

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)
Кафедра онкологии

Частное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургский медико-социальный институт»
*Кафедра патологической анатомии
факультета дополнительного профессионального образования*

**Иванцов А. О., Клецёв М. А.,
Соколенко А. П., Городнова Т. В.,
Рогачев М. В., Константинова А. М.,
Имянитов Е. Н., Шелехова К. В.**

Морфологические особенности BRCA-ассоциированных опухолей

*Учебное пособие для обучающихся
в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2017

УДК:
ББК:

Иванцов А. О., Клещев М. А., Соколенко А. П., Городнова Т. В., Рогачев М. В., Константинова А. М., Имянитов Е. Н., Шелехова К. В. Морфологические особенности BRCA-ассоциированных опухолей: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2017. – 52 с.

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор М. Г. Рыбакова, заведующая кафедрой патологической анатомии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебное пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся при изучении морфологических особенностей BRCA-ассоциированных опухолей. В нем освещаются роль и место молекулярного тестирования некоторых злокачественных опухолей, а также представлены определенные морфологические особенности, позволяющие выделить группу пациентов для генетического анализа. Учебное пособие акцентирует внимание на морфологической характеристике BRCA-ассоциированных опухолей, основано на актуальных отечественных и зарубежных публикациях, посвященных данному вопросу. Изучение изложенного материала поможет врачу приобрести более широкое понимание вопросов междисциплинарного взаимодействия генетика, онколога, патологоанатома.

Учебное пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки) по специальностям патологоанатомической и онкологической направленности.

***Работа выполнена при поддержке
гранта РНФ 14-25-00111***

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 3 от «04» апреля 2017 г.
©Иванцов А. О. Коллектив авторов, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
1. Рак молочной железы.....	6
2. Рак яичника.....	11
3. Рак поджелудочной железы.....	14
4. Рак желудка.....	15
5. Рак предстательной железы.....	15
6. Первично-множественные опухоли.....	16
7. Другие локализации	17
Заключение.....	17
Контрольные вопросы.....	18
Тестовые задания.....	22
Список рекомендуемой литературы.....	46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- РМЖ – рак молочной железы
- РПЖ – рак поджелудочной железы
- РЯ – рак яичника
- ER – рецептор эстрогена (estrogen receptor)
- PR – рецептор прогестерона (progesteron receptor)

Введение

Наследственные опухолевые синдромы составляют около 5-10 % всех случаев онкологических заболеваний и относятся к одним из наиболее часто встречающихся медико-генетических нозологий. Гены-супрессоры BRCA1/2 играют ключевую роль в процессах репарации двухцепочечных поломок ДНК. Опухоли с наследственными мутациями генов BRCA1/2 чувствительны к лечению платиносодержащими препаратами и ингибиторами PARP. BRCA-ассоциированные опухоли имеют определённые морфологические особенности, некоторые из которых позволяют выделить индивидуумов, имеющих высокий риск развития некоторых опухолей.

У носителей мутаций в генах BRCA1/2 описано развитие различных злокачественных новообразований молочной железы, яичников, желудка, предстательной железы, лёгкого, матки, печени, толстой кишки, поджелудочной железы. В совокупности BRCA1/2-ассоциированные новообразования представляют собой большую гетерогенную группу опухолей с различной морфологической картиной, иммунофенотипом, клиническим проявлением и прогнозом [Noh J. et al., 2012]. Новообразования молочной железы и яичника у носителей мутаций BRCA1/2 возникают значительно чаще, чем опухоли иных локализаций. Молекулярно-генетическое тестирование позволяет выделить индивидуумов, имеющих высокий риск развития некоторых опухолей.

1. Рак молочной железы

В настоящее время гистологическая классификация инвазивных карцином молочной железы подробно разработана.

Продолжается систематизация преинвазивных поражений этого органа, которые активно выявляются лучевыми методами диагностики (маммография).

Среди пациенток с наследственным раком молочной железы (РМЖ) приблизительно 25-30 % случаев ассоциированы с наследственными мутациями в одном из двух высокопенетрантных генов: BRCA1 или BRCA2.

Носительство мутаций сопряжено с общим кумулятивным риском развития РМЖ в 60-85 % [Kuligina E. et al., 2010].

Тестирование на предмет носительства мутаций BRCA1/2 имеет важное значение, поскольку влияет на выбор вариантов лечения [Pierce L. et al., 2010]. Выполнение полного анализа BRCA1 и BRCA2 является достаточно дорогостоящим и трудоемким.

Однако BRCA1/2-ассоциированные опухоли имеют определенные морфологические особенности, позволяющие выделить группу пациентов для генетического анализа.

В настоящее время подробно изучена предиктивная значимость стандартных морфологических параметров опухоли и микроокружения: митотический индекс, плеоморфизм ядер опухолевых клеток (nuclear grade), формирование опухолью тубулярных структур, тип роста опухоли (трабекулярный, синцитиальный тип), характер краёв опухоли, некрозы, лимфоцитарная инфильтрация [Eisinger F. et al.,

1996, 1998; Breast Cancer Linkage Consortium, 1997].

Трабекулярный тип роста и высокий митотический индекс (более 50 митозов на 10 полей зрения при 400-кратном увеличении) являются индикаторами наличия мутации BRCA1/2 у больных раком молочной железы в возрасте до 40 лет [Southey M. C. et al., 2011].

Точное определение гистологического подтипа опухоли может способствовать формированию целевых групп для генетического тестирования.

В медуллярных карциномах частота мутаций BRCA1/2 достигает 19 %. При этом мутации BRCA1 встречаются значительно чаще, чем BRCA2.

Отметим, что доля медуллярного рака в спектре гистологических типов РМЖ составляет лишь 1-7 %. Кроме того, в BRCA1/2-ассоциированных карциномах достоверно чаще выявляются выраженный полиморфизм ядер, синцитиальный тип роста опухоли, умеренная или выраженная мононуклеарная инфильтрация, отсутствие внутрипротокового компонента.

Фактически, вышеперечисленные морфологические признаки являются классическими критериями для постановки диагноза «медуллярная карцинома».

Существенно, что мутации BRCA1/2 сами по себе не являются предиктором метастатического поражения регионарных лимфоузлов [Noori S. et al., 2014]. Разные авторы пришли к противоположным выводам о возможностях оценки сосудистой инвазии в предсказании статуса генов BRCA1/2 [Heerma van Voss M. et al., 2010; Mangia A. et al., 2010].

Многочисленные исследования продемонстрировали отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена (estrogen receptor, ER) в BRCA1/2-ассоциированных карциномах [Foulkes W. et al., 2004; Palacios J. et al., 2005].

Кроме того, в них может отсутствовать экспрессия рецепторов прогестерона (PR) и HER2/neu, т.е., опухоли проявляют «трижды негативный фенотип» [Evans D. et al., 2016]. Большинство BRCA1-ассоциированных карцином экспрессируют базальные цитокератины [Mohanty S. et al., 2015], тем самым проявляя «базальный» молекулярный профиль [Sorlie T. et al., 2003].

В крупнейшем многоцентровом исследовании, опубликованном в 2012 году, были систематизированы сведения о морфологических особенностях BRCA1/2-ассоциированных опухолей молочной железы (Таблица № 1).

Таблица 1

Морфологическая характеристика
BRCA-ассоциированных карцином молочной железы

	BRCA1 n (%)	BRCA2 n (%)
<i>Морфология</i>		
Инвазивный протоковый	2387 (80)	1515 (83)
Инвазивный дольковый	67 (2,2)	153 (8,4)
Медулярный	281 (9,4)	40 (2,2)
Другие	258 (8,6)	116 (6,4)
ER, PR, HER2, трижды-негативный		
ER-позитивный	625 (22)	1475 (77)
PR-позитивный	539 (21)	1084 (64)
HER2-позитивный	138 (10)	121 (13)
Не трижды-негативный	411 (31)	700 (84)

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 40 лет среди BRCA1 и 43 года среди BRCA2 носителей. Гистологический тип большинства инвазивных карцином у BRCA1 и BRCA2 носителей был представлен протоковой/неспецифической (NST – по special-type) – 80 % и 83 % случаев, соответственно.

Это – самая частая эпителиальная злокачественная опухоль молочной железы. Дольковые карциномы в 4 раза чаще ассоциировались с BRCA2-носительством, в то время как медуллярные карциномы – с BRCA1; это целесообразно учитывать при планировании ДНК-тестирования. Трижды-негативный фенотип присутствовал в 68 % BRCA1-ассоциированных опухолей, в то время как лишь 16 % опухолей, связанных с мутациями BRCA2, относились к этой категории. Существенно, что в практической деятельности пациентка направляется на молекулярное тестирование после выявления трижды-негативного иммунофенотипа опухоли на амбулаторном этапе.

Это позволяет выявить мутации у пациенток с отсутствующим или неуточнённым семейным анамнезом, однако, часть больных с положительным рецепторным статусом опухоли не проходит генетическое исследование. Убедительно доказано, что доля ER-негативных опухолей молочной железы уменьшается с возрастом у носительниц мутаций BRCA1, и напротив, увеличивается среди носительниц BRCA2.

Процент трижды негативных опухолей уменьшается с возрастом у BRCA1 носителей, но увеличивается среди BRCA2 носителей. В обеих группах ER-негативные опухоли обладали более высокой степенью злокачественности (grade) по сравнению с ER-позитивными

опухолями [Mavaddat N. et al., 2012].

BRCA2-ассоциированные карциномы с точки зрения морфологических особенностей представляют собой гетерогенную группу. По сравнению со спорадическими карциномами эта категория наследственных опухолей отличается низкой дифференцировкой. При этом частота ER-позитивных опухолей у носителей мутаций BRCA2 не отличается от спорадического контроля, в то время как гиперэкспрессия HER2/neu встречается значительно реже [Vargas A. et al., 2010].

Попытки создания иммуногистохимических панелей, обладающих предсказательной значимостью, пока не увенчались успехом. Оригинальные панели для скрининга BRCA1/2-ассоциированных карцином (MS110, lys27H3, vimentin, Ki-67) с умеренной чувствительностью и специфичностью (83 % и 81 %, соответственно) не получили широкого распространения, по всей видимости, по экономическим причинам [Hassanein M. et al., 2013]. Исследование внутриопухолевой гетерогенности, основанное на подсчете количества изолированных ALDH-1-позитивных стволовых клеток, не выявило различий между BRCA1/2-ассоциированными и спорадическими карциномами [Singer C. et al., 2012]. Частота мутации в гене TP53 в BRCA1/2-ассоциированных карциномах колеблется, по сведениям разных авторов, от 20 % до 100 %, что не позволяет использовать данный маркер в целях скрининга [Crook T. et al., 1997; Schlichtholz B. et al., 1998].

2. Рак яичника

Поверхностные эпителиальные карциномы составляют около 90 % всех злокачественных опухолей яичника, две трети которых приходятся на серозные карциномы. Несколько реже встречаются другие гистологические типы: светлоклеточные, эндометриоидные и муцинозные. Мутация BRCA1 5382insC составляет до 90 % всех мутаций гена BRCA1 у пациенток с раком яичника (РЯ), проживающих в России [Plakhins G. et al., 2011]. Опухоли с подобным молекулярным профилем восприимчивы к терапии ДНК-повреждающими агентами (цисплатин) и ингибиторами PARP [Konstantinopoulos P. et al., 2010; Tucker H. et al., 2016].

N. Mavaddat et al. (2012) приводят результаты исследования клинико-морфологического статуса 838 BRCA1 и 281 BRCA2 носителей мутаций больных раком яичника (Таблица № 2).

Таблица 2

Морфологическая характеристика BRCA1/2-ассоциированного рака яичника

		BRCA1 n (%)	BRCA2 n (%)	Итого n (%)
Морфология	Серозный	534 (66)	191 (70)	725 (67)
	Муцинозный	11 (1)	4 (1)	15 (1)
	Эндометриоидный	94 (12)	33 (12)	127 (12)
	Светлоклеточный	8 (1)	8 (3)	16 (1)
	Другие	166 (20)	36 (13)	202 (19)
	Итого	813	272	1085

Серозные карциномы составили большинство (67 %) всех BRCA1/2-ассоциированных опухолей. В большинстве случаев BRCA1-ассоциированные опухоли обладают высокой степенью злокачественности (G3).

Особенно важно, что у трети BRCA1/2-носителей сначала развился рак молочной железы, затем рак яичника.

Также нет существенных морфологических различий, степени дифференцировки опухоли между BRCA1- и BRCA2-носителями ($p > 0,05$, для всех сравнений) [Mavaddat N. et al., 2012].

Распространённый стереотип о том, что лишь карциномы серозного типа следует направлять на молекулярное тестирование, приводит к тому, что в других поверхностных эпителиальных новообразованиях яичника оценка статуса BRCA1/2 не выполняется.

В отличие от спорадических опухолей яичника метастазы BRCA1/2-ассоциированных карцином растут «широким фронтом» (pushing pattern – граница между опухолью и окружающими тканями округлая линейная и/или гладкая) либо имеют микропапиллярную архитектуру (скопления опухолевых клеток без сосудистого стержня, окруженные зонами сдавления).

Микропапиллярный тип ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания (часты рецидивы и метастазы) [Reyes M. et al., 2014; Hussein Y. et al., 2016].

Микроокружение BRCA1/2-ассоциированных опухолей также имеет определённые отличия.

В BRCA2-ассоциированных серозных карциномах высокой степени злокачественности преобладает стромальный компонент по

сравнению с контрольной группой, однако соотношение опухолевых клеток и стромы $< 70\%$ или $\geq 70\%$ не оказывает влияние на общую выживаемость [Morse C. et al., 2016].

Некоторые авторы предлагают оригинальный алгоритм выявления BRCA1/2-ассоциированных опухолей, включающий анализ морфологии, некрозов, митотического индекса (чувствительность 1,0, специфичность 0,57).

Установлено, что в BRCA1/2-ассоциированных серозных карциномах чаще встречается солидный, псевдоэндометриоидный, переходноклеточно-подобный тип роста, высокий митотический индекс, большое количество внутриопухолевых лимфоцитов, комедонекрозы.

В BRCA2-ассоциированных карциномах реже встречаются некрозы и внутриопухолевые лимфоциты.

Большое количество учитываемых факторов и невысокая специфичность не позволяют широко использовать данную методику [Soslow R. et al., 2012].

3. Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает восьмое место по частоте в структуре онкологической заболеваемости и выходит на пятое место в структуре смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации [Ferlay J. et al., 2010].

Исследования о вкладе BRCA1 в общую заболеваемость РПЖ многочисленны; частота мутаций в случайных выборках больных колеблется в диапазоне 0-1 % [Lal G. et al., 2000; Lawniczak M. et al., 2008; Ferrone C. et al., 2009].

В то же время S. Holter et al. (2015) оценили частоту встречаемости наследственных мутаций BRCA1/2 у больных раком поджелудочной железы, которая составила 4,6 % (14 из 306 больных).

При этом BRCA1 мутация выявлена в 1 % случаев (3 из 306 больных), BRCA2 в 3,6 % случаев (11 из 306 больных).

Во всех случаях гистологическим типом опухоли явилась дуктальная аденокарцинома [Holter S. et al., 2015].

Некоторые исследования конкретных этнических групп (еврей-ашкенази) показали, что мутации BRCA1 185delAG, BRCA1 5382insC, и BRCA2 6174delT выявлены в дуктальной аденокарциноме, реже в интрадуктальной папиллярной муцинозной опухоли, нейроэндокринной опухоли.

Встречаемость BRCA1/2 мутаций в группе больных дуктальной аденокарциномой достигает 21,6 %, интрадуктальной папиллярной муцинозной опухолью 28,6 % [Lucas A. et al., 2013].

4. Рак желудка

Частота мутаций BRCA1 может достигать 3,6 % среди больных раком желудка.

В некоторых случаях опухоль желудка развивается после опухоли молочной железы.

При этом во всех наблюдениях была диагностирована аденокарцинома, а степень дифференцировки опухоли варьировала от низкой до высокой [Moiseyenko V. M. et al., 2013].

5. Рак предстательной железы

По-видимому, лишь небольшая часть случаев рака предстательной железы обусловлена мутациями генов BRCA1/2.

Как правило, у этих больных в семейном анамнезе есть BRCA1/2-ассоциированный рак молочной железы.

Многочисленные исследования демонстрируют отсутствие принципиальных морфологических и иммуногистохимических особенностей BRCA1/2-ассоциированных карцином предстательной железы.

Во всех случаях мутации (3 % от общего числа образцов) выявлены в ацинарных аденокарциномах.

BRCA2 мутации встречаются чаще, чем BRCA1. В большинстве BRCA2-ассоциированных карцином степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по Глисону) была ≥ 7 .

Другие авторы отмечают, что сумма баллов по Глисону в BRCA1/2-ассоциированных карциномах была ≥ 8 .

Известно, что доброкачественные и предопухолевые изменения (атрофия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, базальноклеточная гиперплазия, атипичная аденоматозная гиперплазия, атипичная мелкоацинарная пролиферация), простатическая интраэпителиальная неоплазия, неблагоприятные особенности морфологического строения (перинеуральная и лимфоваскулярная инвазия, экстрапростатическое распространение, нейроэндокринные черты строения, вовлечение семенных пузырьков) существенно не различаются между BRCA-ассоциированными опухолями и контрольной группой.

A. Mitra et al. (2010) изучили уровень клеточной пролиферации (иммуногистохимическая экспрессия Ki-67) и продемонстрировали повышение Ki-67 (> 3,5 %), которое наблюдалось в 71 % BRCA1/2-ассоциированных опухолей и 67 % опухолей контрольной группы [Thompson K. et al., 2005; Gallagher D. et al., 2010; Giusti R. et al., 2003; Castro E. et al., 2013].

6. Первично-множественные опухоли

Известно, что у носителей мутаций BRCA1/2 чаще развиваются метакхронные опухоли по сравнению с общей популяцией.

В среднем, у 16 % больных BRCA1/2-ассоциированным раком молочной железы через 5 лет после выявления первой опухоли развивается контралатеральная метакхронная неоплазия.

В большинстве случаев (более 90 %) у носителей BRCA1 с первой ER-негативной опухолью вторая опухоль также не экспрессирует эст-

рогеновый рецептор, в то время как у 70 % пациентов с ER-положительной первой карциномой вторая опухоль молочной железы ER-негативна.

У BRCA2-носителей данная закономерность выражена значительно слабее [Mavaddat N. et al., 2012].

Несколько реже у больных с BRCA1/2-ассоциированным раком молочной железы развивается метакронный рак яичников, значительно реже рак желудка или поджелудочной железы [Haffty B. et al., 2009; Noh J. et al., 2012].

Описано развитие 3 и более первично-множественных метакронных опухолей у носителей BRCA [Ricci S. et al., 2012; Waisbren J. et al., 2015].

7. Другие локализации

Описаны случаи мутаций BRCA1/2 у больных с плоскоклеточным раком гортани [Jaworowska E. et al., 2009], опухолями слюнных желёз [Shen T. et al., 2014].

Заключение

Таким образом, BRCA1/2-ассоциированные опухоли имеют определённые морфологические особенности, которые в ряде случаев позволяют рекомендовать пациентам проведение молекулярно-генетического исследования мутаций BRCA1/2.

Контрольные вопросы

1. Нозологическая единица. Определение.
2. Международная статистическая классификация болезней.
3. Патологический процесс. Определение.
4. Этиология – причины возникновения болезни.
5. Патогенез – механизмы развития болезни.
6. Морфогенез – морфологические основы механизмов развития болезни.
7. Патоморфоз – изменчивость болезни. Патоморфогенез.
8. Общее учение о патоморфозе. Классификация патоморфоза.
9. Понятие о естественном индуцированном патоморфозе.
10. Терапевтический патоморфоз.
11. Международная классификация болезней в онкологии МКБ-О.
12. Международная гистологическая классификация опухолей.
13. Классификация стадий анатомического распространения злокачественных опухолей – система TNM.
14. Принципы гистогенетической классификации и номенклатура опухолей.
15. Гистогенез (цитогенез) и дифференцировка опухоли.
16. Значение биопсии в онкологии. Основные свойства опухоли.
17. Особенности строения, паренхима и строма опухоли.
18. Виды роста опухоли: экспансивный, инфильтрирующий и аппозиционный; экзофитный и эндофитный.
19. Доброкачественные и злокачественные опухоли: разновидности, сравнительная характеристика.
20. Предопухолевые состояния, дисплазии, рак *in situ*.
21. Критерии злокачественности, понятие об опухолевой прогрессии.
22. Методы морфологической диагностики опухолей, понятие об опухолевых маркерах.
23. Строение опухолей. Важнейшие клинико-патологические проявления опухолевого роста. Характеристика опухолевого процесса.
24. Местное воздействие опухоли. Нарушение гомеостаза организма.
25. Вторичные изменения в опухоли.
26. Метастазы и системные неметастатические воздействия.

27. Раковая кахексия, паранеопластические синдромы.
28. Факторы риска опухолевого роста. Старение человека. Влияние географических зон, факторов окружающей среды.
29. Наследственность: наследственные опухолевые синдромы, семейные формы неоплазии, синдромы нарушенной репарации ДНК.
30. Предопухолевые (предраковые) состояния и изменения, их сущность, морфология.
31. Молекулярные основы канцерогенеза. Этиология и патогенез опухолей.
32. Клеточные онкогены, белковые продукты онкогенов.
33. Протоонкогены: номенклатура, характеристика, определение в опухолях человека.
34. Роль в онкогенезе факторов роста, рецепторов факторов роста, ядерных регуляторных белков, белков, участвующих в трансдукции сигналов.
35. Механизмы активации онкогенов.
36. Очковые мутации.
37. Транслокации хромосом.
38. Амплификация генов.
39. Опухолевые гены – супрессоры.
40. Гены – регуляторы апоптоза.
41. Молекулярные основы многоступенчатого канцерогенеза.
42. Стадии канцерогенеза.
43. Изменения кариотипа в опухолях (транслокации, делеции, амплификации генов, укорочение теломер, изменение ploидности ДНК).
44. Биология опухолевого роста.
45. Морфогенез опухолей.
46. Кинетика роста опухолевых клеток.
47. Опухолевый ангиогенез.
48. Прогрессия и гетерогенность опухолей.
49. Особенности клеточной популяции в опухолевом фокусе.
50. Механизмы инвазивного роста.
51. Метастазирование: виды, закономерности, механизмы.
52. Метастатический каскад.
53. Канцерогенные агенты и их взаимодействие с клетками.
54. Химический канцерогенез.

55. Важнейшие группы химических канцерогенов.
56. Радиационный канцерогенез.
57. Вирусный канцерогенез. Этапы, механизмы.
58. Противоопухолевый иммунитет.
59. Антигены опухолей. Иммунный надзор.
60. Противоопухолевые эффекторные механизмы (клеточные и гуморальные).
61. Иммунотерапия и генная терапия опухолей.
62. Терапевтический патоморфоз опухолей.
63. Новообразования женских половых органов.
64. Доброкачественные и злокачественные опухоли женских половых органов: разновидности, сравнительная характеристика.
65. Новообразования молочных желез.
66. Доброкачественные и злокачественные опухоли молочной железы: разновидности, сравнительная характеристика.
67. Иммуногистохимическая характеристика опухолей молочной железы.
68. Новообразования поджелудочной железы.
69. Доброкачественные и злокачественные опухоли поджелудочной железы: разновидности, сравнительная характеристика.
70. Иммуногистохимическая характеристика опухолей поджелудочной железы.
71. Новообразования предстательной железы.
72. Доброкачественные и злокачественные опухоли предстательной железы: разновидности, сравнительная характеристика.
73. Иммуногистохимическая характеристика опухолей предстательной железы.
74. Новообразования желудка.
75. Доброкачественные и злокачественные опухоли желудка: разновидности, сравнительная характеристика.
76. Иммуногистохимическая характеристика опухолей желудка.
77. Новообразования гортани.
78. Доброкачественные и злокачественные опухоли гортани: разновидности, сравнительная характеристика.
79. Иммуногистохимическая характеристика опухолей гортани.
80. Новообразования слюнных желёз.
81. Доброкачественные и злокачественные опухоли слюнных же-

лѐз: разновидности, сравнительная характеристика.

82. Иммуногистохимическая характеристика опухолей слюнных желѐз.

83. Значение патологической анатомии в изучении болезней, их прижизненной и посмертной диагностике.

84. Методологические основы патологической анатомии.

85. Морфологические эквиваленты функциональных нарушений.

86. Методы клинико-морфологических исследований.

87. Экспериментальное воспроизведение болезней.

88. Уровни изучения структурных основ болезни: организменный, системный, органнй, тканевый и клеточный, субклеточный, молекулярный.

89. Значение клинико-анатомических сопоставлений в улучшении лечебно-диагностической работы.

90. Правовые вопросы в деятельности врача-специалиста патологоанатома.

91. Стандарты системы добровольной сертификации процессов выполнения патоморфологических (патологоанатомических) исследований и патологоанатомических услуг в здравоохранении.

92. Прогностические факторы злокачественных опухолей.

93. Морфологические особенности BRCA-мутированных карцином молочной железы.

94. Вид стадирования, используемый для выбора последующего лечения и оценки эффективности предшествующего лечения.

95. Тип метаболизма, наиболее характерный для опухолевой клетки.

96. Гены, участвующие в регуляции клеточного цикла.

97. Гистологические подтипы карцином поджелудочной железы.

98. Иммунофенотип аденокарциномы легкого.

99. Современная классификация нейроэндокринных опухолей.

100. Морфологическая характеристика микропапиллярной пограничной серозной карциномы.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. У человека число хромосом в диплоидном наборе

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	48	
б	46	+
в	23	
г	56	

2. ДНК в человеческой клетке содержится в следующих органеллах

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	аппарат Гольджи	
б	ядро	+
в	цитоплазматический ретикулум	
г	митохондрии	+

3. Наследственная отягощенность человеческой популяции включает в себя

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	накопленные в процессе эволюции патологические мутации	+
б	вновь возникающие мутации в соматических клетках	
в	вновь возникающие мутации в половых клетках	

4. Нонсенс-мутациями называются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мутации, приводящие к замене одной аминокислоты на другую	
б	мутации со сдвигом рамки считывания	+
в	мутации, приводящие к возникновению стоп-кодона	
г	мутации, затрагивающие сайт сплайсинга	+

5. Полиплоидия

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	изменение числа хромосом, кратное гаплоидному набору	
б	изменение числа отдельных хромосом	
в	обычно несовместима с жизнью	+
г	относится к геномным мутациям	

6. К нарушениям структуры хромосом относят

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	анеуплоидию	+
б	полиплоидию	+
в	делеции	+
г	транслокации	

7. Большинство наследственных нарушений метаболизма обусловлено

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	доминантными генами	
б	рецессивными генами	
в	цитоплазматической наследственностью	+
г	хромосомными трисомиями	+

8. Причины возникновения наследственных дефектов обмена

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	изменение числа хромосом	+
б	мутации генов	
в	сбалансированные транслокации	

9. «Эффект основателя»

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	имеет значение для ДНК-диагностики	+
б	характерен для некоторых популяций	+
в	связан с социальной или географической изоляцией	+

10. Мутации – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	изменение последовательности нуклеотидов внутри гена (генов)	+
б	изменение числа хромосом	+
в	изменение структуры хромосомы (хромосом)	+

11. Мутации могут возникать вследствие действия следующих факторов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ионизирующее излучение	+
б	механическое воздействие	
в	химические вещества	+
г	вирусы	+

12. Нуклеотидные замены

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	могут приводить к нонсенс-мутациям	+
б	могут затрагивать процесс сплайсинга	+
в	могут изменять свойства кодируемого белка	+
г	всегда патогенны	

13. Сдвиг рамки считывания возникает при

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	миссенс-мутациях	
б	микроделециях, кратным трем нуклеотидам	
в	микроделециях, не кратных трем нуклеотидам	+
г	нонсенс-мутациях	

14. Динамические мутации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мутации, которые возникают с высокой частотой	
б	связаны с увеличением числа нуклеотидных повторов	+

в	являются причиной болезней экспансии	+
г	не имеют медицинского значения	

15. Спорадический случай наследственной болезни – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пациент с наследственной болезнью, впервые обратившийся за медицинской помощью	
б	первый случай аутосомно-доминантной или хромосомной болезни в родословной	
в	единственный случай данной наследственной болезни в родословной	+
г	пациент с наследственной болезнью, имеющий здоровых родителей	

16. Все перечисленные ферменты участвуют в процессе репарации ультрафиолетовых повреждений ДНК, за исключением

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ДНК-полимеразы	
б	эндонуклеазы	
в	экзонуклеазы	
г	полинуклеотидлигазы	
д	лактатдегидрогеназы	+

17. Наследственные опухоли характеризуются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ранним возрастом возникновения	+
б	сопутствующей сердечно-сосудистой патологией	
в	наличием профессиональных вредностей	
г	тенденцией к билатеральному поражению в случае парных органов	+

18. Начальной стадией в морфогенезе рака является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рак на месте	
б	инвазивный рак	
в	дисплазия	
г	гиперплазия	+

19. Автор вирусогенетической теории этиологии опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	Вирхов	
б	Конгейм	
в	Зильбер	+
г	Петров	

20. Автор мультицентрической теории морфогенеза опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	Конгейм	
б	Лангганс	
в	Виллис	+
г	Зильбер	

21. Малигнизация характеризуется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	переходом одной ткани в другую	
б	повторным возникновением опухоли после ее удаления	
в	озлокачествлением доброкачественной опухоли	+

22. Карцинома – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	саркома	
б	вариант лимфомы	
в	вариант лейкоза	
г	рак	+
д	рак на месте	

23. Аденокарцинома – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	опухоль из мышечной ткани	
б	опухоль из железистого эпителия	+
в	опухоль с неясным гистогенезом	

г	опухоль из переходного эпителия	
д	опухоль из хрящевой ткани	

24. Дисплазия – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	появление инвазивного роста опухоли	
б	сосочковая форма роста	
в	появление некроза в опухолевом узле	
г	стадия морфогенеза опухолевого узла	+
д	вариант опухолевой метаплазии	

25. Для сарком характерно

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	образование пластов опухолевых клеток	
б	возникновение, большей частью, в пожилом и старческом возрасте	
в	гематогенное метастазирование	+
г	возникновение из эпителиальной ткани	
д	рост узлом	

26. Для папилломы характерны

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	папилломатоз	+
б	акантоз	+
в	атероматоз	
г	гиперкератоз	+

27. Анаплазия в опухолевой ткани проявляется в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	развитии плоскоклеточных структур	
б	возникновении рака в рудиментах	
в	крайней степени атипии и полиморфизма	+
г	спонтанном исчезновении опухоли	
д	преобладающем росте стромы и сосудов	

28. При скирре в опухолевом узле происходит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	избыточное развитие железистых структур	
б	исчезновение раковых жемчужин	
в	преобладающее развитие соединительной ткани	+
г	ожирение раковых желез	

29. Н.Н. Петров – автор какой теории этиологии опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	механического раздражения	
б	полиэтиологической	+
в	вирусогенетической	
г	дизонтогенетической	

30. Наиболее частая локализация рака

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	головной мозг	
б	бронх	+
в	желудок	
г	кишечник	
д	молочная железа	

31. Бластомы классифицируются по

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	размеру клеток	
б	форме клеток	+
в	степени дифференцировки	
г	происхождению	

32. Наиболее частая локализация рака

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	головной мозг	
б	бронх	+
в	желудок	

г	кишечник	
д	молочная железа	

33. Основные клинико-морфологические варианты рака бронхов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	экзофитный рак	
б	эндофитный рак	
в	аденокарцинома	
г	периферический рак	+
д	центральный рак	+

34. Морфологическая характеристика центрального рака легкого

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гематогенные метастазы	
б	гистологическое строение плоскоклеточного рака	+
в	лимфогенные метастазы	+
г	гистологическое строение железистого рака	
д	поражение крупных бронхов	+

35. Наиболее частый гистологический вариант центрального рака легких

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	железистый	
б	плоскоклеточный	+
в	аденокистозный	
г	овсяноклеточный	

36. Некроз ядра клетки начинается с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кариорексиса	
б	краевого гиперхроматоза	+
в	кариолизиса	
г	кариопикноза	

37. Некроз клетки начинается с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	некробиоза	
б	цитоллиза	
в	плазмолитикноза	+

38. Патоморфоз – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	морфологические проявления патологических процессов	
б	механизмы развития патологических процессов	
в	изменение клинко-морфологической картины болезней	+
г	динамика морфологических изменений болезни	

39. Наиболее характерные морфологические признаки апоптоза

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кариопикноз и коагуляционный некроз цитоплазмы	
б	конденсация хроматина с секвестрацией фрагментов цитоплазмы	+
в	центральный хроматолиз, кариолизис и цитолитизис	
г	кариорексис и плазморексис	

40. Для выявления РНК используется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	реакция Перлса	
б	реакция Косса	
в	реакция Браше	+
г	реакция с толудиновым синим	

41. Выберите три положения, верных в отношении онкогенов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не входят в геном нормальной клетки	
б	кодируют онкопротеины	+

в	опухолеспецифическими антигенами являются изоантигены трансплантационного типа	
г	активация онкогенов происходит только при раз- витии опухоли	
д	в обычных условиях онкогены находятся в неак- тивном состоянии	+

42. Укажите морфологические признаки низкодифференцированной аденокарциномы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	мелкие железистоподобные структуры	+
б	железы различной формы и величины	
в	выраженные признаки клеточного атипизма	+
г	незначительные признаки клеточного атипизма	

43. Выберите три признака клеточного атипизма

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	кровоизлияния	
б	нарушение соотношения паренхимы и стромы	
в	гиперхромия ядер	+
г	появление крупных ядрышек	+
д	патологические митозы	+

44. Выберите три эффекта фактора некроза опухолей α (ФНО α) в организме-опухоленосителе

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	кахексия больного	+
б	ослабление цитотоксичности естественных кил- леров (NK-клеток)	
в	активация цитотоксичности макрофагов	+
г	индукция терминальной дифференцировки опу- холевых клеток	+
д	усиление активности липопротеинлипазы тканей	

45. Какая структура клетки является мишенью для химических канцерогенов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	цитоплазматическая мембрана	
б	митохондрии	
в	саркоплазматический ретикулум	
г	молекулы внутриклеточного матрикса	
д	ядерная ДНК	+

46. Какие три из перечисленных новообразований яичников разви-ваются из поверхностного (целомического) эпителия

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	муцинозная цистаденома	+
б	эндометриоидная карцинома	+
в	дисгерминома	
г	гранулёзоклеточная опухоль	
д	серозная цистаденокарцинома	+

47. В классификации TNM N обозначает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	протяжённость местной инвазии в зоне основного опухолевого узла	
б	вовлечение в метастатический процесс регионар-ных лимфатических узлов	+
в	наличие дистантных гематогенных метастазов	

48. Выберите два признака высокодифференцированной аденокар-циномы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	стратификация (многорядность) железистого эпи-телиа	+
б	железы различной формы и величины	+
в	расширение и переполнение слизью железистых структур с образованием «озёр слизи»	
г	экстрацеллюлярное ороговение с формированием «раковых жемчужин»	

д	высокий уровень клеточного атипизма и полиморфизма эпителиоцитов	
---	--	--

49. Вирус папилломы человека вызывает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	
б	гепатоцеллюлярный рак	
в	назофарингеальная карцинома	
г	рак шейки матки	+

50. Укажите признаки скирра

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	преобладание стромы над паренхимой	+
б	мягкая консистенция	
в	синоним – мозговидный рак	
г	плотная консистенция	+
д	синоним – фиброзный рак	+

51. Выберите органоспецифическую опухоль из эпителия

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	папиллома гортани	
б	аденома толстой кишки	
в	аденокарцинома желудка	
г	плоскоклеточный рак кожи с ороговением	
д	светлоклеточный рак почки	+

52. Укажите гистологический тип аденомы, при котором эпителий кистозно растянутых желез образует многочисленные разрастания сосочкового вида

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	альвеолярная	
б	трабекулярная	
в	тубуло-ворсинчатая	
г	тубулярная	
д	папиллярная цистаденома	+

53. Укажите морфологические признаки высокодифференцированной аденокарциномы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мелкие железистоподобные структуры	
б	незначительные признаки клеточного атипизма	+
в	выраженные признаки клеточного атипизма	
г	железы различной формы и величины	+

54. Выберите три положения, верных в отношении перстневидноклеточного рака

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	является гистологическим вариантом плоскоклеточного рака	
б	часто встречается в коже	
в	является гистологическим вариантом аденокарциномы	+
г	представлен недифференцированными клетками, цитоплазма которых заполнена слизью, а ядро оттеснено к плазмолемме	+
д	наиболее характерен для желудка	+

55. Выберите три причины инвазии злокачественной опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	увеличение концентрации ионов Ca^{2+} на клеточной поверхности опухолевых клеток	
б	потеря контактной ингибиции	+
в	увеличение экспрессии интегриновых рецепторов к ламинину	+
г	усиление экспрессии адгезивных молекул из семейства CD44	
д	секреция опухолевыми клетками протеолитических ферментов и их активаторов	+

56. В каких двух органах из перечисленных может развиваться рак

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	желудок	+
б	бедренная кость	
в	поджелудочная железа	+
г	лимфатический узел	

д	селезёнка	
---	-----------	--

57. Выберите три основных принципа классификации опухолей из эпителия

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	степень дифференцировки	+
б	органный специфичность	+
в	гистогенетический	+
г	ультраструктурный	
д	иммунологический	

58. Выберите два признака тканевого атипизма

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушение соотношения паренхимы и стромы	+
б	увеличение количества митозов, патологические митозы	
в	изъязвление и кровотечение из опухоли	
г	увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения	
д	изменение величины и формы тканевых структур (или нарушение полярности роста)	+

59. Выберите два положения, верных в отношении аденомы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	аденомы могут обладать эндофитным ростом, при этом формируют аденоматозные полипы	
б	аденома с развитой стромой называется фиброаденомой	+
в	никогда не подвергается малигнизации	
г	доброкачественная опухоль из многослойного плоского или переходного эпителия	
д	доброкачественная опухоль из железистого эпителия	+

60. В классификации TNM M обозначает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вовлечение в метастатический процесс регионарных лимфатических узлов	
б	протяжённость местной инвазии в зоне основного опухолевого узла	
в	наличие дистантных гематогенных метастазов	+

61. В классификации TNM T обозначает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	вовлечение в метастатический процесс регионар-ных лимфатических узлов	
б	протяжённость местной инвазии в зоне основного опухолевого узла	+
в	наличие дистантных гематогенных метастазов	

62. Укажите признаки медуллярного рака

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	мягкая консистенция	+
б	синоним – мозговидный рак	+
в	преобладание паренхимы над стромой	+
г	преобладание стромы над паренхимой	
д	плотная консистенция	
е	синоним – фиброзный рак	

63. Укажите характерную триаду признаков папиллом, определяемых микроскопически

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	увеличение ядерно-цитоплазматического соотно-шения	
б	трубчатые структуры железистого эпителия	
в	избыточная функция эпителия ворсин	+
г	сосочковые разрастания покровного эпителия	+
д	экстрацеллюлярное ороговение с формированием «раковых жемчужин»	
е	погружной экспансивный рост эпителия в осно-вании опухоли	+

64. Выберите три положения, верных в отношении папилломы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	доброкачественная опухоль из железистого эпителия	
б	никогда не подвергается малигнизации	
в	может обладать эндофитным ростом, при этом называется инвертированной папилломой	
г	доброкачественная опухоль из многослойного	+

	плоского или переходного эпителия	
д	акантоз в папилломах кожи является проявлением тканевого атипизма	+
е	доброкачественная опухоль из железистого эпителия	+

65. Выберите три признака дисплазии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	обратимая пролиферация клеток с нарушением их дифференцировки	+
б	частичное нарушение гистотипа ткани	+
в	клеточный атипизм	+
г	полное нарушение гистотипа ткани	
д	переход одного вида ткани в другой в пределах одного зародышевого листка	

66. Выберите два гистологических признака коллоидного рака молочной железы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	крибровые структуры	
б	преобладание фиброзной стромы	
в	опухолевые клетки с вакуолизированной цитоплазмой	+
г	внутриклеточное ороговение	
д	«озёра слизи»	+

67. Признаком внутрипротокового папиллярного рака (гистологического варианта внутрипротокового рака молочной железы) является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	некроз опухолевых клеток, расположенных в просветах протоков	
б	многочисленные железистые полости в гиперплазированной выстилке расширенных протоков	
в	разрастание эпителия в просветах расширенных протоков в виде сосочков	+

68. Выберите три верных утверждения в отношении блюдцеобразного рака желудка

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	представлен выбухающим в просвет желудка узлом с валикообразно приподнятыми краями и западающим в центре дном	+
б	гистологически чаще представлен недифференцированным раком	
в	гистологически чаще представлен аденокарциномой	+
г	развивается в результате малигнизации хронической язвы	
л	представлен плоским образованием, напоминающим бляшку, слегка приподнятым над слизистой оболочкой желудка	
е	образуется в результате изъязвления грибовидного или полипозного рака	+

69. Укажите, какие заболевания и изменения эпителия желудка из перечисленных являются фоновыми для развития рака

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тонкокишечная метаплазия эпителия желудка	+
б	дисплазия эпителия желудка	
в	хронический атрофический гастрит	+
г	хеликобактерная инфекция	+
д	аденома желудка (аденоматозный полип)	+
е	толстокишечная метаплазия эпителия желудка	

70. Признаком криброзного рака (гистологического варианта внутрипротокового рака молочной железы) является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	разрастание эпителия в просветах расширенных протоков в виде сосочков	
б	многочисленные железистые полости в гиперплазированной выстилке расширенных протоков	+
в	некроз опухолевых клеток, расположенных в просветах протоков	
г	завершение мобилизации брыжейки	+
д	все ответы правильные	

71. Для каких формы рака желудка характерен эндофитный рост

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	первично-язвенный рак	
б	грибовидный (фунгозный) рак	
в	полипозный рак	
г	инфильтративно-язвенный рак	+
д	диффузный рак	+
е	блюдцеобразный рак (рак-язва)	

72. Выберите два гистологических признака медуллярного рака молочной железы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	«озёра слизи»	
б	выраженная лимфоцитарная инфильтрация стро-мы	+
в	крупные железистые полости	
г	преобладание опухолевых клеток	+
д	преобладание фиброзной стромы	

73. Выберите три верных утверждения в отношении комедокарцино-мы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	обладает высокой степенью клеточного атипизма	+
б	обладает низкой степенью клеточного атипизма	
в	характеризуется некрозом опухолевых клеток, расположенных в просветах протоков	+
г	характеризуется разрастанием эпителия в просвете расширенных протоков в виде сосочков	
д	является гистологической разновидностью инва-зивного протокового рака молочной железы	
е	является гистологической разновидностью внут-рипротокового рака молочной железы	+

74. Выберите три верных положения в отношении мезенхимальных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	все мезенхимальные опухоли многокомпонентные (содержат производные различных тканей)	
б	злокачественные мезенхимальные опухоли встречаются намного чаще рака	
в	на основе мезенхимальных опухолей экспертами ВОЗ создана группа мягкотканых опухолей	+
г	мезенхимальная опухоль может быть гетеротопической (состоять из ткани, нехарактерной для данного органа)	+
д	все мезенхимальные опухоли однокомпонентные (содержат производные одной ткани)	
е	источником мезенхимальных опухолей является полипотентная мезенхимальная клетка	+

75. Выберите три признака злокачественных мезенхимальных опухолей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	редко возникают из предшествующих доброкачественных опухолей	+
б	прогноз определяется размерами опухоли и глубиной локализации	+
в	в среднем обнаруживаются в более пожилом возрасте, чем рак	
г	являются органоспецифическими	
д	метастазируют преимущественно гематогенно	+

76. Согласно современным гипотезам ведущее место в генезе опухолей яичника отводится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушениям гормонального баланса в системе «гипофиз-яичник»	+
б	частым беременностям	
в	гормональной контрацепции	
г	внутриматочной контрацепции	

77. К гормонально активным опухолям относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гранулёстромальноклеточные опухоли	+

б	эндометриоидные опухоли	
в	муцинозные опухоли	
г	опухоль из клеток Сертоли и Лейдига	+

78. Эпителиальные опухоли яичника

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	встречаются с частотой, не превышающей 10 % от всех опухолей яичника	
б	преимущественно солидного строения	
в	всегда имеют четкий морфологический гистотип	
г	серозные карциномы составляют большинство	+

79. Симптомом злокачественной опухоли яичника (может быть)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	асцит	+
б	неподвижность опухоли	+
в	двусторонность поражения	+
г	бугристость поверхности	+

80. Типичный объем оперативного вмешательства при раке яичника связан с преимущественным метастазированием данной опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в подвздошные лимфоузлы	
б	в парааортальные лимфоузлы	
в	в сальник	+
г	в маточные трубы и матку	+
д	в параметральную клетчатку	

81. Вероятность развития опухолей яичника возрастает у женщин

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	страдающих бесплодием	+
б	длительно пользовавшихся контрацептивами	
в	получавших рентгенотерапию	+
г	оперированных по поводу рака желудка	+
д	длительно лечавшихся по поводу хронического аднексита	+

82. Эпителиальные опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	составляют большинство всех опухолей яичника	+
б	злокачественные - чаще серозные карциномы	+
в	преимущественно солидные	
г	всегда имеют четкий морфологический гистотип	
д	характеризуются гормональной активностью	

83. Метастатические опухоли яичника встречаются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	при раке желудка	+
б	при раке молочной железы	+
в	при раке прямой кишки	+
г	при раке кожи	
д	при лимфогранулематозе	

84. Герминогенные опухоли яичника

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гранулезоклеточная опухоль	
б	текома	
в	хориокарцинома	
г	тератома	+
д	фиброма	+

85. В классификации по системе TNM опухолей яичника индекс x (M_x,N_x) означает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие асцита	
б	наличие разрыва капсулы	
в	недостаточность сведений о наличии данных типов поражений	+
г	число опухолевых метастазов и пораженных лимфоузлов	
д	отсутствие данного типа поражений	

86. Для возникновения рака желудка имеет значение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бактериальная инфекция	+
б	вирусная инфекция	
в	все ответы правильные	

87. Генетические особенности организма играют роль в возникновении

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	диффузной формы рака желудка	+
б	интестинальной формы рака желудка	
в	любых форм рака желудка	
г	роли не играют	

88. Дисплазию эпителия слизистой желудка обнаруживают

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	при рентгеновском обследовании	
б	при ФГДС	
в	при цитологическом и гистологическом исследовании	+

89. Из перечисленных гистологических форм для рака желудка наиболее характерной является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мелкоклеточный рак	
б	аденокарцинома	+
в	плоскоклеточный рак	
г	карциноид	
д	все ответы правильные	

90. Наиболее часто рак желудка поражает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кардиальный отдел	
б	антральный отдел	+
в	тело желудка	
г	весь желудок	
д	большую кривизну желудка	

91. Кровопотеря при лапароскопических операциях

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сопоставима с кровопотерей при открытых операциях	
б	минимальна при условии выполнения лимфодиссекции в пределах бессосудистых эмбриональных слоев	+
в	зависит от объема удаляемой ткани	
г	все ответы неправильные	
д	все ответы правильные	

92. Типичной гистологической формой рака поджелудочной железы является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дуктальная аденокарцинома	+
б	плоскоклеточный рак	
в	карциноид	

93. Наиболее ранним специфическим синдромом у больных раком билиопанкреатодуоденальной зоны является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	боль в эпигастрии и спине	
б	потеря веса	
в	механическая желтуха	+
г	асцит	
д	частая рвота	

94. Наиболее часто встречающейся клинической формой рака молочной железы является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	маститоподобная	
б	панцирная	
в	рожеподобная	
г	рак Педжета	
д	узловая	+

95. Рак молочной железы развивается из

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лимфатических узлов	
б	кровеносных сосудов	
в	гладко или поперечно-полосатой мускулатуры	
г	железистого эпителия протоков	+
д	незрелой соединительной ткани	

96. Нарушение лимфообращения в коже при раке молочной железы приводит к

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	появлению цианоза кожи	
б	симптому «лимонной корки»	+
в	симптому «площадки»	
г	симптому умбиликации	
д	изъязвлению кожи над опухолью	

97. Онкологические результаты при выполнении стандартных объемов операций лапароскопически

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	улучшаются	
б	ухудшаются	
в	зависят от квалификации хирурга	+
г	сопоставимы с результатами открытой хирургии	+
д	все ответы правильные	

98. Определение рецепторов стероидных гормонов необходимо для проведения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лучевой терапии	
б	гормонотерапии	+
в	химиотерапии	
г	хирургического лечения	
д	комбинированного лечения	

99. Рак поджелудочной железы чаще поражает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	головку	+
б	тело	
в	хвост	

100. Для исключения малигнизации язвы желудка оптимальным ме-тодом является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	рентгенологический	
б	эндоскопический с биопсией	+
в	ультразвуковой	
г	исследование кала на скрытую кровь	

Список рекомендуемой литературы

1. Иванцов А. О., Клещев М. А. Воспроизводимость результатов патоморфологических исследований в клинике // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 78-81.

2. Иванцов А. О., Клещев М. А., Ивко О. В., Митюшкина Н. В., Ивлева А. Г., Кулигина Е. Ш., Имянитов Е. Н. Особенности подготовки опухолевого материала для молекулярно-генетического анализа // Вопросы онкологии. – 2016. – № 2. – С. 351-354.

3. Иванцов А. О., Мацко Д. Е. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 185-193.

4. Семиглазова Т. Ю., Клименко В. В., Филатова Л. В., Чубенко В. А., Криворотько П. В., Иванов В. Г., Туркевич Е. А., Иванцов А. О., Новиков С. Н., Семиглазов В. В., Донских Р. В., Моисеенко Ф. В., Бусько Е. А., Брянцева Ж. В., Осипов М. А., Гершанович М. Л., Имянитов Е. Н., Семиглазов В. Ф. Маркеры эффективности предоперационной таксансодержащей химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – № 3. – С. 363-367.

5. Armes J., Egan A., Southey M. et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and

without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83, № 11. – P. 2335-2345.

6. Atchley D., Albarracin C., Lopez A. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4282-4288.

7. Breast Cancer Linkage Consortium Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1505-1510.

8. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 14. – P. 1748-1757.

9. Crook T., Crossland S., Crompton M. et al. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350, № 9078. – P. 638-639.

10. Eisinger F., Stoppa-Lyonnet D., Longy M., et al. Germ line mutation at BRCA1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56. – P. 471-474.

11. Eisinger F., Jacquemier J., Charpin C., et al. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58, № 8. – P. 1588-1592.

12. Evans D., Laloo F., Howell S. et al. Low prevalence of HER2 positivity amongst BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and in primary BRCA screens // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 155, № 3. – P. 597-601.

13. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v. 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. – 2010.

14. Ferrone C., Levine D., Tang L. et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 433-438.

15. Foulkes W., Metcalfe K., Sun P. et al. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 2029-2034.

16. Gallagher D., Gaudet M., Pal P. et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 2115-2121.

17. Giusti R., Rutter J., Duray P. et al. A twofold increase in BRCA mutation related prostate cancer among Ashkenazi Israelis is not associated with distinctive histopathology // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40, № 10. – P. 787-792.

18. Gorodnova T. V., Sokolenko A. P., Ivantsov A. O., Iyevleva A. G., Suspitsin E. N., Aleksakhina S. N., Yanus G. A., Togo A. V., Maximov S. Y., Imyanitov E. N. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germline BRCA mutation // *Cancer Lett.* – 2015. – Vol. 369, № 2. – P. 363-367.

19. Jaworowska E., Tarnowska C., Lubiński J. et al. Clinical characteristics of laryngeal cancer in BRCA-1 mutation carriers // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 2703-2705.

20. Jóhannsson O., Idvall I., Anderson C. et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer // *Eur. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 33, № 3. – P. 362-371.

21. Haffty B., Choi D., Goyal S. et al. Breast cancer in young women (YBC): prevalence of BRCA1/2 mutations and risk of secondary malignancies across diverse racial groups // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20, № 10. – P. 1653-1659.

22. Hassanein M., Huiart L., Bourdon V. et al. Prediction of BRCA1 germ-line mutation status in patients with breast cancer using histoprognosis grade, MS110, Lys27H3, vimentin, and KI67 // *Pathobiology.* – 2013. – Vol. 80, № 5. – P. 219-227.

23. Heerma van Voss M., van der Groep P., Bart J. et al. Lymphovascular invasion in BRCA related breast cancer compared to sporadic controls // *BMC Cancer.* – 2010. – Vol 16. – P. 145.

24. Holter S., Borgida A., Dodd A. et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 28. – P. 3124-3129.

25. Hussein Y., Ducie J., Arnold A. et al. Invasion Patterns of Metastatic Extrauterine High-grade Serous Carcinoma With BRCA Germline Mutation and Correlation With Clinical Outcomes // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2016. – Vol. 40, № 3. – P. 404-409.

26. Konstantinopoulos P., Spentzos D., Karlan B. et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 22. – P. 3555-3561.

27. Kuligina E., Reiner A., Imyanitov E., Begg C. Evaluating cancer

epidemiologic risk factors using multiple primary malignancies // *Epidemiology*. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 366-372.

28. Lal G., Liu G., Schmocker B. et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 409–416.

29. Lakhani S., Jacquemier J., Sloane J. et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90, № 15. – P. 1138-1145.

30. Lakhani S., Van De Vijver M., Jacquemier J. et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2 // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2310-2318.

31. Lakhani S., Reis-Filho J., Fulford L. et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 5175-5180.

32. Lawniczak M., Gawin A., Białek A. et al. Is there any relationship between BRCA1 gene mutation and pancreatic cancer development? // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2008. – Vol. 118. – P. 645-649.

33. Lucas A., Shakya R., Lipsyc M. et al. High prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity in a series of resected pancreatic adenocarcinoma and other neoplastic lesions // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 3396-3403.

34. Mangia A., Tommasi S., Bruno M. et al. Histological features of extratumoral breast lesions as a predictive factor of familial breast cancer // *Oncol. Rep.* – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 1641-1645.

35. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I. et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 134-147.

36. Mitra A., Jameson C., Barbachano Y. et al. Elevated expression of Ki-67 identifies aggressive prostate cancers but does not distinguish BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *Oncol. Rep.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 299-305.

37. Mohanty S., Lai J., Gordon O. et al. BRCA-mutated Invasive Breast Carcinomas: Immunohistochemical Analysis of Insulin-like

Growth Factor II mRNA-binding Protein (IMP3), Cytokeratin 8/18, and Cytokeratin 14 // *Breast J.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 596-603.

38. Moiseyenko V. M., Dolmatov G. D., Moiseyenko F. V., Ivantsov A. O., Volkov N. M., Chubenko V. A., Abduloeva N. Kh., Bogdanov A. A., Sokolenko A. P., Imyanitov E. N. High efficacy of cisplatin neoadjuvant therapy in a prospective series of patients carrying BRCA1 germ-line mutation // *Med. Oncol.* – 2015. – Vol. 32, № 4. – P. 514.

39. Moiseyenko V. M., Volkov N. M., Suspistin E. N., Yanus G. A., Iyevleva A. G., Kuligina E. Sh., Togo A. V., Kornilov A. V., Ivantsov A. O., Imyanitov E. N. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Med. Oncol.* – 2013. – Vol. 30, № 2. – P. 545.

40. Morse C., Norquist B., Harrell M. et al. Neoplastic cellularity is associated with clinical and molecular features of high-grade serous ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 143, № 2. – P. 389-392.

41. Noh J., Choi D., Baek H. et al. Associations between BRCA Mutations in High-Risk Breast Cancer Patients and Familial Cancers Other than Breast or Ovary // *J. Breast Cancer.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 283-287.

42. Noori S., Gangi A., Nelson M. et al. Comparison of nodal metastasis between BRCA mutation carriers and non-BRCA mutation carriers with breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21, № 10. – P. 3324-3329.

43. Palacios J., Honrado E., Osorio A. et al. Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 90, № 5. – P. 14.

44. Pfeifer W., Sokolenko A. P., Potapova O. N., Bessonov A. A., Ivantsov A. O., Laptiev S. A., Zaitseva O. A., Yatsuk O. S., Matsko D. E., Semiglazova T. Y., Togo A. V., Imyanitov E. N. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK2 mutation carriers and non-carriers // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 148, № 3. – P. 675-683.

45. Peng L., Xu T., Long T., Zuo H. Association Between BRCA Status and P53 Status in Breast Cancer: A Meta-Analysis // *Med. Sci. Monit.* – 2016. – Vol. 22. – P. 1939-4195.

46. Pierce L., Phillips K., Griffith K., et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 121, № 2. – P. 389-398.

47. Plakhins G., Irmejs A., Gardovskis A. et al. Genotype-phenotype correlations among BRCA1 4153delA and 5382insC mutation carriers from Latvia // *BMC Med. Genet.* – 2011. – Vol. 12. – P. 147.

48. Reyes M., Arnold A., Kauff N. et al. Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with BRCA deficiency // *Mod. Pathol.* – 2014. – Vol. 27, № 10. – P. 1405-1411.

49. Ricci S., Shafer A., Nerenstone S. et al. A surveillance conundrum: a case of 4 distinct primary malignancies in a BRCA-1 mutation carrier // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 145-148.

50. Schlichtholz B., Bouchind'homme B., Pagés S. et al. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352, № 9128. – P. 622.

51. Shen T., Teknos T., Toland A. et al. Salivary gland cancer in BRCA-positive families: a retrospective review // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2014. – Vol. 140, № 12. – P. 1213-1217.

52. Singer C., Zabkova P., Rappaport C. et al. Presence of intratumoral stem cells in breast cancer patients with or without BRCA germline mutations // *Curr. Cancer Drug. Targets.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 44-50.

53. Sokolenko A. P., Bulanova D. R., Iyevleva A. G., Aleksakhina S. N., Preobrazhenskaya E. V., Ivantsov A. O., Kuligina E. Sh., Mitiushkina N. V., Suspitsin E. N., Yanus G. A., Zaitseva O. A., Yatsuk O. S., Togo A. V., Kota P., Dixon J. M., Larionov A. A., Kuznetsov S. G., Imyanitov E. N. High prevalence of GPRC5A germline mutations in BRCA1-mutant breast cancer patients // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 134, № 10. – P. 2352-2358.

54. Sokolenko A. P., Volkov N. M., Preobrazhenskaya E. V., Suspitsin E. N., Garifullina A. R., Ivantsov A. O., Togo A. V., Imyanitov E. N. Evidence for a pathogenic role of BRCA1 L1705P and W1837X germ-line mutations // *Mol. Biol. Rep.* – 2016. – Vol. 43, № 5. – P. 335-338.

55. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2003. – Vol. 100. – P. 8418-8423.

56. Southey M. C., Ramus S., Dowty J. et al. Morphological predictors of BRCA1 germline mutations in young women with breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104, № 6. – P. 903-909.

57. Soslow R., Han G., Park K. et al. Morphologic patterns associat-

ed with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma // *Mod. Pathol.* – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 625-636.

58. Suspitsin E., Sherina N., Ponomariova D. et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // *Hered Cancer Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 7, № 1. – P. 5.

59. Suspitsin E. N., Sokolenko A. P., Voskresenskiy D. A., Ivantsov A. O., Shelehova K. V., Klimashevskiy V. F., Matsko D. E., Semiglazov V. F., Imyanitov E. N. Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinoma (carcinosarcoma) of the breast in BRCA1 carrier // *Breast Cancer.* – 2009. – P. 137-140.

60. Suspitsin E. N., Yanus G. A., Sokolenko A. P., Yatsuk O. S., Zaitseva O. A., Bessonov A. A., Ivantsov A. O., Heinstejn V. A., Klimashevskiy V. F., Togo A. V., Imyanitov E. N. Development of breast tumors in CHEK2, NBN/NBS1 and BLM mutation carriers does not commonly involve somatic inactivation of the wild-type allele // *Med. Oncol.* – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 828.

61. Thompson K., Hernandez J., Canby-Hagino E. et al. Prognostic features in men who died of prostate cancer // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 553-556.

62. Tucker H., Charles Z., Robertson J., Adam J. NICE guidance on olaparib for maintenance treatment of patients with relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian cancer // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 277-278.

63. Vargas A., Da Silva L., Lakhani S. The contribution of breast cancer pathology to statistical models to predict mutation risk in BRCA carriers // *Fam Cancer.* – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 545-553.

64. Waisbren J., Uthe R., Siziopikou K., Kaklamani V. BRCA 1/2 gene mutation and gastrointestinal stromal tumours: a potential association // *BMJ Case Rep.* – 2015. – pii: bcr2014208830.

Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, Университетская наб., д. 19
Подписано в печать 07.04.17
Формат 60x90/16. Печ. л. 6,5.
Тираж 100 экз.