕМА, GLUT1 и claudin-1,

а области нейрофибромы демонстрируют смешанную популяцию клеток, включая фибробласты (CD34), шванновские клетки (S100 и SOX10) и периневриальные клетки (EMA, claudin-1 и GLUT1) (рис. 43).

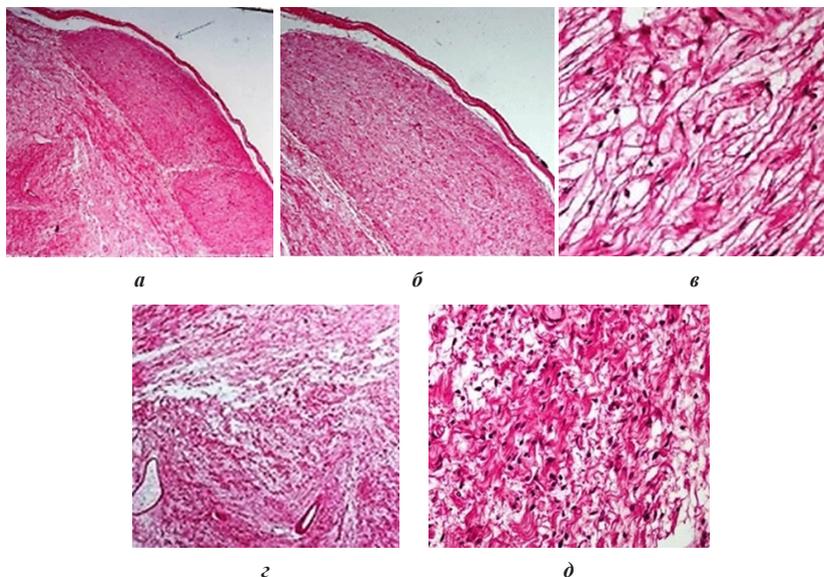


Рис. 43. Гибридная периневриома/нейрофиброма:
а — отдельный участок с периневриоматозным компонентом сверху и областями нейрофибромы под ним; *б* — периневриоматозная область на большем увеличении; *в* — клетки с длинными цитоплазматическими отростками периневриоматозной области; *г* — нейрофиброматозный компонент на большем увеличении; *д* — веретеновидные клетки с волнистыми ядрами нейрофиброматозного компонента

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Не имеет клинического значения.

Основные и желательные диагностические критерии

Смешанные признаки двух типов доброкачественных опухолей оболочки нерва; соответствующее иммуногистохимическое окрашивание для каждого компонента.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Опухоли доброкачественны и редко рецидивируют локально.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ ОБОЛОЧКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА

Определение

ЗООПН — злокачественная веретеночлесточная опухоль, часто возникающая из периферического нерва, из ранее существовавшей доброкачественной опухоли оболочки нерва или у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа (NF1). При отсутствии этих параметров, особенно при спорадических опухолях *de novo* или опухолях, связанных с лучевой терапией, диагностика может быть более сложной и основана на гистологических и иммуногистохимических признаках, подтверждающих шванновскую дифференцировку.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9540/3 Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва неспецифицированная (БДУ).

Кодирование по МКБ-11

2B5E и XH2XP8 Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов или вегетативной нервной системы, первичный очаг и Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов

2B5E и XH4V81 Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов или вегетативной нервной системы, первичный очаг и Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов, эпителиоидная

2B5E и XH2VV8 Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов или вегетативной нервной системы, первичный очаг и Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов с рабдомиобластической дифференцировкой.

Связанная терминология

Не рекомендуются термины: злокачественная шваннома; нейрофибросаркома; нейрогенная саркома.

Подтип(ы)

Эпителиоидная ЗООПН.

Локализация

Наиболее распространенными локализациями являются туловище и конечности, за которыми следуют область головы и шеи. Возникая в периферическом нерве, ЗООПН чаще всего поражает седалищный нерв.

Клинические признаки

ЗООПН обычно наблюдаются у пациентов в возрасте 20–50 лет; они редко возникают у детей и, как правило, связаны с нейрофиброматозом 1-го типа. Пациенты с нейрофиброматозом 1-го типа обычно моложе на момент постановки диагноза, чем пациенты со спорадическими опухолями. Основными симптомами являются увеличенные болезненные или безболезненные образования, которые можно пропальпировать или обнаружить при

визуальном исследовании. Когда опухоль затрагивает нерв, у пациента могут проявляться неврологические симптомы, такие как мышечная слабость, парестезии или корешковые боли. Нет никаких специфических характерных признаков, которые отличали бы ЗООПН от других сарком, за исключением возможного происхождения из крупного нерва или из нейрофибром у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа. Метод позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) чувствителен, но не специфичен при выявлении ЗООПН у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа.

Эпидемиология

ЗООПН — редкая опухоль, на долю которой приходится примерно 3–5 % сарком мягких тканей.

Этиология

ЗООПН может быть связана с облучением или нейрофиброматозом 1-го типа.

Патогенез

Обычные ЗООПН имеют сложные кариотипы. Несмотря на различные клинические проявления (например, ассоциированные с нейрофиброматозом 1-го типа, спорадические *de novo* или связанные с лучевой терапией), недавние геномные исследования ЗООПН продемонстрировали очень частые и одновременные инактивирующие мутации, происходящие по трем путям: в NF1, CDKN2A/CDKN2B и в основных компонентах PRC2 (EED или SUZ12), что приводит к полной потере функции. При опухолях оболочки периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом 1-го типа, доброкачественная предшественница — плексиформная нейрофиброма — прогрессирует в АН/АНОНБП и/или трансформируется в ЗООПН высокой степени злокачественности. Все это происходит при нарастающих изменениях генома, которые инактивируют нейрофибромин (NF1), пути p16/p15 (CDKN2A/CDKN2B) и PRC2 и соответственно увеличивают вариации числа копий генома. Около 80 % всех высокогредных (high-grade) ЗООПН демонстрируют полную потерю активности PRC2 из-за потери основного компонента PRC2 (EED или SUZ12) и полной потери экспрессии H3K27me3. Потеря экспрессии H3K27me3 стала полезным диагностическим инструментом при высокогредных ЗООПН. Учитывая критическую роль PRC2 в развитии и спецификации клеточных линий, его потеря может лежать в основе молекулярных механизмов гистологического феномена гетерологичной дифференцировки при ЗООПН.

Эпителиоидные ЗООПН отличаются от обычных ЗООПН молекулярно. Инактивация гена SMARCB1, приводящая к иммуногистохимической потере SMARCB1, наблюдается примерно в 75 % случаев. При этом редко

определяются генетические изменения в следующих путях: нейрофиброминовых (NF1), p16/p15 (CDKN2A/CDKN2B) и PRC2.

Макроскопический вид

Когда опухоль возникает в нерве, происходит веретеновидное утолщение последнего. У пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа опухоль обычно можно увидеть в сочетании с плексиформной нейрофибромой. На момент постановки диагноза размеры ЗООПН обычно превышают 5 см и она имеет желтовато-белую мясистую поверхность среза, часто с участками кровоизлияний и некрозов (рис. 44).

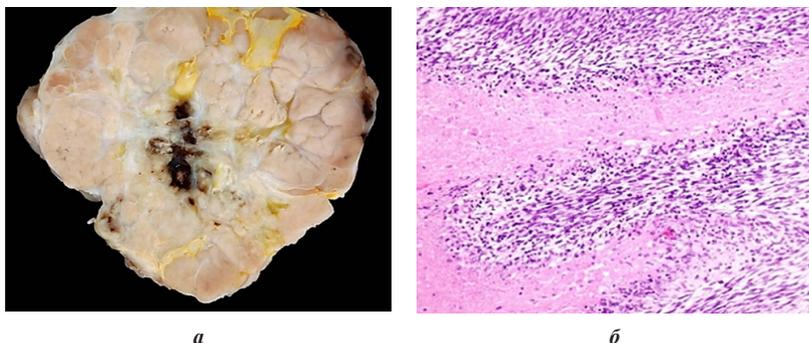


Рис. 44. ЗООПН:

a — опухоль с желтовато-белой мясистой поверхностью среза, с участками кровоизлияний коричневого цвета и очагами некроза (желтые участки); *б* — зоны географического некроза с частоколом по краям

Гистопатология

Опухоли обычно состоят из пучков веретеновидных клеток, часто с сосудистым рисунком, похожим на гемангиоперицитому, и чередующимися гиперклеточными и гипоклеточными участками (вид гобелена). Часто наблюдаются участки географического некроза и заметны фигуры митоза (рис. 45, 46). Клетки веретенообразной или змеевидной формы, с гиперхромными ядрами и бледной волнистой цитоплазмой (рис. 47). ЗООПН иногда может демонстрировать выраженный плеоморфизм, имитируя недифференцированную плеоморфную саркому. Может наблюдаться периваскулярная компоновка с увеличением количества опухолевых клеток; в этих областях клетки часто становятся более крупными (рис. 48).

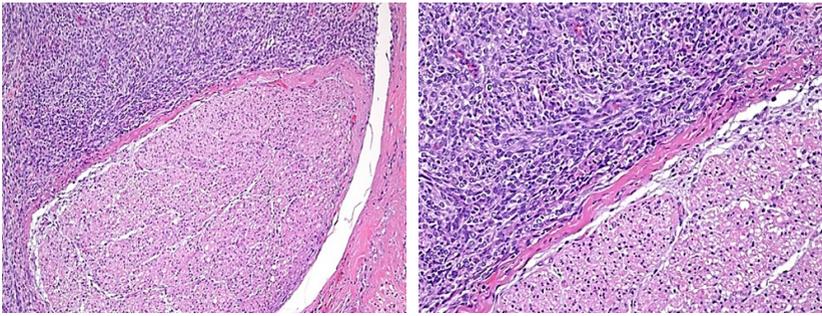


Рис. 45. Клеточный участок опухоли (в левом верхнем углу) и менее клеточная непораженная часть нерва (в правом нижнем углу)

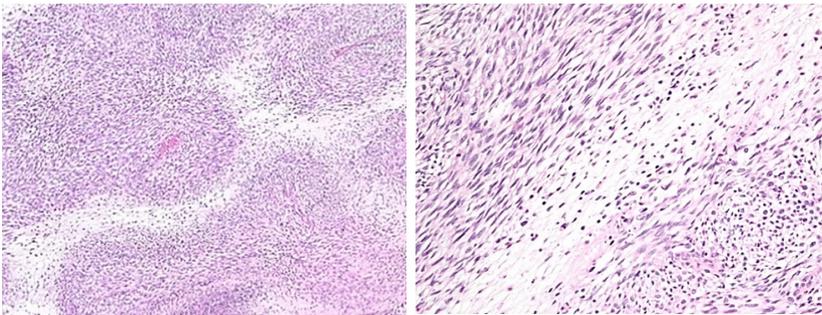


Рис. 46. Компактные гиперклеточные участки, чередующиеся с гипоклеточными очагами с миксоидной стромой

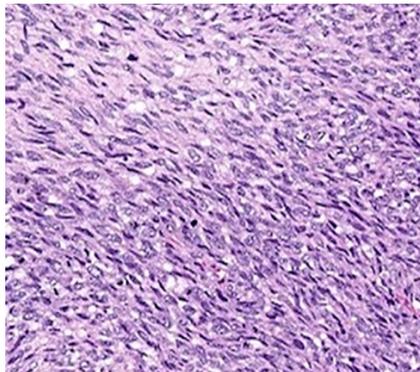


Рис. 47. Веретенообразные и неправильной формы волнистые гиперхромные ядра с заостренными концами

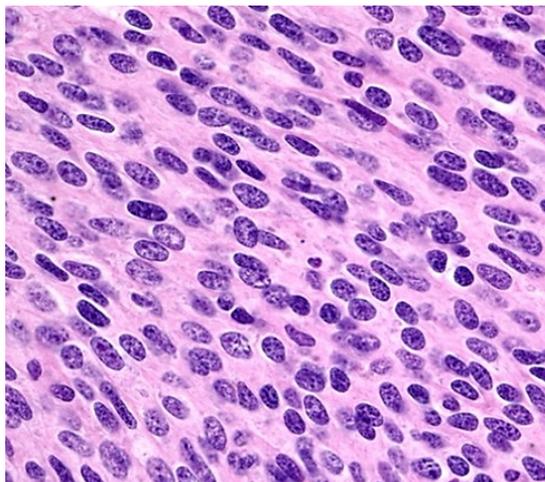


Рис. 48. Ядра овальной и округлой формы

Гетерологичная дифференцировка, такая как скелетно-мышечная, костная, хрящевая и сосудистая, наблюдается примерно в 15 % опухолей. Злокачественная тритоновая опухоль — это ЗООПН с дополнительной дифференцировкой скелетных мышц. Железистая дифференцировка с выработкой муцина или без нее наблюдается редко (железистая ЗООПН); почти все эти опухоли возникают у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа. При поражении крупного нерва опухолевые клетки могут распространяться вдоль нервных волокон. При ЗООПН, связанных с нейрофиброматозом 1-го типа, возникающих при ранее существовавшей нейрофибrome, различие между низкоградной ЗООПН и АН/АНОНБП часто вызывает затруднения, особенно при небольших биопсиях. Недавно были приняты диагностические критерии, позволяющие отличить эти опухоли от других типов неоплазий оболочки нерва, ассоциированных с нейрофиброматозом 1-го типа (см. табл. 1).

Эпителиоидная ЗООПН состоит из эпителиоидных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, иногда включенных в обильный внеклеточный миксоидный или гиалинизированный матрикс и обычно демонстрирует дольчатый характер роста (рис. 49). Хотя этот подтип ЗООПН встречается редко, он является наиболее распространенным, возникающим после шванномы. Эпителиоидная ЗООПН не связана с нейрофиброматозом 1-го типа.

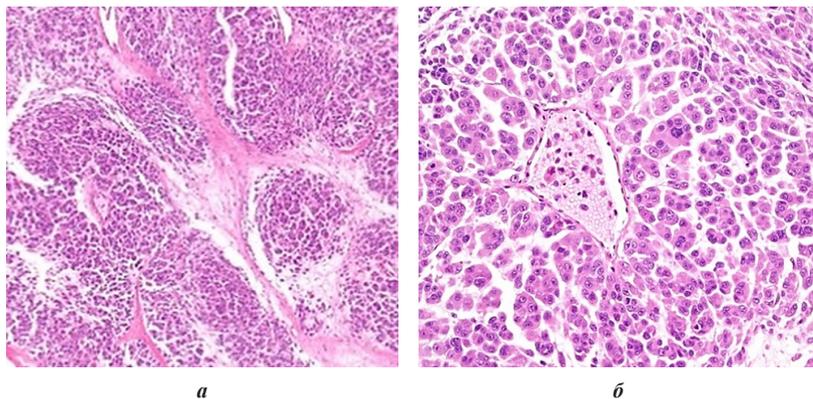


Рис. 49. Эпителиоидная ЗООПН:

а — эпителиоидные опухолевые клетки формируют дольчатую структуру, разделенную рыхлой миксоидной стромой; *б* — многие из долек состоят из опухолевых клеток, расположенных периваскулярно

Иммуногистохимически ЗООПН может быть положительна к S100 (< 50 % опухолей), SOX10 (< 70 %) и GFAP (20–30 %). Важно отметить, что окрашивание на S100 и SOX10 является пятнисто-очаговым. Диффузное окрашивание на S100 или SOX10 обычно не совпадает с диагнозом обычной ЗООПН. Полная потеря окрашивания на H3K27me3 может помочь в диагностике высокогредной ЗООПН, при этом опухоли высокой степени злокачественности (и радиационно-индуцированные ЗООПН) демонстрируют более частую потерю, чем опухоли низкой степени злокачественности. Гетерологичные компоненты (например, дифференцировка в скелетную, мышечную ткань или ангиосаркоматозная область) окрашиваются на соответствующие маркеры. Железы в железистой ЗООПН демонстрируют положительное окрашивание на кератин и СЕА и могут быть положительными к нейроэндокринным маркерам. В отличие от обычных ЗООПН эпителиоидные ЗООПН демонстрируют сильное и диффузное окрашивание на S100 и SOX10 при отсутствии маркеров меланомы. Они сохраняют экспрессию H3K27me3 и в большинстве случаев демонстрируют потерю экспрессии SMARCB1. Эпителиоидная ЗООПН также может быть положительной на кератин.

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Не имеет клинического значения.

Основные и желательные диагностические критерии

Саркома, возникающая из нерва или ранее существовавшей опухоли оболочки нерва, или у пациента с нейрофиброматозом 1-го типа; опухоли с веретенообразным пучковым ростом, географическим некрозом и часто ограниченной степенью ядерного плеоморфизма; в спорадических случаях диагноз чаще всего основывается на выявлении шванновско-клеточной дифференцировки (S100/SOX10 фокально положительны) и/или потери экспрессии НЗК27me3 в мягкотканной неоплазии; гетерологичные элементы в саркоме должны указывать на ЗООПН; эпителиоидная ЗООПН возникает вне связи с нейрофиброматозом 1-го типа и часто проявляет диффузную положительную реакцию на S100 и SOX10 и потерю экспрессии SMARCB1.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

ЗООПН — агрессивная опухоль с плохим прогнозом. Локализация в области тела, размер опухоли более 5 см, местный рецидив и морфология высокой степени злокачественности — все это неблагоприятные прогностические факторы; пациенты с ЗООПН, ассоциированной с нейрофиброматозом 1-го типа, по-видимому, имеют худший прогноз, чем пациенты со спорадическими опухолями. Злокачественные тритоновы опухоли особенно агрессивны.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ ОБОЛОЧКИ НЕРВА

Определение

ЗМООН — редкая опухоль оболочки периферического нерва, состоящая преимущественно из шванновских клеток, проявляющих меланокитарную дифференцировку, обычно возникающая в связи со спинномозговыми или вегетативными нервами. Она иногда может быть связана с комплексом Карни (синдром Карнея, Carney complex) и часто проявляет агрессивное клиническое поведение. Мутации PRKAR1A и потеря экспрессии белка PRKAR1A наблюдаются в подавляющем большинстве случаев.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

9540/3 Злокачественная меланотическая опухоль оболочки периферического нерва.

Кодирование по МКБ-11

2B5E и XH2XP8 Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов или вегетативной нервной системы, первичный очаг и Злокачественная опухоль оболочки периферических нервов.

Связанная терминология

Допустимо употребление терминов: меланотическая шваннома; псаммоматозная меланотическая шваннома; злокачественная меланотическая шванномная опухоль.

Подтип(ы)

Нет.

Локализация

ЗМООН чаще всего возникает из спинномозговых или вегетативных нервов вблизи средней линии. Однако сообщалось о случаях локализации в желудочно-кишечном тракте, а также в костях, мягких тканях, сердце, бронхах, печени и коже.

Клинические признаки

Проявляется болью, сенсорными нарушениями и масс-эффектом. При опухолях корешков спинномозговых нервов может наблюдаться эрозия кости. У пациентов с метастатическим поражением возможны симптомы со стороны паренхиматозных органов, такие как дыхательная и печеночная недостаточность.

Эпидемиология

ЗМООН встречается редко и в основном у взрослых. Опухоль обычно развивается в более раннем возрасте (средний возраст — 22,5 года) у пациентов с комплексом Карни, реже — без этого комплекса (средний возраст — 33,2 года). Множественные опухоли наблюдаются примерно у 20 % пациентов; в этой группе существует более высокая вероятность того, что также будут присутствовать другие проявления комплекса Карни.

Этиология

В некоторых группах более 50 % пациентов с ЗМООН имеют признаки комплекса Карни, аутосомно-доминантного, иногда семейного синдрома множественной неоплазии. Однако в других сериях наблюдений связь с комплексом Карни была отмечена редко — менее 5 % случаев.

Патогенез

В комплексе Карни были идентифицированы 2 генетических локуса: PRKAR1A (CNC1) и CNC2, соответствующие 17q22-q24 и 2p16. Инактивация PRKAR1A наблюдается примерно в 50 % случаев при комплексе Карни. PRKAR1A кодирует опухолевый супрессор; мутации PRKAR1A и потеря экспрессии белка PRKAR1A наблюдаются в подавляющем большинстве изученных ЗМООН, почти все из которых имели место у пациентов, у которых отсутствовали другие признаки комплекса Карни.

Массивы однонуклеотидного полиморфизма обычно демонстрируют гиподиплоидию с моносомиями хромосом 1, 2 и 17. В случаях, связанных с мутациями и/или потерей гетерозиготности по 17q, сообщалось об инактивации обоих аллелей PRKAR1A. Анализ экспрессии генов показывает, что ЗМООН четко отличается от обычных шванном и меланом.

Макроскопический вид

Большинство ЗМООН являются одиночными, хотя у пациентов с комплексом Карни могут наблюдаться множественные и мультицентрические опухоли. В целом неоплазии кажутся ограниченными или частично инкапсулированными, часто сильно пигментированными, внешним видом напоминающая подсыхшую смолу или деготь (рис. 50).

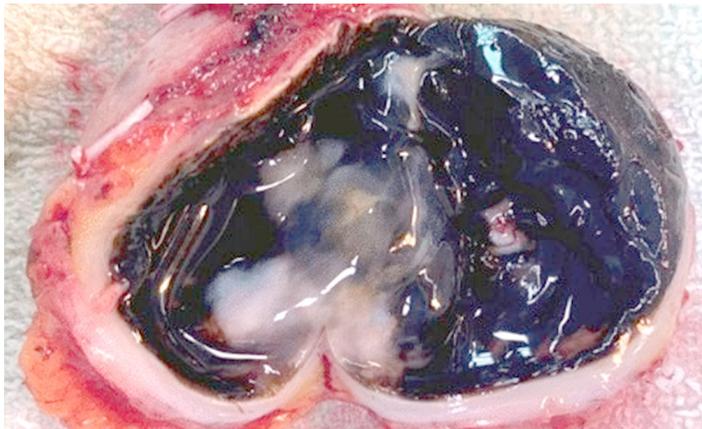


Рис. 50. ЗМООН: хорошо инкапсулированная черная эластичная опухоль, сильно напоминающая меланому

Гистопатология

Опухолевые клетки растут короткими пучками или пластами, варьируя по форме от полигональной до веретеновидной и часто имеют синцитиальный вид (рис. 51). Может присутствовать нечеткое частоклообразование или завитковые структуры. Клеточные детали структуры обычно трудно разглядеть вследствие массивного отложения пигмента. Меланиновый пигмент может быть крупнокомковатым или мелкозернистым и варьировать от участка к участку (рис. 52). Он положительно окрашивается по Фонтану и негативен при окрашивании на железо и PAS.

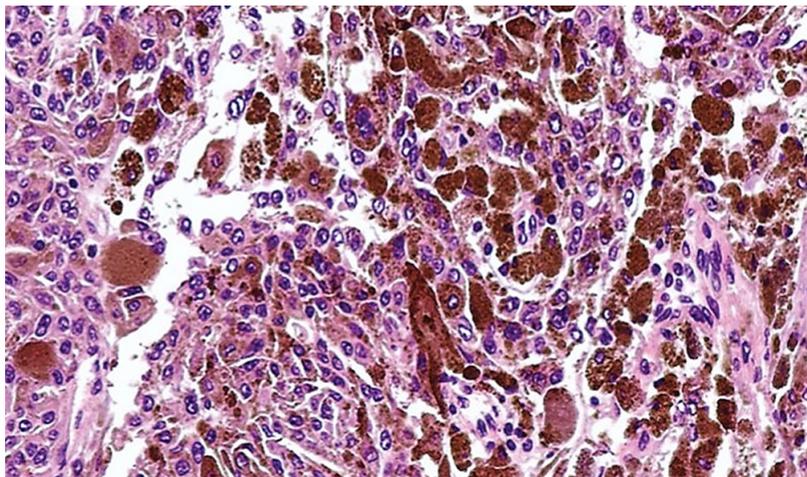


Рис. 51. Плеоморфные клетки веретенообразной или полигональной формы, собранные в пучки (в центре) или синцитиальные скопления (слева), и многочисленные клетки, нагруженные пигментом

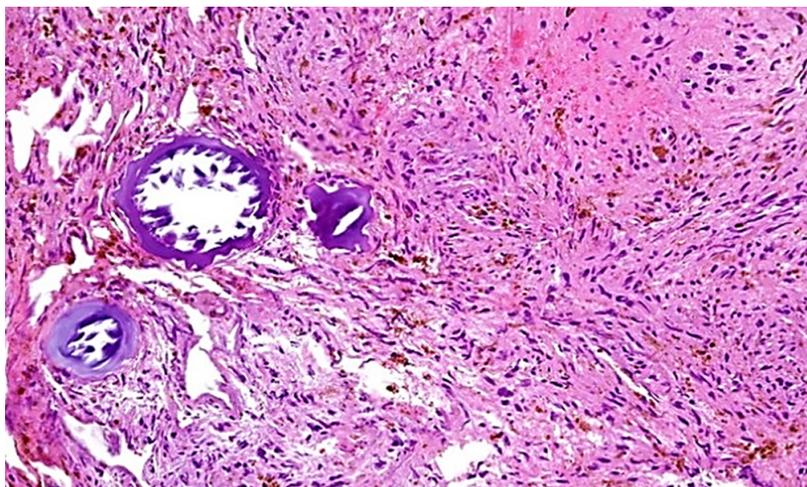


Рис. 52. Опухоль с наличием пигмента и очагами кальцификации (псаммомы)

В менее пигментированных областях опухолевые клетки имеют эозинофильную или амфифильную цитоплазму, округлые или овальные ядра (часто с ядерными бороздками и псевдовключениями) и, как правило, небольшие ядрышки. Изредка в опухолях наблюдается выраженный ядерный гиперхроматизм с крупными ядрышками. Могут присутствовать митозы и некрозы, но они четко не связаны с исходом. Псаммомные тельца выявляются примерно в 50 % случаев, хотя для их идентификации может потребоваться более тщательный анализ материала. Нет клинических различий между псаммоматозными и непсаммоматозными ЗМООН, при этом оба типа демонстрируют переменную связь с комплексом Карни, потерю экспрессии PRKAR1A и сходное клиническое поведение. Иммуногистохимически ЗМООН интенсивно экспрессируют S100, SOX10 и различные меланоцитарные маркеры, включая HMB45, melan-A и тирозиназу (рис. 53). Ультраструктурно клетки напоминают шванновские со сложными цитоплазматическими отростками, которые переплетаются или закручиваются в спираль на манер мезаксонов; обычно присутствуют премеланосомы и меланосомы.

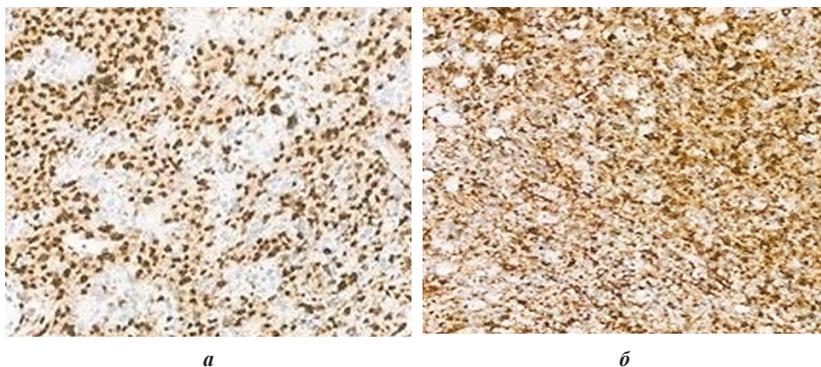


Рис. 53. Иммуногистохимическая окраска опухолевых клеток:
a — положительны на SOX10; *б* — положительны на HMB45

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Экспрессия PRKAR1A обычно теряется, что соответствует мутациям гена.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: частое происхождение из параспинальных или висцеральных вегетативных нервов; пучковая или в виде пластов пролиферация сильно пигментированных, относительно однородных крупных веретенновидных

клеток; коэкспрессия S100/SOX10 и меланочитарных маркеров (например, HMB45, melan-A).

Желательные: потеря экспрессии PRKAR1A.

Стадирование

Не имеет клинического значения.

Прогноз

Поведение ЗМООН трудно прогнозировать, метастазы могут возникать при отсутствии морфологических признаков злокачественности. В прошлом считалось, что большинство этих поражений имеют доброкачественное, вялотекущее течение с риском метастазирования менее 15 %. Однако более поздние сообщения нередко свидетельствуют об агрессивном поведении с частотой местных рецидивов и риском метастазирования 26–44 %. Кроме того, сообщалось, что только у 53 % пациентов, наблюдавшихся дольше 5 лет, не было заболеваний, что свидетельствует о необходимости длительного наблюдения, чтобы полностью оценить риск метастазирования. В целом гистопатологические особенности не являются предиктором исхода, хотя имеются ограниченные данные, свидетельствующие о более агрессивном поведении при митотически активных опухолях.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ СТРОМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ

Определение

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) представляет собой мезенхимальное новообразование с изменчивым поведением, характеризующееся дифференцировкой в сторону интерстициальных клеток Кахаля.

Кодирование по МКБ-О (ICD-O)

8936/3 Гастроинтестинальная стромальная опухоль.

Кодирование по МКБ-11

2B5B и XH9HQ1 Гастроинтестинальная стромальная опухоль, первичная локализация и Гастроинтестинальная стромальная саркома.

Связанная терминология

Не рекомендуются термины: лейомиобластома; опухоль оболочки гастроинтестинального вегетативного нерва (GANT); гастроинтестинальная опухоль из пейсмейкерных клеток (клеток — водителей ритма) (GIPACT).

Подтип(ы)

Гастроинтестинальная стромальная опухоль с дефицитом сукцинатдегидрогеназы.

Локализация

ГИСО может возникать в любом месте желудочно-кишечного тракта: примерно 54 % возникают в желудке, 30 % — в тонкой кишке (включая

двенадцатиперстную кишку), 5 % — в ободочной и прямой кишке и около 1 % — в пищеводе. Редко ГИСО возникают в аппендиксе. Примерно в 10 % случаев нельзя достоверно определить ее место происхождения. Внекишечные новообразования возникают преимущественно в брыжейке, сальнике и забрюшинном пространстве; наиболее вероятно, что они представляют собой метастазы из нераспознанного первичного источника, связанного с желудочно-кишечным трактом.

Клинические признаки

Наиболее распространенные проявления включают неясные абдоминальные симптомы, а также симптомы, связанные с изъязвлением слизистой оболочки, острым и хроническим кровотечением, образованием опухолевой массы в брюшной полости и перфорацией кишечника. Более мелкие неоплазии обнаруживаются случайно при эндоскопии, хирургическом вмешательстве или компьютерной томографии. Запущенные ГИСО распространяются в брюшную полость и забрюшинное пространство и часто дают метастазы в печень. Наблюдаются метастазы в кости, кожу и мягкие ткани, в то время как метастазы в легкие чрезвычайно редки. Системное распространение может произойти спустя годы после обнаружения первичной опухоли. Желудочные ГИСО имеют более высокую частоту местных рецидивов, чем ГИСО тонкой кишки, но последние имеют более высокую частоту распространения в брюшной полости и метастазирования.

Эпидемиология

Популяционные исследования в Скандинавии выявляют 1,1–1,5 случая этого заболевания на 100 000 человек в год. Однако случайные ГИСО, размером менее 1 см (так называемые микроГИСО), оказались довольно распространенными. Частота 10 % была зарегистрирована при исследовании операционного материала резецированной карциномы пищевода-желудочного перехода, еще более высокая частота — при аутопсии и полной резекции желудка (22,5 и 35 % соответственно). Примерно 25 % ГИСО (исключая микроГИСО) являются клинически злокачественными. Данные программы SEER (интерполированные из данных о лейомиосаркомах) показывают, что ГИСО составляют 2,2 % всех злокачественных опухолей желудка.

Спорадические ГИСО могут возникать в любом возрасте, с пиком заболеваемости на шестом десятилетии жизни (средний возраст — 60–65 лет) и небольшим преобладанием у мужчин. Небольшая часть ГИСО поражает детей и подростков, такие опухоли обычно имеют дефицит сукцинатдегидрогеназы (SDH-дефицитные и KIT/PDGFR «дикого» типа). SDH-дефицитные ГИСО возникают в желудке, чаще встречаются у женщин и поражают более молодых пациентов.

Этиология

Большинство ГИСО носят спорадический характер, 5–10 % случаев возникают в сочетании с различными синдромами. Большинство синдромов имеют SDH-дефицит, за исключением тех, которые связаны с ненаследственной триадой Карни (ГИСО, легочная хондрома, параганглиома) и аутосомно-доминантный синдром Карни–Стратакиса (ГИСО и параганглиома в контексте мутаций зародышевой линии SDH).

Редко ГИСО ассоциируются с нейрофиброматозом 1-го типа: такие случаи часто мультифокальны, большинство из них локализуется в тонкой кишке. Чрезвычайно редкие семейные заболевания вызваны мутациями зародышевой линии KIT или (гораздо реже) PDGFRA. У пациентов с этими опухолями, как правило, развиваются множественные ГИСО по всему желудочно-кишечному тракту, которые могут вести себя агрессивно.

Патогенез

Большинство ГИСО содержат мутации усиления функции онкогена KIT или PDGFRA и прогрессируют путем поэтапной инактивации генов-супрессоров опухолей. Диагностическая молекулярная патология, имеющая клиническое значение, упомянута ниже.

Макроскопический вид

Локализованная ГИСО представляет собой хорошо очерченное образование (рис. 54) переменного размера (от случайных поражений менее 1 мм до превышающих 20 см). При более крупных поражениях на поверхности разреза могут быть видны очаги кровоизлияний, кистозные изменения и/или некрозы (рис. 55). ГИСО желудка часто содержат внутрипросветный компонент и могут приводить к образованию на слизистой оболочке язв, имеющих пупковидное вдавление. В тонкой кишке ГИСО чаще присутствуют в виде экзофитных образований. Некоторые ГИСО имеют тонкую ножку, связанную с серозной поверхностью, отрыв которой может способствовать образованию внекишечных ГИСО.

Прогрессирование заболевания чаще всего проявляется в виде основного узла, ассоциированного с множественными узелками меньшего размера, которые могут простирались от диафрагмы до таза. При агрессивных опухолях возможна инвазия окружающих органов, таких как селезенка и поджелудочная железа. SDH-дефицитные ГИСО часто имеют характерный многоузловой паттерн роста.



Рис. 54. ГИСО: хорошо ограниченное образование тонкой кишки



Рис. 55. Хорошо ограниченная светло-серая дольчатая масса с очаговыми кровоизлияниями (разрез)

Гистопатология

Микроскопически ГИСО представляют широкий морфологический спектр. Анатомическое расположение (желудок и тонкая кишка), по-видимому, влияет на гистологический вид. Большинство опухолей желудка представляют собой веретенноклеточные опухоли, эпителиоидная морфология наблюдается примерно в 20–25 % случаев. В некоторых случаях наблюдается сочетание веретенноклеточной и эпителиоидной гистологии. Ядерный плеоморфизм встречается редко. Среди веретеновидных клеток существуют различные гистологические паттерны (рис. 56, 57). Одним из примеров является склерозирующий тип, особенно заметный в небольших опухолях, которые часто содержат кальцинаты. Частоклообразный вакуолизированный подтип

является одним из наиболее распространенных, в то время как некоторые неоплазии имеют диффузный гиперклеточный паттерн. Очень редко могут наблюдаться саркоматоидные признаки со значительной ядерной атипией и высокой митотической активностью. Эпителиоидные новообразования могут иметь склерозирующую, дискогезивную, гиперцеллюлярную (иногда с псевдопапиллярным рисунком) или саркоматозную морфологию со значительной атипией, но низкой митотической активностью (рис. 58). Миксоидная строма наблюдается редко. Небольшие тонко- и толстокишечные ГИСО обычно представляют собой веретенноклеточные опухоли с диффузными пластами или нечетким муаровым расположением опухолевых клеток. Опухоли с низким биологическим потенциалом часто содержат внеклеточные коллагеновые клубковоподобные глобулы. Кишечные ГИСО могут иметь безъядерные области (несколько имитирующие тельца Верокаи или нейропилль), состоящие из клеточных отростков. Можно наблюдать частокол ядер, периваскулярную гиалинизацию и регрессивные сосудистые изменения (например, расширенные и тромбированные сосуды, отложение гемосидерина и фиброз), аналогичные таковым при шванномах. Ректальные опухоли чаще всего имеют морфологию веретенообразных клеток.

ГИСО с дефицитом SDH характеризуются эпителиоидной морфологией и, как правило, являются многоузловыми с плексиформным интрамуральным распространением. В отличие от обычных ГИСО лимфоваскулярная инвазия и метастазы в лимфатические узлы встречаются часто.

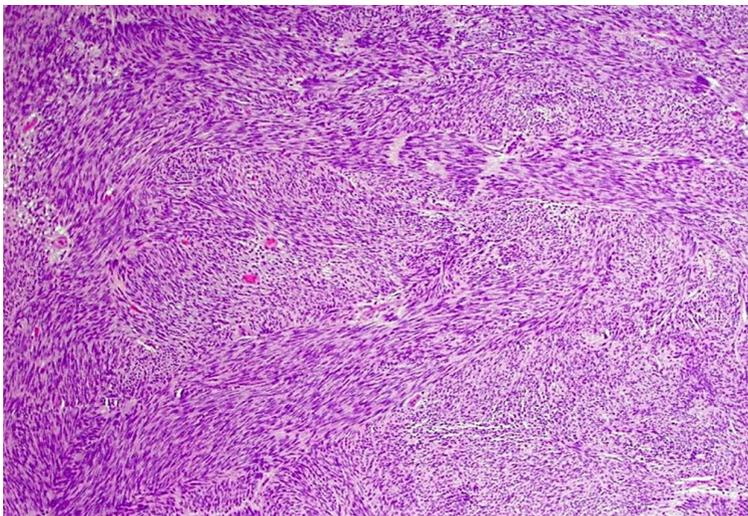


Рис. 56. Короткие пучки веретеновидных клеток с удлинненными ядрами

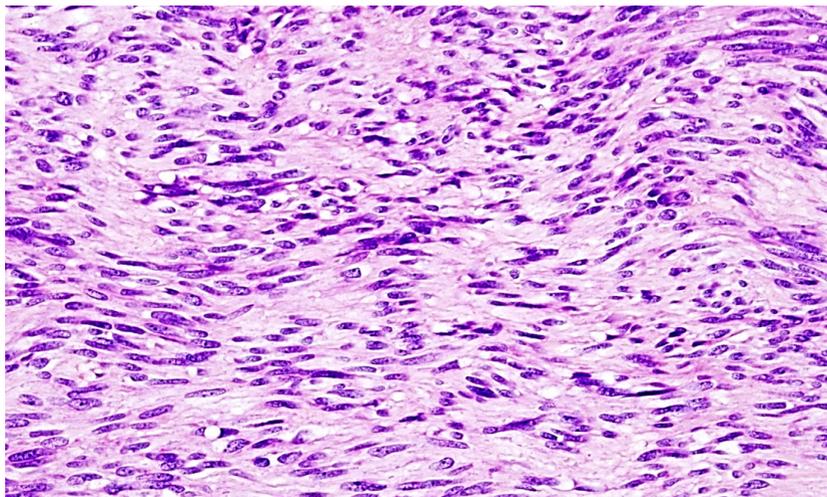


Рис. 57. Веретеновидные клетки с удлиненными ядрами с везикулярным хроматином

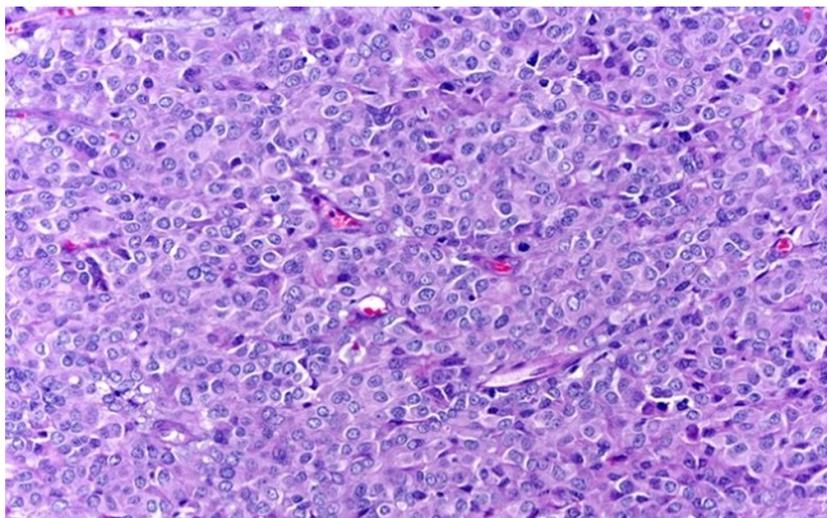


Рис. 58. Эпителиоидные клетки (большие округлые клетки с увеличенным соотношением ядер и цитоплазмы)

Крайне редко морфологическое прогрессирование до саркомы высокой степени злокачественности (KIT-отрицательная) может наблюдаться либо *de novo*, либо после терапии иматинибом (дедифференцированная ГИСО). Дедифференцировка также может быть связана с гетерологичной эпителиальной, миогенной или ангиосаркоматозной дифференцировкой.

Иммунофенотипически большинство ГИСО проявляют сильную и диффузную экспрессию KIT (CD117), которая определяется как цитоплазматическое мембрано-ассоциированное, а иногда и перинуклеарное точечное окрашивание (рис. 59). Однако у небольшого количества ГИСО (менее 5%), особенно с мутациями PDGFRA, экспрессия KIT может отсутствовать или быть очень слабой. Белок хлоридных каналов ANO1/DOG является столь же чувствительным и специфичным маркером и может помочь в диагностике до 50% KIT-отрицательных случаев. KIT и DOG1 также экспрессируются в интерстициальных клетках Кахала, предшественники которых, как полагают, являются гистогенетическим источником ГИСО. Большинство веретенновидных клеток ГИСО (особенно опухолей желудка) являются положительными на CD34, тогда как эпителиоидные варианты реже дают положительную реакцию. Некоторые ГИСО экспрессируют h-caldesmon, меньшинство окрашивается на SMA, в редких случаях отмечена положительная реакция на десмин (desmin), кератины (CK18) или S100. SDH-дефицитные ГИСО демонстрируют потерю экспрессии белка SDHB независимо от того, какой ген SDH мутировал. Потеря SDHA специфична для SDHA-мутантных опухолей. Потеря экспрессии нейрофибромина (NF1; использование антитела, специфичного к С-концу) может помочь в идентификации NF1-ассоциированных ГИСО.

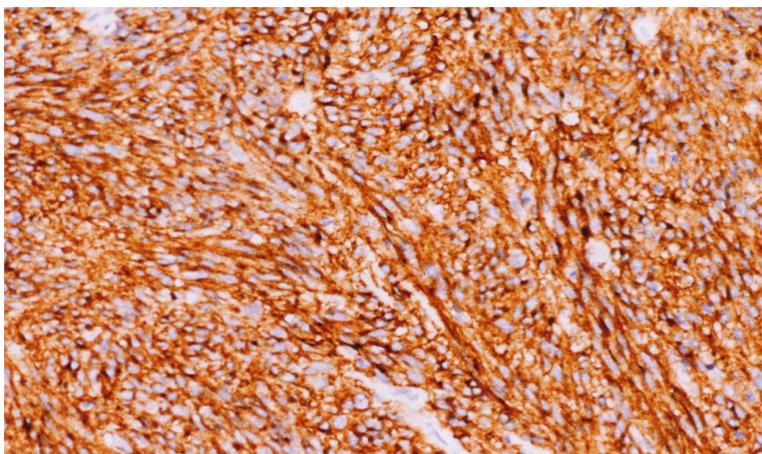


Рис. 59. Диффузная цитоплазматическая экспрессия KIT (CD117) с перинуклеарной акцентуацией

Цитология

Не имеет клинического значения.

Молекулярная диагностика

Около 85 % ГИСО содержат мутации усиления функции онкогена KIT или PDGFRA, расположенного на хромосоме 4 (4q12), кодирующего рецепторные тирозинкиназы III типа. За чрезвычайно редкими исключениями они являются взаимоисключающими и приводят к конститутивной активации либо KIT, либо PDGFRA. Обычно KIT и PDGFRA активируются путем связывания их соответствующих лигандов (то есть фактора стволовых клеток и PDGFA). Последующая онкогенная сигнализация включает пути RAS/MAPK и PI3K/AKT/mTOR.

Около 75 % ГИСО содержат активирующие мутации KIT, чаще всего в экзоне 11 (66 % в целом) или экзоне 9 (6 %); мутации в экзонах 13 и 17 редки (по 1 % каждый), еще реже выявляются мутации в экзоне 8. Мутации экзона 11 KIT включают делеции (45 %), мутации замещения (30 %) и мутации вставки/делеции (indel) (15 %), в том числе дубликации. Почти все мутации KIT экзона 9 являются дубликациями (p.Ala502_Tyr503); 80 % ГИСО с такими мутациями возникают в тонком кишечнике. Мутации KIT экзонов 13 и 17 чаще всего являются p.Lys642Glu и p.Asn822Lys соответственно.

Около 10 % ГИСО содержат мутации, активирующие PDGFRA (чаще всего в желудке), обычно в экзоне 18 (всего 8 %); мутации в экзонах 12 и 14 редки. Наиболее распространенными мутациями PDGFRA являются p.Asp842Val (55 %) и p.Val561Asp (10 %). Пациенты с опухолями, мутантными по PDGFRA, имеют более низкий риск метастазирования, чем пациенты с опухолями, мутантными по KIT. Учитывая эти различия в риске метастазирования, почти 85 % прогрессирующих ГИСО имеют мутации KIT и только 2 % — мутации PDGFRA.

Многие ГИСО с «диким» типом KIT и PDGFRA имеют изменения в SDH-генах (в целом 5–10 %), в 60 % случаев наблюдаются инактивирующие мутации (почти все герминативного типа), и в 40 % опухолей выявляется метилирование промотора SDHC (эпимутация), что приводит к дисфункции SDH (SDH-дефицитные ГИСО). Пациенты с SDH-дефицитными ГИСО моложе, чем пациенты с опухолями, мутантными по гену рецептора тирозинкиназы; почти все педиатрические ГИСО имеют дефицит SDH. Опухоли у пациентов с триадой Карни обычно показывают эпимутацию SDHC. SDHA — наиболее часто встречающийся мутантный ген субъединицы (~ 35 % SDH-дефицитных ГИСО), за которым следуют SDHB, SDHC и SDHD. Редкие ГИСО связаны с мутациями NF1 (которые являются изменениями зародышевой линии у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа или, редко, соматическими мутациями), BRAF или KRAS. Подобно мутациям KIT и PDGFRA, эти изменения также приводят к активности пути RAS/RAF/MEK.

В большинстве случаев (за исключением опухолей с дефицитом SDH) ГИСО прогрессируют путем поэтапного приобретения хромосомных

изменений, каждое из которых, вероятно, инактивирует гены-супрессоры опухоли: потеря 14q (целых 70 %), за которой следует потеря 22q (~ 50 %), 1p (~ 50 %) и 15q (~ 40 %). MAX — это 14q ген-супрессор опухолей ГИСО, инактивированный на ранней стадии (при микроскопических опухолях и опухолях низкого риска). Инактивирующие мутации в CDKN2A, TP53 и RB1 обнаружены в ГИСО из категорий более высокого риска. Инактивация DMD является поздним событием в прогрессировании ГИСО, выявляется почти во всех метастатических очагах. Очень редкие случаи содержат слияния генов NTRK3 или FGFR1.

Основные и желательные диагностические критерии

Основные: интрамуральная, подслизистая или субсерозная опухоль; веретенчатая, эпителиоидная или смешанная морфология; KIT- и/или DOG1-иммунопозитивность; потеря SDHB у пациентов с SDH-дефицитными ГИСО.

Желательные: мутации гена KIT или PDGFRA примерно в 85 % опухолей.

Стадирование

Стратификация риска предпочтительнее анатомической стадии.

Прогноз

Наиболее документированными прогностическими параметрами для ГИСО являются митотическая активность, размер опухоли и анатомическое расположение (табл. 2). Подсчет митозов производится на площади 5 мм², что в большинстве современных микроскопов соответствует 20–25 полям с 40-кратным увеличением объектива и стандартным диаметром окуляра (увеличение × 10).

Таблица 2

Взаимосвязь количества митозов и размера ГИСО с прогрессией заболевания, основанная на крупных длительных исследованиях, проведенных Институтом патологии вооруженных сил США (AFIP)

| Категория | Размер, см | Число митозов, митозы/5 мм ² | Процент прогрессии* | |
|-----------|------------|---|---------------------|--------------|
| | | | Желудок | Тонкая кишка |
| 1 | ≤ 2 | ≤ 5 | 0 | 0 |
| 2 | От 2 до 5 | ≤ 5 | 1,9 | 4,3 |
| 3a | От 5 до 10 | ≤ 5 | 3,6 | 24 |
| 3b | > 10 | ≤ 5 | 12 | 52 |
| 4 | ≤ 2 | > 5 | 0 | 50 |
| 5 | От 2 до 5 | > 5 | 16 | 73 |
| 6a | От 5 до 10 | > 5 | 55 | 85 |
| 6b | > 10 | > 5 | 86 | 90 |

* Приведенные цифры для ГИСО каждого размера указывают на процент прогрессирующих заболеваний (метастазирование или смерть в результате заболевания), наблюдаемый в когортах пациентов в течение длительного периода наблюдения. Прогностическая оценка ГИСО всех участков, не относящихся к желудку, соответствует критериям для ГИСО тонкой кишки. Данные представлены Miettinen and Lasota (2006).

Эта прогностическая оценка лучше всего применима к KIT/PDGFR α -мутантным ГИСО. В целом, кишечные ГИСО и ГИСО с дефицитом SDH более непредсказуемы. Опухоли с низким количеством митозов могут давать метастазы, в то время как опухоли с более высоким количеством митозов могут оставаться неактивными в течение длительного времени. Многие пациенты с SDH-дефицитными ГИСО с метастазами в печень могут выживать в течение многих лет или десятилетий без специфического лечения, в отличие от пациентов с KIPDGFR α -мутантными ГИСО, которые быстро прогрессируют при метастазировании. Разрыв опухоли является дополнительным неблагоприятным фактором при ГИСО. Принципы классификации сарком мягких тканей не применимы к ГИСО. Чтобы уточнить степень риска для рассмотрения адьювантной терапии, было предложено включить размер и количество митозов в качестве непрерывных переменных, которые должны быть учтены вместе с анатомическим местоположением в прогностических оценках, таких как номограммы или прогностические карты.

Статус мутации представляет собой как прогностический, так и предсказательный (предиктивный) фактор. В целом KIT-мутантные опухоли имеют тенденцию вести себя более агрессивно, чем PDGFR α -мутантные или трижды негативные (KIT/PDGFR α /BRAF — «дикий» тип) опухоли. Наилучший результат, по-видимому, связан с мутациями PDGFR α экзона 12, KIT экзона 12 и BFAF. Промежуточный риск, по-видимому, связан с KIT/PDGFR α /BRAF — «диким» типом и с мутациями KIT экзона 17, PD&FR α экзона 18 (p.Asp842Val) и PDGFR α экзона 14.

Наихудший исход, по-видимому, связан с мутациями KIT экзонов 9 и 11 и PDGFR α экзона 18 (non-p.Asp842Val). Статус мутации также предсказывает ответ на иматиниб, при этом мутантная опухоль KIT экзона 11 демонстрирует самую высокую скорость ответа, а мутанты PDGFR α экзона 18 (p.Asp842Val) демонстрируют первичную резистентность. Молекулярный статус также влияет на выбор дозы иматиниба, при этом мутанты KIT экзона 9 получают более высокую дозу (800 мг вместо 400 мг). Последующие мутации связаны с приобретенной устойчивостью к иматинибу. Вторичные мутации гена KIT чаще всего обнаруживаются в АТФ-связывающем кармане домена киназы (экзоны 13 и 14) или в петле активации киназы (экзоны 17 и 18). Как KIT/PDGFR α /BRAFISDH — «дикий» тип, так и NF1-ассоциированные ГИСО характеризуются отсутствием чувствительности к иматинибу.

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.
6. *Zámecník, M.* T Sedláček Nerve sheath myxoma with bidirectional schwannomatous and perineural differentiation / M. Zámecník, T. Sedláček // *Cesk. Patol.* – 2010. – Vol. 46, № 3. – P. 73–76.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Классификация опухолей мягких тканей Всемирной организации здравоохранения (2020). Опухоли оболочек периферических нервов..... | 3 |
| Шваннома | 4 |
| Нейрофиброма..... | 16 |
| Периневриома..... | 25 |
| Зернистоклеточная опухоль | 31 |
| Миксома оболочки дермального нерва | 36 |
| Солитарная ограниченная неврома | 41 |
| Эктопическая менигиома и менинготелиальная гамартома | 45 |
| Доброкачественная тритоновая опухоль / нервно-мышечная хористома..... | 49 |
| Гибридная опухоль оболочки нерва | 52 |
| Злокачественная опухоль оболочки периферического нерва | 56 |
| Злокачественная меланотическая опухоль оболочки нерва..... | 62 |
| Гастроинтестинальная стромальная опухоль..... | 67 |
| Список использованной литературы..... | 77 |

Учебное издание

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

**ОПУХОЛИ ОБОЛОЧКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО
НЕРВА И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ
СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (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. Лободы

Подписано в печать 05.11.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «PROJECTA Special».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 4,65. Уч.-изд. л. 4,00. Тираж 70 экз. Заказ 790.

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.