

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Онкопатология: начало новой эры

Цитоморфологическая и иммуноцитохимическая диагностика при метастатических поражениях головного мозга

Особенности морфологического исследования материала радикальной простатэктомии

Рецидивирующая фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности мягких тканей нижней конечности



ONCOPATHOLOGY

ТОМ 1

1

www.oncopathology.ru

2 0 1 8

ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения опухолей различной локализации, обобщение доступной информации в области онкопатологии, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области. В журнале обозреваются наиболее важные научные события, публикуются выводы и постановления национальных и международных конгрессов, результаты фундаментальных и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.



ОНКОПАТОЛОГИЯ

Е ж е к в а р т а л ь н ы й н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й р е ц е н з и р у е м ы й ж у р н а л

www.oncopathology.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Горбань Нина Андреевна, к.м.н., член правления Российского общества онкопатологов (РООП), ведущий специалист патологоанатомического отделения ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» (ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко) Минобороны России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., заведующий отделом фундаментальной патоморфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Петров Семен Венидигович, д.м.н., профессор, вице-президент РООП, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГИУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань, Россия)

Савостикова Марина Владимировна, к.м.н., вице-президент РООП, заведующая лабораторией клинической цитологии отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Святывода Елена Анатольевна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (Москва, Россия)

1
ТОМ 1
'18

О С Н О В А Н В 2 0 1 7 Г .

Учредитель:
Общероссийская общественная организация «Российское общество онкопатологов»
e-mail: info@oncopathology.ru
www.oncopathology.ru

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять главному редактору **Н.А. Горбань**
e-mail: regovanina@mail.ru

Редактор **А.В. Лукина**
Корректор **Н.А. Виленкина**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.А. Прокофьева**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
e-mail: base@abvpress.ru

Контакты для рекламодателей
+7 (916) 105-67-47,
e-mail: info@oncopathology.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкопатология» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2618-7019 (Print)

Онкопатология. 2018.
Том 1. № 1. 1–52.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 500 экз.

www.oncopathology.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Голуб Елена Викторовна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической патологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии») Минздрава России (Обнинск, Россия)

Гриневич Вячеслав Николаевич, к.м.н., президент РООП, руководитель отдела онкопатологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Демидова Ирина Анатольевна, к.м.н., вице-президент РООП, заведующая молекулярно-биологической лабораторией ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Забозлаев Федор Георгиевич, д.м.н., профессор, член правления РООП, заведующий кафедрой патологоанатомической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (ФМБА) России, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 83» ФМБА (Москва, Россия)

Калинин Дмитрий Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Ковригина Алла Михайловна, д.б.н., член правления РООП, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, профессор кафедры патологоанатомической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА» России (Москва, Россия)

Ковылина Марта Владимировна, к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ОКДЦ ПАО «Газпром», руководитель лаборатории уроморфологии кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Майновская Ольга Александровна, к.м.н., руководитель патоморфологической лаборатории ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Михайленко Дмитрий Сергеевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии с группой молекулярной генетики НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Михайлова Галина Федоровна, д.б.н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической патологии клинко-морфологического отдела МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Савёлов Никита Александрович, вице-президент РООП, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии и хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы», главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

Тертычный Александр Семенович, д.м.н., заведующий лабораторией кафедры патологической анатомии лечебного факультета им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федоров Дмитрий Николаевич, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением № 1 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия)

Щкаврова Татьяна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической патологии клинко-морфологического отдела МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Бадве Сунил, доктор медицины, член Королевского колледжа патологов, профессор кафедры патологии и лабораторной медицины Университета Индианы—Пердью Индианаполиса (Индианаполис, США)

Лопес-Белтран Антонио, доктор медицины, доктор философии, профессор кафедры патологической анатомии медицинского факультета университета Кордовы (Кордова, Испания), директор отдела патологической анатомии Клинического центра им. Шампальмауда (Лиссабон, Португалия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдалян Ашот Меружанович, д.м.н., заведующий отделением патологической анатомии КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (Барнаул, Россия)

Агеева Татьяна Августовна, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая лабораторией морфологической и молекулярно-генетической диагностики Регионального центра высоких медицинских технологий (Новосибирск, Россия)

Артемьева Анна Сергеевна, к.м.н., член правления РООП, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, заведующая патологоанатомическим отделением с прозектурой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Бобин Александр Николаевич, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (Москва, Россия)

Волкова Лариса Владимировна, д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (БФУ им. И. Канта), заведующая лабораторией иммуногистохимической и патологоанатомической диагностики Клинико-диагностического центра ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (Калининград, Россия)

Глатко Сергей Борисович, член правления РООП, заслуженный врач РФ, заведующий патологоанатомическим отделением БУЗОО «Клинический онкологический диспансер» (Омск, Россия)

Гуревич Лариса Евсеевна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Должиков Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, врач-патологоанатом отделения онкоморфологии ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро» (Белгород, Россия)

Ивченко Сергей Николаевич, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница» (Салехард, Россия)

Кирьянов Николай Александрович, д.м.н., заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (Ижевск, Россия)

Кудайбергенова Асель Галимовна, к.м.н., ученый секретарь РООП, старший научный сотрудник лаборатории клинической цитологии отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия), врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лоскутова Кюняй Саввична, к.м.н., главный внештатный патологоанатом Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), заведующая патологоанатомическим отделением ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный медицинский центр» (Якутск, Россия)

Мордовцева Вероника Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Россия)

Москвичев Евгений Васильевич, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением БУ Чувашской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (Чебоксары, Россия)

Понкина Ольга Николаевна, к.м.н., главный внештатный специалист по патологической анатомии Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» (Краснодар, Россия)

Семенова Анна Борисовна, к.м.н., заведующая лабораторно-диагностической службой ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск, Россия)

Стрельников Владимир Викторович, д.б.н., заведующий лабораторией эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., вице-президент РООП, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хадиева Елена Дмитриевна, к.м.н., главный внештатный патологоанатом Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, заведующая патологоанатомическим отделением БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница» (Ханты-Мансийск, Россия)

Хоржевский Владимир Алексеевич, к.м.н., заместитель главного врача по патологоанатомическим вопросам КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро» (Красноярск, Россия)

THE JOURNAL IS INTENDED FOR SPECIALISTS INVOLVED IN THE MORPHOLOGIC DIAGNOSIS OF ONCOLOGICAL DISEASES

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of tumors of various localization, a synthesis of available information in the field of oncopathology, publication and analysis of results of domestic research in this area.

The journal surveys the most important scientific events, publishes the conclusions and resolutions of major conferences and congresses, results of fundamental and clinical research and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.



ONCO PATHOLOGY

Quarterly peer-reviewed scientific and practical journal

www.oncopathology.ru

CHIEF EDITOR

Gorban' Nina Andreevna, MD, PhD, Board Member of the Russian Society of Oncopathology (RSOP), Leading Specialist in the Department of Anatomic Pathology at the N.N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Ministry Of Defense of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITORS

Abrosimov Aleksandr Yu., MD, PhD, Head of the Department of Fundamental Pathomorphology at the National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Petrov Semen V., MD, PhD, Professor, Vice-President of the RSOP, Winner of the Russian Government Award in Science and Technology, Head of the Laboratory of Immunohistochemical Diagnostics at the Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Savostikova Marina V., MD, PhD, Vice-President of the RSOP, Head of the Laboratory of Clinical Cytology, Department of Anatomic Pathology of Human Tumors, Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor in the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Svyatovoda Elena A., Pathologist in the Department of Anatomic Pathology at the N.N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Ministry Of Defense of Russia (Moscow, Russia)

1
vol. 1
'18

FOUNDED IN 2017

Founder

All-russian public organization
"Russian Society
of Oncopathologists"
e-mail: info@oncopathology.ru
www.oncopathology.ru

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19,
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to
chief editor **N.A. Gorban'**
e-mail: perovanina@mail.ru

Editor **A.V. Lukina**
Proofreader **N.A. Vilenkina**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.A. Prokofieva**

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
e-mail: base@abvpress.ru

Contacts for advertisers
+7 (916) 105-67-47,
e-mail: info@oncopathology.ru

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkopatologiya".

The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.

ISSN 2618-7019 (Print)

Onkopatologiya. 2018. Volume 1.
No 1. 1–52.

© PH "ABV-Press", 2018

Printed
at the Mediacolor LLC.

500 copies

www.oncopathology.ru

EDITORIAL BOARD

Golub Elena V., PhD, *Leading Researcher in the Laboratory of Molecular Genetic Pathology at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)*

Grinevich Vyacheslav N., MD, PhD, *President of the RSOP, Head of the Department of Oncopathology at the P.A. Hertzgen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Demidova Irina A., MD, PhD, *Vice-President of the RSOP, Head of the Laboratory of Molecular Biology at the Moscow City Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)*

Zabozaev Fedor G., MD, PhD, *Professor, Board Member of the RSOP, Head of the Department of Anatomic Pathology, Cytology, and Molecular Pathology at the Institute of Postgraduate Education, Federal Medical and Biological Agency, Head of the Division of Anatomic Pathology at the City Clinical Hospital No. 83 (Moscow, Russia)*

Kalinin Dmitriy V., MD, PhD, *Head of the Division of Anatomic Pathology at the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Karyakin Oleg B., MD, PhD, *Head of the Division of Radiotherapy and Surgery for Urologic Diseases with a Group of Brachytherapy for Prostate Cancer at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)*

Kovrigina Alla M., MD, PhD, *Board Member of the RSOP, Head of the Division of Anatomic Pathology at the National Medical Research Center for Hematology, Professor in the Department of Anatomic Pathology, Cytology, and Molecular Pathology at the Institute of Postgraduate Education, Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)*

Kovylina Marta V., MD, PhD, *Head of the Division of Anatomic Pathology at the Clinical Diagnostic Center of the Public Joint Stock Company “Gazprom”, Head of the Laboratory of Urologic Morphology, Department of Urology at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Maynovskaya Ol'ga A., MD, PhD, *Head of the Laboratory of Pathomorphology at the A.N. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Mikhaylenko Dmitriy S., MD, PhD, *Leading Researcher in the Department of Anatomic Pathology with a Group of Molecular Genetics at the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Mikhaylova Galina F., PhD, *Head of the Laboratory of Molecular Genetic Pathology, Department of Clinical Morphology at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)*

Savelov Nikita A., *Vice-President of the RSOP, Head of the Division of Anatomic Pathology at the Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)*

Ter-Ovanesov Mikhail D., MD, PhD, *Professor, Deputy Chief Physician for Oncology and Surgery in the City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department, Principal Researcher in the Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor in the Department of Oncology and Hematology at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Tertychnyy Aleksandr S., MD, PhD, *Head of the Laboratory in the Department of Anatomic Pathology, A.I. Strukov Medical Faculty at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Fedorov Dmitriy N., MD, PhD, *Head of the Division of Anatomic Pathology at the B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery (Moscow, Russia)*

Shkavrova Tatyana G., PhD, *Senior Researcher in the Laboratory of Molecular Genetic Pathology, Department of Clinical Morphology at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)*

FOREIGN EDITORS

Badve Sunil S., MD (Path), FRCPath, *Professor of Pathology and Laboratory Medicine Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University–Purdue University Indianapolis (Indianapolis, USA)*

Lopez-Beltran Antonio, MD, PhD, *Full-Professor of Anatomic Pathology, Cordoba University Medical School (Cordoba, Spain), Director of Anatomic Pathology Champalimaud Clinical Center (Lisbon, Portugal)*

EDITORIAL COUNCIL

Avdalyan Ashot M., MD, PhD, Head of the Division of Anatomic Pathology at the Altay Regional Clinical Oncology Dispensary (Barnaul, Russia)
Ageeva Tatyana A., MD, PhD, Professor in the Department of Anatomic Pathology at the Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Laboratory of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics at the Regional Center of High Medical Technologies (Novosibirsk, Russia)

Artemyeva Anna S., MD, PhD, Board Member of the RSOP, Head of the Research Laboratory of Tumor Morphology, Head of the Division of Anatomic Pathology at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Bobin Aleksandr N., MD, PhD, Head of the Division of Anatomic Pathology at the N.N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Ministry Of Defense of Russia (Moscow, Russia)

Volkova Larisa V., MD, PhD, Professor in the Department of Fundamental Medicine at the Immanuel Kant Baltic Federal University, Head of the Laboratory of Immunohistochemical and Pathological Diagnostics at the Clinical and Diagnostic Center of the Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

Glatko Sergey B., Board Member of the RSOP, Honored Physician of Russia, Head of the Division of Anatomic Pathology at the Omsk Clinical Oncology Dispensary (Omsk, Russia)

Gurevich Larisa E., PhD, Professor, Principal Researcher in the Division of Anatomic Pathology at the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia)

Dolzhikov Aleksandr A., MD, PhD, Professor, Pathologist in the Division of Oncomorphology at the Belgorod Bureau of Pathology (Belgorod, Russia)

Ivchenko Sergey N., MD, PhD, Head of the Division of Anatomic Pathology at the Salekhard Clinical Hospital (Salekhard, Russia)

Kiryanov Nikolay A., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Izhevsk, Russia)

Kudaybergenova Asel' G., MD, PhD, Academic Secretary of the RSOP, Senior Researcher in the Laboratory of Clinical Cytology, Department of Anatomic Pathology of Human Tumors, Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia), Pathologist in the Division of Anatomic Pathology at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Loskutova Kyunnyay S., MD, PhD, Head of Anatomic Pathology Counseling in the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), Head of the Division of Anatomic Pathology at the Republican Hospital No. 1 – National Medical Center (Yakutsk, Russia)

Mordovtseva Veronika V., MD, PhD, Professor in the Department of Skin and Venereal Diseases with a Course of Cosmetology at the Moscow State University of Food Production (Moscow, Russia)

Moskvichev Evgeniy V., MD, PhD, Head of the Division of Anatomic Pathology at the Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of Chuvashia (Cheboksary, Russia)

Ponkina Ol'ga N., MD, PhD, Head of Anatomic Pathology Counseling in the Ministry of Health of Krasnodar Region, Head of the Division of Anatomic Pathology at the S.V. Ochapovskiy Research Institute, Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Semenova Anna B., MD, PhD, Head of Laboratory Diagnostic Service at the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia)

Strel'nikov Vladimir V., PhD, Head of the Laboratory of Epigenetics at the Research Center for Medical Genetics, Professor in the Department of Molecular and Cellular Genetics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Talalaev Aleksandr G., MD, PhD, Vice-President of the RSOP, Professor, Head of the Department of Anatomic Pathology, Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Khadijeva Elena D., MD, PhD, Head of Anatomic Pathology Counseling in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra Healthcare Department, Head of the Division of Anatomic Pathology at the Khanty-Mansiysk Clinical Hospital (Khanty-Mansiysk, Russia)

Khorzhevskiy Vladimir A., MD, PhD, Deputy Chief Physician for Anatomic Pathology at the Krasnoyarsk Regional Bureau of Pathology (Krasnoyarsk, Россия)

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

S.S. Badve, Y. Gökmen-Polar

Онкопатология: начало новой эры 12

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

V.V. Мордовцева, Ю.Ю. Сергеев, Н.А. Горбань

**Актуальные проблемы терминологии, используемой в гистологической диагностике
меланокитарных новообразований кожи 18**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

M.V. Савостикова, Л.Я. Фомина, Е.С. Федосеева, Е.Ю. Фурминская

**Цитоморфологическая и иммуноцитохимическая диагностика
при метастатических поражениях головного мозга 24**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Н.А. Горбань, И.В. Клеина, М.С. Печерская, Е.А. Святивода, А.М. Федосюк, О.В. Ильина

**Рецидивирующая фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности
мягких тканей нижней конечности 33**

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

M.V. Ковылина, Е.А. Прилепская

Особенности морфологического исследования материала радикальной простатэктомии 40

О.Н. Понкина, Д.Н. Федоров, О.А. Майновская

**Морфологическое исследование препарата после хирургического лечения
рака прямой кишки: практические аспекты и прогностическое значение 45**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 52

CONTENTS

EDITORIAL

S.S. Badve, Y. Gökmen-Polar

Oncopathology – dawn of a new era 12

REVIEWS AND LECTURES

V.V. Mordovtseva, Yu.Yu. Sergeev, N.A. Gorban'

Actual problems of the terminology used in histological diagnostics of melanocytic skin neoplasms 18

ORIGINAL REPORTS

M.V. Savostikova, L.Ya. Fomina, E.S. Fedoseeva, E.Yu. Furminskaya

Opportunities of cerebrospinal fluid cytology and immunocytochemistry in patients with metastatic brain tumors 24

CASE FROM PRACTICE

N.A. Gorban', I.V. Kleina, M.S. Pecherskaya, E.A. Svyativoda, A.M. Fedosyuk, O.V. Il'ina

Recurrent low-grade fibromyxoid sarcoma in the soft tissue of the leg 33

METHODICAL MATERIALS AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS

M.V. Kovyлина, E.A. Prilepskaya

Morphological examination of radical prostatectomy specimens 40

O.N. Ponkina, D.N. Fedorov, O.A. Maynovskaya

Morphological examination of a specimen obtained during surgical treatment of rectal cancer: practical aspects and prognostic value 45

INFORMATION FOR AUTHORS 52

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Мы рады приветствовать Вас на страницах нового научно-практического журнала «Онкопатология». Онкопатология – особая область медицины, сложная и интересная, объединяющая многие специальности и требующая от врача высокой квалификации и широкого кругозора. В настоящее время уже невозможно переоценить значение морфологической диагностики онкологических процессов, в которой патологическая анатомия, цитология и генетика сообща вносят свой неоценимый вклад в результат, а неразрывная связь между специалистами зачастую выступает главным залогом успеха. Неотъемлемой частью нашей работы является взаимная связь и с врачами клинических специальностей – главными лицами, нуждающимися в нашей работе. Принцип мультидисциплинарного подхода уже прочно вошел в нашу повседневную врачебную практику.

Мы понимаем, что в современном мире, где поток информации напоминает бурную реку, загруженный повседневной работой врач зачастую не в состоянии уследить за всеми актуальными и важными изменениями, особенно в смежных специальностях. Вместе с тем в настоящее время не существует периодического издания, которое бы восполняло информационный дефицит и отражало современные тенденции развития в области онкопатологии. Поэтому своей целью мы ставим создание такого источника информации, аккумулирующего сведения об основных событиях и новостях данной области медицины. На страницах журнала мы предлагаем обсуждать насущные вопросы нашей повседневной работы, новые веяния и тенденции, встающие перед нами проблемы и вызовы, делиться опытом и результатами своей научной работы, чтобы каждый наш читатель смог найти для себя что-то полезное, увлекательное и новое.

Надеемся, что собранные в номере материалы привлекут Ваше внимание, и полагаемся на Вашу поддержку и сотрудничество. Давайте вместе делать журнал интересным и полезным, способным помочь в ежедневной практической работе.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*



Уважаемые коллеги и друзья!

Счастлив разделить с Вами радость от выхода первого номера журнала «Онкопатология». Журнал «Онкопатология» — официальное издание Общероссийской общественной организации «Российское общество онкопатологов», региональные отделения которой созданы более чем в половине субъектов Российской Федерации.

Общероссийская общественная организация «Российское общество онкопатологов» — первое в Российской Федерации профессиональное объединение специалистов, непосредственно занимающихся морфологической диагностикой онкологических заболеваний. Поэтому основным научным направлением журнала будут наиболее актуальные вопросы в области диагностики опухолей различной локализации.

Журнал «Онкопатология» будет обеспечивать информационную поддержку Российского общества онкопатологов, участвовать в освещении крупных национальных и международных конгрессов, организовывать круглые столы, публиковать интервью ведущих специалистов, поддерживать обмен мнениями и многое другое. К публикации статей в журнале мы активно привлекаем как российских ученых, так и наших коллег из ближнего и дальнего зарубежья.

Распространение журнала «Онкопатология» будет осуществляться по подписке и на мероприятиях, организованных Российским обществом онкопатологов. Электронные версии номеров журнала будут размещены в свободном доступе на официальном сайте издания.

Что же касается этого номера, то он стал первым шагом на пути отражения ряда ключевых направлений онкопатологии. Надеюсь, что издание журнала будет способствовать дальнейшему объединению врачей различных специальностей, занимающихся онкологией, в первую очередь патологов, цитологов и генетиков, и поможет повысить качество диагностики и лечения онкологических заболеваний в Российской Федерации.

От всей души поздравляю слаженный коллектив редакции, авторов и рецензентов с выходом первого номера журнала «Онкопатология» и желаю дальнейшей плодотворной работы.

*С уважением,
президент Российского общества онкопатологов
В.Н. Гриневич*

ONCOPATHOLOGY – DAWN OF A NEW ERA

S.S. Badve^{1,2}, Y. Gökmen-Polar³¹Department of Pathology and Medicine, Indiana University School of Medicine;
350 W. 10th Street, Indianapolis 46202, USA;²Indiana University Melvin & Bren Simon Cancer Center;³635 Barnhill Drive, Indianapolis 46202, USA

Contacts: Sunil Badve sbadve@iupui.edu

Pathology by definition is the study of disease originating from the Greek “pathos” – “suffering” and “ology” – “study of”. In medicine, it is the branch of medical science that studies the causes and effects of diseases. Advances in the field of pathology first led to the establishment of anatomic pathology as a separate discipline. Further advances have made it necessary for pathologists to sub-specialize in the field of oncology. Tumor pathology is no longer the discipline that recognizes the presence of a tumor and determines the morphological/pathological characteristics of the tumor. Advances in genomic technologies have resulted in better understanding of the biology of tumors forming the basis of “oncopathology” (“onco” originating from the Greek “onkos” – tumor). Oncopathology combines precision oncology with the predictive pathology tailored for each individual, as it is key to translate the prognostic biomarkers into predictive biomarkers to improve the efficacy of clinical therapeutics in the management of cancer. This article highlights the recent developments and underlines the need for the discipline of oncopathology (and a journal devoted to it).

Key words: cancer, predictive markers, prognosis, pathology, gene-panel, mutational panel, next-generation sequencing

For citation: Badve S.S., Gökmen-Polar Y. Oncopathology – dawn of a new era. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2018;1(1):12–7.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-1-12-17

Онкопатология: начало новой эры

S.S. Badve^{1,2}, Y. Gökmen-Polar³¹Кафедра патологии и медицины, медицинский факультет Университета Индианы; 350 W. 10th Street, Индианаполис 46202, США;²Онкологический центр Melvin & Bren Simon Университета Индианы;³635 Barnhill Drive, Индианаполис 46202, США

Термин «патология» происходит от греческого «pathos» (страдание) и «logos» (изучение). Патология – отрасль медицинской науки, изучающая причины и последствия различных заболеваний. Достижения в области патологии привели к становлению патологической анатомии как отдельной дисциплины. Дальнейший прогресс этой отрасли науки обусловил необходимость дополнительной специализации патологоанатомов в области онкологии. Онкологическая патология больше не является дисциплиной, которая занимается лишь выявлением опухолей и определением их морфологических/патологических характеристик. Успехи геномных технологий привели к лучшему пониманию биологии опухолей, лежащей в основе онкопатологии (от греч. «onkos» – опухоль). Онкопатология сочетает в себе прецизионную онкологию и прогностическую патологию, адаптированную для каждого пациента, так как это является ключевым фактором для преобразования прогностических биомаркеров в предиктивные с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии. В настоящей статье рассмотрены последние разработки в этой области, показана важность онкопатологии и посвященного ей журнала.

Ключевые слова: рак, предиктивные маркеры, прогноз, патология, геномная панель, мутационная панель, секвенирование нового поколения

Для цитирования: Badve S.S., Gökmen-Polar Y. Онкопатология: начало новой эры. *Онкопатология* 2018;1(1):12–7.

BACKGROUND

The invention of the microscope almost immediately led to its use to study tissues and exudates; inflammatory cells being one of the first cells to be identified. The application of microscopy for the study of diseases followed soon after. In the early days, much of the work was performed on unstained

materials. The use of simple chemical dyes to enhance morphology dramatically changed the utility of the microscope and helped to identify the root cause of many diseases. These diseases were mostly infectious in nature but nonetheless, the cause of illness in a large section of the population. Pathologists during this era focused their energies on autopsies and

identifying the cause of death. Departments of Morbid Anatomy were established across the world to study cellular structure and function, albeit in the dead.

The mid-twentieth century saw new phenomenon. Surgeons and some of their pathology colleagues sought to understand the disease entities in the living. A common need was the confirmation of the diagnosis of cancer in the organ or lymph nodes prior to radical resections; frozen section technology was invented to meet this need. Gradually more and more physicians took interest in this fledgling discipline and the sub-discipline of Anatomic Pathology was born.

ONCOPATHOLOGY – THE CURRENT STATUS

Gone are the days from the 1960s when a single line report of cancer was considered satisfactory. The gross and microscopic description of a cancer specimen these days runs into pages. In the USA, this is followed by the CAP/AJCC directed cancer staging summary which is at least one page. The new American Joint Commission on Cancer (AJCC 8th edition) has made cancer staging even more complicated by introducing the prognostic stage in addition to the anatomic (TNM) stage [1]. The prognostic stage includes features of histological appearance (such as grade), expression of biomarkers, as well as gene expression assays. The assessment of tumor morphological features needs consistency so as to be relevant, experience is the key. In addition to the classic tumor morphological features, assessment of stromal features might be important in some cancers. The grade of gliomas has always involved assessment of the microvasculature [2–4]. The assessment of other stromal features such as tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer and/or Immunoscore in colon cancer is relatively new [5, 6]. As a reminder, Immunoscore is a key risk factor to guide treatment strategies for stages II and III colon cancer patients [7]. It consists of measuring the density of CD3⁺ and CD8⁺ T-lymphocyte populations in the center and at the periphery of the tumor. The success of checkpoint inhibitors in multiple cancers will undoubtedly result in similar scoring systems in other organs.

The assessment of immunohistochemical stains is also getting more complicated. In the old days, assessment of predictive markers consisted of detecting the presence of brown staining in the appropriate compartment within a tumor. Even this is getting complicated. The cutoff for breast cancer for HER2 expression is strong complete membranous expression in 10 % of the tumor cells [8]. The cutoff for the same marker in gastric cancer in a biopsy specimen is a single cluster – defined as 5 contiguous cells [9, 10]. The cutoffs for other organ sites are yet to be determined. This relatively simple algorithm is now getting more complicated. The expression of PDL-1 can be assessed by multiple antibodies, some provided by the same vendor – yet the scoring system is different. Even with the same PDL-1 antibody the scoring system might depend on the site of the tumor. In lung cancer, expression by 22C3 antibody is assessed only in the epithelial cells, with even the weakest staining being

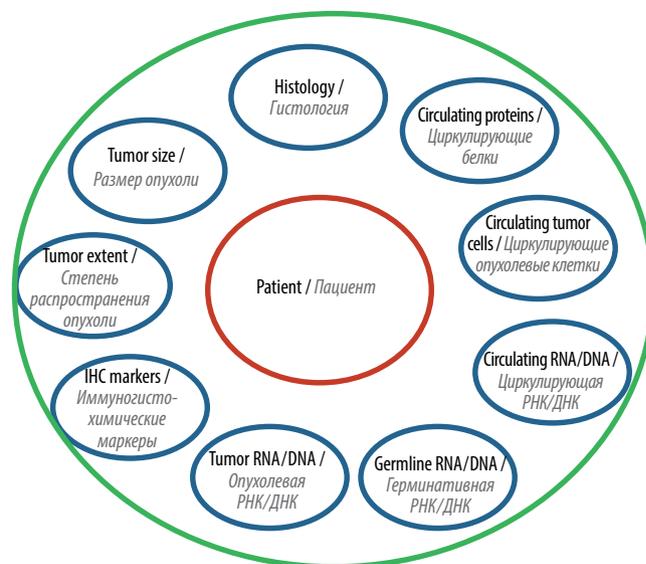
considered positive [11]. The assessment of the same marker using the same antibody in gastric cancer involves a completely different scoring system – one that requires the assessment of both epithelial and immune staining [12].

ONCOPATHOLOGY – THE NEED

The application of next-generation sequencing (NGS) to clinical practice have brought the challenge of learning a new set of terms and disease specific associations [13]. A number of very distinct methods of analysis have been brought under this rubric. The analysis of tumors might be confined to gene panels and targeted mutational panels as well as «deep» clinical genomic testing such as whole-exome sequencing (WES) and whole-genome sequencing (WGS) to improve the prognostics/predictive ability of the potential biomarkers [14]. This «precision oncology» approach offers great potential to improve the success to therapies and patient outcome.

The changes in «biomarker» assays have also brought in changes in clinical trial design. The terminology of «N-of-1», «basket» and «umbrella» trials has entered the lexicon [15]. The recognition that each patient will have a unique fingerprint of mutations has led to trials focusing on a single patient. Basket trials are focused on a single genetic event (any organ) while umbrella trials focus on the tumor site with further stratification for molecular events. The pathology community needs to be abreast with these developments for the fear of being left behind/out.

Analysis of molecular based therapeutics has identified some very interesting results that are important for the pathologists to know. For example, analysis of melanomas has documented the importance of RAS pathway, which mutations in *BRAF* being common in most sun-exposed melanomas [16]. This has resulted in development of targeted therapies for this mutation that are



Facets of oncopathology in precision oncology
Аспекты онкопатологии в прецизионной онкологии

associated with dramatic, albeit short term, regression of tumor deposits. The same mutation (*BRAF* V600E) when identified in colon cancer provided a false hope that these cancers could be also effectively treated with *BRAF*-directed agents [17]. Data such as these seem to suggest that site of origin of the cancer is probably at least as important as the mutation type. The recent months have seen the first FDA approval of pan-cancer therapies based on the presence of mismatch repair abnormalities. It remains to be seen, whether these immune checkpoint therapies are truly pan-cancer or their efficacy will be limited by tumor location.

ONCOPATHOLOGY – THE FUTURE

The application of NGS technologies has dramatically altered the classification of tumors. The classification of hematological malignancies is almost entirely based on the use of flow cytometry. Similarly, the classification of neural/glioma tumors is heavily based on chromosomal alterations [18]. Lung cancer used to be classified simply as small cell carcinoma and non-small cell carcinoma. Mutational analysis has sub-divided these tumors in at least 10 different subtypes associated with specific therapies [19]. Patients with EGFR overexpression and/or amplifications are treated with anti-EGFR therapy. The development of resistance is common and usually due to the acquisition of T790M mutation [20]. This mutation can now be detected in circulating blood even before the tumors clinically recur [21–23]. Newer 2nd, 3rd and 4th line drugs are now available to treat the mutant tumors as they acquire the mutations. These agents have resulted in significant clinical benefit. These developments in lung cancer are going to be the prototype for all other cancers.

Another recent development is the analysis of the circulating blood for cancer-associated biomarkers. Traditionally, these analyses were restricted to protein

biomarkers such alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA). The identification of circulating tumor cells (CTCs) in patients with cancer has opened doors for analyzing these in patients with known cancer. A recent study, presented only in abstract form, documented that CTCs detected in patients 5 years after diagnosis was a very good early marker of a metastatic event [24]. It remains to be seen, if earlier treatment of these patients can improve outcomes. Circulating cell free DNA (cfDNA) or circulating tumor DNA (ctDNA) analyses provide great potential due to the non-invasive monitoring of cancer/recurrence without the need for invasive biopsies [25]. The detection of T790M EGFR mutation is one such example.

The integration of traditional histology and immunohistochemistry with mutational analysis of tumors and circulating blood is going to be critical for patient care (see figure).

This is not only our obligation to the patients but also critical for the discipline of pathology to not become irrelevant. Young pathologists should be well conversant with these changes on the horizon and coopt them in their diagnostic/clinical skills. This is also the future of academic pathology, as gone are the days, when simple microscopic description along with a couple of brown stains, are going to get a paper published in a decent journal.

CONCLUSION

The development of oncopathology as a discipline, in most countries, is long overdue. Young pathologists should welcome the developments in traditional and non-traditional pathology, such as deep sequencing analyses, with open arms. This is necessary not only for their academic future but also for the pathologists to have a sit at the table where clinical decisions are made.

ВВЕДЕНИЕ

Изобретение микроскопа открыло уникальные возможности для исследования различных тканей и экссудатов. Одними из первых были изучены клетки воспаления. Вскоре микроскоп стали применять для изучения различных заболеваний. В первое время большая часть исследований была выполнена на неокрашенных материалах. Использование простых химических красителей для окрашивания микроскопических препаратов позволило многократно повысить возможности микроскопа и способствовало выявлению причин многих заболеваний, большинство из которых были инфекционными и поражали значительную часть населения. Патологоанатомы в этот период занимались преимущественно вскрытиями и выявлением причин смерти. По всему миру были созданы кафедры патологиче-

ской анатомии для изучения клеточной структуры и функций, хотя и после смерти.

В середине XX века возникло новое явление: хирурги и некоторые из их коллег-патологоанатомов стремились изучить сущность заболеваний при жизни. Они считали необходимостью подтверждение диагноза рака в каком-либо органе или лимфатических узлах до проведения радикальной резекции. Для реализации этой потребности была изобретена технология приготовления замороженных срезов. Постепенно все больше врачей проявляли интерес к этой молодой дисциплине, из которой и родилась патологическая анатомия.

ОНКОПАТОЛОГИЯ: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

Уже давно ушли в прошлое 1960-е годы, когда медицинское заключение по раку могло занимать лишь

одну строчку. Сегодня заключение с описанием макроскопического и микроскопического исследования образца опухолевой ткани может занимать до нескольких страниц. В США описание рака соответствует протоколам CAP/AJCC и занимает по крайней мере одну страницу. В 8-м выпуске рекомендаций AJCC классификация опухолей была еще более усложнена добавлением оценки прогностической группы в дополнение к анатомической (TNM) стадии [1]. Прогностическая группа определяется на основании гистологических особенностей опухоли (градация), уровня экспрессии биомаркеров, а также результатов исследования экспрессии различных генов. Оценка морфологических особенностей опухоли должна быть согласованной, чтобы не потерять своей значимости; опыт в данном случае является ключевым. Помимо классических морфологических особенностей опухоли при некоторых видах рака важную роль играет изучение характеристик стромы. Оценка градации глиомы всегда подразумевала исследование микроциркуляторного русла [2–4], однако выявление других особенностей стромы, таких как наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) при раке молочной железы или тест Immunoscore при раке толстой кишки, является относительно новыми методами [5, 6]. Следует напомнить, что показатель Immunoscore – ключевой инструмент для оценки факторов риска и выбора стратегии лечения у больных раком толстой кишки II и III стадии [7]. Исследование предполагает определение плотности популяций CD3⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в центре и на периферии опухоли. Успех ингибиторов блокаторов иммунного ответа (check point inhibitors) при множественном раке, несомненно, приведет к разработке аналогичных систем оценки для опухолей другой локализации.

Интерпретация результатов иммуногистохимических исследований также становится все более сложной. Ранее исследование прогностических маркеров заключалось лишь в обнаружении коричневого окрашивания в соответствующих участках опухоли. Сейчас даже эта процедура усложнилась. В диагностике рака молочной железы пороговой считается экспрессия маркера HER2 в 10 % клеток, проявляющаяся как четко визуализируемое коричневое окрашивание мембран клеток [8]. Для рака желудка пороговым значением того же маркера является его обнаружение в кластере из 5 смежных клеток в биопсийном образце [9, 10]. Пороговые значения для опухолей других локализаций пока не определены. Этот относительно простой алгоритм все более усложняется. Определение уровня экспрессии PDL-1 может проводиться с помощью разных антител, причем некоторые из них предоставляются одним поставщиком, но системы оценки результата разные. Даже при использовании одних и тех же анти-PDL-1-антител способы оценки результата могут варьировать в зависимости от локализации опухоли. Так, например,

при раке легкого анализ экспрессии PDL-1 с помощью 22C3-антител проводится только в эпителиальных клетках и даже самое слабое окрашивание расценивается как положительный результат [11]. Определение уровня экспрессии того же маркера с использованием тех же антител при раке желудка подразумевает совершенно иную систему оценки результатов, которая требует учета окрашивания как эпителиального, так и иммунного компонентов [12].

ОНКОПАТОЛОГИЯ: НЕОБХОДИМОСТЬ

Внедрение в клиническую практику секвенирования нового поколения привело к необходимости изучения новых терминов и специфичных для заболевания ассоциаций [13]. Появился целый ряд различных методов анализа. Исследование опухолей может ограничиваться использованием генных и целевых мутационных панелей, либо может проводиться детальное геномное тестирование (например, полное экзомное секвенирование и полное геномное секвенирование) с целью повышения прогностической ценности потенциальных биомаркеров [14]. Такой подход прецизионной онкологии имеет огромный потенциал в плане усовершенствования методов терапии и улучшения исходов лечения.

Изменения в методах анализа биомаркеров также привели к изменениям в дизайне клинических испытаний. Вошли в лексикон такие термины, как «N-из-1» исследование, «корзинное» исследование, исследование типа «зонт» [15]. Понимание того, что каждый пациент имеет уникальный спектр мутаций, привело к появлению испытаний, сосредоточенных на одном пациенте. «Корзинные» исследования сфокусированы на одном генетическом событии (в любом органе), в то время как в исследованиях типа «зонт» в первую очередь учитывают локализацию опухоли, а уже потом проводят дальнейшую ее классификацию в зависимости от мутаций. Сообщество патологоанатомов должно быть в курсе таких изменений, чтобы не отставать от прогресса.

Анализ молекулярной терапии продемонстрировал некоторые весьма интересные и важные для патологоанатомов/патоморфологов результаты. Например, исследования меланомы указывают на важность сигнального пути RAS, а именно мутаций гена *BRAF*, которые достаточно часто встречаются у больных меланомой [16]. Это привело к разработке специальных методов таргетной терапии, которая способна обеспечить значительный, хотя и краткосрочный, регресс опухоли. Выявление той же мутации (*BRAF* V600E) у больных раком толстой кишки дало ложную надежду на возможность эффективного лечения этого вида рака таргетными препаратами, направленными на данную мутацию [17]. Подобные наблюдения, по-видимому, свидетельствуют о том, что локализация опухоли является не меньшим по значимости фактором,

чем тип мутации. В течение последних нескольких месяцев Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США впервые одобрило способы терапии разных типов рака, основанные на выявлении нарушений репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Предстоит выяснить, покажут ли эти способы иммунной терапии эффективность в отношении всех видов рака или же будут ограничены локализацией опухоли.

ОНКОПАТОЛОГИЯ: БУДУЩЕЕ

Внедрение технологий секвенирования нового поколения значительно изменило систему классификации опухолей. Классификация гематологических злокачественных новообразований почти полностью основана на данных проточной цитометрии, а классификация невральных/глиальных опухолей в значительной степени базируется на выявлении хромосомных изменений [18]. Рак легких ранее подразделяли на мелкоклеточный и немелкоклеточный, но мутационный анализ сделал возможным выделение по крайней мере 10 различных подтипов, предполагающих использование специфических подходов к терапии [19]. Пациенты с амплификацией и/или гиперэкспрессией гена *EGFR* получают анти-*EGFR*-терапию. Развитие резистентности является достаточно распространенным явлением и обычно связано с возникновением мутации T790M [20], которая сейчас может быть обнаружена при исследовании образцов периферической крови еще до клинического рецидива опухоли [21–23]. Новые препараты 2–4-й линий теперь доступны для лечения опухолей, содержащих мутантные гены, и уже показали свою эффективность. Подобные препараты, разработанные для лечения рака легких, станут прототипом для создания лекарств, которые можно будет применять для остальных видов рака.

Еще одним недавним достижением является разработка методики выявления специфических опухолевых маркеров в периферической крови. Традиционно эти исследования сводились к анализу только белковых биомаркеров, таких как альфа-фетопротейн и раково-эмбриональный антиген. Обнаружение

циркулирующих опухолевых клеток у пациентов с онкологическими заболеваниями сделало возможным их изучение у больных с установленным диагнозом рака. В одном из недавних исследований было показано, что выявление циркулирующих опухолевых клеток у онкологических больных через 5 лет после постановки диагноза является хорошим ранним маркером метастазирования опухоли [24]. Предстоит выяснить, возможно ли улучшить исходы у этих пациентов более ранним назначением лечения. Анализ свободно циркулирующей ДНК или циркулирующей опухолевой ДНК позволяет проводить неинвазивный мониторинг заболевания и его рецидива без выполнения инвазивных биопсий [25]. Одним из примеров применения такого анализа является обнаружение мутации T790M в гене *EGFR*.

Интеграция традиционных гистологических и иммуногистохимических исследований с мутационным анализом опухолей и детекцией биомаркеров в периферической крови будет иметь решающее значение для терапии онкологических заболеваний (см. рисунок). Это не только является нашей обязанностью перед пациентами, но и представляет огромную важность для патологии как дисциплины, чтобы подобные исследования не считались излишними. Молодые патологоанатомы/патоморфологи должны быть в курсе этих изменений и использовать их в своей диагностической и клинической практике. Кроме того, за этим будущее академической патологии, поскольку те времена, когда простое описание микроскопического препарата с коричневым окрашиванием можно было опубликовать в серьезном журнале, уже в прошлом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве стран наступило время развития онкопатологии как дисциплины. Молодые патологоанатомы/патоморфологи должны активно приветствовать достижения традиционной и нетрадиционной патологии, включая новые технологии секвенирования. Это важно не только для их академического будущего, но и для того, чтобы наравне с клиницистами участвовать в принятии решений о ведении пациентов.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. PMID: 28094848. DOI: 10.3322/caac.21388.
2. Brem S., Cotran R., Folkman J. Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. *J Natl Cancer Inst* 1972;48(2):347–56. PMID: 4347034.
3. Folkert R.D. Histologic measures of angiogenesis in human primary brain tumors. *Cancer Treat Res* 2004;117:79–95. PMID: 15015553.
4. Jain R., Griffith B., Alotaibi F. et al. Glioma angiogenesis and perfusion imaging: understanding the relationship between tumor blood volume and leakiness with increasing glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(11):2030–5. PMID: 26206809. DOI: 10.3174/ajnr.A4405.
5. Adams S., Gray R.J., Demaria S. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2959–66. PMID: 25071121. DOI: 10.1200/JCO.2013.55.0491.

6. Hendry S., Salgado R., Gevaert T. et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the international immunooncology biomarkers working group: part 2: tils in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumors. *Adv Anat Pathol* 2017;24(6):311–35. PMID: 28777143. DOI: 10.1097/PAP.000000000000161.
7. Galon J., Mlecnik B., Bindea G. et al. Towards the introduction of the Immunoscore in the classification of malignant tumors. *J Pathol* 2014;232(2):199–209. PMID: 24122236. DOI: 10.1002/path.4287.
8. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997–4013. PMID: 24101045. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
9. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–97.
10. Van Cutsem E., Bang Y.J., Feng-Yi F. et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015;18(3):476–84. PMID: 25038874. DOI: 10.1007/s10120-014-0402-y.
11. Lin G., Fan X., Zhu W. et al. Prognostic significance of PD-L1 expression and tumor infiltrating lymphocyte in surgically resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8(48):83986–94. PMID: 29137398. DOI: 10.18632/oncotarget.20233.
12. Kulangara K., Hanks D.A., Waldroup S. et al. Development of the combined positive score (CPS) for the evaluation of PD-L1 in solid tumors with the immunohistochemistry assay PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2017, Chicago, IL.
13. Raymond V.M., Gray S.W., Roychowdhury S. et al. Germline findings in tumor-only sequencing: points to consider for clinicians and laboratories. *J Natl Cancer Inst* 2015;108(4). pii: djv351. PMID: 26590952. DOI: 10.1093/jnci/djv351.
14. Kamps R., Brandao R.D., Bosch B.J. et al. Next-generation sequencing in oncology: genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):E308. PMID: 28146134. DOI: 10.3390/ijms18020308.
15. Simon R. Critical review of umbrella, basket, and platform designs for oncology clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(6):934–41. PMID: 28795401. DOI: 10.1002/cpt.814.
16. Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;366(8):707–14. PMID: 22356324. DOI: 10.1056/NEJMoa1112302.
17. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373(8):726–36. PMID: 26287849. DOI: 10.1056/NEJMoa1502309.
18. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. PMID: 27157931. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
19. Clinical Lung Cancer Genome Project, Network Genomic Medicine. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013;5(209):209ra153. PMID: 24174329. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006802.
20. Rotow J., Bivona T.G. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer* 2017;17(11):637–58. PMID: 29068003. DOI: 10.1038/nrc.2017.84.
21. Odogwu L., Mathieu L., Goldberg K.B. et al. FDA benefit-risk assessment of osimertinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor T790M mutation. *Oncologist* 2017; theoncologist.2017-0425. PMID: 29242281. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0425.
22. Mayo-de-Las-Casas C., Garzon Ibanez M., Jordana-Ariza N. et al. An update on liquid biopsy analysis for diagnostic and monitoring applications in non-small cell lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18(1):35–45. PMID: 29172773. DOI: 10.1080/14737159.2018.1407243.
23. Chaudhuri A.A., Chabon J.J., Lovejoy A.F. et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling. *Cancer Discov* 2017;7(12):1394–403. PMID: 28899864. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0716.
24. Sparano J.A., O'Neill A., Alpaugh K. et al. Circulating tumor cells (CTCs) 5 years after diagnosis are prognostic for late recurrence in operable stage II–III breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2017.
25. Alix-Panabieres C., Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discov* 2016;6(5):479–91. PMID: 26969689. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1483.

Authors' contributions

S.S. Badve, Y. Gökmen-Polar: article writing, reviewing of publications of the article's theme.

Вклад авторов

S.S. Badve, Y. Gökmen-Polar: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Financing. S.S. Badve is supported by S.G. Komen for the Cure Scholar Award.

Финансирование. S.S. Badve оказана поддержка S.G. Komen в рамках присуждения премии за лечение.

Article received: 24.01.2017. **Accepted for publication:** 27.02.2018

Статья поступила: 24.01.2017. **Принята к публикации:** 27.02.2018

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТЕРМИНОЛОГИИ, ИСПОЛЬЗУЕМОЙ В ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

В.В. Мордовцева^{1,2}, Ю.Ю. Сергеев³, Н.А. Горбань⁴

¹Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

²ООО «Лаборатория Гемотест»; Россия, 107045 Москва, Рождественский бульвар, 21, стр. 2;

³Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи; Россия, 121309 Москва, ул. Баркляя, 13, стр. 1;

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, Госпитальная площадь, 3

Контакты: Вероника Владимировна Мордовцева gveesha@mail.ru

Диагностика меланоцитарных новообразований является одним из самых сложных разделов патоморфологии. Это объясняется видовым разнообразием меланоцитарных невусов и меланомы кожи, отдельными неопределенными диагностическими критериями, а также неодинаковой степенью выраженности этих признаков в разных образованиях. Расхождения мнений и низкая воспроизводимость отдельных диагнозов представляют сегодня реальную проблему. Однако есть особый тип диагностических ошибок, связанный с неверной трактовкой и практическим применением основополагающей терминологии. Разбору наиболее часто встречающихся ошибок данного типа посвящена статья.

Ключевые слова: меланома, дисплазия, лентиго, лентигинозная гиперплазия, уровни инвазии, фазы роста

Для цитирования: Мордовцева В.В., Сергеев Ю.Ю., Горбань Н.А. Актуальные проблемы терминологии, используемой в гистологической диагностике меланоцитарных новообразований кожи. Онкопатология 2018;1(1):18–23.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-1-18-23

Actual problems of the terminology used in histological diagnostics of melanocytic skin neoplasms

V.V. Mordovtseva^{1,2}, Yu. Yu. Sergeev³, N.A. Gorban' ⁴

¹Institute for Medical and Social Technologies, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

²Laboratory Gemotest LLC; Build. 2, 21 Rozhdestvensky Boulevard, Moscow 107045, Russia;

³Society of Dermoscopy and Optical Skin Diagnostics; Build. 1, 13 Barklaya Str., Moscow 121309, Russia;

⁴N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defence of Russia; 3 Gospital'naya Square, Moscow 105229, Russia

Diagnosis of melanocytic neoplasms is one of the most challenging problems in pathomorphology. This can be explained by a significant diversity of melanocytic nevi and skin melanoma, unclear diagnostic criteria, and varying severity of signs in different neoplasms. A discrepant expert opinion and low reproducibility of certain diagnoses pose a significant problem. However, there is a particular type of diagnostic errors associated with misinterpretation and incorrect practical application of fundamental terms. The article is devoted to the analysis of the most common errors of this type.

Key words: melanoma, dysplasia, lentigo, lentiginous hyperplasia, levels of invasion, phases of tumour growth

For citation: Mordovtseva V.V., Sergeev Yu. Yu., Gorban' N.A. Actual problems of the terminology used in histological diagnostics of melanocytic skin neoplasms. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2018;1(1):18–23.

Терминология в медицине — отправная точка для создания любой системы классификации, в идеале основанной на четких и воспроизводимых диагностических критериях. Именно четкость определений может помочь свести к минимуму субъективность трактовки общепринятых понятий (концепций).

Очевидно, что терминология важна как для унифицированного подхода к диагностике меланоцитарных новообразований кожи, так и для достоверности эпидемиологических сведений о них.

Ошибки в диагностике меланоцитарных новообразований, связанные с принципиально неверной трактовкой основополагающих понятий, представляют собой особую разновидность ошибок, искусственно раздвигающих так называемую серую зону, и без того занимающую довольно большое место в данном диагностическом спектре. Наиболее распространенными среди патоморфологов ошибками из этой группы являются употребление в качестве диагноза заведомо неверного термина «лентигинозная меланоцитарная дисплазия» и смешение понятий клинико-морфологического типа меланомы кожи и уровня инвазии. Разбору этих 2 типичных ошибок и посвящена данная статья.

Задача опровержения устоявшихся ложных представлений чрезвычайно сложна, но это лишь подчеркивает ее важность и актуальность. Следует признать, что погрешности в переводе с английского языка оригинальных текстов занимают не последнее место среди причин распространенности таких представлений. Поэтому необходимо восстановить справедливость и дать мировоззрениям классиков медицины новую жизнь без искаженных понятий.

Термин «дисплазия» по отношению к меланоцитарным образованиям несет несколько иную смысловую нагрузку, нежели для плоскоклеточных или железистых интраэпителиальных процессов. Основоположник современных взглядов на опухолевую прогрессию в меланоцитарных образованиях американский профессор У.Г. Кларк описал вместе с соавторами диспластический невус (невус Кларка), который имеет свою клинико-морфологическую картину [1–4]. Термин «дисплазия» используется только в концепции невуса Кларка и подразумевает цитологическую атипичность невусных клеток внутриэпидермального компонента. Следует отметить, что описание диспластических невусов было изначально дано в контексте наследственного синдрома множественных атипичных невусов с высокой частотой семейной меланомы (B-K mole syndrome, FAMMM-синдром, синдром диспластических невусов) [5].

С тех пор было показано, что меланома значительно чаще развивается *de novo* на непораженной коже [6]. Данные литературы и практический опыт в большинстве случаев опровергают факт злокачественной трансформации меланоцитарных невусов. По результатам гистологического исследования 990 случаев поверхностно-распространяющейся меланомы кожи только 254 (25,7 %) опухоли развились на фоне существовавшего ранее меланоцитарного невуса, а из 111 случаев узловой меланомы — 3 (2,7 %) [7]. Согласно другим источникам развитие меланомы кожи на фоне невуса

встречается в 8,0–21,6 % случаев, причем большинство авторов выделяют мелкие врожденные меланоцитарные невусы как основные фоновые образования для развития меланомы [8–10]. Исключение составляет вышеупомянутый семейный синдром диспластических невусов, при котором частота развития меланомы на фоне невуса может достигать 54,2 % [11], однако такие пациенты встречаются в клинической практике крайне редко. Часто описываемые в литературе «вероятные» и «достоверные» клинические признаки трансформации доброкачественных меланоцитарных образований в меланому (постепенное изменение формы, размера, консистенции образования и др.) являются, на наш взгляд, естественным развитием меланомы. Можно предположить, что в большинстве случаев описываемый пациентами факт «перерождения родинки» является ничем иным, как переходом опухоли из стадии горизонтального роста в стадию вертикального [12]. Поэтому можно с уверенностью утверждать, что спорадический диспластический невус не является облигатным предшественником меланомы. В тех случаях, когда малигнизация имеет место, она происходит отнюдь не «фокусами» на фоне дисплазии, а на 1 участке, чаще латеральном, и имеет вполне определенный фенотип, обычно поверхностно-распространяющейся меланомы (рис. 1).

Ссылаясь на работы У.Г. Кларка [2, 13, 14], процесс развития неоплазии можно представить следующим образом. Изначально происходит локальная пролиферация клеток, фенотипически сходных с клетками ткани, в которых развивается процесс (1-й этап). С течением времени в этой зоне появляются клетки, которые отличаются от исходных клеток. Они пролиферируют и либо локально замещают свойственный ткани тип клеток, либо смешиваются с последними в различных пропорциях. Клеточный состав таких образований может быть достаточно гетерогенным (2-й этап). Наконец, на 3-м этапе, обычно при общей

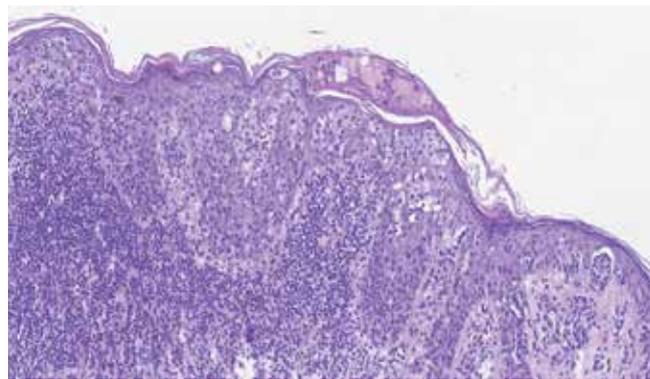


Рис. 1. Поверхностно-распространяющаяся меланома на фоне невуса-предшественника (правый угол). Четкие различия в лимфоцитарной инфильтрации стромы в зоне меланомы и ее отсутствие в зоне невуса

Fig. 1. Superficial spreading melanoma on the background of a precursor nevus (right corner). Stromal lymphocytic infiltration is clearly seen in the area of melanoma, whereas in the area of the nevus it is absent

незначительной гетерогенности клеточной популяции, доминируют клетки, отличные от родоначальных, могут появляться признаки атипичности отдельных клеток. Все 3 этапа совершаются в пределах одного тканевого компартмента — источника неопластического процесса, и таким образом образования остаются *in situ* и не способны метастазировать. В ряде случаев неопластический процесс может сразу начаться с этапа, описываемого как 3-й. Логично предположить определенную вариабельность проявлений между новообразованиями различных классов, а также между отдельными опухолями одного класса. Меланоцитарные новообразования, соответствующие по характеристикам 2-му и 3-му этапам, составляют так называемую биологическую серую зону, в которую входят как абсолютно доброкачественные пролиферации, так и образования с более серьезным потенциалом.

Следующий за 3-м этап — этап генерации особого клона клеток, способных к проникновению в другие ткани и органы и к преимущественному выживанию в них, т.е. возникновение злокачественной опухоли. Несмотря на то что 2-й этап предшествует 3-му, именно присущая опухоли на этом этапе гетерогенность клеток и возможность атипичности части из них делают их особенно трудными для интерпретации и классификации [15].

Дисплазия применительно к меланоцитарным новообразованиям кожи не может быть самостоятельным диагнозом. Цитологическая атипичность, которую обычно подразумевают под словом «дисплазия», в самых обычных ситуациях имеет место в диспластическом невусе (следует отметить, что веретенчатые невусы имеют свои атипичные варианты — атипичный невус Рида, атипичный невус Спитца, атипичный клеточный голубой невус) и злокачественной меланоме. Но в диспластических невусах Кларка, как неоднократно подчеркивал автор, атипичность/дисплазия является фокальной, случайной и определяется лишь в части внутриэпидермальных клеток невуса (*random atypia*), в то время как в меланоме все клетки являются атипичными, эта атипичность носит универсальный характер (*monotonous atypia*) [2, 3, 13].

Не менее известный американский ученый А.Б. Акерман считал, что в невусах Кларка, имеющих особую гистологическую картину, вообще нет дисплазии и, соответственно, термин «диспластический невус» следует упразднить [16]. А.Б. Акерман ранее писал о сходной терминологической проблеме: «То, что описывалось как атипичная меланоцитарная гиперплазия, было вовсе не гиперплазией, а неоплазией, в большинстве случаев — меланомой *in situ*. Более того, не так называемая гиперплазия расценивалась патоморфологом как атипичная, но сами меланоциты. Что касается дисплазии (неважно, каким словом заменяет морфолог этот термин), результат получается такой же, как в случае с атипичной меланоцитарной

гиперплазией: уход от специфического диагноза, а именно меланомы *in situ* в большинстве случаев и разновидности пограничного невуса — в других» [17].

Исходя из вышеизложенного, становится понятно, что употребление термина «дисплазия» в качестве диагноза предполагает универсальный характер морфологических изменений, а это невусу Кларка никак не соответствует. Универсальная дисплазия — это меланома.

Однако термин, который критиковал А.Б. Акерман, сам по себе не столь ошибочный, просто им заменяли (и, возможно, до сих пор заменяют) диагноз невуса или меланомы. Но в нем нет ни слова о лентицинозной дисплазии. Да это и невозможно в принципе, ведь «лентицинозный» означает «сходный с лентиго», «такой, как в лентиго», но в лентиго нет дисплазии, а есть гиперплазия, причем как меланоцитов, так и кератиноцитов. Эпидермальные выросты удлиняются, чтобы вместить аномально большое число меланоцитов, их становится больше на единицу площади, отсюда термин «лентицинозная гиперплазия». Меланоциты в лентиго располагаются в базальном слое, их число увеличено по сравнению с нормой, но они никогда не сливаются в гнезда (гнездо — уже признак невуса). Это обычно сопровождается гиперпигментацией базального слоя (рис. 2). Если в невусах (пограничных или смешанных) помимо гнезд увеличено число отдельных меланоцитов в базальном слое и есть реактивная гиперплазия эпидермиса (как в лентиго), такие невусы называются лентицинозными. Лентицинозными могут быть как обычные приобретенные (редко), так и диспластические невусы (часто).

Описан лентицинозный процесс в эпидермисе над десмопластической и нейротропной меланомой, включающий гиперплазию эпидермиса и пролиферацию меланоцитов в базальном слое (с признаками цитологической атипичности или без нее), который нельзя рассматривать как горизонтальную фазу роста [18],

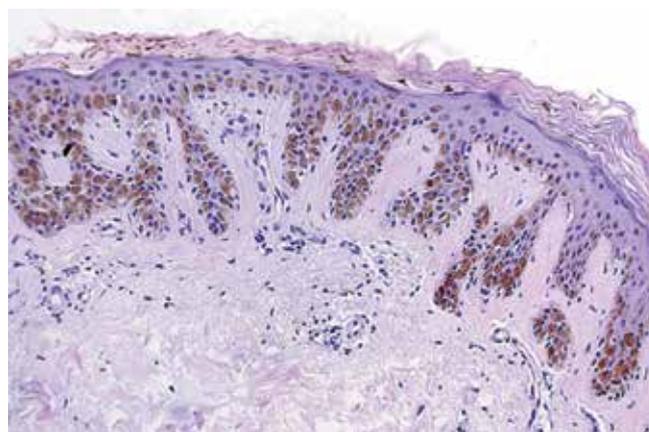


Рис. 2. Лентиго
Fig. 2. Lentigo

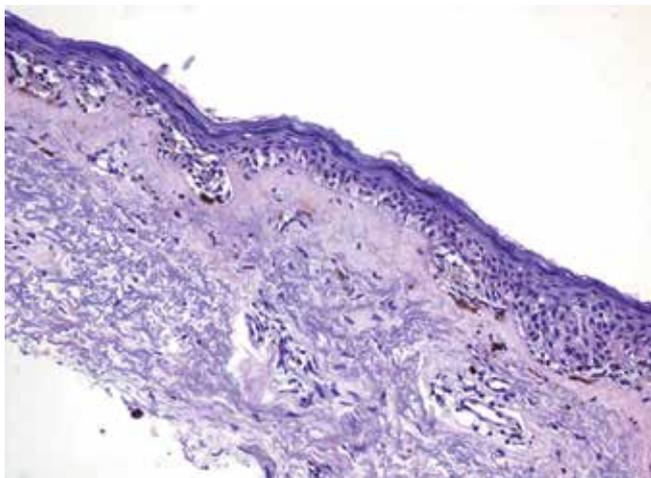


Рис. 3. Злокачественное лентиго (лентиго-меланома *in situ*)
Fig. 3. *Lentigo maligna (lentigo melanoma in situ)*

что совпадает с нашими личными наблюдениями. В классической лентиго-меланоме (*lentigo maligna melanoma*) атипичные меланоциты располагаются обычно в базальном слое без педжетоидного роста в вышележащие слои. Гиперплазии эпидермиса при этой форме меланомы нет, напротив, характерна его атрофия на фоне солнечного эластоза (рис. 3), а неопластические меланоциты хотя и располагаются в основном поодиночке («как в лентиго»), особенно в эпителии волосяных фолликулов, но являются универсально атипичными и сливаются в характерные гнезда-щели [19]. Название этого типа меланомы скорее историческое, основанное на клинических наблюдениях развития данного типа меланомы на фоне длительно существующего пигментного пятна (злокачественное лентиго, предраковый меланоз Дюбрейля). В настоящее время общепринято считать злокачественное лентиго меланомой *in situ*.

Теперь о смешении форм меланомы и уровней инвазии. Уровней инвазии меланомы по Кларку всего 5 [20]:

- меланома *in situ* (внутриэпидермальный рост);
- микроинвазивная меланома (отдельные клетки проникают из эпидермиса в сосочковый слой дермы, располагаются субэпидермально под базальной мембраной);
- инвазия в сосочковый слой дермы до сетчатого слоя (начало вертикальной фазы роста, туморогенная фаза);
- инвазия в сетчатый слой дермы;
- инвазия в подкожную клетчатку.

Еще одна распространенная ошибка в заключениях — это 1-й уровень инвазии с началом 2-го или 2-й с началом 3-го. Уровень инвазии меланомы может быть только один. В сомнительных для морфолога ситуациях иммуногистохимическое исследование может помочь только с уточнением наличия микроинва-

зии (2-й уровень по Кларку), но в остальных случаях оно проблему не решит.

Первый и 2-й уровни инвазии меланомы составляют горизонтальную фазу роста. Эта фаза выявляется не во всех меланомах, некоторые разновидности (узловая меланома) начинают развиваться сразу с вертикальной фазы — с 3-го уровня инвазии, т. е. изначально обладают метастатическим потенциалом. Существуют некоторые очень удачные классификации меланомы, основанные на наличии или отсутствии горизонтальной фазы роста. Например, классификация D. Elder и G. Murphy (1991) [21]:

- меланома с фазой горизонтального роста:
 - поверхностно-распространяющаяся меланома;
 - лентиго-меланома;
 - акральная лентигинозная меланома и меланома слизистых оболочек;
- меланома без фазы горизонтального роста:
 - узловая меланома;
 - десмопластическая и нейротропная меланома;
 - меланома с минимальной степенью злокачественности (*minimal deviation melanoma*); сюда относят также невоидные и спитциодные меланомы, галомеланомы и др.;
 - злокачественный голубой невус;
 - неклассифицируемая фаза вертикального роста.

Поверхностно-распространяющаяся и узловая меланома — принципиально разные клинико-морфологические типы и потому не могут присутствовать одновременно в одной опухоли [22]. Возникновение узла в поверхностно-распространяющейся меланоме происходит закономерно при прогрессии опухоли, а сам узел представляет собой вертикальную фазу роста, а не комбинацию узловой меланомы и поверхностно-распространяющейся. Таким же образом при наличии узла, представляющего вертикальную фазу роста, внутриэпидермальный компонент следует рассматривать как горизонтальную фазу роста, а не меланому *in situ*, так как это единый опухолевый процесс (рис. 4). Меланома *in situ* подразумевает исключительно горизонтальную фазу роста и 1-й уровень инвазии.

Иногда для глубоко инвазивных опухолей с массивным изъязвлением не удается достоверно классифицировать клинико-морфологический тип. Эта ситуация не отражается на прогнозе выживаемости и тактике лечения, так как основными факторами, важными для клиницистов, являются уровень инвазии и толщина по Бреслоу. Современная клиническая классификация также учитывает дополнительные гистологические показатели (митотический индекс, наличие изъязвления и/или регресса, лимфоцитарную инфильтрацию опухоли), но они являются в большей степени уточняющими, а не определяющими.

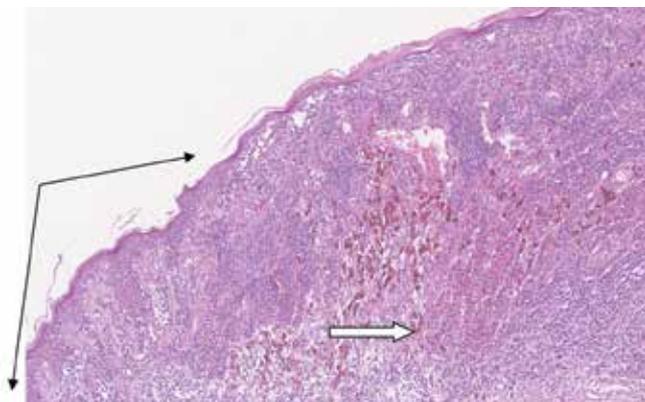


Рис. 4. Поверхностно-распространяющаяся меланома в стадии вертикального роста (указана белой стрелкой). Горизонтальная фаза роста указана черными стрелками

Fig. 4. Superficial spreading melanoma in the vertical growth phase (white arrow). Radial growth phase is indicated by black arrows

С другой стороны, и в начале роста меланомы, особенно в «тонких» меланомах <6 мм в диаметре, клинико-морфологический тип может быть плохо выражен и на момент диагностики не укладываться в классификацию. На наш взгляд, в таких случаях более важно не пропустить меланому, а не идентифицировать ее клинико-морфологический тип. Диагностика ранних меланом и меланомы *in situ* является областью экспертной оценки и сопровождается наибольшим числом разночтений и разногласий; критерии диагностики ранней меланомы на сегодняшний день не разработаны.

Во всех случаях, затруднительных для диагноза, существует возможность получения второго мнения, т.е. консультирования гистологического препарата у коллег. Залогом успешного взаимодействия является обсуждение. Но обсуждение должно базироваться на одинаковой (или сходной) интерпретации без искажения основополагающих терминов и соответствующих им морфологических изменений в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Clark W.H.Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. In: *Advances in Biology of the Skin*, Vol. 8, The Pigmentary System. Eds.: I.W. Montagna, F. Hu. London: Pergamon Press Ltd., 1967. Pp. 621–647.
- Clark W.H.Jr., From L., Bernardino E.A., Mihm M.C. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29(3):705–27. PMID: 5773814.
- Clark W.H.Jr., Evans H.L., Everett M.A. et al. Early melanoma. *Histologic terms*. *Am J Dermatopathol* 1991;13(6):579–82. PMID: 1805653.
- Clark W.H.Jr., Hood A.F., Tucker M.A., Jampel R.M. Atypical melanocytic nevi of the genital type with a discussion of reciprocal parenchymal-stromal interactions in the biology of neoplasia. *Hum Pathol* 1998;29(1 Suppl 1):S1–24. PMID: 9445124.
- Clark W.H.Jr. The dysplastic nevus syndrome. *Arch Dermatol* 1988;124(8):1207–10.
- Haenssle H.A., Mognaby N., Ngassa A. et al. Association of patient risk factors and frequency of nevus-associated cutaneous melanomas. *JAMA Dermatol* 2016;152(3):291–8. PMID: 26536613. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.3775.
- Marks R., Dorevitch A.P., Mason G. Do all melanomas come from “moles”? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. *Australas J Dermatol* 1990;31(2):77–80. PMID: 2095738.
- Fernandes N.C. The risk of cutaneous melanoma in melanocytic nevi. *An Bras Dermatol* 2013;88(2):314–5. PMID: 23739702. DOI: 10.1590/S0365-05962013000200030.
- Rhodes A.R., Melski J.W. Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr* 1982;100(2):219–24. PMID: 7057329.
- Maia M., Russo C., Ferrari N. et al. Small congenital melanocytic nevus and the risk of developing melanoma. *An Bras Dermatol* 2003;78(2):189–95. DOI: 10.1590/S0365-05962003000200006.
- Clark W.H., Goldstein A.M., Tucker M.A. Prospective for cutaneous malignant melanoma. Considerations of the precursor state and heritability. *Br Med Bull* 1995;51(3):717–46. PMID: 7552090.
- Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В., Сергеев В.Ю. Меланома кожи в практике дерматолога. *Фарматека* 2017;17(350):67–73. [Sergeev Yu.Yu., Mordovtseva V.V., Sergeev V.Yu. Skin melanoma in dermatological practice. *Farmateka = Pharmateca* 2017;17(350):67–73. (In Russ.)].
- Clark W.H.Jr. The nature of cancer: morphogenesis and progressive (self)-disorganization in neoplastic development and progression. *Acta Oncol* 1995;34(1):3–21. PMID: 7865232.
- Clark W.H.Jr. From the melanocyte to melanoma to tumor biology. *Adv Cancer Res* 1994;65:113–40. PMID: 7879663.
- Мордовцева В.В. Понятие о дисплазии применительно к меланоцитарным невусам. *Пластическая хирургия и косметология* 2013;1:78–81. [Mordovtseva V.V. Concept of dysplasia in terms of melanocytic nevi. *Plasticheskaya*
- khirurgiya i kosmetologiya = Plastic Surgery and Cosmetology 2013;1:78–81. (In Russ.)].
- Hurwitz R.M., Tavel M.E. The mythical concept and untoward consequences of a diagnosis of dysplastic nevus: an overdue tribute to A. Bernard Ackerman, MD. *Dermatol Pract Concept* 2015;5(1):31–4. PMID: 25692079. DOI: 10.5826/dpc.0501a05.
- Ackerman A.B. Mythology and numerology in the sphere of melanoma. *Cancer* 2000;88(3):491–6. PMID: 10649238.
- Bastos Junior Cde S., Piñeiro-Maceira J.M., Moraes F.M. Desmoplastic melanoma associated with an intraepidermal lentiginous lesion: case report and literature review. *An Bras Dermatol* 2013;88(3):408–12. PMID: 23793214. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20131817.
- Clark W.H.Jr., Mihm M.C. Lentigo maligna and lentigo-maligna melanoma. *Am J Pathol* 1969;55:39–67.
- Suffin S.C., Waisman J., Clark W.H.Jr., Morton D.L. Comparison of the classification by microscopic level (stage) of malignant melanoma by three independent groups of pathologists. *Cancer* 1977;40(6):3112–4. PMID: 589569.
- Elder D., Murphy G. *Atlas of tumor pathology: melanocytic tumors of the skin*. Bethesda: Armed Forces Institute of Pathology, 1991. 212 p.
- World Health Organization Classification of Tumours 2006. 3rd edn. Eds.: P.E. LeBoit, G. Burg, D. Weedon, A. Sarasain. Lyon: IARC Press, 2006.

Вклад авторов

В.В. Мордовцева: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение фотоматериалов;

Ю.Ю. Сергеев: написание текста рукописи;

Н.А. Горбань: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

V.V. Mordovtseva: article writing, reviewing of publications of the article's theme, making photos;

Yu. Yu. Sergeev: article writing;

N.A. Gorban': scientific article editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 24.12.2017. **Принята к публикации:** 09.02.2018

Article received: 24.12.2017. **Accepted for publication:** 09.02.2018

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.В. Савостикова, Л.Я. Фомина, Е.С. Федосеева, Е.Ю. Фурминская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Марина Владимировна Савостикова savostikovamv@yandex.ru

Введение. Цитологическое исследование ликвора является «золотым стандартом» диагностики метастатических поражений головного мозга и, наряду с другими современными методами, позволяет повысить их выявляемость. Однако цитологический метод имеет ряд ограничений ввиду малого объема материала спинномозговой жидкости или ее скудной клеточности. Чувствительность метода при исследовании материала у пациентов с метастазами в головной мозг составляет от 41,3 до 60 %, что зависит от степени удаленности опухоли от места пункции и распространения ее по мозговым оболочкам. Для обнаружения зачастую немногочисленных клеток метастатического образования в ликворе и уточнения их гистогенеза возможно применение иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования.

Цель исследования – оценить возможности цитоморфологической и ИЦХ-диагностики при метастатических поражениях головного мозга.

Материалы и методы. Проведены 86 цитологических исследований 39 пациентам (11 мужчин и 28 женщин, возраст 31–69 лет) со следующими диагнозами: рак молочной железы ($n = 24$), рак легкого ($n = 6$), меланома ($n = 5$), рак тела матки, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы и плеоморфная липосаркома мягких тканей (по 1 случаю соответственно).

Результаты. Применение ИЦХ-исследования позволило перевести часть сомнительных заключений (5 случаев рака молочной железы, 1 случай метастатической меланомы) и несколько ложноотрицательных заключений (3 случая рака молочной железы) в категорию утвердительных (истинно положительных), что повысило чувствительность цитологической диагностики до 81,5 %.

Выводы. ИЦХ-исследование значительно расширяет возможности цитоморфологического анализа ликвора.

Ключевые слова: спинномозговая жидкость, цитологическое исследование, иммуноцитохимическое исследование, метастазы, опухоли головного мозга

Для цитирования: Савостикова М.В., Фомина Л.Я., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю. Цитоморфологическая и иммуноцитохимическая диагностика при метастатических поражениях головного мозга. Онкопатология 2018;1(1):24–32.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-1-24-32

Opportunities of cerebrospinal fluid cytology and immunocytochemistry in patients with metastatic brain tumors

M.V. Savostikova, L.Ya. Fomina, E.S. Fedoseeva, E.Yu. Furminskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Cerebro-spinal fluid cytology is a “golden standart” for diagnostics of primary and metastatic brain tumors, and allows to increase their detectability along with other contemporary methods. However there are some limitations for cytologic method due to small volume of specimen and sparse cellularity. According to literature sensitivity of cytological diagnosis varies from 41.3 to 60 %, which depends on distance from the brain lesion and leptomeningeal spread degree. Metastatic tumour cells are most commonly diagnosed in cerebrospinal fluid, though primary brain tumours are leading. To detect and define a histologic type of metastatic tumour cells in cerebrospinal fluid and clarify their histogenesis an immunocytochemical (ICC) diagnostic is possible to use.

Objective: to evaluate the capability of cytomorphological and ICC diagnostics in metastatic brain lesions.

Materials and methods. We performed 86 cytological examinations in 39 patients (11 males and 28 females aged between 31 and 69 years) diagnosed with breast cancer ($n = 24$), lung cancer ($n = 6$), melanoma ($n = 5$), uterine cancer ($n = 1$), pancreatic cancer ($n = 1$), thyroid cancer ($n = 1$) and pleomorphic soft tissue liposarcoma ($n = 1$).

Results. After ICC examination, several indeterminate results (5 cases of breast cancer and 1 case of metastatic melanoma) were confirmed to be positive; three samples from patients with breast cancer were found to have false negative cytological results. Therefore, the use of ICC examination increased the sensitivity of cytological diagnostics to 81.5 %.

Conclusion. ICC significantly expands the capability of cytomorphological analysis of cerebrospinal fluid.

Key words: cerebrospinal fluid, cytology, immunocytochemistry, metastases, brain tumors

For citation: Savostikova M.V., Fomina L.Ya., Fedoseeva E.S., Furminskaya E.Yu. Opportunities of cerebrospinal fluid cytology and immunocytochemistry in patients with metastatic brain tumors. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2018;1(1):24–32.

ВВЕДЕНИЕ

Метастатические опухоли — самая распространенная группа диагнозов, устанавливаемых цитологически по материалу спинномозговой жидкости (СМЖ).

Материал СМЖ обычно получают посредством люмбальной, субокципитальной или вентрикулярной пункции из мест подкожного скопления ликвора в области послеоперационных рубцов во время оперативного вмешательства. Также для диагностики метастатических поражений материал можно получить с помощью пункции объемных образований головного мозга, из резервуара Оммаи и отпечатков с биопсийного материала или удаленной опухоли.

Точность цитологического заключения напрямую зависит от подробного сбора анамнеза, тем более что гистологически подтвердить диагноз удается не всегда. Клиницисту в направлении на цитологическое исследование необходимо указать:

- место/способ взятия материала;
- возраст и пол пациента, клинический диагноз, симптомы;
- результаты других исследований (миелограмма, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, предыдущее цитологическое исследование СМЖ и др.);
- предшествующее лечение и хирургические манипуляции.

Средняя чувствительность цитологического метода невысока: по данным разных источников литературы, выявляемость опухолей центральной нервной системы (ЦНС), в том числе метастатических, составляет от 41,3 до 60 % [1, 2]. При лептоменингеальном распространении метастаза опухолевые клетки могут быть обнаружены в 70–90 % случаев [2], чувствительность морфологической диагностики также повышается при повторной пункции [3]. Относительно невысокая чувствительность метода объясняется малым объемом и малой клеточностью материала, дегенерацией клеток в жидкости, а также удаленностью метастатического очага от места пункции и зависимостью от степени распространения опухоли по мозговым оболочкам. Доля ложноотрицательных цитологических заключений составляет до 75 % [4], ложноположительные результаты крайне редки. Сложности оценки цитопрепаратов диктуют необходимость

применения дополнительных методов, таких как биохимический, иммуноцитохимический (ИЦХ), проточная цитометрия, однако в современной литературе данные об их использовании скудны [5–7]. Сочетание морфологического исследования с современными методами визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография и др.) позволяет повысить выявляемость метастатических поражений головного мозга [3].

Большинство пациентов поступают с симптомами неврологических заболеваний, и к моменту исследования материала первичный очаг опухоли, как правило, бывает известен. Обнаружение клеток метастатического злокачественного новообразования в СМЖ является неблагоприятным прогностическим признаком. Кроме того, цитологическое исследование имеет предиктивную значимость для некоторых опухолей (например, рака молочной железы (РМЖ)): отсутствие клеток опухоли в СМЖ можно рассматривать как признак эффективности интратекальной терапии [8].

Метастатические поражения головного мозга в среднем встречаются у 3,0–8,5 % пациентов с онкологическими заболеваниями [9–11, 13–15]. Среди них наиболее частой причиной является рак легкого, выявляемость которого в ликворе в зависимости от гистологического типа опухоли варьирует от 1 до ~67 % [10, 11]. Вторым по частоте метастазирования является РМЖ (у женщин) — 5–30 % случаев [13, 14], несколько реже (6–18 %) причинами метастатического поражения мозга становятся меланома [10, 15], рак почки, опухоли желудочно-кишечного тракта, еще реже — карциномы уrogenитального тракта [16–23]. В некоторых случаях первичный опухолевый очаг остается невыявленным.

При метастатических опухолевых поражениях головного мозга цитоз СМЖ в большинстве случаев нормальный, иногда немного повышен (до 25 клеток в 1 мкл), поэтому следует помнить, что нормальное число клеток в ликворе не исключает злокачественного процесса. Когда цитоз повышается значительно, большую часть клеток обычно составляют нейтрофилы, и в отсутствие клеток опухоли цитологическую картину необходимо дифференцировать с абсцессом головного мозга. Если злокачественный процесс

затрагивает мозговые оболочки (так называемый опухолевый менингит), биохимический состав СМЖ часто идентичен таковому при туберкулезе: высокий уровень белка, низкий уровень глюкозы, а также высокий цитоз с преобладанием лимфоцитов; при этом обычно присутствуют многочисленные клетки опухоли. В ликворе, полученном из желудочков мозга, выраженный плеоцитоз отмечается в 50 % случаев [22, 23].

Итак, на чувствительность цитологического метода в исследовании СМЖ влияют следующие факторы:

- локализация опухоли (степень вовлечения мозговых оболочек);
- природа опухоли (злокачественная первичная или метастатическая);
- место взятия материала;
- объем материала (минимум 3 мл);
- способ и скорость приготовления материала;
- число исследований у 1 пациента.

В норме в ликворе преобладают малые лимфоциты. При распространении опухоли по ЦНС происходит активация и нерезкое увеличение числа лимфоцитов. Такие лимфоциты отличаются большими размерами, более рыхлым строением ядерного хроматина, выраженной базофилией цитоплазмы [24]. Вторая основная популяция клеток в нормальном ликворе — моноциты, которые подвергаются дистрофии быстрее, чем лимфоциты. По мере прогрессирования опухолевого процесса также происходит активация и нерезкое увеличение их числа. Кроме того, могут наблюдаться единичные нейтрофилы, которые в нормальном ликворе практически не встречаются, так как быстро подвергаются дистрофическим изменениям. В СМЖ могут попадать клетки сосудистого сплетения и клетки эндимы, цилиндрической или кубической формы, выстилающие желудочки головного мозга. Отличить их друг от друга довольно сложно. Иногда в СМЖ можно встретить менинготелиальные клетки паутинной оболочки, хондроциты (они попадают в ликвор во время прокола пункционной иглой), клетки плоского эпителия (с кожи), искусственную примесь крови, кровяные клетки (из тела позвонка, поврежденного пункционной иглой), элементы подкожно-жировой клетчатки и клетки фибробластического ряда [25].

Цель исследования — оценить возможности цитоморфологической и ИЦХ-диагностики при метастатических поражениях головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены 86 цитологических исследований 39 пациентам (11 мужчин и 28 женщин, возраст 31–69 лет) с диагнозами РМЖ ($n = 24$), рак легкого ($n = 6$), меланома ($n = 5$), рак тела матки, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы и плеоморфная липосаркома мягких тканей (по 1 случаю соответственно).

Материал для исследования был получен с помощью люмбальных пункций ($n = 30$), пункций кистозных образований ($n = 6$), из резервуара Оммая ($n = 2$), из места подкожного скопления ликвора в области послеоперационного рубца ($n = 1$) и посредством отпечатка с удаленной опухоли ($n = 1$), причем у пациента с данным материалом ликвор также был получен путем люмбальной пункции, что учтено выше.

У женщин ($n = 28$) подавляющее большинство вторичных поражений ЦНС были представлены метастазами РМЖ (24 случая), по 1 случаю пришлось на метастатическую меланому, рак тела матки, рак поджелудочной железы и рак щитовидной железы. У мужчин метастазы в головной мозг ($n = 11$) в основном были представлены карциномой легкого (6 случаев) и меланомой (4 случая), 1 случай пришелся на метастаз плеоморфной липосаркомы мягких тканей.

Весь объем полученного материала был использован для приготовления серии тонкослойных препаратов с помощью системы Cytospin 3 (Shandon, США). Для морфологической оценки 2 цитопрепарата окрашивали по Лейшману. С целью уточнения цитологического диагноза 28 пациентам были проведены 34 ИЦХ-исследования (некоторым пациентам ИЦХ-исследование проводили неоднократно) и 77 ИЦХ-реакций на иммуногистостейнере Ventana (Ventana Medical Systems, США) (см. таблицу). В исследовании использовали следующие моноклональные антитела: panCK (Cell Marque, AE1/AE3), CK7 (Cell Marque, 0V-TL 12/30), CK5/6 (Cell Marque, D5 and 16B4), CD56 (Cell Marque, MRQ-42), CD45 (Cell Marque, 2B11-PD726), Estrogen receptor (Cell Marque, SP1), Progesterone receptor (Novocastra, RTU-PGR-312, Dako, PgR636), EMA (Cell Marque, E29), Ki67 (Spring, SP6), S100 (Cell Marque, 4C4.9), HMB45 (Cell Marque, HMB45), melan A (Cell Marque, A130), Ber-EP4 (Dako, BerEp4), p63 (Dako, Dak-p63), Her²/neu (Cell Marque, C3-11), TTF-1 (Cell Marque, 8G7G3/1), Synaptophysin (Dako, SY38), Mammaglobin (Cell Marque, 31 A5), Tyroglobulin (Cell Marque, 2H11-6E1), Villin (Cell Marque, CWWB1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При цитологическом исследовании ликвора клетки опухоли были уверенно диагностированы в 44 из 86 наблюдений, составивших группу истинно положительных заключений (данные результаты были подтверждены другими методами). В группе сомнительных цитологических заключений ($n = 13$) требовалось проведение дифференциальной диагностики между клетками опухоли и другими клетками ликвора, для чего применяли ИЦХ-исследования. В группе ложноотрицательных заключений ($n = 15$) клетки опухоли выявить не удалось, хотя наличие метастатического поражения было верифицировано методами визуализации. Еще 11 исследований составили группу истинно отрицательных заключений (пациенты

Характеристика материала
Material characteristics

Клинический диагноз Clinical diagnosis	Число пациентов (n = 39) Number of patients (n = 39)	Число цитологических исследований (n = 86) Number of cytological examinations (n = 86)	Число иммуоцитохимических реакций (n = 77) Number of immunocytochemical examinations (n = 77)
Рак молочной железы Breast cancer	24	67	46
Рак легкого Lung cancer	6	7	14
Меланома Melanoma	5	7	14
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	1	1	3
Рак тела матки Uterine cancer	1	2	0
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	1	1	0
Плеоморфная липосаркома мягких тканей Pleomorphic liposarcoma of soft tissues	1	1	0

с распространенным опухолевым процессом в анамнезе или с неврологической симптоматикой, у которых наличие метастатического поражения никакими методами подтверждено не было). В отдельных случаях (n = 3) клеточных элементов было недостаточно для проведения ИЦХ-реакций, и такой материал был расценен как малоинформативный. В группу ложноположительных заключений ни один случай не вошел. Диагностическая чувствительность цитологического метода составила 74,6 %. Все категории цитологических заключений графически представлены на рис. 1.

Применение ИЦХ-исследования позволило перевести часть сомнительных заключений (5 случаев с метастазами РМЖ, 1 случай с метастатической меланомой) и несколько ложноотрицательных заключений

(3 случая с метастазами РМЖ) в категорию утвердительных (истинно положительных), что повысило чувствительность цитологической диагностики до 81,5 %.

В итоге по результатам 34 ИЦХ-исследований в 24 случаях удалось подтвердить опухолевую природу клеток в ликворе (метастаз РМЖ – 18 случаев, метастаз аденокарциномы легкого – 3, метастаз меланомы – 2, метастаз плоскоклеточного рака легкого – 1 случай). У 1 пациентки с гистологически подтвержденным метастазом РМЖ в мозжечок отсутствие опухолевых клеток в материале было доказано путем ИЦХ-исследований (n = 3), что позволило включить данный результат в категорию ложноотрицательных заключений. Еще у 2 пациенток с распространенным РМЖ после проведенного комбинированного лечения наличие клеток опухоли в СМЖ при ИЦХ-исследованиях (n = 4) выявлено не было, что в совокупности с отсутствием признаков опухоли при лучевых методах исследования позволило расценить результаты как истинно отрицательные. Оставшиеся 3 ИЦХ-исследования оценить не представлялось возможным ввиду малого числа клеток в материале. В 22 наблюдениях с помощью ИЦХ-исследований был подтвержден гистогенез клинически диагностированной опухоли: метастаза РМЖ (15 случаев), метастатической аденокарциномы легкого (3 случая), метастатической меланомы (3 случая) и метастаза плоскоклеточного рака легкого (1 случай).

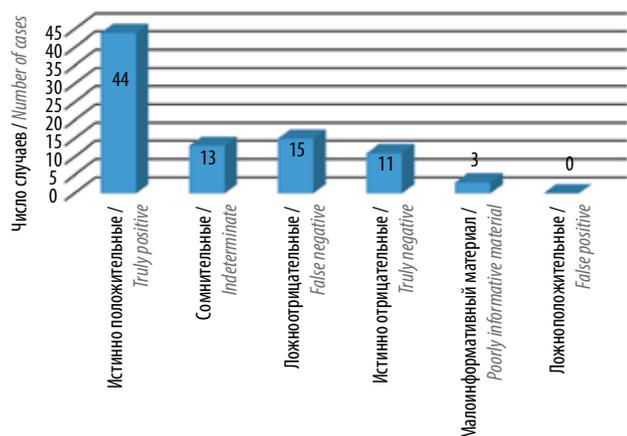


Рис. 1. Категории цитологических заключений
Fig. 1. Categories of cytological reports

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент А., 59 лет. Клинический диагноз: центральный рак верхней доли левого легкого. Состояние после

химиотерапии, проведенной в 2015–2016 гг. Прогрессирование в мае 2016 г. — продолженный рост опухоли (метастазы во 2-е легкое и лимфатические узлы средостения). Прогрессирование в октябре 2016 г. — метастаз в головной мозг.

Люмбальная пункция — 3 мл ликвора.

Цитологическое заключение: среди большого числа нейтрофилов и остатков разрушенных клеточных элементов определяются единичные клетки плоскоклеточного рака (рис. 2).

ИЦХ-исследование: в клетках опухоли выявлена положительная экспрессия p63 и CK5/6 (рис. 3, 4).

С учетом цитоморфологии и иммунофенотипа единичных клеток опухоли дано заключение о метастазе плоскоклеточного рака легкого, в дальнейшем подтвержденное иммуногистохимическим исследованием.

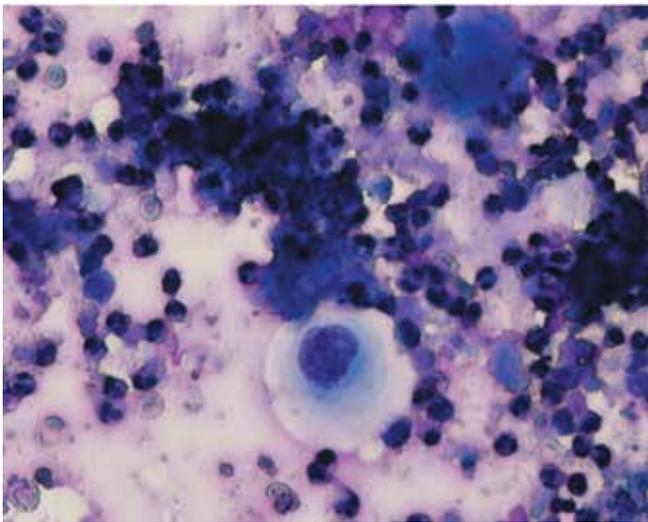


Рис. 2. Ликвор. Метастаз плоскоклеточного рака легкого, единичные клетки, ×200

Fig. 2. Cerebrospinal fluid. Metastasis of squamous cell lung carcinoma, single cells, ×200



Рис. 3. Положительная экспрессия p63, ×200

Fig. 3. Positive p63 expression, ×200

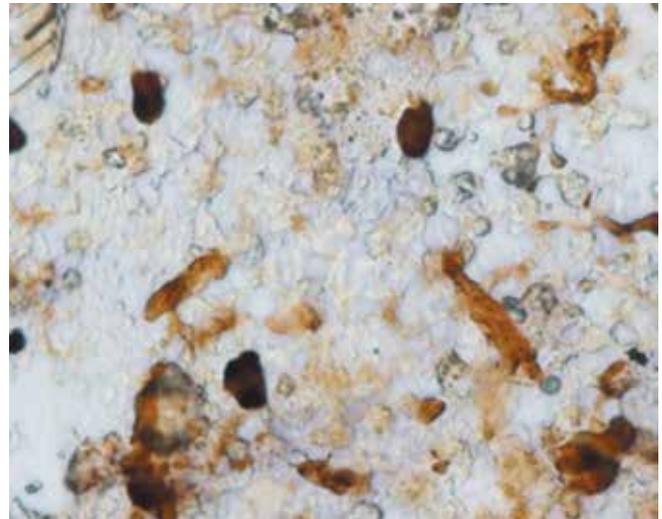


Рис. 4. Положительная экспрессия CK5/6, ×200

Fig. 4. Positive CK5/6 expression, ×200

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка 3., 58 лет. Клинический диагноз: рак левой молочной железы, состояние после комплексного лечения. Менингиома левой теменной области. Поражение подкорковых ядер и левой височной доли — лимфома ЦНС?

Люмбальная пункция — 4 мл ликвора.

Цитологическое заключение: метастаз злокачественного новообразования, вероятнее всего, РМЖ (рис. 5).

ИЦХ-исследование: в клетках опухоли выявлены положительная экспрессия CK7 и отрицательная экспрессия белка S100 и общего лейкоцитарного антигена CD45 (рис. 6, 7), что позволило утвердительно высказать об их принадлежности к метастатической карциноме.

Гистологически также подтвержден метастаз РМЖ.

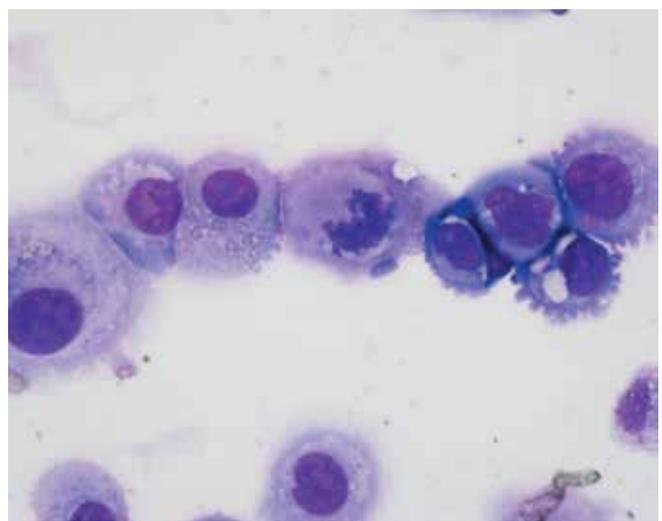


Рис. 5. Ликвор. Клетки рака молочной железы, ×200

Fig. 5. Cerebrospinal fluid. Breast cancer cells, ×200



Рис. 6. Положительная экспрессия CK7, $\times 400$
Fig. 6. Positive CK7 expression, $\times 400$

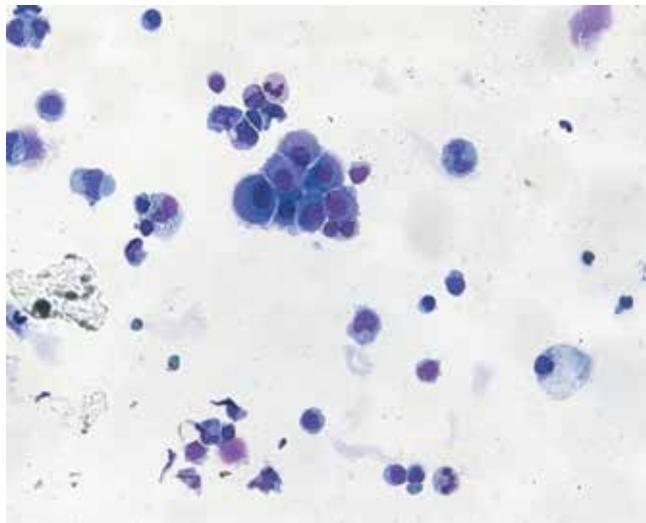


Рис. 8. Клетки метастаза меланомы в ликворе, $\times 100$
Fig. 8. Metastatic melanoma cells in cerebrospinal fluid, $\times 100$

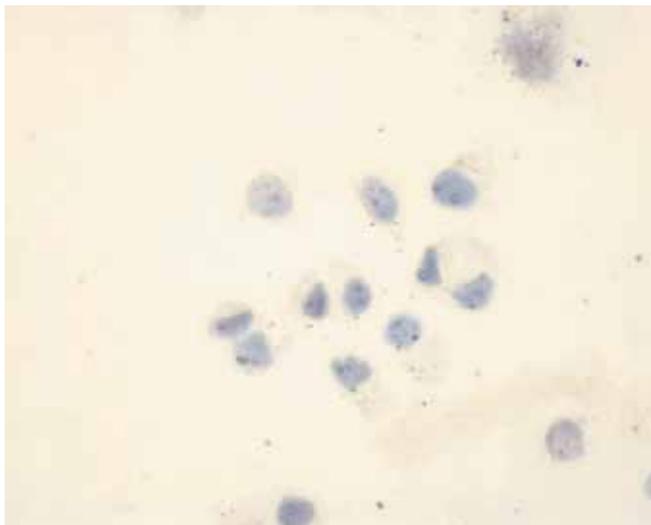


Рис. 7. Отрицательная экспрессия S100 и CD45, $\times 200$
Fig. 7. No expression of S100 and CD45, $\times 200$

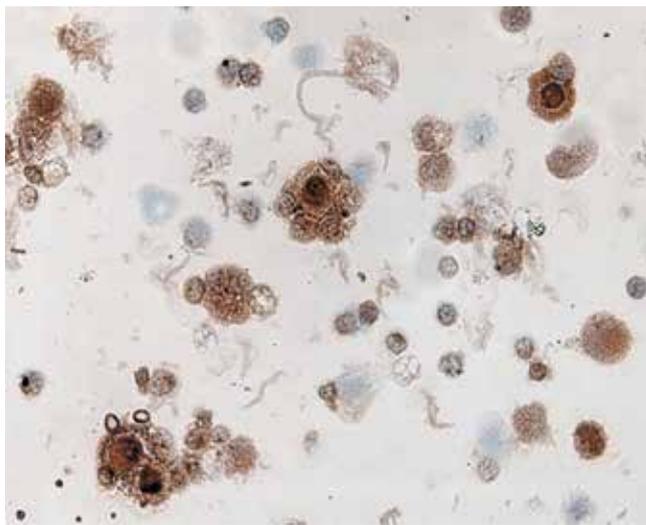


Рис. 9. Положительная экспрессия белка S100 в клетках опухоли, $\times 100$
Fig. 9. Positive S100 expression in tumor cells, $\times 100$

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациентка Б., 36 лет. Клинический диагноз: меланома кожи левого предплечья T2N0M0, после хирургического лечения в 2010 г. В октябре 2012 г. – множественные объемные образования головного мозга (по данным МРТ). Кровоизлияние в вещество головного мозга, генерализованный судорожный припадок 30.10.2012.

Люмбальная пункция – 4 мл ликвора.

Цитологическое заключение: подозрение на метастаз меланомы (рис. 8).

ИЦХ-исследование: в клетках опухоли выявлены положительная экспрессия белка S100 и меланосомных антигенов HMB45 и melan A (рис. 9–11), а также отрицательная экспрессия CD45 и ЕМА (рис. 12, 13), что доказывает их принадлежность к меланоме.

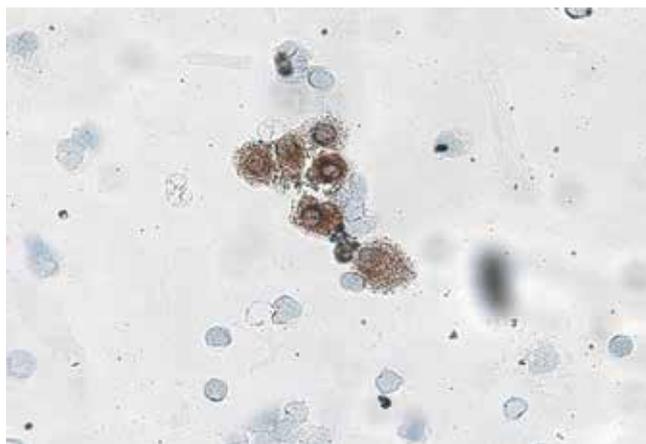


Рис. 10. Положительная экспрессия меланосомного антигена melan A в клетках опухоли, $\times 100$
Fig. 10. Positive expression of melanoma antigen melan A in tumor cells, $\times 100$

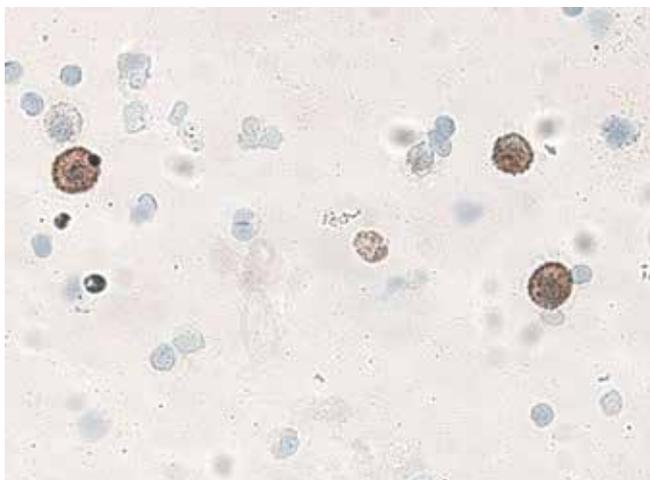


Рис. 11. Положительная экспрессия меланосомного антигена HMB-45 в клетках опухоли, $\times 100$

Fig. 11. Positive expression of melanoma antigen HMB-45 in tumor cells, $\times 100$

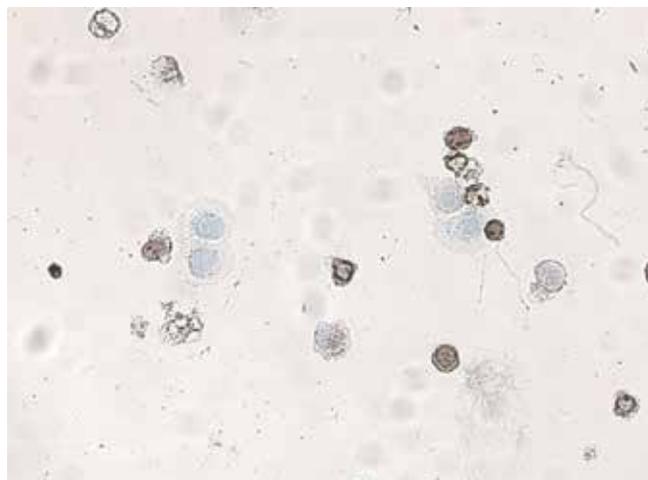


Рис. 13. Отрицательная экспрессия CD45 в клетках опухоли, $\times 100$

Fig. 13. No CD45 expression in tumor cells, $\times 100$

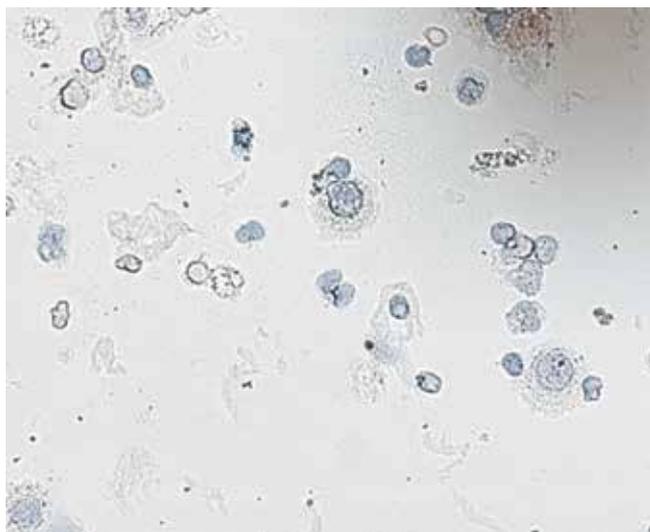


Рис. 12. Отрицательная экспрессия EMA в клетках опухоли, $\times 100$

Fig. 12. No EMA expression in tumor cells, $\times 100$

Гистологически также верифицирована эпителиоидноклеточная пигментная меланома кожи.

ВЫВОДЫ

Цитологическое исследование ликвора и пунктатов объемных образований головного мозга зачастую является единственным методом первичной морфо-

логической диагностики метастазов в ЦНС. В нашей работе диагностическая чувствительность цитологического исследования составила 74,6 %. Сравнительно невысокая чувствительность метода во многом обусловлена анатомическими особенностями расположения новообразования и степенью его лептоменингеального распространения. Число ложноотрицательных результатов можно снизить путем увеличения числа пункций и объема получаемого материала, по возможности – пункцией мозговых цистерн, а также обработкой образцов в кратчайшие сроки.

Доля малоинформативного материала составила 3,5 % ($n = 3$); практически полное отсутствие клеточных элементов в ликворе или выраженная их дегенерация были связаны с некорректным взятием материала или несвоевременным поступлением его в лабораторию.

Применение ИЦХ-исследования позволяет не только перевести часть сомнительных заключений в категорию истинно положительных, что повышает чувствительность цитологической диагностики, но и уточнить гистогенез метастатического новообразования. Таким образом, ИЦХ-исследования значительно расширяют возможности цитоморфологического анализа ликвора, однако традиционно малый объем ликвора и его низкая клеточность иногда ограничивают применение данных методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prömmel P., Pilgram-Pastor S., Sitter H. et al. Neoplastic meningitis: how MRI and CSF cytology are influenced by CSF cell count and tumor type. *ScientificWorld-Journal* 2013;2013:248072. PMID: 24453817. DOI: 10.1155/2013/248072.
2. Glass J.P., Melamed M., Chernik N.L., Posner J.B. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29(10):1369–75. PMID: 573381.
3. Thomas J.E., Falls E., Velasco M.E., Zaher A. Diagnostic value of immunocytochemistry in leptomenigeal tumor dissemination. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(5):759–61. PMID: 10782164.

- DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<0759:DVOIHL>2.0.CO;2.
4. Perez-Jaffe L.A., Salhany K.E., Green R.J. et al. Cerebral spinal fluid involvement by Hodgkin's disease diagnosed by CSF cytology and immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol* 1999;20(4):219–23. PMID: 10204105.
 5. Subirá D., Simó M., Illán J. et al. Diagnostic and prognostic significance of flow cytometry immunophenotyping in patients with leptomeningeal carcinomatosis. *ClinExp Metastasis* 2015;32(4):383–91. PMID: 25795393. DOI: 10.1007/s10585-015-9716-3.
 6. Clatot F., Philippin-Lauridant G., Ouvrier M.J. et al. Clinical improvement and survival in breast cancer leptomeningeal metastasis correlate with the cytologic response to intrathecal chemotherapy. *J Neurooncol* 2009;95(3):421–6. PMID: 19557501. DOI: 10.1007/s11060-009-9940-2.
 7. Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2010;11(9):871–9. PMID: 20598636. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70034-6.
 8. Schouten L.J., Rutten J., Huvneers H.A., Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney and lung, and melanoma. *Cancer* 2002;94(10):2698–705. PMID: 12173339.
 9. Gleissner B., Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006;5(5):443–52. PMID: 16632315. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70443-4.
 10. Ротин Д.Л., Паклина О.В., Кобяков Г.Л. и др. Клинико-морфологические факторы прогноза при метастазах рака легкого в головной мозг. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2013; 77(1):24–9. [Rotin D.L., Paklina O.V., Kobayakov G.L. et al. Clinical and morphological prognosis factors in brain metastases of the lung cancer. *Voprosy khirurgii im. N.N. Burdenko* = N.N. Burdenko Center, Neurosurgery Issues 2013;77(1):24–9. (In Russ.)].
 11. Le Rhun E., Taillibert S., Zairi F. et al. A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. *J Neurooncol* 2013;113(1):83–92. PMID: 23456656. DOI: 10.1007/s11060-013-1092-8.
 12. Сафаров Б.И. Метастазы опухолей в головной мозг. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. [Safarov B.I. Metastatic tumours of the brain. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2004. (In Russ.)].
 13. Amer M.H., Al-Sarraf M., Baker L.H., Vaitkevicius V.K. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 1978;42(2):660–8. PMID: 679158.
 14. Bigner S.H., Johnston W.W. The cytopathology of cerebrospinal fluid: II. Metastatic cancer, meningeal carcinomatosis and primary central nervous system neoplasms. *ActaCytol* 1981;25(5):461–79. PMID: 7025541.
 15. Prayson R.A., Fischler D.O. Cerebrospinal fluid cytology: an 11-year experience with 5 951 specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(1):47–52. PMID: 9448016.
 16. Taillibert S., Laigle-Donadey F., Chodkiewicz C. et al. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. *J Neurooncol* 2005;75(1):85–99. PMID: 16215819. DOI: 10.1007/s11060-004-8101-x.
 17. Van Oostenbrugge R.J., Twijnstra A. Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. *Neurology* 1999;53(2):382–5. PMID: 10430430.
 18. Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49(4):759–72. PMID: 6895713.
 19. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2865–72. PMID: 15254054. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.149.
 20. Cone L.A., Koochek K., Henager H.A. et al. Leptomeningeal carcinomatosis in a patient with metastatic prostate cancer: case report and literature review. *Surg Neurol* 2006;65(4):372–6. PMID: 16531199. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.08.026.
 21. Giglio P., Wienberg J.S., Forman R. et al. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2005;103(11):2355–62. PMID: 15856426. DOI: 10.1002/cncr.21082.
 22. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. Под ред. М.А. Базарновой, В.Т. Морозовой. Киев: Выща школа, 1988. С. 203. [Practical guidelines for clinical laboratory diagnostics. Eds.: M.A. Bazarnova, V.T. Morozova. Kiev: Vysha shkola, 1988. P. 203. (In Russ.)].
 23. DeMay R. The art & science of cytopathology. 2nd edn. Vol. 1. American Society for Clinical Pathology Press, 2012. P. 507.
 24. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота. М.: Триада, 2012. С. 246–272. [Mironova I.I., Romanova L.A., Dolgov V.V. Clinical laboratory investigations: urine, feces, cerebrospinal fluid, sputum. Moscow: Triada, 2012. Pp. 246–272. (In Russ.)].
 25. Торцевски М., Лакнер К.Й., Боль Й., Зоммер К. Комплексное цитологическое исследование спинномозговой жидкости. Пер. с англ. Под ред. Н.А. Шапиро. М.: Практическая медицина, 2017. С. 18–30. [Torcevski M., Lakner K.J., Bol J., Zommer K. Complex cytological diagnosis of cerebrospinal fluid. Transl. from Eng. Ed. by N.A. Shapiro. Moscow: Practicheskaya meditsina, 2017. Pp. 18–30. (In Russ.)].

Вклад авторов

Л.Я. Фомина, Е.С. Федосеева: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

М.В. Савостикова, Е.Ю. Фурминская: анализ полученных данных, научное редактирование рукописи, получение фотоматериалов.

Authors' contributions

L.Ya. Fomina, E.S. Fedoseeva: article writing, reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

M.V. Savostikova, E.Yu. Furminskaya: analysis of the obtained data, scientific article editing, taking photos.

ORCID авторов

М.В. Савостикова: <http://orcid.org/0000-0002-4643-044X>

Л.Я. Фомина: <http://orcid.org/0000-0002-0807-8756>

Е.С. Федосеева: <http://orcid.org/0000-0003-0812-5601>

Е.Ю. Фурминская: <http://orcid.org/0000-0003-3705-6094>

ORCID of authors

M.V. Savostikova: <http://orcid.org/0000-0002-4643-044X>

L.Ya. Fomina: <http://orcid.org/0000-0002-0807-8756>

E.S. Fedoseeva: <http://orcid.org/0000-0003-0812-5601>

E.Yu. Furminskaya: <http://orcid.org/0000-0003-3705-6094>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 22.01.2017. **Принята к публикации:** 26.02.2018

Article received: 22.01.2017. **Accepted for publication:** 26.02.2018

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ФИБРОМИКСОИДНАЯ САРКОМА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Н.А. Горбань, И.В. Клейна, М.С. Печерская, Е.А. Святивода, А.М. Федосюк, О.В. Ильина

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России;
Россия, 105229 Москва, Госпитальная площадь, 3

Контакты: Нина Андреевна Горбань perovanina@mail.ru

Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности – относительно редкая опухоль глубоких мягких тканей. В статье рассматриваются сложности диагностики, морфологическая, иммуногистохимическая и «типичная» клиническая картина этой патологии. Приводится алгоритм дифференциальной диагностики фибромиксоидной саркомы низкой степени злокачественности и миксоидной липосаркомы на примере клинического случая, в котором окончательный диагноз был верифицирован спустя 40 лет от манифестации заболевания.

Ключевые слова: фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности, гиалинизирующая веретенклеточная опухоль, миксоидная липосаркома

Для цитирования: Н.А. Горбань, И.В. Клейна, М.С. Печерская и др. Рецидивирующая фибромиксоидная низкоккачественная саркома мягких тканей нижней конечности. *Онкопатология* 2018;1(1):33–9.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-1-33-39

Recurrent low-grade fibromyxoid sarcoma in the soft tissue of the leg

N.A. Gorban', I.V. Kleina, M.S. Pecherskaya, E.A. Svyativoda, A.M. Fedosyuk, O.V. Il'ina

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defence of Russia; 3 Gospital'naya Square, Moscow 105229, Russia

Low-grade fibromyxoid sarcoma is a relatively rare tumor of deep soft tissue. The difficulties of diagnostics, morphological, immunohistochemical and "typical" clinical pictures of this pathology are considered in the article. An algorithm for the differential diagnosis of low-grade fibromyxoid sarcoma and myxoid liposarcoma is given on the example of the clinical case in which the final diagnosis was verified after 40 years from the manifestation of the disease.

Key words: low-grade fibromyxoid sarcoma, hyalinizing spindle cell tumor, myxoid liposarcoma

For citation: Gorban' N.A., Kleina I.V., Pecherskaya M.S. et al. Recurrent low-grade fibromyxoid sarcoma in the soft tissue of the leg. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2018;1(1):33–9.

ВВЕДЕНИЕ

Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности (ФМСНСЗ) в классификации Всемирной организации здравоохранения 2013 г. определена как особое злокачественное фибробластическое новообразование, характеризующееся чередованием участков с высокой коллагенизацией стромы и участков с миксоидными изменениями, доброкачественными на вид веретенковидными клетками с вихреобразным характером роста и аркадами изогнутых кровеносных сосудов. В большинстве случаев опухоль имеет перестройку генов *FUS-CREB3L2* или *FUS-CREB3L1* [1].

В 1987 г. Н.Л. Evans описал «спокойные» фибромиксоидные опухоли глубоких мягких тканей у 2 молодых женщин, выделил их как особый вариант опухоли мягких тканей, которому дал название «фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности» [2]. Хотя изначально опухоли были расценены как доброкачественные, в дальнейшем обе метастазировали. В первое время профессиональное сообщество с большим скепсисом относилось к этим опухолям как к отдельной специфической сущности, однако последующие клинико-морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования подтвердили, что это действительно особый вариант фибросаркомы [3].

Синонимом ФМСНСЗ является термин «гиалинизированная веретенчатая опухоль с гигантскими розетками» (ГВОГР) [1]. ГВОГР – необычная фиброзная опухоль глубоких мягких тканей. Впервые о ее существовании заявили в 1997 г. K.L. Lane и соавт., описавшие 19 случаев подобной опухоли с индолентным течением, хотя для некоторых из этих опухолей было характерно агрессивное клиническое поведение, включая ранние и поздние метастазы [4]. ГВОГР по гистологическим и молекулярно-генетическим признакам значительно сходна с ФМСНСЗ и является вариантом последней [1, 3, 5].

ФМСНСЗ – редкая опухоль, к 2013 г. было зарегистрировано около 350 случаев [1]. Возможно, эта саркома встречается значительно чаще, чем это представлено в литературе, так как порой скрывается под диагнозами «миксофибросаркома», «миксоидная саркома низкой степени злокачественности» и другими вариантами доброкачественных и злокачественных фиброзных или миксоидных опухолей. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, хотя, по некоторым данным, мужчины несколько чаще. Опухоль возникает преимущественно в молодом возрасте, более 20 % случаев составляют пациенты моложе 18 лет, однако возрастной диапазон, по данным литературы, широк – от 3 до 78 лет. Несколько отличается структура заболеваемости при ГВОГР: пик заболеваемости приходится на возраст 30–40 лет, мужчины страдают в 2 раза чаще женщин [6].

Клинически ФМСНСЗ – медленно растущая болезненная опухоль, расположенная в глубоких мягких тканях и способная существовать месяцы или даже годы. Чаще всего опухоль возникает в глубоких тканях нижних конечностей (в скелетных мышцах), особенно бедра, следующие по частоте локализации – грудная стенка/подмышечная впадина, плечо, паховая область, ягодица и шея. В редких случаях опухоль выявляют в необычных местах: ретроперитонеально [7], интраабдоминально [8], в брыжейке тонкой кишки, средостении, паравerteбральной области [1, 3, 9], в мягких тканях головы и шеи [10, 11], в небе и слизистой оболочке полости рта [12], иногда ФМСНСЗ встречаются в подкожной клетчатке с минимальным вовлечением скелетных мышц [3, 9].

Опухоль обычно четко очерчена, плотная, на разрезе имеет фиброзный вид, часто желто-белая с блестящими миксоидными участками. В некоторых случаях может иметься кистозная дегенерация, но некрозов и кровоизлияний обычно нет.

При микроскопическом исследовании классическая ФМСНСЗ представлена чередованием высококоллагенизированных малоклеточных и более клеточных миксоидных нодулей. Опухолевые клетки без признаков полиморфизма, формируют короткие пучки с вихреобразным характером роста. Опухоль содержит аркады мелких сосудов и артериолы с периваскуляр-

ным склерозом. Могут наблюдаться единичные разбросанные гиперхромные клетки, митозы крайне редки [1, 3, 9]. Около 10 % опухолей имеют участки с более высокой клеточной плотностью, где выявляются ядерная атипия, полиморфизм или эпителиоидная морфология клеток. В редких случаях могут отмечаться поля, неотличимые от склерозирующей эпителиоидной фибросаркомы [3]. В рецидивных опухолях изредка могут встречаться недифференцированные участки или очаги с остеобластической дифференцировкой. Около 30 % типичных опухолей имеют коллагеновые розетки, состоящие из центральной зоны гиалинизированного коллагена, окруженной муфтой эпителиоидных фибробластов. В тех случаях, когда коллагеновые розетки хорошо сформированы и их много, применяют термин ГВОГР [1].

При иммуногистохимическом исследовании в более чем 80 % случаев очагово положителен ЕМА, экспрессия MUC4 считается высокочувствительной и специфичной. Иногда имеет место миофибробластическая дифференцировка, которая отражается фокальной экспрессией SMA [1].

Основным цитогенетическим событием в патогенезе опухоли является транслокация $t(7;16)(q34;p11)$, которая часто присутствует как единственная перестройка примерно в 30 % случаев, в других 25 % случаев выявляется комплексный кариотип со множественными хромосомными перестройками. Транслокация – результат слияния 5'-конца гена *FUS* на 16p11 с 3'-концом гена *CREB3L2* на 7q34 и образования химерного гена *FUS/CREB3L2*. В редких случаях возможна вариантная транслокация $t(11;16)(p11;p11)$ с образованием химерного гена *FUS-CREB3L1* [13, 14]. Молекулярно-генетические исследования выявляют транскрипты *FUS-CREB3L2* и *FUS-CREB3L1* в 76–96 % и 4–6 % случаев ФМСНСЗ соответственно. ФМСНСЗ в атипичной локализации с гигантскими розетками или с фокусами, напоминающими склерозирующую эпителиоидную фибросаркому, также имеют транслокацию $t(7;16)(q34;p11)$ и *FUS-CREB3L2*. Химерный белок *FUS/CREB3L2* функционирует как aberrантный транскрипционный фактор, превосходящий по своему действию белок дикого гена *CREB3L2* [15].

Первые 5 лет после эксцизии первичной опухоли ФМСНСЗ имеет низкую частоту рецидивов и метастазов (около 10 и 5 % соответственно), со временем их частота увеличивается. При длительном периоде наблюдения рецидивы, метастазы и смерть от заболевания составляют 64, 45, 42 % соответственно. Метастазы могут появиться даже через 45 лет после первичной эксцизии. Наиболее частые места метастазирования – легкие и плевра. Медиана времени смерти от опухоли составляет 15 лет. Гистологических признаков, коррелирующих с клиническим поведением, нет, хотя в прогрессирующих опухолях

иногда выявляют недифференцированные округлые клетки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 59 лет, считает себя больной с 19 лет (с 1977 г.), когда впервые была диагностирована опухоль мягких тканей правого бедра, выполнено ее оперативное удаление. При морфологическом исследовании опухоль была расценена как липосаркома. Через 5 лет, в 1982 г. выявлен первый местный рецидив заболевания, выполнена повторная операция. В связи с неоднократными повторными местными рецидивами пациентка перенесла операции в 1998, 2001, 2006, 2009, 2011 гг. Кроме того, в 1998 г. проведена лучевая терапия на область послеоперационного рубца, а в 2009 г., помимо местного рецидива, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки заподозрены метастазы диаметром до 7,5 мм в легких с обеих сторон (справа 2, слева 2), в связи с чем пациентка после очередной операции по удалению рецидива перенесла 3 курса полихимиотерапии по схеме MAID. Гистологическое исследование рецидивной опухоли: опухоль представлена полями вытянутых клеток, лежащих рыхло, местами образующих пучки. Злокачественная волокнисто-клеточная опухоль, вероятно липосаркома.

В июне 2015 г. вновь самостоятельно обнаружила опухоль в нижней трети правого бедра, которое постепенно увеличивалось в размерах. За медицинской помощью не обращалась. В октябре 2017 г. отметила значительное увеличение размеров опухоли по внутренней поверхности правого бедра, в области верхней трети послеоперационного рубца, обратилась в онкодиспансер, где диагностирован очередной рецидив заболевания.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости: легкие без очаговых и инфильтративных изменений, за исключением единичного очага уплотнения до 7 мм диаметром в S4/6 правого легкого. Отмечены плевродиафрагмальные спайки. По паракостальной плевре (преимущественно в проекции заднебазальных сегментов левого легкого) единичные очаги уплотнения до 5 мм в диаметре. Печень не увеличена. Очагов патологической плотности не обнаружено. Заключение: КТ-признаки единичного метастаза S4/6 правого легкого, единичных очагов уплотнения (фиброза? иного генеза?) по паракостальной плевре.

Магнитно-резонансная томография правого бедра в режимах спин и мульти-эхо в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях с толщиной срезов 5 и 6 мм с подавлением жира: костно-травматические изменения не определяются. В мягких тканях на протяжении от крыши вертлужной впадины до нижней трети диафиза бедра (25 см) выявляется многоузловое объемное образование, циркулярно охватывающее диафиз бедренной кости без признаков прорастания в него. Диаметр опухоли в краниальной части — до 12 см. Структура образования неоднородна, с наличием множественных

кистозных включений от 0,5 до 5 см в диаметре. Заключение: объемное образование мягких тканей правого бедра.

В результате проведенного клинико-инструментального обследования у пациентки диагностирован обширный рецидив опухоли мягких тканей правого бедра. Ввиду обширности местного распространения опухоли выполнить органосохраняющую операцию не представлялось возможным, единственным методом хирургического лечения являлась экзартикуляция правого бедра.

Выполнена экзартикуляция правого бедра. Правая нижняя конечность удалена с головкой бедренной кости. Кожа по внутренней поверхности бедра с многочисленными старыми линейными и дугообразными рубцами. Мягкие ткани в проекции рубца уплотнены. К шейке бедренной кости прилежит округлое плотноэластичное образование диаметром 10 см, к которому по внутренне-задней поверхности бедра прилежат множественные узлы диаметром от 1,5 до 5 см, окруженные псевдокапсулой, распространяющиеся вдоль и вокруг диафиза бедренной кости (рис. 1, 2). Кость интактна. Опухоль на разрезе белесовато-серого цвета с блестящими миксоидными участками.



Рис. 1. Основной опухолевый узел

Fig. 1. The main tumor node



Рис. 2. Прилежащие множественные опухолевые узлы

Fig. 2. Adjacent multiple tumor nodes

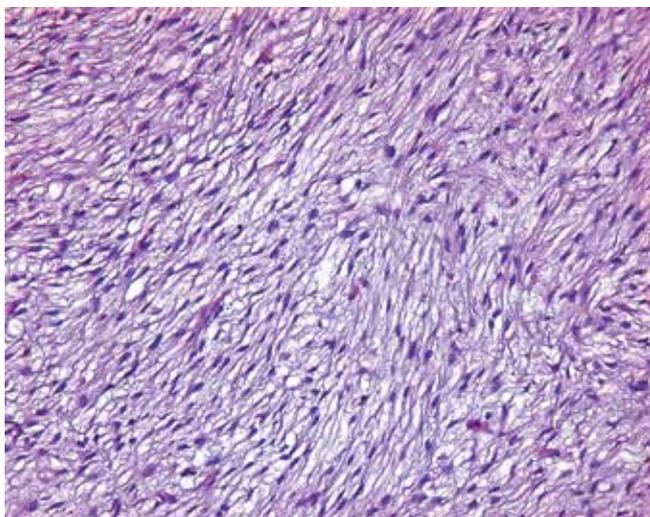


Рис. 3. Клеточный участок опухоли, состоящий из веретеновидных клеток

Fig. 3. A tumor cell site consisting of spindle-shaped cells

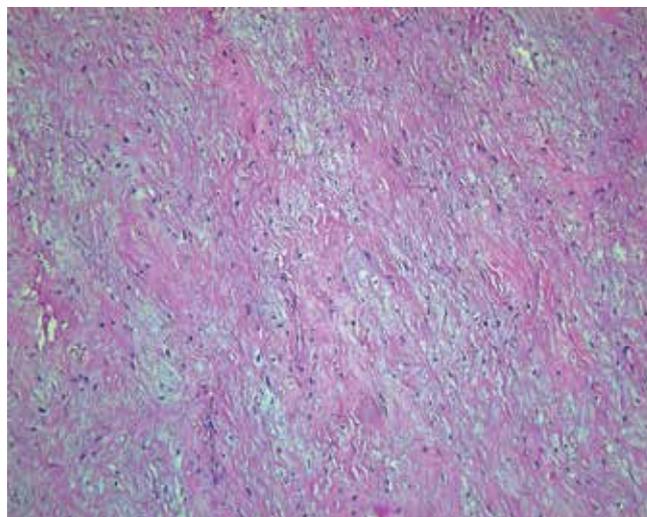


Рис. 5. Периваскулярный фиброз

Fig. 5. Perivascular fibrosis

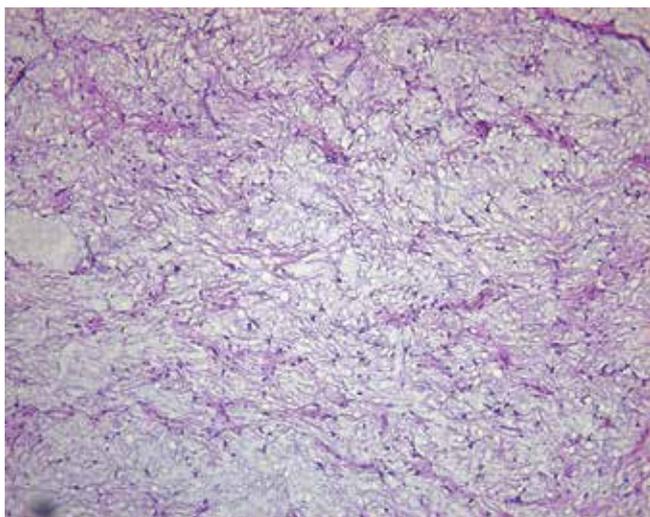


Рис. 4. Гипоклеточный миксоидный участок, симулирующий миксоидную липосаркому

Fig. 4. Hypocellular myxoid section simulating myxoid liposarcoma

Микроскопически опухоль представлена миксоидными гипоклеточными нодулями с участками плотной гиалинизированной стромы, имеются участки с более высокой клеточностью и миксоидной стромой, с небольшим количеством изогнутых ветвящихся кровеносных сосудов (рис. 3, 4). Имеются артериолы с периваскулярным фиброзом. Опухолевые клетки преимущественно веретеновидные. Ядра опухолевых клеток мелкие, клеточные границы не определяются. Липобластов и митозов не выявлено (рис. 5). Некрозы представлены мелкими единичными фокусами. Опухоль распространяется за пределы псевдокапсулы в окружающую ткань.

При иммуногистохимическом исследовании реакция опухолевых клеток с антителами к SMA, EMA, CDK4, MDM отрицательна. Пересмотрены препараты

удаленной рецидивной опухоли 2011 г., которая имеет аналогичное морфологическое строение.

На гистологических срезах с парафиновых блоков, согласно протоколу набора для пробоподготовки POSEIDON Fish Digestion Kit Kreatech, проведено FISH-исследование (флуоресцентная гибридизация *in situ*, fluorescence *in situ* hybridization) с ДНК-зондами DDIT3 (12q13) Break FISH Probe Kreatech и MDM2 (12q15) FISH Probe Kreatech (Leica Biosystems, Нидерланды). Препараты анализировали с помощью флуоресцентного микроскопа AXIO Scope A1 (Karl Zeiss, Германия) с использованием компьютерной программы Isis (MetaSystems, США). Транслокации с вовлечением локуса гена DDIT3 (CHOP12q13) не выявлено (рис. 6), отмечается наличие дополнительных копий от локуса гена DDIT3 (CHOP12q13) от 2 до 4.

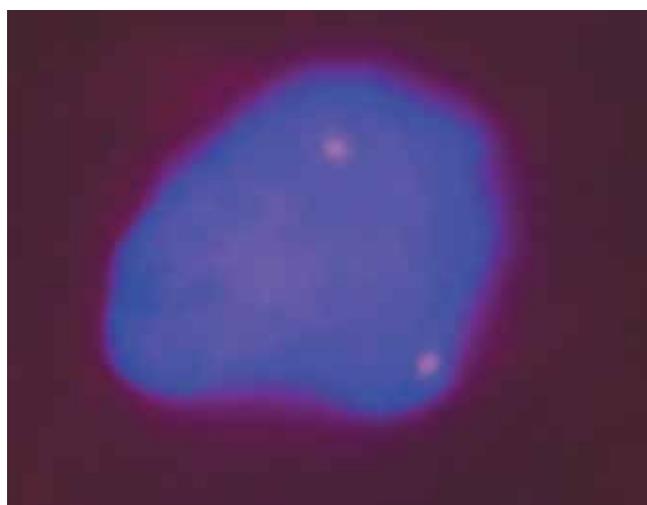


Рис. 6. ON DDIT3 (12q13) Break FISH Probe Kreatech, интерфазное ядро с 2 дополнительными копиями локуса гена DDIT3, × 1000

Fig. 6. ON DDIT3 (12q13) Break FISH Probe Kreatech, interphase nucleus with 2 additional copies of the locus of DDIT3 gene, × 1000

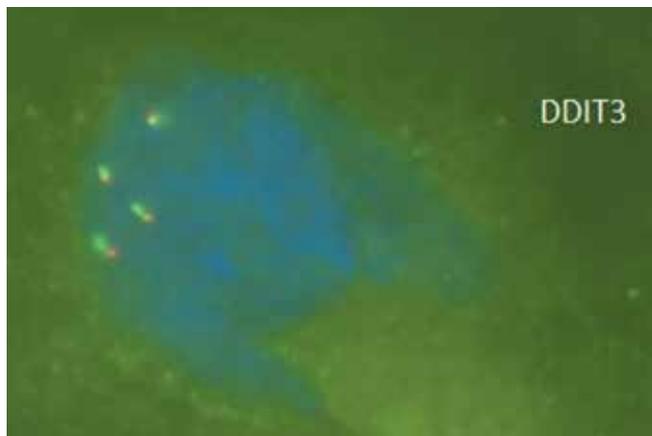


Рис. 7. ON MDM2 (12q15) FISH Probe Kreatech, неперестроенное интерфазное ядро с 2 красными сигналами, $\times 1000$

Fig. 7. ON MDM2 (12q15) FISH Probe Kreatech, unconfigured interphase nucleus with 2 red signals, $\times 1000$

Характерной для липосаркомы, миксоидной саркомы амплификации локуса гена MDM2 (12q15) (рис. 7) не выявлено. Диагностический поиск продолжен с ДНК-зондом LSI FUS (16p11) Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Laboratories, США), поскольку основным цитогенетическим событием в патогенезе ФМСНСЗ является транслокация с вовлечением локуса гена FUS (16p11).

ДНК-зонд LSI FUS (16p11) Break Apart FISH Probe Kit — зонд для выявления перестройки гена в точке разрыва. Зонды Break Apart обладают высокой специфичностью и точностью. Участки гена, прилегающие к точке разрыва, окрашены разными флюорохромами: 5' — конец гена FUS — зеленым, 3' — конец гена FUS — красным. В норме красный и зеленый сигналы, расположенные рядом, сливаются, и в результате неперестроенный ген



Рис. 8. LSI FUS (16p11) Break Apart FISH Probe Kit, aberrant ядро: 2 сливных (желтых) (2F) и 1 зеленый (1G) сигналы, $\times 1000$

Fig. 8. LSI FUS (16p11) Break Apart FISH Probe Kit, aberrant nucleus: 2 drain (yellow) (2F) and 1 green (1G) signals, $\times 1000$

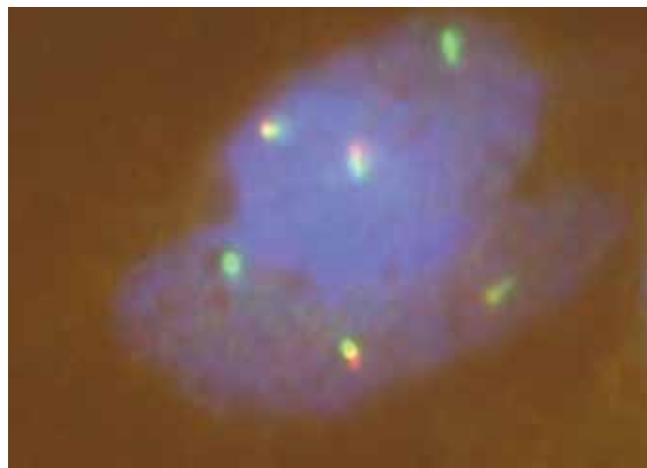


Рис. 9. LSI FUS (16p11) Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Laboratories, США), aberrant ядро: 4 сливных (желтых) (4F) и 2 зеленых (2G) сигнала, $\times 1000$

Fig. 9. LSI FUS (16p11) Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Laboratories, USA), aberrant nucleus: 4 drain (yellow) (4F) and 2 green (2G) signals, $\times 1000$

светится желтым цветом. При перестройке гена желтый сигнал распадается на отдельно лежащие красный и зеленый сигналы.

В результате исследования в 92 % проанализированных интерфазных ядер отмечено нестандартное распределение сигналов: 1 сливной (желтый) и 1 зеленый (1F1G), 2 сливных (желтых) и 1 изолированный зеленый (2F1G), 4 сливных (желтых) и 2 изолированных зеленых (4F2G) (рис. 8, 9). Однородность нестандартного распределения сигналов (наличие дополнительного 1 или 2 изолированных зеленых сигналов) подтверждает их клональную природу.

Морфологическая картина, иммунофенотип и клиническое течение исследуемой опухоли не характерны для миксоидной липосаркомы (МЛС), что подтверждается результатами молекулярно-генетического исследования (транслокации с вовлечением гена DDIT3 (CHOP12q13) не выявлено), а соответствуют ФМСНСЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было сказано выше, истинная частота ФМСНСЗ неизвестна, так как зачастую эта опухоль скрывается под другими диагнозами. В представленном случае ФМСНСЗ на протяжении более 30 лет расценивали как липосаркому. Причиной этому, с одной стороны, являлся тот факт, что опухоль у 19-летней пациентки впервые была выявлена за 10 лет до того, как Н.Л. Evans впервые описал ФМСНСЗ. За прошедшее время произошел прорыв в диагностике опухолей мягких тканей, обусловленный появлением дополнительных методов диагностики, таких как иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования, которые на тот момент отсутствовали. С другой стороны, ФМСНСЗ имеет ряд сходных признаков с МЛС, таких как локализация

в мягких тканях конечностей (>30 % случаев – мышцы бедра), преимущественно молодой возраст больных, несколько схожая морфологическая картина. Однако подавляющее большинство МЛС возникают в возрасте 40–50 лет, в то время как ФМСНС3 – у молодых пациентов (>20 % моложе 20 лет). МЛС имеет тенденцию метастазировать в необычные места: мягкие ткани, ретроперитонеум, противоположную конечность, подмышку, кости и легкие. Большое число больных МЛС имеют синхронные или метакронные мультифокальные опухоли. Необычная клиническая манифестация заболевания может выражаться в виде гематогенных метастазов [1, 9].

Макроскопически и МЛС, и ФМСНС3 четко ограничены, однако МЛС мультинодулярна и на разрезе имеет блестящую желатинозную поверхность, в то время как ФМСНС3 имеет только участки с блестящей желатинозной поверхностью. Микроскопически миксоидные зоны ФМСНС3 могут напоминать МЛС, особенно в случае с хорошо развитой плексиформной сосудистой сетью, но в ФМСНС3 нет липобластов, и при адекватном взятии на исследование достаточного числа фрагментов опухоли выявляются фиброзные поля. Обычно в МЛС отсутствуют ядерный полиморфизм, гигантские опухолевые клетки, веретеночеточные участки и высокая митотическая активность, что сближает ее с ФМСНС3, в то же время в ней выявляются мелкие липобласты, гораздо более развита сосудистая сеть в виде «куриных лапок», часто экстрацеллюлярный муцин формирует крупные озера, создающие микрокистозные лимфангиомоподобные области (так называемая форма роста в виде «легочного отека»), чего никогда не бывает в ФМСНС3 [1, 3, 9].

Клиническое течение МЛС оценить трудно, потому что отсутствуют общие критерии ее дифференциальной диагностики с другими формами опухолей, имеющих круглоклеточный компонент. При длительном наблюдении у 20–40 % больных отмечаются метастазы. МЛС имеет тенденцию метастазировать в периферические мягкие ткани, в связи с чем встает вопрос о первичной множественности опухоли или метастатическом поражении. Генетическое сравнение клонального происхождения в таких случаях подтверждает метастазы реже, чем множественные независимые опухоли. Метастазы в легкие и печень встречаются редко. При ФМСНС3 метастазы также проявляются спустя длительный период времени, но, в отличие от МЛС, наиболее часто в легких и плевре.

Интерпретация результатов исследований, выполненных в представленном выше случае, основывалась на опубликованных G. Papp, D. Mihály и Z. Sári [16] данных FISH-анализа 301 саркомы мягких тканей, диагноз которых был подтвержден полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией, 53 МЛС и 6 ФМСНС3 с использованием ДНК-зондов *DDIT3* (12q13) и *FUS* (16p11). В 66,7 % случаев ФМСНС3 при исследовании с использованием ДНК-зонда *FUS* (16p11) Break Apart FISH Probe отмечалось нестандартное распределение сигналов: сливные (желтые) с 1 и/или 2 изолированными зелеными. Другие авторы [17–19], основываясь на исследованиях методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, доказали, что отсутствие красного изолированного сигнала и наличие изолированных 1 или нескольких зеленых сигналов может быть связано с образованием дополнительной кольцевой хромосомы, скрывающей в себе транслокационную хромосому, содержащую материал хромосом 7 и 16. Выявление химерного транскрипта *FUS/CREB3L2* в кольцевой хромосоме подтверждает эту гипотезу.

Полученные в нашем случае результаты FISH-анализа согласуются с опубликованными данными исследования, что свидетельствует о вовлечении в перестройку локуса гена *FUS* (16p11).

В представленном случае молодой возраст пациентки на момент манифестации заболевания, морфологическая картина (низкая клеточная плотность, скудная васкуляризация, фиброзированные артериолы, отсутствие липобластов и митозов) свидетельствуют в пользу ФМСНС3. Молекулярно-генетическое исследование также выявило нарушения, более характерные для ФМСНС3, и отсутствие генетических событий, характерных для МЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическая диагностика опухолей мягких тканей является сложным, порой многоступенчатым процессом, в котором необходимо учитывать клинические данные, возраст и пол пациента, морфологическую картину, иммуногистохимический профиль опухоли. Однако окончательную точку во многих случаях можно поставить только после выполнения молекулярно-генетического исследования. Но даже при этом исследовании можно выявить нестандартные молекулярно-генетические события, которые следует интерпретировать с учетом накопленного мирового опыта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fletcher K., Christopher D.M. World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edn. IARC Press: Lyon, 2013.
2. Evans H.L. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of 2 metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol* 1987;88(5):615–9. PMID: 3673943.
3. Weiss S.W., Goldblum J.R., Enzinger F.M. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Mosby, 2001. 1176 p.
4. Lane K.L., Shannon R.J., Weiss S.W. Hyalinizing spindle cell tumor with giant

- rosettes: a distinctive tumor closely resembling low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21(12):1481–8. PMID: 9414192.
5. Folpe A.L., Lane K.L., Paull G., Weiss S.W. Low-grade fibromyxoid sarcoma and hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a clinicopathologic study of 73 cases supporting their identity and assessing the impact of high-grade areas. *Am J Surg Pathol* 2000;24(10):1353–60. PMID: 11023096.
 6. Nielsen G.P., Selig M.K., O'Connell J.X. et al. Hyalinizing spindle cell tumor with ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 1999;23(10):1227–32. PMID: 10524523.
 7. Hashimoto M., Koide K., Arita M. et al. A low-grade fibromyxoid sarcoma of the internal abdominal oblique muscle. *Case Rep Surg* 2016;(2016):8524030. PMID: 27247823. DOI: 10.1155/2016/8524030.
 8. Konecna J., Liberale G., Haddad J. et al. Diffuse intra-abdominal low grade fibromyxoid sarcoma with hepatic metastases: case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2015;(14):40–3. PMID: 26217915. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.06.022.
 9. Miettinen M. Modern soft tissue pathology: tumors and non-neoplastic conditions. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. 1116 p.
 10. Mastoraki A., Strigkos T., Tatakis F.P. et al. Recurrent low-grade fibromyxoid sarcoma of the neck: report of a case and review of the literature. *Indian J Surg Oncol* 2015;6(3):296–9. PMID: 27217684. DOI: 10.1007/s13193-015-0429-5.
 11. Cowan M.L., Thompson L.D., Marino E.L., Bishop J.A. Low-grade fibromyxoid sarcoma of the head and neck: a clinicopathologic series and review of the literature. New York: Springer Science & Business Media, 2015.
 12. Soma S., Bhat S., Shetty S.K. Low grade fibromyxoid sarcoma of the palate: a case report. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10):XD01–2. PMID: 26557602. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14670.6557.
 13. Guillou L., Benhattar J., Gengler C. et al. Translocation-positive low-grade fibromyxoid sarcoma: clinicopathologic and molecular analysis of a series expanding the morphologic spectrum and suggesting potential relationship to sclerosing epithelioid fibrosarcoma – a study from the French sarcoma group. *Am J Surg Pathol* 2007;31(9):1387–402. PMID: 17721195. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3180321959.
 14. Storlazzi C.T., Mertens F., Nascimento A. et al. Fusion of the *FUS* and *BBF2H7* genes in low grade fibromyxoid sarcoma. *Hum Mol Genet* 2003;12(18):2349–58. PMID: 12915480. DOI: 10.1093/hmg/ddg237.
 15. Panagopoulos I., Moller E., Dahlen A. et al. Characterization of the native *CREB3L2* transcription factor and the *FUS/CREB3L2* chimera. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(2):181–91. PMID: 17117415. DOI: 10.1002/gcc.20395.
 16. Papp G., Mihály D., Sági Z. Unusual signal patterns of break-apart FISH probes used in the diagnosis of soft tissue sarcomas. *Pathol Oncol Res* 2017;23(4):863–71. PMID: 28108880. DOI: 10.1007/s12253-017-0200-z.
 17. Panagopoulos I., Storlazzi C.T., Fletcher C.D. et al. The chimeric *FUS/CREB3L2* gene is specific for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40(3):218–28. PMID: 15139001. DOI: 10.1002/gcc.20037.
 18. Mezzelani A., Sozzi G., Nesslering M. et al. Low grade fibromyxoid sarcoma: further low-grade soft tissue malignancy characterized by a ring chromosome. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;122(2):144–8. PMID: 11106828.
 19. Bartuma H., Moller E., Collin A. et al. Fusion of the *FUS* and *CREB3L2* genes in a supernumerary ring chromosome in low-grade fibromyxoid sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;199(2):143–6. PMID: 20471519. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.02.011.

Вклад авторов

Н.А. Горбань: разработка дизайна исследования, написание текста и редактирование рукописи;
И.В. Клеина: разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста рукописи;
У.А. Святывода, М.С. Печерская, А.М. Федосюк, О.В. Ильина: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

N.A. Gorban': developing the research design, article writing and editing;
I.V. Kleina: developing the research design, collecting and processing of the material, article writing;
E.A. Svyativoda, M.S. Pecherskaya, A.M. Fedosyuk, O.V. Il'ina: collecting and processing of the material.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 12.02.2018. **Принята к публикации:** 12.03.2018

Article received: 12.02.2018. **Accepted for publication:** 12.03.2018

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МАТЕРИАЛА РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;
Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Елена Анатольевна Прилепская prilepskaya@mail.ru

Основным методом лечения локализованного рака предстательной железы является радикальная простатэктомия (РПЭ), рекомендованная Европейской ассоциацией урологов в качестве «золотого стандарта». Одна из основных задач патологов – получение после РПЭ максимального объема прогностической информации, которая определяет прогноз и тактику ведения пациента. Поэтому очень важным становится внедрение стандартизации вырезки и морфологического заключения после РПЭ. Морфологическое заключение должно включать информацию о локализации и распространении опухоли, градации опухоли по шкале Глисона и градирующей группе, стадии по системе pTNM, наличии экстрапростатической инвазии, статусе краев резекции.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, стандартизация морфологического исследования

Для цитирования: Ковылина М.В., Прилепская Е.А. Особенности морфологического исследования материала радикальной простатэктомии. Онкопатология 2018;1(1):40–4.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-1-40-44

Morphological examination of radical prostatectomy specimens

M.V. Kovyлина, E.A. Prilepskaya

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Radical prostatectomy (RPE) has been considered the gold standard method for the surgical treatment of localized prostate cancer, recommended by the European Association of Urologists. One of the main aims of pathologists is to obtain the maximum amount of prognostic information after RPE, which is crucial for the prognosis and optimal treatment strategy. Therefore, it is very important to standardize surgical procedures as well as the process of morphological examination (including the system of results reporting) after RPE. The morphological report should include information on the tumor location, its spread, Gleason score, group grading, pTNM stage, presence of extraprostatic extension and the status of resection margins.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, standardization of morphological examination

For citation: Kovyлина M.V., Prilepskaya E.A. Morphological examination of radical prostatectomy specimens. Onkopatologiya = Onco-pathology 2018;1(1):40–4.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) по частоте встречаемости среди мужчин стоит на 2-м месте [1], и наиболее распространенной злокачественной опухолью предстательной железы (ПЖ) является ацинарная аденокарцинома [2, 3]. Как известно, РПЖ часто имеет мультифокальный рост и в 70 % случаев локализуется в периферической зоне ПЖ, в 25 % – в центральной и в 5 % случаев – в переходной [2]. Заболевание редко встречается у мужчин моложе 50 лет, однако по данным многочисленных аутопсийных

исследований примерно у 20 % мужчин в возрасте 30–40 лет выявляют микроскопические очаги латентного РПЖ. Поскольку такие микроскопические опухоли растут крайне медленно, клинически заболевание не проявляется. Со временем очаги латентного рака постепенно увеличиваются, и по достижении опухолью объема 0,5 см³ новообразование становится клинически значимым и требует проведения соответствующего лечения [1].

Основным методом лечения локализованного РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ),

рекомендованная Европейской ассоциацией урологов в качестве «золотого стандарта» [1, 3]. Несмотря на хорошие онкологические результаты малоинвазивных методов лечения, во всем мире отдают предпочтение именно хирургическим операциям как наиболее радикальному средству избавления от РПЖ.

Одной из основных задач патологов является получение после РПЭ максимального объема прогностической информации, которая определяет прогноз и тактику ведения пациента в дальнейшем [1, 5].

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Нефиксированную ПЖ измеряют в 3 измерениях (ширина, длина, высота) (рис. 1). Объем ПЖ рассчитывают по следующей формуле: (ширина × высота × длина) × 0,523, где 0,523 – коэффициент для расчета объема эллипсоида.

Поверхность ПЖ окрашивают чернилами. Это обязательная манипуляция, поскольку оценить статус краев резекции можно только при наличии их окрашивания (рис. 2). Окрашивание левой и правой долей ПЖ на усмотрение патолога можно выполнить чернилами одного или разных цветов.

Для получения ровных срезов ПЖ должна быть зафиксирована в 10 % забуференном нейтральном растворе формалина. После фиксации материала

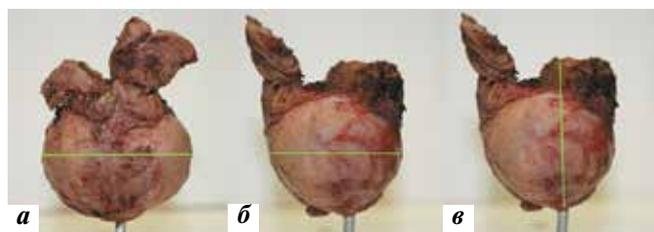


Рис. 1. Параметры измерения предстательной железы: а – ширина; б – высота; в – длина

Fig. 1. Prostate measurements: a – width; б – height; в – length



Рис. 2. Окрашивание поверхности предстательной железы чернилами

Fig. 2. Staining of the prostate surface with ink

приступают к вырезке ПЖ. Семенные пузырьки отделяют от ПЖ и рассекают поперечным срезом через их основание. Края резекции верхушки и основания отсекают перпендикулярным срезом по отношению к уретре. Далее верхушку и основание рассекают парасагитальными разрезами с шагом 4 мм перпендикулярно окрашенному краю. Оставшуюся ткань ПЖ рассекают пошаговыми разрезами перпендикулярно длинной оси ПЖ (верхушка – основание) с толщиной срезов 4 мм. Вырезку необходимо проводить с четким разделением на правую и левую доли. При большом объеме ПЖ возможно дополнительное разделение каждого среза на переднюю и заднюю части (рис. 3).

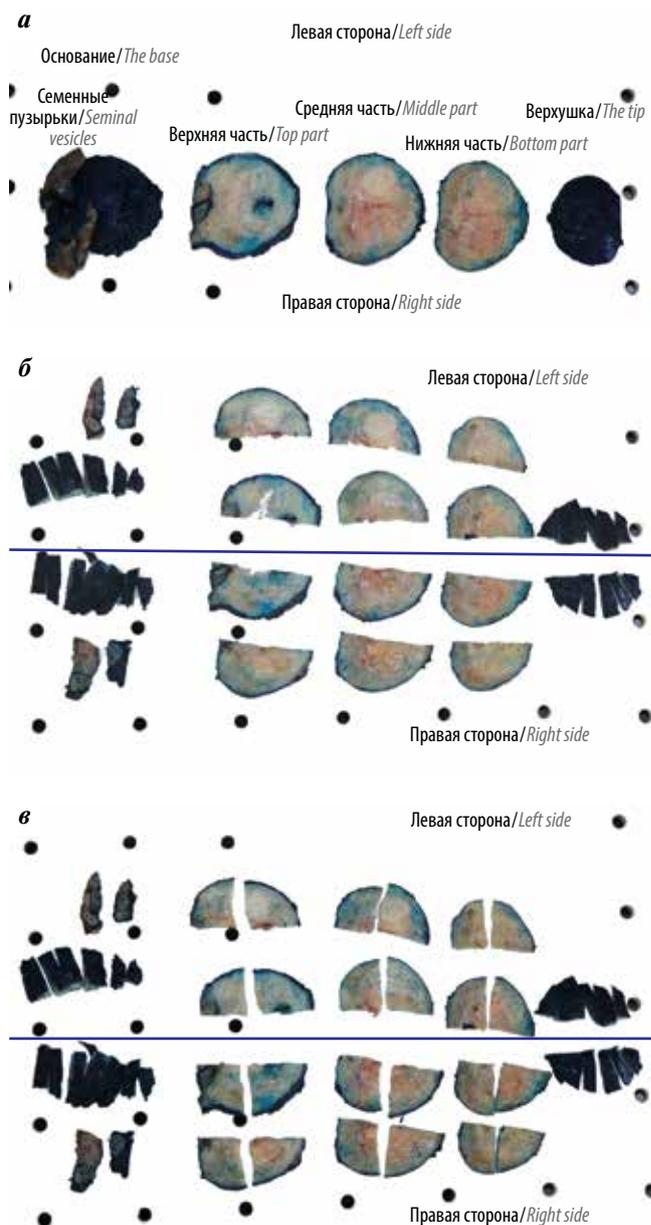


Рис. 3. Схема вырезки предстательной железы: а – этап I; б – этап II; в – этап III

Fig. 3. Scheme of prostatectomy: а – stage I; б – stage II; в – stage III

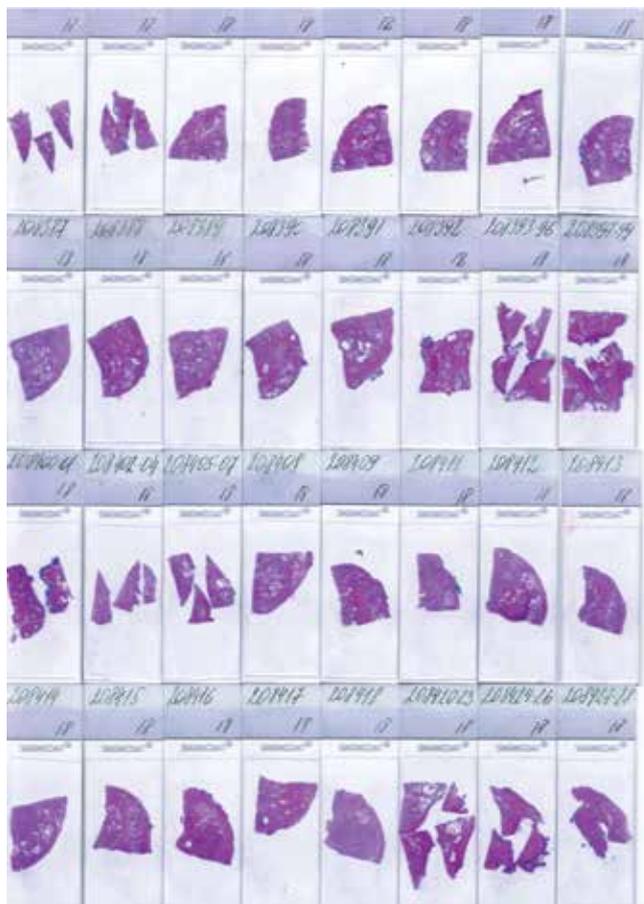


Рис. 4. Готовые гистологические микропрепараты ткани предстательной железы

Fig. 4. Prepared histological slides of prostate tissue

Кусочки ткани помещают в кассеты и дополнительно фиксируют в 10 % растворе забуференного нейтрального формалина еще 12–24 ч. Далее ткань ПЖ проходит стандартные процедуры дегидратации, заливки в парафин и микротомии с толщиной среза 5 мкм. Полученные микропрепараты окрашивают гематоксилином и эозином (рис. 4).

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

При микроскопическом исследовании материала морфолог должен оценить и отразить в своем заключении клинически значимую информацию, включающую гистологический тип опухоли, сумму баллов по шкале Глисона, градирующую группу (по классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г.), наличие перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии, объем и распространенность опухоли (экстрапростатическая инвазия, инвазия в семенные пузырьки, стадия pTNM), статус краев резекции [1, 6–8].

Подавляющее большинство опухолей ПЖ представлены ацинарной аденокарциномой [3, 4].

В последние годы описаны новые, необычные варианты ацинарной аденокарциномы, биологическое поведение которых может отличаться от такового типичной аденокарциномы ПЖ. Кроме того, описаны варианты протоковой карциномы, выделена в отдельную группу внутрипротоковая/интрадуктальная карцинома ПЖ, влияющие на прогноз заболевания. Поскольку методы лечения должны быть основаны на корректном диагнозе, в заключении рекомендовано указывать подтип карциномы, наличие протоковой и интрадуктальной карциномы.

Система градации Глисона рекомендована к использованию при всех типах ацинарной и протоковой аденокарцином ПЖ за исключением случаев, когда материал оценивают после прохождения пациентом лучевой или гормональной неoadьювантной терапии [6, 7].

При определении суммы баллов по шкале Глисона суммируют баллы первичного (наиболее распространенного) и вторичного (2-го наиболее распространенного) компонентов. Если вторичный компонент не определяется, балл первичного компонента удваивают. Однако определение суммы баллов по шкале Глисона при исследовании ПЖ после РПЭ имеет некоторые особенности по сравнению с оценкой биоптата ПЖ. Так, при наличии 3 компонентов третичным считают тот, который занимает наименьший объем, независимо от градации компонента. Если в ткани ПЖ после РПЭ обнаруживаются несколько опухолевых узлов, сумму баллов по шкале Глисона нужно определять и фиксировать в патоморфологическом заключении для каждого узла отдельно.

Для оценки распространенности опухолевого процесса необходимо отразить наличие экстрапростатического распространения и инвазии в семенные пузырьки.

Экстрапростатическая инвазия — распространение опухоли за пределы ткани ПЖ. Диагностировать экстрапростатическое распространение позволяют следующие признаки: наличие опухолевых структур среди жировой ткани, окружающей ПЖ; наличие опухолевых структур вокруг ганглиев и сосудов сосудисто-нервного пучка даже при отсутствии вовлечения перипростатической жировой ткани; выход опухоли за пределы контура нормальной ткани ПЖ в области передней части и верхушки ПЖ [3, 4, 8].

В заключении должны быть указаны локализация экстрапростатической инвазии согласно схеме вырезки и ее распространенность (фокальная/протяженная). Экстрапростатическая инвазия считается фокальной, если она ограничена одним или несколькими опухолевыми ацинусами в жировой ткани, занимает менее 1 поля зрения при большом увеличении в 1 или 2 срезах, или если радиальное расстояние до экстрапростатического распространения опухоли составляет <0,75 мм [8]. В заключении необходимо указать метод, используемый для оценки распространения экстрапростатической инвазии.

Инвазию в семенные пузырьки диагностируют только в случае наличия распространения опухоли в мышечную стенку свободной части семенных пузырьков.

Статус краев резекции является важным прогностическим признаком: у пациентов с положительным хирургическим краем риск прогрессии опухоли значительно выше, чем у пациентов, имеющих отрицательный хирургический край. Края резекции оценивают при наличии их окрашивания на этапе вырезки операционного материала. Хирургический край считается положительным, если опухолевые ацинусы интимно прилежат к окрашенному краю и контактируют с краевой. Рекомендуется указывать длину положительного края в миллиметрах [3, 4, 8, 9]. Если опухоль располагается близко к окрашенному краю, но между опухолью и краем определяется хотя бы 1 фибробласт, край резекции считается отрицательным.

Положительный край может быть связан с экстрапростатическим распространением (в случае неудачной попытки широкого иссечения опухоли при ее прорастании за пределы органа) или с нарушением целостности «капсулы» железы (в случае инцизионного скальпированного повреждения «капсулы» при интрапростатической локализации опухоли) [8].

Положительный хирургический край, связанный с нарушением целостности «капсулы» железы, не должен интерпретироваться как экстрапростатическая инвазия.

Определение объема опухоли является одним из противоречивых аспектов гистологического исследования ткани ПЖ после РПЭ. Коллегия американских патологов рекомендует указывать размеры доминантного опухолевого узла в 2 измерениях, число блоков с опухолью и общее число блоков.

Перинеуральная инвазия в ткани ПЖ после РПЭ не является значимым прогностическим фактором, но ее наличие рекомендуется указывать в протоколе гистологического исследования после РПЭ.

Лимфоваскулярная инвазия редко встречается при РПЖ, но ее можно перепутать с ретракционным артефактом, поэтому рекомендовано обязательное подтверждение лимфоваскулярной инвазии иммуногистохимическим методом. Согласно консенсусу AJCC/UICC, лимфоваскулярная инвазия не влияет на стадию рTNM, но ее наличие следует отмечать в протоколе гистологического исследования после РПЭ [5].

Соблюдение протокола макро- и микроскопического исследования удаленного препарата после РПЭ позволяет провести адекватное стадирование РПЖ. Для стадирования аденокарциномы ПЖ рекомендуется использовать систему рTNM [5]. Символ «р» в данной аббревиатуре указывает на патологическую классификацию, которая основана на данных макро- и микроскопического исследования операционного материала, «Т» (tumor) – оценка первичной

опухоли, «N» (node) – оценка метастатического поражения лимфатических узлов, «M» (metastasis) – оценка поражения отдаленных органов. Система рTNM используется после хирургического удаления опухоли и основывается на микроскопическом определении анатомического распространения опухоли, радикальности удаления опухоли. В 2016 г. данная классификация претерпела некоторые изменения, и уже в AJCC 8-го издания из стадии рT2 были удалены подстадии рT2a, рT2b и рT2c [5, 9]. Таким образом, в настоящее время система рTNM для стадирования РПЖ выглядит следующим образом:

- Т – первичная опухоль:
 - рT0 – нет данных, подтверждающих наличие опухоли;
 - рT2 – опухоль не выходит за пределы ПЖ;
 - рT3 – опухоль распространяется за пределы капсулы ПЖ;
 - рT3a – экстрапростатическое распространение опухоли (с 1 или 2 сторон) или микроскопическое вовлечение шейки мочевого пузыря;
 - рT3b – опухоль вовлекает семенные пузырьки;
 - рT4 – опухоль распространяется за пределы ПЖ и вовлекает окружающие органы и ткани (кроме семенных пузырьков): наружный сфинктер, прямую кишку и др.;
- N – регионарные лимфатические узлы:
 - Nx – состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено;
 - N0 – метастазы в регионарные лимфатические узлы не определяются;
 - N1 – метастазы в регионарные лимфатические узлы;
- M – дистанционные метастазы:
 - M0 – дистанционные метастазы не определяются;
 - M1 – дистанционные метастазы определяются;
 - M1a – метастазы в нерегинарные лимфатические узлы;
 - M1b – метастазы в кости;
 - M1c – метастазы в другие органы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение стандартизации макро- и микроскопического исследования после РПЭ является крайне важным шагом, так как дальнейшее лечение пациентов, перенесших РПЭ, в основном основывается на морфологическом заключении [10]. Морфологическое заключение после РПЭ должно включать информацию о локализации и распространении опухоли, ее стадии по системе рTNM, градации по шкале Глисона и градирующей группе, наличии перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии, статусе краев резекции [9, 10].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO (World Health Organization). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ. IARC Press, Lyon, France, 2016.
2. Srigley J.R., McGowan T., MacLean A. et al. Standardized synoptic cancer pathology reporting: a population based approach. *J Surg Oncol* 2009;99(8):517–24. PMID: 19466743. DOI: 10.1002/jso.21282.
3. CAP (College of American Pathologists) (2012–2013). Cancer protocols and checklists. Available at: <http://www.cap.org/cancerprotocols>.
4. RCPA (Royal College of Pathologists of Australasia). Guidelines for Authors of Structured Cancer Pathology Reporting Protocols. RCPA, Surry Hills NSW, 2016.
5. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edn. Eds.: S.E. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton et al. New York: Springer, 2010.
6. Kench J., Delahunt B., Griffiths D.F. et al. Dataset for reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Histopathology* 2013;62(2):203–18. PMID: 23240714. DOI: 10.1111/his.12042.
7. Epstein J.I., Allsbrook W.C.J., Amin M.B., Egevad L.L. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228–42. PMID: 16096414.
8. Samaratunga H., Montironi R., True L. et al. The ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011;24(1):16–25. PMID: 20818340. DOI: 10.1038/modpathol.2010.156.
9. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. Version 4.0.1.0, June 2017. Includes pTNM requirements from the AJCC Staging Manual, 8th edn. College of American Pathologists.
10. Amin M.B., Lin D.W., Gore J.L. et al. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(10):1387–405. PMID: 25092589. DOI: 10.5858/arpa.2014-0219-SA.

Благодарность. Авторы выражают огромную благодарность Нине Андреевне Горбань за ценные советы при планировании статьи и работе над ней, рекомендации по оформлению и редактированию.

Acknowledgment. The authors are very grateful to Nina Andreevna Gorban' for valuable advice in the planning of the article and working on it, recommendations for the design and editing of the article.

Вклад авторов

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

M.V. Kovylyna, E.A. Prilepskaya: article writing, reviewing of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 12.01.2017. **Принята к публикации:** 14.02.2018

Article received: 12.01.2017. **Accepted for publication:** 14.02.2018

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ: ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

О.Н. Понкина¹, Д.Н. Федоров², О.А. Майновская³

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. Первого Мая, 167;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., 2;

³ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адия, 2

Контакты: Ольга Николаевна Понкина ponkina_olga@mail.ru

Основная роль морфологического исследования при хирургическом лечении рака прямой кишки заключается в определении индивидуальных факторов прогноза местного и общего рецидива. Стандартизированная методика патологоанатомического исследования включает оценку качества и радикальности хирургического вмешательства с исследованием как дистального, так и циркулярного краев резекции, определение хирургического клиренса, патоморфологической стадии опухоли ((y)pT_pN), ее гистологического типа и степени дифференцировки. Результаты морфологического исследования имеют важное прогностическое значение и служат основой для планирования послеоперационного лечения.

Ключевые слова: мезоректум, тотальная мезоректумэктомия, циркулярный край резекции, хирургический клиренс, предикторы местного рецидива

Для цитирования: Понкина О.Н., Федоров Д.Н., Майновская О.А. Морфологическое исследование препарата после хирургического лечения рака прямой кишки: практические аспекты и прогностическое значение. *Онкопатология* 2018;1(1):45–51.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-1-45-51

Morphological examination of a specimen obtained during surgical treatment of rectal cancer: practical aspects and prognostic value

O.N. Ponkina¹, D.N. Fedorov², O.A. Maynovskaya³

¹S.V. Ochapovskiy Research Institute, Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 167 1st of May St., Krasnodar 350086, Russia;

²B.V. Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery; 2 Abrikosovskiy Per., Moscow 119991, Russia;

³A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; 2 Salyama Adilya St., 123423 Moscow, Russia

The main role of morphological examination of the specimens obtained during surgical treatment of rectal cancer is to determine the individual factors of the prognosis of local and general relapse. A standardized method of pathoanatomic examination includes assessing the quality and severity of surgical intervention with evaluation of both distal and circular resection margins, determining surgical clearance, pathological stage of the tumor ((y)pT_pN), its histological type and the degree of differentiation. The results of morphological examination have great prognostic importance and serve as a basis for planning postoperative treatment.

Key words: mesorectum, total mesorectal excision, circular resection margin, surgical clearance, predictors of local recurrence

For citation: Ponkina O.N., Fedorov D.N., Maynovskaya O.A. Morphological examination of a specimen obtained during surgical treatment of rectal cancer: practical aspects and prognostic value. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2018;1(1):45–51.

Рак прямой кишки (РПК) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований, занимающее 7-е место (4,9 %) в общей структуре онкологической заболеваемости в России [1]. Современ-

ная диагностика и лечение этой патологии требуют тесного взаимодействия различных специалистов: лучевых диагностов, хирургов, онкологов и патоморфологов. Мультидисциплинарный подход позволяет

осуществлять персонализированный выбор рациональной и эффективной схемы лечения для каждого конкретного пациента. Основным, в значительной мере определяющим эффективность лечения РПК в целом, является хирургический метод.

В настоящее время тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) — стандарт хирургического лечения РПК, основанный на удалении прямой кишки с опухолью в едином блоке с мезоректумом [2]. Мезоректум представляет собой жировую ткань, включающую сосуды и лимфатические узлы, между прямой кишкой и крестцом и является зоной первичной лимфоваскулярной диссеминации опухоли. Мезоректальная фасция, ограничивающая это клетчаточное пространство, является своеобразным эмбриологическим барьером для распространения опухоли. Лимфатические узлы, дренирующие среднюю и нижнюю трети прямой кишки, располагаются в пределах мезоректума, а нервные сплетения — снаружи от мезоректальной фасции.

Повреждение мезоректальной клетчатки является индикатором неполноценного удаления опухоли, что увеличивает риск возникновения местного рецидива. Проведенные исследования показали, что качество ТМЭ является независимым предиктором развития местного рецидива при РПК [3, 4]. S. Maslekar в 2007 г. установил, что местные рецидивы при неудовлетворительном качестве ТМЭ развились в 41 % наблюдений, а полные рецидивы (сочетание местного рецидива и отдаленных метастазов) — в 59 %, в то время как при хорошем качестве ТМЭ частота местных рецидивов, как и частота общих рецидивов, составила 1,6 % [5].

Результаты проведенных исследований показали, что методика ТМЭ эффективна при ее качественном выполнении, что требует независимой экспертной оценки. В связи с этим изменилась и существенно возросла роль морфолога как независимого эксперта в определении качества хирургического лечения РПК. Для оценки качества ТМЭ P. Quirke и соавт. [6] предложили соответствующие морфологические критерии и методику морфологического исследования. Впоследствии стандартизированная методика патоморфологической оценки качества хирургического лечения РПК, обеспечивающая возможность прогнозирования рецидивирования опухоли, была рекомендована Королевским обществом патологов Великобритании к широкому использованию и подвергалась периодическим ревизиям и дополнениям [7].

В соответствии с данной методикой макроскопическое исследование выполняется на нефиксированном препарате и включает оценку сохранности собственной фасции кишки и, соответственно, завершенности ТМЭ. Из операционной в патологоанатомическое отделение препарат доставляют в нефиксированном виде, максимально быстро после операции. Не допускается вскрытие просвета кишки

хирургом. Хирургу необходимо маркировать культю нижней брыжеечной артерии.

Оценка завершенности ТМЭ является параметром качества выполненной операции и определяется в соответствии с хирургической плоскостью выделения прямой кишки.

Хорошее качество ТМЭ подразумевает выделение мезоректума в плоскости собственной фасции кишки. Препарат имеет гладкую поверхность, собственная фасция кишки без дефектов, мезоректальная клетчатка равномерно выражена на всем протяжении, без сужения в дистальном отделе и зоне опухоли (рис. 1).

Удовлетворительное качество ТМЭ — интрамезоректальное выделение. На препарате определяются участки отсутствия или рассечения собственной фасции с обнажением клетчатки. Мезоректальная клетчатка неравномерно выражена, с участками сужения и/или дефектов, но без обнажения мышечной стенки кишки (рис. 2).

Неудовлетворительное качество ТМЭ — выделение прямой кишки в плоскости ее стенки (собственного мышечного слоя) и/или перфорация стенки. В препарате присутствуют крупные дефекты собственной фасции, мезоректальная клетчатка выражена слабо и неравномерно, с глубокими дефектами, обнажением и/или надрывами мышечной стенки кишки (рис. 3).

После макроскопической оценки ТМЭ хирургически мобилизованную неперитонизированную поверхность мезоректума — так называемый **циркулярный (латеральный) край резекции (ЦКР)** препарата — необ-



Рис. 1. Хорошее качество тотальной мезоректумэктомии
Fig. 1. Good quality of total mesorectal excision

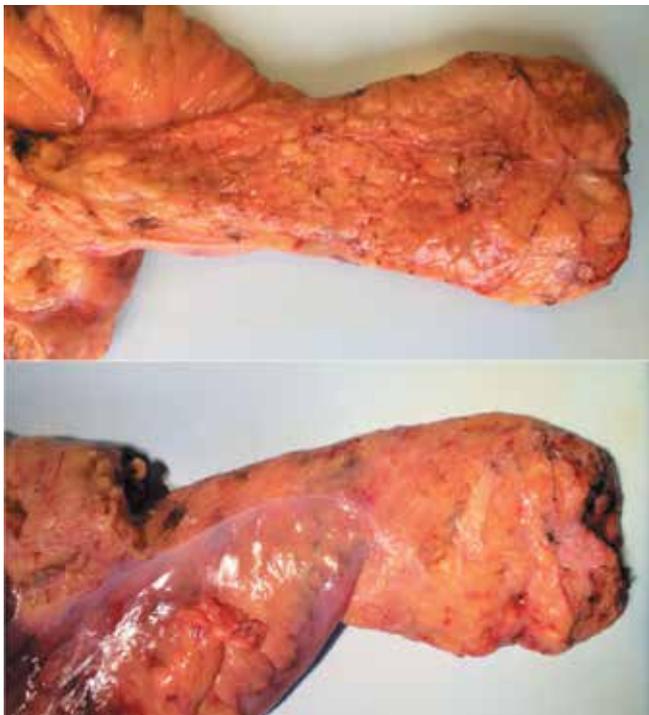


Рис. 2. Удовлетворительное качество тотальной мезоректумэктомии
Fig. 2. Satisfactory quality of total mesorectal excision

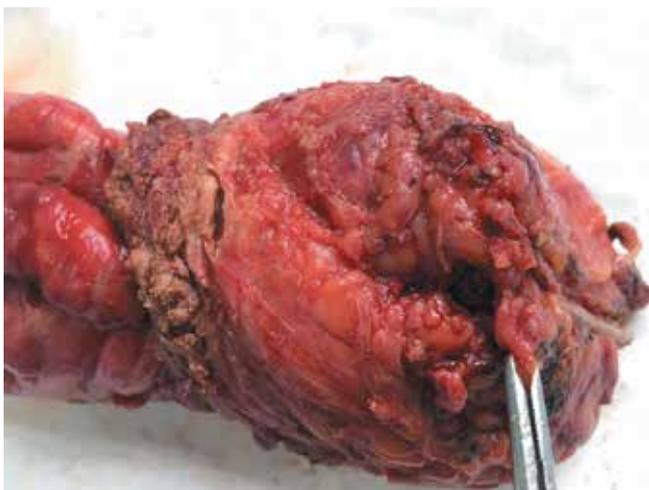


Рис. 3. Неудовлетворительное качество тотальной мезоректумэктомии
Fig. 3. Unsatisfactory quality of total mesorectal excision

ходимо окрасить тушью или специальной маркировочной краской с целью точного определения при последующем микроскопическом исследовании (рис. 4).

Для последующего качественного морфологического исследования важно получить полную клиническую информацию, включающую подробный клинический диагноз с указанием стадии процесса (сTNM), гистологическую форму опухоли по результатам предоперационной биопсии, информацию о фоновых заболеваниях, наследственном анамнезе и предоперационном лечении (вид, сроки, схемы, препараты, дозы,



Рис. 4. Окраска циркулярного края резекции
Fig. 4. Staining of the circular resection margin

результат), виде и объеме выполненного оперативного вмешательства (открытая хирургия, лапароскопически-ассистированная, робот-ассистированная), объеме лимфодиссекции. При наличии выраженного регресса опухоли после химиолучевой терапии необходимо указание (маркировка на схеме) точной локализации опухоли в препарате.

После вскрытия просвета кишки (за исключением зоны опухоли) на 3 см ниже и выше пальпаторно определяемой границы опухоли оценивают основные ее параметры, а именно:

- локализацию, размер (протяженность опухоли), характер роста опухоли (экзофитный, эндофитный, смешанный, циркулярный);
- степень стеноза просвета;
- вовлечение серозной оболочки;
- отношение опухоли к карману брюшины;
- расстояние от опухоли до дистального края резекции или расстояние до аноректальной линии (при брюшно-промежностной экстирпации кишки);
- наличие перфорации опухоли.

После внесения данных макроскопического исследования в протокол препарат должен быть помещен в 10 % раствор нейтрального формалина на 48 ч. Для предотвращения деформации и сохранения анатомической формы рекомендуется закрепление образца на твердой (пенопластовой) подложке. После фиксации препарат дистальнее опухоли, в зоне опухоли и проксимальнее опухоли на 3 см необходимо исследовать на серии последовательных поперечных срезов, выполненных с интервалом 3–5 мм (рис. 5). При гистологическом исследовании на поперечных срезах определяют основные параметры опухоли: глубину инвазии (стадию pT), наличие дистального внутривентриального распространения (роста опухоли ниже ее дистального края, определяемого визуально), изъязвления и вторичных изменений, сосудистой,



Рис. 5. Последовательные топографические срезы препарата для оценки циркулярного края резекции и определения параметров опухоли
Fig. 5. Serial topographic sections of the specimen for evaluating the circular resection margin and tumor parameters

периваскулярной и периневральной инвазии, опухолевых депозитов в параректальной клетчатке, а также отношении опухолевых структур к ЦКР.

В соответствии с критериями, предложенными P. Quirke и соавт. [6], ЦКР расценивается как положительный, если расстояние от него до опухолевых структур составляет ≤ 1 мм. ЦКР препарата может быть вовлечен в опухолевый процесс различными способами: возможно либо прямое вовлечение опухолью (рис. 6), либо наличие в крае опухолевых депозитов, опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, либо расположение по краю резекции мета-статических лимфатических узлов.

Следует отметить, что ЦКР – понятие относительно новое, вошедшее в практику одновременно с внедрением методики ТМЭ. В настоящее время он является основным показателем радикальности выполненного хирургического вмешательства

и наряду с величиной хирургического клиренса (минимального расстояния от опухолевых структур до границы резекции мезоректума) выступает важным показателем качества ТМЭ, прогностическим фактором развития местного рецидива, отдаленного метастазирования и выживаемости при РПК.

Исследование, выполненное I. Adam и соавт. [8], показало, что ЦКР был вовлечен в опухолевый процесс в 25 % случаев, когда хирург расценивал операцию как радикальную, и в 36 % всех наблюдений. Частота местного рецидива в группе с положительным ЦКР составила 78 %, в то время как в группе с отрицательным – 10 %. Отдаленные метастазы были диагностированы у 40 % пациентов с положительным ЦКР и у 12 % пациентов с отрицательным ЦКР. В более позднем исследовании A. Wibe и соавт. [9] были оценены результаты ТМЭ у 686 больных РПК. Местные рецидивы возникли у 22 % пациентов



Рис. 6. Положительный циркулярный край резекции: прямое вовлечение опухолью

Fig. 6. Positive circular resection margin: directly involved by the tumor



Рис. 8. Опухолевый депозит, хирургический клиренс 3 мм

Fig. 8. Tumor deposit, surgical clearance of 3 mm

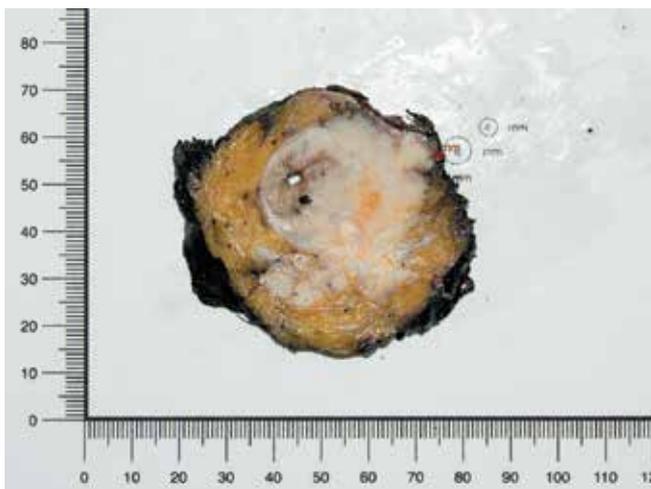


Рис. 7. Отрицательный циркулярный край резекции: хирургический клиренс >1 мм (расстояние от циркулярного края резекции до пораженного лимфатического узла 2 мм)

Fig. 7. Negative circular resection margin: surgical clearance is >1 mm (the distance between the circular resection margin and the affected lymph node is 2 mm)

с положительным ЦКР и у 5 % пациентов с отрицательным ЦКР.

В протоколе морфологического исследования наряду с оценкой ЦКР необходимо указать минимальное расстояние от края опухоли на участке ее максимальной инвазии в мезоректальную клетчатку до циркулярного (латерального) края (рис. 7). Величина хирургического клиренса важна для оценки прогноза развития местного рецидива: так, хирургический клиренс ≤ 2 мм повышает риск развития местного рецидива с 5,8 до 16 % [9, 10].

Особое внимание следует уделять обнаружению в клетчатке мезоректума опухолевых депозитов. **Опухолевые депозиты** — изолированные опухолевые очаги, не связанные с первичной опухолью и тканью

лимфатического узла, которые могут располагаться как в толще кишки, так и в окружающей жировой клетчатке (рис. 8). При обнаружении в изолированном опухолевом очаге структур сосудистой стенки или нервного ствола поражение следует оценивать не как опухолевый депозит, а как экстрамуральную сосудистую или периневральную инвазию опухоли [11]. При глубине инвазии первичной опухоли pT1–2 обнаружение опухолевых депозитов без поражения лимфатических узлов отображается в заключении как pN1c без изменения стадии pT [12].

Исследование лимфатических узлов (определение статуса pN) начинают с апикального лимфатического узла в проекции метки, сделанной хирургом на культе нижней брыжеечной артерии. Далее, на серийных поперечных срезах с интервалом 2 мм, исследуют всю клетчатку, содержащую лимфатические узлы и опухолевые депозиты, с измерением минимального расстояния от опухолевых очагов до собственной фасции кишки (ЦКР) и распределением лимфатических узлов по группам в зависимости от локализации (параколические, промежуточные).

В соответствии с действующей международной системой стадирования злокачественных опухолей TNM (7-е издание, 2010 г.) для определения категории pN необходимо исследовать не менее 12 лимфатических узлов [11]. Следует отметить, что указанное число обнаруженных лимфатических узлов является не нормативным показателем, а минимумом, ниже которого качество морфологического исследования считается неудовлетворительным. Число исследованных лимфатических узлов также является фактором, влияющим на выживаемость пациентов [13], при этом оно зависит как от качества хирургической операции, так и от качества патологоанатомического исследования. Во избежание недооценки стадии заболевания гистологи-

ческому исследованию подвергают все обнаруженные лимфатические узлы.

Таким образом, для гистологического исследования при РПК следует взять следующие фрагменты тканей:

- проксимальный и дистальный края резекции;
- фрагмент стенки кишки в 1 см от проксимального и дистального краев опухоли (с целью оценки внутривенной инвазии и наличия фоновых заболеваний);
- проксимальный и дистальный края опухоли (для определения фоновых изменений, аденоматозных структур);
- центральную зону опухоли;
- зону опухоли с максимальной инвазией в мезоректум и прилежащие структуры;
- участок с минимальным хирургическим клиренсом (который может не совпадать с зоной максимальной инвазии);
- участки брюшины с врастанием опухоли, а также участки, подозрительные на инвазию;
- участки мезоректума с включением сосудов для определения пери- и интраваскулярной, периневральной инвазии;
- фрагменты мезоректума, подозрительные на наличие опухолевых депозитов;
- зоны инвазии опухоли в соседние органы/анатомические структуры;
- участки с вторичными изменениями (абсцессы, кисты, зоны фиброза и прилегания резецированных органов и структур);
- все обнаруживаемые лимфатические узлы (с распределением по группам).

Если после неoadъювантной терапии в месте опухоли определяется рубец или зона эпителизации, для гистологического исследования необходимо взять весь сегмент (не менее 5 фрагментов) с приготовлением серийных срезов.

После выполнения микроскопического исследования гистологических препаратов следует оформить протокол исследования, а результат отразить в заключении, в которое необходимо включить следующую информацию:

- гистологический тип и степень дифференцировки опухоли (при смешанном гистологическом типе (наличии в аденокарциноме участков слизистого, медуллярного рака) указывают долю последнего, так как компоненты с более высоким злокачественным потенциалом определяют агрессивность опухоли и влияют на прогноз);
- гистологические особенности опухоли, характерные для микросателлитной нестабильности (наличие инфильтрации опухоли лимфоцитами (≥ 3 лимфоцитов в поле зрения при увеличении 400), лимфофолликулярной перифо-

кальной инфильтрации, наличие в опухоли муцинозного, перстневидноклеточного или медуллярного компонента) [13];

- глубину инвазии опухоли (стадию pT);
- наличие опухолевой инвазии брюшины (pT4a), если при микроскопическом исследовании на поверхности брюшины обнаружены слизь, опухолевые клетки, тромботические наложения с разрушением серозной оболочки, в брюшине — перитуморозный воспалительный инфильтрат с разрушением серозной оболочки;
- наличие прорастания опухоли в соседние органы/анатомические структуры (pT4b);
- наличие опухолевых депозитов;
- наличие экстрамуральной сосудистой (особенно венозной), лимфоваскулярной инвазии и периневрального роста опухоли;
- состояние краев резекции (дистального и циркулярного) с указанием величины хирургического клиренса;
- качество ТМЭ (плоскость резекции);
- выраженность признаков патоморфоза опухоли в ответ на неoadъювантное лечение (оценивается в соответствии с рекомендациями CAP13/AJCC/ERCCC по шкале регресса опухоли [14, 15]: TGR 0 — полный ответ, TGR 1 — почти полный, TGR 2 — частичный, TGR 3 — слабый, нет ответа на лечение);
- статус лимфатических узлов (стадия pN) с распределением их по группам (параколические, промежуточные, апикальные), указанием общего числа выделенных лимфатических узлов и числа пораженных;
- наличие и характер фоновой патологии (аденомы, другие полипы, язвенный проктосигмоидит, болезнь Крона, дивертикулы, дисплазия эпителия и др.).
- В соответствии с современными стандартами морфологического исследования колоректального рака [14] рекомендуется выполнять иммуногистохимическое исследование микросателлитной нестабильности опухоли в следующих случаях:
- колоректальный рак диагностирован у пациента моложе 50 лет;
- обнаружен первично-множественный колоректальный рак;
- выявлены синхронные или метасинхронные Линч-ассоциированные опухоли (рак эндометрия, желудка, яичников, поджелудочной железы, мочеточника и почечной лоханки, желчевыводящих путей, тонкой кишки, а также опухоли головного мозга, сальные аденомы и кератоакантомы), независимо от возраста пациента;
- диагностирован колоректальный рак с гистологическими признаками, характерными

для микросателлитной нестабильности, у пациента моложе 60 лет;

- имеются данные о семейном анамнезе колоректального рака: патология проявляется в 2 поколениях; хотя бы 1 опухоль выявлена и диагностирована в возрасте до 50 лет; у пациента в роду 3 и более кровных родственников с подтвержденным колоректальным раком, при этом 1 из этих родственников I степени родства для 2 остальных.

Применение современной стандартизированной методики морфологического исследования препарата

после хирургического лечения РПК принципиально повышает его качество и полностью соответствует запросам других специалистов мультидисциплинарной команды, поскольку позволяет провести полноценный аудит качества выполненной операции и дооперационной диагностики, выполнить точное стадирование опухоли, определить индивидуальные неблагоприятные прогностические факторы и в конечном итоге выявить больных с высоким риском развития местного и общего рецидива для определения тактики послеоперационного ведения и планирования адъювантного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦПР» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613–6. PMID: 6751457.
3. Quirke P. Effect of the plane of surgery on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomized clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821–28. PMID: 19269520. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2.
4. Hermanek P., Mansmann U., Staimmer D. et al. The German experience: the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surg Oncol Clin N Am* 2000;9(1):33–49. PMID: 10601523.
5. Maslekar S., Sharma A., MacDonald A. et al. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50(2):168–75. PMID: 17160574.
6. Quirke P., Durdey P., Dixon M.F., Williams N.S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996–9. PMID: 2430152.
7. Loughrey M.B., Quirke P., Shepherd N.A. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. The Royal College of Pathologist 2017. Available at: <http://www.rcpath.org>.
8. Adam I., Mohamdee M., Martin I. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344(8924):707–11. PMID: 7915774.
9. Wibe A., Rendedal P.R., Svensson E. et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89(3):327–34. PMID: 11872058. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02024.x.
10. Nagtegaal I.D., Marijnen C.A., Kranenburg E.K., van de Velde C.J. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):350–7. PMID: 11859207.
11. Nagtegaal I.D., Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26(2):303–12. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7027.
12. Jessup J.V., Goldberg R.M., Asare E.A. et al. Colon and rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edn. New York: Springer, 2017. Pp. 251–274.
13. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. TNM классификация злокачественных опухолей (7-е издание). М.: Логосфера, 2011. С. 275. [Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours (7th edn.). Moscow: Logosfera, 2011. P. 275. (In Russ.)].
14. Gooiker G.E.A., Kolfshoten N.T., Bastianet E. et al. Evaluating the validity of quality indicators for colorectal cancer care. *J Surg Oncol* 2013;108(7):465–71. PMID: 24115008. DOI: 10.1002/jso.23420.
15. Tang L.H., Branton P., Burgart L.J. et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *College of American Pathologist* 2016. Available at: <http://www.CAP.org>.

Вклад авторов

О.Н. Понкина, Д.Н. Федоров: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Майновская: научное редактирование рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

O.N. Ponkina, D.N. Fedorov: article writing, reviewing of publications of the article's theme;

O.A. Maynovskaya: scientific editing, reviewing of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 17.01.2017. **Принята к публикации:** 27.02.2018

Article received: 17.01.2017. **Accepted for publication:** 27.02.2018

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкопатология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак молочной железы (РМЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60. Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу perovanina@mail.ru с обязательным указанием названия журнала.

**МЕРОПРИЯТИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОПАТОЛОГОВ,
ВХОДЯЩИЕ В ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НА 2018 Г.**

Название	Тема	Дата и место проведения
Школа	Цитологическая диагностика уринарной патологии	2–6 апреля г. Москва
Школа	Иммуноцитохимическая диагностика опухолей	9–13 апреля г. Москва
Конгресс	III Ежегодный конгресс Российского общества онкопатологов	20–21 апреля г. Казань
Конференция	Онкоурология	21–22 сентября г. Москва
Конференция	Опухоли желудочно-кишечного тракта	5–6 октября г. Москва
Конференция	Опухоли костей и мягких тканей	12–13 октября г. Москва
Конференция	Онкогинекология	19–20 октября г. Москва
Конференция	Опухоли центральной нервной системы	26–27 октября г. Москва
Конференция	Рак легкого	2–3 ноября г. Москва
Конференция	Онкоцитология	9–10 ноября г. Москва
Конференция	Гематопатология	16–17 ноября г. Москва
Конференция	Опухоли головы и шеи	23–24 ноября г. Москва
Конференция	Опухоли эндокринных органов	30 ноября – 1 декабря г. Москва
Конференция	Рак молочной железы	7–8 декабря г. Москва
Конференция	Опухоли кожи	14–15 декабря г. Москва

ОНКОПАТОЛОГИЯ

ONCOPATHOLOGY

www.oncopathology.ru