

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

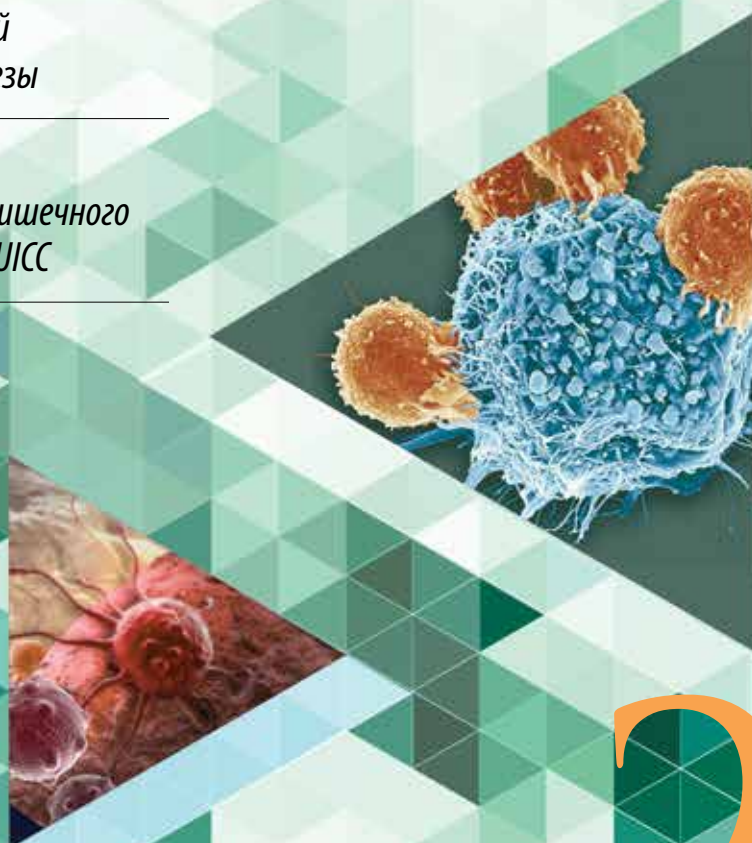
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Уротелиальная дисплазия и состояния,
сходные с ней: патологические особенности,
дифференциальная диагностика и клиническая
значимость*

*Метастатическое поражение слизистой оболочки
желудочно-кишечного тракта*

*Проект рекомендаций по цитологической
диагностике заболеваний молочной железы*

*Основные принципы стадирования
нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного
тракта с учетом классификации TNM-8 UICC*



ONCOPATHOLOGY ТОМ 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), начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (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 Венидиктович, д.м.н., профессор, вице-президент РООП, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань, Россия)

Савостикова Марина Владимировна, к.м.н., вице-президент РООП, заведующая лабораторией онкоцитологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, 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 «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (Москва, Россия)

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**
Корректоры **М.А. Андросова**,
Т.Н. Помилуйко

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. № 2. 1–76.

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

Тираж 500 экз.

www.oncopathology.ru

2
ТОМ 1
'18

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 – филиал 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)

Шкаврова 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 «Главный военный клинический госпиталь 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)

Кириянов 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 A., MD, PhD, Board Member of the Russian Society of Oncopathology (RSOP), Head of the Center of Pathomorphology and Molecular Genetic Diagnostics at the Central Clinical Hospital, Presidential Administration 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 Oncocytology, Central Clinical Hospital, Presidential Administration 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)

FOUNDED IN 2017

2 vol. 1
'18

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**
Proofreaders **M.A. Androsova,**
T.N. Pomiluyko

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 2. 1–76.

© 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

НОВОСТИ

Отчет о III ежегодном конгрессе Российского общества онкопатологов 20–21 апреля 2018 г. 10

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

A. Lopez-Beltran, R. Montironi, M.R. Raspollini, L. Cheng

Уротелиальная дисплазия и состояния, сходные с ней: патологические особенности, дифференциальная диагностика и клиническая значимость. 15

А.С. Тертычный, Л.С. Селиванова, Т.М. Бург, А.К. Османович, В.Я. Заводнов, В.А. Парнова, Т.В. Антонова

Метастатическое поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. 31

В.Н. Гриневич, А.Г. Кудайбергенова, Е.Ю. Сенцова

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание. 39

А.Г. Кудайбергенова, Н.А. Горбань, Д.А. Чуглова, Л.Е. Гуревич

Современные представления о нейроэндокринных опухолях/карциномах молочной железы 44

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Проект рекомендаций по цитологической диагностике заболеваний молочной железы 52

А.В. Зотов, Н.А. Горбань

Основные принципы стадирования нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта с учетом классификации TNM-8 UICC 60

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 76

CONTENTS

NEWS

A report of the III Annual Congress of the Russian Society of Oncopathologists, April 20–21, 2018 10

REVIEWS AND LECTURES

A. Lopez-Beltran, R. Montironi, M.R. Raspollini, L. Cheng

Urothelial dysplasia and its mimics: an update on pathologic features, differential diagnosis and clinical significance 15

A.S. Tertychny, L.S. Selivanova, T.M. Birg, A.K. Osmanovich, V.Ya. Zavodnov, V.A. Parnova, T.V. Antonova

Metastatic lesions in the gastrointestinal mucosa 31

V.N. Grinevich, A.G. Kudaybergenova, E.Yu. Sentsova

Breast cancer is a heterogenous disease 39

A.G. Kudaybergenova, N.A. Gorban', D.A. Chuglova, L.E. Gurevich

Current understanding of neuroendocrine tumors/carcinomas of the breast 44

METHODICAL MATERIALS AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS

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

The draft of references on cytologic diagnostics of diseases of a mammary gland 52

A.V. Zotov, N.A. Gorban'

TNM staging of gastrointestinal neuroendocrine tumors: main principles used in the UICC TNM classification (8th edition). 60

INFORMATION FOR AUTHORS 76

ОТЧЕТ О III ЕЖЕГОДНОМ КОНГРЕССЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОПАТОЛОГОВ 20–21 АПРЕЛЯ 2018 Г.

В Казани 20–21 апреля 2018 г. состоялся III ежегодный конгресс Российского общества онкопатологов. Организаторами конгресса выступили общероссийская общественная организация «Российское общество онкопатологов» (РООП) и Казанская государственная медицинская академия при поддержке Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Ассоциации онкологов России.

На конгресс приехали более 450 специалистов, занимающихся диагностикой онкологических заболеваний, из 53 регионов России. В качестве докладчиков на конгрессе выступили специалисты из ведущих научных и медицинских учреждений России: Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, Национального медицинского исследовательского центра гематологии, Республиканского клинического онкологического диспансера Республики Татарстан, Московской городской онкологической больницы № 62, Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко, а также многих других.

Специальными гостями конгресса стали Антонио Лопес-Белтран, профессор кафедры патологической анатомии медицинского факультета Университета Кордовы (Кордова, Испания) и директор отдела патологической анатомии Клинического центра им. Шампаламауда (Лиссабон, Португалия), и Бадве Сунил, профессор кафедры патологии и лабораторной медицины Университета Индианы – Пердью (Индианаполис, США).

Конгресс открыл президент РООП В.Н. Гриневич, поблагодарив собравшихся коллег и гостеприимных хозяев представительного форума в Республике Татарстан. С приветственным словом к участникам конгресса обратились главный онколог Республики Татарстан и Приволжского федерального округа Р.Ш. Хасанов и заместитель министра Министерства здравоохране-

ния Республики Татарстан И.Р. Фатихов, пожелав всем успешного освоения научной программы и ярких впечатлений от столицы республики, города с многовековой историей – Казани.

Программа 1-го дня конгресса включала 4 научно-практические сессии и общее собрание членов РООП.

Начался конгресс с сессии «Молекулярная патология», которая была посвящена методу секвенирования последнего поколения (NGS). Заведующая молекулярно-биологической лабораторией И.А. Демидова познакомила слушателей с особенностями метода NGS и мнением молекулярных биологов о перспективах его применения в клинической практике, а химиотерапевт Р.Ф. Еникеев рассказал о том, что дает онкологу технология NGS сегодня и что ожидают от нее клиницисты в будущем. Большое внимание было уделено сложностям интерпретации данных NGS и путям решения имеющихся в этой области проблем, подробно рассмотренных в докладе А.Г. Никитина. Сообщение казанского ученого О.А. Гусева о совместном российско-японском проекте по изучению наследственных онкологических синдромов в Российской Федерации, его задачах и первых результатах не только заинтересовало аудиторию, но и способствовало расширению географии российских региональных участников проекта.

Вторую сессию – «Гематопатология» – открыла А.М. Ковригина докладом о фолликулярных лимфомах, их клинических особенностях, иммуноморфологической и генетической гетерогенности. В сообщении А.С. Артемьевой были представлены современные подходы при проведении дифференциальной диагностики В-клеточных лимфом средостения, а В.В. Байков рассказал о диагностике лимфопрлиферативных заболеваний с плазмоклеточной дифференцировкой. В завершение сессии Т.А. Агеева познакомила участников конгресса с клинико-морфологическими особенностями лимфом с первичной локализацией в центральной нервной системе.

Большой интерес вызвала сессия «Онкоурология», на которой в качестве докладчика выступил председатель рабочей группы по уропатологии Европейского общества патологов Антонио Лопес-Белтран. Участники конгресса ознакомились с диагностическими критериями выделения различных форм неинвазивных уротелиальных опухолей мочевого пузыря, особенностями морфологической оценки инвазивного

роста в образцах трансуретральной резекции мочевого пузыря, а также с гистологическими вариантами уротелиальных опухолей с инвертированным ростом и клинично-морфологическими характеристиками различных подтипов уротелиального рака.

Последняя сессия научной программы 1-го дня была посвящена раку молочной железы. В своих выступлениях А.Г. Кудайбергенова и А.С. Артемьева подробно разобрали возможности и ограничения цитологического и гистологического методов диагностики рака молочной железы, а также критерии адекватности биологического материала, направляемого на исследование при этой патологии. Продолжили сессию С.В. Петров и Н.А. Горбань, которые поделились собственным опытом участия в программах по межлабораторной и внутрилабораторной воспроизводимости оценки степени злокачественности и иммуногистохимических маркеров при раке молочной железы, что вызвало неподдельный интерес у аудитории.

Первый день конгресса завершился общим собранием членов РООП. Собрание открыл Д.Н. Федоров, представивший промежуточные результаты работы по созданию первого российского протокола исследования операционного материала при раке толстой кишки, подготовленного на основе опроса, проведенного среди членов региональных отделений РООП. Продолжилось собрание выступлением Н.А. Горбань, которая в качестве главного редактора представила 1-й номер журнала «Онкопатология» — официального издания РООП, посвященного наиболее актуальным вопросам в области диагностики опухолей различных локализаций. Распространение журнала решили осуществлять по подписке и на мероприятиях общества, а электронные версии номеров журнала будут размещаться в свободном доступе на официальном сайте РООП www.oncopathology.ru. С заключительным словом перед участниками собрания выступил президент РООП В.Н. Гриневич, который отметил наиболее значимые события в жизни общества в прошедшем году — перерегистрацию общества в связи с получением общероссийского статуса и начало выпуска собственного журнала — и рассказал об основных направлениях развития РООП на будущий год.

В перерывах между сессиями слушатели конгресса знакомились с выставкой, развернутой в холле перед входом в конгресс-зал. На выставке были представлены стенды крупнейших фармацевтических компаний — Биокад, Пфайзер, АстраЗенека и Бристол-Майерс Сквибб, а также современное оборудование, тест-системы и реактивы от ведущих российских и зарубежных производителей и поставщиков — Биолайн, Оптэк, Бектон Дикинсон Б.В., БиоХимМак, М.П. А. Медицинские партнеры, Микротесты Б.М.В., Стормовъ, Амтео, Кормей Русланд.

Программа 2-го дня конгресса включала также 4 научно-практические сессии и 2 симпозиума.

Второй день конгресса открылся сессией «Онкоцитология», на которой обсуждались достоинства и недостатки цитологического метода исследования биологических жидкостей на клеточных блоках (Е.С. Федосеева) и критерии цитологической диагностики метастазов в головной мозг опухолей различных локализаций (Л.Я. Фомина). Тематика цитологических исследований была продолжена на симпозиуме по жидкостной цитологии докладами М.В. Савостиковой и Е.Ю. Фурминской, которые не только представили научный взгляд на применение жидкостной технологии в цитологической диагностике выпотов, но и поделились собственным опытом цитологической и иммуногистохимической диагностики мезотелиом.

Параллельно заседаниям по цитологии состоялся сателлитный симпозиум по молекулярной патологии под председательством ведущего казанского генетика М.Г. Гордиева. Симпозиум явился продолжением начатой накануне дискуссии о роли и месте секвенирования последнего поколения в современной практике онкологических учреждений. Выступления докладчиков были посвящены поиску биоинформационных решений NGS в онкологии (А.Г. Никитин), сложностям определения общепопуляционных частот генетических событий и интерпретации обнаруженных на их фоне опухоляссоциированных перестроек генома и эпигенома (О.А. Гусев), малоизвестному направлению генетических исследований, связанному с изучением мутаций сплайсинга (М.Ю. Скоблов), а также опыту использования технологии NGS в условиях городской онкологической больницы (А.А. Баринов).

Вторая сессия — «Опухоли легких» — традиционно привлекла внимание своей актуальностью, составом лекторов и практической направленностью докладов. Участники сессии в интерактивной форме рассказали об особенностях морфологической диагностики рака легкого на диагностических биоптатах (Н.А. Савёлов) и «жидкой биопсии» как альтернативном методе диагностики (И.А. Демидова), а также разобрали возможности и ограничения современных методов при проведении дифференциальной диагностики между первичными и метастатическими опухолями легких (А.С. Артемьева). В сообщении Г.А. Раскина были представлены основные требования к получению образцов опухолевого материала и подготовке к молекулярно-генетическому тестированию, а Е.Н. Имянитов осветил возможности и перспективы применения метода полимеразной цепной реакции в диагностике наиболее частых мутаций при раке легкого. В завершении сессии Н.А. Савёлов отметил практические аспекты иммуногистохимической диагностики экспрессии PD-L1 при раке легкого, играющей определяющую роль для назначения иммунотерапии.

После перерыва работа конгресса продолжилась сессией «Опухоли средостения», которую открыла

Н.А. Горбань, подробно представив новую классификацию опухолей данной локализации. Украшением сессии стало выступление Бадве Сунила, являющегося членом панели экспертов Всемирной организации здравоохранения по опухолям средостения. В своих докладах американский патолог сообщил о важнейших клинико-морфологических характеристиках различных вариантов тимом, а также привел данные последних исследований, касающихся молекулярных особенностей опухолей тимуса и их практического приложения. Из презентации Г.Р. Бутенко участники конгресса узнали о возможностях цитологической диагностики эпителиальных опухолей тимуса, а докладчик А.В. Зотов представил редкое клиническое наблюдение герминогенной опухоли средостения в сочетании с лимфомой.

Завершающая сессия конгресса была посвящена нейроэндокринным опухолям. В докладе Л.Е. Гуревич были рассмотрены современные подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей, наиболее часто встречающиеся проблемы и ошибки. В продолжение темы М.В. Савостикова рассказала

о возможностях цитологической диагностики при этой патологии. А.В. Зотов посвятил свое выступление особенностям стадирования нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, а Л.Е. Гуревич особое внимание уделила гистологической и иммуногистохимической диагностике нейроэндокринных опухолей легких и тимуса.

Подводя итоги конгресса, нельзя не отметить большое количество научных дискуссий и прений на всем его протяжении – как во время сессий, так и в перерывах между заседаниями. Конгресс отличался интерактивностью и высочайшей степенью заинтересованности аудитории, что в очередной раз продемонстрировало актуальность повышения уровня морфологической диагностики онкологических заболеваний в России на современном этапе. Также участники конгресса отметили высокий уровень и информативность представленных докладов

Подробная информация о III ежегодном конгрессе РООП, презентации выступавших докладчиков и фотогалерея интересных мгновений размещены на официальном сайте общества – www.oncopathology.ru.



Организаторы конгресса за 5 минут до открытия. Слева направо: М.А. Нюхнин, И.Р. Фатихов, Р.Ш. Хасанов, В.Н. Гриневич



С приветствием к участникам конгресса обращается Р.Ш. Хасанов – главный онколог Республики Татарстан и Приволжского федерального округа



Научную программу конгресса открывает И.А. Демидова – председатель рабочей группы по молекулярной патологии РООП



Аншлаг на III ежегодном конгрессе РООП – свободных мест не найти



Председатель рабочей группы по гематопатологии РООП А.М. Ковригина открывает одноименную сессию



Участники конгресса во время сессий внимают каждому слову докладчиков



Председатель рабочей группы по уропатологии Европейского общества патологов Антонио Лопес-Белтран подробно рассказывает о раке мочевого пузыря



Во время выступлений Антонио Лопес-Белтрана участники конгресса не сводят с него глаз



Председатель рабочей группы «Опухоли желудочно-кишечного тракта» РООП Д.Н. Федоров представляет первый российский протокол исследования операционного материала при колоректальном раке



Главный редактор журнала «Онкопатология» и автор передовой статьи представляют 1-й номер журнала «Онкопатология» в окружении коллег. Слева направо: М.В. Савостикова, Бадве Сунил, Н.А. Горбань, А.В. Зотов



Президент РООП В.Н. Гриневич подводит итоги прошедшего года и определяет основные направления развития общества на будущий год



Председатель рабочей группы «Опухоли легких» РООП Н.А. Савёлов посвящает участников конгресса в нюансы диагностики рака легкого



Все о тимоме участникам конгресса объясняет Бадве Сунил – член панели экспертов Всемирной организации здравоохранения по опухолям тимуса



Активный участник дискуссий С.В. Петров – инициатор проведения и многолетний организатор школ-семинаров по иммуногистохимической диагностике опухолей



Участники первой школы-семинара по иммуногистохимической диагностике опухолей – встреча на казанской земле 20 лет спустя. Слева направо: С.В. Петров, С.Б. Глатко, В.Н. Гриневич, И.В. Качесов



Участники конгресса – фотография на память после завершения III ежегодного конгресса РООП в Казани

UROTHELIAL DYSPLASIA AND ITS MIMICS: AN UPDATE ON PATHOLOGIC FEATURES, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE

A. Lopez-Beltran¹, R. Montironi², M.R. Raspollini³, L. Cheng⁴

¹Department of Surgery and Pathology, Cordoba University Medical School, Cordoba, Spain;

²Institute of Pathological Anatomy and Histopathology, Polytechnic University of the Marche Region, Ancona, Italy;

³Histopathology and Molecular Diagnostics, University Hospital Careggi, Florence, Italy;

⁴Departments of Pathology and Laboratory Medicine, and Urology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA

Contacts: Antonio Lopez-Beltran em lloboa@uco.es

The 2016 World Health Organization classification system for urothelial neoplasia identifies urothelial dysplasia as a premalignant lesion of the urothelium. Pathologic diagnostic criteria of urothelial dysplasia have been improved over in recent years, but low interobserver reproducibility still remains as major drawback. Follow up studies suggest that dysplasia is a marker of urothelial instability and disease progression, which can be seen in 4 % to 19 % of patients thus supporting an active clinical follow up in these patients. Differential diagnosis of urothelial dysplasia includes other flat urothelial lesions with atypia. Entities such flat urothelial hyperplasia (renamed as urothelial proliferation of uncertain malignant potential), reactive urothelial atypia and the so called atypia of unknown significance, and urothelial carcinoma in situ, should be considered. In the proper clinical context, morphologic diagnostic features on hematoxylin and eosin stained slides remains as the gold standard in the diagnosis of urothelial dysplasia. In some cases, a panel of immunohistochemical antibodies consisting of cytokeratin 20, p53 and CD44 for diagnosis may result helpful in achieving the right diagnosis. Herein, we present current pathologic diagnostic features and further the clinical significance of urothelial dysplasia. Emphasis is placed on differential diagnosis from other flat urothelial lesions with atypia.

Key words: urothelium, dysplasia, carcinoma in situ, reactive atypia, pathology, diagnosis

For citation: Lopez-Beltran A., Montironi R., Raspollini M.R., Cheng L. Urothelial dysplasia and its mimics: an update on pathologic features, differential diagnosis and clinical significance. *Oncopathology* 2018;1(2):15–30.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-2-15-30

Уротелиальная дисплазия и состояния, сходные с ней: патологические особенности, дифференциальная диагностика и клиническая значимость

A. Lopez-Beltran¹, R. Montironi², M.R. Raspollini³, L. Cheng⁴

¹Кафедра хирургии и патологии, Школа медицины Университета Кордовы, Кордова, Испания;

²Институт патологической анатомии и гистопатологии, Политехнический университет Марке, Анкона, Италия;

³Отделение гистопатологии и молекулярной диагностики, Университетская клиника Карегги, Флоренция, Италия;

⁴Кафедры патологии, лабораторной медицины и урологии, Школа медицины Университета Индианы, Индианаполис, США

Согласно классификации уротелиальных неоплазий, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 2016 г., уротелиальную дисплазию следует рассматривать как предраковое поражение уротелия. Диагностические критерии для уротелиальной дисплазии были в значительной степени усовершенствованы за последние годы, однако низкая воспроизводимость результатов все еще остается серьезной проблемой. Данные проспективных исследований указывают на то, что дисплазия является маркером уротелиальной нестабильности и ассоциирована с прогрессированием заболевания, которое наблюдается у 4–19 % пациентов, что свидетельствует в пользу необходимости тщательного клинического наблюдения за такими больными. Дифференциальная диагностика уротелиальной дисплазии призвана исключить другие плоские поражения уротелия с атипией, в том числе уротелиальную гиперплазию (уротелиальную пролиферацию неопределенного злокачественного потенциала), реактивную уротелиальную атипию, так называемую атипию неопределенного значения и уротелиальную карциному *in situ*. «Золотым стандартом» в диагностике уротелиальной дисплазии является морфологическое исследование срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. В некоторых случаях панель иммуногистохимических антител, состоящая из CK20, p53 и CD44, может помочь в постановке правильного диагноза. В данном обзоре нами рассмотрены современные особенности патологической диагностики уротелиальной дисплазии, проведена оценка ее клинической значимости. Особое внимание уделено дифференциальной диагностике с другими плоскими поражениями уротелия с атипией.

Ключевые слова: уротелий, дисплазия, карцинома *in situ*, реактивная атипия, патология, диагностика

Для цитирования: Lopez-Beltran A., Montironi R., Raspollini M.R., Cheng L. Уротелиальная дисплазия и состояния, сходные с ней: патологические особенности, дифференциальная диагностика и клиническая значимость. Онкопатология 2018;1(2):15–30.

BACKGROUND

Bladder cancer is a significant public health problem worldwide as it is the 4th most common cancer in men [1]. The typical cost per bladder cancer patient from diagnosis to death was estimated to be the highest among all cancers mostly due to the high propensity for recurrence and progression characteristic of these tumors [2–12].

As our understanding of bladder cancer has grown, several classifications of urothelial neoplasia have been proposed [2–12]. In 1998, the International Society of Urologic Pathologists (ISUP) in association with the World Health Organization (WHO) developed a revised system for classifying flat and non-invasive papillary lesions [13]. A slightly modified version of the 1998 ISUP/WHO system was adopted in 2016 for the publication “WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs” [10, 13]. In addition to reactive urothelial atypia and urothelial atypia of unknown significance described by the 1998 ISUP/WHO system, which are non-neoplastic categories, the 2016 WHO classification incorporates 3 categories with suggested malignant potential: urothelial dysplasia, flat (simple) urothelial hyperplasia, renamed as urothelial proliferation of uncertain malignant potential (UPUMP), and urothelial carcinoma *in situ* (CIS) (table 1). Dysplasia can also rarely be seen in both glandular and squamous metaplastic lesions arising in the bladder and/or the urachus [14–17].

The purpose of this article is to review the clinical significance and pathologic features of urothelial dysplasia with emphasis in differential diagnosis from other flat urothelial lesions with atypia.

UROTHELIAL DYSPLASIA

Urothelial dysplasia is defined as abnormal urothelium with distinctive cytologic and architectural changes that do not meet all the criteria for the unequivocal diagnosis of urothelial CIS [2–31]. In these cases, the urothelium demonstrates significant cytologic atypia that cannot be attributed to inflammation or a reparative process (fig. 1.) [2–28]. The thickness of the urothelium may be normal, increased or decreased which exemplifies the many faces of urothelial dysplasia in daily practice (table 1, fig. 1) [2–28]. Umbrella cells are mostly present. Cytologic abnormalities, including cellular crowding, loss of orderly maturation and loss of polarity are restricted to the basal and intermediate cell layers [2–32]. Individual dysplastic cells show nuclear enlargement and occasional conspicuous nucleoli with irregular notched contours and coarse chromatin [2–10]. Multiple nucleoli and nuclear overlapping may be seen. Mitoses, when present, are generally basally located. In practical terms, scoring the percentage of Ki-67 positive

nuclei is superior to mitotic count and the mitosis marker phosphohistone H3 (PHH3) in terms of differentiating flat lesions of the bladder [22]. The transition from normal to abnormal urothelium is subtle and normal urothelial cells can be seen dispersed amongst the dysplastic cells. Pathologic diagnosis of urothelial dysplasia is based primarily in nuclear and architectural features [2–10].

The histologic criteria for distinguishing severe dysplasia from CIS are unreliable in most cases with frequent lack of reproducibility in most studies (table 1) [2–49]. It is also difficult to distinguish mild dysplasia from moderate dysplasia. Recognizing these limitations, it is recommended that severe dysplasia and CIS be combined into a single category. It is also recommended that dysplasia be not further subclassified into mild or moderate dysplasia. Furthermore, the 2016 WHO classification suggests that the term mild dysplasia not be used and that flat lesions with minimal cytologic atypia and architectural disorder should be recognized within the spectrum of normal urothelium [2, 19, 27, 28, 40, 41].

IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Immunohistochemical features of urothelial dysplasia include aberrant cytokeratin 20 expression (table 2, fig. 1) at different levels of the urothelium, but also, there is usually overexpression of p53 and high Ki-67 proliferation

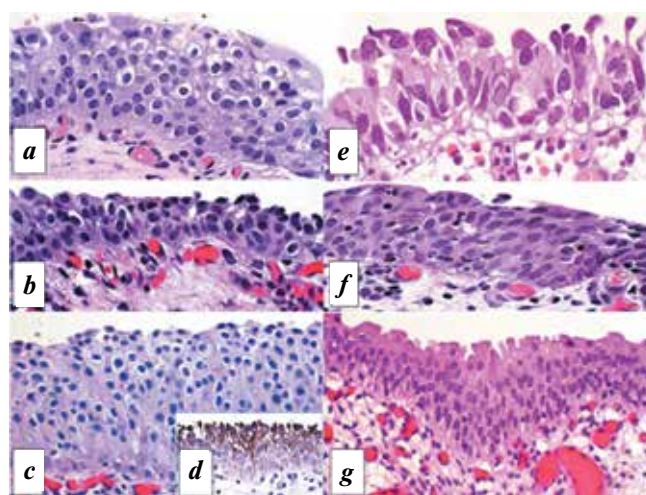


Fig. 1. Urothelial dysplasia within the urothelium with normal (a), reduced (b) or increased thickness (c). Aberrant CK20 expression in deeper layers of the urothelium is characteristic of urothelial dysplasia (d). Urothelial carcinoma *in situ* (e), reactive atypia (f) and normal urothelium (g) are included for comparison purposes

Рис. 1. Уротелиальная дисплазия в уротелии с нормальной (a), уменьшенной (b) или увеличенной толщиной (c). Для уротелиальной дисплазии характерна aberrантная экспрессия цитокератина 20 в глубоких слоях уротелия (d). Уротелиальная карцинома *in situ* (e), реактивная атипия (f) и нормальный уротелий (g) представлены для сравнения

Table 1. Pathologic features of flat intraepithelial lesions arising in the urothelium

Таблица 1. Патологические особенности плоских интраэпителиальных поражений уротелия

Parameter Параметр	Urothelial carcinoma <i>in situ</i> Уротелиальная карцинома <i>in situ</i>	Urothelial dysplasia Уротелиальная дисплазия	Flat urothelial hyperplasia (urothelial proliferation of uncertain malignant potential) Плоская уротелиальная гиперплазия (уротели- альная пролиферация неопределенного злока- чественного потенциала)	Reactive atypia/atypia of unknown significance Реактивная атипия/ атипия неопределенного значения
Cell layers Клеточные слои	Variable Количество варьирует	Variable Количество варьирует	>7 cells >7 клеток	Variable Количество варьирует
Cytoplasm Цитоплазма	Homogeneous Гомогенная	Homogeneous Гомогенная	Homogeneous Гомогенная	Vacuolated Вакуолизирована
N:C ratio ЯЦО	Increased Повышено	Slightly increased Немного повышено	Normal or slightly increased В пределах нормы или немного повышено	Normal or slightly increased В пределах нормы или немного повышено
Polarization Поляризация	Abnormal Аномальная	Slightly abnormal Незначительные откло- нения	Normal Нормальная	Slightly abnormal Незначительные откло- нения
Anisonucleosis Анизонуклеоз	Moderate to severe От умеренного до значи- тельного	Mild Незначительный	Normal Норма	Normal Норма
Nuclear borders Границы ядра	Pleomorphic Плеоморфные	Notches/creases С бороздками/складками	Regular/smooth Правильные/ровные	Regular/smooth Правильные/ровные
Chromatin distribution Распределение хрома- тина	Uneven Неравномерное	Even Равномерное	Even Равномерное	Even Равномерное
Chromatin characteristic Характеристики хрома- тина	Coarse/hyperchromatic Крупнозернистый/ги- перхромный	Slight hyperchromasia Незначительная гиперх- ромазия	Fine Тонкозернистый	Fine/dusty Тонкозернистый/пыле- видный
Mitotic figures Митотические фигуры	Often Частые	Rare Редко	Absent Отсутствуют	Variable Различные
Nucleoli Ядрышки	Large/prominent Большие/выраженные	Small/absent Маленькие/отсутствуют	Small/absent Маленькие/отсутствуют	Large/variable Большие/выраженные
Urothelial denudation Денудация уротелия	Variable Варьирует	No Нет	No Нет	Variable Варьирует
Subepithelial microvascular proliferation Субэпителиальная микроваскулярная про- лиферации	Often prominent Часто хорошо выражена	Less prominent Менее выражена	Variable Варьирует	Variable Варьирует

Note. N:C – nucleus-to-cytoplasm.

Примечание. ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

index [22–36]. While cytokeratin 20 (CK20) immunostaining is limited to the superficial cell layers in normal urothelium, dysplastic urothelium expresses CK20 in the superficial and intermediate cell layers [22–35]. Likewise, positive CD44 immunostaining which is observed only in the basal cells in normal urothelium, is either absent entirely or focally present in basal layers of

dysplastic urothelium. In contrast, full-thickness positive membranous CD44 staining is typical of reactive urothelium [22–35]. Dysplastic cells also show increased p53 expression, whereas p53 nuclear accumulation is undetectable or weak in the basal and parabasal cells of reactive urothelium (table 2) [22–36]. Ki-67 immunohistochemical expression is more variable since it

Table 2. Immunohistochemical features of flat-related lesions with atypia as compared with normal urothelium

Таблица 2. Иммуногистохимические особенности плоских поражений с атипией по сравнению с нормальным уротелием

Parameter Параметр	Urothelial carcinoma <i>in situ</i> Уротелиальная карцинома <i>in situ</i>	Urothelial dysplasia Уротелиальная дисплазия	Flat urothelial hyperplasia (urothelial proliferation of uncertain malignant potential) Плоская уротелиальная гиперплазия (уротелиальная пролиферация неопределенного злокачественного потенциала)	Normal urothelium Нормальный уротелий	Reactive atypia/atypia of unknown significance Реактивная атипия/ атипия неопределенного значения
CK20	May be full thickness Может быть во всех слоях	Deep layers В глубоких слоях	Limited to umbrella cells Только в зонтичных клетках	Limited to umbrella cells Только в зонтичных клетках	Limited to umbrella cells Только в зонтичных клетках
p53	Positive, frequently trough all cell layers Положительное окрашивание, часто во всех слоях	Positive, frequently weak staining, usually <10 % of cells Положительное, часто слабое окрашивание, обычно <10 % клеток	Absent Отсутствует	Absent Отсутствует	Absent Отсутствует
CD44	Absent Отсутствует	Absent to limited to some basal cells Отсутствует или детектируется в некоторых базальных клетках	Limited to basal cells Только в базальных клетках	Limited to basal cells Только в базальных клетках	Increased reactivity in all cell layers Повышенная экспрессия во всех слоях

may be seen increased in both urothelial dysplasia and reactive urothelium. The main differential consideration for urothelial dysplasia is with reactive atypia. Distinction may be particularly challenging in patients previously treated for CIS using BCG (bacillus Calmette–Guérin) intravesical immunotherapy. Immunohistochemical stains such as CK20, CD44 and p53 may be helpful (table 2) [22–35]. In this setting, it is important to keep in mind that when CIS recurs, its morphology and immunohistochemistry remains similar to the untreated form. Likewise, a point of caution is the finding that molecular (multicolor fluorescence *in situ* hybridization using the UroVysion probe set) and immunohistologic (expression of cytokeratin 20, high-molecular-weight cytokeratin, Ki-67, p53 and p16 (INK4a)) analyses cannot reliably solve diagnostic variation of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder in some cases, emphasizing the fact that diagnosis of flat lesions with atypia ultimately relies on histological characteristics of the lesion on hematoxylin and eosin stained slides and the experience of the pathologist [22–35]. A conservative approach with repeat cystoscopy and biopsy after the inflammation has resolved is suggested in equivocal cases [2].

Recent studies show moderate to strong HER2 expression in CIS and absent to weak HER2 expression in urothelial dysplasia and reactive conditions. From differential diagnostic standpoint, immunostaining for

HER2 protein might represent a useful adjunct to aid in the delineation between CIS and urothelial dysplasia and reactive conditions of the bladder [25, 31]. E-cadherin and β -catenin also exhibit changed expression patterns, in comparison to normal urothelium [36]. Cyclin D3 gene is amplified in urothelial CIS and not in urothelial dysplasia and reactive conditions of the bladder [37]. Lewis-Y antigen expression in urothelial dysplasia and reactive conditions of the bladder (patchy discontinuous expression restricted to individual cells scattered singly throughout the urothelial mucosa), differed from urothelial CIS (full thickness expression throughout the entire urothelium including the basal cell layer) in one study [26].

CLINICAL SIGNIFICANCE OF UROTHELIAL DYSPLASIA

Clinically, dysplasia occurs in 2 distinct clinical settings: *de novo* (primary, isolated) and in patients with concurrent or previous urothelial neoplasms (secondary, concomitant) [2–15]. The true incidence of *de novo* dysplasia in the general population is unknown due to lack of large-scale screening studies. In an autopsy series of 313 cases, T. Shirai et al. found dysplasia in 6.8 % of males and 5.7 % of females. Clinical information on patients with *de novo* dysplasia is limited as well. L. Cheng et al. reported 15 % to 19 % biopsy proven cancer including CIS, papillary urothelial carcinoma and high-grade invasive carcinoma in

Table 3. Outcome of patients with flat urothelial proliferations with atypia of the urinary bladder categorized in accordance with the 1998 WHO/ISUP classification

Таблица 3. Исходы пациентов с плоской уротелиальной пролиферацией и атипией клеток мочевого пузыря в соответствии с классификацией ВОЗ/ISUP 1998 г.

Category Категория	Clinical significance Клиническая значимость	
Reactive atypia/atypia of unknown significance Реактивная атипия/атипия неопределенного значения	None developed dysplasia, carcinoma <i>in situ</i> or invasive urothelial carcinoma on follow up За период наблюдения ни у одного из пациентов не развилась дисплазия, карцинома <i>in situ</i> или инвазивная уротелиальная карцинома	
	Tumor recurrence Рецидив опухоли	Tumor progression Прогрессия опухоли
Urothelial carcinoma <i>in situ</i> : Уротелиальная карцинома <i>in situ</i> : primary*; первичная*; secondary** вторичная**	50 % 37 %	20–83 % progression to muscle-invasive carcinoma В 20–83 % случаев произошло прогрессирование в мышечно-инвазивную карциному 87 % progression to muscle-invasive carcinoma В 87 % случаев произошло прогрессирование в мышечно-инвазивную карциному
Urothelial dysplasia: Уротелиальная дисплазия: primary; первичная; secondary вторичная	Unknown Неизвестно 73 % vs. 43 % in tumors without adjacent dysplasia 73 % против 43 % в опухолях без дисплазии в смежных с опухолью тканях	15–19 % progression to urothelial carcinoma <i>in situ</i> , 4.4 % progression to non-invasive carcinoma, 13.1 % progression to invasive carcinoma В 15–19 % случаев произошло прогрессирование в уротелиальную карциному <i>in situ</i> , в 4,4 % – прогрессирование в неинвазивную карциному, в 13,1 % – прогрессирование в инвазивную карциному 30–36 % progression to muscle-invasive carcinoma В 30–36 % случаев произошло прогрессирование в мышечно-инвазивную карциному

*Recurrence or progression after bacillus Calmette–Guérin therapy in primary urothelial carcinoma *in situ*. **Recurrence or progression after definitive therapy.*Рецидив или прогрессирование после терапии вакциной БЦЖ при первичной уротелиальной карциноме *in situ*. **Рецидив или прогрессирование после радикальной терапии.

patients with primary dysplasia [20]. Similarly, R. Zuk et al. found that 15 % of patients with primary urothelial dysplasia and a mean follow-up of 4.8 years developed CIS [21]. Secondary dysplasia is more common than primary dysplasia and has a higher rate of progression than *de novo* dysplasia (table 3) [2–22].

UROTHELIAL DYSPLASIA: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Normal urothelium. The urinary bladder is lined by a multilayer mucosa. The thickness of this mucosa varies according to degree of distension. Normal urothelium is usually 4–7 cells thick in a contracted bladder (fig. 1) [2–22]. There are 3 cell layers: basal, intermediate and superficial umbrella. The basal cells are small and cuboidal. Their nuclei have condensed chromatin and the cytoplasm is scant. Intermediate cells are slightly larger than basal cells. The intermediate cell layer may be up to five cells thick. Intermediate cell nuclei are oval and have finely stippled chromatin [2–22]. They have moderate amounts

of cytoplasm and distinct cytoplasmic membranes. Normal intermediate cells demonstrate apical-basal polarity with the long axis perpendicular to the basement membrane. Superficial umbrella cells are large, elliptical cells with abundant cytoplasm. Umbrella cell nuclei have condensed chromatin with prominent nucleoli and occasional binucleation [2–10]. These features should not be misinterpreted as indicating dysplasia. All 3 layers of normal urothelium typically contain glycogen, which dissolves during processing resulting in clear areas (cytoplasmic clearing) variably present in some cases. Cytoplasmic clearing may be lost in dysplasia. Mitotic figures are usually not apparent in normal urothelium, and there is orderly maturation from basal to superficial cells. Loss of normal polarity, nuclear crowding and loss of cytoplasmic clearing with increased eosinophilia are often indicative of intraepithelial neoplasia, but may be observed also in post-therapy setting [2–10, 42].

In normal urothelium, the immunohistochemical profile of cytokeratin 20 (CK20), p53, Ki-67 and CD44

shows CK20 expression limited to the superficial umbrella cells [22–34]. Nuclear staining for p53 is absent in normal urothelium, but variably present in other flat urothelial lesions with atypia. Ki-67 is absent to positive in fewer than 10 % of the basal and parabasal cells of normal urothelium indicating a low proliferative rate. CD44 staining is limited to the basal region (table 2) [22–34].

Recent molecular studies have demonstrated generalized genetic instability in phenotypically normal urothelium from bladders with urothelial carcinoma. This observation supports the concepts of malignancy associated changes and field change in bladder urothelial carcinogenesis. Loss of heterozygosity of chromosome 9q and mutations in FGFR3 appear important in early bladder carcinogenesis, while other gene abnormalities such DBC1, TP53 and RB1 are involved in tumor progression [43].

Urothelial carcinoma *in situ*. Urothelial CIS is a flat lesion characterized by the presence of unequivocal cytologically malignant cells, some of which may be anaplastic (fig. 1, fig. 2). Full thickness cytologic atypia is not required for the diagnosis since CIS cells may grow undermining the urothelium with umbrella cell still covering the malignant CIS cells. The urothelium may be denuded, reflecting the discohesive nature of the cells or it may be diminished in thickness (so called clinging CIS), of normal thickness, or may appear hyperplastic with >10 cell layers. Superficial (umbrella) cells may or may not be present [32–35]. Marked disorganization of cells with loss of cellular polarity and decreased cellular cohesiveness is a common feature. The tumor cells tend to be large and pleomorphic, with moderate to abundant cytoplasm, coarse and clumped chromatin and multiple prominent nucleoli. Atypical mitotic figures may be present, often extending to the mid and upper layers of the urothelium. The adjacent mucosa often contains lesser degrees of cytologic abnormality. The lamina propria is frequently hypervascular and inflamed [32–42]. Nucleomegaly is common finding in CIS, and it is determined by comparison to normal urothelium and stromal lymphocytes. Large nuclei in CIS are about 5 times the size of a normal lymphocyte, whereas the nuclear size of normal urothelium was approximately twice the size of lymphocytes [32–42].

There are some morphologic variants of urothelial CIS, including large cell CIS, small cell CIS, denuding and clinging pattern with discohesive cells, undermining (lepidic), pagetoid CIS, micropapillary CIS, microinvasive CIS and CIS with squamous or glandular differentiation [39, 40]. The high content of pleomorphic cells in some CIS cases argues in favor of a giant cell variant of CIS. Awareness of the histologic diversity of CIS may aid in differential diagnosis [37–42]. There is no clinical significance of the subtypes of urothelial CIS, but however, it is important to be aware of to avoid unnecessary patient's clinical-pathologic work up.

Urothelial CIS shows intense aberrant CK 20, increased Ki-67 labeling and p53 positivity in the majority

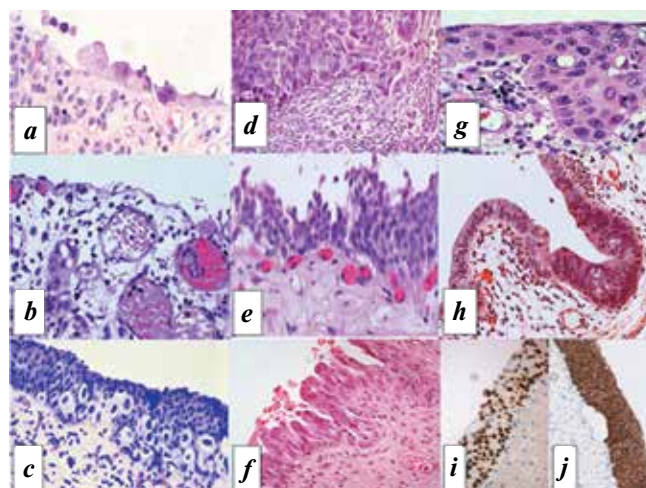


Fig. 2. Urothelial carcinoma *in situ* showing different clinging (a), denuding cystitis (b), pagetoid (c), microinvasive (d), small cell (e), micropapillary (f), squamous (g) and glandular (h) patterns of growth. Full thickness immunohistochemical expression of p53 (i) and CK20 (j) through the urothelium is characteristic of urothelial carcinoma *in situ* irrespective of the growth pattern

Рис. 2. Различные паттерны роста уротелиальной карциномы *in situ*: цепляющаяся (a), «оголенный» цистит (b), педжеттоидная (c), микроинвазивная (d), мелкоклеточная (e), микропапиллярная (f), плоскоклеточная (g), железистая (h). Экспрессия p53 (i) и CK20 (j) по всей толщине уротелия является отличительной чертой уротелиальной карциномы *in situ* независимо от характера роста

of malignant cells. The neoplastic cells are uniformly negative for CD44 immunostaining, but rare basally located residual cells may be positive in some cases [32–35]. P53 positivity should be intense nuclear stain in more than >50 % of neoplastic cells to be considered diagnostic. By contrary, p53 weak staining should be considered negative staining. Additionally, CK20 aberrant pattern with diffuse intense staining though all layers of the urothelium is characteristic of CIS (fig. 2, table 2).

Flat urothelial hyperplasia and urothelial proliferation of uncertain malignant potential. UPUMP is a new term, introduced in the 2016 WHO classification of tumors of the urinary tract [11]. This term systematizes the former terminology of urinary bladder lesions described as papillary or flat urothelial hyperplasia [2–14, 42–46].

Flat urothelial hyperplasia/UPUMP is characterized by markedly thickened mucosa with an increase in the number of cell layers, usually 10 or more (fig. 3). The cells do not show any significant cytologic abnormalities, and retain evidence of maturation from base to surface. Tangential sectioning of the urothelium should not be misdiagnosed as flat urothelial hyperplasia [2–14, 42–46]. Flat urothelial hyperplasia may be seen in association with inflammatory disorders, urolithiasis, dysplasia, CIS and low grade papillary tumors. There is no evidence to suggest that primary urothelial hyperplasia/UPUMP is pre-malignant. Likewise, molecular analyses have shown that this lesion may be clonally related to the papillary tumors in patients with known bladder cancer. Hyperplastic urothelium may

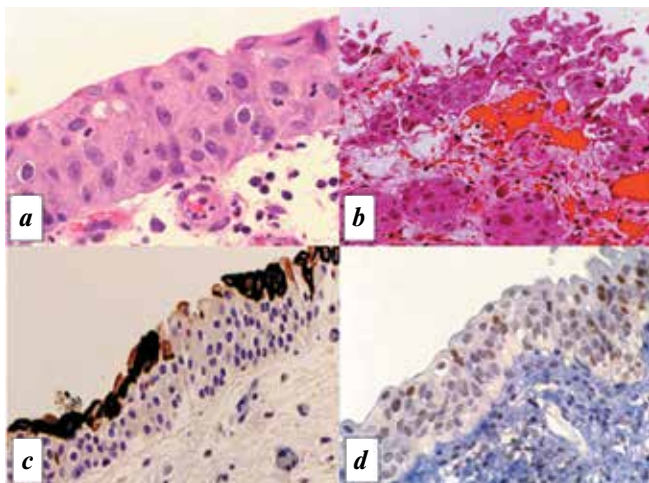


Fig. 3. Reactive urothelial atypia of the urothelium in post-therapy setting. Mitomycin C (a), radiation therapy (b), normal CK20 expression pattern (c) and negative pattern of p53 expression showing variable weak nuclear expression (d)

Рис. 3. Реактивная уротелиальная атипия после терапии. Митоминцин С (а), лучевая терапия (b), нормальный характер экспрессии цитокератина 20 (с) слабое ядерное окрашивание, демонстрирующее отсутствие экспрессии p53 (d)

be encountered within the entire spectrum of flat intraepithelial lesions with atypia (reactive atypia, dysplasia and CIS), a diagnostically challenging situation in some cases [2–14, 42–46].

Flat urothelial hyperplasia/UPUMP may occur adjacent to low-grade papillary tumors or as an isolated lesion. Isolated flat hyperplasia does not appear to have a premalignant potential. Genetic alterations in chromosome 9 are frequent in flat hyperplasia with concurrent low-grade papillary tumors. Fluorescence *in situ* hybridization studies for 9q22 (FACC) and 9p21 (p16/CDK12) have shown the same chromosome 9 deletions in hyperplasia and normal urothelium when there are coexisting low-grade papillary tumors. In contrast, alterations involving 17p13 (TP53) are uncommon in urothelial hyperplasia [2–14, 42–46].

Molecular studies have also shown that flat hyperplasia adjacent to papillary tumors may show a high degree of genetic similarity to the papillary tumor cells. A possible genetic relationship between flat hyperplasia and low-grade papillary tumors has further been supported by recent molecular studies showing chromosome 9q deletions and mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) in both urothelial hyperplasia and concomitant low grade papillary neoplasia [2–14, 42–46]. Currently, however, there is no evidence to suggest that UPUMP may progress to dysplasia, CIS or to invasive carcinoma [11].

When papillary, UPUMP is described as a lesion with thickened urothelium and with no true papillary fronds, showing frequent superficial undulations, with cells exhibiting minimal or no cytological atypia, with preserved cell polarity and normal nucleus-to-cytoplasm ratio (fig. 3). Immunohistochemical analysis shows superficial CK20 and

basal CD44 immunostaining, as in the normal or reactive urothelium [10]. UPUMP undergoes progression to low grade non-invasive papillary carcinoma in approximately 67 % of cases. The 5-year progression risk ranges between 48 % for patients with previous bladder tumor episodes and 27 % for patients without a history of bladder tumors [10].

Other urothelial lesions with dysplasia. Occasionally, the urothelium shows glandular (intestinal) or/and squamous metaplasia, a situation in which dysplasia may arise [2]. This usually is a compelling situation in practice due to limited available information related to the significance of dysplasia in the metaplastic setting [2]. A practical approach to dysplasia in glandular and squamous metaplasia follows.

Intestinal metaplasia with glandular dysplasia. Intestinal metaplasia of the bladder is a benign glandular proliferation, where the urothelium becomes lined by intestinal-type epithelium [2, 8, 9, 16]. In rare cases intestinal metaplasia shows dysplasia (focal/non-focal), similar to that of the gastrointestinal tract [2, 16]. This finding is often reported to as adenomatous change with the level of dysplasia acknowledged as low or high grade [16]. The significance of this change is uncertain, with cases showing unremarkable onset, but in other cases, it coexists with or patients develop later on adenocarcinoma or urothelial carcinoma [16]. These findings argue in favor of intestinal metaplasia with dysplasia being a premalignant lesion in the urothelium [8, 9]. In support of this, a recent study reported levels of telomere shortening in intestinal metaplasia consistent with a premalignant nature of the lesion [8, 9].

Nonetheless, it is recommended complete resection of the bladder lesion with close follow up of the patient. Glandular dysplasia may also be rarely seen in a subset of mucinous cystic tumors of the urachus [17].

Squamous metaplasia with dysplasia. In squamous metaplasia of the bladder, the squamous epithelium shows variable thickness, and is often covered by a layer of keratin [2, 15]. In rare cases, changes of mild-to-moderate to severe dysplasia (CIS) are occasionally seen [2, 15]. These findings appear to be a significant risk factor for the development of squamous cell carcinoma of the urinary bladder. A recently described squamous dysplastic lesion, termed verrucous squamous hyperplasia, consists of spiking or church spire-like squamous hyperplasia with marked hyperkeratosis and elongation of the rete pegs. Occasional signs of maturation, such as focal granular cell layer, are usually present. It is considered a premalignant “dysplastic” lesion with potential to evolve into verrucous or other forms of squamous cell carcinoma [2, 15].

REACTIVE UROTHELIAL ATYPIA

Non-specific reactive urothelial atypia and urothelial atypia of unknown significance. Non-specific reactive atypia is characterized by mild nuclear abnormalities seen in the background of acute or chronic inflammation. In most cases, there is a history of cystitis, instrumentation, infection, stones or previous therapy. The urothelium may

be thickened and the cells are often larger than normal (fig. 1). The cytoplasmic eosinophilia may be increased imparting a squamoid appearance [2, 14, 19, 30–32, 42, 47–50]. Nuclei are uniformly enlarged, with vesicular chromatin and variably prominent centrally located nucleoli. The cells maintain polarity and lack nuclear pleomorphism. Frequent mitoses may be present mostly in the lower epithelial layers. Inflammatory cells both in the lamina propria and infiltrating the urothelium are commonly present. The diffuse CK5/6 reactivity seen in reactive urothelial atypia, with negative CK5/6 expression in urothelial CIS may be helpful in distinguishing between these 2 entities as recently reported [2, 14, 19, 30–32, 42, 47–50].

The term “atypia of unknown significance” was introduced by the ISUP consensus group to describe lesions in which the pathologist was uncertain whether the changes were reactive or dysplastic [14]. The degree of nuclear polymorphism and hyperchromasia present is greater than in reactive atypia and dysplasia cannot be definitely ruled out. The cellular changes present are disproportionate to the degree of inflammation present in the sample [2, 14, 19, 30–32, 42, 47–50]. There is no evidence supporting a pre-malignant nature of such lesions at the present time and the use of the designation “atypia of unknown significance” is discouraged.

Overall, CK20 and CD44 appear to be the most objective markers to differentiate reactive atypia/atypia of unknown significance from dysplasia. In reactive atypia, CK20 expression is limited to the superficial umbrella cells and CD44 is seen in a diffuse membranous full-thickness pattern or less frequently with patchy basal and intermediate cell expression. Likewise, CD44 staining in dysplasia is limited to rare cells in basal layers. Occasionally, one may see exceptions to these expression patterns, and therefore, caution must be exercised when interpreting immunohistochemistry in this setting. Clinical correlation with morphology is frequently critical to solve these cases [2, 14, 19, 30–32, 42, 47–50].

Both non-specific reactive atypia/atypia of unknown significance and therapy-induced reactive atypia share a common immunohistochemical profile as described above.

Therapy-induced reactive atypical changes in the urothelium. Systemic or intravesical antineoplastic agents, such as thiotepa (triethylenethiophosphoramide), mitomycin C, cyclophosphamide, ketamine, BCG and radiation therapy usually produce atypical urothelial changes that can mimic dysplasia or urothelial CIS on histologic analysis (fig. 4) [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Intravesically BCG treated bladders may present reactive reparative atypical changes in the urothelium as a result of acute and chronic inflammation, but also may develop deeper granulomatous reaction in the bladder wall. Recurrent CIS after BCG therapy may be seen mainly in von Brunn nests [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Mitomycin C and thiotepa induce exfoliation, epithelial denudation, multinucleation, cytoplasmic vacuolization and eosinophilia, and the appearance of bizarre, non-malignant nuclei in the superficial layers of the urothelium. A marked necroinflammatory process with a histiocytic response extending deep into the bladder wall and eosinophilic cystitis may be seen after mitomycin C intravesical therapy. Also, both mitomycin C and thiotepa destroy the tips of the papillae of papillary urothelial carcinoma [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50]. These truncated papillae, when associated with urothelial denudation and inflammation, may be misdiagnosed as dysplasia or CIS instead of residual papillary urothelial carcinoma that would be the correct diagnosis [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Cyclophosphamide therapy induces stromal fibrosis, vascular intimal thickening and mural fibrin deposition in vessels, vascular ectasia and epithelial necrosis. Regenerative changes with bi- and multi-nucleated cells, often with large bizarre nuclei might potentially be mistaken for malignancy [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50]. Systemic cyclophosphamide therapy may also induce polyomavirus infection reactivation with marked superficial nuclear atypia in the urothelium, a lesion that mimics urothelial dysplasia/CIS. Similarly, patients on ketamine therapy may induce reactive urothelial changes that mimic urothelial dysplasia/CIS [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Radiation therapy produces a variety of bladder lesions including early acute cystitis and hyperemia with edema of the lamina propria about 3–6 weeks after therapy [41, 42]. The urothelium shows cytoplasmic eosinophilia and nuclear vacuolization, karyorrhexis, stromal hyalinization, thrombosis of blood vessels, stromal cell atypia and fibroblast

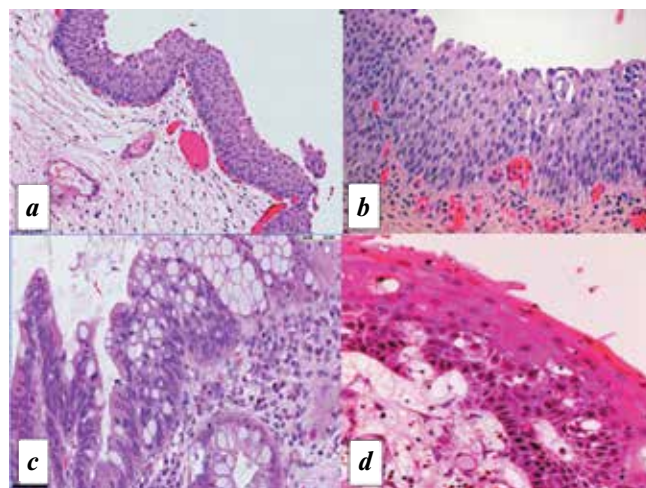


Fig. 4. Papillary (a) and flat (b) urothelial hyperplasia is currently within the spectrum of so called urothelial proliferation of uncertain malignant potential. Dysplasia may also be seen in intestinal (c) and squamous (d) metaplasia of the bladder

Рис. 4. Папиллярная (a) и плоская (b) уротелиальная гиперплазия в настоящее время относятся к так называемой уротелиальной пролиферации неопределенного злокачественного потенциала. Дисплазия может также наблюдаться при кишечной (c) и плоскоклеточной (d) метаплазии мочевого пузыря

proliferation. Bizarre multinucleated cells with enlarged nuclei, smudged chromatin and degenerative changes are usually present in radiation atypia, and are not seen in dysplasia/CIS [41, 42]. Pseudocarcinomatous epithelial hyperplasia, a lesion seen occasionally after radiation and/or chemotherapy should be distinguished from flat lesions with atypia (fig. 4) [41, 42, 49]. The pathologists should be aware of these diagnostic pitfalls and exercise caution when evaluating urothelial atypia following treatment. If a distinction between treatment-induced atypia and dysplasia/CIS cannot be made, a conservative approach, with follow up and repeat biopsy, is indicated after inflammation has subsided [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Both non-specific reactive atypia/atypia of unknown significance and therapy-induced reactive atypia share a

common immunohistochemical profile, as described above.

CONCLUSION

Flat urothelial lesions with atypia comprise a spectrum of morphologic changes including urothelial dysplasia considered a premalignant lesion, or CIS which is a non-invasive carcinoma. Recognizing these lesions is relevant in patient management. Differentiating these lesions from their mimickers is currently considered a problematic area in diagnostic pathology. Nowadays, differential diagnosis relies on histopathological evaluation of samples and the experience of the pathologist. Combined use of an immunohistochemical panel including CK20, p53 and CD44 may allow discrimination between reactive and neoplastic flat lesions in difficult cases.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 4-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у мужчин и представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире [1]. Высокая вероятность прогрессирования и рецидива РМП делает его лечение (с момента постановки диагноза до смерти) одним из наиболее дорогостоящих среди всех онкологических заболеваний [2–12].

По мере накопления знаний о РМП были предложены несколько классификаций уротелиальной неоплазии [2–12]. В 1998 г. Международным обществом урологических патологов (International Society of Urologic Pathologists, ISUP) совместно с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была разработана новая система классификации плоских и неинвазивных папиллярных опухолей [13]. Ее модифицированная версия была в 2016 г. опубликована в рекомендациях ВОЗ по классификации опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов [10, 13]. Помимо реактивной атипии и уротелиальной атипии неопределенного значения, описанных в классификации ISUP 1998 г. и относящихся к неопухолевым поражениям, классификация 2016 г. включает еще 3 категории, предположительно имеющие злокачественный потенциал: уротелиальная дисплазия, плоская (простая) уротелиальная гиперплазия, в последующем получившая название уротелиальной пролиферации неопределенного злокачественного потенциала (urothelial proliferation of uncertain malignant potential, UPUMP), а также уротелиальная карцинома *in situ* (urothelial carcinoma *in situ*, CIS) (табл. 1). Дисплазия редко встречается в железистых и плоскоклеточных метапластических образованиях мочевого пузыря и/или урахуса [14–17].

Целью данной статьи был анализ клинической значимости и патологических особенностей уротелиальной дисплазии с акцентом на дифференциальную диагностику с остальными плоскими поражениями уротелия с атипией.

УРОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Уротелиальная дисплазия – состояние уротелия, характеризующееся определенными цитологическими и архитектурными изменениями в его структуре, которые при этом не удовлетворяют всем диагностическим критериям CIS [2–31]. Наблюдаемая в данном случае значительная степень клеточной атипии не может рассматриваться как отражение воспалительного или репаративного процесса (рис. 1) [2–28]. Толщина уротелия при уротелиальной дисплазии может быть нормальной, увеличенной или уменьшенной, что определяет морфологическое разнообразие в рутинной практике (см. табл. 1, рис. 1) [2–28]. Зонтичные клетки в основном присутствуют. Цитологические аномалии, включая повышенную скученность клеток, нарушение в созревании и потерю полярности, наблюдаются преимущественно в клетках базального и промежуточного слоев [2–32]. Сами диспластические клетки часто имеют увеличенные ядра, иногда с хорошо различимыми ядрышками с неправильными зубчатыми краями и крупнозернистым хроматином [2–10]. Могут наблюдаться множественные ядрышки и напластования ядер. Митозы, если есть, в основном располагаются базально. В практическом плане подсчет количества экспрессирующих Ki-67 ядер является более надежным маркером для дифференциальной диагностики плоских поражений мочевого пузыря по сравнению с митотическим индексом и маркером митоза фосфогистоном H3 (pH3) [22]. Грань между нормальным и аномальным уротелием достаточно тонкая; часто можно

наблюдать клетки нормального уротелия среди диспластических клеток. Патологическая диагностика уротелиальной дисплазии основана прежде всего на выявлении специфических ядерных и архитектурных особенностей в клетках [2–10].

Гистологические критерии, используемые в настоящее время для дифференцировки тяжелых форм дисплазии от CIS, в большинстве случаев ненадежны, а воспроизводимость результатов применяемых методик оставляет желать лучшего (см. табл. 1) [2–49]. Также достаточно сложно дифференцировать легкую дисплазию от умеренной. Учитывая эти ограничения, рекомендуется объединить тяжелые формы дисплазии и CIS в одну категорию. Также более не рекомендуется подразделять дисплазию на легкую и умеренную. Кроме того, классификация ВОЗ 2016 г. предполагает отказ от термина «дисплазия легкой степени» для определения плоских поражений с минимальной атипией клеток уротелия и незначительными изменениями в их архитектуре, которые следует считать вариантом нормы [2, 19, 27, 28, 40, 41].

ИММУНОГИСТОХИМИЯ

К иммуногистохимическим особенностям уротелиальной дисплазии относят aberrantную экспрессию цитокератина 20 (CK20) (табл. 2, рис. 1) в различных участках мочевыводящих путей, а также, как правило, гиперэкспрессию p53 и высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 [22–36]. В нормальном уротелии экспрессия CK20 осуществляется только в поверхностных слоях, в то время как в диспластическом уротелии экспрессия данного белка наблюдается как в поверхностных, так и в промежуточных слоях [22–35]. Положительное иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD44, в норме наблюдаемое только в базальных клетках уротелия, при дисплазии либо отсутствует полностью, либо присутствует в отдельных участках. Для реактивного уротелия, напротив, характерно положительное мембранное окрашивание антителами к CD44 по всей толщине [22–35]. Диспластические клетки демонстрируют повышенную экспрессию p53, в то время как ядерное накопление p53 в базальных и парабазальных клетках реактивного уротелия слабое или не выявляется вовсе [22–36]. Экспрессия Ki-67 является более варибельным параметром, поскольку ее повышение может наблюдаться как при уротелиальной дисплазии, так и при реактивной атипии. В данном случае важно дифференцировать именно эти 2 патологии. Дифференциальная диагностика может быть осложнена у пациентов с CIS, получавших интравезикальную иммунотерапию вакциной БЦЖ (bacillus Calmette–Guérin). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CK20, CD44 и p53 может быть полезным для постановки диагноза (см. табл. 2) [22–35]. Важно помнить, что рецидивы CIS по своим морфологическим и иммуногистохими-

ческим особенностям сходны с впервые выявленными опухолями. Таким образом, в некоторых случаях ни молекулярные (многоцветная флуоресцентная гибридизация *in situ* с помощью набора UroVysion), ни иммуногистохимические исследования (оценка экспрессии CK20, высокомолекулярного CK, Ki-67, p53 и p16 (INK4a)) не способны достоверно дифференцировать плоские интраэпителиальные поражения мочевого пузыря. В конечном итоге диагностика плоских поражений с атипией основывается на гистологических характеристиках (на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином) и опыте патолога [22–35]. В сомнительных случаях рекомендуется провести повторную цистоскопию и биопсию после уменьшения воспаления [2].

Недавние исследования продемонстрировали наличие экспрессии HER2 (от умеренной до сильной) в клетках CIS, в то время как при уротелиальной дисплазии и реактивной атипии экспрессия этого маркера была слабой либо отсутствовала. С точки зрения дифференциальной диагностики иммуногистохимическое окрашивание антителами к HER2 может применяться как дополнительная диагностическая опция для дифференцировки CIS и уротелиальной дисплазии, а также других реактивных состояний в тканях мочевого пузыря [25, 31]. Характер экспрессии E-кадгерина и β -катенина в нормальном уротелии и при патологии также различается [36]. Повышенный уровень экспрессии циклина D3 наблюдается при уротелиальной CIS, но не при уротелиальной дисплазии или реактивной атипии мочевого пузыря [37]. Характер экспрессии антигена Льюиса при уротелиальной дисплазии и реактивных состояниях (неравномерная экспрессия в отдельных клетках, рассеянных по всей слизистой оболочке уротелия) отличается от такового при CIS (экспрессия по всей толщине уротелия, включая слой базальных клеток) [26].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Дисплазия может возникать в 2 клинических ситуациях: *de novo* (первичная, изолированная дисплазия) и у пациентов с сопутствующими или предшествующими неопластическими процессами в уротелии (вторичная, сопутствующая дисплазия) [2–15]. Истинная частота возникновения дисплазии *de novo* в популяции неизвестна из-за отсутствия крупномасштабных скрининговых исследований. T. Shirai и соавт. при изучении результатов аутопсии 113 пациентов выявили дисплазию у 6,8 % мужчин и 5,7 % женщин. Клиническая информация о пациентах с дисплазией *de novo* также весьма ограничена. L. Cheng и соавт. установили, что примерно у 15–19 % пациентов с первичной дисплазией имеется рак, в том числе CIS, папиллярная уротелиальная карцинома и инвазивная карцинома высокой степени злокачественности [20]. R. Zuk

и соавт. показали, что у 15 % пациентов с первичной уротелиальной дисплазией в течение в среднем 4,8 года развивается CIS [21]. Вторичная дисплазия более распространена, чем первичная, и ассоциирована с большей вероятностью прогрессирования (табл. 3) [2–22].

УРОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Нормальный уротелий. Мочевой пузырь выстлан многослойной слизистой оболочкой, толщина которой зависит от степени растяжения. Толщина нормального уротелия мочевого пузыря обычно составляет 4–7 клеток (см. рис. 1) [2–22]. Он содержит 3 клеточных слоя: базальный, промежуточный и поверхностный, представленный зонтичными клетками. Базальные клетки небольшие и имеют кубовидную форму, ядра содержат конденсированный хроматин, а цитоплазма скудная. Клетки промежуточного слоя немного крупнее базальных клеток. Толщина промежуточного слоя может достигать 5 клеток. Ядра в этом слое имеют овальную форму и содержат мелкодисперсный хроматин [2–22]. Эти клетки имеют умеренное количество цитоплазмы и хорошо различимые цитоплазматические мембраны. В норме клетки промежуточного слоя имеют апикально-базальную полярность с длинной осью, перпендикулярной базальной мембране. Поверхностный слой представлен зонтичными клетками большого размера с обильной цитоплазмой. Их ядра содержат конденсированный хроматин с хорошо различимыми ядрышками; иногда встречаются клетки с 2 ядрами [2–10]. Эти особенности не должны быть неправильно истолкованы как признаки дисплазии. Все 3 слоя нормального уротелия, как правило, содержат гликоген, который растворяется во время обработки, что в некоторых случаях приводит к образованию прозрачных участков в цитоплазме. Эти прозрачные участки могут исчезать при дисплазии. Митотические фигуры в нормальном уротелии обычно не наблюдаются, а происходит упорядоченное созревание слоев от базальных до поверхностных клеток. Утрата нормальной полярности, скученность ядер, исчезновение прозрачных участков в цитоплазме, а также повышение ее эозинфильности часто являются признаками интраэпителиальной неоплазии, но могут также наблюдаться у пациентов, прошедших курс лечения [2–10, 42].

В нормальном уротелии экспрессия CK20 наблюдается только в зонтичных клетках поверхностного слоя [22–34]. Ядерное иммуногистохимическое окрашивание антителами к p53 в норме отсутствует, но может в различной степени обнаруживаться при других плоских поражениях уротелия с атипией. Экспрессия Ki-67 в норме может присутствовать не более чем в 10 % базальных и парабазальных клеток либо отсутствовать вовсе, что указывает на низкую

пролиферативную активность. Положительное окрашивание антителами к CD44 также наблюдается только в базальных клетках (см. табл. 2) [22–34].

Недавние молекулярно-генетические исследования продемонстрировали общую генетическую нестабильность клеток фенотипически нормального уротелия у пациентов с уротелиальной карциномой. Данные наблюдения поддерживают концепцию опухолеассоциированных изменений и теорию опухолевого поля при уротелиальном РМП. Утрата гетерозиготности по хромосоме 9q, а также мутации в гене *FGFR3* играют важную роль в канцерогенезе при РМП. В то же время аномалии в других генах, таких как *DBC1*, *TP53* и *RB1*, вовлечены в прогрессирование опухоли [43].

Уротелиальная карцинома *in situ*. Уротелиальная CIS – плоское поражение, характеризующееся обязательным наличием злокачественных клеток, некоторые из которых могут быть анапластическими (см. рис. 1, 2). Для диагностики CIS не требуется обнаружения злокачественных клеток по всей толщине уротелия, поскольку клетки CIS могут расти под зонтичными клетками поверхностного слоя. Уротелий может быть денудирован (оголен), что отражает дискогезивную природу клеток; толщина уротелия может уменьшиться (так называемая цепляющаяся CIS), остаться в норме либо увеличиться до 10 клеток и более (гиперплазия). Поверхностные (зонтичные) клетки могут присутствовать, а могут и нет [32–35]. Характерной особенностью является выраженная дезорганизация клеток с потерей полярности и снижением клеточной адгезии. Опухолевые клетки, как правило, большие и плеоморфные, с умеренной и обильной цитоплазмой, грубым и комковатым хроматином и множественными хорошо различимыми ядрышками. Могут присутствовать атипичные митотические фигуры, часто распространяющиеся на средний и верхний слои уротелия. Прилегающая слизистая оболочка в основном менее затронута патологическими изменениями. Собственная пластинка слизистой оболочки часто гиперваскулярная и воспалена [32–42]. В клетках CIS обычно наблюдается нуклеомегалия, выявляемая при сравнении с клетками нормального уротелия и лимфоцитами стромы. Размеры крупных ядер в клетках CIS примерно в 5 раз превышают размеры нормальных лимфоцитов, а ядра нормального уротелия примерно в 2 раза больше лимфоцитов [32–42].

Существует несколько морфологических вариантов уротелиальной CIS, в том числе крупноклеточная, мелкоклеточная, «оголяющаяся» и цепляющаяся с дискогезивными клетками, лепидическая, педжетоидная, микропапиллярная, микроинвазивная, а также CIS с плоскоклеточной или железистой дифференцировкой [39, 40]. Высокое содержание плеоморфных клеток в некоторых случаях CIS является аргументом с пользу существования гигантоклеточного варианта CIS. Знание гистологического разнообразия CIS

необходимо для дифференциальной диагностики заболевания [37–42]. Хотя клинической значимости многочисленные варианты CIS не имеют, знать их важно для того, чтобы избежать ненужных клинических и лабораторных исследований.

В большинстве опухолевых клеток уротелиальной CIS наблюдается интенсивная aberrантная экспрессия СК20, а также повышенная экспрессия Ki-67 и p53. Для всех неопластических клеток характерен отрицательный результат иммуногистохимического окрашивания антителами к CD44, хотя иногда некоторые базальные клетки могут демонстрировать положительную реакцию [32–35]. Диагностическим критерием для CIS является обнаружение интенсивного ядерного окрашивания антителами к p53 в более чем 50 % опухолевых клеток. Слабое окрашивание в данном случае должно рассматриваться как отсутствие экспрессии p53. Кроме того, характерным диагностическим признаком CIS служит aberrантная экспрессия СК20, выявляемая по наличию диффузного интенсивного окрашивания во всех слоях уротелия (см. рис. 2, табл. 2).

Плоская уротелиальная гиперплазия, или уротелиальная пролиферация неопределенного злокачественного потенциала. UPUMP – новый термин, введенный ВОЗ в 2016 г. в рамках классификации опухолей мочевыводящих путей [11]. Этот термин систематизирует прежнюю терминологию поражений мочевого пузыря, которые описывались как папиллярная или плоская уротелиальная гиперплазия [2–14, 42–46].

UPUMP характеризуется заметным утолщением слизистой оболочки с увеличением количества клеточных слоев (обычно 10 и более) (рис. 3). В данном случае обычно не обнаруживаются каких-либо серьезных клеточных аномалий, а созревание слоев остается упорядоченным. При исследовании касательных срезов уротелия следует исключить возможность ошибочной диагностики UPUMP [2–14, 42–46]. UPUMP может сочетаться с воспалительными заболеваниями, мочекаменной болезнью, дисплазией, CIS и папиллярными опухолями низкой степени злокачественности. На сегодняшний день нет никаких доказательств того, что UPUMP является предраковым состоянием. Кроме того, согласно молекулярным исследованиям это поражение может быть связано с папиллярными опухолями у пациентов с установленным РМП. Гиперплазированный уротелий может наблюдаться при всех плоских интраэпителиальных поражениях с атипией (реактивная атипия, дисплазия, CIS), представляя в некоторых случаях дополнительные диагностические сложности [2–14, 42–46].

UPUMP может возникнуть как отдельная форма патологии у пациентов с папиллярными опухолями низкой степени злокачественности. Изолированная UPUMP, вероятно, не обладает предраковым

потенциалом. Генетические изменения в хромосоме 9 часто наблюдаются у пациентов с UPUMP и папиллярными опухолями низкой степени злокачественности. Флуоресцентная гибридизация *in situ* локусов 9q22 (FACC) и 9p21 (p16/*CDK12*) показала наличие одинаковых делеций хромосомы 9 как при гиперплазии, так и в нормальном уротелии в том случае, если они сочетались с папиллярными опухолями низкой степени злокачественности. И напротив, изменения, затрагивающие локус 17p13 (*TP53*), нехарактерны для уротелиальной гиперплазии [2–14, 42–46].

Молекулярные исследования также показали, что клетки в очагах UPUMP, прилегающих к папиллярным опухолям, могут демонстрировать высокую степень генетического сходства с папиллярными опухолевыми клетками. В пользу возможной генетической связи между UPUMP и папиллярными опухолями низкой степени злокачественности также свидетельствуют результаты последних молекулярных исследований, в которых было установлено наличие одинаковых делеций хромосомы 9q и мутаций в гене, кодирующем рецептор фактора роста фибробластов-3, как при уротелиальной гиперплазии, так и при сопутствующей папиллярной неоплазии низкой степени злокачественности [2–14, 42–46]. Однако пока нет никаких доказательств того, что UPUMP может прогрессировать в дисплазию, CIS или инвазивную карциному [11].

Папиллярная форма UPUMP представляет собой участок утолщенного уротелия без истинных папиллярных выростов, часто с неровной поверхностью, с минимальной степенью цитологической атипии или без нее, с сохраненной полярностью клеток и нормальным ядерно-цитоплазматическим отношением (см. рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании как нормального, так и реактивного уротелия обнаруживается экспрессия СК20 и CD44 (в базальных клетках) [10]. Примерно в 67 % случаев наблюдается прогрессирование UPUMP в инвазивную папиллярную карциному низкой степени злокачественности. Пятилетний риск прогрессирования заболевания достигает 48 % среди пациентов, у которых ранее были зафиксированы опухоли мочевого пузыря, и 27 % среди впервые выявленных пациентов [10].

Другие патологические изменения уротелия с дисплазией. В некоторых случаях в уротелии может происходить развитие железистой (кишечной) или/и плоскоклеточной метаплазии, что в дальнейшем способно спровоцировать возникновение дисплазии [2]. Такие случаи в клинической практике, как правило, представляют значительную сложность для врача, поскольку диагностическая значимость дисплазии при наличии метаплазии остается малоизученной [2]. Практические подходы, используемые при лечении пациентов с дисплазией на участках с железистой и плоскоклеточной метаплазией, будут описаны ниже.

Кишечная метаплазия в сочетании с железистой дисплазией. Кишечная метаплазия мочевого пузыря — доброкачественный процесс, при котором наблюдается пролиферация железистого эпителия, а уротелий выстлан клетками эпителия кишечного типа [2, 8, 9, 16]. В редких случаях кишечная метаплазия переходит в очаговую или неочаговую дисплазию, аналогичную таковой в желудочно-кишечном тракте [2, 16]. Подобные изменения часто интерпретируются как аденоматозные с низкой или высокой степенью дисплазии [16]. Значимость этих изменения пока сомнительна, но в некоторых случаях у таких пациентов развивается аденокарцинома или уротелиальная карцинома [16]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что кишечная метаплазия в сочетании с дисплазией должна рассматриваться как предраковое состояние уротелия [8, 9]. Гипотеза также подтверждается данными одного из последних исследований, где было показано укорочение теломер при кишечной метаплазии, что указывает на предраковый характер поражения [8, 9].

На сегодняшний день для таких больных рекомендовано проводить полную резекцию очагов поражения мочевого пузыря с последующим наблюдением за пациентом. В редких случаях железистая дисплазия может наблюдаться при некоторых муцинозных кистозных опухолях мочевого протока [17].

Плоскоклеточная метаплазия в сочетании с дисплазией. При плоскоклеточной метаплазии мочевого пузыря толщина плоскоклеточного эпителия варьирует, часто сам эпителий покрыт слоем кератина [2, 15]. В редких случаях наблюдается развитие дисплазии разной степени: от незначительной и умеренной до тяжелой [2, 15]. Данное изменение является существенным фактором риска развития плоскоклеточного РМП. Недавно была описана особая форма плоскоклеточного диспластического поражения, характеризующаяся наличием шиповидных выростов плоского эпителия с выраженным гиперкератозом и удлинением эпидермальных тяжей, которая получила название веррукозной плоскоклеточной гиперплазии. При таком поражении, как правило, присутствовали некоторые признаки созревания клеток, в том числе очаги гранулярного слоя клеток. Подобные диспластические изменения считают предраковыми, поскольку они способны спровоцировать развитие веррукозного или другого плоскоклеточного рака [2, 15].

Реактивная уротелиальная атипия. Неспецифическая реактивная уротелиальная атипия и уротелиальная атипия неопределенного значения. Неспецифическая реактивная атипия характеризуется незначительными ядерными аномалиями на фоне острого или хронического воспаления. У большинства таких пациентов в анамнезе цистит, инфекции, камни, инструментальные вмешательства, а также предыдущее лечение по поводу каких-либо урологических заболеваний. У них часто наблюдаются утолщение уротелия

и увеличение размеров клеток (см. рис. 1). Может также обнаруживаться повышение эозинофильности цитоплазмы [2, 14, 19, 30–32, 42, 47–50]. Ядра равномерно увеличены, с везикулярным хроматином и центрально расположенными ядрышками разной степени выраженности. Клетки сохраняют полярность, ядерный плеоморфизм отсутствует. Могут наблюдаться частые митозы, в основном в нижних слоях эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки и в уротелии часто обнаруживаются клетки воспаления. У пациентов с реактивной уротелиальной атипией наблюдается диффузная экспрессия CK5/6, в то время как у пациентов с уротелиальной CIS она отсутствует, что может использоваться в дифференциальной диагностике этих состояний [2, 14, 19, 30–32, 42, 47–50].

Термин «атипия неопределенного значения» был введен согласительной группой ISUP для тех поражений, относительно которых патологоанатом не может однозначно заключить, являются ли изменения реактивными или диспластическими [14]. Степень ядерного полиморфизма и гиперхромазии здесь выше, чем при реактивной атипии, однако нельзя однозначно исключить дисплазию. Присутствующие клеточные изменения несоразмерны со степенью воспаления в образце [2, 14, 19, 30–32, 42, 47–50]. В настоящее время нет доказательств, подтверждающих предраковый характер таких поражений, а использование термина «атипия неопределенного значения» не рекомендуется.

В целом CK20 и CD44, по-видимому, являются наиболее объективными маркерами для дифференциальной диагностики реактивной атипии/атипии неопределенного значения и дисплазии. При реактивной атипии экспрессия CK20 наблюдается лишь в зонтичных клетках поверхностного слоя, а CD44 диффузно экспрессируется по всей толщине мембраны, реже в виде неоднородных очагов в базальном и промежуточном слоях. При дисплазии, напротив, окрашивание антителами к CD44 обнаруживается лишь в отдельных клетках базального слоя. Однако в некоторых случаях характер экспрессии может не совпадать с описанными выше; следовательно, необходимо проявлять особую внимательность при интерпретации результатов иммуногистохимического исследования в таких случаях. Корреляция клинических признаков с данными морфологического анализа часто имеет решающее значение при постановке диагноза [2, 14, 19, 30–32, 42, 47–50].

Таким образом, неспецифическая реактивная атипия/атипия неопределенного значения и индуцированная терапией реактивная атипия имеют общий иммуногистохимический профиль, как описано выше.

Реактивные атипичные изменения уротелия, вызванные терапией. Системное или интравезикальное применение некоторых противоопухолевых препаратов, таких как тиотепа (триэтилтиофосфорамид),

митомидин С, циклофосфамид, кетамин, а также вакцина БЦЖ и лучевая терапия обычно приводят к появлению атипичных повреждений в уротелии, которые могут быть схожи с таковыми при дисплазии или уротелиальной CIS (рис. 4) [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Интравезикальное введение БЦЖ способно спровоцировать реактивные атипичные изменения в уротелии вследствие хронического воспаления, а также более глубокую гранулематозную реакцию в стенке мочевого пузыря. БЦЖ-терапия может индуцировать рецидивирующую CIS, преимущественно в гнездах фон Брунна [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Митомидин С и тиотепла вызывают отшелушивание и денудацию эпителия, многоядерность, цитоплазматическую вакуолизацию и эозинофилию, а также появление причудливых, но не злокачественных ядер в поверхностных слоях уротелия. Интравезикальное введение митомидина С может способствовать развитию некровоспалительного процесса и гистиоцитарной реакции, распространяющейся на глубокие слои стенки мочевого пузыря, а также эозинофильного цистита. Митомидин С и тиотепла разрушают кончики папилл при папиллярной уротелиальной карциноме [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50]. Выявление таких укороченных папилл совместно с уротелиальной денудацией и воспалением может быть неправильно интерпретировано как признак уротелиальной карциномы или CIS, хотя в действительности такой результат указывает на остаточную папиллярную уротелиальную карциному [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Циклофосфамид вызывает фиброз стромы, утолщение интимы сосудов, отложение фибрина на стенках сосудов, сосудистые эктазии и некроз эпителия. Наблюдаемые в данном случае регенеративные изменения с появлением двух- и многоядерных клеток, часто с большими причудливыми ядрами, могут быть ошибочно расценены как признаки злокачественности [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50]. Кроме того, системная терапия циклофосфамидом может провоцировать реактивацию вируса полиомы, сопровождающуюся формированием выраженной ядерной атипии в поверхностных слоях уротелия, что схоже с гистологической картиной при уротелиальной дисплазии/CIS. Аналогично у пациентов, получающих кетамин, могут развиваться реактивные уротелиальные изменения, сходные с таковыми при уротелиальной дисплазии/CIS [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Лучевая терапия приводит к различным поражениям мочевого пузыря, включая ранний острый цистит и гиперемию с отеком собственной пластинки слизистой оболочки через 3–6 нед после лечения [41, 42]. В уротелии развиваются цитоплазматическая эозинофилия, вакуолизация ядер, кариорексис, гиалинизация стромы, тромбоз кровеносных сосудов, атипия клеток стромы и пролиферация фибробластов. Причудливые многоядерные клетки с увеличенными ядрами, смазанным хроматином и дегенеративными изменениями обычно присутствуют только при радиационной атипии, но не при дисплазии/CIS [41, 42]. Следует отличать псевдокарциноматозную эпителиальную гиперплазию, иногда наблюдаемую после лучевой и/или химиотерапии, от плоских поражений с атипией (см. рис. 4) [41, 42, 49]. Патологоанатомы должны знать о подобных особенностях и проявлять осторожность при оценке уротелиальной атипии после лечения. Если невозможно провести дифференцировку между атипией, вызванной лечением, и дисплазией/CIS, следует применять консервативный подход с последующим наблюдением и повторной биопсией после угасания воспалительного процесса [2, 17, 30, 32, 41, 42, 47–50].

Как неспецифическая реактивная атипия/атипия неопределенного значения, так и индуцированная терапией реактивная атипия имеют общий иммуногистохимический профиль, как описано выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плоские поражения уротелия с атипией представляют собой спектр морфологических изменений, среди которых присутствует уротелиальная дисплазия, признанная предраковым состоянием, а также CIS, являющаяся неинвазивной карциномой. Точное определение этих патологических изменений имеет решающее значение в лечении пациентов. Дифференциальная диагностика данных поражений с морфологически сходными изменениями считается на сегодняшний день одной из проблемных областей в диагностической патологии. Она основывается на гистопатологической оценке образцов и опыте патологоанатома. Дополнительное использование иммуногистохимических исследований (включая окрашивание антителами к CK20, p53 и CD44) позволит более эффективно различать реактивные и неопластические плоские поражения в сложных случаях.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. PMID: 28055103. DOI: 10.3322/caac.21387.
2. Lopez-Beltran A., Cheng L., Andersson L. et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch* 2002;440(1):3–11. PMID: 11942574.
3. Lopez-Beltran A., Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms according

- to the most recent WHO classification. *European Urology* 2004;46(2):170–6. PMID: 15245809. DOI: 10.1016/j.euro-uro.2004.03.017.
4. Lopez-Beltran A. Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;(218):95–109. PMID: 18815924. DOI: 10.1080/03008880802325226.
 5. Montironi R., Cheng L., Scarpelli M. et al. How much do you know about benign, preneoplastic, non-invasive and invasive neoplastic lesions of the urinary bladder classified according to the 2004 WHO scheme? *Diagn Pathol* 2011;6:31. PMID: 21473752. DOI: 10.1186/1746-1596-6-31.
 6. Cheng L., Zhang S., Davidson D.D. et al. Molecular determinants of tumor recurrence in the urinary bladder. *Future Oncol* 2009;5(6):843–57. PMID: 19663734. DOI: 10.2217/fon.09.50.
 7. Cheng L., Davidson D.D., MacLennan G.T. et al. The origins of urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(6):865–80. PMID: 20553211. DOI: 10.1586/era.10.73.
 8. Cheng L., Davidson D.D., Wang M. et al. Telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutation analysis of benign, malignant and reactive urothelial lesions reveals a subpopulation of inverted papilloma with immortalizing genetic change. *Histopathology* 2016;69(1):107–13. PMID: 26679899. DOI: 10.1111/his.12920.
 9. Morton M.J., Zhang S., Lopez-Beltran A. et al. Telomere shortening and chromosomal abnormalities in intestinal metaplasia of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2007;13(20):6232–6. PMID: 17947491. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0121.
 10. Jaworska D., Szyberga L., Gzila A. et al. Diagnostic difficulties in cases of papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, urothelial proliferation of uncertain malignant potential, urothelial dysplasia and urothelial papilloma: a review of current literature. *Ann Diagn Pathol* 2017; S1092-9134(17)30319-2. PMID: 29395466. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.12.007.
 11. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Eds.: H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright, V. Reuter. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. 400 p.
 12. Lopez-Beltran A., Algaba F., Berney D.M. et al. Handling and reporting of transurethral resection specimens of the bladder in Europe: a web-based survey by the European Network of Uropathology (ENUP). *Histopathology* 2011;58(4):579–85. PMID: 21348893. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03784.x.
 13. Montironi R., Lopez-Beltran A., Scarpelli M. et al. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2008;53(6):621–33. PMID: 18422972. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03025.x.
 14. Epstein J.L., Amin M.B., Reuter V.R. et al. The bladder consensus conference committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1435–8. PMID: 9850170.
 15. Warrick J.I., Kaag M., Raman J.D. et al. Squamous dysplasia of the urinary bladder: a consecutive cystectomy series. *Int J Surg Pathol* 2016;24(4):306–14. PMID: 26860905. DOI: 10.1177/1066896916629783.
 16. Gordetsky J., Epstein J.I. Intestinal metaplasia of the bladder with dysplasia: a risk factor for carcinoma? *Histopathology* 2015;67(3):325–30. PMID: 25640978. DOI: 10.1111/his.12661.
 17. Lopez-Beltran A., Paner G., Tsuzuki T. Urachal carcinoma. In: WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Eds.: H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright, V. Reuter. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016. 400 p.
 18. Shirai T., Fukushima S., Hirose M. et al. Epithelial lesions of the urinary bladder in 313 autopsy cases. *Jpn J Cancer Res* 1987;78(10):1073–80. PMID: 3119540.
 19. Hodges K.B., Lopez-Beltran A., Davidson D.D. et al. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features. *Hum Pathol* 2010;41(2):155–62. PMID: 19762067. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.002.
 20. Lopez-Beltran A. Rare lesions and tumors of the urinary bladder. Selected issues. *Tumori* 2012;98(2):274–7. PMID: 22677998. DOI: 10.1700/1088.11943.
 21. Cheng L., Chevillat J.C., Neumann R.M., Bostwick D.G. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999;23(4):443–7. PMID: 10199474.
 22. Zuk R., Rogers H., Martin J. et al. Clinicopathological importance of primary dysplasia of bladder. *J Clin Pathol* 1988;41(12):1277–80. PMID: 3225329. PMID: PMC1141760.
 23. Gunia S., Kakies C., Erbersdobler A. et al. Scoring the percentage of Ki-67 positive nuclei is superior to mitotic count and the mitosis marker phosphohistone H3 (PHH3) in terms of differentiating flat lesions of the bladder mucosa. *J Clin Pathol* 2012;65(8):715–20. PMID: 22554964. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200532.
 24. Murata S., Iseki M., Kinjo M. et al. Molecular and immunohistologic analyses cannot reliably solve diagnostic variation of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* 2010;134(6):862–72. PMID: 21088148. DOI: 10.1309/AJCPACNUDWEN9GN4.
 25. Gunia S., Koch S., Hakenberg O.W. et al. Different HER2 protein expression profiles aid in the histologic differential diagnosis between urothelial carcinoma *in situ* (CIS) and non-CIS conditions (dysplasia and reactive atypia) of the urinary bladder mucosa. *Am J Clin Pathol* 2011;136(6):881–8. PMID: 22095373. DOI: 10.1309/AJCPKUZ69LXZGFEA.
 26. Gunia S., Kakies C., May M. et al. Lewis(y) antigen (blood group 8, BG8) is a useful marker in the histopathological differential diagnosis of flat urothelial lesions of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 2011;64(8):672–6. PMID: 21512109. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200065.
 27. Lopez-Beltran A., Marques R.C., Montironi R. et al. Dysplasia and carcinoma *in situ* of the urinary bladder. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2015;37(1):111–5. PMID: 26072632.
 28. Lopez-Beltran A., Montironi R., Vidal A. et al. Urothelial dysplasia of the bladder: diagnostic features and clinical significance. *Anal Quant Cytol Histol* 2013;35(3):121–9. PMID: 24344498.
 29. Khani F., Robinson B.D. Precursor lesions of urologic malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(12):1615–32. PMID: 28767283. DOI: 10.5858/arpa.2016-0515-RA.
 30. Lawless M.E., Tretiakova M.S., True L.D., Vakar-Lopez F. Flat urothelial lesions with atypia: interobserver concordance and added value of immunohistochemical profiling. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26(3):180–5. PMID: 27299187. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000401.
 31. Jung S., Wu C., Eslami Z. et al. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of flat urothelial lesions: a study using CK20, CK5/6, P53, Cd138 and Her2/neu. *Ann Diagn Pathol* 2014;18(1):27–32. PMID: 24321464. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2013.10.006.
 32. Amin M.B., Trpkov K., Lopez-Beltran A. et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions. Report from the international society of urologic pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014;38(8):e20–34. PMID: 25029121. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000240.
 33. Aron M., Luthringer D.J., McKenney J.K. et al. Utility of a triple antibody cocktail intraurothelial neoplasm-3 (IUN-3-CK20/CD44s/p53) and alphasamylase (AMACR) in the distinction of urothelial carcinoma *in situ* (CIS) and reactive urothelial atypia. *Am J Surg Pathol* 2013;37(12):1815–23. PMID: 24225842. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000114.
 34. Hodges K.B., Lopez-Beltran A., Emerson R.E. et al. Clinical utility of immunohistochemistry in the diagnoses of urinary bladder neoplasia. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18(5):401–10. PMID: 20505509. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3181e04816.
 35. McKenney J.K., Desai S., Cohen C. et al. Discriminatory immunohistochemical

- staining of urothelial carcinoma *in situ* and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53 and CD44 antigens. *Am J Surg Pathol* 2001;25(8):1074–8. PMID: 11474293.
36. Clairotte A., Lascombe I., Fauconnet S. et al. Expression of e-cadherin and α -, β -, γ -catenins in patients with bladder cancer identification of γ -catenin as a new prognostic marker of neoplastic progression in t1 superficial urothelial tumors. *Am J Clin Pathol* 2006;125(1):119–26. PMID: 16483000.
37. Lopez-Beltran A., Ordóñez J.L., Otero A.P. et al. Cyclin D3 gene amplification in bladder carcinoma *in situ*. *Virchows Arch* 2010;457(5):555–61. PMID: 20821231. DOI: 10.1007/s00428-010-0969-6.
38. McKenney J.K., Gomez J.A., Desai S. et al. Morphologic expressions of urothelial carcinoma *in situ*: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma *in situ* with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2001;25(3):356–62. PMID: 11224606.
39. Lopez-Beltran A., Jimenez R.E., Montironi R. et al. Flat urothelial carcinoma *in situ* of the bladder with glandular differentiation. *Hum Pathol* 2011;42(11):1653–9. PMID: 21531007. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.024.
40. Lopez Beltran A., Luque R.J. Moreno A., Bollito E. The pagetoid variant of bladder urothelial carcinoma *in situ*. A clinico-pathological study of 11 cases. *Virchows Archiv* 2002;441(2):148–53. PMID: 12189504. DOI: 10.1007/s00428-002-0627-8.
41. Oliva E., Pinheiro N.F., Heney N.M. et al. Immunohistochemistry as an adjunct in the differential diagnosis of radiation-induced atypia versus urothelial carcinoma *in situ* of the bladder: a study of 45 cases. *Hum Pathol* 2013;44(5):860–6. PMID: 23199526. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.08.011.
42. Lopez-Beltran A., Paner G.P., Montironi R. et al. Iatrogenic changes in the urinary tract. *Histopathology* 2017;70(1):10–25. PMID: 27960233. DOI: 10.1111/his.13090.
43. Lopez-Beltran A., Alvarez-Kindelan J., Luque R.J. et al. Loss of heterozygosity at 9q32–33 (DBCC1 locus) in primary non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low-grade urothelial carcinoma of the bladder and their associated normal urothelium. *J Pathol* 2008;215(3):263–72. PMID: 18452128. DOI: 10.1002/path.2353.
44. Mazzucchelli R. Barbisan F., Stramazotti D. et al. Chromosomal abnormalities in macroscopically normal urothelium in patients with bladder pT1 and pT2a urothelial carcinoma: a fluorescence *in situ* hybridization study and correlation with histologic features. *Anal Quant Cytol Histol* 2005;27(3):143–51. PMID: 16121635.
45. Hartmann A., Moser K., Kriegmair M. et al. Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 1999;154(3):721–7. PMID: 10079249. PMCID: PMC1866404 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65318-7.
46. Hartmann A., Schlake G., Zaak D. et al. Occurrence of chromosome 9 and p53 alterations in multifocal dysplasia and carcinoma *in situ* of human urinary bladder. *Cancer Res* 2002;62(3):809–18. PMID: 11830537.
47. Edgecombe A., Nguyen B.N., Djordjevic B. et al. Utility of cytokeratin 5/6, cytokeratin 20, and p16 in the diagnosis of reactive urothelial atypia and noninvasive component of urothelial neoplasia. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012;20(3):264–71. PMID: 22498670. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3182351ed3.
48. Lopez-Beltran A., Luque R.J., Mazzucchelli R. et al. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(9):641–7. PMID: 12194991.
49. Chan T.Y., Epstein J.I. Radiation or chemotherapy cystitis with “pseudocarcinomatous” features. *Am J Surg Pathol* 2004;28(7):909–13. PMID: 15223961.
50. Oxley J.D., Cottrell A.M., Adams S., Gillatt D. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma *in situ*. *Histopathology* 2009;55(6):705–8. PMID: 19919587. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03437.x.

ORCID авторов / ORCID of authorsA. Lopez-Beltran: <https://orcid.org/0000-0003-3161-8164>R. Montironi: <https://orcid.org/0000-0003-3938-610X>M.R. Raspollini: <https://orcid.org/0000-0001-6630-4881>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.С. Тертычный¹, Л.С. Селиванова², Т.М. Бирг¹, А.К. Османович¹, В.Я. Заводнов¹, В.А. Парнова¹, Т.В. Антонова³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;
Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 111539 Москва, ул. Вешняковская, 23

Контакты: Александр Семенович Тертычный atertychnyy@gmail.com

В статье приводится характеристика 5 наблюдений вторичных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые были диагностированы на эндоскопическом материале за более чем 5-летний период наблюдения. Учитывая крайнюю редкость метастатического поражения ЖКТ, приводится анализ данных литературы. Подавляющее большинство (4 из 5) опухолей обнаруживались в биоптатах слизистой оболочки желудка. Только в 50 % наблюдений имелись клинические данные о наличии опухоли в анамнезе. Временной интервал между обнаружением первичной опухоли и возникновением метастазов в ЖКТ значительно колебался от нескольких месяцев до 8 лет в случае рака молочной железы. Низкая степень дифференцировки и необычный или крайне редко встречающийся вариант опухоли для данной локализации требуют исключать вторичную природу опухоли и проводить иммуногистохимическое исследование. Необходимо также помнить о поражении ЖКТ при локализации опухоли в другом отделе ЖКТ; подобную ситуацию мы наблюдали в одном из наших наблюдений, где имело место вторичное метастатическое поражение слизистой оболочки толстой кишки при перстневидно-клеточном раке желудка.

Ключевые слова: метастазы, желудочно-кишечный тракт, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Тертычный А.С., Селиванова Л.С., Бирг Т.М. и др. Метастатическое поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Онкопатология 2018;1(2):31–8.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-2-31-38

Metastatic lesions in the gastrointestinal mucosa

A.S. Tertychny¹, L.S. Selivanova², T.M. Birg¹, A.K. Osmanovich¹, V.Ya. Zavodnov¹, V.A. Parnova¹, T.V. Antonova³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia;

³O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow Healthcare Department; 23 Veshnyakovskaya St., 1151539 Moscow, Russia

The article describes five cases of secondary gastrointestinal tumors diagnosed by endoscopic biopsy during a five-year period. Since metastatic lesions in the gastrointestinal tract are extremely rare, we also included a detailed analysis of the literature data into the article. The majority of tumors (4 out of 5) were found in the biopsy samples taken from the gastric mucosa. Clinical information on the history of cancer was available only in 50 % of cases. The time interval between the detection of the primary tumor and the occurrence of metastases in the gastrointestinal tract varied between several months and 8 years for breast cancer. Poor differentiation as well as unusual or extremely rare types of gastrointestinal carcinomas may indicate that the tumor is secondary and, therefore, requires immunohistochemical examination. Gastrointestinal metastasis may also derive from tumors located in other parts of the gastrointestinal tract; we observed this in a patient with gastric signet ring cell carcinoma with secondary metastatic lesions in the colonic mucosa.

Key words: metastases, gastrointestinal tract, immunohistochemical examination

For citation: Tertychny A.S., Selivanova L.S., Birg T.M. et al. Metastatic lesions in the gastrointestinal mucosa. Oncopathology 2018;1(2):31–8.

Метастатическое поражение (вторичные опухоли) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречается редко, в связи с чем представляет большие сложности

для диагностики на материале эндоскопических биопсий. Метастатическое поражение ЖКТ нередко обнаруживается только при вскрытии, частота диагностики

при проведении аутопсий значительно выше, чем при эндоскопическом исследовании [1–3]. Наиболее часто встречаются гематогенные метастазы злокачественной меланомы, рака молочной железы (РМЖ) и легких. Чаще всего опухоль распространяется в подслизистом слое и продвигается в направлении к слизистой оболочке.

В желудке вторичные опухоли встречаются значительно реже, чем первичное поражение, в том числе и у пациентов с онкологическим анамнезом [4]. В тонкой кишке ситуация выглядит иначе: здесь метастазы рака встречаются более, чем в 2 раза чаще, чем первичные новообразования [5].

По результатам проведенных вскрытий с 1968 по 1998 г. в Токио (Япония) ($n = 6380$) при обнаружении новообразований в желудке частота вторичных опухолей составила 5,4 % [1]. Аналогичное исследование в Сан-Диего (США) ($n = 1010$) выявило 1,7 % вторичных опухолей [2]. В исследовании аутопсий, проведенном в Сеуле (Южная Корея), за период с 1995 по 2012 г. вторичные опухоли желудка были обнаружены у 37 пациентов. По данным этого исследования соотношение больных по полу было следующим: 56,8 % мужчин и 43,2 % женщин, средний возраст составил 57 (49,5–61,0) лет [3].

Исследование эндоскопических заключений по поводу новообразований в желудке с 1999 по 2007 г. в Гоянии (Бразилия) ($n = 771$) показало частоту вторичных опухолей 2,5 % [4]. В большинстве случаев к тому моменту, когда обнаруживаются метастазы, уже известно, что пациент страдает онкологическим заболеванием. Однако в литературе описаны случаи, когда метастазирование было первым признаком заболевания или обнаруживалось одновременно с первичным опухолевым поражением [6].

У большинства пациентов диагноз устанавливается на основании клинических и эндоскопических данных. Однако в исследовании S.C. Wei и соавт. в 30 % случаев изначально был установлен диагноз первичного рака, примерно в 10 % случаев было диагностировано поражение доброкачественной природы [7]. В работе G. Rossi и соавт. в 50 % случаев клинически был верно установлен диагноз метастаза рака легкого [8]. Однако во всех этих случаях имелись анамнестические данные о патологическом очаге в легких. Комбинация эндоскопического исследования и биопсии позволяет поставить верный диагноз более чем в 90 % случаев.

Наиболее распространены метастазы меланом различной локализации, РМЖ (чаще лобулярный тип), рака легких, карцином ЖКТ. Реже источниками выступают опухоли яичников, яичек, печени, толстой кишки, поджелудочной железы, пищевода, желчного пузыря, почки, предстательной железы [9–12]. Гематогенные метастазы могут возникать из любого из вышеперечисленных источников, а лимфогенные — из рака пищевода, поджелудочной железы, желчного пузыря. Опухоли яичников могут метастазировать по лимфатической системе и имплантационно по брюшине. Самое частое метастазирование в желудок происходит из меланомы, РМЖ, рака пищевода. Метастазы злокачественных мезенхимальных опухолей в ЖКТ встречаются крайне редко [13].

Результаты 4 исследований аутопсий обобщены в табл. 1.

Метастазы рака легкого чаще затрагивают тонкую кишку, чем желудок [14], и могут быть представлены любой морфологической формой: аденокарцинома, мелкоклеточный рак, плоскоклеточный рак. Иммуногистохимическая диагностика должна включать проведе-

Таблица 1. Результаты 4 исследований аутопсий

Table 1. Results of 4 autopsies

Тип рака Cancer type	Исследование Study			
	I. Oda и соавт. [1] ($n = 347$) I. Oda et al. [1] ($n = 347$)	G.H. Kim и соавт. [3] ($n = 37$) G.H. Kim et al. [3] ($n = 37$)	P.M. Campoli и соавт. [4] ($n = 20$) P.M. Campoli et al. [4] ($n = 20$)	G.D. de Palma и соавт. [11] ($n = 64$) G.D. de Palma et al. [11] ($n = 64$)
Меланома, n (%) Melanoma, n (%)	21 (6,0)	10 (27,0)	3 (15,0)	14 (21,9)
Рак молочной железы, n (%) Breast cancer, n (%)	61 (18,0)	5 (13,5)	1 (5,0)	21 (32,8)
Рак легких, n (%) Lung cancer, n (%)	84 (24,0)	7 (19,0)	2 (10,0)	16 (25,0)
Карциномы желудочно-кишечного тракта, n (%) Gastrointestinal carcinomas, n (%)	66 (19,0)	5 (13,5)	11 (55,0)	3 (4,7)
Другие, n (%) Other, n (%)	115 (33,0)	10 (27,0)	3 (15,0)	10 (16,0)

ние реакций с TTF-1, панцитокератином, CD-56, синаптофизинном, хромогранинном А. В большинстве случаев они представлены низкодифференцированной крупноклеточной карциномой или аденокарциномой [15].

Случаи прижизненной диагностики метастаза мелкоклеточного рака легкого чрезвычайно редки и должны быть дифференцированы с первичной мелкоклеточной карциномой желудка. Часто метастазирование происходит рано, прогноз неблагоприятный. В одном исследовании медиана общей продолжительности жизни больных после установки диагноза составила менее 100 дней [16].

Временной интервал между обнаружением первичной опухоли и возникновением метастазов в ЖКТ зависит от локализации первичной опухоли и может значительно варьировать, в среднем составляя примерно 2 года. Относительно быстро метастатическое поражение ЖКТ возникает при раке легкого. Период более 10 лет после диагностики первичной опухоли наблюдается при РМЖ и раке почек, менее длителен этот период при меланоме [17].

Как и при РМЖ и злокачественной меланоме, метастазы рака почки в ЖКТ нередко обнаруживаются после длительного латентного периода. В одном систематическом анализе временной интервал между диагнозом рака почки и верификацией метастазов в ЖКТ составил в среднем 6,9 (1,7–13,1) года [6].

У большого числа пациентов метастатический процесс затрагивает и другие органы, наиболее часто вторичное опухолевое поражение встречается в легких. Опухоли, как правило, представлены светлоклеточным раком.

Вторичные опухоли достаточно разнообразны. Одиночные опухоли преобладают над множественными, достигая 62–65 % всех случаев. При мультифокальном поражении одновременно могут быть затронуты различные уровни ЖКТ. Обычно вторичные опухоли распространяются в подслизистом слое (в отличие от первичных новообразований) и только оттуда начинают проникать в сторону слизистой и/или мышечной пластинки слизистой оболочки. Эндоскопически опухоли выглядят как субэпителиальные (подслизистые) узлы, их поверхность часто покрыта рубцами, а оставшаяся слизистая оболочка в основном интактна.

В связи с таким поведением метастатических опухолей, в первую очередь следует дифференцировать их от других субэпителиальных, в частности подслизистых процессов, например от гастроинтестинальных стромальных опухолей и гетеротопии тканей.

Причиной первичного подслизистого распространения метастатических опухолей служат особенности строения сосудов в виде ветвления артериол.

Компрессия и вторичная ишемия приводят к изъязвлению слизистой оболочки, в результате чего образуются повреждения по типу вулкана: возвышающиеся повреждения слизистой оболочки с центральным

экссудатом — детритом [17]. Также наблюдаются язвенные рубцы, полипы и мелкие черные точечные включения (метастатические меланомы). Локализуются опухоли преимущественно в верхней и средней трети желудка (84–89 % всех случаев), чаще по большой кривизне (35–40 % всех случаев). Для метастазов РМЖ описана эндоскопическая картина, характерная для диффузного рака желудка.

В отличие от первичных опухолей, в случае метастатического поражения реже поражаются регионарные лимфатические узлы, однако и такие случаи описаны в литературе [18].

Из-за значительных различий в лечебной тактике и терапевтических подходах наибольшее клиническое значение имеют диагностика и дифференцирование метастатического процесса от первичных опухолей ЖКТ.

Нами за 5-летний период наблюдения с 2013 по 2018 г. на текущем биопсийном материале диагностированы 4 случая вторичного поражения желудка. Дополнительно мы наблюдали случай метастатического поражения слизистой оболочки толстой кишки при первичной опухоли в желудке. Характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Частота метастатического поражения ЖКТ относительно всех биоптатов желудка, полученных за время наблюдения при подозрении на опухолевый процесс, составила 0,0002 %. В этом наши данные подтверждают крайнюю редкость метастатического поражения желудка, однако необходимо помнить, что редкие болезни остаются редкими, пока о них мало информированы.

Мы располагаем 2 наблюдениями вторичной меланомы желудка. Оба пациента были мужского пола в возрасте 78 и 58 лет. В 1-м наблюдении было известно о лечении больного по поводу меланомы и при эндоскопическом исследовании в желудке обнаружилось полиповидное образование с участками черного цвета. Эти данные позволили подтвердить метастатическую природу поражения. Во 2-м случае пациенту проводилась контрольная эзофагогастродуоденоскопия перед выполнением операции по удалению опухоли мочевого пузыря. В теле желудка было обнаружено небольшое бляшковидное образование с коричневыми вкраплениями. Только после сбора анамнеза стало известно, что 1,5 года назад пациенту была удалена опухоль кожи поясничной области (информации о результатах гистологического исследования пациент не имел). Опухоль в мочевом пузыре также оказалась метастазом меланомы. При гистологическом исследовании в данном случае была выявлена меланома животного типа с высоким содержанием пигмента (рис. 1).

Меланома в желудке крайне редко является первичной опухолью и чаще всего носит метастатический характер. В сложных случаях иммуногистохимические реакции с HMB-45 и S100 позволяют подтвердить меланоцитарную природу опухоли. Метастазы меланомы,

Таблица 2. Характеристики пациентов

Table 2. Patients' characteristics

№	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Первичная опухоль Primary tumor	Клиническая информация о наличии опухолевого заболевания Clinical information on the presence of cancer	Время с момента постановки основного диагноза, лет Time from the diagnosis, years
1	Женский Female	78	Рак молочной железы Breast cancer	Нет No	8
2	Женский Female	68	Рак молочной железы Breast cancer	Да Yes	3
3	Мужской Male	77	Меланома Melanoma	Нет No	1,5
4	Мужской Male	58	Меланома Melanoma	Да Yes	1
5	Женский Female	53	Рак желудка Gastric cancer	Заподозрена Suspected	—

как и метастазы рака легких, чаще встречаются в тонкой кишке, чем в желудке [19]. Метастазы в ЖКТ в случае меланомы чаще обнаруживаются во время вскрытия, они составляют около 60 % всех случаев диффузного метастатического процесса. Однако метастазирование в ЖКТ довольно редко приводит к клиническим симптомам, и обнаруживаются эти метастазы только у 2 % пациентов [20]. Если есть возможность, следует хирургически удалять очаги метастазирования, так как пациенты с R0-резекцией метастатической ткани опухоли имеют значительное преимущество в выживаемости.

При дифференциальной диагностике следует обратить внимание на то, что злокачественные меланомы могут экспрессировать с-KIT и в связи с этим должны

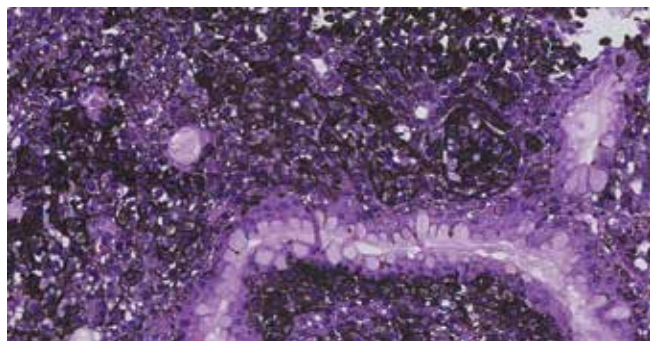


Рис. 1. Метастаз меланомы в желудок. Биоптат содержит сохранившийся покровно-ямочный эпителий, в собственной пластинке диффузная инфильтрация опухолевыми клетками с большим количеством пигмента. На одном из участков (справа) можно отметить гнездовой характер роста. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Fig. 1. Gastric metastasis from melanoma. The biopsy sample contains the preserved superficial-foveolar epithelium; diffuse infiltration of tumor cells containing a lot of pigment is observed in the lamina propria. The nest growth pattern can be seen in one of the areas (right side). Hematoxylin and eosin staining, ×400

быть отличены от гастроинтестинальных стромальных опухолей [21].

Мы наблюдали 2 случая метастаза РМЖ в желудок у пациенток в возрасте 78 и 68 лет. У 1-й пациентки первоначально при эндоскопическом исследовании поставлен диагноз очаговой гиперплазии тела желудка, при гистологическом исследовании опухоль имела альвеолярный характер строения, при этом клетки не демонстрировали выраженной атипии, содержали мелкие ядра округлой формы и обильную эозинофильную цитоплазму. В составе опухолевых комплексов обнаруживались одиночные мелкие полости, что позволило заподозрить нейроэндокринную опухоль. Только после дополнительного сбора анамнеза выяснилось, что 8 лет назад пациентка была оперирована по поводу РМЖ, после получения данных анамнеза было проведено иммуногистохимическое исследование, которое позволило установить метастатический характер поражения слизистой оболочки желудка (рис. 2–4).

У 2-й пациентки в анамнезе первоначально имелась информация о РМЖ, при эндоскопическом исследовании обнаружены 2 полиповидных образования в желудке, которые гистологически и иммуногистохимически были верифицированы как метастазы РМЖ.

Считается, что для метастаза РМЖ в желудок характерна инфильтрация опухолевыми клетками, сгруппированными в мишеневидные структуры, что характерно для лобулярного РМЖ [22]. Хотя лобулярная карцинома составляет только 12–15 % всех инвазивных новообразований молочной железы, именно эти опухоли наиболее часто метастазируют в ЖКТ. Иногда при микроскопии опухолей даже обнаруживаются перстневидные клетки [23]. Дифференциальная диагностика от диффузного рака желудка имеет особое практическое значение.

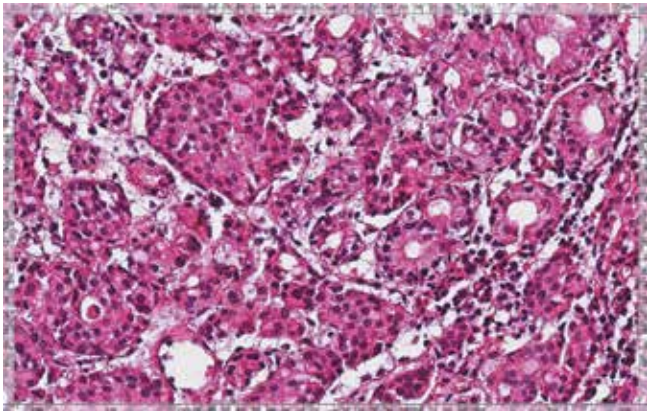


Рис. 2. Метастаз рака молочной железы в желудок. Опухоль формирует гнезда и альвеолярные структуры, расположенные между железами желудка. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 2. Gastric metastasis from breast cancer. The tumor forms nests and alveolar structures located between gastric glands. Hematoxylin and eosin staining, ×200

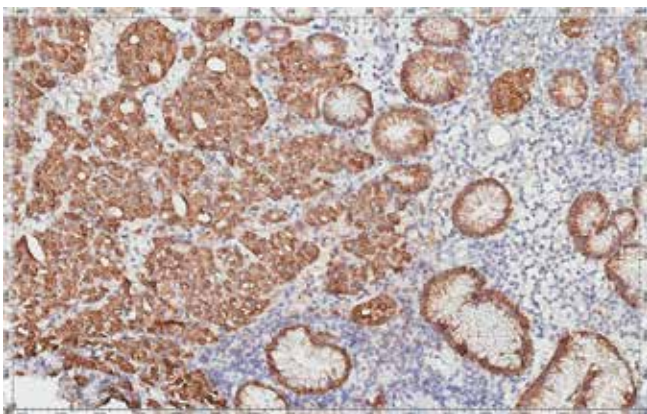


Рис. 3. Метастаз рака молочной железы в желудок. Иммуногистохимическая реакция с МСК (АЕ1/АЕ3) позволяет лучше определить рост опухоли, ×160

Fig. 3. Gastric metastasis from breast cancer. Immunohistochemical staining for MCK (AE1/AE3) ensures more accurate identification of tumor growth, ×160

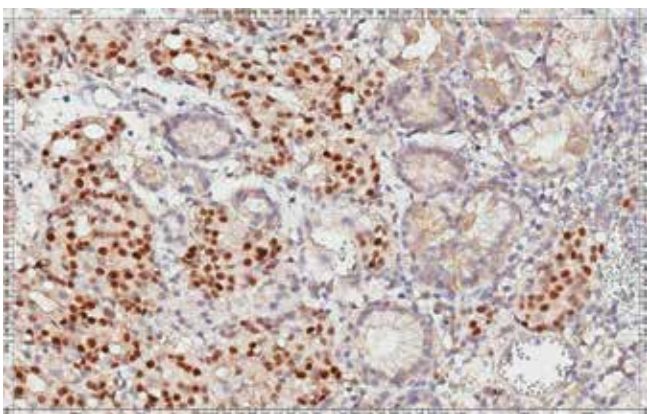


Рис. 4. Метастаз рака молочной железы в желудок. Иммуногистохимическая реакция с рецепторами к эстрогену; положительная реакция в ядрах опухолевых клеток, ×200

Fig. 4. Gastric metastasis from breast cancer. Immunohistochemical staining for estrogen receptors; positive nuclear staining in tumor cells, ×200

Бывают случаи, когда почти невозможно отличить метастаз от первичного рака желудка. Точный диагноз в большинстве случаев требует проведения иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимически для метастаза РМЖ характерны положительные реакции с ER, PR, CEA, СК-7, GCDFP-15 и отрицательные – с СК20 [24]. Следует, однако, помнить, что профиль антител при РМЖ может частично различаться, а единичные первичные опухоли желудка могут даже экспрессировать гормональные рецепторы [24].

Метастазирование РМЖ чаще наблюдается в желудке, чем в кишечнике. Часто наблюдается одновременное поражение различных отделов ЖКТ [25]. Одновременно с метастазами нередко обнаруживают карциноматоз брюшины. Кроме того, иногда диагностируются метастазы в другие органы, наиболее часто в легкие и в кости [26].

Мы располагаем наблюдением метастаза перстневидно-клеточного рака в слизистую оболочку толстой кишки у пациентки 53 лет. В анамнезе при проведении эзофагогастродуоденоскопии были выявлены изменения в антральном отделе: по большой кривизне округлый участок инфильтрации размером до 0,8 см. При гистологическом исследовании в препарате фрагмент фиброзной ткани с изменениями, подозрительными на карциному. При проведении колоноскопии на 25 см участок циркулярной воспалительной инфильтрации, слизистая оболочка рыхлая, стенка плотная. Протяженность сегмента сужения до 5 см, в нисходящем отделе до 3 аналогичных участков сужением до 1,2 см. Заключение: неспецифический язвенный колит (?). При гистологическом исследовании во всех биоптатах толстой кишки обнаруживаются участки разрастания низкодифференцированной опухоли с наличием клеток с морфологией перстневидных (рис. 5). При проведении иммуногистохимического исследования полученные результаты позволили подтвердить наличие злокачественной опухоли эпителиального происхождения – карциномы (МСК (АЕ1/АЕ3)⁺⁺⁺) и свидетельствовали в пользу ее метастатической природы (CDX2⁻). Морфологические особенности строения и иммунофенотип опухолевых клеток (СК7⁺, СК20⁻) свидетельствовали в пользу метастаза рака желудка диффузного типа (перстневидно-клеточного) (рис. 6–9).

Данное наблюдение демонстрирует возможность метастатического поражения при наличии первичной опухоли в другом отделе ЖКТ. В дифференциальной диагностике могут помочь крайне редко встречающийся гистологический тип опухоли (перстневидно-клеточный рак толстой кишки), данные о подозрении на поражение желудка в анамнезе и результаты иммуногистохимического исследования. Наличие первичного слизистого повреждения, в частности компонента *in situ*, является весомым аргументом в пользу первичной этиологии новообразования, а отсутствие,

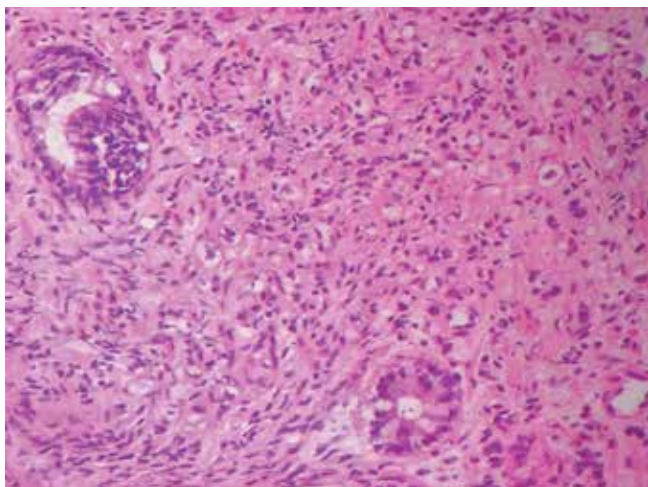


Рис. 5. Метастаз перстневидно-клеточного рака желудка в слизистую оболочку толстой кишки. Опухоль с диффузным характером роста, отмечается выраженная убыль крипт. Окраска гематоксилином и эозином, ×250

Fig. 5. Metastasis of gastric signet ring cell carcinoma to the colonic mucosa. Diffuse growth pattern, pronounced loss of crypts. Hematoxylin and eosin staining, ×250

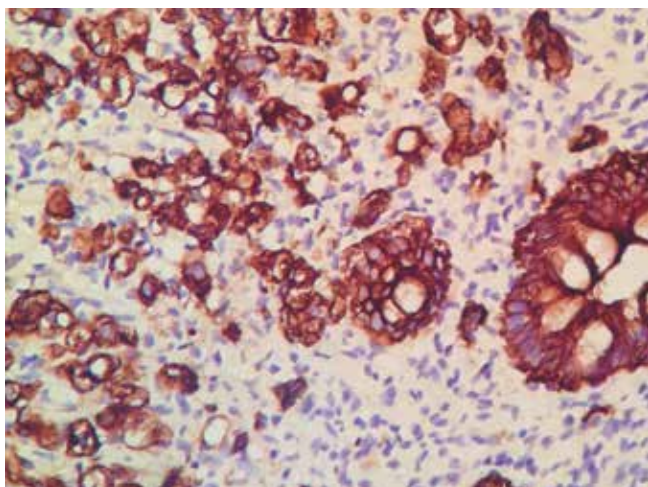


Рис. 6. Метастаз перстневидно-клеточного рака желудка в слизистую оболочку толстой кишки. Иммуногистохимическая реакция с МСК (AE1/AE3) позволяет лучше определить рост опухоли, ×400

Fig. 6. Metastasis of gastric signet ring cell carcinoma to the colonic mucosa. Immunohistochemical staining for MCK (AE1/AE3) ensures more accurate identification of tumor growth, ×400

в свою очередь, свидетельствует о возможной вторичной опухолевой инфильтрации.

Однако наличие компонента *in situ* не всегда свидетельствует только в пользу первичного новообразования. В работе, проведенной J.S. Estrella и соавт., было показано, что среди 42 % всех метастазов ЖКТ с опухолевой инфильтрацией, распространяющейся до слизистой оболочки, обнаруживается распространение метастатического процесса вдоль интактной базальной мембраны [23]. Авторы назвали такой тип роста опухоли «колонизацией слизистой *in situ*». В 26 % случаев колонизация слизистой оболочки имитировала

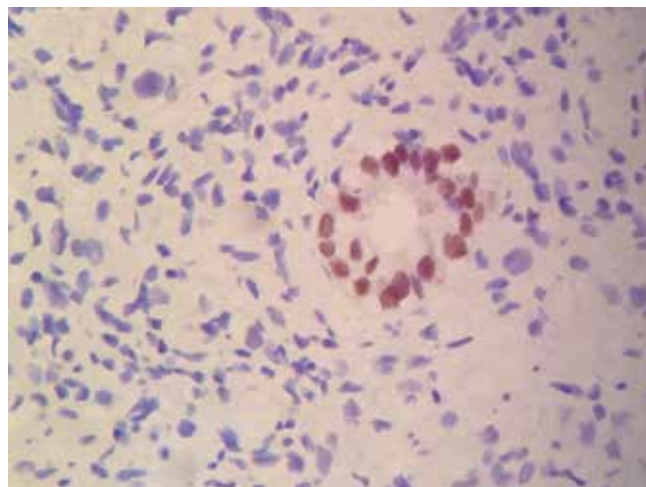


Рис. 7. Метастаз перстневидно-клеточного рака желудка в слизистую оболочку толстой кишки. Иммуногистохимическая реакция с CDX2 в клетках опухоли отрицательная при положительном внутреннем контроле (положительное окрашивание ядер сохранившейся крипты), ×400

Fig. 7. Metastasis of gastric signet ring cell carcinoma to the colonic mucosa. Negative immunohistochemical staining for CDX2 in tumor cells with positive internal control (positive nuclear staining in the preserved crypt), ×400

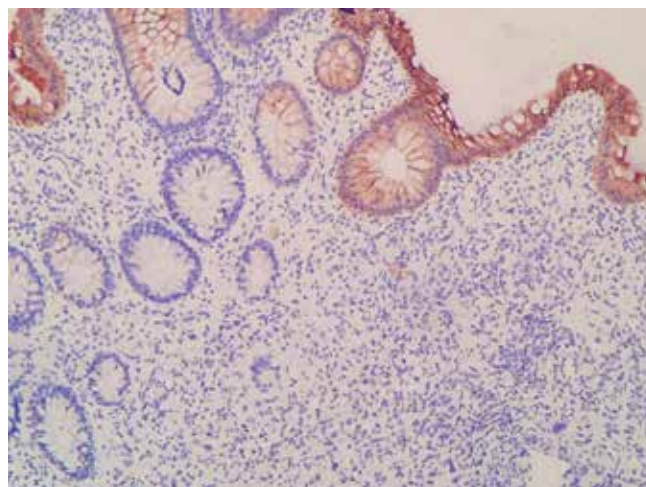


Рис. 8. Метастаз перстневидно-клеточного рака желудка в слизистую оболочку толстой кишки. Иммуногистохимическая реакция с СК20 в клетках опухоли отрицательная при положительном внутреннем контроле (положительное окрашивание покровного эпителия), ×200

Fig. 8. Metastasis of gastric signet ring cell carcinoma to the colonic mucosa. Negative immunohistochemical staining for CK20 in tumor cells with positive internal control (positive staining in the superficial epithelium), ×200

морфологию аденомы. Такой рост характерен для метастатических аденокарцином, в особенности в тех случаях, когда первичным источником является другой отдел ЖКТ.

В большинстве случаев правильный диагноз удается установить микроскопически при стандартной окраске гематоксилином и эозином. Однако при низкодифференцированных опухолях, а также при наличии колонизации слизистой оболочки для постановки правильного диагноза полезными могут быть иммуногистохимические или молекулярные методы диагностики.

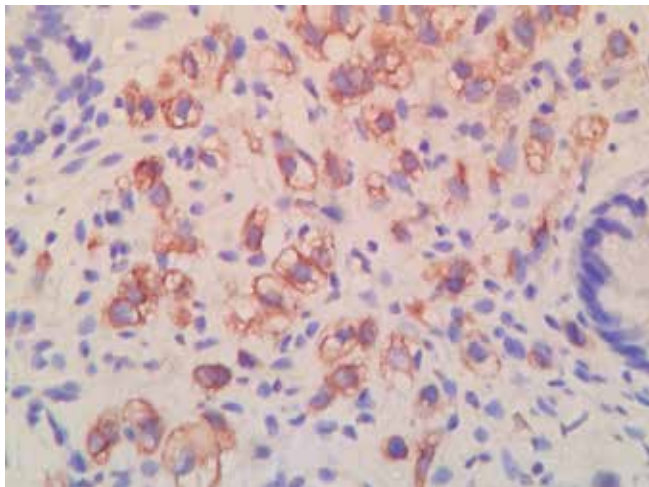


Рис. 9. Метастаз перстневидно-клеточного рака желудка в слизистую оболочку толстой кишки. Иммуногистохимическая реакция с CK7 демонстрирует положительное окрашивание в клетках опухоли, $\times 400$

Fig. 9. Metastasis of gastric signet ring cell carcinoma to the colonic mucosa. Positive immunohistochemical staining for CK7 in tumor cells, $\times 400$

Как и при опухолях других локализаций (например, при диагностике печеночных или легочных метастазов), необходима четкая последовательность использования различных антител. При недифференцированных опухолях начинают с окраски на кератин, чтобы удостовериться в эпителиальном происхождении новообразования. Обычно исследуют подтипы цитокератинов (CK7 и CK20) и экспрессию муцинов (MUC1, MUC2, MUC5AC). Иммуногистохимический арсенал позволяет провести дальнейшую более специфическую диагностику (например, при помощи TTF-1 — для определения рака легких; GCDFP-15, BRST-2, ER, PR — для диагно-

стики РМЖ; HMB-45, тирозиназы и мелана-А — для определения меланомы (табл. 3)).

Более редко используется гибридизация *in situ* или молекулярные методы диагностики. Так, наличие *BRAF*-мутации помогает отличить метастаз злокачественной меланомы от первичной светлоклеточной саркомы.

Больные с вторичными опухолями ЖКТ не имеют значительных отличий по возрасту или полу от больных с первичными новообразованиями. Они жалуются на диффузные боли в животе, однако большинство поражений остаются недиагностированными в течение жизни. Иногда острые или хронические кровотечения в ЖКТ приводят к эндоскопическому обследованию.

Особенностью метастазов в тонкую кишку является то, что они могут приводить к обструкции просвета и вызывать механическую кишечную непроходимость. Чаще, однако, нарушение пассажа по кишечнику возникает вследствие карциноматоза брюшины или у пациентов с предшествующими оперативными вмешательствами на ЖКТ [27]. Очень редко метастазы в тонкую кишку манифестируют в виде острого живота из-за перфорации стенки кишечника. В этих случаях перфорации наиболее часто возникают в области илеоцекального перехода [28]. Гистологически при этом обнаруживаются протяженные опухолевые некрозы, нередко наблюдается временная взаимосвязь с проведенной лучевой или химиотерапией.

В связи с тем, что в большинстве случаев после обнаружения метастатического поражения ЖКТ вскоре находят метастазы и в других органах, прогноз у этих пациентов неблагоприятный. Выживаемость после постановки диагноза, по данным одной из работ,

Таблица 3. Иммуногистохимические характеристики первичных и вторичных опухолей желудочно-кишечного тракта

Table 3. Immunohistochemical characteristics of primary and secondary gastrointestinal tumors

Тип рака Cancer type	Антитело Antibody
Первичные опухоли Primary tumors	
Рак желудка Gastric cancer	CK7 ⁺ , CK20 ⁻ , MUC1 ⁺ , MUC2 ⁺ , MUC5AC ⁺ , CDX-2 ⁺
Колоректальный рак Colorectal cancer	CK7 ⁻ , CK20 ⁺ , MUC1 ⁺ , MUC2 ⁺ , MUC5AC ⁺ , CDX-2 ⁺
Вторичные опухоли Secondary tumors	
Рак легких Lung cancer	CK7 ⁺ , CK20 ⁻ , MUC1 ⁺ , TTF-1 ⁺ , napsin A ⁺
Рак молочной железы Breast cancer	CK7 ⁺ , CK20 ⁻ , MUC1 ⁺ , mammaglobin ⁺ , GCDFP-15 (BRST-2) ⁺ , ER ⁺ , PR ⁺
Меланома Melanoma	MCK ⁻ , S100-protein ⁺ , HMB-45 ⁺ , melan-A ⁺ , tyrosinase ⁺
Светлоклеточный рак почки Clear cell renal carcinoma	CK7 ⁻ , CK20 ⁻ , vimentin ⁺ , CAIX ⁺ , PAX-8 ⁺ , CD10 ⁺

в среднем составляет 5,64 мес [24]. В другом исследовании она составила только 4,75 мес и только 20 % пациентов пережили 1 год после постановки диагноза [4].

Разумеется, прогноз существенно зависит от типа опухоли. Так, в одной работе среди пациенток с метастазами РМЖ 23 % были живы спустя 2 года после диагностики [12].

Решающее влияние на выживаемость оказывает терапия. Так, в исследовании S.C. Wei и соавт. было показано, что выживаемость пациентов с агрессивной тактикой лечения (хирургическая резекция, химиотерапия) была значительно выше, чем у больных с консервативным подходом (паллиативная терапия) [7].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oda I., Kondo H., Yamao T. et al. Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. *Endoscopy* 2001;33(6):507–10. PMID: 11437044. DOI: 10.1055/s-2001-14960.
- Menuck L.S., Amberg J.R. Metastatic disease involving the stomach. *Am J Dig Dis* 1975;20(10):903–13. PMID: 1190198.
- Kim G.H., Ahn J.Y., Jung H.Y. et al. Clinical and endoscopic features of metastatic tumors in the stomach. *Gut Liver* 2015;9(5):615–22. PMID: 25473071. DOI: 10.5009/gnl14032.
- Campoli P.M., Ejima F.H., Cardoso D.M. et al. Metastatic cancer to the stomach. *Gastric Cancer* 2006;9(1):19–25. PMID: 16557432. DOI: 10.1007/s10120-005-0352-5.
- Iacobuzio-Donahue C., Grosiman G.M. Secondary tumours of the small intestine. In: WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010, Pp. 117–118.
- Pollheimer M.J., Hinterleitner T.A., Pollheimer V.S. et al. Renal cell carcinoma metastatic to the stomach: single-centre experience and literature review. *BJU Int* 2008;102(3):315–9. PMID: 18336607. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07617.x.
- Wei S.C., Su W.C., Chang M.C. et al. Incidence, endoscopic morphology and distribution of metastatic lesions in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(6):827–31. PMID: 17565636. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04532.x.
- Rossi G., Marchioni A., Romagnani E. Primary lung cancer presenting with gastrointestinal tract involvement: clinicopathologic and immunohistochemical features in a series of 18 consecutive cases. *J Thorac Oncol* 2007;2(2):115–20. PMID: 17410025.
- Disibio G., French S.W. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(6):931–9. PMID: 18517275. DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[931:MPOCRF]2.0.CO;2.
- Feczko P.J., Collins D.D., Mezwa D.G. Metastatic disease involving the gastrointestinal tract. *Radiol Clin North Am* 1993;31(6):1359–73. PMID: 8210355.
- Green L.K. Hematogenous metastases to the stomach. A review of 67 cases. *Cancer* 1990;65(7):1596–600. PMID: 2311070.
- De Palma G.D., Masone S., Rega M. et al. Metastatic tumors to the stomach: clinical and endoscopic features. *World J Oncol* 2006;12(45):7326–8. PMID: 17143949.
- Iacobuzio-Donahue C., Groisman G.M. Secondary tumours of the stomach. In: WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010. Pp. 79–80.
- Yang C.J., Hwang J.J., Kang W.Y. et al. Gastro-intestinal metastasis of primary lung carcinoma: clinical presentations and outcome. *Lung Cancer* 2006;54(3):319–23. PMID: 17010474. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.08.007.
- Kim M.S., Kook E.H., Ahn S.H. et al. Gastrointestinal metastasis of lung cancer with special emphasis on a long-term survivor after operation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(2):297–301. PMID: 18512073. DOI: 10.1007/s00432-008-0424-0.
- Song G., Xu-Dong H., Su-Zhen W. et al. Gastric metastasis from small cell lung cancer: a case report. *World J Gastroenterol* 2015;21(5):1684–8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1684.
- Kadokia S.C., Parker A., Canales L. Metastatic tumors to the upper gastrointestinal tract: endoscopic experience. *Am J Gastroenterol* 1992;87(10):1418–23. PMID: 1415098.
- So Y.K., Kyoung W.K., Ah Y.K. et al. Blood-borne metastatic tumors to the gastrointestinal tract: CT findings with clinicopathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2006;186(6):1618–26. DOI: 10.2214/AJR.05.0095.
- Idelevich E., Kashtan H., Mavor E., Brenner B. Small bowel obstruction caused by secondary tumors. *Surg Oncol* 2006;15(1):29–32. PMID: 16905310. DOI: 10.1016/j.suronc.2006.05.004.
- Suna N., Gokcan H., Abdullazade S., Odemis B. Metastases of malignant melanoma to stomach. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2016;11(1):54–5. DOI: 10.5114/pg.2016.57755.
- Gonzalez R.S., Carlson G., Page A.J., Cohen C. Gastrointestinal stromal tumor markers in cutaneous melanomas: relationship to prognostic factors and outcome. *Am J Clin Pathol* 2011;136(1):74–80. PMID: 21685034. DOI: 10.1309/AJCP9KHD7DCHWLMO.
- Pectasides D., Psyri A., Pliarchopoulou K. et al. Gastric metastases originating from breast cancer: Report of 8 cases and review of the literature. *Anticancer Res* 2009;29(11):4759–63. PMID: 20032432.
- Estrella J.S., Wu T.T., Rashid A., Abraham S.C. Mucosal colonization by metastatic carcinoma in the gastrointestinal tract: a potential mimic of primary neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2011;35(4):563–72. PMID: 21412071. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318211b3d2.
- Tot T. The role of cytokeratins 20 and 7 and estrogen receptor analysis in separation of metastatic lobular carcinoma of the breast and metastatic signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract. *APMIS* 2000;108(6):467–72. PMID: 11028811.
- Patel H., Kumar A., Shaaban H. et al. Synchronous metastasis of prostate adenocarcinoma to the stomach and colon: a case report. *N Am J Med Sci* 2014;6(3):152–4. DOI: 10.4103/1947-2714.128478.
- Jae Y.P., Seung W.H., Joo Y.L. et al. Simultaneous esophageal and gastric metastases from lung cancer. *Clin Endosc* 2015;48(4):332–5. PMID: 26240809. DOI: 10.5946/ce.2015.48.4.332.
- Pollheimer M.J., Eberl T., Baumgartner K. et al. Ileocecal intussusception caused by lung cancer metastasis. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121(11–12):413–6. PMID: 19626300. DOI: 10.1007/s00508-009-1146-2.
- Shiraishi M., Hiroyasu S., Nosato E. et al. Perforation due to metastatic tumors of the ileocecal region. *World J Surg* 1998;22(10):1065–8. PMID: 9747168.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 11.06.2018. **Принята к публикации:** 12.07.2018.
Article received: 11.06.2018. **Accepted for publication:** 12.07.2018.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – ГЕТЕРОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

В.Н. Гриневич¹, А.Г. Кудайбергенова², Е.Ю. Сенцова¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Елизавета Юрьевна Сенцова mail.elizaveta@mail.ru

Рак молочной железы является одним из самых распространенных видов рака у женщин, им болеют около 12 % женского населения во всем мире. Стадирование опухолевого процесса играет важную роль в лечении, поскольку обеспечивает как пациента, так и врача необходимой информацией для определения терапии, прогноза и оптимальной тактики ведения. В 2016 г. Объединенный американский комитет по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) выпустил новую, 8-ю редакцию классификации AJCC, которая в значительной степени пересмотрена с учетом фундаментальных изменений в современном понимании биологии рака молочной железы. В настоящее время рак молочной железы понимается как группа заболеваний с различными молекулярно-генетическими характеристиками (определяемыми по профилям экспрессии генов, иммуногистохимических маркеров методами протеомики или секвенирования нового поколения) и прогностическими свойствами, имеющими различную чувствительность к разным видам терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, стадия, TNM, прогноз, подтип

Для цитирования: Гриневич В.Н., Кудайбергенова А.Г., Сенцова Е.Ю. Рак молочной железы – гетерогенное заболевание. Онкопатология 2018;1(2):39–43.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-2-39-43

Breast cancer is a heterogenous disease

V.N. Grinevich¹, A.G. Kudaybergenova², E.Yu. Sentsova¹

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;
²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Breast cancer is one of the most common cancer types in women, it affects about 12 % of women worldwide. Tumor staging plays an important role in therapy because it provides both the patient and the doctor with the necessary information on therapy selection, prognosis and optimal patient management. In 2016, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) issued the new significantly reconsidered 8th edition of the AJCC classification based on current changes in the understanding of breast cancer biology. Currently, breast cancer is considered to be a group of diseases with different molecular and genetic characteristics (determined through gene expression profiles, immunohistochemical markers by methods of proteomics or next generation sequencing) with different prognostic properties and sensitivities to individual therapies.

Key words: breast cancer, stage, TNM, prognosis, subtype

For citation: Grinevich V.N., Kudaybergenova A.G., Sentsova E.Yu. Breast cancer is a heterogenous disease. Oncopathology 2018;1(2):39–43.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин, им болеют около 12 % женского населения во всем мире. С РМЖ связано 14 % всех случаев рака, приводящих к смертельному исходу.

Ежегодно РМЖ заболевают 1,3 млн женщин, что составляет 23 % всех случаев рака. Основным методом лечения РМЖ является хирургический, но до 40 % пациентов с I–II стадиями имеют рецидив болезни после хирургического вмешательства, поэтому

большое значение имеет адъювантная химиотерапия (ХТ) [1].

Стадирование опухолевого процесса играет важную роль в лечении, поскольку обеспечивает как пациента, так и врача необходимой информацией для определения терапии, прогноза и оптимальной тактики ведения. Кодификация опухоли на основании системы TNM была разработана в 1959 г. С тех пор было опубликовано 7 изданий, каждое из которых дополнялось уточненными данными, отражающими текущий прогресс в диагностике или терапии. В 2016 г. Объединенным американским комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) была выпущена новая, 8-я редакция классификации AJCC, которая определяет переход от популяционных подходов к персонализированному [2]. Настоящее 8-е издание было в значительной степени пересмотрено с учетом фундаментальных изменений в современном понимании биологии РМЖ. В данном издании РМЖ — единственная локализация, для которой клиническое и патологическое стадирования тождественны. Этим утверждается особая ответственность патолога при исследовании материала РМЖ и закрепляются особые правила работы с операционным материалом. Этот факт, а также развитие персонализированной медицины ставят задачу более точного прогнозирования течения заболевания и связанного с этим объема хирургического вмешательства, а также выбора средств таргетной терапии у больных РМЖ.

В настоящее время РМЖ понимается как группа заболеваний с различными молекулярно-генетическими характеристиками (определяемыми по профилям экспрессии генов, иммуногистохимических маркеров методами протеомики или секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS)), происходящих из эпителиальной ткани молочной железы, но обладающих различными прогностическими свойствами, склонностью к рецидивированию и диссеминации после терапии, имеющими различную чувствительность к разным видам терапии. Клинические и прогностические группы, традиционно выделяемые по клиническим и морфологическим критериям (TNM), в 8-м издании классификации AJCC дополнены новыми критериями, в которых на первое место выходят биологические характеристики опухоли и молекулярно-генетический профиль.

Быстрый прогресс в технологии NGS привел к получению большого числа данных о мутациях [3]. Введение анализа экспрессионных микрочипов и развитие технологии обработки данных внесли огромный вклад в углубление знаний о молекулярных нарушениях в опухолевой клетке. Текущая задача состоит в том, чтобы наилучшим образом использовать большой объем накопленных данных для поиска маркеров, полезных врачам-онкологам при постановке диагноза, и выбора адекватного лечения [4].

В основу изменений, отраженных в 8-м издании классификации AJCC, легли современные тенденции к органосохраняющим операциям с редукцией аксиллярной диссекции до биопсии сигнального лимфатического узла при раннем раке, кардинальные, значительно увеличивающие выживаемость изменения в подходах лучевой и адъювантной терапии, расширение показаний для применения неoadъювантной ХТ, понимание роли биологических маркеров для прогноза заболевания и, что более важно, для предсказания ответа на терапию [5].

В 8-м издании классификации подходы к стадированию опухолевого процесса разделены на 2 типа:

- анатомическое стадирование (осуществляется в категориях T, N, M на основании анатомической протяженности опухоли);
- прогностическое стадирование (осуществляется с учетом прогностических стадирующих групп — для групп больных, у которых лечение РМЖ (гормональная терапия (ГТ) или системная ХТ) было осуществлено на основании результатов исследования биологических маркеров (рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2) с включением анатомических критериев протяженности опухоли (T, N, M) и определения степени гистологической злокачественности).

В 8-м издании также проведено четкое разделение мира на индустриальные страны, где стадирование не должно ограничиваться только анатомической классификацией и включает анализ мультигенных сигнатур, и страны со средним или низким доходом, где РМЖ диагностируется на распространенной стадии.

В индустриальных странах РМЖ диагностируется в основном на основании скрининга, а мультицентричность и оценка края резекции являются такими же важными критериями подбора терапии, как и оценка первичной опухоли (T) и наличия метастазов (N). Частота выявления РМЖ составляет приблизительно 50 % всех диагностированных случаев в мире, но смертность от заболевания низка, и РМЖ считается полностью излечимым заболеванием.

На долю стран со средним или низким доходом приходится чуть больше 50 % вновь диагностированных случаев. Несмотря на ошибочное утверждение, что РМЖ — болезнь богатых стран, большинство смертей от РМЖ наблюдается именно здесь.

Поскольку клетки РМЖ несут широкий спектр мутаций генов в своих геномах, эти мутации также могут служить маркерами в диагностике и лечении РМЖ. Основные подтипы РМЖ, связанные с изменениями в экспрессионном профиле определенных генов, участвующих в развитии РМЖ, были определены в работе T. Sørlie и соавт. [6]. Исследование проводили на 78 образцах ткани молочной железы,

всего анализировали экспрессию 1753 генов, что позволило статистическим методом с помощью кластерного иерархического анализа выделить 4 подтипа РМЖ ($p < 0,001$): люминальный А, люминальный В, базальноподобный (трижды негативный, triple negative) и HER2-положительный, каждый из которых имеет свой прогноз и свои перспективные мишени для терапии [7]. Для молекулярной классификации использовали маркеры [8, 9], позволяющие охарактеризовать подтипы:

- люминальный А подтип (55–65 % всех случаев РМЖ): эстрогензависимые малоагрессивные опухоли без гиперэкспрессии рецепторов белка HER2 (положительные по ER и/или PR, HER2-отрицательные), отличаются высокой экспрессией гена ER и нескольких факторов транскрипции, а также выраженной экспрессией люминально-специфических генов — генов ER- α , GATA-связывающего белка 3, X-бок-связывающего белка 1, ядерного фактора гепатитов 3 α и эстрогенрегулируемого LIV-1;
- люминальный В подтип (7–12 %): эстрогензависимые агрессивные опухоли, часто выражена амплификация онкогена HER2 (ER⁺ и/или PR⁺, HER2⁺/HER2⁻), также выражена экспрессия гена ER, нескольких факторов транскрипции, люминально-специфических генов, особенностью является наличие высокой экспрессии набора генов, чья функция неизвестна, но экспрессия также повышена при базальноподобном и HER2⁺ подтипах. Считается, что лечение больных гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ предпочтительно начинать с ГТ. Например, в исследовании D.J. Lobbezoo и соавт. (2016) медиана выживаемости без прогрессирования у пациенток с гормон-рецептор-положительным метастатическим РМЖ, лекарственное лечение которых начиналось с ГТ, составила 13,3 мес. Более того, медиана общей выживаемости среди женщин, у которых ГТ предшествовала ХТ, составила 36,9 мес. Противопоказанием для назначения ГТ является висцеральный криз. Под висцеральным кризом понимают множественное метастатическое поражение внутренних органов с клиническими или лабораторными признаками нарушения их функций, представляющее угрозу для жизни пациентки. Даже в случае наличия признаков чувствительности ER-положительного метастатического РМЖ к ГТ больным с висцеральным кризом в начале лечения назначаются цитостатические препараты. Эти подходы обобщены в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network от 2017 г., согласно которым

использование гормональных препаратов, обладающих минимальной токсичностью, является предпочтительным по сравнению с цитотоксической терапией, если позволяет ситуация [10];

- HER2-положительный подтип (6–10 %): эстрогеннезависимые агрессивные опухоли, выражена амплификация онкогена HER2 (ER⁻, PR⁻, HER2⁺), отмечается высокий уровень экспрессии генов *ERBB2* и *GRB7*. Амплификация рецептора HER2 является прогностическим маркером, а также молекулярной мишенью для таргетной терапии трастузумабом, пертузумабом и лапатинибом;
- базальноподобный подтип (10–15 %): эстрогеннезависимые агрессивные опухоли без гиперэкспрессии рецепторов HER2, характеризующиеся наихудшими показателями выживаемости (ER⁻, PR⁻, HER2⁻), высоким уровнем экспрессии цитokerатинов 5 и 17, ламинина, белка 7, связывающего жирные кислоты, выраженной экспрессией базальных эпителиальных генов. Наиболее часто определяется высокая экспрессия EGFR [11]. Трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ) чувствителен к цитотоксическим препаратам, особенно к повреждающим ДНК, но нечувствителен к антиэстрогенной ГТ. У небольшого числа больных с ТНРМЖ обнаружены рецепторы андрогенов (AR), что послужило основанием для изучения возможности применения антиандрогена бикалутамида (касодекс). Особый интерес вызвала противоопухолевая активность производных платины при ТНРМЖ, однако специальные исследования показали, что производные платины действительно высокоактивны лишь при ТНРМЖ с мутацией *BRCA* [12, 13].

Из характеристик подтипов РМЖ видно, насколько большое влияние на возникновение и развитие злокачественной опухоли, а также на способы лечения и прогноз исхода заболевания оказывает насыщенность тканей молочной железы гормонами. Экспрессия ER и PR лежит в основе разделения РМЖ на биологические подтипы, однако экспрессия AR не учитывается. При этом ГТ занимает прочное положение в комплексном лечении данного заболевания. Но если польза антиэстрогенной терапии несомненна, то возможность применения антиандрогенного лечения широко обсуждается на протяжении последних лет [14].

В результате рандомизированных исследований выявлено следующее:

- экспрессия AR максимальна при люминальных подтипах РМЖ: 100 % — при люминальном А и 90,09 % — при люминальном В,

- и увеличивается с возрастом при всех подтипах, кроме ТНРМЖ;
- у больных в репродуктивном возрасте и в перименопаузе вне зависимости от биологического подтипа локальный гормональный фон опухоли молочной железы характеризуется превалированием андрогенов над эстрогенами (в 1,3–2,0 раза, $p < 0,05$). У пациенток в постменопаузе эстрогеново-андрогеновое равновесие зависит от биологического подтипа РМЖ: в случае HER2/neu⁺ и люминальных подтипов в тканях превалировали эстрогены (в 1,5–2,5 раза), а в случае ТНРМЖ – андрогены (в 2 раза, $p < 0,05$);
 - только в репродуктивном периоде локальная гиперандрогения вне зависимости от биологического подтипа РМЖ сочеталась с низким уровнем экспрессии AR. По мере угасания репродуктивной функции уровень экспрессии AR возрастал, и уже в перименопаузе относительная гиперандрогения в опухоли сочеталась с высокой их экспрессией.

Таким образом, полученные данные показывают, что на сегодняшний день подход к лечению РМЖ нельзя рассматривать только с позиции биологического подтипа, определенного по стандартной иммуногистохимической панели. Необходимо учитывать и другие факторы, определяющие биологическое поведение опухоли, в сочетании с состоянием менструальной функции пациентки. Вполне перспективным является учет локального гормонального статуса опухоли в сочетании с уровнем экспрессии половых гормонов, в том числе AR. Это, в свою очередь, заставляет задуматься о возможности рассмотрения антиандрогенной терапии в лечении определенной категории больных

РМЖ. Особенно перспективным это выглядит для ТНРМЖ, так как поиск мишеней для воздействия при данном подтипе является более чем актуальным [15, 16].

Эксперты AJCC внесли в 8-ю редакцию классификации значительные коррективы в определение категорий T, N в материале резекции в адьювантном и неoadьювантном режимах, вынесли дольковую карциному *in situ* за рамки классификации карцином, а также определили императив тестирования статуса рецепторов гормонов (ER, PR) и HER2.

Наиболее важным нововведением является включение мультигенных сигнатур (Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, PAM 50 (Prosigna), Breast Cancer Index) для определения прогностических стадий в категории гормонально-положительной HER2-отрицательной карциномы без метастазов в лимфатические узлы. Наиболее важное изменение стадирования касается опухолей низкого риска рецидива, которые независимо от анатомической градации в категории T стадируются как T1a–bN0M0.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что несмотря на значительные успехи в понимании биологии РМЖ, до сих пор не обнаружено молекулярных маркеров, ассоциированных с размером опухоли или метастазами в лимфатические узлы, которые являются наиболее важными прогностическими факторами в анатомической классификации. Это также означает, что прогностическая информация, отраженная в статусе лимфатических узлов или размере опухоли, не может быть отражена в эмпирически разработанных генных сигнатурах и должна быть озвучена в заключении отдельно, а оценка молекулярно-генетического анализа должна осуществляться в совокупности с данными морфологического анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29. PMID: 24399786. DOI: 10.3322/caac.21208.
2. AJCC Cancer Staging Manual. Eds.: Amin M.B., Edge S., Greene F. et al. 32 p.
3. Meyerson M., Gabriel S., Getz G. Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing. *Nat Rev Genet* 2010;11(10):685–96. PMID: 20847746. DOI: 10.1038/nrg2841.
4. Pfeifer G.P., Hainaut P. Next-generation sequencing: emerging lessons on the origins of human cancer. *Curr Opin Oncol* 2011;23(1):62–8. PMID: 21119514. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283414d00.
5. Van Poznak C., Somerfield M.R., Bast R.C. et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2695–704. PMID: 26195705. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1459.
6. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74. PMID: 11553815. DOI: 10.1073/pnas.191367098.
7. Wirapati P., Sotiriou C., Kunkel S. et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008;10(4):R65. PMID: 18662380. DOI: 10.1186/bcr2124.
8. Phipps A.I., Li C.I. Breast cancer biology and clinical characteristics. In: *Breast cancer epidemiology*. Ed.: C.I. Li. DOI: 10.1007/978-1-4419-0685-4_2.
9. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52. PMID: 10963602.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Ver. 2.2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
11. Yadav B.S., Chanana P., Jhamb S. Biomarkers in triple negative breast cancer: a review. *World J Clin Oncol* 2015;6(6):252–63. PMID: 26677438. DOI: 10.5306/wjco.v6.i6.252.
12. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy.

- J Clin Oncol 2010;28(3):375–9. PMID: 20008645. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019.
13. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(7):1145–53. PMID: 20100965. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725.
14. Garay J.P., Park B.H. Androgen receptor as a targeted therapy for breast cancer. Am J Cancer Res 2012;2(4):434–45. PMID: 22860233.
15. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н., Палтуев Р.М., Манихас Г.М. Место неоадьювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(2):26–34. [Manikhas A.G., Babeshkin R.N., Paltuev R.M., Manikhas G.M. Place of non-adjuvant chemical therapy of the triple negative breast cancer in Saint-Petersburg City Clinical Oncologic Dispensary. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2016;12(2):26–34. (In Russ.)].
16. Демидов С.М., Демидов Д.А., Зафировова М.А. Отдаленные результаты полной клинической и патоморфологической регрессии при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(2):22–5. [Demidov S.M., Demidov D.A., Zafirova M.A. Remote results of the complete clinical and pathomorphological regression at the breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2016;12(2):22–5. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Н. Гриневич/V.N. Grinevich: <https://orcid.org/0000-0003-1908-2256>

А.Г. Кудайбергенова/A.G. Kudaybergenova: <http://orcid.org/0000-0001-7797-088X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ/КАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Г. Кудайбергенова¹, Н.А. Горбань², Д.А. Чуглова¹, Л.Е. Гуревич³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Асель Галимовна Кудайбергенова asel1972@mail.ru

Нейроэндокринные опухоли/карциномы – редкая форма рака молочной железы, для которой характерны гистологические и цитоморфологические признаки и экспрессия нейроэндокринных маркеров – синаптофизина и хромогранина А. Однако истинная частота нейроэндокринных опухолей до сих пор неизвестна, так как их морфологические признаки недостаточно специфичны, а специфические нейроэндокринные маркеры обычно не включаются в рутинную диагностическую панель. Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения от 2012 г. различают инвазивные карциномы молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой, высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли и низкодифференцированные мелкокллеточные карциномы молочной железы. Карциномы молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой положительны к рецепторам эстрогенов и прогестерона и отрицательны к рецепторам HER2, для них характерны более низкие показатели безрецидивной выживаемости и диагностика на более поздних стадиях. В настоящее время в мире фиксируется почти 10-кратный рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями, что в большей степени связано с улучшением их выявляемости, нежели с истинным ростом распространенности этой патологии, и нейроэндокринные опухоли молочной железы не являются исключением.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль/карцинома, молочная железа

Для цитирования: Кудайбергенова А.Г., Горбань Н.А., Чуглова Д.А., Гуревич Л.Е. Современные представления о нейроэндокринных опухолях/карциномах молочной железы. Онкопатология 2018;1(2):44–51.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-2-44-51

Current understanding of neuroendocrine tumors/carcinomas of the breast

A.G. Kudaybergenova¹, N.A. Gorban², D.A. Chuglova¹, L.E. Gurevich³

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

³M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Neuroendocrine tumors/carcinomas are a rare form of breast cancer characterized by certain histological and cytomorphological features and expression of neuroendocrine markers synaptophysin and chromogranin A. However, the true frequency of neuroendocrine tumors is still unknown because specific neuroendocrine markers aren't usually included in the routine diagnostic panel, and their morphological features aren't specific enough. In the latest classification of the World Health Organization from 2012, invasive breast carcinomas with neuroendocrine differentiation, well-differentiated neuroendocrine tumors, and poorly-differentiated small-cell breast carcinomas are recognized. Breast carcinomas with neuroendocrine differentiation are positive for estrogen and progesterone receptors and negative for HER2 receptors. Breast carcinomas with neuroendocrine differentiation are characterized by lower recurrence-free survival and diagnosis at later stages. Currently, an almost 10-fold increase in neuroendocrine tumor morbidity is observed worldwide which is mostly associated with better detectability than with true increase in the frequency of this pathology, and neuroendocrine breast tumors are not an exception.

Key words: neuroendocrine tumor/carcinoma, breast

For citation: Kudaybergenova A.G., Gorban' N.A., Chuglova D.A., Gurevich L.E. Current understanding of neuroendocrine tumors/carcinomas of the breast. Oncopathology 2018;1(2):44–51.

Первичные нейроэндокринные опухоли/карциномы молочной железы (НЭО/НЭК МЖ) — довольно редкие опухоли, их частота составляет <1 % от всех карцином МЖ, но истинную частоту оценить сложно, поскольку нейроэндокринные маркеры обычно не исследуют при рутинной диагностике рака МЖ [1]. Морфологическая диагностика НЭО/НЭК МЖ является проблемой не только для начинающих патологов, но даже для экспертов. В целом клиническое значение и прогноз таких редких форм рака МЖ, как НЭО, слизистые (муцинозные) карциномы, до сих пор изучены недостаточно. Наиболее часто первичные НЭО локализируются в бронхопальмональной системе, желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе, происходя из нейроэндокринных клеток соответствующих органов. НЭО этих локализаций хорошо изучены и лучше всего классифицированы.

Впервые НЭО МЖ была описана в 1963 г., когда R. Feyrter и G. Hartmann представили 2 случая инвазивной карциномы МЖ с карциноидным типом роста [2]. Позднее A.L. Cubilla и J.M. Woodruff [3] описали карциноидные опухоли МЖ и отметили их морфологическое сходство с соответствующими карциноидами других органов. Для идентификации нейросекреторных гранул и доказательства нейроэндокринной природы опухолевых клеток в прошлом использовали модифицированную окраску по Гримелиусу и электронную микроскопию [4]. В настоящее время нейроэндокринную дифференцировку подтверждают с помощью иммуногистохимического метода с использованием специфических общих нейроэндокринных маркеров — синаптофизина и хромогранина А.

Только спустя 40 лет после первой публикации, в 3-м издании классификации опухолей МЖ и женских половых органов, выпущенном в 2003 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), НЭО МЖ были выделены в отдельную категорию. Классификация ВОЗ 2003 г. определила НЭО МЖ как подтип инвазивной карциномы МЖ с гистологическими признаками, сходными с таковыми НЭО легкого и желудочно-кишечного тракта, при условии экспрессии нейроэндокринных маркеров более чем в 50 % опухолевых клеток [5]. В следующем издании классификации (2012 г.) были выделены 3 типа НЭО МЖ: высокодифференцированная (карциноидоподобная НЭО), низкодифференцированная/мелкоклеточная НЭК (рис. 1а–г) и инвазивная карцинома МЖ с нейроэндокринной дифференцировкой [6] (рис. 1д, е).

Для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки опухоли МЖ обязательным является иммуногистохимическое исследование, однако предыдущие пороговые значения (>50 % опухолевых клеток, экспрессирующих нейроэндокринные маркеры) в последней классификации отменены [7].

В диагностике НЭО МЖ существует несколько сложностей. Первая: поскольку по морфологическим

характеристикам НЭО МЖ очень разнообразны, их бывает трудно отличить от обычных карцином МЖ неспецифического типа (см. рис. 1е), а НЭО МЖ, по строению напоминающие НЭО желудочно-кишечного тракта или легкого, в МЖ встречаются достаточно редко [8, 9]. Вторая проблема заключается в том, что классификация ВОЗ 2012 г. не дает точного определения минимального количества опухолевых клеток, экспрессирующих нейроэндокринные маркеры, что часто не позволяет с необходимой достоверностью верифицировать НЭО, так как разные авторы предлагают различные пороговые значения. Отсутствие общепринятых диагностических критериев объясняет такой большой разброс по частоте встречаемости НЭО МЖ, который мы наблюдаем в литературе, — от 1 до 20 % [10–16].

Нейроэндокринный компонент чаще встречается в муцинозных и солидно-папиллярных карциномах МЖ, реже в дольковых и карциномах неспецифического типа (протоковых) [17]. Муцинозные карциномы МЖ делят на 3 группы:

- типичные муцинозные карциномы типа А (без нейроэндокринной дифференцировки), в виде небольших скоплений опухолевых клеток, плавающих в «озерах» слизи;
- муцинозные карциномы типа В (с нейроэндокринной дифференцировкой): обычно опухоли повышенной клеточной плотности, солидного или солидно-альвеолярного строения;
- муцинозные карциномы промежуточного типа АВ.

Именно муцинозные карциномы типа В по гистологическому строению и иммунофенотипу ближе всего к типичным НЭО МЖ [18–20]. Следует иметь в виду, что эти типы опухолей МЖ при рутинном гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, без дополнительных методов исследования различить бывает достаточно сложно.

Основная задача при дифференциальной диагностике первичной НЭО МЖ состоит в том, чтобы дифференцировать ее от метастазов НЭО из других органов. Учитывая большое сходство гистологических особенностей строения всех НЭО, необходимы углубленный анализ клинических данных, онкологического анамнеза пациента и полноценное иммуногистохимическое исследование с использованием панели органо- и тканеспецифических маркеров, таких как GATA3 (для опухолей МЖ), TTF1 (для опухолей легкого и щитовидной железы) и CDX2 (для опухолей желудочно-кишечного тракта) [2]. Только при таких условиях можно говорить о постановке корректного диагноза. Необходимо также помнить, что метастазы НЭО могут морфологически напоминать карциному *in situ*, а первичные мелкоклеточные НЭК МЖ гистологически и иммуногистохимически не отличаются от метастазов соответствующих мелкоклеточных карцином других органов (которые особенно часто

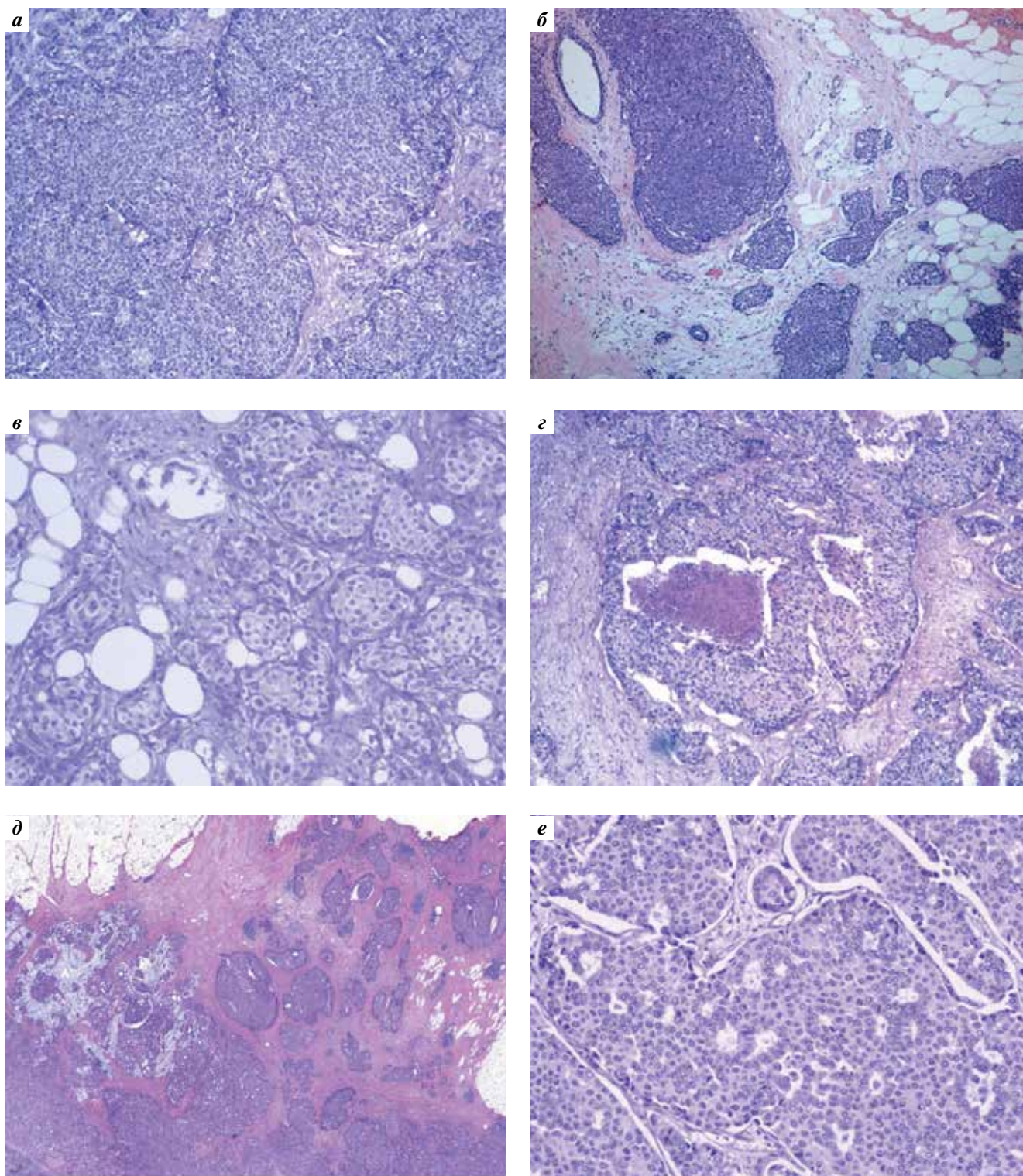


Рис. 1. Варианты гистологического строения нейроэндокринной опухоли (НЭО) молочной железы: а, б – НЭО солидного строения, $\times 125$ и 250 соответственно; в – НЭО альвеолярного строения из светлых клеток с ядерным полиморфизмом, $\times 250$; г – нейроэндокринная карцинома из мелких мономорфных клеток, участки некроза, $\times 125$; д – НЭО смешанного строения с участками муцинозного и неспецифического рака, $\times 2$; е – карцинома молочной железы неспецифического типа с нейроэндокринной дифференцировкой, по строению имитирующая НЭО, $\times 250$

Fig. 1. Variants of histological structure of breast neuroendocrine tumor (NET): а, б – solid NET, $\times 125$ and 250 respectively; в – alveolar NET from clear cells with nuclear polymorphism, $\times 250$; г – neuroendocrine carcinoma from small monomorphic cells, areas of necrosis, $\times 125$; д – mixed NET with areas of mucinous and non-specific cancer, $\times 2$; е – non-specific breast carcinoma with neuroendocrine differentiation imitating NET structure, $\times 250$

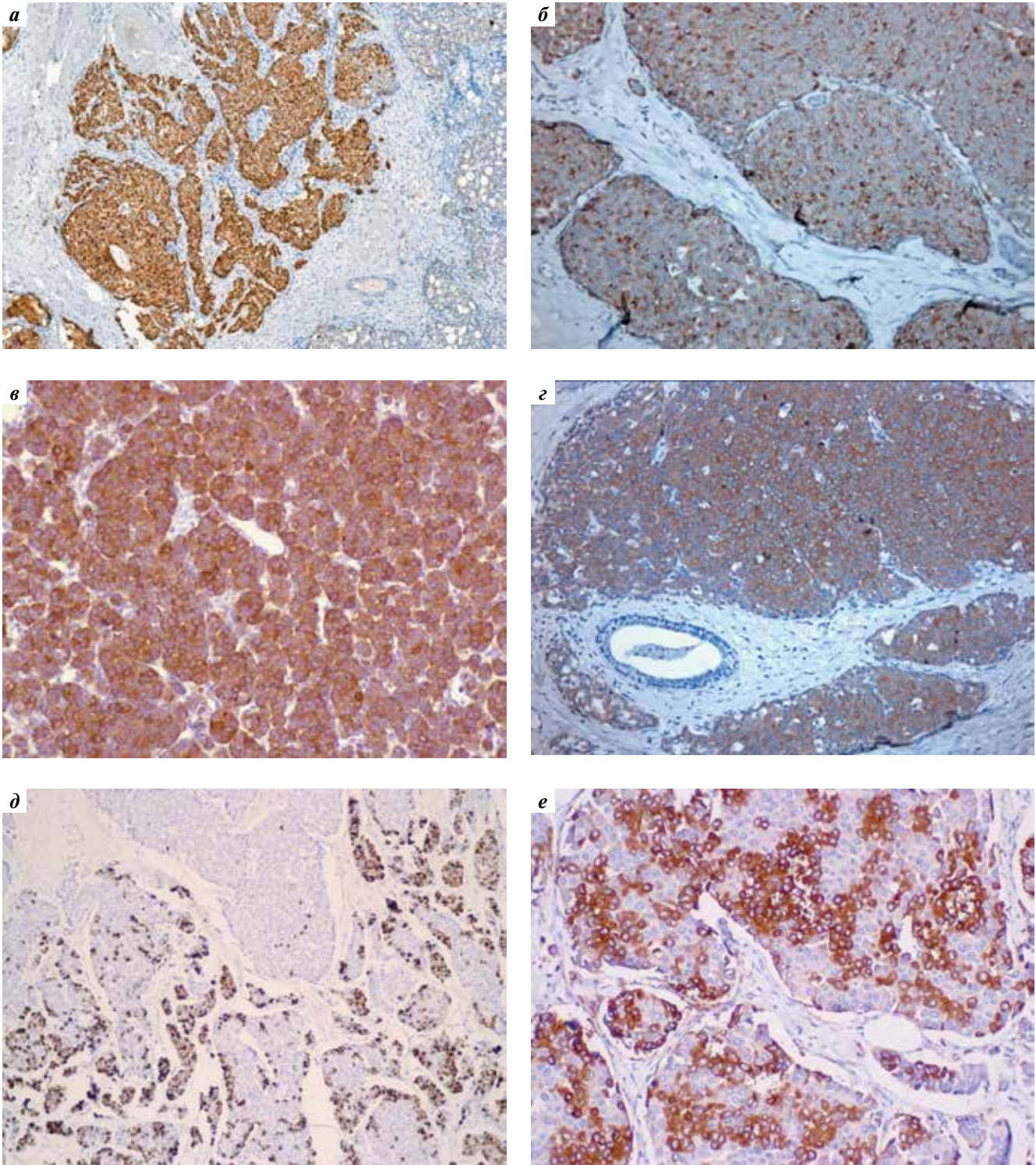


Рис. 2. Экспрессия нейроэндокринных маркеров в клетках нейроэндокринных опухолей (НЭО): а, б – диффузная экспрессия хромогранина А в НЭО молочной железы, $\times 2$ и 250 соответственно; в, г – диффузная экспрессия синаптофизина в НЭО молочной железы, $\times 250$ и 125 соответственно; д, е – очаговая экспрессия хромогранина А и синаптофизина в отдельных группах опухолевых клеток в карциноме молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой (<30 % клеток опухоли), $\times 125$ и 250 соответственно

Fig. 2. Neuroendocrine marker expression in neuroendocrine tumor (NET) cells: а, б – diffuse chromogranin A expression in breast NET, $\times 2$ and 250 respectively; в, г – diffuse synaptophysin expression in breast NET, $\times 250$ and 125 respectively; д, е – focal chromogranin A and synaptophysin expression in individual groups of tumor cells in breast carcinoma with neuroendocrine differentiation (<30 % of tumor cells), $\times 125$ and 250 respectively

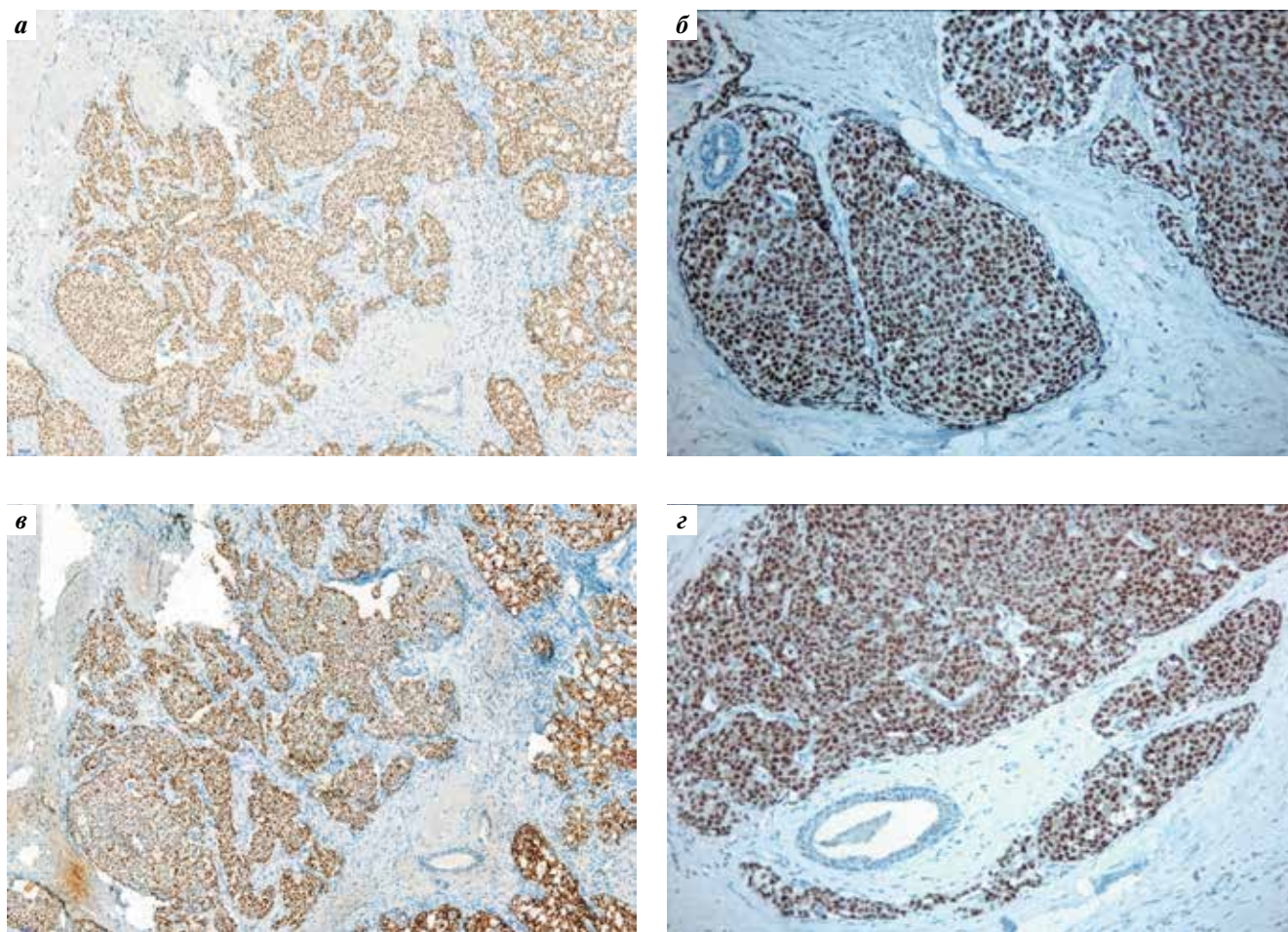


Рис. 3. Интенсивная экспрессия рецепторов к эстрогену (а, б) и прогестерону (в, г) в нейроэндокринной опухоли молочной железы. Выраженное окрашивание большей части опухолевых клеток, $\times 10, 125, 10$ и 125 соответственно

Fig. 3. Intense expression of estrogen (a, б) and progesterone (в, г) receptors in neuroendocrine breast tumor. Pronounced staining of the majority of tumor cells, $\times 10, 125, 10$ and 125 respectively

встречаются в легких). Поэтому присутствие фокусов протоковой карциномы *in situ* и инвазивной карциномы неспецифического типа, а также клиническая история являются ключевыми факторами для дифференцировки этих типов опухолей МЖ (см. рис. 1).

Клетки НЭО должны экспрессировать общие нейроэндокринные маркеры – хромогранин А, синаптофизин (рис. 2а–г) и CD56 [21]. Экспрессия всех 3 общих нейроэндокринных маркеров позволяет практически в 100 % случаев правильно поставить диагноз НЭО. Самым специфичным маркером нейроэндокринной дифференцировки является хромогранин А – субстрат эндокринных гранул, которые содержатся в цитоплазме эндокринных клеток, однако в низкодифференцированных вариантах НЭК этот маркер может отсутствовать или выявляться только в отдельных клетках или группах клеток. Другие нейроэндокринные маркеры, такие как синаптофизин, CD56, нейронспецифическая энолаза (NSE), не являются строго специфичными для НЭО, в особенности для МЖ, и не могут использоваться по отдельности

[21]. Большинство НЭК МЖ интенсивно экспрессируют рецепторы эстрогенов (ER) (77–95 %) и прогестерона (PR) (40–70 %) (рис. 3), а также могут экспрессировать HER2 (рис. 4д), но обычно к ним отрицательны. Важной особенностью иммунофенотипа НЭО МЖ является экспрессия GATA3, что позволяет дифференцировать соответствующие первичные опухоли МЖ от метастазов из других органов. Очень важно помнить, что TTF1 не является маркером, специфичным только для мелкоклеточных НЭК легкого, но встречается в определенной доле первичных мелкоклеточных НЭК других органов, включая и МЖ (рис. 4д, е). Поэтому использовать TTF1 для дифференцировки метастатического происхождения НЭО необходимо с большой осторожностью: обязательно применять расширенную панель органо- и тканеспецифических маркеров в сочетании с анализом клинических данных.

НЭК МЖ градируют не по общепризнанной системе оценки степени злокачественности для других НЭО, а по схеме, принятой для рака МЖ неспецифического типа.

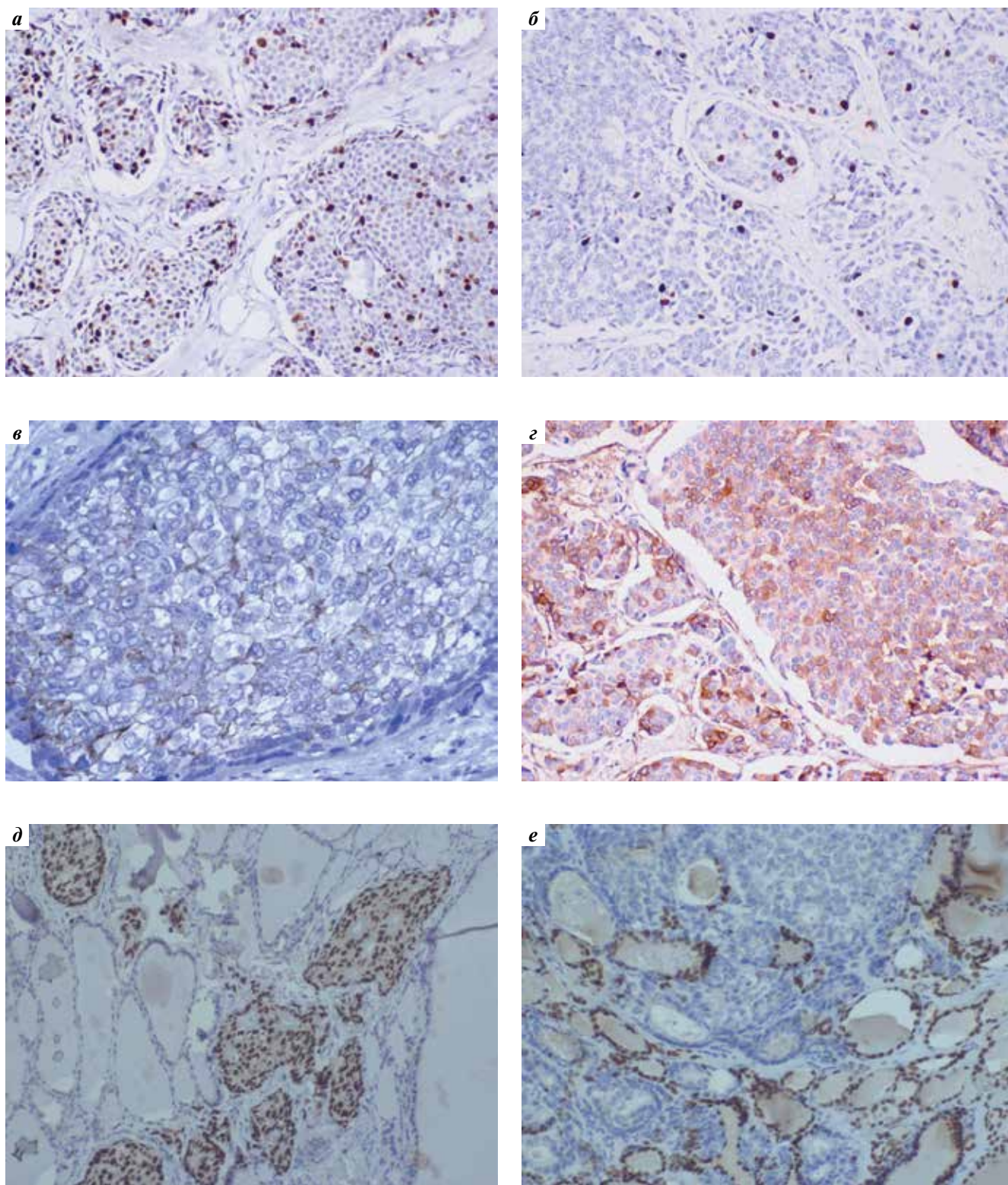


Рис. 4. Нейроэндокринные опухоли молочной железы (а–г) и метастазы рака молочной железы в щитовидную железу (д, е): а, б – экспрессия Ki-67, $\times 250$; в – мембранная экспрессия HER2, $\times 400$; г – неравномерная мембранная экспрессия рецепторов к соматостатину 2-го типа (2+), $\times 250$; д – экспрессия GATA3 в клетках рака молочной железы и отсутствие экспрессии в окружающей ткани щитовидной железы, $\times 250$; е – отсутствие экспрессии TTF1 в ткани щитовидной железы и клетках рака молочной железы, $\times 250$

Fig. 4. Neuroendocrine breast tumors (a–g) and breast cancer metastases in the thyroid (d, e): a, б – Ki-67 expression, $\times 250$; в – HER2 membrane expression, $\times 400$; г – irregular somatostatin receptor type 2 (2+) expression, $\times 250$; д – GATA3 expression in breast cells and absence of its expression in the surrounding thyroid tissue, $\times 250$; e – absence of TTF1 expression in thyroid tissue and breast cancer cells, $\times 250$

Необходимо подчеркнуть, что особенности клинического течения и прогноза для НЭО МЖ до сих пор плохо изучены. Это объясняется в первую очередь тем, что накопленные в литературе данные о прогностическом значении нейроэндокринной дифференцировки в опухолях МЖ недостаточно репрезентативны и противоречивы по причине использования различных диагностических критериев оценки и небольшого числа наблюдений в каждом исследовании [9, 10, 12, 14, 16, 17, 19, 22–25].

Понимая существующие трудности и противоречия в диагностике, определении частоты встречаемости и прогностической значимости НЭО МЖ, G. Vagina и соавт. опубликовали исследование 1232 случаев рака МЖ, где для определения прогностической значимости нейроэндокринной дифференцировки был использован иммуногистохимический метод исследования с нейроэндокринными маркерами – хромогранином А и синаптофизинном [26]. Авторы учитывали интенсивную диффузную или фокальную (очаговую) экспрессию этих маркеров. Нейроэндокринная дифференцировка была выявлена в 128 (10,4 %) случаях из 1232: в 84 (65 %) случаях реакция была диффузной, в 44 (35 %) – фокальной. При этом в 52 (4,2 %) случаях была выявлена положительная реакция с синаптофизинном, а в 76 (6,2 %) – одновременно с синаптофизинном и хромогранинном А. Случаев рака, положительно только с хромогранинном А, выявлено не было. Необходимо подчеркнуть, что корректный диагноз НЭО/НЭК, основанный только на морфологических признаках, был поставлен лишь в 43 (34 %) случаях из 128. По молекулярным подтипам НЭО/НЭК МЖ распределялись следующим образом: 112 (88 %) были ER⁺/HER2⁻ (из них 65 (58 %) имели индекс Ki-67 <14 %), 9 (7 %) – ER⁺/HER2⁺, 3 (2 %) – ER⁻/HER2⁺, 4 (3 %) – ER⁻/HER2⁻. Таким образом, подавляющее большинство НЭО МЖ относились к молекулярному подтипу ER⁺/HER2⁻. Нейроэндокринная дифференцировка тесно коррелировала с большим размером опухоли – более 5 см ($p = 0,0001$), солидно-папиллярным и муцинозным гистологическими типами строения ($p = 0,0001$), умеренной степенью гистологической злокачественности ($p = 0,002$), экспрессией ER ($p = 0,003$) и PR ($p = 0,002$). Другие клинико-морфологические показатели, такие как пол, возраст, статус лимфатических узлов, значение индекса Ki-67 и статус HER2, с нейроэндокринной дифференцировкой не ассоциировались. Анализ выживаемости при одинаковой стадии заболевания показал худшую общую и опухолеспецифическую выживаемость пациентов с НЭО/НЭК

МЖ по сравнению с обычными инвазивными карциномами неспецифического типа.

Самая репрезентативная серия из базы SEER, состоящая из 284 наблюдений (выживание, эпидемиология и конечный результат за период с 2003 по 2010 г.), показала худшие клинические исходы у больных НЭК МЖ по сравнению с обычной инвазивной карциномой неспецифического типа [15, 27]. Пятилетняя выживаемость при НЭК МЖ I–IV стадий составила 78, 57, 53 и 9 % соответственно, что значительно хуже, чем в случаях обычных неспецифических карцином МЖ – 100, 93, 72 и 22 % соответственно. Кроме того, отмечено, что на момент диагностики НЭК МЖ находятся на более распространенных стадиях (36 % случаев – с регионарными метастазами и 20 % – с системными) [16, 22].

Несмотря на более агрессивное клиническое течение НЭК МЖ, лечебная парадигма для них сходна с той, которую применяют для обычных карцином МЖ, и состоит либо в органосохраняющей хирургии, либо в мастэктомии, которые используются с одинаковой частотой [28–30]. Системная терапия для ранних НЭК МЖ обычно сходна с применяемой при неспецифической инвазивной карциноме МЖ, однако результаты иммуногистохимического исследования с использованием нейроэндокринных маркеров могут быть важны для определения адъювантного способа лечения, так как адъювантная эндокринная терапия может предложить потенциально эффективные препараты для лечения этих опухолей [16]. Например, для опухолей с подтвержденной экспрессией рецепторов к соматостатину (рис. 4е) могут быть использованы аналоги соматостатина [31]. Как и в НЭК других локализаций, в большинстве НЭК МЖ экспрессируются рецепторы пептидов, таких как соматостатин. Более того, их экспрессия в раке МЖ не ограничена только нейроэндокринным иммунофенотипом опухоли [32]. В исследованиях A. N. Bootsma и соавт. [33] и M. Cognet и соавт. [34] показано, что до 35 % обычных карцином МЖ могут экспрессировать рецепторы к соматостатину, которые выявляются с помощью различных методов детекции, включая иммуногистохимическое исследование и автордиографию. Эти данные могут подготовить почву для разработки новых терапевтических схем и выявления молекул, направленных на рецепторы соматостатина, как классические (октреотид) или новые (SOM230) аналоги соматостатина.

Таким образом, корректная морфологическая диагностика НЭК МЖ может существенно расширить поиск как персонализированных подходов, так и новых терапевтических мишеней для лечения рака МЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bussolati G., Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. In: WHO classification of tumours of the breast. Lyon:

IARC Press, 2012. Pp. 62–63.
2. Feyrter R., Hartmann G. On the carcinoid growth form of the carcinoma Mammae –

especially the carcinoma solidum (Gelatinosum) Mammae. Frankf Z Pathol 1963;73:24–39. PMID: 14097474.

3. Cubilla A.L., Woodruff J.M. Primary carcinoma tumor of the breast. A report of eight patients. *Am J Surg Pathol* 1977;1:283–92.
4. Azzopardi J.G., Muretto P., Goddeeris P. et al. Carcinoid tumours of the breast: the morphological spectrum of argyrophil carcinomas. *Histopathology* 1982;6(5):549–69. PMID: 6183185.
5. Tavassoli F., Devilee P. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
6. Nasir A., Coppola D. Neuroendocrine tumors: review of pathology, molecular and therapeutic advances. Springer, 2016. 543 p.
7. Lakhani S., Ellis I., Schnitt S. et al. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IARC Press, 2012. 240 p.
8. Asioli S., Foschini M.P., Masetti R., Eusebi V. Working formulation of neuroendocrine tumors of the skin and breast. *Endocr Pathol* 2014;25(2):141–50. PMID: 24729037. DOI: 10.1007/s12022-014-9319-6.
9. Righi L., Sapino A., Marchio C. et al. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol* 2010;27(1):69–76. PMID: 20306832.
10. Miremadi A., Pinder S.E., Lee A.H. et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. *Histopathology* 2002;40(3):215–22. PMID: 11895486.
11. Lopez-Bonet E., Alonso-Ruano M., Barraza G. et al. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. *Oncol Rep* 2008;20(6):1369–74. PMID: 19020716.
12. Makretsov N., Gilks C.B., Coldman A.J. et al. Tissue microarray analysis of neuroendocrine differentiation and its prognostic significance in breast cancer. *Hum Pathol* 2003;34(10):1001–8. PMID: 14608533.
13. Tang F., Wei B., Tian Z. et al. Invasive mammary carcinoma with neuroendocrine differentiation: histological features and diagnostic challenges. *Histopathology* 2011;59(1):106–15. PMID: 21668471. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03880.x.
14. Van Krimpen C., Elferink A., Broodman C.A. et al. The prognostic influence of neuroendocrine differentiation in breast cancer: results of a long-term follow-up study. *Breast* 2004;13(4):329–33. PMID: 15325669. DOI: 10.1016/j.breast.2003.11.008.
15. Wang J., Wei B., Albarracin C.T. et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. *BMC Cancer* 2014;14:147. PMID: 24589259. DOI: 10.1186/1471-2407-14-147.
16. Wei B., Ding T., Xing Y. et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer* 2010;116(19):4463–73. PMID: 20572042. DOI: 10.1002/cncr.25352.
17. Sapino A., Papotti M., Righi L. et al. Clinical significance of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 2):S115–7. PMID: 11762336.
18. Tse G.M., Ma T.K., Chu W.C. et al. Neuroendocrine differentiation in pure mammary mucinous carcinoma is associated with favorable histologic and immunohistochemical parameters. *Modern Pathology* 2004;17(5):568–72. PMID: 15001999. DOI: 10.1038/modpathol.3800092.
19. Weigelt B., Geyer F.C., Horlings H.M. et al. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod Pathol* 2009;22(11):1401–14. PMID: 19633645. DOI: 10.1038/modpathol.2009.112.
20. Корсакова Н.А., Гуревич Л.Е., Черемис Г.Ю. и др. Клиническое значение и прогноз нейроэндокринных и муцинозных карцином молочной железы. Сборник научных трудов III научной конференции «Клиническая морфология новообразований эндокринных желез». М., 2010. С. 63–67. [Korsakova N.A., Gurevich L.E., Cheremis G.Yu. et al. Clinical significance and prognosis for neuroendocrine and mucinous breast carcinomas. Proceedings of the III Scientific Conference “Clinical Morphology of Endocrine Gland Tumors”. Moscow, 2010. Pp. 63–67. (In Russ.).]
21. Dabbs D.J., Thompson L.D. *Diagnostic Immunohistochemistry: therapeutic and genomic applications*. 4th edn. Philadelphia: Elsevier Sanders, 2014. 264 p.
22. Kwon S.Y., Bae Y.K., Gu M.J. et al. Neuroendocrine differentiation correlates with hormone receptor expression and decreased survival in patients with invasive breast carcinoma. *Histopathology* 2014;64(5):647–59. PMID: 24117859. DOI: 10.1111/his.12306.
23. Rovera F., Masciocchi P., Cogliatore A. et al. Neuroendocrine carcinomas of the breast. *Int J Surg* 2008;6(Suppl 1): S113–5.
24. Sapino A., Righi L., Cassoni P. et al. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol* 2001;14(8):768–76. PMID: 11504836. DOI: 10.1038/modpathol.3880387.
25. Zhang Y., Chen Z., Bao Y. et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a prognostic research of 107 Chinese patients. *Neoplasma* 2013;60(2):215–22. PMID: 23259792.
26. Bogina G., Munari E., Brunelli M. et al. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome. *Histopathology* 2016;68(3):422–32. PMID: 26114478. DOI: 10.1111/his.12766.
27. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29. DOI: 10.3322/caac.21208.
28. Shin S.J., De Lellis R.A., Ying L., Rosen P.P. Small cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients. *Am J Surg Pathol* 2000;24(9):1231–8. PMID: 10976697.
29. Chua R.S., Torno R.B., Vuletin J.C. Fine needle aspiration cytology of small cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *Acta Cytol* 1997;41(4 Suppl):1341–4. PMID: 9990271.
30. Sebenik M., Nair S.G., Hamati H.F. Primary small cell anaplastic carcinoma of the breast diagnosed by fine needle aspiration cytology: a case report. *Acta Cytol* 1998;42(5):1199–203. PMID: 9755683. DOI: 10.1159/000332114.
31. Saed A., Rehman A., Zaidi S.A. et al. Neuroendocrine carcinoma of breast. *J Coll Phys Surg Pak* 2011;21(6):371–3. PMID: 21711998. DOI: 07.2011/JCPSP.371373.
32. Papotti M., Macri L., Bussolati G. et al. Correlative study on neuroendocrine differentiation and presence of somatostatin receptors in breast carcinomas. *Int J Cancer* 1989;43:365–9.
33. Bootsma A.H., van Eijk C., Schouten K.K. et al. Somatostatin receptorpositive primary breast tumors: genetic, patient and tumor characteristics. *Int J Cancer* 1993;54(3): 357–62. PMID: 8099570.
34. Korner M., Eltschinger V., Waser B. et al. Value of immunohistochemistry for somatostatin receptor subtype sst2A in cancer tissues: lessons from the comparison of anti-sst2A antibodies with somatostatin receptor autoradiography. *Am J Surg Pathol* 2005;29(12):1642–51. PMID: 16327437.

ORCID авторов/ORCID of authorsA.Г. Кудайбергенова/A.G. Kudaybergenova: <http://orcid.org/0000-0001-7797-088X>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Статья поступила:** 06.08.2018. **Принята к публикации:** 10.09.2018.**Article received:** 06.08.2018. **Accepted for publication:** 10.09.2018.

ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Савостикова¹, А.Г. Кудайбергенова², Е.Ю. Фурминская³, Е.С. Федосеева³, Л.Я. Фомина³

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Марина Владимировна Савостикова savostikovamv@yandex.ru

Представлен проект рекомендаций по цитологической диагностике заболеваний молочной железы. Дано подразделение полученного цитологического материала на диагностические категории C1–C5. Озвучены рекомендации по проведению тонко- и толстоигольной (core) биопсии при заболеваниях молочной железы.

Ключевые слова: молочная железа, цитологическая диагностика, категории, критерии

Для цитирования: Савостикова М.В., Кудайбергенова А.Г., Фурминская Е.Ю. и др. Проект рекомендаций по цитологической диагностике заболеваний молочной железы. Онкопатология 2018;1(2):52–9.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-2-52-59

The draft of references on cytologic diagnostics of diseases of a mammary gland

M.V. Savostikova¹, A.G. Kudaybergenova², E.Yu. Furminskaya³, E.S. Fedoseeva³, L.Ya. Fomina³

¹Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

This is a draft of guidelines on cytological diagnostics of breast diseases. It contains the classification of cytological material into C1–C5 diagnostic categories and recommendations for fine-needle and core-needle biopsy in breast diseases.

Key words: mammary gland, cytologic diagnostics, categories, criteria

For citation: Savostikova M.V., Kudaybergenova A.G., Furminskaya E.Yu. et al. The draft of references on cytologic diagnostics of diseases of a mammary gland. Oncopathology 2018;1(2):52–9.

ВВЕДЕНИЕ

В течение десятилетий с момента первого использования Мартином и Элисом в 1930 г. росла частота применения метода тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) в диагностических процедурах для оценки цитоморфологии опухолей молочной железы [1]. Однако недавнее введение в клиническую практику скрининговой маммографии и развитие инновационных биопсийных устройств привели к тому, что практически повсеместно при диагностике опухолей молочной железы ТИАБ заменяется core-биопсией [2]. Тем не менее

использование ТИАБ продолжается во многом благодаря ряду ее преимуществ: по сравнению с core-биопсией это более дешевая и менее инвазивная, менее болезненная процедура, поскольку используются более тонкие иглы, и, соответственно, при этой процедуре меньше осложнений. ТИАБ хорошо переносится большинством пациентов, и это является одним из ключевых факторов для ее выбора при диагностике заболеваний молочной железы, кроме того, эта методика, в отличие от core-биопсии, позволяет получить ответ практически немедленно.

ТРОЙНОЙ ТЕСТ

Корректная интерпретация результатов ТИАБ должна проводиться только в контексте клинических данных. Поскольку ТИАБ является недорогим тестом, ее с успехом применяют в скрининговых программах в рамках тройного теста. Считается, что клиническое обследование (пальпация) имеет диагностическую точность примерно 70–90 %, маммография – 85–90 %, ТИАБ – 90–99 % [3]. Однако совокупная диагностическая точность всех 3 тестов, составляющих так называемый тройной тест, достигает 100 %. Эта триада подобна столу на 3 ножках, на котором основан клинический диагноз: если одной из этих диагностических ножек нет, стол не стоит, соответственно, нет четкого диагноза. Если все 3 параметра из этой триады являются злокачественными (МММ – malignant), вероятность ошибки составляет <1 %. С другой стороны, если все 3 параметра являются доброкачественными (ВВВ – benign), существует 98 % вероятность того, что опухоль является доброкачественной и необходимо только клиническое наблюдение. **Любые другие комбинации должны быть тщательно исследованы в клиническом контексте, и, вероятнее всего, потребуется core-биопсия.** При использовании тройного теста значительно уменьшается число хирургических биопсий, а также значительно экономятся денежные средства, в то время как реально диагностируются злокачественные опухоли. Таким образом, тройной тест является рентабельным тестом при оценке пальпируемых опухолей молочной железы [4–8].

ПОРЯДОК ОФОРМЛЕНИЯ НАПРАВЛЕНИЯ НА ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В направлении цитологического материала на исследование должны быть указаны следующие данные:

- идентификационный номер пациента (номер истории болезни или амбулаторной карты);
- дата направления материала;
- дата и время медицинской манипуляции;
- Ф.И.О. пациента;
- пол;
- возраст;
- краткие анамнестические сведения, включающие информацию о наличии и длительности симптомов заболевания (пальпируемое образование, выделения из соска, втяжение соска или кожи), предшествующих манипуляциях на молочной железе (биопсия, пластика), системных заболеваниях (сахарный диабет, васкулиты), дне менструального цикла, беременности и лактации;
- сведения, полученные при маммографии, включающие информацию о размере, количестве и локализации (по квадрантам или по циферблату часов) опухолевых узлов;

- сведения о наличии и виде предоперационного лечения (неoadьювантная гормональная или химиотерапия, лучевая терапия);
- клинический диагноз;
- фамилия и подпись лица, направившего материал на исследование.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ

Место пункции обрабатывают спиртом, образование фиксируют 2-м и 3-м пальцами. Анестезию обычно не применяют, но в отдельных случаях, при выраженной боязни боли у пациентки, целесообразно обезболить место пункции и подкожную клетчатку раствором местного анестетика. Не рекомендуется вводить анестетик в само образование, поскольку это снижает информативность получаемого материала: вызывается лизис клеток, возрастает опасность распространения опухолевого процесса при его злокачественной природе. Используют шприц объемом не менее 20 мл. Иглу диаметром 22G на шприце вводят в образование и оценивают его консистенцию (плотная, мягкая, эластичная, наличие «хруста»), т. е. выполняют своеобразную «пальпацию» опухоли иглой. Далее, при создании разрежения в шприце поршнем (желательно одной рукой, другая фиксирует опухоль), выполняют аспирацию материала, иглу при этом проводят в разных направлениях, слегка прокручивая, через ткань образования для получения клеток из разных участков. Перед удалением иглы поршень шприца не опускают: рекомендуется снять шприц с иглы с оттянутым поршнем, опустить поршень, насадить шприц опять на иглу и повторить аспирацию. Происходит активное продвижение клеточного материала внутрь иглы. Иглу извлекают, место пункции прижимают марлевым шариком на 3–5 мин (среднее время свертываемости крови). В домашних условиях рекомендуется применение холода на место пункции. Затем иглу снимают со шприца, шприц наполняется воздухом, иглу вновь надевают на шприц, и ее содержимое выдувается на предметное стекло. Мазок делают путем распределения материала по предметному стеклу краем другого стекла либо иглой. Рекомендуется выполнение ТИАБ узла 3–5 раз. Если в шприце оказывается содержимое кисты, жидкость переливают в пробирку и отправляют на центрифугирование для концентрации клеток и цитологического анализа. Если образований несколько, стекла и пробирки нумеруют и в направлении для исследования рисуют схему молочной железы с обозначением образований и их номеров. Жидкость для исследования необходимо доставлять в цитологическую лабораторию непосредственно после пункции. Если это не представляется возможным, в пробирку с жидкостью рекомендуется добавлять антикоагулянты

для предотвращения свертывания (например, кристаллик цитрата натрия).

Препараты окрашивают по методу Романовского (или по его модификациям – методикам Паппенгейма, Лейшмана) или Папаниколау и изучают под световым микроскопом.

В настоящее время ТИАБ все чаще проводят под контролем ультразвука. Это дает возможность выполнить более точную прицельную пункцию и пунктировать образования диаметром от 0,5 см. Цитологическому исследованию подвергают также мазки-отпечатки отделяемого из сосков.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Следует помнить о некоторых базовых принципах при исследовании цитологического материала.

Необходимо бережно относиться к исследуемому материалу.

После нанесения аспирата на предметное стекло можно распределить материал вторым предметным стеклом или иглой для получения в препарате тонкого слоя клеток (рис. 1, 2).

Для сохранения структуры клеток необходимо избегать чрезмерного сдавливания, иначе препарат будет недоступен для анализа (рис. 3, 4). Плавным движением распределяем материал между 2 препаратами. Если материала много, во избежание густых мазков его распределяют на 4, 6 и более стеклах.

Необходимо зафиксировать мазок. Фиксировать мазок можно высушиванием либо погружением в фиксирующую жидкость, либо используя фиксирующие спреи (рис. 5).

В настоящее время с распространением жидкостных технологий для забора материала возможно использование транспортных сред (рис. 6). Материал, полученный при ТИАБ, вносят непосредственно

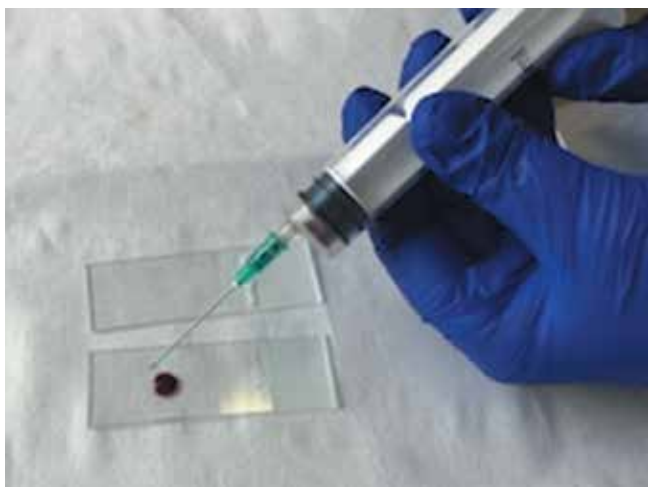


Рис. 1. Нанесение аспирата на стекло
Fig. 1. The aspirate is placed on the slide

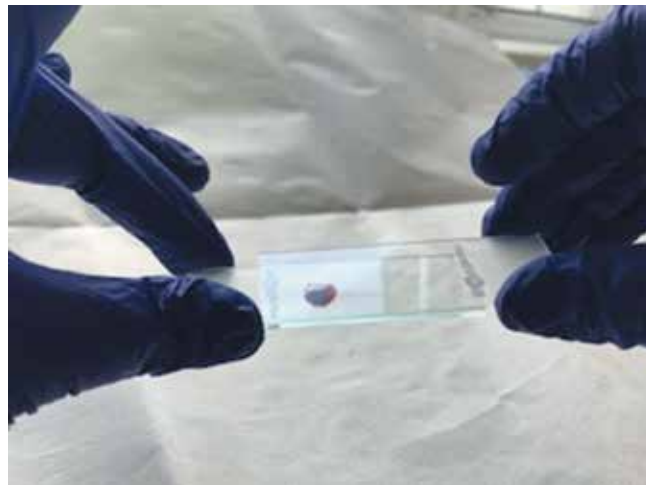


Рис. 2. Распределение материала вторым предметным стеклом
Fig. 2. The material is distributed by another slide

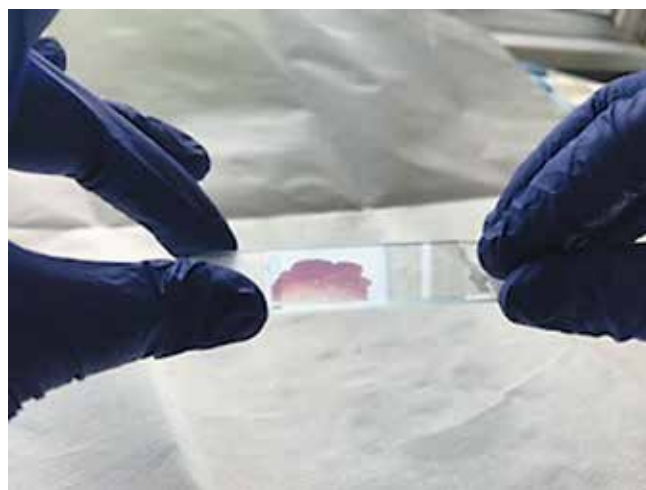


Рис. 3. Необходимо избегать чрезмерного сдавливания клеточного материала
Fig. 3. Excessive mechanical compression of the cellular material should be avoided

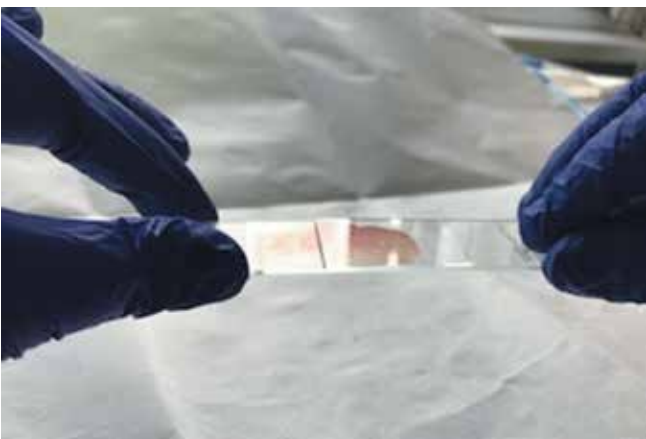


Рис. 4. Распределение материала между 2 препаратами плавным движением
Fig. 4. The material is smoothly distributed between 2 slides

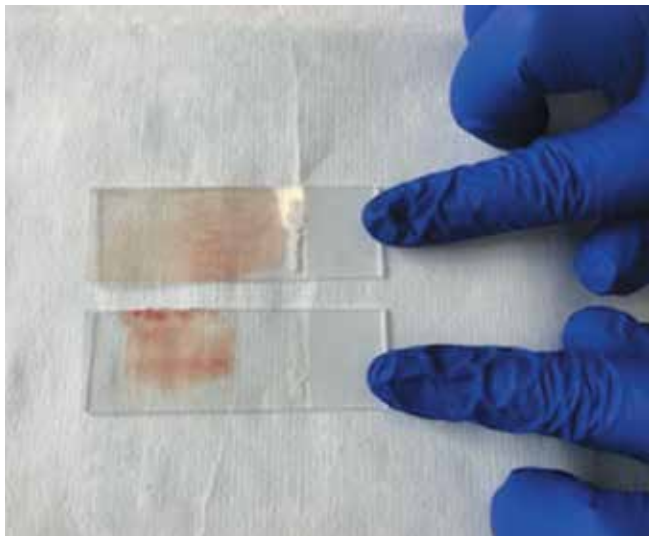


Рис. 5. Фиксация мазка высушиванием
Fig. 5. The smear is fixed by drying

в транспортно-питательную среду и готовят стандартные монослойные цитопрепараты (рис. 7, 8).

Клиницистам, маммологам, цитологам, патологоанатомам и другим заинтересованным лицам следует понимать, что цитологическое исследование не является полноценной заменой гистологическому. Цитологический диагноз карциномы при достаточном количестве клеточного материала может быть правильно установлен у всех без исключения больных.

Итак, в цитологическом заключении в идеале должен содержаться уверенный ответ о наличии или отсутствии злокачественной опухоли. Степень такой диагностической уверенности возрастает с увеличением опыта как аспиратора, так и цитолога, однако



Рис. 7. Приготовление стандартных монослойных цитопрепаратов
Fig. 7. Preparation of standard monolayer slides

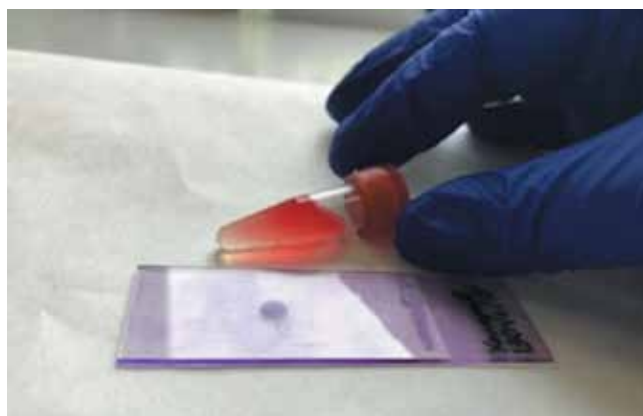


Рис. 8. Цитопрепарат Cytospin
Fig. 8. Cytospin slide

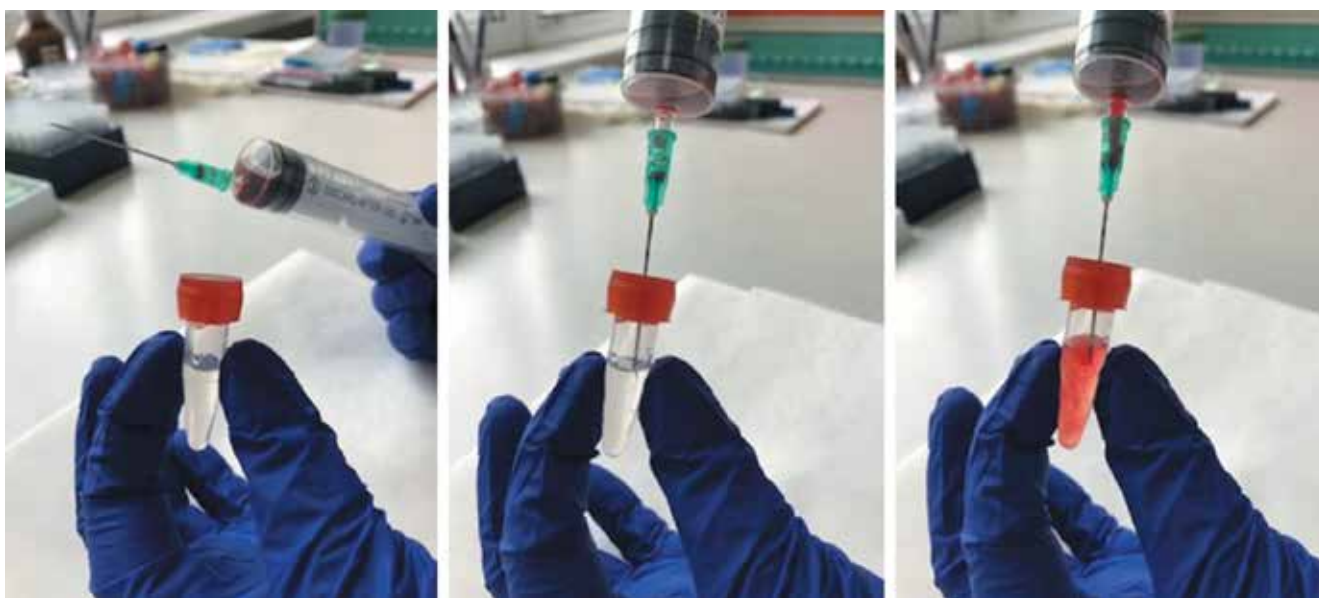


Рис. 6. Внесение материала в транспортно-питательную среду
Fig. 6. The sample is transferred into transport/nutritive medium

при любом стечении обстоятельств сохраняется некоторая доля неадекватных или непригодных для интерпретации мазков [9].

C1 – неадекватный мазок. Определение степени адекватности мазка представляет собой субъективную оценку и в значительной степени зависит от опыта аспиратора и интерпретатора. В целом оценка адекватности зависит от количества эпителиальных клеток, однако не существует пороговых показателей клеточности. **Адекватность препарата, полученного при ТИАБ, заключается в том, что он помогает решить клиническую проблему.** Было предложено группировать препараты по количеству клеток: препараты, которые включают менее 10 эпителиальных клеток; от 4 до 6 визуализирующихся групп клеток с содержанием не менее 6 клеток в каждой группе (в кластерах) или 10 клеток (в пластах); более 6 клеточных групп с 5–10 клетками в группе либо более 6 клеточных кластеров (кумулятивный подсчет), в каждом более 5 клеток, либо выраженное число биполярных клеток (более 10 клеток в 10 полях зрения среднего увеличения микроскопа). Также было предложено, что в препарате должно присутствовать как минимум 200 хорошо сохранившихся злокачественных клеток для четкого диагноза наличия злокачественной опухоли. Однако подсчет клеток не является обязательным и четким критерием адекватности препарата.

Ложноотрицательные диагнозы возможны, даже если препарат был хорошо подготовленным и адекватным с точки зрения как количества клеток, так и качества препарата. С другой стороны, до 15 % аспиратов при доброкачественном фиброзно-кистозном заболевании имеют несколько клеток или вообще бесклеточные (например, содержимое кисты). Должны ли все эти пациентки подвергаться хирургической биопсии только потому, что при ТИАБ препараты были признаны неадекватными с точки зрения количества клеток? В любом случае сам по себе подсчет клеток является несущественным методом для определения адекватности взятого мазка.

Основные причины неадекватности мазка:

- низкая клеточность;
- ошибки при взятии аспирата, нанесении на предметное стекло или окрашивании;
- большое количество крови.

В некоторых случаях диагностическая информация может быть размещена в виде комментария (например, фрагменты жировой ткани могут косвенно подтвердить диагноз липомы). Аспираты из кист, абсцессов, жировых некрозов и выделений из соска могут не содержать эпителиальных клеток, но они не должны быть классифицированы как неадекватные (рис. 9).

К артефактам приготовления относятся:

- артефакты сдавливания (в процессе приготовления мазков клетки были размяты и раздавлены при избыточном сдавливании);

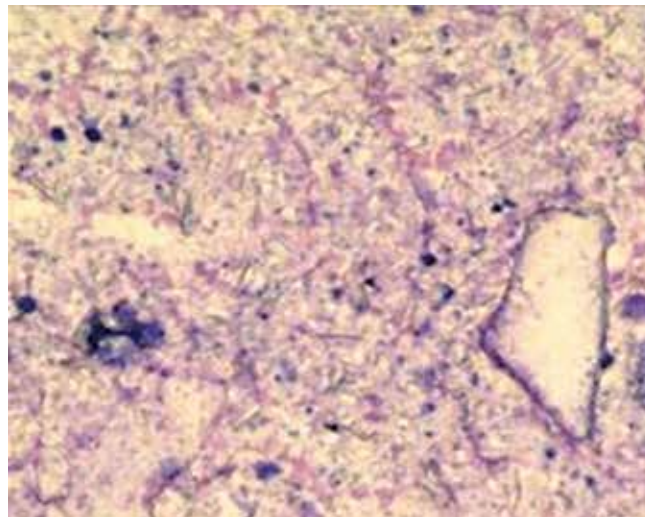


Рис. 9. Цитологическая картина содержимого кисты, ×200

Fig. 9. Cytologic picture of the cyst contents, ×200

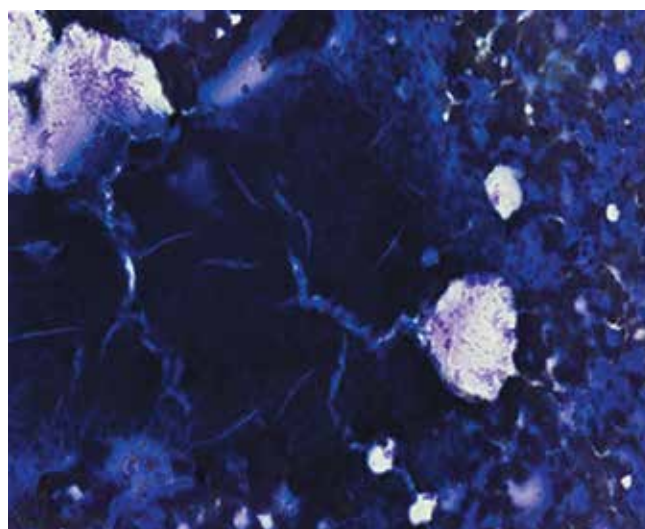


Рис. 10. Густой мазок. Материал неинформативен, ×100

Fig. 10. Smear is too thick (non-informative), ×100

- артефакты высушивания (густой мазок при высыхании может растрескаться и рассыпаться (рис. 10));
- толщина мазка, когда в препарате имеется избыток крови, белка или клеток, которые препятствуют оценке препарата.

Во всех случаях градации в категории «C1 – неадекватный мазок» необходимо описать причину такой оценки.

C2 – доброкачественное заболевание. В эту категорию включены адекватно взятые и приготовленные мазки без признаков атипии или злокачественности, соответственно, представляющие собой отрицательный ответ. Альтернативно аспират может быть низко- или умеренно клеточным и содержать в основном эпителиальные протоковые клетки. Они обычно

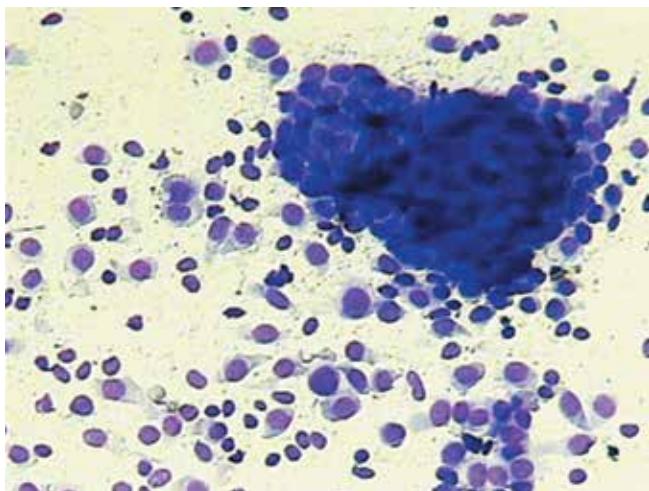


Рис. 11. Цитологическая картина фибroadенoмы, $\times 100$

Fig. 11. Cytologic picture of fibroadenoma, $\times 100$

представлены монослоем и не имеют цитологических признаков злокачественности (рис. 11). Фон обычно представлен разрозненными и образующими небольшие бесструктурные скопления эпителиальными клетками, обнаженными ядрами. Если компонентом аспирата являлась киста, в мазке могут наблюдаться пенные макрофаги, элементы выстилки кисты и обычные апокринные клетки. Часто обнаруживаются фрагменты фиброзно-жировой или жировой клетчатки. При наличии достаточного количества подтверждающих признаков может быть высказан диагноз, например, фибroadенoмы, фиброзно-кистозной болезни, кисты, жирового некроза, гранулематозного мастита или абсцесса.

С3 – атипия, вероятно, доброкачественная. Эта категория градации используется в случаях, когда в аспирате присутствуют все характеристики, описанные для доброкачественных заболеваний (рис. 12), однако

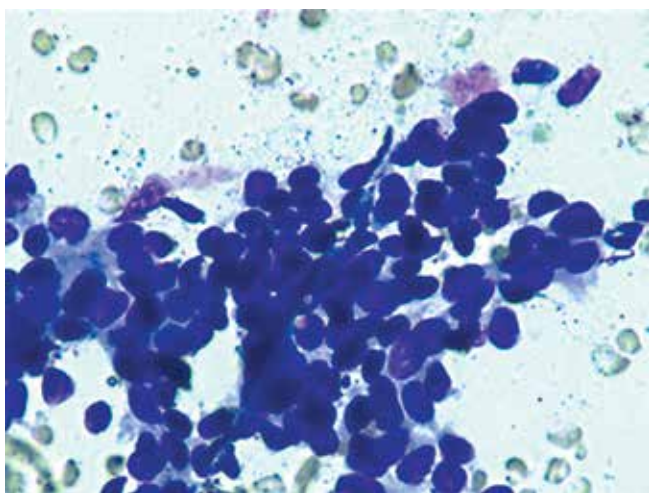


Рис. 12. Цитологическая картина склерозирующего аденоза, $\times 200$

Fig. 12. Cytologic picture of sclerosing adenosis, $\times 200$

вместе с тем имеются признаки, не характерные для доброкачественных аспиратов, поодиночке или в комбинации:

- ядерный полиморфизм;
- некоторая потеря межклеточных связей;
- ядерные и цитоплазматические изменения, связанные, например, с гормональными или терапевтическими воздействиями (беременность, прием некоторых лекарственных препаратов);
- повышенная клеточность мазка.

С4 – подозрение на злокачественность. Эта категория градации используется для аспиратов с цитологическими признаками злокачественности, когда цитолог подозревает, что материал взят из злокачественной опухоли, но уверенный диагноз злокачественной опухоли не может быть поставлен (рис. 13). Для этого существуют 3 основные причины:

- препарат скудный, плохо окрашен или приготовлен, но присутствуют клетки с цитологическими признаками злокачественности;
- в препарате присутствуют клетки с цитологическими признаками злокачественности, но нет очевидно злокачественных клеток; степень выраженности патологии клеток выше, чем в категории С3;
- в препарате на фоне доброкачественной патологии присутствуют единичные, очевидно злокачественные клетки.

Категорически запрещается использовать результаты градации препаратов в категории С3 или С4 для обоснования хирургической или терапевтической деятельности.

С5 – рак. Эта категория указывает на наличие адекватного мазка, содержащего достаточное количество клеток, характерных для карциномы или другой злокачественной патологии. Цитолог должен легко и уверенно ставить диагноз категории С5 (рис. 14).

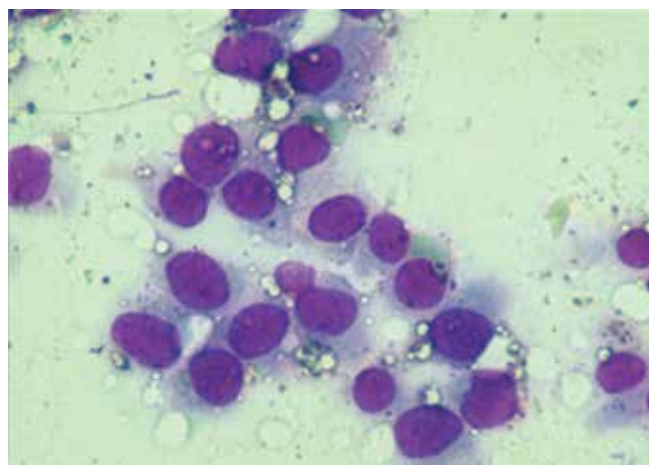


Рис. 13. Цитологическая картина тубулярного рака молочной железы, $\times 400$

Fig. 13. Cytologic picture of tubular breast cancer, $\times 400$

Общие диагностические критерии для определения доброкачественных и злокачественных аспиратов молочной железы
General diagnostic criteria for benign and malignant breast aspirates

Критерий Parameter	Доброкачественный аспират Benign aspirate	Злокачественный аспират Malignant aspirate
Общие характеристики General characteristics		
Клеточность Cellularity	Обычно низкая или умеренная Usually low to moderate	Обычно высокая Usually high
Межклеточные связи Intercellular connections	Хорошие, с формированием крупных кластеров клеток Strong, with large cell clusters	Низкие, с сепарацией клеток, что нередко приводит к разобщению клеток или образованию мелких групп интактных клеток Weak, with separated cells, which often leads to cellular disconnection and formation of small groups of intact cells
Клеточная аранжировка Cellular arrangement	Обычно в плоских пластах (монослой) Usually flat layers (monolayer)	Либо неправильная, с нагромождением ядер и образованием 3D-агрегатов, либо с усиленной архитектурой скопления Either irregular with nuclear conglomerates and 3D-aggregates, or with enhanced cluster architectonics
Клеточный тип Cell type	Смешанный: эпителиальный, миоэпителиальный и другие типы клеток с фрагментами стромы Mixed: epithelial, myoepithelial and other types of cells with stromal fragments	Обычно однородная клеточная популяция Usually homogeneous cell population
Фон Background	Обычно чистый, за исключением воспалительных изменений Usually clear, except for inflammatory changes	Обычно с некротическим дебрисом, иногда присутствуют воспалительные клетки с макрофагами Usually with necrotic debris; sometimes with inflammatory cells and macrophages
Ядерные характеристики Nuclear characteristics		
Размер (относительно размера эритроцита) Size (compared to erythrocyte size)	Мелкий Small	Полиморфный, обычно крупный, в зависимости от типа опухоли Polymorphic, usually large, depending on the type of tumor
Полиморфизм Polymorphism	Не характерен No	Часто Often
Ядерные мембраны Nuclear membranes	Гладкие Smooth	Неравномерные, неправильной формы, с зазубринами Non-homogeneous, with irregular form, notched
Ядрышки Nucleoli	Не определяются или мелкие и единичные Not visible or small and single	Вариабельны, могут быть выраженными, крупными, неправильной формы и множественными Variable, can be pronounced, large, multiple, with irregular form
Хроматин Chromatin	Нежный и тонкий Fine	Гиперхромный, неравномерный, глыбчатый Hyperchromatic, irregularly distributed, clumped
Дополнительные детали Additional details	Апокриновая метаплазия, пенистые макрофаги Apocrine metaplasia, foamy macrophages	Муцин, внутрицитоплазматические пространства, нередко признаки дегенерации Mucin, intracytoplasmic spaces, signs of degeneration

Злокачественная опухоль не должна быть диагностирована на основании только 1 критерия. Комбинация диагностических признаков указана в таблице.

ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ ПОДМЫШЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

ТИАБ подмышечных лимфатических узлов под контролем ультразвука может быть использована для стадирования пациенток с карциномой молочной железы в категории N (N0/N1), особенно при планировании неoadьювантной химиотерапии (рис. 15). Это исследование предпочтительнее, чем биопсия

лимфатического узла, поскольку если в результате неoadьювантной химиотерапии будет достигнут полный морфологический регресс, оценить его будет невозможно по причине удаления пораженного лимфатического узла для первичной диагностики; между тем считается, что наличие полного морфологического регресса метастатической опухоли – более надежный предиктор исхода заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТИАБ и core-биопсия не являются взаимоисключающими для диагностики заболеваний молочной железы. Например, ТИАБ хороша для оценки и верификации доброкачественных опухолей, имеющих

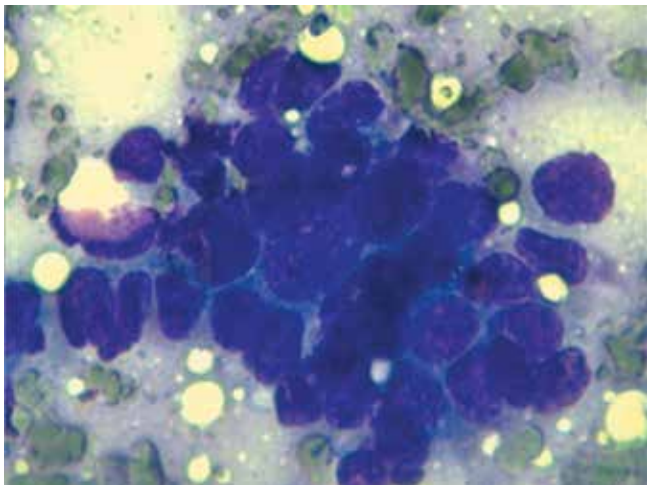


Рис. 14. Цитологическая картина рака молочной железы неспецифического типа с умеренной дифференцировкой, $\times 400$

Fig. 14. Cytologic picture of non-specific moderately differentiated breast cancer, $\times 400$

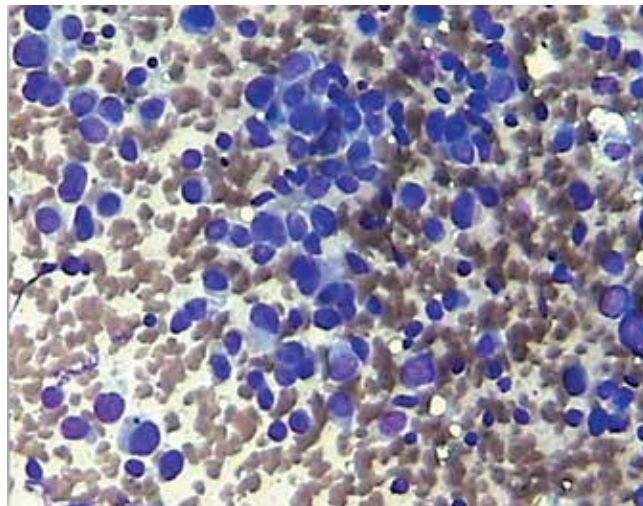


Рис. 15. Цитологическая картина метастаза рака молочной железы в аксиллярный лимфатический узел, $\times 400$

Fig. 15. Cytologic picture of axillary lymph node metastasis from breast cancer, $\times 400$

клинические симптомы (при производстве тройного теста), клинически и маммографически доброкачественных опухолей, а также для диагностики очевидных карцином, в то время как соге-биопсию лучше исполь-

зовать для оценки микрокальцификатов, при вероятностном ответе на тонкоигольном материале (категории С3 и С4), а также при злокачественных опухолях (категория С5).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Martin H.E., Ellis E.B. Biopsy of needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930;92(2):169–81. PMID: 17866350.
- Tabbara S.O., Frost A.R., Stoler M.H. et al. Changing trends in breast fine needle aspiration: results of the Papanicolaou Society of Cytopathology Survey. *Diagn Cytopatol* 2000;22(2):126–30. PMID: 10649527.
- Brancato B., Crocetti E., Bianchi S. et al. Accuracy of needle biopsy of breast lesions visible on ultrasound: audit of fine needle versus core needle biopsy in 3233 consecutive samplings with ascertained outcomes. *Breast* 2012;21(4):449–54. PMID: 22088803. DOI: 10.1016/j.breast.2011.10.008.
- Hukkinen K., Kivisaari L., Heikkilä P.S. et al. Unsuccessful preoperative biopsies, fine needle aspiration cytology or core needle biopsy, lead to increased costs in the diagnostic workup in breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47(6):1037–45. PMID: 18607862. DOI: 10.1080/02841860802001442.
- Moschetta M., Telegrafo M., Carluccio D.A. et al. Comparison between fine needle aspiration cytology (FNAC) and core-needle biopsy (CNB) in the diagnosis of breast lesions. *G Chir* 2014;35(7–8):171–6. PMID: 25174291.
- Yun G. Breast cancer: pathology, cytology, and core needle biopsy methods for diagnosis. In: *Breast and gynecological cancers: an integrated approach for screening and early diagnosis in developing countries*. Ed.: M.K. Shetty. Springer, 2013. Pp. 19–37.
- Pagni P., Spunticchia F., Barberi S. et al. Use of core needle biopsy rather than fine-needle aspiration cytology in the diagnostic approach of breast cancer. *Case Rep Oncol* 2014;7(2):452–8. PMID: 25120471. DOI: 10.1159/000365141.
- Willems S.M., van Deurzen C.H., van Diest P.J. Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core-needle biopsy? A review. *J Clin Pathol* 2012;65(4):287–92. PMID: 22039282. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200410.
- Ellis I.O., Humphreys S., Michell M. et al. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004;57(9):897–902. PMID: 15333647. DOI: 10.1136/jcp.2003.010983.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.В. Савостикова/M.V. Savostikova: <http://orcid.org/0000-0002-4643-044X>
 А.Г. Кудайбергенова/A.G. Kudaybergenova: <http://orcid.org/0000-0001-7797-088X>
 Е.Ю. Фурминская/E.Yu. Furminskaya: <http://orcid.org/0000-0003-3705-6094>
 Е.С. Федосеева/E.S. Fedoseeva: <http://orcid.org/0000-0003-0812-5601>
 Л.Я. Фомина/L.Ya. Fomina: <http://orcid.org/0000-0002-0807-8756>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 15.06.2018. **Принята к публикации:** 16.07.2018.
Article received: 15.06.2018. **Accepted for publication:** 16.07.2018.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СТАДИРОВАНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА С УЧЕТОМ КЛАССИФИКАЦИИ TNM-8 UICC

А.В. Зотов¹, Н.А. Горбань²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105229 Москва, Госпитальная площадь, 3;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, Москва 121359, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Александр Владимирович Зотов alekzotov@yandex.ru

Восьмое издание международной клинической классификации злокачественных опухолей TNM разработано Международным противораковым союзом (*Union internationale contre le cancer, UICC*) совместно с Объединенным американским комитетом по раку (*American joint committee on cancer, AJCC*). При разработке 8-го издания TNM были использованы самые последние наработки доказательной медицины, материалы междисциплинарных ресурсов, включая консенсусные рекомендации и расширенный анализ данных. Хотя цель AJCC и UICC состоит в том, чтобы иметь идентичные системы постановки TNM, существуют различия между этими 2 классификациями, прежде всего касающиеся персонализированного подхода. Многие из обновлений в руководстве, изданном AJCC, включены в 8-е издание TNM UICC, которое вступило в силу с 1 января 2018 г. Среди новых аспектов в руководстве в отдельный раздел были выделены нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. При этом критерии стадирования высокодифференцированных и низкодифференцированных новообразований различны. Это касается оценки как первичной опухоли, так и метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также отдаленных метастазов.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, нейроэндокринная карцинома, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, морфология, степень злокачественности, стадия, TNM

Для цитирования: Зотов А.В., Горбань Н.А. Основные принципы стадирования нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта с учетом классификации TNM-8 UICC. *Онкопатология* 2018;1(2):60–75.

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-2-60-75

TNM staging of gastrointestinal neuroendocrine tumors: main principles used in the UICC TNM classification (8th edition)

A.V. Zotov¹, N.A. Gorban²

¹N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defence of Russia; 3 Gospital'naya Square, Moscow 105229, Russia;

²Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

The 8th edition of the TNM Classification of Malignant Tumors has been recently developed by the Union for International Cancer Control (French: *Union internationale contre le cancer, UICC*) together with American joint committee on cancer (AJCC). The authors used the latest advances in evidence-based medicine and cross-disciplinary resources including consensus recommendations and comprehensive data analysis. Although AJCC and UICC aim to have identical TNM classification systems, there are still some differences between these two classifications, primarily related to the personalized approach. Many amendments in the AJCC staging system were included into the 8th edition of the UICC TNM Classification, which became effective on January 1, 2018. In this document, neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract were allocated to a separate group. However, the staging criteria (including those for primary tumors, regional lymph node metastasis and distant metastasis) for well-differentiated and poorly-differentiated tumors differ.

Key words: neuroendocrine tumor, neuroendocrine carcinoma, gastrointestinal tract, pancreas, morphology, degree of malignancy, stage, TNM

For citation: Zotov A.V., Gorban' N.A. TNM staging of gastrointestinal neuroendocrine tumors: main principles used in the UICC TNM classification (8th edition). *Oncopathology* 2018;1(2):60–75.

В 1958 г. Международный противораковый союз (Union internationale contre le cancer, UICC) опубликовал первую классификацию TNM злокачественных опухолей. Классификация UICC TNM с момента опубликования 1-й версии до сих пор не потеряла актуальность и является международным признанным стандартом для стадирования злокачественных опухолей [1]. Классификация представляет собой анатомическую систему, которая регистрирует степень распространения первичной опухоли, а также отсутствие или наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и других органах [1].

Классификация используется врачами и другими специалистами онкологического профиля для прогнозирования течения заболевания, планирования и оценки результатов лечения. Также использование единой классификации содействует обмену информацией между лечебными центрами по всему миру, формируя единый подход к оценке опухолевого процесса при обработке большого массива данных, способствует лучшему пониманию течения и прогноза онкологических заболеваний для достижения прогресса в борьбе с ними.

Для опухоли каждой локализации определены соответствующие правила, по которым она может быть стадирована: учитываются анатомические области и отделы, количество и локализация лимфатических узлов, считающихся регионарными, если необходимо, гистологическая градация, а также прогностические факторы, влияющие на прогноз заболевания.

Каждый индивидуальный аспект TNM называется категорией. Т-категория характеризует распространение первичной опухоли, N-категория – статус регионарных лимфатических узлов, M-категория – отдаленное метастатическое распространение.

Международная классификация опухолей по системе TNM давно вошла в жизнь современного онколога и находится в непрерывном развитии. В 2017 г. UICC опубликовал 8-й пересмотр классификации [1].

Восьмое издание международной клинической классификации злокачественных опухолей TNM разработано UICC совместно с Объединенным американским комитетом по раку (American joint committee on cancer, AJCC). При разработке 8-го издания TNM были использованы самые последние наработки доказательной медицины, материалы междисциплинарных ресурсов, включая консенсусные рекомендации и расширенный анализ данных. Хотя цель AJCC и UICC состоит в том, чтобы иметь идентичные системы постановки TNM, существуют различия между этими 2 классификациями, прежде всего касающиеся персонализированного подхода. Многие из обновлений в руководстве, изданном AJCC [2], включены в 8-е издание TNM UICC, которое вступило в силу с 1 января 2018 г. Среди новых аспектов в руководстве в отдельный раздел были выделены нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. При этом

критерии стадирования высокодифференцированных и низкодифференцированных новообразований различны. Это касается оценки как первичной опухоли, так и метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также отдаленных метастазов.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА КЛАССИФИКАЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

При классификации нейроэндокринных опухолей принципиальным моментом является разделение их на основании гистологической градации на 2 категории: высокодифференцированные и низкодифференцированные, с разным подходом к их стадированию. В последнем пересмотре классификации [1] введена отдельная система, которую применяют для высокодифференцированных нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта, включая поджелудочную железу. Нейроэндокринные карциномы высокой гистологической градации (низкодифференцированные) должны классифицироваться в соответствии с критериями для карцином соответствующей локализации. Это определяет необходимость обязательной гистологической и иммуногистохимической верификации каждой рассматриваемой опухоли.

В настоящее время определение гистологической градации следует проводить по критериям Всемирной организации здравоохранения 2010 г., по которым к высокодифференцированным нейроэндокринным новообразованиям относят опухоли градаций G₁ и G₂ (табл. 1), к низкодифференцированным – карциномы градации G₃, т. е. мелкоклеточный и крупноклеточный рак.

Приступая к рассмотрению органов желудочно-кишечного тракта, необходимо отметить, что данная классификация не распространяется на нейроэндокринные опухоли, расположенные в пищеводе и пищеводно-желудочном соединении. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2010 г. [3], допускается стадирование нейроэндокринных карцином по критериям аденокарциномы. Нейроэндокринные опухоли легкого следует классифицировать согласно критериям карциномы легкого, карцинома из клеток Меркеля имеет отдельную классификацию.

Для большинства локализаций при оценке N-стадии при высокодифференцированных опухолях имеет значение сам факт наличия метастаза, а при низкодифференцированных – количество пораженных лимфатических узлов. Для оценки отдаленных метастазов высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей почти всех локализаций важно наличие поражения печени.

СТАДИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА (ICD-O-3 C16)

Классификация применяется для стадирования опухолей желудка, а также аденокарцином и нейроэндокринных карцином пищеводно-желудочного пере-

Таблица 1. Гистологическая градация

Table 1. Histological grading

Дифференцировка Differentiation	Градация Grade	Число митозов, n (на 10 HPF*) Number of mitoses, n (per 10 HPF*)	Индекс Ki-67, %** Ki-67 index, %**
Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET)	G ₁	<2	<2
	G ₂	2–20	3–20
Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (NEC)	G ₃	>20	>20

*10 HPF (high power fields) = 2 мм²; как минимум 40 полей (при увеличении 40). Рассчитывается в полях с наибольшей митотической активностью, в «горячих точках» (hot spots). **На 500–2000 опухолевых клеток на участках с максимальным количеством окрашенных ядер, в «горячих точках» (hot spots).

*10 HPF (high power fields) = 2 mm²; at least 40 fields (at ×40 magnification). Assessed in fields with the highest mitotic activity (hot spots). **Per 500–2000 tumor cells in areas with the maximum number of positively stained nuclei, in hot spots.

Таблица 2. Стадирование первичной опухоли желудка (T)

Table 2. T-staging of primary gastric tumors

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли Tx – primary tumor cannot be assessed			
T0 – первичная опухоль не определяется T0 – no evidence of primary tumor			
T1	Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, подслизистую основу и имеет размер ≤1 см в наибольшем измерении Tumor invades lamina propria and submucosa and is ≤1 cm in greatest dimension	T1	Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистую основу Tumor invades lamina propria, muscularis mucosa and submucosa
		T1a	Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки Tumor invades lamina propria and muscularis mucosa
		T1b	Опухоль прорастает в подслизистую основу Tumor invades submucosa
T2	Опухоль прорастает в мышечную оболочку или >1 см в наибольшем измерении Tumor invades muscularis propria or is >1 cm in greatest dimension	T2	Опухоль прорастает в мышечную оболочку Tumor invades muscularis propria
T3	Опухоль прорастает в субсерозную основу Tumor invades subserosa	T3	Опухоль прорастает в субсерозную основу Tumor invades subserosa
T4	Прорастание серозной оболочки или распространение на соседние структуры Tumor invades serosa or adjacent structures	T4	Прорастание серозной оболочки или распространение на соседние структуры Tumor invades serosa or adjacent structures
		T4a	Прорастание серозной оболочки Tumor invades serosa
		T4b	Распространение на соседние структуры Tumor invades adjacent structures

хода (табл. 2). Следует учитывать, что опухоль, центр которой находится не ниже 2 см от пищеводно-желудочного перехода, а также распространяется на пищевод, классифицируют и стадируют по схеме, принятой для опухолей пищевода.

Выделяют следующие анатомические области и части желудка:

- кардиальный отдел (желудочно-пищеводное соединение) (C16.0);
- дно желудка (C16.1);

Таблица 3. N – регионарные лимфатические узлы

Table 3. N – regional lymph nodes

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов Nx – regional lymph nodes cannot be assessed			
N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов N0 – no regional lymph node metastasis			
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах Regional lymph node metastasis	N1	Метастазы в 1–2 регионарных лимфатических узлах Metastases in 1–2 regional lymph nodes
		N2	Метастазы в 3–6 регионарных лимфатических узлах Metastases in 3–6 regional lymph nodes
		N3	Метастазы в 7 или более регионарных лимфатических узлах Metastases in ≥7 regional lymph nodes
		N3a	Метастазы в 7–15 регионарных лимфатических узлах Metastases in 7–15 regional lymph nodes
		N3b	Метастазы в 16 или более регионарных лимфатических узлах Metastases in ≥16 regional lymph nodes

Таблица 4. M – отдаленные метастазы

Table 4. M – distant metastasis

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов Mx – distant metastasis cannot be assessed			
M0 – нет признаков отдаленных метастазов M0 – no distant metastasis			
M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis	M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis
M1a	Метастаз(ы) только в печени Hepatic metastasis only		
M1b	Метастаз(ы) только вне печени Extrahepatic metastasis only		
M1c	Печеночные и внепеченочные метастазы Hepatic and extrahepatic metastases		

– тело желудка (C16.2);
– антральный (C16.3) и пилорический (C16.4) отделы.

Интрамуральное распространение опухоли на пищевод или двенадцатиперстную кишку классифицируют по наибольшей глубине инвазии в любой из этих органов, включая желудок.

Опухоль, которая распространяется на желудочно-ободочную или желудочно-печеночную связки, в большой или малый сальники, но без прорастания висцеральной брюшины, классифицируют как T3.

Соседними структурами желудка являются: селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечники, почки, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

Для правильной оценки категорий N и M (табл. 3, 4) необходимо четко понимать, какие лимфатические узлы считаются регионарными.

Для желудочно-пищеводного соединения регионарными лимфатическими узлами являются околокардиальные; расположенные вдоль левой желудочной, чревной артерий; диафрагмальные; нижние

Таблица 5. Группировка по стадиям

Table 5. TNM staging

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)				Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)			
Stage I	T1	N0	M0	Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage II	T2, T3	N0	M0	Stage IIA	T1, T2	N2, N2, N3	M0
Stage III	T4	N0	M0	Stage IIB	T3, T4a	N0	M0
	Any T	N1	M0	Stage III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1	Stage IVB	Any T	Any N	M1

медиастинальные; околопищеводные. Для желудка регионарными лимфатическими узлами являются перигастральные и лимфатические узлы, расположенные вдоль малой и большой кривизны, левой желудочной, общей печеночной, гепатодуоденальной, селезеночной и чревной артерий.

Гистологическое исследование регионарной лимфаденэктомии включает 16 или более лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество лимфатических узлов, категория классифицируется как pN0.

Поражение внутрибрюшных лимфатических узлов других групп, таких как ретропанкреатические, брыжеечные и парааортальные, классифицируется как отдаленные метастазы. Кроме того, понятие «отдаленные метастазы» включает диссеминацию по брюшине, цитологическое выявление клеток опухоли в перитонеальной жидкости, наличие опухоли в сальнике, при исключении непосредственного прорастания.

На основании категорий T, N и M опухоли группируют по стадиям (табл. 5).

СТАДИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ

Тонкую кишку делят на следующие анатомические области и части:

- двенадцатиперстная кишка (C17.0) и область ампулы (C24.1) (только для NET G₁, NET G₂);
- тощая кишка (C17.1);
- подвздошная кишка (C17.2) (исключая илеоцекальный клапан (C18.0)).

Принципы стадирования опухолей разных отделов тонкой кишки различаются (табл. 6, 7). Критерии стадирования опухолей двенадцатиперстной кишки и ампулярной области одинаковы и отличаются от критериев для тощей и подвздошной кишок. Так, прорастание высокодифференцированной опухоли

двенадцатиперстной кишки или ампулярной области в поджелудочную железу или парапанкреатическую клетчатку в силу их топографических взаимоотношений относится к категории T3. Однако для низкодифференцированного нейроэндокринного рака любого отдела тонкой кишки и низкодифференцированного нейроэндокринного рака двенадцатиперстной кишки и ампулярной области распространение в поджелудочную железу или парапанкреатическую клетчатку означает категорию T4.

Критерии для категории N различаются как для разных отделов тонкой кишки, так и для опухолей разной степени дифференцировки (табл. 8). Кроме того, к регионарным лимфатическим узлам относят разные группы.

Регионарными лимфатическими узлами для двенадцатиперстной кишки являются:

- панкреатодуоденальные;
- пилорические;
- печеночные: лимфатические узлы общего желчного протока, желчного пузыря, ворот печени;
- верхние брыжеечные.

Регионарными лимфатическими узлами для тощей и подвздошной кишок являются:

- верхние брыжеечные;
- для терминального отдела – подвздошно-ободочные, включая задние лимфатические узлы около слепой кишки.

Гистологическое исследование регионарной лимфаденэктомии включает 6 или более лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество лимфатических узлов, категория классифицируется как pN0.

Категория M одинакова для опухолей любого отдела тонкой кишки, но зависит от степени дифференцировки опухоли (табл. 9).

Таблица 6. Стадирование первичной опухоли двенадцатиперстной кишки и ампулярной области (T)

Table 6. T-staging of primary duodenal/ampullary tumors

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃)* Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)*	
Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли Tx – primary tumor cannot be assessed			
T0 – первичная опухоль не определяется T0 – no evidence of primary tumor			
T1	Двенадцатиперстная кишка: опухоль проникает в слизистую оболочку или подслизистую на 1 см или менее в наибольшем измерении. Ампулярная область: опухоль ≤1 см в наибольшем измерении и ограничена сфинктером Одди Duodenal: tumor invades mucosa or submucosa and is ≤1 cm in greatest dimension. Ampullary: tumor ≤1 cm in greatest dimension and confined within the sphincter of Oddi	T1	Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистую основу Tumor invades lamina propria, muscularis mucosa and submucosa
		T1a	Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки Tumor invades lamina propria and muscularis mucosa
		T1b	Опухоль прорастает в подслизистую основу Tumor invades submucosa
T2	Двенадцатиперстная кишка: опухоль проникает в мышечную оболочку или составляет >1 см в наибольшем измерении. Ампулярная область: опухоль проникает через сфинктер в дуоденальную подслизистую либо мышечную ткань или составляет >1 см в наибольшем измерении Duodenal: tumor invades muscularis propria or is >1 cm in greatest dimension. Ampullary: tumor invades through sphincter into duodenal submucosa or muscularis propria, or is >1 cm in greatest dimension	T2	Опухоль прорастает в мышечную оболочку Tumor invades muscularis propria
T3	Опухоль распространяется на поджелудочную железу или перипанкреатическую жировую ткань Tumor invades the pancreas or peripancreatic adipose tissue	T3	Опухоль прорастает в субсерозную основу или ткань неперитонизированных участков околмышечных тканей (забрюшинного пространства) без прорастания серозной оболочки Tumor invades subserosa or non-peritonealized perimuscular tissue (retroperitoneum) without perforation of the serosa
T4	Опухоль прорастает висцеральную брюшину (серозу) или распространяется на другие органы Tumor perforates visceral peritoneum (serosa) or invades other organs	T4	Опухоль насквозь прорастает висцеральную брюшину или непосредственно прорастает в другие органы/структуры (другие петли тонкой кишки, брыжейку, клетчатку забрюшинного пространства, брюшной стенки через брюшину, поджелудочную железу) Tumor perforates visceral peritoneum or directly invades other organs/structures (including other loops of small intestine, mesentery, retroperitoneal tissue, abdominal wall through the peritoneum, and pancreas)

*Область ампулы не включена.

*Ampulla of Vater is excluded.

Группировка по стадиям зависит как от степени дифференцировки, так и от локализации опухоли (табл. 10).

При стадировании опухолей червеобразного отростка и толстой кишки используют одинаковые критерии и понятия для определения N-категории. Так, гистологическое исследование регионарной лимфаденэктомии включает 12 или более лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество лимфатических узлов, категория классифицируется как pN0.

Кроме того, при стадировании учитываются опухолевые депозиты [1, 2, 4]. Опухолевые депозиты (сателлиты) представляют собой дискретные макроскопические или микроскопические узелки рака в области лимфодренажа первичной опухоли в жировой ткани вокруг ободочной/прямой кишки, расположенные отдельно от первичного узла без гистологического выявления остаточного лимфатического узла, сосудов или нервных структур. Если стенка сосуда идентифицируется (при окрашивании гематоксилином–эозином и др.), ее следует классифицировать как венозную инвазию (V1/2) или лимфатическую

Таблица 7. Стадирование первичной опухоли тощей и подвздошной кишок (T)

Table 7. T-staging of primary jejunal/ileal tumors

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли Tx – primary tumor cannot be assessed			
T0 – первичная опухоль не определяется T0 – no evidence of primary tumor			
T1	Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, подслизистую основу на 1 см или менее в наибольшем измерении Tumor invades lamina propria or submucosa of 1 cm or less in greatest dimension	T1	Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистую основу Tumor invades lamina propria, muscularis mucosa and submucosa
		T1a	Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки Tumor invades lamina propria and muscularis mucosa
		T1b	Опухоль прорастает в подслизистую основу Tumor invades submucosa
T2	Опухоль прорастает в мышечную оболочку на 1 см или более в наибольшем измерении Tumor invades muscularis propria of >1 cm or more in greatest dimension	T2	Опухоль прорастает в мышечную оболочку Tumor invades muscularis propria
T3	Опухоль прорастает в субсерозную основу без прорастания серозы Tumor invades subserosa without penetration of overlying serosa	T3	Опухоль прорастает в субсерозную основу или ткань неперитонизированных участков брыжейки без прорастания серозы Tumor invades subserosa or non-peritonealized mesenteric tissue without perforation of the serosa
T4	Прорастание серозной оболочки или распространение на соседние структуры Tumor invades serosa or adjacent structures	T4	Опухоль прорастает висцеральную брюшину или непосредственно прорастает в другие органы/структуры (другие петли тонкой кишки, брыжейку, клетчатку забрюшинного пространства, брюшной стенки через брюшину) Tumor perforates visceral peritoneum or directly invades other organs/structures (including other loops of small intestine, mesentery, retroperitoneal tissue and abdominal wall through the peritoneum)

инвазию (L1). Аналогичным образом, если идентифицируются структуры нервного волокна, поражение следует классифицировать как перинеуральную инвазию (pN1). Наличие опухолевых депозитов не изменяет основную категорию опухоли T, но изменяет категорию N0 на pN1c, если при патогистологическом исследовании метастазы в регионарных лимфатических узлах не выявлены.

СТАДИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА (ICD-O-3 C18.1)

Для стадирования опухолей червеобразного отростка большое значение имеет гистологический тип опухоли (табл. 11, 14). Нейроэндокринные карциномы, смешанные аденонейроэндокринные карциномы и бокаловидноклеточный карциноид должны классифицироваться в соответствии с критериями классификации карцином. Немаловажно разделение на муцинозные

и немучинозные аденокарциномы, так как в классификации особое значение придается наличию бесклеточного муцина на серозной оболочке.

Опухоль, которая макроскопически связана с другими органами/структурами, классифицируется как T4. Однако если в области адгезии микроскопически нет опухоли, она должна быть реклассифицирована как pT1–3, в зависимости от ее распространенности.

Прямое прорастание при T4 включает прорастание в другие сегменты кишечника через серозу, например прорастание в подвздошную кишку.

Для опухолей червеобразного отростка регионарными являются подвздошно-толстокишечные лимфатические узлы. Стадирование по категории N зависит от степени дифференцировки опухоли (табл. 12).

К отдаленным метастазам нейроэндокринных карцином относят интраперитонеальный ацеллюлярный муцин (табл. 13, 14).

Таблица 8. N – регионарные лимфатические узлы

Table 8. N – regional lymph nodes

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Двенадцатиперстная кишка и ампулярная область Duodenum and ampulla of Vater	Тошная кишка и подвздошная кишка Jejunum and ileum		
Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов Nx – regional lymph nodes cannot be assessed			
N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов N0 – no regional lymph node metastasis			
N1 Метастазы в регионарных лимфатических узлах Regional lymph node metastasis	N1	Менее 12 метастазов в лимфатических узлах без опухоли(ей) в брыжейке >2 см в максимальном измерении Less than 12 regional lymph node metastasis without mesenteric mass(es) >2 cm in size	N1 Метастазы в 1–2 регионарных лимфатических узлах Metastases in 1–2 regional lymph nodes
	N2	Двенадцать или более пораженных регионарных узлов и/или наличие опухоли(ей) в брыжейке >2 см в максимальном измерении Twelve or more regional lymph nodes and/or mesenteric mass(es) >2 cm in greatest dimension	N2 Метастазы в 3 или более регионарных лимфатических узлах Metastases in ≥3 regional lymph nodes

Таблица 9. M – отдаленные метастазы

Table 9. M – distant metastasis

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов Mx – distant metastasis cannot be assessed			
M0 – нет признаков отдаленных метастазов M0 – no distant metastasis			
M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis	M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis
M1a	Метастаз(ы) только в печени Hepatic metastasis only		
M1b	Метастаз(ы) только вне печени Extrahepatic metastasis only		
M1c	Печеночные и внепеченочные метастазы Hepatic and extrahepatic metastases		

СТАДИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ICD-O-3 C18–20)

Толстую кишку делят на следующие отделы:

- ободочная кишка (C18);
- слепая кишка (C18.0);
- восходящий отдел (C18.2);
- печеночный изгиб (C18.3);

- поперечная ободочная кишка (C18.4);
- селезеночный изгиб (C18.5);
- нисходящий отдел (C18.6);
- сигмовидная кишка (C18.7);
- ректосигмоидный отдел (C19).

Критерии стадирования первичной опухоли одинаковы для всех отделов толстой кишки (табл. 15),

Таблица 10. Группировка по стадиям

Table 10. TNM staging

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)								Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)			
Двенадцатиперстная кишка и ампулярная область Duodenum and ampulla of Vater				Тощая кишка и подвздошная кишка Jejunum and ileum							
Stage I	T1	N0	M0	Stage I	T1	N0	M0	Stage 0	Tis	N0	M0
								Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage II	T2, T3	N0	M0	Stage II	T2, T3	N0	M0	Stage IIA	T3	N0	M0
Stage III	T4	Any N	M0	Stage III	T4	Any N	M0	Stage IIB	–	N0	M0
	Any T	N1	M0		Any T	N1, N2	M0	Stage IIIA	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1	Stage IV	Any T	Any N	M1	Stage IV	Any T	Any N	M1

Таблица 11. Стадирование первичной опухоли червеобразного отростка (T)

Table 11. T-staging of primary appendix tumors

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃ , бокаловидноклеточный карциноид) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃ , goblet cell carcinoid)	
Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли Tx – primary tumor cannot be assessed			
T0 – первичная опухоль не определяется T0 – no evidence of primary tumor			
T1	Опухоль ≤2 см в наибольшем измерении Tumor ≤2 cm in greatest dimension	T1	Опухоль прорастает в подслизистую основу Tumor invades submucosa
T2	Опухоль >2 см, но <4 см в наибольшем измерении Tumor >2 cm but <4 in greatest dimension	T2	Опухоль прорастает в мышечную оболочку Tumor invades muscularis propria
T3	Опухоль >4 см или прорастает в субсерозную основу, или прорастает брыжеечку червеобразного отростка Tumor >4 cm or with subserosal invasion or involvement of the mesoappendix	T3	Опухоль прорастает в субсерозную основу или брыжеечку червеобразного отростка Tumor invades subserosal connective tissue or mesoappendix
T4	Опухоль прорастает брюшину или прорастает в другие смежные органы/структуры, отличные от прямого распространения по субсерозному слою (брюшную стенку и скелетные мышцы) Tumor perforates peritoneum or invades other adjacent organs/structures, other than direct mural extension to adjacent subserosa, e. g., abdominal wall and skeletal muscle	T4	Опухоль прорастает висцеральную брюшину (включая муцинозную перитонеальную опухоль или бесклеточный муцин на серозной оболочке аппендикса или брыжеечки) и/или непосредственно прорастает в другие органы/структуры Tumor perforates visceral peritoneum, including mucinous peritoneal tumor or acellular mucin on the serosa of the appendix or mesoappendix and/or directly invades other organs/structures
		T4a	Опухоль прорастает висцеральную брюшину, в том числе муцинозную перитонеальную опухоль или бесклеточный муцин на серозной оболочке аппендикса или брыжеечки Tumor perforates visceral peritoneum, including mucinous peritoneal tumor or acellular mucin on the serosa of the appendix or mesoappendix
		T4b	Распространение на соседние структуры Tumor invades adjacent structures

Таблица 12. N – регионарные лимфатические узлы

Table 12. N – regional lymph nodes

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃ , бокаловидноклеточный карциноид) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃ , goblet cell carcinoid)	
Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов Nx – regional lymph nodes cannot be assessed			
N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов N0 – no regional lymph node metastasis			
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах Regional lymph node metastasis	N1	Метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах Metastases in 1–3 regional lymph nodes
		N1a	Метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле Metastases in 1 regional lymph node
		N1b	Метастазы в 2–3 регионарных лимфатических узлах Metastases in 2–3 regional lymph nodes
		N1c	Опухолевые депозиты, т. е. сателлиты, в субсерозной основе или в непокрытых брюшиной тканях вокруг ободочной/прямой кишки без метастазов в регионарных лимфатических узлах Tumor deposits, i. e. satellites in the subserosa, or in non-peritonealized pericolic or perirectal soft tissue without regional lymph node metastasis
		N2	Метастазы в 4 или более регионарных лимфатических узлах Metastases in ≥4 regional lymph nodes

Таблица 13. M – отдаленные метастазы

Table 13. M – distant metastasis

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃ , бокаловидноклеточный карциноид) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃ , goblet cell carcinoid)	
Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов Mx – distant metastasis cannot be assessed			
M0 – нет признаков отдаленных метастазов M0 – no distant metastasis			
M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis	M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis
M1a	Метастаз(ы) только в печени Hepatic metastasis only	M1a	Интраперитонеальный ацеллюлярный муцин Intraperitoneal acellular mucin
M1b	Метастаз(ы) только вне печени Extrahepatic metastasis only	M1b	Метастаз(ы) только интраперитонеальные (включая клетки опухоли) Intraperitoneal metastasis only, including tumor cells
M1c	Печеночные и внепеченочные метастазы Hepatic and extrahepatic metastases	M1c	Внеперитонеальные метастазы Extraperitoneal metastasis

к регионарным лимфатическим узлам для каждого отдела относятся разные группы (табл. 16).

К категории T4a относится опухоль, которая прорастает висцеральную брюшину, вовлекая поверхность.

Опухоли категории T4b прорастают в другие органы или сегменты толстой кишки сквозь серозную оболочку,

что подтверждается при микроскопическом исследовании (прямое прорастание забрюшинных и предбрюшинных опухолей в другие органы или структуры путем прорастания за пределы мышечного слоя).

Опухоль, которая макроскопически связана с другими органами или структурами, классифицируют

Таблица 14. Группировка по стадиям

Table 14. TNM staging

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)				Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)			
Stage I	T1	N0	M0	Stage 0	Tis	N0	M0
					Tis (LAMN)	N0	M0
				Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage II	T2, T3	N0	M0	Stage IIA	T3	N0	M0
	T4	N0	M0	Stage IIB	T4a	N0	M0
				Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T	N1	M0	Stage IIIA	T1, T2	N1	M0
				Stage IIIB	T3, T4	N1	M0
				Stage IIIC	Any T	N2	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1	Stage IVA	Any T	N0	M1a
					Any T	N0	M1b G ₁
				Stage IVB	Any T	Any N	M1b G ₂ , G ₃ , G _x
				Stage IVC	Any T	Any N	M1c Any G

Таблица 15. Стадирование первичной опухоли толстой кишки (T)

Table 15. T-staging of primary colon tumors

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли Tx – primary tumor cannot be assessed			
T0 – первичная опухоль не определяется T0 – no evidence of primary tumor			
T1	Опухоль прорастает в подслизистую основу, ≤2 см в наибольшем измерении Tumor invades submucosa and ≤2 cm in greatest dimension	T1	Опухоль прорастает в подслизистую основу Tumor invades submucosa
T1a	Опухоль размером <1 см Tumor <1 cm in size		
T1b	Опухоль размером 1–2 см Tumor 1–2 cm in size		
T2	Опухоль распространяется на мышечную оболочку или имеет размер >2 см Tumor invades muscularis propria or >2 in size	T2	Опухоль прорастает в мышечную оболочку Tumor invades muscularis propria
T3	Опухоль прорастает в субсерозную основу или непокрытые брюшиной ткани вокруг ободочной/прямой кишки Tumor invades subserosa, or non-peritonealized pericolic or perirectal tissues	T3	Опухоль прорастает в субсерозную основу или непокрытые брюшиной ткани вокруг ободочной/прямой кишки Tumor invades subserosa or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues
T4	Опухоль прорастает висцеральную брюшину или прорастает в другие органы Tumor invades visceral peritoneum or other organs	T4	Опухоль непосредственно прорастает в другие органы и структуры и/или висцеральную брюшину Tumor directly invades other organs/structures and/or perforates visceral peritoneum
		T4a	Опухоль прорастает висцеральную брюшину Tumor perforates visceral peritoneum
		T4b	Опухоль непосредственно прорастает в другие органы/структуры Tumor directly invades other organs/structures

Таблица 16. Регионарные лимфатические узлы для разных отделов толстой кишки

Table 16. Regional lymph nodes for each portion of the colon

Отдел толстой кишки Portion of the colon	Регионарные лимфатические узлы Regional lymph nodes
Слепая кишка Cecum	Подвздошно-ободочные, правые ободочные Ileocolic, right colic
Восходящая ободочная кишка Ascending colon	Подвздошно-ободочные, правые ободочные, средние ободочные Ileocolic, right colic, middle colic
Печеночный изгиб Hepatic flexure	Правые ободочные, средние ободочные Right colic, middle colic
Поперечная ободочная кишка Transverse colon	Правые ободочные, средние ободочные, левые ободочные, нижние брыжеечные Right colic, middle colic, left colic, inferior mesenteric
Селезеночный изгиб Splenic flexure	Средние ободочные, левые ободочные, нижние брыжеечные Middle colic, left colic, inferior mesenteric
Нисходящая ободочная кишка Descending colon	Левые ободочные, нижние брыжеечные Left colic, inferior mesenteric
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	Сигмовидные, левые ободочные, верхние прямокишечные (геморроидальные), нижние брыжеечные и ректосигмоидные Sigmoid, left colic, superior rectal (haemorrhoidal), inferior mesenteric and rectosigmoid
Прямая кишка Rectum	Верхние, средние и нижние прямокишечные (геморроидальные), нижние брыжеечные, внутренние подвздошные, мезоректальные (околопрямокишечные), латеральные крестцовые, прекрестцовые и крестцового мыса (Героты) Superior, middle, and inferior rectal (haemorrhoidal), inferior mesenteric, internal iliac, mesorectal (paraproctal), lateral sacral, presacral and sacral promontory (Gerota)

Таблица 17. N – регионарные лимфатические узлы

Table 17. N – regional lymph nodes

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов Nx – regional lymph nodes cannot be assessed			
N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов N0 – no regional lymph node metastasis			
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах Regional lymph node metastasis	N1	Метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах Metastases in 1–3 regional lymph nodes
		N1a	Метастазы в 1 регионарном лимфатическом узле Metastases in 1 regional lymph node
		N1b	Метастазы в 2–3 регионарных лимфатических узлах Metastases in 2–3 regional lymph nodes
		N1o	Опухолевые депозиты, т. е. сателлиты, в субсерозной основе или в непокрытых брюшиной тканях вокруг ободочной/прямой кишки без метастазов в регионарных лимфатических узлах Tumor deposits, i. e. satellites in the subserosa, or in non-peritonealized pericolic or perirectal soft tissue without regional lymph node metastasis
		N2	Метастазы в 4 или более регионарных лимфатических узлах Metastases in ≥4 regional lymph nodes
		N2a	Метастазы в 4–6 регионарных лимфатических узлах Metastases in 4–6 regional lymph nodes
		N2b	Метастазы в 7 или более регионарных лимфатических узлах Metastases in ≥7 regional lymph nodes

как T4. Однако если в области адгезии опухоль микроскопически не выявляется, она должна быть реклассифицирована.

Для каждой анатомической области и части определены регионарные лимфатические узлы (табл. 16), и стадирование по категории N (табл. 17) проводится

Таблица 18. М – отдаленные метастазы

Table 18. M – distant metastasis

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов Mx – distant metastasis cannot be assessed			
M0 – нет признаков отдаленных метастазов M0 – no distant metastasis			
M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis	M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis
M1a	Метастаз(ы) только в печени Hepatic metastasis only	M1a	Метастазы ограничиваются одним органом (печень, легкие, яичники, нерегионарные лимфатические узлы) без перитонеальных метастазов Metastasis confined to one organ (liver, lung, ovary, non-regional lymph nodes) without peritoneal metastases
M1b	Метастаз(ы) только вне печени Extrahepatic metastasis only	M1b	Метастазы в более чем 1 органе Metastasis in more than one organ
M1c	Печеночные и внепеченочные метастазы Hepatic and extrahepatic metastases	M1c	Метастазы в брюшине с поражением другого органа или без него Metastasis to the peritoneum with or without other organ involvement

Таблица 19. Группировка по стадиям

Table 19. TNM staging

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)				Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)			
Stage I	T1	N0	M0	Stage 0	Tis	N0	M0
				Stage I	T1, T2	N0	M0
				Stage II	T3, T4	N0	M0
Stage IIA	T2	N0	M0	Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0	Stage IIB	T4a	N0	M0
				Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T4	N0	M0	Stage III	Any T	N1, N2	M0
				Stage IIIA	T1, T2	N1	M0
Stage IIIB	Any T	N1	Mo	Stage IIIB	T1	N2a	M0
					T1, T2	N2b	M0
					T2, T3	N2a	M0
				Stage IIIC	T3, T4a	N1	M0
					T3, T4a	N2b	M0
					T4a	N2a	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1	T4b	N1, N2	M0	
				Stage IV	Any T	Any N	M1
				Stage IVA	Any T	Any N	M1a
				Stage IVB	Any T	Any N	M1b
				Stage IVC	Any T	Any N	M1c

Таблица 20. Стадирование первичной опухоли поджелудочной железы (T)

Table 20. T-staging of primary pancreatic tumors

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли Tx – primary tumor cannot be assessed			
T0 – первичная опухоль не определяется T0 – no evidence of primary tumor			
T1	Опухоль ограничена поджелудочной железой, ≤2 см в наибольшем измерении Tumor limited to pancreas, ≤2 cm in greatest dimension	T1	Опухоль ≤2 см в наибольшем измерении Tumor ≤2 cm in greatest dimension
		T1a	Опухоль ≤0,5 см в наибольшем измерении Tumor ≤0.5 cm in greatest dimension
		T1b	Опухоль >0,5 см, но ≤1 см в наибольшем измерении Tumor >0.5 cm but ≤1 cm in greatest dimension
		T1c	Опухоль >1 см, но ≤2 см в наибольшем измерении Tumor >1 cm but ≤2 cm in greatest dimension
T2	Опухоль ограничена поджелудочной железой, >2 см, но ≤4 см в наибольшем измерении Tumor limited to pancreas, >2 cm but ≤4 cm in greatest dimension	T2	Опухоль >2 см, но ≤4 см в наибольшем измерении Tumor >2 cm but ≤4 cm in greatest dimension
T3	Опухоль ограничена поджелудочной железой, >4 см в наибольшем измерении или прорастает в двенадцатиперстную кишку или желчный проток Tumor limited to pancreas, >4 cm in greatest dimension or tumor invading duodenum or bile duct	T3	Опухоль >4 см в наибольшем измерении Tumor >4 cm in greatest dimension
T4	Опухоль прорастает сквозь висцеральную брюшину (серозу) или прорастает в другие органы или смежные структуры Tumor perforates visceral peritoneum (serosa) or invades other organs or adjacent structures	T4	Опухоль прорастает чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию Tumor involves coeliac axis, superior mesenteric artery and/or common hepatic artery

с учетом локализации опухоли и степени ее дифференцировки.

Оценка категории M и группировка по стадиям зависят от степени дифференцировки опухоли (табл. 18, 19).

СТАДИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ICD-O-3 C25

Анатомические области поджелудочной железы:
– головка поджелудочной железы (C25.0). Опухоли головки поджелудочной железы возникают справа от левой границы верхней брыжеечной вены. Крючковидный отросток является частью головки;

– тело поджелудочной железы (C25.1). Опухоли тела поджелудочной железы возникают между левой границей верхней брыжеечной вены и левой границей аорты;

– хвост поджелудочной железы (C25.2). Опухоли хвоста поджелудочной железы возникают между левой границей аорты и воротами селезенки;

– проток поджелудочной железы (C25.2).

Опухоли поджелудочной железы стадируют в зависимости от степени дифференцировки, локализация опухоли значения не имеет (табл. 20) [5].

Высокодифференцированные опухоли поджелудочной железы при прорастании в прилежащую перипанкреатическую жировую клетчатку и исключении прорастания в соседние органы относят к категории T3.

Определение категорий N и M выполняется с учетом степени дифференцировки и локализации опухоли, что важно для определения регионарных лимфатических узлов (табл. 21, 22).

Регионарные лимфатические узлы:

- для опухолей головки поджелудочной железы:
 - лимфатические узлы, расположенные вдоль общего желчного протока;
 - лимфатические узлы общей печеночной артерии;
 - лимфатические узлы воротной вены;
 - пилорические;
 - верхние брыжеечные;
 - чревные;
 - задние и передние поджелудочно-двенадцатиперстные и расположенные вдоль верхней брыжеечной артерии;
- для опухолей тела и хвоста поджелудочной железы:
 - лимфатические узлы, расположенные вдоль общей печеночной артерии;

Таблица 21. N – регионарные лимфатические узлы

Table 21. N – regional lymph nodes

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов Nx – regional lymph nodes cannot be assessed			
N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов N0 – no regional lymph node metastasis			
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах Regional lymph node metastasis	N1	Метастазы в 1–3 регионарных лимфатических узлах Metastases in 1–3 regional lymph nodes
		N2	Метастазы в 4 или более регионарных лимфатических узлах Metastases in ≥4 regional lymph nodes

Таблица 22. M – отдаленные метастазы

Table 22. M – distant metastasis

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)		Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)	
Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов Mx – distant metastasis cannot be assessed			
M0 – нет признаков отдаленных метастазов M0 – no distant metastasis			
M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis	M1	Имеются отдаленные метастазы Distant metastasis
M1a	Метастаз (ы) только в печени Hepatic metastasis only		
M1b	Метастаз (ы) только вне печени Extrahepatic metastasis only		
M1c	Печеночные и внепеченочные метастазы Hepatic and extrahepatic metastases		

Таблица 23. Группировка по стадиям

Table 23. TNM staging

Высокодифференцированные нейроэндокринные новообразования (NET G ₁ , NET G ₂) Well-differentiated neuroendocrine tumors (NET G ₁ , NET G ₂)				Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (мелкоклеточный/крупноклеточный рак, NEC G ₃) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small-cell/large-cell carcinomas, NEC G ₃)			
Stage I	T1	N0	M0	Stage 0	Tis	N0	M0
				Stage IA	T1	N0	M0
				Stage IB	T2	N0	M0
Stage II	T2, T3	N0	M0	Stage IIA	T3	N0	M0
				Stage IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stage III	T4	N0	M0	Stage III	T1, T2, T3	N2	M0
	Any T	N1	M0		T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1	Stage IV	Any T	Any N	M1

- чревные;
- лимфатические узлы селезеночной артерии и ворот селезенки;
- забрюшинные;
- латеральные аортальные.

Гистологическое исследование регионарной лимфаденэктомии включает 12 или более лимфатических узлов. Если в лимфатических узлах метастазы не выявлены, но исследовано меньшее количество

лимфатических узлов, категория классифицируется как pN0.

В заключение необходимо отметить, что только внимательное отношение ко всем критериям стадирования опухолей в зависимости от локализации и степени дифференцировки последних гарантирует правильную оценку опухолевого процесса, а значит, и выбор правильной тактики лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8th edn. Oxford, Hoboken: John Wiley & Sons Inc., 2017.
2. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L. et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edn. New York: Springer International Publishing, 2017.
3. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R., Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
4. Delle Fave G., O'Toole D., Sundin A. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):119–24. PMID: 26784901. DOI: 10.1159/000443168.
5. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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 (PMЖ)).

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
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