

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

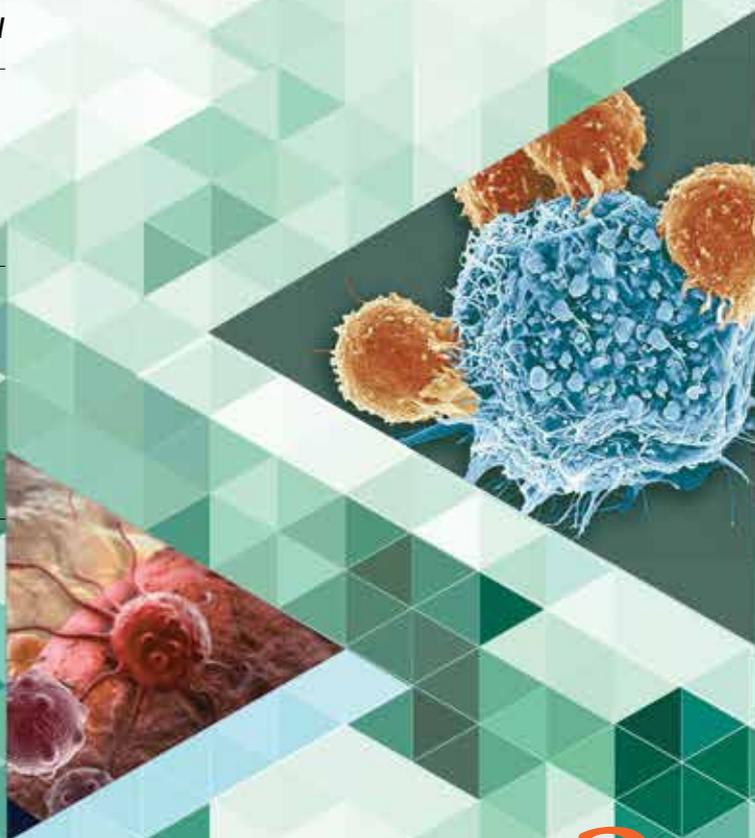
НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Система отчетности Bethesda
по цитопатологии щитовидной железы
(TBSRTC 2017). Ретроспективный анализ
за 3 года (2021–2023 гг.)*

*Анализ экспрессии белков системы
репарации неспаренных оснований
с помощью иммуногистохимической реакции*

*Полипвидная саркоматоидная,
ассоциированная с вирусом папилломы
человека карцинома пищевода*

*Импламентассоциированная
анапластическая крупноклеточная
лимфома (BIA-ALCL) молочной железы
в цитологической практике*



ONCOPATHOLOGY

TOM 7
VOL. 7

3

2 0 2 4

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., вице-президент 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

Асатурова Александра Вячеславовна, д.м.н., член правления РООП, заведующая 1-м патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15

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 **Горбань Н. А.**
e-mail: perovanina@mail.ru

Редакторы: Энеева Л. М., Толстякова С. А.
Корректор: Виленкина Н. А.
Дизайн: Степанова Е. В.
Верстка: Гончарук О. В.
Служба подписки и распространения: Шургаева И. В., +7 (499) 929-96-19,
e-mail: base@abvpress.ru

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

Условия использования статей в соответствии с лицензией CC BY 4.0. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

3, ТОМ 7
'24

ISSN 2618-7019 (Print)
ISSN 3034-3534 (Online)
Онкопатология. 2024.
Том 7. № 3. 1–48.

© Оформлените, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024.

Отпечатано в типографии ООО «Типография». Юр. адрес: 115477, Россия, г. Москва, ул. Кантемировская, д.60
Тираж 1000 экз. Бесплатно.

www.oncopathology.ru

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Прилучный Сергей Викторович, заведующий лабораторией онкоцитологии центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Булычева Ирина Владиславовна, д.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гриневиц Вячеслав Николаевич, к.м.н., президент РООП, заведующий отделением онкопатологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий патологоанатомическим отделением 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 (Москва, Россия)

Забозлаев Федор Георгиевич, д.м.н., профессор, член правления РООП, заведующий патологоанатомическим отделением Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия)

Забродская Юлия Михайловна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая научно-исследовательской лабораторией патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., профессор, 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., заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, профессор кафедры патологической анатомии Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Ковылина Марта Владимировна, к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ОКДЦ ПАО «Газпром», руководитель лаборатории уроморфологии кафедры урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Кудайбергенова Асель Галимовна, к.м.н., ученый секретарь РООП, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения с прозектурой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Михайленко Дмитрий Сергеевич, к.м.н., заведующий кафедрой онкогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)

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

Тертычный Александр Семенович, д.м.н., профессор, врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического отделения Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Бадве Сунил, д.м.н., профессор отдела патологии и лабораторной медицины медицинского факультета Университета Эмори (Атланта, США)

Лопес-Белтран Антонио, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии медицинского факультета Университета Кордовы (Кордова, Испания), директор отдела патологической анатомии Клинического центра им. Шампальмауда (Лиссабон, Португалия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Воробьев Сергей Леонидович, к.м.н., вице-президент РООП, директор ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» (Санкт-Петербург, Россия)

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

Козорезова Евгения Сергеевна, заместитель директора ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

Прилепская Елена Анатольевна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Федоров Дмитрий Николаевич, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия)

Фурминская Елена Юрьевна, заведующая цитологической лабораторией МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Шаманова Анна Юрьевна, к.м.н., врач-патологоанатом лабораторно-диагностической службы ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, Россия)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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).

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

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,
 - адрес электронной почты.

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»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- 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 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 подрисовочными 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 подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

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

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

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

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, 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.

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, Vice President of the Russian Society of Oncopathologists (RSOP), Head of the Center of Pathomorphology and Molecular Genetic Diagnostics at the Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITORS

Asaturova Aleksandra V., MD, DSc, Board Member of the RSOP, Head of the Department of Anatomic Pathology No. 1 of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Petrov Semen V., MD, DSc, 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)

FOUNDED IN 2017

Founder:

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

Publisher: PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office: Research Institute
of Carcinogenesis, Floor 3, Build. 15,
24 Kashirskoe 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 Gorban N. A.**
e-mail: perovanina@mail.ru

*Editors Eneeva L. M., Tolstyakova S. A.
Proofreader Vilenkina N. A.*

*Designer Stepanova E. V.
Maker-up Goncharuk O. V.*

*Subscription & Distribution Service
Shurgaeva I. V.,*

+7 (499) 929-96-19,
e-mail: base@abvpress.ru

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

**Terms of use of articles in accordance
with CC BY 4.0 license.**
**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)
ISSN 3034-3534 (Online)
Onkopatologiya. 2024.
Volume 7. No. 3. 1–48.

© Design, layout. PH "ABV-Press",
2024.

Printed at the OOO Tipografiya,
Business address: Russia, 115477,
Moscow, Kantemirovskaya ul., 60.

1000 copies. Free distribution.

www.oncopathology.ru

3^{VOL. 7}
'24

EXECUTIVE SECRETARY

Priluchnyy Sergey V., MD, Head of the Laboratory of Oncological Cytology of the Center of Pathological Morphology and Molecular Genetic Diagnostics of the Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Bulycheva Irina V., MD, DSc, Anatomical Pathologist of the Department of Anatomic Pathology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Grinevich Vyacheslav N., MD, PhD, President of the RSOP, Head of the Department of Oncopathology of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Anatomic Pathology of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zabozlaev Fedor G., MD, DSc, Professor, Board Member of the RSOP, Head of the Department of Anatomic Pathology of the Federal Scientific Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Zabrodskaya Yuliya M., MD, DSc, Head Researcher, Head of the Scientific Research Laboratory of Pathological Morphology of the Nervous System of the A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery – branch of the V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

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

Kovrigina Alla M., MD, DSc, Head of the Department of Anatomic Pathology at the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Anatomic Pathology, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Kovylina Marta V., MD, PhD, Head of the Department 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 Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kudaybergenova Asel G., MD, PhD, Scientific Secretary of the RSOP, Senior Researcher at the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, Anatomical Pathologist of the Department of Anatomic Pathology with a Prosection, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Mikhaylenko Dmitriy S., MD, PhD, Head of the Department of Oncogenetics of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Medical Genetic Research Center named after acad. N.P. Bochkov (Moscow, Russia)

Mikhaylova Galina F., MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Pathology at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Tertychnyy Aleksandr S., MD, DSc, Professor, Anatomical Pathologist of the Centralized Department of Anatomic Pathology of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University) (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Badve Sunil, MD, PhD, Professor of the Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine (Atlanta, USA)

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

EDITORIAL COUNCIL

Vorobyev Sergey L., MD, PhD, Vice President of the RSOP, Director of the National Center of Clinical Morphological Diagnostics LLC (Saint Petersburg, Russia)

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

Kozorezova Evgeniya S., Deputy Director of the National Center for Clinical Morphological Diagnostics (Saint Petersburg, Russia)

Maynovskaya Olga 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)

Ponkina Olga N., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the S.V. Ochapovskiy Research Institute, Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Prilepskaya Elena A., Anatomical Pathologist of the Department of Anatomic Pathology of the City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Fedorov Dmitriy N., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology of the B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery (Moscow, Russia)

Furminskaya Elena Yu., Head of the Cytology Laboratory of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Shamanova Anna Yu., MD, PhD, Anatomical Pathologist of the Laboratory Diagnostics Service of the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; Associate Professor of the Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine named after V.L. Kovalenko of the Southern Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Козорезова Е. С., Воробьев С. Л., Тимофеева Н. И., Слепцов И. В., Черников Р. А., Фарафонова У. В.,
Ляпунова Л. С., Лушникова Е. Л.*

**Система отчетности Bethesda по цитопатологии щитовидной железы (TBSRTC 2017).
Ретроспективный анализ за 3 года (2021–2023) 10**

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Кудайбергенова А. Г., Сендерович А. И., Горбань Н. А.

**Анализ экспрессии белков системы репарации неспаренных оснований с помощью
иммуногистохимической реакции 17**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Тертычный А. С., Пачуашвили Н. В., Павлов П. В., Багирова А. А., Шишкина А. Д.

**Полипозидная саркоматоидная, ассоциированная с вирусом папилломы человека
карцинома пищевода 26**

Богомолова А. А., Федосеева Е. С., Сидорин А. В., Крючков И. Р., Фурминская Е. Ю., Гриневич В. Н.

**Имплантассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома (BIA-ALCL)
молочной железы в цитологической практике 33**

Филатова А. А., Калинин Д. В., Бондаренко Е. В.

**Внутрипеченочная холангиокарцинома, напоминающая рак щитовидной железы:
клинический случай из практики врача-патологоанатома 43**

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

Kozorezova E. S., Vorobyev S. L., Timofeeva N. I., Sleptsov I. V., Chernikov R. A., Farafonova U. V., Lypunova L. S., Lushnikova E. L.

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC 2017). Retrospective analysis for three-year period of using (2021–2023). 10

REVIEWS AND LECTURES

Kudaibergenova A. G., Senderovich A. I., Gorban N. A.

Analysis of the expression of proteins of the unpaired base repair system using immunohistochemical reaction 17

CASE FROM PRACTICE

Tertychnyy A. S., Pachuashvili N. V., Pavlov P. V., Bagirova A. A., Shishkina A. D.

Polypoid sarcomatoid human papillomavirus associated carcinoma of the esophagus 26

Bogomolova A. A., Fedoseeva E. S., Sidorin A. V., Kryuchkov I. R., Furminskaya E. Yu., Grinevich V. N.

Implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) of the breast in cytopathology 33

Filatova A. A., Kalinin D. V., Bondarenko E. V.

Intrahepatic cholangiocarcinoma, resimbering thyroid cancer: a clinical case from the practice of a pathologist 43

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-10-16>

СИСТЕМА ОТЧЕТНОСТИ BETHESDA ПО ЦИТОПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (TBSRTC 2017). РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА 3 ГОДА (2021–2023)

Козорезова Е. С.¹, Воробьев С. Л.¹, Тимофеева Н. И.², Слепцов И. В.², Черников Р. А.², Фарафонова У. В.²,
Ляпунова Л. С.³, Лушников Е. Л.⁴

¹ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; Россия, 192071 Санкт-Петербург, пр-кт Славы, 32;

²ФГБОУ «Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (поликлиника, стационар) Санкт-Петербургского государственного университета»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А, лит. А;

⁴ФГБУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Контакты: Евгения Сергеевна Козорезова kozorezovaes@yandex.ru

Терминологическая классификация для стандартизированной оценки аспиратов щитовидной железы (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, TBSRTC) используется с 2009 г., пересмотрена в 2017 г., с 2020 г. рекомендована к использованию в Российской Федерации. В зависимости от стандартизованного цитологического ответа пациентов стратифицируют по степени риска злокачественности процесса и определяют тактику их ведения. В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ цитологических результатов с распределением по категориям по TBSRTC 2017 и расчетом риска злокачественности для каждой категории.

Материалы и методы. Проанализированы результаты традиционного цитологического исследования 91567 аспиратов узлов щитовидных желез, полученных у 61045 пациентов, исследованных в период с января 2021 по декабрь 2023 г. Риски злокачественности рассчитаны на основании методов, приведенных в TBSRTC 2017. При анализе использовались данные, полученные из медицинской информационной системы «Эконбол-3», обработанные при помощи стандартного офисного пакета Microsoft.

Результаты. Распределение по категориям TBSRTC 2017 и риски злокачественности: Bethesda I – 4,6 % ($n = 4197$), ROM 1 = 0,98 %, ROM 2 = 35 %; Bethesda II – 75,4 % ($n = 69052$), ROM 1 = 0,03 %, ROM 2 = 6,5 %; Bethesda III – 0 % ($n = 3$ без оперативного лечения); Bethesda IV – 15,8 % ($n = 14474$), ROM = 21,9 %; Bethesda V – менее 0,4 % ($n = 379$), ROM = 84,7 %; Bethesda VI – 3,8 % ($n = 3462$), ROM = 98,6 %.

Заключение. Проведение крупных проспективных многоцентровых исследований, подобных настоящему, а также персонифицированный анализ данных пациентов в течение длительного периода наблюдения могут способствовать стандартизации подходов при диагностике опухолевой и неопухолевой патологии щитовидной железы в Российской Федерации.

Ключевые слова: Bethesda, рак щитовидной железы, цитология, тонкоигольная аспирационная биопсия, система стандартизированной оценки

Для цитирования: Козорезова Е. С., Воробьев С. Л., Тимофеева Н. И. и др. Система отчетности Bethesda по цитопатологии щитовидной железы (TBSRTC 2017). Ретроспективный анализ за 3 года (2021–2023). Онкопатология 2024;7(3):10–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-10-16>

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC 2017). Retrospective analysis for three-year period of using (2021–2023)

Kozorezova E. S.¹, Vorobyev S. L.¹, Timofeeva N. I.², Sleptsov I. V.², Chernikov R. A.², Farafonova U. V.²,
Lypunova L. S.³, Lushnikova E. L.⁴

¹LLC National Center for Clinical Morphological Diagnostics; 32 Slavy Ave., St. Petersburg 192071, Russia;

²Pirogov Clinic of High Medical Technologies of St. Petersburg State University; 154 Fontanka River Embankment, St. Petersburg 190103, Russia;

³St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N. P. Napalkova; 68A, lit. A Leningradskaya St., Pesochny vill., St. Petersburg 197758, Russia;

⁴Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia

Contacts: Evgenya Sergeevna Kozorezova kozorezovaes@yandex.ru

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC) established a standardized reporting system for thyroid fine-needle aspiration specimens in 2009, the second edition of the atlas was published in 2017. Since 2020 TBSRTC was recommended for using in Russian Federation.

TBSRTC supposes category-based approach, personalized risk stratification and management based on this factor. For better use, adaptation of new third edition of TBSRTC published in 2023, future analysis and comparing previous and future data we analyzed retrospective data of thyroid nodule's FNACs, calculated the division into 6 categories and risk of malignancy for each category.

Materials and methods. We analyzed retrospective data of 91 567 thyroid nodule's FNACs investigated in NCCMD for three years (since January 2021 to December 2023). ROM was calculated by two methods described in The Bethesda Atlas, 2017. For receiving data for analysis, we used Medical Information System Econbol-3 and MS Excel.

Results. Total number of investigated FNAC thyroid nodules composed 91 567 from 61 045 patients. Category-based distribution and risk of malignancy:

Bethesda I – 4.6 % ($n = 4197$), ROM 1 = 0.98 %, ROM 2 = 35 %; Bethesda II – 75.4 % ($n = 69052$), ROM 1 = 0.03 %, ROM 2 = 6.5 %; Bethesda III – 0 % ($n = 3$ no surgery was performed); Bethesda IV – 15.8 % ($n = 14 474$), ROM = 21.9 %; Bethesda V – менее 0.4 % ($n = 379$), ROM = 84.7 %; Bethesda VI – 3.8 % ($n = 3462$), ROM = 98.6 %.

Conclusion. The main limits of this research are single institution-based data, clinically based adaptation of TBSRTC, short period of observation. Large prospective multicenter studies similar to the present one, as well as personalized analysis of patient data over a longer observation period, can contribute to the standardization of the management of patients with thyroid nodules in the Russian Federation.

Keywords: bethesda, thyroid cancer, cytopathology, fine-needle aspiration, terminology system

For citation: Kozorezova E. S., Vorobyev S. L., Timofeeva N. I. et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC 2017). Retrospective analysis for three-year period of using (2021–2023). *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(3):10–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-10-16>

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее частым злокачественным новообразованием органов эндокринной системы. По данным Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства изучения рака, РЩЖ занимает 7-е место в мире по заболеваемости среди мужчин и женщин всех возрастов. Так, в 2022 г. в мире выявлено 821 214 новых случаев заболевания РЩЖ [1]. В Российской Федерации (РФ) в 2021 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями доля РЩЖ составила 2,16 % случаев, при этом по темпам прироста он занимает одно из первых мест [2]. С 2012 по 2022 г. распространенность РЩЖ в РФ увеличилась практически в 1,5 раза – с 89,22 до 131,84 случая на 100 тыс. населения [3].

Принимая во внимание тенденцию неуклонного роста заболеваемости РЩЖ во всем мире и в РФ, практически неизменно низкие показатели летальности при этом новообразовании (в 2021 г. в РФ – 0,4 случая на 100 тыс. населения), особую актуальность приобретают исследования, направленные на стандартизацию подходов и улучшение скрининговых характеристик неинвазивных и малоинвазивных методов

дооперационной диагностики, а также анализ рисков злокачественности для принятия оптимальных клинических решений [3].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями в РФ дооперационная диагностика узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) включает физикальное обследование, оценку эндокринного статуса, ультразвуковое и цитологическое исследования. В случаях неопределенного цитологического заключения (III, IV и V категорий по классификации TBSRTC 2017) рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований [4]. Основная роль ультразвукового (УЗ) метода при наличии узла ЩЖ – оценка УЗ-характеристик по системе TI-RADS, уточнение показаний к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узлов ЩЖ, навигация при ее выполнении, оценка местной распространенности процесса и состояния регионарных лимфатических узлов для определения оптимального объема оперативного вмешательства [5, 6]. В связи с ограниченными возможностями визуализирующих методов диагностики «золотым стандартом» дооперационной диагностики опухолей ЩЖ является цитологическое исследование аспирата, полученного при ТАБ [7, 8].

Оценка цитологической картины проводится по классификации The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC), включающей 6 диагностических категорий. В большинстве случаев на основании цитологических признаков узлы можно разделить на доброкачественные (Bethesda II) и злокачественные (Bethesda VI). В случаях сложного или интерпретационно неоднозначного материала допустимо использовать так называемые неопределенные категории: Bethesda III (атипия неясного значения), Bethesda IV (фолликулярная неоплазия) и Bethesda V (подозрение на злокачественное поражение), когда на основании только цитологических признаков установить диагноз невозможно. К категории Bethesda I относится недиагностический материал, требующий проведения повторной ТАБ. Основная цель такого исследования – выявление и морфологическая верификация злокачественных новообразований, установление показаний для проведения оперативного лечения [7, 8]. На основании распределения по 6 категориям материал ТАБ стратифицируется по степени риска злокачественности (risk of malignancy, ROM), определяется тактика ведения пациента и принимается решение о наблюдении, дообследовании или оперативном лечении.

С учетом высокой чувствительности цитологического метода при диагностике патологии ЩЖ важно иметь аналитические сведения, способствующие оценке эффективности диагностических подходов в медицинском учреждении или регионе. Подобные сводные данные на больших выборках в российской литературе не приводятся. **Целями** настоящего исследования являются анализ результатов ТАБ узлов ЩЖ по классификации TBSRTC 2017 за 3-летний период и расчет рисков злокачественности в каждой категории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей статье проанализированы результаты 91 567 цитологических исследований аспиратов из узлов ЩЖ, полученных у 61 045 пациентов. В 79,5 % (48 530 пациентов) ТАБ проведена в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета и в 20,5 % (12 515 пациентов) – в других медицинских учреждениях РФ. Все морфологические исследования проводились в Национальном центре клинической морфологической диагностики г. Санкт-Петербурга.

При анализе использовались данные, полученные при помощи медицинской информационной системы «Эконбол-3». В работу были включены результаты цитологических исследований, проведенных на стеклопрепаратах, приготовленных традиционным методом с нанесением аспиратов на предметные стекла, окрашенных по Май-Грюнвальду-Гимзе. Весь биоматериал был получен от пациентов старше 18 лет в период с января 2021 по декабрь 2023 г.

Поскольку подходы к расчетам риска злокачественности (Risk of malignancy, ROM) в разных исследованиях отличаются, особенно для категорий недиагностического материала и доброкачественных изменений (Bethesda I и Bethesda II), в данном исследовании использовались 2 варианта расчета: ROM 1 – доля злокачественных узлов, выявленных при сопоставлении результатов цитологического метода и последующего гистологического исследования, ROM 2 – доля злокачественных процессов, выявленных при сопоставлении количества гистологически верифицированных злокачественных узлов с общим количеством проведенных ТАБ в качестве знаменателя. Для остальных категорий рассчитывали долю злокачественных узлов, выявленных при сопоставлении результатов цитологического метода и последующего гистологического исследования [7].

ОБЩИЕ УСЛОВИЯ РАСЧЕТА ROM, ПРИМЕНЕННЫЕ В ДАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ

1. В выборку были включены все пациенты, независимо от того, в каком учреждении проведены ТАБ узла и оперативное лечение.
2. Прооперированными считаются те узлы, которые исследованы после операции, с учетом сопоставления результатов цитологического и гистологического анализа предоставленного материала с данными ультразвукового исследования (УЗИ), выполненного при проведении ТАБ. Для подсчета итогового ROM были включены только те случаи злокачественных процессов, где была возможность сопоставления данных УЗИ, цитологического и послеоперационного гистологического исследований.
3. Для оценки ROM в категориях I, II, IV были исключены случаи, в которых оперативное вмешательство проведено по поводу узлов в контралатеральной доле или в той же доле, интерпретированных как злокачественные или подозрительные в этом отношении.
4. Из общего количества злокачественных случаев были исключены эпизоды с инциденталомиями, обнаруженными при гистологическом исследовании случайно с иной локализацией, нежели объект предоперационного УЗИ, ТАБ и операции.
5. Все случаи, интерпретированные при гистологическом исследовании как неинвазивная фолликулярная опухоль ЩЖ с папиллярно-подобными особенностями ядра, были отнесены к злокачественным процессам.
6. Всех пациентов с первичным цитологическим заключением Bethesda I направляли на повторную пункцию; решение о проведении операции принималось после получения адекватного цитологического материала, достаточного для его интерпретации.

Расчет риска злокачественности для этой категории производился на основании первично полученной информации.

При расчете рисков злокачественности учитывались следующие данные: общее количество ТАБ узлов в каждой категории за 3 года, число прооперированных пациентов, количество злокачественных процессов, выявленных при гистологическом исследовании операционного материала в соответствии с категорией TBSRTC 2017. Полученные данные сопоставляли с общим количеством узлов (только для I, II категорий) и общим количеством прооперированных узлов (для всех категорий, включая I и II).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все исследования выполнены в соответствии с основными показаниями для проведения ТАБ, определенными клиническими рекомендациями по дифференцированному РЩЖ [4]. К ним относят: наличие узла ЩЖ размером 10 мм и более или узла меньших размеров, но с УЗ-характеристиками, подозрительными в отношении злокачественного процесса,стораживающими клиническими данными (повышена концентрация базального или стимулированного кальцитонина, увеличены регионарные лимфатические узлы, было облучение в анамнезе, существует семейный анамнез РЩЖ, изменилась УЗ-структура доброкачественных узлов ЩЖ в процессе динамического наблюдения и др.) [4].

Общее количество объектов ЩЖ, включенных в исследование, за 3 года составило 92 737 узлов. В 98,7 % случаев материал был получен от пациентов старше 18 лет, что составляет 91 567 узлов. Соотношение количества узлов у женщин и мужчин при установлении показаний для ТАБ составило 7:1. Проведенный анализ также показал, что наибольшее количество исследованных узлов ЩЖ обнаружено в группе пациентов в возрасте от 60 до 69 лет (28,33 %, или 25 938 узлов). Наименьшее количество исследованных узлов относится к самой молодой группе пациентов – от 19 до 29 лет (3,27 %, или 2992 узла) (табл. 1).

При анализе данных распределения по категориям TBSRTC 2017 с учетом пола отмечено, что тенденции в целом сохраняются у мужчин и женщин, однако небольшие различия внутри групп имеются. Так, для II категории TBSRTC 2017 соотношение женщин и мужчин составляет 8,5:1, для IV категории – 4,5:1, для VI – 5:1, из чего можно сделать вывод, что у мужчин чаще встречаются узлы, которые при цитологическом исследовании интерпретированы как опухоль, в том числе злокачественная. Во всех возрастных группах доля в категориях Bethesda IV, V, VI (фолликулярная опухоль, подозрение на злокачественный процесс и собственно злокачественный процесс) в совокупности у мужчин составляет 28,9 % (3274 из 11 319 узлов), у женщин – 18,7 % (15 041 из 80 248 узлов).

За период исследования, с января 2021 по декабрь 2023 г., биопсия выполнена 61 045 пациентам, общее количество выполненных ТАБ узлов ЩЖ составило 91 567. Оценка цитологических препаратов производилась в соответствии с критериями классификации TBSRTC 2017. В этом исследовании 95,4 % функционального материала представлено адекватными информативными аспиратами, достаточными для цитологического исследования, а доля недиагностического материала составила 4,6 % (4197 узлов).

В 75,4 % (69 052 узла) пропунктированных узлов не обнаруживалось цитологических признаков опухолевого поражения и злокачественности. Они были признаны доброкачественными; тактика ведения пациентов в этих случаях – наблюдение и УЗ-контроль (при отсутствии хирургических или иных показаний к операции: компрессии органов шеи, тиреотоксикоза, косметических дефектов и др.). В категории Bethesda II при оценке гистологии методом follow-up в 20 узлах из 69 052, пропунктированных у 20 пациентов, обнаружен злокачественный процесс. Риск злокачественности составил: ROM 1–0,03 % (20 узлов из 69 052), ROM 2–6,5 % (20 прооперированных пациентов из 307).

Группа злокачественных процессов (категория Bethesda VI) составила 3,8 % (3462 узла) из общего количества ТАБ ЩЖ. В эту категорию включены хорошо распознаваемые папиллярные и медуллярные виды РЩЖ, редкие случаи низкодифференцированной и анапластической карциномы. Пациентам с папиллярной и медуллярной карциномой проводилось хирургическое лечение, объем которого определялся в соответствии с данными других предоперационных методов диагностики (местное распространение опухоли, наличие регионарных и/или отдаленных метастазов). Случаи с низкодифференцированной и анапластической карциномой сопровождалась дальнейшей дооперационной диагностикой (толстоигольная биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим методами исследования, молекулярные тесты, магнитно-резонансная томография и др.) для выбора оптимальной лечебной тактики. Гистологическое исследование операционного материала в случаях предоперационного заключения Bethesda VI было выполнено в 1953 случаях, из них в 1925 эпизодах злокачественный процесс был подтвержден. Риск злокачественности в категории Bethesda VI составил 98,6 %.

Значительную долю от всех пропунктированных узлов ЩЖ занимает неопределенная категория – фолликулярная опухоль (категория Bethesda IV), составляющая 15,8 %. В нее включены случаи, которые интерпретированы цитопатологами как фолликулярная и онкоцитарная фолликулярная опухоль. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями такие пациенты направляются на хирургическое

Таблица 1. Данные по общему количеству и доле тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы в различных возрастных группах за 3 года (2021–2023)**Table 1.** Data on the total number and proportion of thyroid nodules fine needle aspiration biopsy in the different age group of patients during 3 years (2021–2023)

Возрастная группа Age group	Количество ТАБ узлов ЩЖ в возрастной группе за 3 года (2021–2023) Thyroid nodules' FNACs total number in the age group during 3 years (2021–2023)	Доля ТАБ узлов ЩЖ в возрастной группе от общего количества узлов у взрослых за 3 года (2021–2023) Proportion of the thyroid nodules' FNACs total number in the age group from total number adult's FNACs during 3 years (2021–2023)
От 19 до 29 лет From 19 till 29 years old	2992	3,27
От 30 до 39 лет From 30 till 39 years old	10 096	11,02
От 40 до 49 лет From 40 till 49 years old	14 986	16,37
От 50 до 59 лет From 50 till 59 years old	18 917	20,66
От 60 до 69 лет From 60 till 69 years old	25 938	28,33
Старше 70 лет 70 years old and older	18 638	20,35
Итого <i>Total number</i>	91 567	100 %

лечение, поскольку дифференциальная диагностика злокачественной неоплазии возможна только при послеоперационном гистологическом исследовании. Риск злокачественности в этой категории составил 21,9 % (693 узла из 3163 прооперированных узлов).

Также к неопределенным категориям относятся цитологические заключения с категориями Bethesda III и V. В представленном анализе доля категории Bethesda III ничтожно мала (3 случая из 91 567), равно как и невелика доля пациентов с узлами, подозрительными в отношении злокачественности (категория Bethesda V), – 0,4 %. Согласованный с клиницистами подход к ведению пациентов с подобными заключениями предполагает для этих 2 групп как минимум проведение повторной ТАБ. Лишь небольшая часть пациентов с цитологическим результатом «подозрение на злокачественный процесс» направляются на оперативное лечение без повторной пункции и, как правило, при наличии клинических показаний и ультразвуковых характеристик узла, соответствующих TI-RADS IV или V. Риск злокачественности в категории Bethesda V в настоящем исследовании составил 84,7 % (83 прооперированных узла из 98).

ROM для пациентов, интерпретированных цитологами как Bethesda III, не рассчитывался, поскольку оперативное вмешательство не проводилось ни одному из них (3 случая).

Лишь 4,6 % (4197 узлов) случаев ТАБ признано недиагностическими (препараты с критическими артификальными изменениями низкого качества или содержащие недостаточное для оценки количест-

во тиреоидного эпителия). В большинстве случаев этим пациентам необходимо проведение повторной ТАБ. Риски злокачественности, рассчитанные 2 способами для категории Bethesda I, составили: ROM 1–0,98 % (41 узел из 4197 пропунктированных узлов), ROM 2–35 % (41 узел из 117 прооперированных узлов). Показатель ROM 2 является отражением того, что пациенты с недиагностическим цитологическим материалом должны оставаться в поле зрения для исключения злокачественного процесса, особенно в случаях, когда при УЗИ узлов ЩЖ установлены группы TI-RADS 3, 4 или тем более 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение по классификационным категориям TBSRTC часто зависит от характера выборки пациентов, которым проведена ТАБ, внутри- и межлабораторной вариабельности в интерпретации цитологических феноменов, в какой-то мере – субъективности цитологического метода исследования, а также качества подготовки и достаточности компетенций цитопатолога. Анализ, основанный на сопоставлении данных цитологического и гистологического методов, с расчетом рисков злокачественности дает возможность более объективной оценки качества дооперационной морфологической диагностики.

В настоящую работу в целях повышения объективности проведенного анализа были включены только те случаи, в которых имелась возможность сопоставления данных 3 диагностических методов (УЗИ, цитологического и гистологического), при этом были

исключены случаи инциденталом — злокачественных опухолей, выявленных случайно при проведении гистологического исследования операционного материала с локализациями вне зон, первично диагностированных при ультразвуковом исследовании ТАБ узлов. Расчет рисков злокачественности проводился с использованием 2 подходов для категорий Bethesda I (недиагностический материал) и Bethesda II (доброкачественные узлы). Для категорий Bethesda IV, V, VI (фолликулярная опухоль, подозрение на злокачественный процесс и собственно злокачественный процесс) применялся расчет ROM с использованием традиционного подхода, основанного на сопоставлении с результатами гистологического исследования операционного материала.

В нашей работе в 20–21 % случаев по результатам цитологического исследования материала ТАБ были установлены онкологические показания к проведению оперативного лечения (Bethesda IV — 14474 узла, 15,8 %; Bethesda VI — 3462 узла, 3,8 %; Bethesda V — 379 узлов, 0,4 %). При оценке рисков злокачественности для этих категорий применялся традиционный подход, основанный на гистологическом методе follow-up для группы прооперированных пациентов. При расчете ROM установлено, что доля злокачественных процессов достаточно высока в V и VI категориях, что составляет 84,7 и 98,6 % соответственно. Вместе с тем в IV категории ROM составил лишь 21,9 %, что в целях оптимизации принятия терапевтических решений в категориях с неопределенными цитологическими результатами подчеркивает необходимость расширения такого исследования молекулярно-генетическими методами для выявления признаков или рисков злокачественности опухолевого процесса на дооперационном этапе.

По данным авторов TBSRTC 2017, при расчете рисков злокачественности не всегда возможно использование традиционного подхода, основанного на гистологическом исследовании операционного материала для группы прооперированных пациентов, поскольку он может приводить к переоценке ROM из-за возможной систематической ошибки отбора, учитывая относительно небольшую долю узлов, подвергшихся хирургическому вмешательству [7]. С другой стороны, подход, основанный на сопоставлении данных злокачественных процессов, верифицированных гистологически, с общим количеством ТАБ узлов ЩЖ в качестве знаменателя, также не отражает реальный риск злокачественности, поскольку, если предположить, что нерезецированные узлы являются доброкачественными, истинный ROM, скорее всего, будет занижен.

В связи с этим авторы TBSRTC 2017 отмечают, что фактический ROM будет находиться в среднем диапазоне значений. В данной работе мы применили оба описанных подхода и получили широкий диапазон значений ROM: для категории Bethesda I — от 0,98 до 35 %, для категории Bethesda II — от 0,03 до 6,5 %.

Многоступенчатая процедура оценки цитологического материала, интерпретация полученной картины в корреляции с данными визуализирующих методов, клиническими и лабораторными показателями позволяет минимизировать количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов в целом, а также количество неопределенных выводов, отнесенных цитопатологами к категории Bethesda III «атипия неясного значения». Категория Bethesda III в силу субъективности критериев включения, низкой внутри- и межлабораторной воспроизводимости, по нашим данным — чрезвычайной избыточности использования, часто отмечается в литературе как «мусорная корзина» и существенно затрудняет принятие адекватных терапевтических решений [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представляется важным отметить, что описанные в данном исследовании результаты становятся возможны при сложной и многоэтапной работе с цитологическим материалом, а также при участии на каждом этапе врачей, специализирующихся в области диагностики патологии ЩЖ. Оценка материала ТАБ ЩЖ проводится в несколько шагов, на некоторых из которых участвует консилиум врачей-цитопатологов, специализирующихся на исследовании этого материала, а в качестве компонентов формирования итогового заключения учитываются данные УЗИ и оценка его характеристик в соответствии с группами TI-RADS (при наличии), клинические данные и показатели лабораторных исследований.

Проведение крупных проспективных многоцентровых исследований, подобных настоящему, а также персонализированный анализ таких пациентов в течение длительных периодов наблюдения могут способствовать стандартизации подходов при диагностике опухолевой и неопухолевой патологии ЩЖ в цитологической практике в РФ, а также привести к возможной модификации действующей классификации TBSRTC. Кроме того, подобный анализ может способствовать разработке мер, направленных на оптимизацию нагрузки на систему здравоохранения, более качественной маршрутизации пациентов с опухолевой и неопухолевой патологией ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: international agency for research on cancer. URL: <https://gco.iarc.who.int/today> (дата обращения – 10 августа 2024).
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал 2023;22(5):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2023;22(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
4. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э. и др. Дифференцированный рак щитовидной железы. Современная онкология 2020;22(4):30–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507
5. Bel'tsevich D.G., Mudunov A.M., Vanushko V.E. et al. Differentiated thyroid cancer. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(4):30–44. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507
5. Bonavita J.A., Mayo J., Babb J. et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:207–13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24824312>
6. Alexander E.K., Cooper D. The importance, and important limitations, of ultrasound imaging for evaluating thyroid nodules. *JAMA Intern Med* 2013;173:1796–7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979653>
7. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341–6. DOI: 10.1089/thy.2017.0500
8. Ali S.Z., Baloch Z.W., Cochand-Priollet B. et al. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol* 2023;12(5):319–25. DOI: 10.1016/j.jasc.2023.05.005
9. Kholova I., Ludvikova M. Thyroid atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: an indispensable Bethesda 2010 diagnostic category or waste garbage? *Acta Cytol* 2014;58(4):319–29. DOI: 10.1159/000366498

Вклад авторов:

Козорезова Е. С.: концепция и дизайн исследования, получение данных для анализа, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

Воробьев С. Л.: техническая и административная поддержка, написание рукописи;

Тимофеева Н. И., Фарафонова У. В.: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

Слепцов И. В., Черников Р. А.: техническая и административная поддержка, получение данных для анализа;

Ляпунова Л. С.: обработка статистических данных, интерпретация данных;

Лушников Е. Л.: техническая и административная поддержка.

Contribution of the authors

Kozorezova E. S.: research concept and design, obtaining data for analysis, data analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;

Vorobyev S. L.: technical and administrative support, article writing;

Timofeeva N. I., Farafonova U. V.: obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, article writing;

Sleptsov I. V., Chernikov R. A.: technical and administrative support, obtaining data for analysis;

Lyapunova L. S.: statistical data processing, data interpretation;

Lushnikova E. L.: technical and administrative support.

ORCID авторов/ ORCID of authors

Козорезова Е. С. / Kozorezova E. S.: <https://orcid.org/0000-0002-3659-7510>

Воробьев С. Л. / Vorobyev S. L.: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

Тимофеева Н. И. / Timofeeva N. I.: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>

Слепцов И. В. / Sleptsov I. V.: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>

Черников Р. А. / Chernikov R. A.: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>

Фарафонова У. В. / Farafonova U. V.: <https://orcid.org/0000-0002-8941-4482>

Ляпунова Л. С. / Lyapunova L. S.: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>

Лушников Е. Л. / Lushnikova E. L.: <https://orcid.org/0000-0002-2614-8690>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.08.2024. Принята к публикации: 04.09.2024. Опубликовано онлайн: 08.10.2024.

Article submitted: 20.08.2024. Accepted for publication: 04.09.2024. Published online: 08.10.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-17-25>

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

Кудайбергенова А. Г.¹, Сендерович А. И.^{2,3}, Горбань Н. А.²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

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

³Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51/1

Контакты: Горбань Нина Андреевна perovanina@mail.ru

Система репарации неспаренных оснований является одним из механизмов, лежащих в основе поддержания целостности генома. Она участвует в митотической и мейотической рекомбинации, апоптозе, перестройке генов иммуноглобулинов, соматической гипермутации и других процессах. Дефицит системы репарации неспаренных оснований (d-MMR) встречается в большинстве видов опухолей, он приводит к возникновению гипермутабельности и микросателлитной нестабильности. Определение дефицита системы репарации неспаренных оснований или микросателлитной нестабильности используется в диагностических, предиктивных и прогностических целях, в частности для скрининга синдрома Линча и выделения пациентов, которые отреагируют на терапию ингибиторами контрольных точек, а также для прогностической оценки клинического течения. В этой статье мы приводим краткий обзор практических методов определения дефицита системы репарации неспаренных оснований, уделяя особое внимание клиническому тестированию с помощью иммуногистохимической реакции, интерпретации результатов.

Ключевые слова: дефицит системы репарации неспаренных оснований (d-MMR), иммуногистохимическая реакция, синдром Линча, колоректальная карцинома

Для цитирования: Кудайбергенова А. Г., Сендерович А. И., Горбань Н. А. Анализ экспрессии белков системы репарации неспаренных оснований с помощью иммуногистохимической реакции. Онкопатология 2024;7(3):17–25. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-17-25>

Analysis of the expression of proteins of the unpaired base repair system using immunohistochemical reaction

Kudaibergenova A. G.¹, Senderovich A. I.^{2,3}, Gorban N. A.²

¹N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradsky St., vil. Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Central Clinical Hospital with a polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

³Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N. A. Lopatkina – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 51/1 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Gorban Nina Andreevna perovanina@mail.ru

Mismatch repair system is one of the mechanisms underlying maintenance of the genome integrity. It is involved in mitotic and meiotic recombination, apoptosis, immune globulin gene rearrangement, somatic hypermutation and other processes. Deficiency of mismatch repair system (d-MMR) occurs in most types of tumors, it leads to hypermutability and microsatellite instability. Recognition of mismatch repair system deficiency or microsatellite instability is used for

diagnostic, predictive, and prognostic purposes, in particular to screen for Lynch syndrome and identify patients who will respond to checkpoint inhibitor therapy, as well as for prognostic evaluation of clinical course. In the present article, we provide a brief overview of practical methods to recognize deficiency of mismatch repair system, focusing on clinical testing using immunohistochemical reaction and results' interpretation.

Keywords: deficiency of the mismatch repair system (d-MMR), immunohistochemical reaction, Lynch syndrome, colorectal carcinoma

For citation: Kudaibergenova A. G., Senderovich A. I., Gorban N. A. Analysis of the expression of proteins of the unpaired base repair system using immunohistochemical reaction. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(3):17–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-17-25>

ВВЕДЕНИЕ

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ экспрессии белков (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair system, MMR) значительно проще и дешевле по сравнению с молекулярно-генетическими методами. ИГХ-исследование помогает довольно точно предположить измененный ген и является доступным в современной патологоанатомической практике. ИГХ-исследование MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 при колоректальном раке (КРР) обычно проводят у пациентов в возрасте до 55 лет или с наличием этих опухолей в семейном анамнезе, а также до начала курса химиотерапии для стратификации групп прогноза.

Около 15 % КРР демонстрируют функциональный дефицит белков системы MMR, при этом только 2–4 % из них обусловлены синдромом Линча. Большинство опухолей с дефицитом белков системы репарации неспаренных оснований (т.е. с наличием микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI)) являются спорадическими, при этом пациенты по крайней мере со II стадией заболевания имеют более благоприятный прогноз течения заболевания, чем пациенты той же стадии, но без дефицита MMR, таким образом, речь идет о выделении группы пациентов с прогностически более благоприятным течением [1–4]. С другой стороны, в отличие от MSI-стабильных опухолей эти пациенты не получают значимой пользы от назначения 5-фторурацила при адъювантной терапии [5–7], но очень чувствительны к терапии ингибиторами контрольных точек [8].

В последнее десятилетие исследование опухолей на дефицит белков системы MMR, проводимое с помощью ИГХ-исследования, и микросателлитной нестабильности (MSI), выполняемое молекулярно-генетическими методами (полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование), заметно повысили чувствительность (>90 %) и специфичность скрининга синдрома Линча [9–12]. Скрининг КРР на синдром Линча был рекомендован многими организациями, включая EGAPP (рабочая группа, спонсируемая центрами по контролю и профилактике заболеваний) [13], NCCN (национальная комплексная онкологическая сеть) [14], ACG (Американская коллегия гастроэнтерологии) и ASCO (Американское общество клиниче-

ской онкологии) [15], ESMO (Европейское общество медицинской онкологии) [16].

MMR с помощью ИГХ-исследования и/или MSI с помощью ПЦР в настоящее время широко используют в качестве надежных и экономичных инструментов скрининга микросателлитной нестабильности и диагностики синдрома Линча [17, 18]. Поскольку в настоящее время скрининг рекомендуется всем пациентам с КРР, а амстердамские критерии 1990 г. и критерии Бетесда 2004 г. считаются недействительными, с 2018 г. Коллегия американских патологов (CAP) больше не рекомендует включать в морфологическое заключение признаки, предполагающие MSI (опухолемфильтрирующие лимфоциты, лимфоцитарная реакция, напоминающая болезнь Крона, муцинозный или перстневидноклеточный подтип, медулярный характер роста) [4, 13].

БЕЛКИ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК

Белки системы репарации ДНК (MMR) – это ядерные белки, которые корректируют несоответствия между основаниями коротких повторяющихся нуклеотидных последовательностей, возникающих во время синтеза ДНК. *In vivo* MLH1/PMS2 и MSH2/MSH6 образуют 2 функциональные пары. Белки MSH2 и MSH6 формируют гетеродимер, функция которого заключается в выявлении петли инсерции или делеции, появляющейся во время репликации ДНК. При обнаружении ошибки в последовательности нуклеотидов к данному соединению прикрепляется комплекс белков PMS2 и MLH1. Вновь образованное соединение «вызывает» эндонуклеазы и синхронно с ними исправляет поврежденные участки ДНК [19]. Если MLH1 или MSH2 потеряны, их партнеры становятся нестабильным и деградируют. Однако обратное утверждение неверно, поскольку отсутствие PMS2 или MSH6 не влияет на стабильность MLH1 и MSH2, так как они могут быть стабилизированы путем связывания с другими молекулами [20].

ИГХ-исследование белков MMR позволяет визуализировать наличие экспрессии 4 белков в ядре. В целом присутствие всех 4 белков указывает на стабильность микросателлитов, хотя существуют исключения (в некоторых случаях с миссенс-мутацией окрашивание может сохраняться), тогда как потеря окрашивания

указывает на дефицит белков системы MMR, предполагая дефектный ген. Обоснованность метода «двух окрашиваний» (исследование только PMS2 и MSH6) основана на гетеродимерных парах белков MMR: PMS2 и MSH6 должны быть потеряны независимо от того, есть ли мутация в гене, кодирующем их или их гетеродимерных партнеров (MLH1 и MSH2). Однако скрининг MMR рекомендуется проводить с использованием всех 4 белков, поскольку метод определения экспрессии двух (только из PMS2 и MSH6) может пропустить случаи с дефицитом MMR, вызванные другими нарушениями [21].

Для скрининга MSI все вновь диагностированные колоректальные карциномы тестируют ИГХ-методом на MMR. Предлагаемый универсальный алгоритм скрининга показан на рис. 1.

Если присутствуют все 4 белка, KPP считается стабильным (MSS), что характерно для подавляющего большинства (85 %) колоректальных карцином. Дальнейшее обследование не требуется, если нет клинического подозрения на синдром Линча, например, возраст пациента моложе 50 лет. Среди оставшихся примерно 15 % случаев, которые относятся к MSI, наиболее распространенным дефектным нарушением является потеря MLH1/PMS2 при интактной экспрессии MSH2/MSH6. Большинство случаев с дефицитом MLH1/PMS2 представляет собой спорадические опухоли, вторичные по отношению к гиперметилации соматического промотора *MLH1* (12 %) [22], реже встречается синдром Линча из-за наследственной мутации *MLH1* или конституционального гиперметилирования промотора *MLH1* (<1 %) [23, 24]. Таким образом, анализ метилирования промотора *MLH1* опухоли является эффективным тестом по времени и затратам

для выявления пациентов со спорадическими опухолями, которые не нуждаются в дополнительных исследованиях. Вторым по частоте встречаемости нарушением является потеря экспрессии MSH2/MSH6 с интактной экспрессией MLH1/PMS2 (около 1 %). Изолированная потеря PMS2 или MSH6 встречается еще реже и с высокой долей вероятности указывает на наличие синдрома Линча. Такие случаи нуждаются в генетической консультации. Следует отметить, что гиперметилирование промотора *MLH1* часто является проявлением фенотипа метилирования CpG островков (CIMP), который представляет собой гиперметилирование промоторов нескольких генов. KPP с CIMP часто содержат мутации *BRAF* V600E и метилирование *MLH1*. Фактически более 2/3 опухолей с дефицитом белков системы MMR имеют *BRAF*-мутацию, и эти опухоли, скорее всего, являются спорадическими, поскольку мутация в гене *BRAF* не связана с синдромом Линча [25]. Многие лаборатории для выявления опухолей с потерей MLH1/PMS2 используют мутационный анализ *BRAF*, а не тестирование метилирования промотора *MLH1*. Однако в случаях отсутствия мутации *BRAF* все же показано тестирование на метилирование *MLH1*, поскольку мутацию *BRAF* содержат только около двух третей случаев метилирования [26, 27]. Наличие мутации *BRAF* также является неблагоприятным прогностическим фактором и может повлиять на решение о назначении терапии [28, 29]. ИГХ-окрашивание *BRAF* трудно интерпретировать из-за вариабельности окрашивания, и поэтому оценка статуса *BRAF* с помощью ПЦР является предпочтительным тестом [30]. Если гиперметилирование промотора *MLH1* или мутация *BRAF* V600E не обнаружены, пациентам показаны консультация врача-генетика и генетическое исследование на наличие наследственных мутаций.

Если этиология MSI не установлена после тестирования *BRAF* и/или анализа метилирования и наличия наследственных мутаций, следует рассмотреть возможность секвенирования ДНК опухоли на наличие двойных соматических мутаций генов MMR. Если двойные соматические мутации генов MMR обнаруживаются в опухоли без наследственной мутации, это подтверждает двойную соматическую мутацию как причину MSI. Двойная соматическая мутация, или соматическая мутация с потерей гетерозиготности (LOH), является наиболее частой причиной так называемого Lynch-like синдрома. Lynch-like синдром — это «зонтичный», обобщающий термин, который использовали для описания подобных необъяснимых случаев. Идентификация же ненаследственной причины MSI очень важна с клинической точки зрения, поскольку таким пациентам и их семьям не требуется интенсивный пожизненный скрининг на рак [31]. К сожалению, гистологические данные не позволяют отличить опухоли с двойными соматическими мутациями

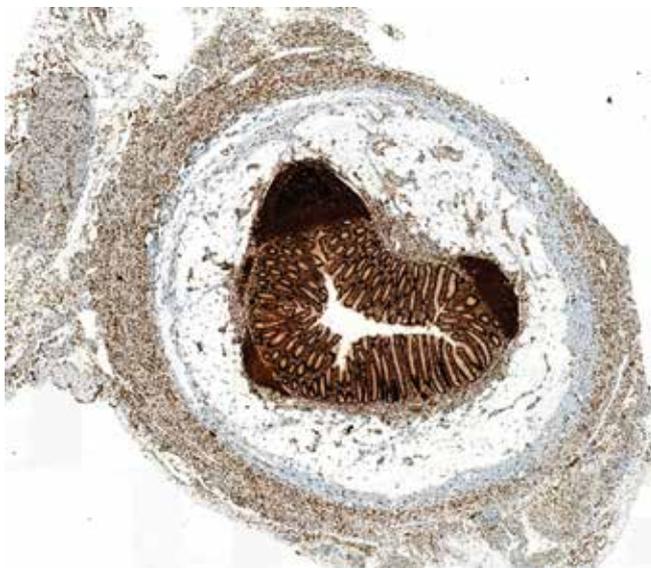


Рис. 1. Окрашивание всех клеток в аппендиксе (внешний контроль), $\times 5$
Fig. 1. Staining of all cells in the appendix (external control), $\times 5$

от опухолей, возникающих при синдроме Линча, и такие новообразования необходимо секвенировать [32]. Были идентифицированы и другие причины Lynch-like синдрома [33], в первую очередь, это неверная интерпретация результатов ИГХ-исследования (гипердиагностика синдрома Линча), наследственная патология, которая не обнаруживается с помощью имеющихся в настоящее время тестов, и другие генетические дефекты с фенотипом MSI, такие как мутации *MUTYH*, *POLE* и соматический мозаицизм.

Иммуногистохимический метод можно использовать как при наследственных, так и при спорадических или эпигенетических нарушениях, а потеря экспрессии того или иного белка (отсутствие окрашивания) может указывать на наиболее вероятный дефектный ген. Однако ИГХ-исследование MMR не является генетическим тестированием, поскольку позволяет оценить экспрессию белков, а не состояние генов.

Иммуногистохимическое исследование является надежным, быстрым и недорогим способом скрининга MSI. Однако могут быть серьезные проблемы с интерпретацией результатов, связанные с разными причинами. Осведомленность об этих подводных камнях поможет избежать ошибок в интерпретации.

ВЫБОР МАТЕРИАЛА ДЛЯ ИГХ-ИССЛЕДОВАНИЯ

Успех ИГХ-исследования белков MMR напрямую зависит от адекватности материала. Исследования показали, что материал биопсии также хорошо пригоден для ИГХ-метода, как и материал резекции [34–36]. В небольших биоптатах чаще встречается краевой эффект окрашивания, в большом материале резекции из-за плохой фиксации снижается диффузия антител, и в центре опухоли окрашивание значительно слабее или вовсе может отсутствовать. Все же предпочтительнее исследовать материал предоперационной биопсии, поскольку результаты ИГХ-исследования могут изменить запланированную хирургическую тактику (сегментарная или субтотальная колэктомия), дать представление о состоянии MMR в опухоли до начала неоадьювантной терапии и избежать сложностей интерпретации ИГХ-окрашивания после лечения. Хорошо известно, что после лечения КРР обычно наблюдается снижение или вовсе отсутствие экспрессии белков MMR, особенно MSH6 и PMS2, что делает это исследование неинформативным [37–40].

В белках системы MMR существует высокая степень соответствия между первичной и метастатической колоректальной карциномой [41]. Однако для определения молекулярной эволюции опухоли предпочтителен материал метастатической опухоли или рецидива [42].

Если у пациента не одна опухоль, рекомендуется скрининг на дефицит белков системы MMR для всех синхронных/метахронных опухолей, поскольку

существует высокая частота дискордантности среди новообразований (31 %) [43]. Обнаружение одной MSS-стабильной опухоли не исключает вероятности нестабильности в другой. У пациентов с синдромом Линча может быть спорадическое новообразование, которое не связано с наследственным дефектом гена MMR.

Для скрининга MSI наиболее предпочтительный материал — фрагмент карциномы. Однако у пациента с подозрением на синдром Линча могут быть только аденомы. Поэтому клиницисты могут запросить ИГХ-тестирование аденомы. В таких ситуациях потеря экспрессии белков системы MMR помогает диагностировать синдром Линча, но интактная экспрессия белков системы MMR в аденомах не исключает его и встречается в 20–30 % случаев при синдроме Линча, поскольку аденома могла не получить вторую мутацию. Потеря окрашивания может быть идентифицирована в 70–79 % аденом, ассоциированных с синдромом Линча, особенно крупных аденом (>10 мм) с ворсинчатым компонентом или дисплазией высокой степени [44–47].

ВНУТРЕННИЙ КОНТРОЛЬ

Критически важным фактором в интерпретации результатов ИГХ-исследования белков системы MMR, как и для любого другого ИГХ-исследования, является оценка внутреннего контроля. Белки системы MMR функционируют внутри ядра активно пролиферирующих клеток, поскольку они исправляют ошибки, сделанные во время синтеза ДНК. Следовательно, ожидается, что ядерное окрашивание белков MMR будет присутствовать в любых нормальных пролиферирующих клетках, например, в таких как лимфоциты, клетки крипт кишечника и некоторых стромальных клетках. Такие клетки служат внутренним положительным контролем при оценке ИГХ-исследования. Отсутствие экспрессии белков MMR в опухоли без окрашивания внутреннего контроля не подлежит интерпретации и требует повторного исследования на том же или другом блоке опухоли или проведения исследования другим методом (например, MSI ПЦР). Редким исключением из этого правила является наследственный дефицит белков системы MMR, при котором и опухоль, и любая нормальная ткань не экспрессируют белки MMR.

Пороговые значения. В большинстве работ для признания позитивного окрашивания используют пороговое значение 5 % ядер, демонстрирующих однозначное окрашивание (интенсивность окрашивания по крайней мере аналогична контролю). Однако хорошо изученного, точного порога нормы экспрессии белков MMR, основанного на доказательствах, до сих пор не установлено. Коллегия американских патологов рекомендует учитывать «любую положительную реакцию в ядрах опухолевых клеток» [48], а в других работах они предлагают в качестве порогового значения 1, 5 или 10 % [49].

Характер окрашивания. Типичное окрашивание интактной MMR при KPP – интенсивное ядерное в большинстве опухолевых клеток. Однако интенсивность окрашивания может варьировать от случая к случаю, а также от области к области в препарате. Такое колебание интенсивности окрашивания не является редкостью, а экспрессия белков MMR считается нормальной/интактной, если окрашивание ядер опухолевых клеток сопоставимо или сильнее, чем у клеток внутреннего контроля. Вариабельность окрашивания обычно связывают с диффузией антител, дефектами фиксации, тканевой гипоксией и краевым эффектом [50, 51].

Окрашивание опухоли слабее контроля. Иногда окрашивание ядер опухолевых клеток слабее, чем в клетках внутреннего контроля. В таких случаях необходимо провести повторное ИГХ-исследование. Если результат подтверждается, необходимо дать заключение о его неадекватности и отправить материал на дополнительные исследования (ПЦР). В некоторых таких случаях действительно выявляют дефицит MMR.

Цитоплазматическое окрашивание. Белки MMR располагаются в ядре клетки, соответственно, их экспрессия при ИГХ-исследовании является ядерной. Истинное исключительно цитоплазматическое окрашивание нужно рассматривать как патологическое, так как недавно описали цитоплазматическое окрашивание MSH2 у пациента с синдромом Линча со слиянием *EPCAM–MSH2* [52]. В перекрашенном препарате визуализируется выраженное как ядерное, так и цитоплазматическое окрашивание, и тогда практически невозможно понять, где ложно-позитивное окрашивание при опухолях MSI, а где при опухолях MSS ядерное окрашивание незаметно на фоне цитоплазматического. В таком случае необходимо тщательно отработать протокол окрашивания, соблюдая все требования, предъявляемые к оптимальной ИГХ-окраске, и провести повторное исследование, возможно, с изменением условий (снижение титра антител, уменьшение времени демаскировки или выбор другой системы визуализации), которое должно помочь прояснить ситуацию.

ГЕТЕРОГЕННОЕ ОКРАШИВАНИЕ MSH6

При KPP с дефицитом MLH1/PMS2 может встречаться гетерогенное окрашивание MSH6 из-за соматической мутации нестабильного мононуклеотидного тракта в *MSH6* [53, 54]. Наследственные мутации *MSH6* в таких случаях пока не обнаружены.

МИССЕНС-МУТАЦИЯ С СОХРАНЕНИЕМ АНТИГЕННОСТИ БЕЛКА

Наличие окрашивания белков системы MMR однозначно не исключает возможность наследственных мутаций/синдрома Линча. Так, около 3–10 % случаев синдрома Линча имеют дефектную экспрессию бел-

ков системы MMR в результате миссенс-мутаций, вызывающих структурные/функциональные нарушения. Белок сохраняет свой сайт связывания антител при ИГХ-реакции и, следовательно, демонстрирует «нормальное» ядерное окрашивание. Наиболее часто миссенс-мутации *MLH1* наблюдаются в случаях с изолированной потерей окрашивания PMS2 (окрашивание MLH1 сохраняется, несмотря на дисфункциональный белок MLH1) [55, 56].

ТЕРМИНОЛОГИЯ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Коллегия американских патологов рекомендует использовать термины «интактная ядерная экспрессия» или «отсутствие ядерной экспрессии» вместо «положительный» или «отрицательный» при исследовании ИГХ-статуса белков системы репарации ДНК, чтобы избежать путаницы [48]. Например, «положительный результат» можно интерпретировать как «положительный результат на дефицит MMR» или «положительное окрашивание» (нормальный/неповрежденный характер окрашивания), причем значения этих интерпретаций диаметрально противоположные.

ВНЕШНИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ИГХ-ИССЛЕДОВАНИЙ MMR

По данным сайта Внешнего контроля северных стран (Immunohistochemical Quality Control, NordiQC; <https://www.nordiqc.org/about.php>), подавляющее большинство неудовлетворительных ИГХ-окрасок (90 % – для MLH1, 64 % – для MSH2, 89 % – для MSH6 и 71 % – для PMS2) связаны с ложно-отрицательной оценкой ИГХ-окрашивания и, как результат, гипердиагностикой дефицита белков системы MMR. Проводили ИГХ-окрашивание контрольных препаратов, которые включали срезы миндалина и аппендикса и 3 фрагмента опухоли: 2 – с генетически подтвержденной MSI и один – MSS. Показателями оптимально откалиброванного протокола ИГХ-исследования для всех белков MMR является наличие окрашивания в ядрах клеток с низким уровнем антигенной активности – это В-клетки в зоне мантии, гладкомышечные и стромальные клетки, а не только наличие экспрессии в клетках с высоким уровнем антигенной активности, к которым относятся пролиферирующие В-клетки в герминальных центрах лимфоидных фолликулов и ядрах эпителия аппендикса (рис 1, 2).

Соответственно, интактная ядерная экспрессия в окружающих опухоль стромальных клетках также является адекватным внутренним контролем при оценке экспрессии белков MMR (рис. 3–5) (NordiQC).

MLH1

Из 259 лабораторий, принявших участие в тестировании, 233 (90 %) смогли продемонстрировать оптимальные и хорошие результаты окрашивания. Несмотря на большое разнообразие представленных



Рис. 2. Окрашивание всех клеток в миндалине (внешний контроль), $\times 5$
Fig. 2. Staining of all cells in the amygdala (external control), $\times 5$

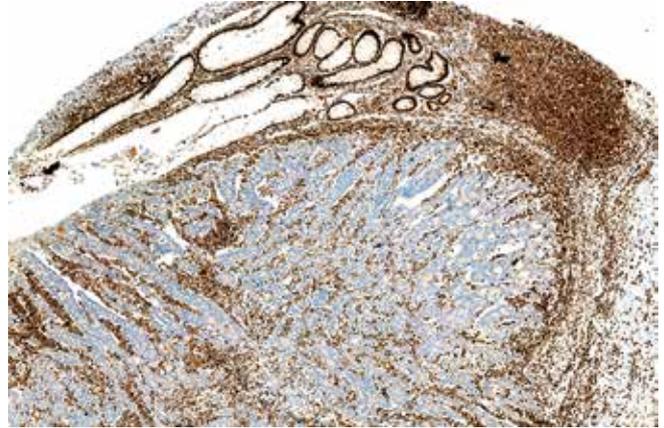


Рис. 5. MSH1. Отсутствие окрашивания в опухолевых клетках при адекватном позитивном внутреннем контроле (интактное окрашивание ядер клеток стромы и кишечного эпителия), $\times 20$

Fig. 5. MSH1. Lack of staining in tumor cells with adequate positive internal control (intact staining of the nuclei of stromal cells and intestinal epithelium), $\times 20$

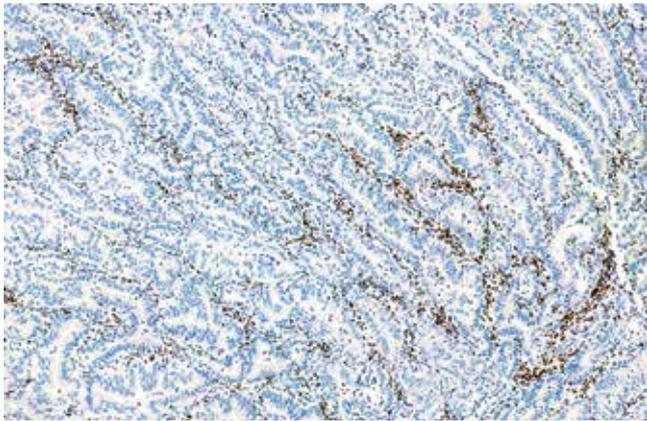


Рис. 3. MLH1. Отсутствие окрашивания в опухолевых клетках при адекватном, позитивном внутреннем контроле (интактное окрашивание ядер клеток стромы), $\times 20$

Fig. 3. MLH1. Lack of staining in tumor cells with adequate positive internal control (intact staining of stromal cell nuclei), $\times 20$

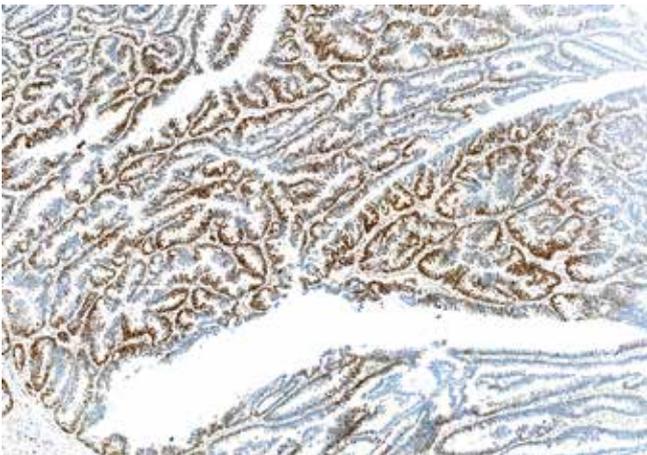


Рис. 4. MLH1. Интактная ядерная экспрессия в опухолевых клетках, $\times 20$
Fig. 4. MLH1. Intact nuclear expression in tumor cells, $\times 20$

на тестирование клонов (BC23, BS 29, ES05, G168–15, GM011, INC409 и M1), эксперты NordiQC среди ведущих причин неудовлетворительного ИГХ-окрашивания называют неудачные первичные антитела. Подавляющее большинство лабораторий пользуются всего двумя – ES05 и M1, причем клон M1 представлен только в формате RTU (готового к работе). В качестве других причин неудовлетворительных результатов ИГХ названы следующие: использование низкой концентрации первичных антител и малочувствительных систем визуализации. Основной проблемой (81 %) является ложно-негативное окрашивание (NordiQC).

MSH2

81 % лабораторий показали оптимальные и хорошие результаты окрашивания этим антителом. Здесь также представлено разнообразие клонов (FE11, G219–1129, 79H11, MX061). Среди ведущих причин неудовлетворительного ИГХ-окрашивания эксперты NordiQC называют неудачные протоколы высокотемпературной обработки и использование высокочувствительных или, наоборот, малочувствительных систем визуализации. Основной проблемой (64 %) является ложно-негативное окрашивание. Наличие выраженного перекрестного цитоплазматического окрашивания, которое препятствует адекватной оценке MSH2, явилось причиной неудовлетворительного результата в 36 % случаях (NordiQC).

MSH6

С точки зрения экспертов NordiQC это самое сложное антитело в плане достижения оптимальных или хотя бы удовлетворительных результатов ИГХ-окрашивания. Только 52 % лабораторий (126 из 242 лабораторий-участниц) смогли показать адекватное окрашивание с этим антителом. Следует подчеркнуть, что среди

представленных на тестирование клонов – BSR100, E49, EPR3945 и SP93 – 53 % лабораторий (127 из 242) используют клон E49. При этом эксперты NordiQC в качестве основных причин неудовлетворительного окрашивания называют использование неудачных клонов MSH6 (в частности, старого клона 44 вместо нового SP93) вместе с использованием малочувствительных систем визуализации и неудачных протоколов высокотемпературной обработки. Основной проблемой (89 %) при неудовлетворительном ИГХ-исследовании MSH6 является ложно-негативное окрашивание (NordiQC).

PMS2

Адекватное окрашивание с антителом PMS2 смогли показать 89 % лабораторий (218 из 246 лабораторий-участниц). Среди представленных на тестирование клонов – A16–4, M0R4G, MRQ-28, EP51, EPR3947 – 3 последних являются моноклональными кроличьими антителами. Эксперты NordiQC среди основных причин неудовлетворительного окрашивания называют использование малочувствительных систем визуализации,

неудачные протоколы высокотемпературной обработки, а также неправильно подобранные разведения для концентрированных антител. Основной проблемой (71 %) при неудовлетворительном окрашивании ИГХ-исследования PMS2 является ложно-негативное окрашивание. В оставшихся 39 % причинами неудовлетворительного окрашивания были выраженное фоновое окрашивание, препятствующее оценке окрашивания, и слабое специфическое (ядерное) окрашивание (NordiQC).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование dMMR/MSI-H имеет важное предиктивное значение для большинства солидных опухолей. Опухоли с MSI из-за особенностей клинического течения необходимо выделять в отдельную группу не только для скрининга синдрома Линча, но и для выбора более корректной схемы адъювантной терапии. Для определения dMMR/MSI-H методом выбора является ИГХ-исследование с отработанным протоколом, оценкой внутренних и внешних контролей на каждом стекле.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Popat S., Hubner R., Houlston R.S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23(3):609–18. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.086
2. Tejpar S., Saridaki Z., Delorenzi M. et al. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(11):841–4. DOI: 10.1093/jnci/djr170
3. Hutchins G., Southward K., Handley K. et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1261–70. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366
4. Benatti P., Gafà R., Barana D. et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2005;11(23):8332–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1030
5. Sargent D.J., Marsoni S., Monges G. et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3219–26. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.1825
6. Ribic C.M., Sargent D.J., Moore M.J. et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa022289
7. Carethers J.M., Smith E.J., Behling C.A. et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004;126(2):394–401. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.12.023
8. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
9. Hampel H., Frankel W.L., Martin E. et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352(18):1851–60. DOI: 10.1056/NEJMoa043146
10. Lindor N.M., Burgart L.J., Leontovich O. et al. Thibodeau, Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20(4):1043–8. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.4.1043
11. de Jong A.E., van Puijenbroek M., Hendriks Y. et al. Microsatellite instability, immunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):972–80. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-0956-3
12. Southey M.C., Jenkins M.A., Mead L. et al. Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6524–32. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.671
13. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group, Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35–41.
14. Hampel H. NCCN increases the emphasis on genetic/familial high-risk assessment in colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(5 Suppl):829–31. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0200
15. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. et al. American College of Gastroenterology, ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110(2):223–62, quiz 263. DOI: 10.1038/ajg.2014.435
16. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
17. Lynch H.T., Snyder C.L., Shaw T.G. et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15(3):181–94. DOI: 10.1038/nrc3878
18. Hampel H., Frankel W.L., Martin E. et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5783–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5950
19. Gruber S.B. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing. *Gastroenterology* 2006;130(2):577–87. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.031

20. Li G.-M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008;18(1):85–98. DOI: 10.1038/cr.2007.115
21. Pearlman R., Markow M., Knight D. et al. Two-stain immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer may fail to detect mismatch repair deficiency. *Mod Pathol* 2018;31(12):1891–900. DOI: 10.1038/s41379-018-0058-y
22. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–87.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064
23. Rahner N., Friedrichs N., Steinke V. et al. Coexisting somatic promoter hypermethylation and pathogenic MLH1 germline mutation in Lynch syndrome. *J Pathol* 2008;14(1):10–6. DOI: 10.1002/path.2263
24. Niessen R.C., Hofstra R.M.W., Westers H. et al. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48(8):737–44. DOI: 10.1002/gcc.20678
25. Weisenberger D.J., Siegmund K.D., Campan M. et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38(7):787–93. DOI: 10.1038/ng1834
26. Parsons M.T., Buchanan D.D., Thompson B. et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet* 2012;49(3):151–7. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100714
27. Adar T., Rodgers L.H., Shannon K.M. et al. A tailored approach to BRAF and MLH1 methylation testing in a universal screening program for Lynch syndrome. *Mod Pathol* 2017;30(3):440–7. DOI: 10.1038/modpathol.2016.211
28. Yuan Z.-X., Wang X.-Y., Qin Q.-Y. et al. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(6):e65995. DOI: 10.1371/journal.pone.0065995
29. Roth A.D., Tejpar S., Delorenzi M. et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(3):466–74. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3452
30. Bellizzi A.M. Screening for Lynch syndrome: a no-brainer: BRAF V600E mutation-specific immunohistochemistry: caveat emptor. *Am J Clin Pathol* 2015;143:320–4. DOI: 10.1309/AJCP3ZDD3LTHWCZK
31. Haraldsdottir S., Hampel H., Tomsic J. et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology* 2014;147(6):1308–16.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.041
32. Hemminger J.A., Pearlman R., Haraldsdottir S. et al. Histology of colorectal adenocarcinoma with double somatic mismatch-repair mutations is indistinguishable from those caused by Lynch syndrome. *Hum Pathol* 2018;78:125–30. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.04.017
33. Chen W., Swanson B.J., Frankel W.L. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologists. *Diagn Pathol* 2017;12(1):24. DOI: 10.1186/s13000-017-0613-8
34. Kumarasinghe A.P., de Boer B., Bateman A.C., Kumarasinghe M.P. DNA mismatch repair enzyme immunohistochemistry in colorectal cancer: a comparison of biopsy and resection material. *Pathology* 2010;42(5):414–20. DOI: 10.3109/00313025.2010.493862
35. Shia J., Stadler Z., Weiser M.R. et al. Immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins in intestinal tract carcinoma: how reliable are biopsy samples? *Am J Surg Pathol* 2011;35(3):447–54. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31820a091d
36. Vilkin A., Leibovici-Weissman Y., Halpern M. Immunohistochemistry staining for mismatch repair proteins: the endoscopic biopsy material provides useful and coherent results. *Hum Pathol* 2015;46(11):1705–11. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.07.009
37. Bao F., Panarelli N.C., Rennert H. et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010;34(12):1798–804. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f906cc
38. Radu O.M., Nikiforova M.N., Farkas L.M., Krasinskas A.M. Challenging cases encountered in colorectal cancer screening for Lynch syndrome reveal novel findings: nucleolar MSH6 staining and impact of prior chemoradiation therapy. *Hum Pathol* 2011;42(9):1247–58. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.11.016
39. Vilkin A., Halpern M., Morgenstern S. How reliable is immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins performed after neoadjuvant chemoradiation? *Hum Pathol* 2014;45(10):2029–36. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.07.005
40. Kuan S.-F., Ren B., Brand R. et al. Neoadjuvant therapy in microsatellite-stable colorectal carcinoma induces concomitant loss of MSH6 and Ki-67 expression. *Hum Pathol* 2017;63:33–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.02.003
41. Haraldsdottir S., Roth R., Pearlman R. et al. Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis. *Fam Cancer* 2016;15(2):253–60. DOI: 10.1007/s10689-015-9856-2
42. Sepulveda A.R., Hamilton S.R., Allegra C.J. et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from the American Society for clinical pathology, College of american pathologists, Association for molecular pathology, and American Society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2017;35(13):1453–86. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9807
43. Roth R.M., Haraldsdottir S., Hampel H. et al. Discordant mismatch repair protein immunoreactivity in Lynch syndrome-associated neoplasms: A recommendation for screening synchronous/metachronous neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2016;146(1):50–6. DOI: 10.1093/ajcp/aqw067
44. Bellizzi A.M., Frankel W.L. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol* 2009;16(6):405–17. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181bb6bdc
45. Kalady M.F., Kravochuck S.E., Heald B. et al. Defining the adenoma burden in lynch syndrome Dis Colon Rectum 2015;58(4):388–92. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000333
46. Walsh M.D., Buchanan D.D., Pearson S.-A. et al. Immunohistochemical testing of conventional adenomas for loss of expression of mismatch repair proteins in Lynch syndrome mutation carriers: a case series from the Australasian site of the colon cancer family registry. *Mod Pathol* 2012;25(5):722–30. DOI: 10.1038/modpathol.2011.209
47. Yurgelun M.B., Goel A., Hornick J.L. et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev Res* 2012;5(4):574–82. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0519
48. Bartley A.N., Hamilton S.R., Alsabeh R. et al. Members of the cancer biomarker reporting Workgroup, College of american pathologists, template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(2):166–70. DOI: 10.5858/arpa.2013-0231-CP
49. Pai R.K., Pai R.K. A practical approach to the evaluation of gastrointestinal tract carcinomas for Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2016;40(4):e17–34. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000620
50. Chang C.L., Marra G., Chauhan D.P. et al. Oxidative stress inactivates the human DNA mismatch repair system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283(1):C148–54. DOI: 10.1152/ajpcell.00422.2001
51. Mihaylova V.T., Bindra R.S., Yuan J. et al. Decreased expression of the DNA mismatch repair gene Mlh1 under hypoxic stress in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 2003;23(9):3265–73. DOI: 10.1128/MCB.23.9.3265-3273.2003
52. Dhar S.S., Ruiz-Garcia E., Barresi V., Brunetti O. Molecular mechanisms and targeted therapies for colorectal cancer. *Frontiers Media SA*, 2022.
53. Graham R.P., Kerr S.E., Butz M.L. et al. Heterogenous MSH6 loss is a result of microsatellite instability within MSH6 and occurs

- in sporadic and hereditary colorectal and endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2015;39(10):1370–6. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000459
54. Shia J., Zhang L., Shike M. et al. Secondary mutation in a coding mononucleotide tract in MSH6 causes loss of immunoeexpression of MSH6 in colorectal carcinomas with MLH1/PMS2 deficiency. *Mod Pathol* 2013;26(1):131–8. DOI: 10.1038/modpathol.2012.138
55. Dudley B., Brand R.E., Thull D. et al. Germline MLH1 mutations are frequently identified in Lynch syndrome patients with colorectal and endometrial carcinoma demonstrating isolated loss of PMS2 immunohistochemical expression. *Am J Surg Pathol* 2015;39(8):1114–20. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000425
56. Rosty C., Clendenning M., Walsh M.D. et al. Germline mutations in PMS2 and MLH1 in individuals with solitary loss of PMS2 expression in colorectal carcinomas from the Colon Cancer Family Registry Cohort. *BMJ Open* 2016;6(2):e010293. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010293

Вклад авторов

Кудайбергенова А. Г.: сбор и обработка материала, написание текста;

Сендерович А. И.: сбор и обработка материала;

Горбань Н. А.: идея статьи, редактирование.

Contribution of the authors

Kudaibergenova A. G.: collecting and processing material, writing text;

Senderovich A. I.: collection and processing of material;

Gorban N. A.: article idea, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Сендерович А. И. / Senderovich A. I.: <https://orcid.org/0000-0003-2213-5785>

Горбань Н. А. / Gorban N. A.: <https://orcid.org/0009-0001-2401-1746>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-26-32>

ПОЛИПОВИДНАЯ САРКОМАТОИДНАЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА КАРЦИНОМА ПИЩЕВОДА

Тертычный А. С.¹, Пачуашвили Н. В.^{1,2}, Павлов П. В.¹, Багирова А. А.¹, Шишкина А. Д.¹

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: Пачуашвили Нано Владимировна npachuashvili@bk.ru

Саркоматоидная карцинома пищевода – редкое злокачественное новообразование, составляющее примерно 2 % всех карцином пищевода. Ее также называют карциносаркомой, псевдосаркомой, псевдосаркоматозным плоскоклеточным раком, веретенноклеточным раком и полипоидным раком, что отражает неопределенность его патогенеза. В статье представлен случай у пациентки 68 лет с полипоидной саркоматоидной карциномой, которая была обнаружена в виде большой внутрипросветной полипоидной массы. Опухоль была успешно удалена эндоскопическим методом диссекции в подслизистом слое. При гистологическом исследовании было отмечено наличие карциноматозного и саркоматоидного компонентов. При иммуногистохимическом исследовании была обнаружена связь опухоли с вирусом папилломы человека и мутацией в гене *p53*. Несмотря на размер >4 см, саркоматоидная карцинома была полностью удалена эндоскопически. Планируется проведение лучевой терапии и динамическое наблюдение.

Ключевые слова: саркоматоидная карцинома, карциносаркома, псевдосаркома, псевдосаркоматозный плоскоклеточный рак, веретенноклеточный рак, полипоидный рак, пищевод, вирус папилломы человека

Для цитирования: Тертычный А. С., Пачуашвили Н. В., Павлов П. В. и др. Полиповидная саркоматоидная, ассоциированная с вирусом папилломы человека карцинома пищевода. Онкопатология 2024;7(3):26–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-26-32>

Polypoid sarcomatoid human papillomavirus associated carcinoma of the esophagus

Tertychnyy A. S.¹, Pachuashvili N. V.^{1,2}, Pavlov P. V.¹, Bagirova A. A.¹, Shishkina A. D.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

²National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulianova St., 117292 Moscow, Russia

Contacts: Pachuashvili Nano Vladimirovna npachuashvili@bk.ru

Sarcomatoid carcinoma of the esophagus is a rare malignant neoplasm that accounts for approximately 2 % of all esophageal carcinomas. It is also referred to as carcinosarcoma, pseudosarcoma, pseudosarcomatous squamous cell carcinoma, fusiform cell carcinoma, and polypoid cancer, reflecting the uncertainty of its pathogenesis. The article presents a case of polypoid sarcomatoid carcinoma in a 68-year-old patient, which was detected as a large intraluminal polypoid mass. The tumor was successfully removed endoscopically by dissecting in the submucosal layer. Histological examination revealed the presence of carcinomatous and sarcomatoid components. Immunohistochemical examination indicated a connection between the tumor and HPV infection, as well as a mutation in the *p53* gene. Despite its size, over 4 cm, the sarcomatoid carcinoma was completely removed endoscopically. Radiation therapy and dynamic monitoring are planned.

Keywords: sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma, pseudosarcoma, pseudosarcomatous squamous cell carcinoma, spindle-cell carcinoma, polypoid cancer, esophagus, human papillomavirus

For citation: Tertychnyy A. S., Pachuashvili N. V., Pavlov P. V. et al. Polypoid sarcomatoid human papillomavirus associated carcinoma of the esophagus. Onkopatologiya = Oncopathology 2024;7(3):26–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-26-32>

ВВЕДЕНИЕ

В 1865 г. Р. Вирхов впервые описал саркоматоидную карциному пищевода, которая в настоящее время составляет приблизительно 2 % всех случаев карцином пищевода [1, 2]. Данная опухоль также известна как карциносаркома, псевдосаркома, веретеночлещочная карцинома и полипоидная карцинома. Разнообразие используемых терминов отражает неопределенность в патогенезе этой опухоли, которая имеет характерную макрополипоидную форму [3]. Гистологически саркоматоидные карциномы пищевода представляют собой двухфазные образования: эпителиальный компонент обычно локализуется в ограниченных участках, в то время как основная часть опухоли демонстрирует плеоморфные саркоматоидные характеристики. Предполагается, что саркоматоидный компонент развивается в результате метаплазии из клеток карциномы, но некоторые исследователи предполагают, что данная опухоль является результатом сосуществования 2 различных злокачественных новообразований [4]. Кроме того, было выдвинуто предположение, что этот компонент может иметь эпителиальное происхождение, поскольку в некоторых исследованиях в веретеночлещочных опухолевых клетках были выявлены ультраструктурные особенности эпителиальной дифференцировки, такие как десмосомы и тонофибриллы. Иммуногистохимически саркоматоидные клетки могут также быть фокально иммунореактивными по отношению к цитокератину в дополнение к эпителиальному компоненту [5].

В связи с редкой встречаемостью данной патологии предлагаем описание проведенного клинического наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 68 лет, в мае 2024 г. обратилась с жалобами на затруднение прохождения еды по пищеводу, отрыжку, икоте, а также общую слабость. Из анамнеза известно, что в 2002 г. ей была выполнена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, в 2022 г. в рамках предоперационной подготовки (протезирование правого коленного сустава) проведена эзофагогастродуоденоскопия, при которой, со слов пациентки, выявлен поверхностный гастрит. Последние 4 мес она ежедневно принимала нестероидные противовоспалительные препараты 2 раза в день по поводу боли в суставах. За 2 нед до обращения отметила появление затруднения при прохождении пищи, регургитации, отрыжки, тяжести в эпигастрии после еды. Последние 3 дня стала отмечать боль и жжение при прохождении пищи по пищеводу, ограничила себя в питании. По поводу описанных симптомов принимала алмагель — без эффекта.

Учитывая наличие жалоб проведена эзофагогастродуоденоскопия с забором биоптатов. По результатам исследования: слизистая оболочка пищевода светло-розового цвета, в среднегрудном отделе пищевода по задней

стенке на расстоянии около 26 см от резцов в дистальном направлении до 31 см от резцов визуализировано новообразование продолговатой формы, занимающее 2/3 просвета, на узком основании, плотное, контактно не кровоточит, при осмотре в узком спектре без патологического капиллярного рисунка. С дистального края новообразование минимально эрозировано. Розетка кардии эластичная, смыкается не полностью. При инверсионном осмотре не захватывает эндоскоп, образуя «воронку». В желудке небольшое количество прозрачной и мутной слизи, стенки эластичные, слизистая оболочка очагово неярко гиперемирована, отечна, в нижней 1/3 тела желудка по малой кривизне отсутствуют собирательные вены. Заключение: эндоскопическая картина крупного образования средне-, нижнегрудного отдела пищевода сосудистого генеза? Фиброэпителиального характера? В желудке картина поверхностного гастрита.

При гистологическом исследовании биоптатов, взятых из поверхностных отделов опухоли, были обнаружены участки грануляционной ткани с эрозированной поверхностью, местами с наличием отдельных клеток с гиперхромными ядрами. На поверхности определялись мелкие скопления некротического детрита и фибринозно-лейкоцитарного экссудата. Морфологические изменения свидетельствовали в пользу грануляций пищевода и были расценены как воспалительные.

Дополнительно проведена компьютерная томография с внутривенным контрастированием, по результатам которой установлена картина внутрипросветного образования нижней трети пищевода — с учетом плотности, характера роста и контрастирования, вероятнее всего, лейомиома. Данных об узелковых и инфильтративных изменениях органов грудной клетки не получено.

Учитывая результаты инструментального обследования, пациентке выполнена эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое.

На гистологическое исследование прислан растянутый на площадке фрагмент серо-коричневого цвета с образованием на ножке размерами 40 × 30 × 30 мм с крупнобугристой поверхностью (рис. 1, а).

Микроскопически опухоль содержала смесь карциномы и злокачественных саркоматоидных элементов, причем последние преобладали в поверхностных отделах опухоли (рис. 1, б, в). Эпителиальный компонент имел плоскоклеточный характер и варьировал от мелких инфильтрирующих гнезд с примесью веретенообразных клеток до крупных сливающихся участков, расположенных преимущественно в основании полипа (рис. 1, г). Опухолевые клетки были погружены в недифференцированный отечный гиалинизированный матрикс, который содержал рассеянные коллагеновые волокна (рис. 1, д). Новообразование также имело гетерогенные эпителиальные компоненты, такие как базалоидная плоскоклеточная карцинома, которая состояла из мономорфных клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми и вытянутыми гиперхромными ядрами

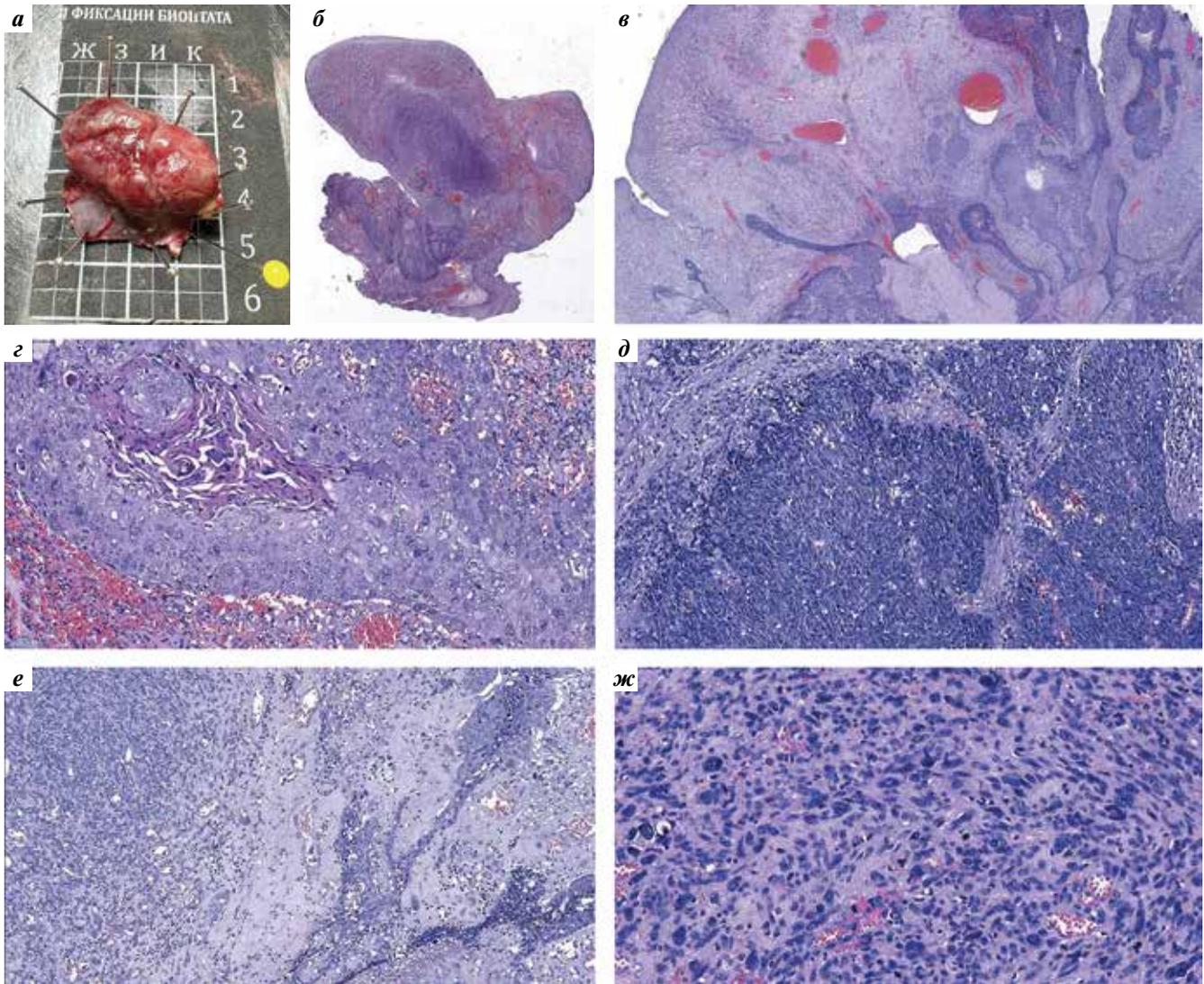


Рис. 1. Удаленная опухоль: а – макроскопическая характеристика; б – общий вид при малом увеличении, $\times 50$; в – поверхностные отделы с преобладанием стромального компонента и наличием тяжей и гнезд карциномы, $\times 100$; з – участок плоскоклеточной карциномы с ороговением в центральных отделах, $\times 200$; д – участок опухоли, имеющий строение базалоидной карциномы, $\times 200$; е – переход от эпителиального плоскоклеточного компонента, представленного тяжами опухолевых клеток, расположенных в отечном гиалинизированном матриксе (правая часть микрофотографии) к веретенчатому (левая часть), $\times 150$; ж – саркоматоидный компонент, содержащий атипичные полиморфные клетки с гиперхромными ядрами и большим количеством атипичных митозов, $\times 250$

Fig. 1. Characteristics of the tumor: а – macroscopic characteristics; б – general appearance of the tumor at low magnification, $\times 50$; в – surface sections of the tumor with a predominance of the stromal component and the presence of strands and nests of carcinoma, $\times 100$; з – a section of squamous cell carcinoma with keratinization in the central sections, $\times 200$; д – a section of the tumor having the structure of basaloid carcinoma, $\times 200$; е – the transition from the epithelial squamous cell component, represented by strands of tumor cells located in the edematous hyalinized matrix (right part) to the fusiform cell (left part), $\times 150$; ж – is a sarcomatoid component of a tumor containing atypical polymorphic cells with hyperchromatic nuclei and a large number of atypical mitoses, $\times 250$

и скудной цитоплазмой (рис. 1, е). Эти базалоидные клетки были расположены в дольках, гнездах и тяжах. Строма, окружающая их, содержала базофильный муконидный матрикс. Саркоматоидный компонент варьировал от участков веретенчатого строения до очагов с выраженной анаплазией и наличием полиморфных клеток с крупными, неправильной формы гиперхромными ядрами и большим количеством атипичных митозов (рис. 1, ж). Поверхность на всем протяжении была эрозивна и покрыта фибринозно-лейкоцитарным экссудатом, под которым расположены участки грануля-

ционной ткани, что при первичной диагностике не позволило верифицировать опухоль по биоптату.

Результаты иммуногистохимического исследования продемонстрировали, что как эпителиальный, так и мезенхимальный саркоматоидный компоненты карциномы являлись цитокератин-положительными (рис. 2, а), но в последнем случае окрашивание носило очаговый и менее интенсивный характер. Реакция с геном рб3 была положительной в плоскоклеточном компоненте, но отсутствовала в участках базалоидного и саркоматоидного строения (рис. 2, б). Кроме того, была получена

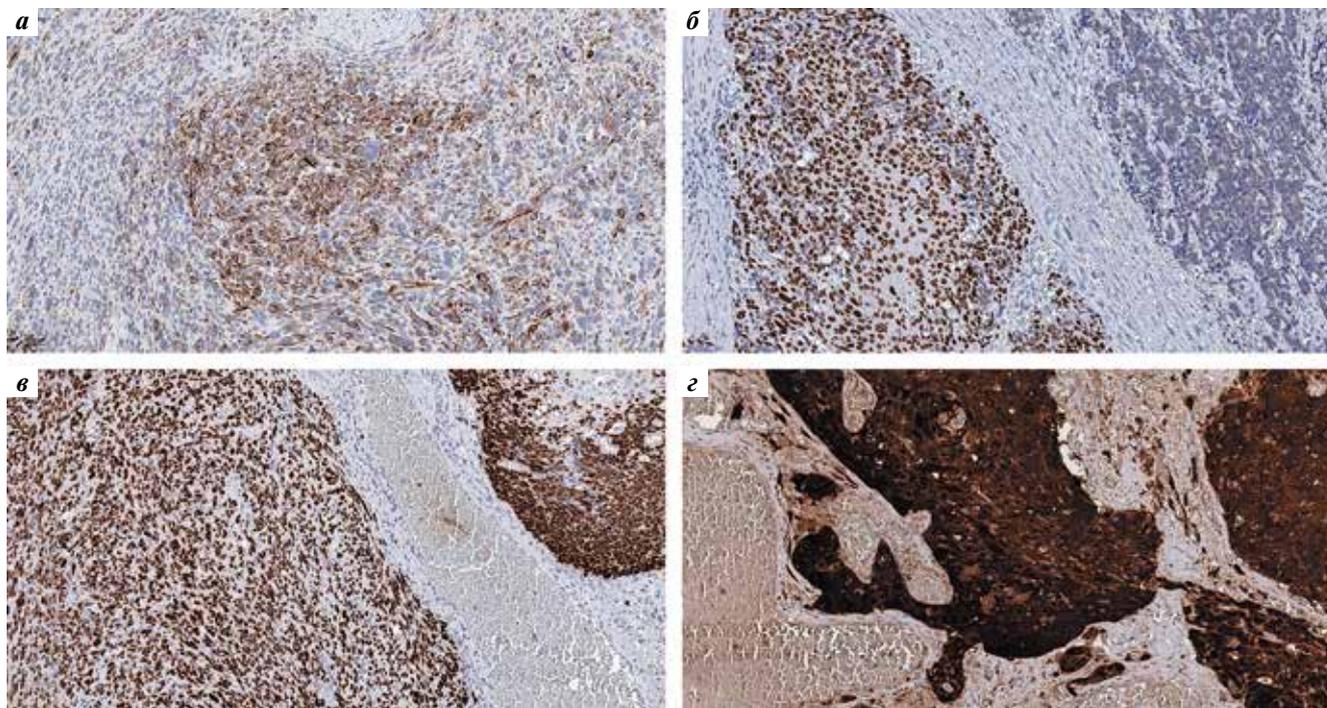


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования: а – очаговое положительное окрашивание клеток саркоматоидного компонента опухоли в реакции с МСК AE1/AE3, $\times 200$; б – положительное окрашивание ядер опухолевых клеток плоскоклеточной карциномы (слева) и отрицательное окрашивание в компоненте карциномы базалоидного строения (справа) в реакции с геном p63, $\times 200$; в – диффузное положительное ядерное окрашивание в реакции с геном p53 в участках карциномы (правый верхний угол) саркоматоидного строения, $\times 200$; г – «блоковое» окрашивание ядер и цитоплазмы опухолевых клеток в реакции с геном p16, $\times 200$

Fig. 2. The results of the immunohistochemical study: a – focal positive staining of cells of the sarcomatoid component of the tumor in reaction with MCK AE1/AE3, $\times 200$; б – positive staining of the nuclei of squamous cell carcinoma (left part) and negative staining in the basaloid carcinoma component (right part) in reaction with p63 gene, $\times 200$; в – diffuse positive nuclear staining in reactions with p53 gene in areas of carcinoma (right upper corner) and in areas of sarcomatoid structure, $\times 200$; г – “block-positive” staining of nuclei and cytoplasm of tumor cells in reaction with p16 gene, $\times 200$

диффузная положительная ядерная реакция с геном p53 в более чем 90 % клеток опухоли (рис. 2, в). Реакция с геном p16 (INK4a) в клетках опухоли также оказалась положительной с окрашиванием цитоплазмы и ядер опухолевых клеток (носила так называемый блоковый характер) (рис. 2, г).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа данных литературы в одной публикации было обнаружено, как и в нашем случае, что саркоматоидная карцинома пищевода имела участки плоскоклеточного и базалоидного рака, сопровождавшиеся пролиферацией веретенообразных клеток [6]. V. Amata и соавт. также сообщили о необычном случае с гетерогенным карциноматозным компонентом, включая базалоидную плоскоклеточную карциному в качестве второстепенного компонентов, при этом саркоматозный компонент демонстрировал рабдомиобластную дифференцировку [7]. В другом случае базалоидная плоскоклеточная карцинома состояла из мономорфных клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, круглыми гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой. Эти базалоидные клетки были

расположены в виде долек, гнезд и тяжей, а строма, окружающая опухолевые клетки, содержала базофильный мукоидный матрикс [8]. Также были описаны несколько опухолей с элементами аденокарциномы или недифференцированной карциномы [9]. Сообщалось и о стромальной дифференцировке с причудливыми гигантскими клетками, а также костной и хрящевой [10].

В некоторых других публикациях саркоматозные элементы характеризовались специфическим разграничением в сторону истинной саркомы, такой как злокачественная фиброзная гистиоцитома, лейомиосаркома, хондросаркома, остеосаркома или рабдомиосаркома [10]. Y. Kinoshita и соавт. сообщили о случае саркоматоидной карциномы пищевода, при которой основной компонент состоял из плотных переплетающихся пучков веретенообразных клеток в подслизистой основе с переходными особенностями между 2 элементами. Позднее при аутопсийном исследовании легких, почек и подвздошной кости у данного пациента была выявлена метастатическая остеосаркома, состоящая из переплетения костных и остеоидных компонентов. Авторы пришли к выводу, что саркоматозные элементы в пищеводе возникают в результате трансформации клеток карциномы, а метастатические

поражения демонстрируют дифференцировку неопластических клеток в остеосаркому [11].

При иммуногистохимическом исследовании 20 саркоматоидных карцином была обнаружена положительная иммунореактивность в отношении цитокератина AE1/AE3 в участках опухоли. В 9 случаях веретеновидные клетки в переходных областях также демонстрировали положительную экспрессию цитокератина, а в 5 – положительную экспрессию виментина. В 2 случаях в переходных областях наблюдалась следовая положительная реакция как на цитокератин, так и на виментин. Саркоматозный компонент демонстрировал положительную реакцию на виментин в 10 эпизодах и на десмин – в 2 случаях [12]. Данные результаты убедительно показывают, что неопластические эпителиальные клетки могут дедифференцироваться в веретеновидные клетки и неэпителиальную саркому, такую как хондросаркома и лейомиосаркома.

В тех немногочисленных исследованиях, в которых использовалась электронная микроскопия, было описано, что некоторые из стромальных клеток имеют эпителиальные особенности, такие как тонофиламенты и межклеточные соединения, сходные с плоскоклеточными эпителиальными клетками. В других работах не удалось обнаружить ультраструктурные признаки эпителиальной дифференцировки, в то же время были выявлены характеристики, типичные для миофибробластов или других мезенхимальных клеток [13]. Результаты ультраструктурного исследования также указывают на наличие переходной зоны между раковым и саркоматозным компонентами на их границе [14].

В настоящее время не существует устойчивых или специфических генетических изменений, ассоциированных с саркоматоидной карциномой пищевода. Однако мутация гена *TP53* была подробно проанализирована в работе V. Amatu и соавт., в результате которой авторы обнаружили, что базалоидная плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома и саркоматозные компоненты демонстрируют сходные точечные мутации гена *TP53* [7]. В то же время хромосомный анализ, проведенный T. Iwaya и соавт., выявил отдельные генетические клоальности для каждого саркоматозного и карциноматозного элемента, что позволяет предположить, что эти 2 объекта клоально различны [15]. Дополнительно H. Suzuki и соавт. изучали амплификацию циклина D1 с использованием метода полимеразной цепной реакции. Из 4 исследуемых случаев в 3 (75 %) было обнаружено усиление саркоматозного компонента, а в одном (25 %) – усиление карциноматозного [16].

Как уже было сказано, разнообразие используемых терминов (саркоматоидная карцинома, карциносаркома, псевдосаркома, псевдосаркоматозный плоскоклеточный рак, веретенклеточный рак и полипоидный рак) отражает неопределенность гистогенеза

данной опухоли [17]. Из-за сочетания саркомы и карциномы споры сосредоточились на том, являются ли они независимыми или саркоматозный элемент возникает в результате метаплазии карциноматозного. Идея о метапластическом патогенезе данной опухоли подтверждается результатами некоторых исследований. Термин «псевдосаркома» впервые был использован N. Lane в 1957 г. для описания новообразований верхних отделов пищеварительного тракта, состоящих из отдельных эпителиальных и мезенхимальных компонентов. N. Lane предположил, что саркоматозные элементы представляют собой реактивную фибробластическую пролиферацию, стимулируемую прилежащим эпидермоидным злокачественным новообразованием [18].

Для понимания механизмов развития саркоматоидной карциномы были предложены 2 основные теории. Первая, теория «столкновения опухолей», предполагает, что 2 различных по своему происхождению злокачественных новообразования сосуществуют, а затем объединяются и смешиваются. Вторая теория утверждает, что существует реципрокная неопластическая индукция эпителиальных и стромальных элементов. Однако обе концепции подвергаются критике в связи с тем, что они не объясняют промежуточные иммуногистохимические и электронно-микроскопические характеристики некоторых опухолевых клеток [1]. V. Amatu и соавт. сообщили о случае саркоматоидной карциномы пищевода с преобладанием плоскоклеточного базалоидного рака. В данном исследовании при плоскоклеточном раке, базалоидном плоскоклеточном раке и саркоме были выявлены аналогичные точечные мутации гена *TP53*, что позволяет предположить клоальное происхождение компонентов, которое подтверждает теорию плюрипотентности стволовых клеток. Авторы также отметили поэтапную гистологическую трансформацию плоского базального эпителия в базалоидную плоскоклеточную карциному, а затем – к злокачественным веретенообразным клеткам [7]. Положительная иммунореактивность виментина при базалоидном плоскоклеточном раке и отсутствие иммунореактивности при плоскоклеточном раке также позволяют предположить, что первый тип опухоли претерпевает переход в саркому.

Несколько иммуногистохимических исследований показали, что саркоматоидные клетки иммунореактивны по отношению к цитокератину. Это позволяет предположить эпителиальное происхождение опухоли и назвать ее саркоматоидной карциномой. Однако в других источниках сообщается, что стромальный компонент проявляет иммунореактивность только к виментину и не проявляет к цитокератину [19].

В связи с экзофитным внутрипросветным характером роста опухоли дифференциальный диагноз включает и другие полиповидные поражения пищевода как доброкачественные, такие как плоскоклеточная

папиллома и фиброваскулярный полип, так и злокачественные, например плоскоклеточный рак (особенно веррукозный тип). Другие варианты дифференциального диагноза включают злокачественную меланому и «чистые» саркомы, например злокачественную фиброзную гистиоцитому. Отсутствие злокачественных эпителиальных элементов помогает дифференцировать «чистые» саркомы от саркоматоидных карцином, но эпителиальный компонент может быть не обнаружен в биоптате опухоли, что имело место в нашем наблюдении. Редко 2-фазные злокачественные мезотелиомы могут распространяться из плевры в пищевод, но их можно дифференцировать по соответствующему клиническому анамнезу и отличительному иммунофенотипу мезотелиомы (иммунопозитивность к цитокератину, WT1 и кальретинину) [20].

Прогноз саркоматоидной карциномы намного благоприятнее, чем при плоскоклеточном раке, поскольку первый тип имеет тенденцию к росту в просвет пищевода, а не в стенку органа. Несмотря на свой размер, данные опухоли обычно не проникают глубже собственной пластинки слизистой оболочки или подслизистой основы. Кроме того, саркоматоидные карциномы не инвазируют на ранних стадиях своего развития и имеют меньшую склонность к метастазированию. Глубина инвазии определяет вероятность метастазирования и прогноз заболевания: риск оценивается в 10 %, когда инвазия ограничена собственной пластинкой, 25 % — в случаях, если опухоль достигает подслизистой основы или мышечной оболочки, и 75 % — при инвазивном росте опухоли в адвентицию [1]. J.J. McCort и соавт. также пришли к выводу, что карциносаркома

имеет более благоприятный прогноз, чем плоскоклеточный рак. Данные выводы были основаны на том, что на момент постановки диагноза карциноматозный компонент опухоли обычно находится на ранней стадии и, следовательно, имеет меньшую частоту метастазирования в лимфатические узлы [21]. Наконец, из-за экзофитного роста саркоматоидные карциномы на ранних стадиях заболевания часто сопровождаются более выраженными клиническими симптомами по сравнению с типичным плоскоклеточным раком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркоматоидная карцинома — редкая опухоль пищевода, составляющая примерно 2 % злокачественных новообразований пищевода. Несмотря на большие размеры и выраженную клеточную атипичность, она отличается более благоприятным прогнозом по сравнению с типичным плоскоклеточным раком пищевода. Ключевым диагностическим признаком является выявление гистологически 2-фазного характера опухоли. В представленном наблюдении карциноматозный компонент был расположен глубоко, поэтому опухоль было сложно диагностировать при взятии биопсии. Мы смогли подтвердить роль мутации в гене *TP53* в ее развитии, а также получить данные о связи опухоли с вирусом папилломы человека. Пациентке была выполнена успешная эндоскопическая резекция с диссекцией в подслизистом слое. В настоящее время больная находится под наблюдением, ей рекомендовано проведение лучевой терапии. Признаков местного рецидива и метастатического поражения на сегодняшний день не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yoshinami Y., Nishimura E., Hosokai T. et al. Rare malignant neoplasm of the esophagus: current status and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2024;54(2):111–20. DOI: 10.1093/jjco/hyad144
2. Raza M.A., Mazzara P.F. Sarcomatoid carcinoma of esophagus. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(7):945–8. DOI: 10.5858/2010-0074-RSR.1
3. Ishida H., Fujishima F., Onodera Y. et al. Esophageal carcinosarcoma with basaloid squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Tohoku J Exp Med* 2019;249(4):255–63. DOI: 10.1620/tjem.249.255
4. Jain V., Varshney P., Aggarwal D. et al. Carcinosarcoma of the Esophagus-A diagnostic challenge. *Ochsner J* 2023;23(3):243–7. DOI: 10.31486/toj.23.0007
5. Fang Z., Xia T., Pan S. et al. Esophageal carcinosarcoma comprising undifferentiated pleomorphic sarcoma and squamous cell carcinoma: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2022;17:210. DOI: 10.1186/s13019-022-01957-w
6. Ohtaka M., Kumasaka T., Nobukawa B. et al. Carcinosarcoma of the esophagus characterized by myoepithelial and ductal differentiations. *Pathol Int* 2002;52:657–63.
7. Amatya V., Takeshima Y., Kaneko M. et al. Esophageal carcinosarcoma with basaloid squamous carcinoma and rhabdomyosarcoma components with TP53 mutation. *Pathol Int* 2004;54(10):803–9. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2004.01759.x
8. Chen S., Shi Y., Lu Z. et al. Esophageal carcinosarcoma: analysis of clinical features and prognosis of 24 cases and a literature review. *Cancer Control* 2021;28:10732748211004886. DOI: 10.1177/10732748211004886
9. Kwatra K.S., Prabhakar B.R., Jain S. et al. Sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the esophagus with extensive areas of osseous differentiation: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2003;46(1):49–51.
10. Harada H., Hosoda K., Moriya H. et al. Carcinosarcoma of the esophagus: A report of 6 cases associated with zinc finger E-box-binding homeobox 1 expression. *Oncology Letters* 2019;17:578–86. DOI: 10.3892/ol.2018.9585.
11. Kinoshita Y., Tsurumaru M., Udagawa H. et al. Carcinosarcoma of the esophagus with metastases showing osteosarcoma: a case report and review of the literature. *Dis Esophagus* 1998;11(3):189–93. DOI: 10.1093/dote/11.3.189
12. Wang Z.Y., Itabashi M., Hirota T. et al. Immunohistochemical study of the histogenesis of esophageal carcinosarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 1992;22(6):377–86.
13. Jain V., Varshney P., Aggarwal D. et al. Carcinosarcoma of the Esophagus-A Diagnostic Challenge. *Ochsner J* 2023;23(3):243–7. DOI: 10.31486/toj.23.0007

14. Aruni A., Nagaraj S.S., Deivasigamani S. et al. Oesophageal carcinosarcoma: a rare neoplasm of the oesophagus. *Ann R Coll Surg Engl* 2023;105(2):186–90. DOI: 10.1308/rcsann.2021.0222
15. Iwaya T., Maesawa C., Tamura G. et al. Esophageal carcinosarcoma: a genetic analysis. *Gastroenterology* 1997;113(3):973–7.
16. Suzuki H., Moriya J., Nakahata A. et al. Cyclin D1 gene amplification in esophageal carcinosarcoma shown by differential polymerase chain reaction. *Human Pathol* 1998;29(7):662–7. DOI: 10.1016/s0046-8177(98)90273-8
17. Yamauchi T., Taniyama Y., Fujishima F. et al. Rapidly growing carcinosarcoma of the esophagus following definitive chemoradiotherapy: A case report and the literature review. *Int J Surg Case Rep* 2022;94:107116. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107116
18. Lane N. Pseudosarcoma (polypoid sarcoma-like masses) associated with squamous-cell carcinoma of the mouth, fauces, and larynx; report of ten cases. *Cancer* 1957;10(1):19–41. DOI: 10.1002/1097-0142(195701/02)10:1<19::aid-cnrcr2820100104>3.0.co;2-m
19. Mirzasadeghi A., Jalaeefar A., Jahanbin B. et al. Huge spindle cell sarcoma of esophagus in a middle-aged man with a recent-onset dysphagia: Case report. *Int J Surg Case Rep* 2023;109:108578. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108578
20. Kubo K., Oguma J., Utsunomiya D. et al. Clinicopathological features of early-stage esophageal carcinosarcoma. *Case Rep Gastroenterol* 2022;16(3):569–76. DOI: 10.1159/000526749
21. McCort J.J. Esophageal carcinosarcoma and pseudosarcoma. *Radiology* 1972;102(3):519–24. DOI: 10.1136/thx.27.4.472

Вклад авторов

Тертычный А. С., Пачуашвили Н. В., Багирова А. А.: сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;
Павлов П. В., Шишкина А. В.: сбор и обработка материала, редактирование статьи.

Contribution of the authors

Tertychny A. S., Pachuashvili N. V., Bagirova A. A.: collection and processing of material, writing and editing of the article;
Pavlov P. V., Shishkina A. V.: collection and processing of material, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Тертычный А. С. / Tertychnyy A. S.: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>
Пачуашвили Н. В. / Pachuashvili N. V.: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>
Павлов П. В. / Pavlov P. V.: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>
Багирова А. А. / Bagirova A. A.: <https://orcid.org/0000-0001-9671-0485>
Шишкина А. Д. / Shishkina A. D.: <https://orcid.org/0000-0002-8753-1706>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 30.08.2024. **Принята к публикации:** 04.09.2024. **Опубликована онлайн:** 08.10.2024.
Article submitted: 30.08.2024. **Accepted for publication:** 04.09.2024. **Published online:** 08.10.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-33-42>

ИМПЛАНТАССОЦИИРОВАННАЯ АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (BIA-ALCL) МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Богомолова А. А.¹, Федосеева Е. С.², Сидорин А. В.³, Крючков И. Р.³, Фурминская Е. Ю.², Гриневич В. Н.^{2,4}¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, 4;²Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;³филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; Россия, 121205 Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, 46/1;⁴Московский 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**Контакты:** Богомолова Анастасия Андреевна anastasia.shewtsowa@yandex.ru

В статье представлены клиническое наблюдение и обзор актуальной научной литературы по имплантассоциированной анапластической крупноклеточной лимфоме (BIA-ALCL) молочной железы, развившейся у пациентки спустя 8 лет после установки текстурированного импланта фирмы Allergan. Диагноз был впервые установлен при цитологическом исследовании перипротезной жидкости, подтвержден гистологически, иммуногистохимически и методом проточной цитометрии.

Ключевые слова: BIA-ALCL, анапластическая крупноклеточная лимфома, рак молочной железы, цитологическое исследование, тонкоигольная аспирационная биопсия

Для цитирования: Богомолова А. А., Федосеева Е. С., Сидорин А. В. и др. Имплантассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома (BIA-ALCL) молочной железы в цитологической практике. Онкопатология 2024;7(3):33–42. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-33-42>

Implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) of the breast in cytopathology

Bogomolova A. A.¹, Fedoseeva E. S.², Sidorin A. V.³, Kryuchkov I. R.³, Furminskaya E. Yu.², Grinevich V. N.^{2,4}¹City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomenskiy Proyezd, Moscow 115446, Russia;²A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;³Clinic Hadassah Medical Moscow – a branch of Israeli hospital at the Skolkovo innovation centre; 46/1 Bol'shoi Bul'var, Moscow, 143026, Russia;⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia**Contacts:** Bogomolova Anastasia Andreevna anastasia.shewtsowa@yandex.ru

This article presents a clinical case and a comprehensive review of the current scientific literature on breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) that developed in a patient eight years after the implantation of a textured Allergan breast prosthesis. The initial diagnosis was made through cytological analysis of the periprosthetic fluid and subsequently confirmed by histological examination, immunohistochemistry, and flow cytometry.

Keywords: BIA-ALCL, anaplastic large cell lymphoma, breast cancer, cytology, fine-needle aspiration biopsy

For citation: Bogomolova A. A., Fedoseeva E. S., Sidorin A. V. et al. Implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) of the breast in cytopathology. Onkopatologiya = Oncopathology 2024;7(3):33–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-33-42>

ВВЕДЕНИЕ

Анапластические крупноклеточные лимфомы (ALCL) представляют собой группу зрелых Т-клеточных лимфом, которые имеют общие цитоморфологические и иммунофенотипические признаки, но гетерогенны клинически, патологически и генетически [1]. Эта группа, согласно последнему пересмотру классификации гематолимфоидных опухолей Всемирной организацией здравоохранения 2022 г. [2], помимо ALK-позитивной и ALK-негативной ALCL, включает ассоциированную с грудным имплантом анапластическую крупноклеточную лимфому (BIA-ALCL).

BIA-ALCL впервые была выделена в самостоятельную нозологическую единицу в 2016 г. [3] и представляет собой зрелую CD30-позитивную, ALK-негативную Т-клеточную лимфому, которая развивается в ответ на присутствие грудного импланта с текстурированной поверхностью. Среди всех злокачественных новообразований молочной железы (МЖ) первичные лимфомы являются редким явлением, хотя, по некоторым данным, в последние десятилетия частота их возникновения возросла более чем в 4 раза. При этом на долю BIA-ALCL приходится всего 2 % всех лимфом МЖ, причем риск ее развития не связан с возрастом пациента [4, 5].

Централизованный сбор данных по заболеваемости BIA-ALCL начался в 2012 г. с подачи Американского общества пластических хирургов (American Society of Plastic Surgeons, ASPS). Согласно статистике, приведенной на сайте организации, по состоянию на 1 мая 2024 г. в мире зарегистрировано 1567 случаев (из них 435 – в США) заболевания. Для сравнения: в 2019 г. таких случаев было всего 573. Предполагаемый риск развития BIA-ALCL варьирует от 1:1000 до 1:10000 среди женщин с текстурированными грудными имплантами [6–8]. Вариабельность статистических данных, вероятно, отражает генетические различия между популяциями и доступность самих имплантатов (особенно макротекстурированных, таких как полиуретановые или Biocell от компании Allergan, Ирландия).

В России подобного реестра нет, известно лишь о единичных случаях, собираемых усилиями отдельных специалистов и публикуемых в виде клинических примеров [9–11]. Отсутствие точных сведений также во многом связано с недостаточной информированностью медицинского сообщества и пациентов о возможности появления данной патологии после установки протезов МЖ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

BIA-ALCL рассматривают как полиэтиологическое заболевание, имеющее различные триггеры и сложные патогенетические механизмы [12–14]. К наиболее вероятным причинам на сегодняшний день относят генетические aberrации и хроническое воспаление как ответ на ряд раздражающих факторов:

образование бактериальных пленок на поверхности текстурированных имплантатов, их механическое трение, частицы силикона, вымываемые из импланта или попадающие в капсулу при его разрыве. Мультифакториальность процесса подтверждается и тем, что в формировании этого варианта лимфомы гендерная принадлежность, например, не имеет принципиального значения – имеются данные о возникновении заболевания у трансгендерных персон [15, 16].

На генетическую предрасположенность указывает наличие у пациентов с BIA-ALCL соматических мутаций, активирующих сигнальный путь JAK-STAT. Эта система включает в себя внутриклеточные нерецепторные тирозинкиназы/янус-киназы (JAK) и белок-активатор транскрипции (STAT) и играет значительную роль в развитии злокачественных новообразований, ассоциированных с воспалением, за счет осуществления взаимодействия интерлейкинов (ИЛ) с цитокиновыми рецепторами и передачи сигнала к ядру клетки (в частности, Т-лимфоцита) [17, 18]. Соответственно, активация пути JAK-STAT может привести к моноклональной пролиферации Т-лимфоцитов и клинической картине BIA-ALCL. Изучение генетического профиля BIA-ALCL позволило обнаружить ее сходство с системными ALCL: например, в наличии мутаций в генах *JAK1* и *STAT3* в части случаев [19, 20]. При этом для данного варианта лимфомы характерно отсутствие ряда aberrаций, встречаемых в других подтипах ALCL, что делает BIA-ALCL генетически более гомогенной и, в дополнение к уникальной клинической картине, позволяет выделить ее в отдельное заболевание.

Предполагается, что хроническую Т-клеточную стимуляцию (о чем свидетельствует экспрессия CD30 в опухолевых клетках) обеспечивает также провоспалительное микроокружение – характерная черта BIA-ALCL. Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC), привлеченные в капсулу импланта как первое звено иммунной реакции, вырабатывают цитокины (в частности, ИЛ-1 β и ИЛ-6), индуцирующие пролиферацию и дифференцировку Th17 (разновидности Т-хелперов), которые, в свою очередь, поддерживают воспалительный ответ [21].

В формирование и поддержание провоспалительного микроокружения значительный вклад вносит микробиологический фактор. Молочная железа обладает собственным уникальным микробиомом [22], поэтому инфекционные агенты на поверхности имплантов могут иметь как эндогенную, так и экзогенную природу (контаминация при хирургическом вмешательстве) [23]. Адгезия бактерий к твердой поверхности, их размножение и образование колоний приводят к формированию биопленок (бактериальных пленок). При этом бактерии выделяют в межклеточное пространство своеобразную субстанцию, содержащую белки, полисахариды, липиды и нуклеиновые кислоты, которая одновременно является питательной

средой, обеспечивает их взаимодействие, дальнейший рост колоний и защиту от иммунной системы. Формирование бактериальных пленок является значительной клинической проблемой, и их наличие связывают с таким осложнением, как контрактура капсулы импланта. Исследования, проведенные на удаленных протезах МЖ, обнаружили биопленки в подавляющем большинстве таких случаев. Они также позволили выявить прямую корреляцию между количеством бактерий и количеством лимфоцитов (с преобладанием Т-клеток), привлеченных в капсулу [24, 25]. Кроме того, ряд наблюдений на *in vitro* и *in vivo* моделях указывают на увеличение бактериальной нагрузки при использовании текстурированных имплантов в сравнении с более гладкими и на то, что инфекционный агент является пусковым фактором для BIA-ALCL [26, 27].

Этиологическая роль бактериальных пленок в развитии BIA-ALCL предполагает хроническую антигенную стимуляцию в ответ на колонизацию поверхности импланта (с преодолением определенного количественного порога) у людей с генетической предрасположенностью [28], например, с упомянутой ранее мутацией в сигнальном пути JAK-STAT. В результате продолжительной активации иммунитета происходит злокачественная трансформация Т-лимфоцитов, а именно появляется клон CD30-позитивных ALK-негативных клеток, рост числа которых и манифестирует в итоге в виде BIA-ALCL.

Еще одним пусковым фактором для развития данного варианта лимфомы теоретически могут быть частицы силикона, высвобождаемые при повреждении импланта. Наиболее вероятным механизмом возникновения BIA-ALCL в таком случае является активация макрофагов, захватывающих инородные частицы и вырабатывающих провоспалительные цитокины, что, в свою очередь, индуцирует привлечение и пролиферацию Т-лимфоцитов [29]. Подобная иммунная реакция на инородное тело и его компоненты, возможно, вызывает активацию Th1 и Th17 субпопуляций лимфоцитов, обнаруживаемых в фиброзной капсуле вокруг силиконового импланта [30, 31]. Тем не менее доказательств в пользу того, что компоненты грудных имплантов, вымываемые с их поверхности в виде растворимых низкомолекулярных форм силикона (силоксанов) или частиц платины, самостоятельно способны вызывать развитие BIA-ALCL, на сегодняшний день недостаточно.

Известно, что риск развития лимфом также повышен у пациентов с хроническими воспалительными состояниями после эндопротезирования металлическими имплантатами [32]. Однако в сравнении с МЖ в других локализациях (тазобедренные, зубные, ягодичные импланты) CD30-позитивная ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома развивается еще реже — для них более типично возникновение диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

(DLBCL) [33, 34]. В отношении BIA-ALCL МЖ гипотеза механического трения пока не имеет уверенных подтверждений, поскольку поверхность грудных имплантов обычно более гладкая, чем у стальных пластин.

Резюмируя данный раздел, следует отметить, что достижения молекулярной генетики в последние десятилетия позволили пролить свет и на такую редкую патологию, как имплантассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома. Однако в силу недостаточного количества данных степень достоверности доказательств в пользу той или иной гипотезы возникновения BIA-ALCL остается средней (*moderate weight of evidence*). Поэтому, несмотря на существующие клинические рекомендации, Научный комитет Европейского союза по здоровью, окружающей среде и возникающим рискам (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks, SCHEER) в отчете 2021 г. признает необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания этиологии и патогенеза BIA-ALCL [35].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ДИАГНОСТИКА

Чаще всего клинически BIA-ALCL проявляется в виде выпота между имплантом и ограничивающей его фиброзной капсулой, которая формируется вокруг установленного импланта в результате реакции иммунной системы на инородное тело (рис. 1). Такой вариант лимфомы имеет благоприятный прогноз и хорошо поддается лечению на ранней стадии, после удаления имплантата вместе с капсулой. Инвазия BIA-ALCL в капсулу или за ее пределы, в окружающие мягкие

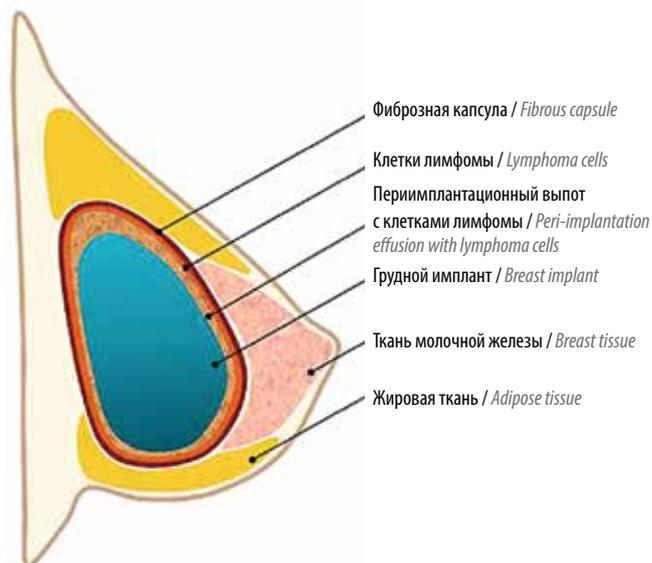


Рис. 1. Клиническое проявление BIA-ALCL в виде выпота, ограниченного фиброзной капсулой вокруг грудного импланта

Fig. 1. Clinical manifestation of BIA-ALCL as an effusion limited to a fibrous capsule around the breast implant

ткани или паренхиме МЖ, происходит значительно реже и сопряжена с более высоким риском летального исхода, в части случаев в процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы (обычно подмышечные и надключичные) [36]. С момента установки импланта до манифестации лимфомы, по данным разных авторов, проходит от 2 до 44 лет (медиана составляет от 10 до 11 лет) [6, 7, 13, 37].

В большинстве случаев периимпантационный выпот бывает односторонним, сопровождается увеличением размеров МЖ, подмышечной или системной лимфаденопатией. Отсроченная послеоперационная серома у пациенток (через год или более после реконструкции МЖ имплантами) уже сама по себе является основанием для подозрения на ВИА-ALCL [38, 39]. На более поздней стадии заболевания в МЖ может выявляться пальпируемое образование. К редким первичным проявлениям имплантассоциированной лимфомы относят капсулярную контрактуру (что приводит к деформации МЖ), высыпания и изъязвления на коже с гиперемией и зудом. В научной литературе также отмечены случаи манифестации ВИА-ALCL в виде плеврального выпота и боли в грудной клетке [40].

Пациенту с соответствующим анамнезом, обратившемуся в медицинское учреждение с любым из этих симптомов, после физикального осмотра проводят ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ и регионарных лимфатических узлов. При обнаружении перипротезной жидкости проводится тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) под ультразвуковым контролем. Эвакуированную перипротезную жидкость (не менее 20 мл) приоритетно направляют на цитологическое исследование (желательно в течение 12 ч), где ее центрифугируют и получают осадок. Цитологическое исследование является золотым стандартом для своевременной диагностики ВИА-ALCL [41].

При достаточном объеме и клеточности материала изготавливают не только цитологические препараты, но и клеточный блок с дальнейшим проведением иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Для клеток ВИА-ALCL, как и для других ALK-негативных анапластических крупноклеточных лимфом, характерна выраженная экспрессия CD30. Также клетки опухоли обычно экспрессируют CD4, CD43, CD25, IRF4 (MUM1), GATA3 и цитотоксические маркеры (TIA1, гранзим-В, перфорин); около 20 % таких лимфом могут экспрессировать Т-клеточные рецепторы; CD3, CD5, CD7 обычно негативны или могут быть фокально позитивны [42]. ВИА-ALCL можно предполагать, если в серозной жидкости по меньшей мере 10 % клеток представлено CD30+ лимфоидными клетками с атипичной или анапластической морфологией [43]. Иммунофенотип опухоли можно подтвердить и с помощью метода проточной цитофлуориметрии [41]. Часть полученной при ТИАБ серозной жидкости

также может быть направлена на микробиологическое исследование. На этапе диагностики заболевания при соответствующих показаниях могут быть проведены морфологическая и ИГХ-оценка лимфатических узлов, узловых образований МЖ, удаление импланта при контрактуре капсулы. Признаки разрыва импланта при УЗИ могут быть основанием для магнитно-резонансной томографии.

При подтверждении ВИА-ALCL для полноценного системного обследования и стадирования патологического процесса рекомендуется проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Хирургическое вмешательство проводится в объеме капсулэктомии en-block (единым блоком). По показаниям также может быть назначена биопсия костного мозга [43]. Дальнейший протокол наблюдения и схема лечения пациента определяются степенью распространения лимфомы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 56 лет, обратилась в клинику с жалобами на ощущение распирания в левой МЖ. Из анамнеза известно, что за 8 лет до момента обращения ей была диагностирована мультицентрическая форма протоковой карциномы левой МЖ T2N0M0 IIa стадии G2-градации по Ноттингемской классификации. Пациентке была проведена радикальная мастэктомия слева с биопсией сторожевого лимфатического узла (в нем были выявлены микрометастазы карциномы), одномоментной реконструкцией имплантом фирмы Allergan, назначена адъювантная химиотерапия гозерелином и эвезместаном.

На момент обращения: при осмотре левая МЖ отечная, напряжена, кожные покровы не изменены, сосок удален, узловое образование не определяется, регионарные зоны при пальпации не изменены. По данным УЗИ: целостность импланта сохранена, паракapsулярная серома до 15 мм толщиной. С учетом клинических данных и онкологического анамнеза, с подозрением на имплантассоциированную лимфому, пациентке проведена тонкоигольная аспирационная биопсия. Полученная серозная жидкость в объеме 12 мл разделена на 2 порции и направлена на цитологическое исследование и на проточную цитометрию.

Порция, доставленная в цитологическую лабораторию, макроскопически была описана как густая, мутная жидкость киселевидной консистенции. После центрифугирования жидкость выглядела более прозрачной, на поверхности образовалась белесая маслянистая пленка. Микроскопически отмечалась высокая клеточность, материал был преимущественно представлен крупными атипичными клетками лимфоидного ряда с деформированными, полиморфными ядрами (бобовидной, подковообразной, лопастной формы), искривлениями ядерной мембраны (вдавляниями, разрывами контура); с четкими нуклеолами, иногда множественными; мелко вакуолизированной, четко очерченной цитоплазмой различного

объема, от темно- до светло-базофильной, иногда от-ростчатой, с зоной просветления вокруг ядер; зернистым хроматином (рис. 2). Также наблюдались явления ауто-фагии, высокая митотическая активность. Фон препа-рата был чистый, представленный немногочисленными нейтрофилами, зрелыми лимфоцитами.

Исходя из морфологической картины и с учетом клинических и анамнестических данных было выдано ци-тологическое заключение о лимфопролиферативном за-болевании, не исключающем анапластическую крупно-клеточную лимфому, ассоциированную с имплантом МЖ (BIA-ALCL). Из клеточного осадка также был сформи-рован клеточный блок методом спирт-формалиновой

фиксации [44], проведено ИГХ-исследование с антите-лами к CD3, CD5, CD30, ALK (рис. 3).

По результатам проточной цитофлуориметрии от-деляемого перипротезной области левой МЖ был выявлен 81 % клеток с иммунофенотипом CD30+, CD3-/+ , CD5+, CD71+, CD4-/+ , CD15-/+ , CD45+/- и высоки-ми показателями бокового светорассеивания, что ука-зывало на высокую вероятность наличия ассоциированной с грудным имплантом анапластической крупноклеточной лимфомы.

С учетом полученных данных лабораторных и визуаль-ных методов исследований (помимо УЗИ проведена маг-нитно-резонансная томография с контрастированием),

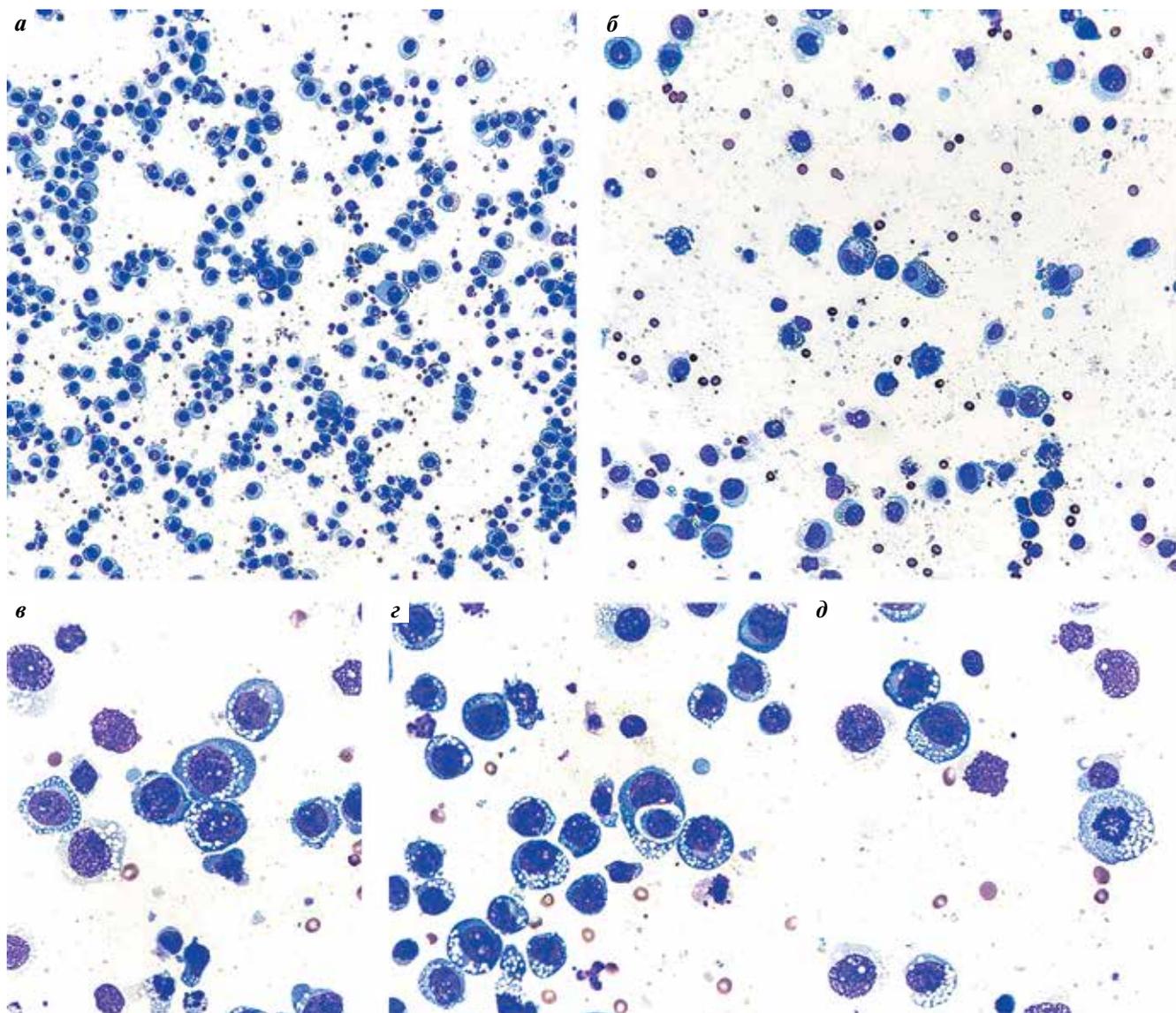


Рис. 2. Серозная жидкость, полученная при тонкоигльной аспирационной биопсии левой молочной железы. Традиционный цитологический препарат, окраска по Романовскому. Лимфопролиферативное заболевание, не исключающее анапластическую крупноклеточную лимфому, ассоциированную с имплантом молочной железы (BIA-ALCL): а – $\times 100$; б – $\times 200$; в–д – $\times 400$

Fig. 2. Serous fluid obtained from fine-needle aspiration biopsy of the left breast. Traditional cytological preparation, Romanovsky staining. Lymphoproliferative disease that does not exclude breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): а – $\times 100$; б – $\times 200$; в–д – $\times 400$

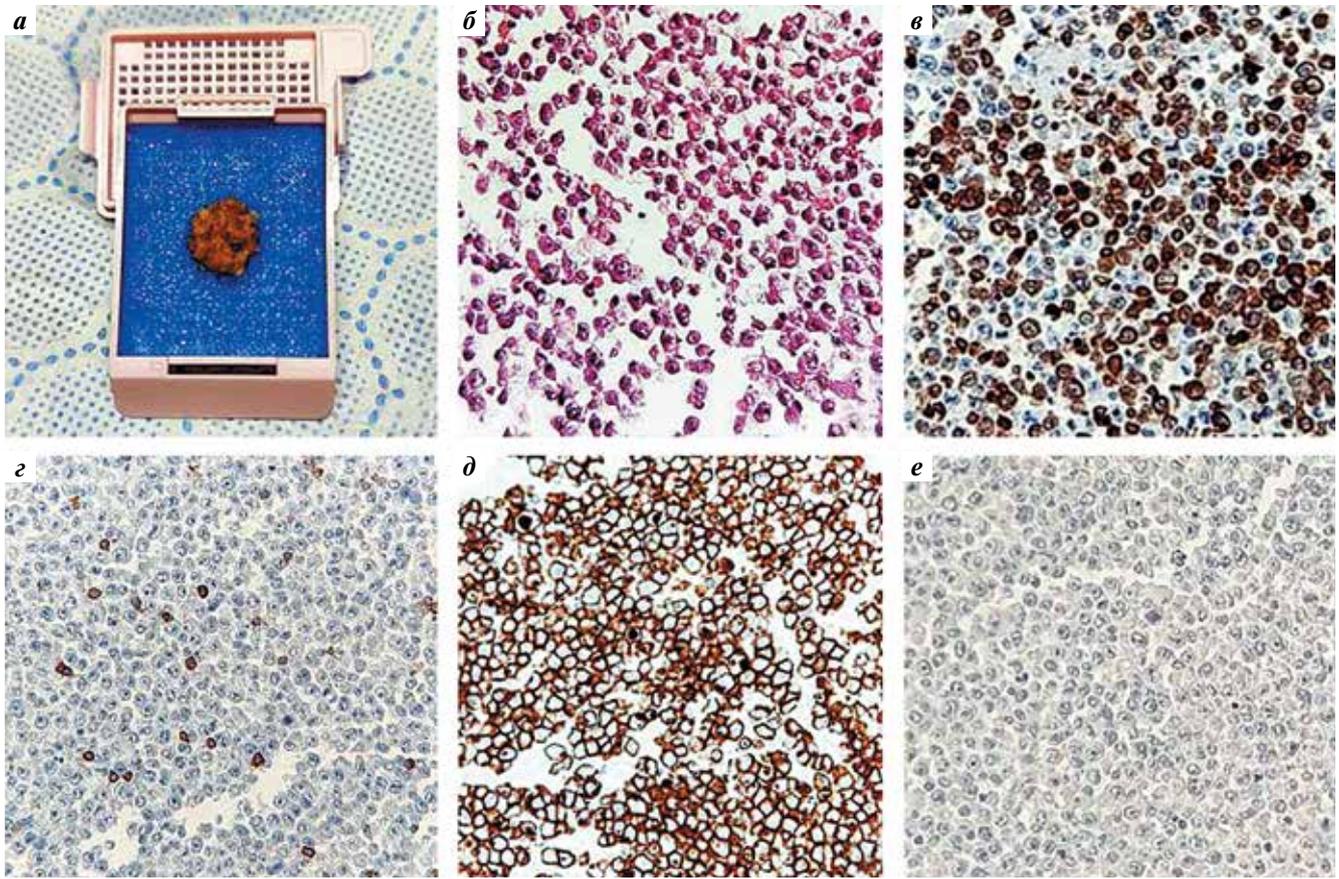


Рис. 3. Серозная жидкость, полученная при тонкоигольной аспирационной биопсии левой молочной железы: а – вид клеточного блока перед гистологической проводкой; б – микропрепарат клеточного блока, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; в – реакция с антителами к CD3 (позитивная в части атипичных лимфоидных клеток), $\times 200$; г – реакция с антителами к CD5 (позитивная в отдельных атипичных лимфоидных клетках), $\times 200$; д – реакция с антителами к CD30 (позитивная в атипичных лимфоидных клетках), $\times 200$; е – реакция с антителами к ALK (негативная), $\times 200$

Fig. 3. Serous fluid obtained from fine-needle aspiration biopsy of the left breast: а – view of a cell block before histological examination; б – microscopic specimen of a cell block, hematoxylin-eosin staining, $\times 200$; в – reaction with antibodies to CD3 (positive for atypical lymphoid cells), $\times 200$; г – reaction with antibodies to CD5 (positive in some atypical lymphoid cells), $\times 200$; д – reaction with antibodies to CD30 (positive in atypical lymphoid cells), $\times 200$; е – reaction with antibodies to ALK (negative), $\times 200$

клинической картины и анамнеза пациентке было проведено оперативное вмешательство по абляции капсулы с имплантом левой МЖ. При гистологическом исследовании материала макроскопически на капсуле импланта были отмечены множественные белесоватые наложения (рис. 4, а). Микроскопически капсула была представлена фиброзной тканью с рассеянной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, примесью эозинофилов, отмечалась пролиферация мелких полнокровных сосудов. Между внутренней стенкой капсулы импланта и содержимым капсулы импланта была обнаружена инфильтрация полиморфными клетками с гиперхромными ядрами, местами с крупными эозинофильными ядрышками, глыбчатым хроматином, множественными патологическими митозами, обильной слабобазофильной цитоплазмой, множественными апоптотическими тельцами (рис. 4, б); отмечались участки некроза, на отдельных участках – опухолевые агрегаты, инфильтрирующие капсулу импланта. На данном материале также было проведено ИГХ-исследова-

ние: CD20–, CD3+/-, CD2+, CD4-/+, CD5+/-, CD15–, CD30+, CD43+, ALK–, Ki-67 98 % (рис. 4, в–г). С учетом морфологической картины и иммунофенотипа опухолевых клеток было выдано заключение об имплантассоциированной ALK-негативной анапластической крупноклеточной лимфоме МЖ.

Также на отдельных участках определялся рост опухоли трабекулярного и тубулярного строения из атипичных клеток с гиперхромными ядрами, подозрительных в отношении инвазивной карциномы (рис. 5, а). Проведенное ИГХ-исследование (CK7+, GATA3+, E-cadherin+ в клетках опухоли, ER+ (8 баллов по Allred), PR+ (8 баллов по Allred), HER2 – (0 баллов), Ki-67 19 %) подтвердило наличие рецидива инвазивной неспецифицированной (протоковой) карциномы МЖ (рис. 5, б–г).

Таким образом, в нашем клиническом наблюдении представлена еще более редкая ситуация: сочетание ВИА-ALCL с рецидивом инвазивной карциномы МЖ (рис. 6). Данные научной литературы о подобных случаях крайне

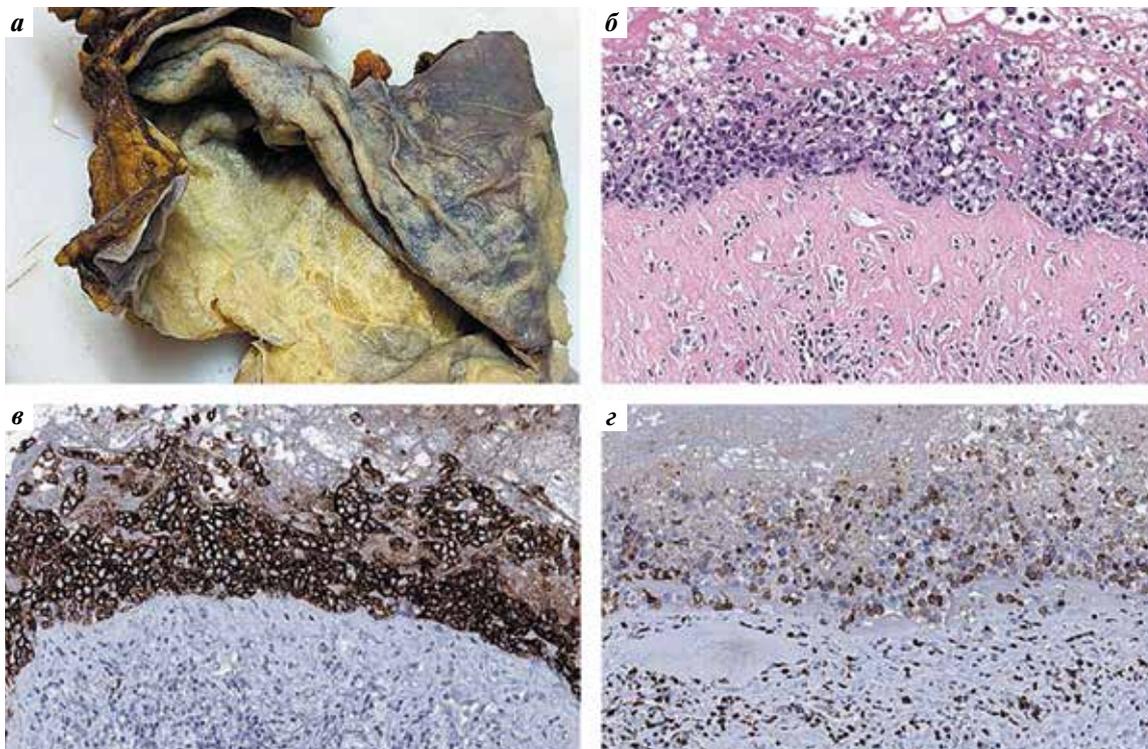


Рис. 4. Гистологическое исследование удаленной капсулы импланта: а – макроскопический вид операционного материала (видны обильные белесоватые наложения на внутренней поверхности капсулы); б – микропрепарат капсулы импланта, инфильтрированной опухолевыми клетками, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; в – реакция с антителами к CD30 (позитивная в опухолевых клетках), $\times 100$; г – реакция с антителами к CD3 (позитивная в части опухолевых клеток), $\times 100$

Fig. 4. Histological examination of the removed implant capsule: a – macroscopic view of the surgical material (abundant whitish deposits are visible on the inner surface of the capsule); б – microscopic specimen of an implant capsule infiltrated with tumor cells, stained with hematoxylin-eosin, $\times 100$; в – reaction with antibodies to CD30 (positive in tumor cells), $\times 100$; г – reaction with antibodies to CD3 (positive for tumor cells), $\times 100$

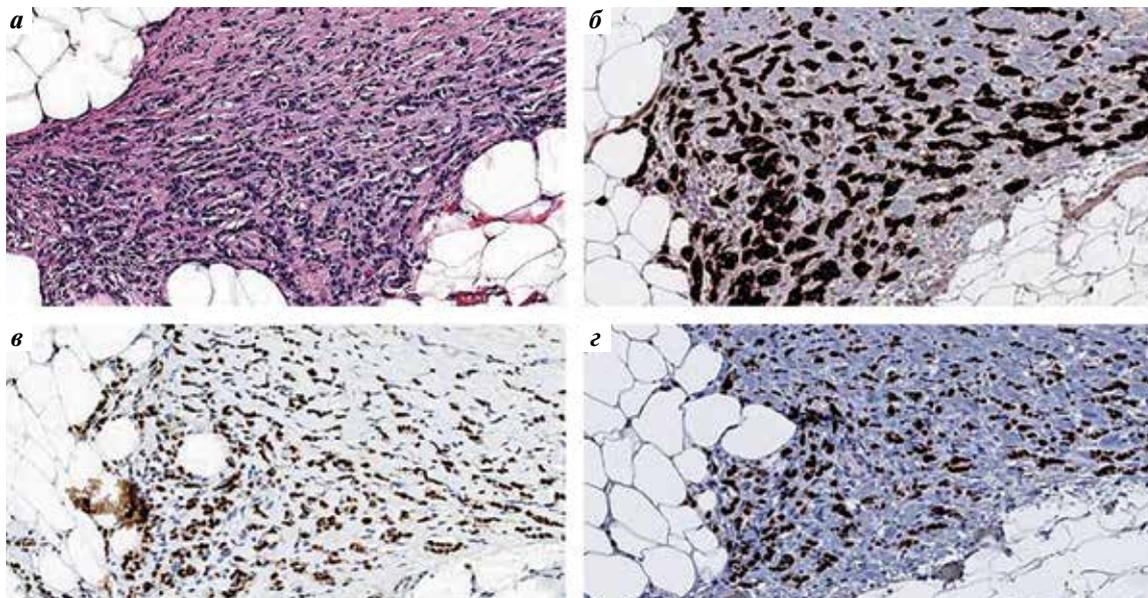


Рис. 5. Гистологическое исследование удаленной капсулы импланта: а – микропрепарат капсулы импланта с фокусом инвазивной карциномы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – реакция с антителами к CK7 (позитивная мембранно-цитоплазматическая в опухолевых клетках); в – реакция с антителами к GATA3 (позитивная в ядрах опухолевых клеток), $\times 100$; г – реакция с антителами к рецепторам эстрогенов (выраженная позитивная в ядрах опухолевых клеток), $\times 100$

Fig. 5. Histological examination of the removed implant capsule: а – microscopic specimen of an implant capsule with a focus of invasive carcinoma, hematoxylin-eosin staining, $\times 100$; б – reaction with antibodies to CK7 (positive membrane-cytoplasmic in tumor cells); в – reaction with antibodies to GATA3 (positive in tumor cell nuclei), $\times 100$; г – reaction with antibodies to estrogen receptors (pronounced positive in the nuclei of tumor cells), $\times 100$

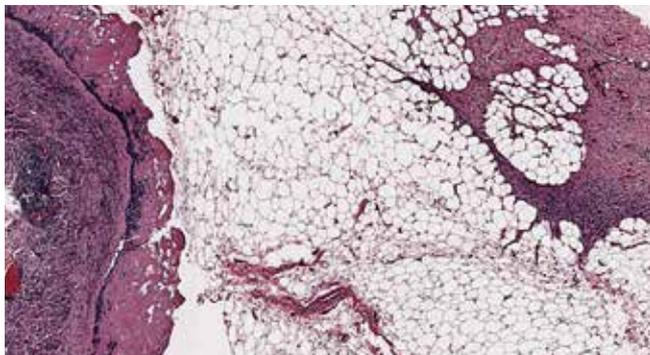


Рис. 6. Гистологическое исследование удаленной капсулы импланта: микропрепарат капсулы импланта с фокусом BIA-ALCL (слева) и фокусом инвазивной карциномы молочной железы (справа), окраска гематоксилином-эозином, $\times 40$

Fig. 6. Histological examination of the removed implant capsule microscopic specimen of the implant capsule with a BIA-ALCL focus (left) and an invasive breast carcinoma focus (right), hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

скудны [45, 46]. По данным отдельных онкологических учреждений, у пациенток, подвергшихся протезированию

текстурированными имплантами, именно после мастэктомии по поводу рака МЖ встречаемость BIA-ALCL существенно выше – 1 на 355 женщин [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика BIA-ALCL – нетривиальная задача, требующая от клинициста и морфолога осведомленности о современном состоянии проблемы. Данный вариант лимфомы активно изучается в мире в последнее десятилетие, но мало освещен в России, а отсутствие единого реестра затрудняет своевременную диагностику. Для цитолога особенно актуально, что исследование клеточного состава отсроченной парапротезной серомы может оказаться первым звеном в постановке точного диагноза. Пациенты с реконструктивной маммопластикой в анамнезе нуждаются не только в более тщательном наблюдении в послеоперационном периоде, но и в информировании о возможных осложнениях. Это позволит выявлять заболевание на ранней стадии и получать наиболее щадящее лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stein H., Foss H.D., Dürkop H. et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000;96(12):3681–95.
- D’Orsi G., Giacalone M., Calicchia A. et al. BIA-ALCL and BIA-SCC: updates on clinical features and genetic mutations for latest recommendations. *Medicina (Kaunas)* 2024;60(5):793. DOI: 10.3390/medicina60050793
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
- Thomas A., Link B.K., Altekruse S. et al. Primary breast lymphoma in the United States: 1975–2013. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(6):djw294. DOI: 10.1093/jnci/djw294
- Oliveira A.C.P., Maino M., Zanin E.M. et al. Breast implants follow-up: results of a cross-sectional study on patients submitted to MRI breast examinations. *Aesthetic Plast Surg* 2021;45(1):27–34. DOI: 10.1007/s00266-020-01962-1
- de Boer M., van Leeuwen F.E., Hauptmann M. et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol* 2018;4(3):335–41. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4510
- Collett D.J., Rakhorsh H., Lennox P. et al. Current risk estimate of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in textured breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(3S A review of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma):30S–40S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005567
- de Jong D., Vasmel W.L., de Boer J.P. et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300(17):2030–5. DOI: 10.1001/jama.2008.585
- Мантурова Н.Е., Абдулаев Р.Т., Устюгов А.Ю. Ассоциированная с грудным имплантом анапластическая крупноклеточная лимфома. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина* 2020;(2):5–14. DOI: 10.17116/plast.hirurgia20200215
- Мантурова Н.Е., Абдулаев Р.Т., Устюгов А.Ю. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plasticheskaya khirurgiya i estheticheskaya meditsina = Plastic Surgery and Aesthetic Medicine* 2020;(2):5–14. (In Russ.). DOI: 10.17116/plast.hirurgia20200215
- Борисова О.В., Петров А.Н. Цитологическая диагностика анапластической крупноклеточной лимфомы молочной железы, ассоциированной с имплантом. *Новости клинической цитологии России* 2023;27(1):11–4. (In Russ.). DOI: 10.24412/1562-4943-2023-1-0002
- Борисова О.В., Петров А.Н. Cytological diagnosis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii = Russian News of Clinical Cytology* 2023;27(1):11–4. DOI: 10.24412/1562-4943-2023-1-0002
- Чернова Н.Г., Звонков Е.Е., Ковригина А.М. и др. Ассоциированная с имплантом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы: описание клинического случая и обзор литературы. *Терапевтический архив* 2017;89(7):93–8. DOI: 10.17116/terarkh201789793-98
- Чернова Н.Г., Звонков Е.Е., Ковригина А.М. et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: a case report and a review of literature. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(7):93–8. DOI: 10.17116/terarkh201789793-98
- Deva A.K., Turner S.D., Kadin M.E. et al. Etiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): Current directions in research. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3861. DOI: 10.3390/cancers12123861
- Alotaibi S., Hamadani M., Al-Mansour M., Aljurf M. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(3):e272–6. DOI: 10.1016/j.clml.2020.12.005
- Rastogi P., Riordan E., Moon D., Deva A.K. Theories of etiopathogenesis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(3S A review of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma):23S–9S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005566
- de Boer M., van der Sluis W.B., de Boer J.P. et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma in a transgender woman. *Aesthet Surg J* 2017;37(8):NP83–7. DOI: 10.1093/asj/sjx098

16. Ali N., Sindhu K., Bakst R.L. A rare case of a transgender female with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma treated with radiotherapy and a review of the literature. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619842192. DOI: 10.1177/2324709619842192
17. Yu H., Pardoll D., Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009;9(11):798–809. DOI: 10.1038/nrc2734
18. Turner S.D., Inghirami G., Miranda R.N., Kadin M.E. Cell of origin and immunologic events in the pathogenesis of breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2020;190(1):2–10. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.09.005
19. Oishi N., Brody G.S., Ketterling R.P. et al. Genetic subtyping of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2018;132(5):544–7. DOI: 10.1182/blood-2017-12-821868
20. Blombery P., Thompson E.R., Jones K. et al. Whole exome sequencing reveals activating JAK1 and STAT3 mutations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2016;101(9):e387–90. DOI: 10.3324/haematol.2016.146118
21. Wolfram D., Rabensteiner E., Grundtman C. et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(2):327e–37e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31823aeaf
22. Hieken T.J., Chen J., Hoskin T.L. et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep* 2016;6:30751. DOI: 10.1038/srep30751
23. Bartsich S., Ascherman J.A., Whittier S. et al. The breast: a clean-contaminated surgical site. *Aesthet Surg J* 2011;31(7):802–6. DOI: 10.1177/1090820X11417428
24. Hu H., Jacombs A., Vickery K. et al. Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: implications for breast implant-associated lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2015;135(2):319–29. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000886
25. Ajdic D., Zoghbi Y., Gerth D. et al. The relationship of bacterial biofilms and capsular contracture in breast implants. *Aesthet Surg J* 2016;36(3):297–309. DOI: 10.1093/asj/sjv177
26. Jacombs A., Tahir S., Hu H. et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(4):471e–80e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000020
27. Alessandri-Bonetti M., Jeong T., Vaienti L. et al. The role of microorganisms in the development of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Pathogens* 2023;12(2):313. DOI: 10.3390/pathogens12020313
28. Loch-Wilkinson A., Beath K.J., Knight R.J.W. et al. Breast Implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand: High-surface-area textured implants are associated with increased risk. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(4):645–54. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003654
29. Pearle A.D., Crow M.K., Rakshit D.S. et al. Distinct inflammatory gene pathways induced by particles. *Clin Orthop Relat Res* 2007;458:194–201. DOI: 10.1097/BLO.0b013e3180320ae8
30. Fleury E.F., Rêgo M.M., Ramalho L.C. et al. Silicone-induced granuloma of breast implant capsule (SIGBIC): similarities and differences with anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and their differential diagnosis. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017;9:133–40. DOI: 10.2147/BCTT.S126003
31. Bizjak M., Selmi C., Praprotnik S. et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun* 2015;65:64–73. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.009
32. Lidgren L. Chronic inflammation, joint replacement and malignant lymphoma. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(1):7–10. DOI: 10.1302/0301-620X.90B1.19823
33. Kellogg B.C., Hiro M.E., Payne W.G. Implant-associated anaplastic large cell lymphoma: beyond breast prostheses. *Ann Plast Surg* 2014;73(4):461–4. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31827faff2
34. Palraj B., Paturi A., Stone R.G. et al. Soft tissue anaplastic large T-cell lymphoma associated with a metallic orthopedic implant: case report and review of the current literature. *J Foot Ankle Surg* 2010;49(6):561–4. DOI: 10.1053/j.jfas.2010.08.009
35. De Jong W.H., Panagiotakos D., Proykova A. et al. Final opinion on the safety of breast implants in relation to anaplastic large cell lymphoma: Report of the scientific committee on health, emerging and environmental risks (SCHEER). *Regul Toxicol Pharmacol* 2021;125:104982. DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.104982
36. Evans M.G., Medeiros L.J., Marques-Piubelli M.L. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: clinical follow-up and analysis of sequential pathologic specimens of untreated patients shows persistent or progressive disease. *Mod Pathol* 2021;34(12):2148–53. DOI: 10.1038/s41379-021-00842-6
37. Miranda R.N., Aladily T.N., Prince H.M. et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol* 2014;32(2):114–20. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.7911
38. Roden A.C., Macon W.R., Keeney G.L. et al. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. *Mod Pathol* 2008;21(4):455–63. DOI: 10.1038/modpathol.3801024
39. Aladily T.N., Medeiros L.J., Amin M.B. et al. Anaplastic large-cell lymphoma associated with breast implants: A report of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36(7):1000–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825749b1
40. Miranda P., Moita F., Vargas Moniz J., Rodrigues Dos Santos C. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Two distinct clinical presentations. *Acta Med Port* 2022;35(11):835–9. DOI: 10.20344/amp.16578
41. Di Napoli A., Pepe G., Giarnieri E. et al. Cytological diagnostic features of late breast implant seromas: From reactive to anaplastic large cell lymphoma. *PLoS ONE* 2017;12(7):e0181097. DOI: 10.1371/journal.pone.0181097
42. Quesada A.E., Medeiros L.J., Clemens M.W. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod Pathol* 2019;32(2):166–88. DOI: 10.1038/s41379-018-0134-3
43. Longo B., Di Napoli A., Curigliano G. et al. Clinical recommendations for diagnosis and treatment according to current updated knowledge on BIA-ALCL. *Breast* 2022;66:332–41. DOI: 10.1016/j.breast.2022.11.009
44. Desai K.M., Angadi P.V., Kale A.D., Hallikerimath S. Modified alcohol-formalin cell block technique in head and neck pathology diagnosis. *Acta Cytologica* 2018;62:39–43. DOI: 10.1159/000484195
45. Mukhtar R.A., Holland M., Sieber D.A. et al. Synchronous breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma and invasive carcinoma: Genomic profiling and management implications. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7(4):e2188. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002188
46. Safari A., Hamza S., Paton D. A rare case: synchronous ipsilateral breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma and invasive ductal carcinoma. *J Surg Case Rep* 2023;2023(6):rjad338. DOI: 10.1093/jscr/rjad338
47. Cordeiro P.G., Ghione P., Ni A. et al. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020;73(5):841–6. DOI: 10.1016/j.bjps.2019.11.064

Вклад авторов

Богомолова А. А., Федосеева Е. С.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Сидорин А. В., Крючков И. Р.: получение данных для анализа;

Фурминская Е. Ю., Гриневич В. Н.: рецензирование, редактирование.

Contribution of the authors

Bogomolova A. A., Fedoseeva E. S.: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

Sidorin A. V., Kryuchkov I. R.: obtaining data for analysis;

Furminskaya E. Yu., Grinevich V. N.: reviewing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Богомолова А. А. / Bogomolova A. A.: <https://orcid.org/0009-0004-4597-9635>

Федосеева Е. С. / Fedoseeva E. S.: <https://orcid.org/0000-0003-0812-5601>

Сидорин А. В. / Sidorin A. V.: <https://orcid.org/0000-0003-1804-5189>

Крючков И. Р. / Kryuchkov I. R.: <https://orcid.org/0000-0002-7561-2584>

Фурминская Е. Ю. / Furminskaya E. Yu.: <https://orcid.org/0000-0003-3705-6094>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-43-47>

ВНУТРИПЕЧЕНОЧНАЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА, НАПОМИНАЮЩАЯ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА

Филатова А. А.¹, Калинин Д. В.¹, Бондаренко Е. В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: Филатова Алёна Алексеевна Alyonafilatova17@gmail.com

Внутрипеченочная холангиокарцинома, напоминающая рак щитовидной железы (тиреоидоподобная холангиокарцинома) – редкий вариант холангиокарциномы, которая характеризуется неблагоприятным прогнозом. В мировой литературе нам удалось найти менее 10 описанных случаев тиреоидоподобной холангиокарциномы.

Трудности диагностики этого типа опухоли определяются преимущественно двумя факторами: медленным ростом опухоли, что нехарактерно для холангиокарциномы, и сходством гистологического строения опухоли с нормальной тканью щитовидной железы или высокодифференцированным фолликулярным раком, что требует проведения дифференциальной диагностики с гетеротопией ткани щитовидной железы в печени или ее метастатическим поражением.

Мы представляем клиническое наблюдение 61-летнего пациента с солидным образованием печени, которое по данным инструментальных методов исследования изначально расценивалось как гемангиома. При гистологическом исследовании операционного материала опухоль имела очаги тиреоидоподобного строения. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли обнаружена экспрессия цитокератина 7, цитокератина 19 и отсутствие экспрессии TTF-1, что подтвердило диагноз внутрипеченочной тиреоидоподобной холангиокарциномы. Опухоль была удалена в пределах здоровых тканей. Метастазы в лимфатические узлы или другие органы не обнаружены. В дальнейшем было принято решение об активном наблюдении за пациентом без проведения адьювантной химиотерапии. Через 14 мес после операции не было обнаружено признаков рецидивирования или метастазирования. Данный клинический случай иллюстрирует важность осведомленности врачей-морфологов и клиницистов о редких вариантах внутрипеченочной холангиокарциномы, которые могут имитировать доброкачественные опухоли печени или метастаз.

Ключевые слова: холангиокарцинома, печень, тиреоидоподобная структура, иммуногистохимия

Для цитирования: Филатова А. А., Калинин Д. В., Бондаренко Е. В. Внутрипеченочная холангиокарцинома, напоминающая рак щитовидной железы: клинический случай из практики врача-патологоанатома. Онкопатология 2024;7(3): 43–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-43-47>

Intrahepatic cholangiocarcinoma, resimbering thyroid cancer: a clinical case from the practice of a pathologist

Filatova A. A.¹, Kalinin D. V.¹, Bondarenko E. V.²

¹National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow 117997, Russia;

²National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow 117292, Russia

Contacts: Filatova Alena Alekseevna Alyonafilatova17@gmail.com

Intrahepatic cholangiocarcinoma resembling thyroid cancer (thyroid-like cholangiocarcinoma) is a rare variant of cholangiocarcinoma, which is characterised by a poor prognosis. In the world literature we managed to find less than

10 described cases of thyroid-like cholangiocarcinoma. Difficulties in diagnosing this type of tumour are mainly determined by two factors: slow tumour growth, which is uncharacteristic for cholangiocarcinoma, and similarity of the histological structure of the tumour with normal thyroid tissue or highly differentiated follicular cancer, which requires differential diagnosis with heterotopia of thyroid tissue in the liver or its metastatic lesion.

We present a clinical observation of a 61-year-old patient with a solid mass of the liver, which according to the data of instrumental methods of investigation was initially regarded as a haemangioma. On histological examination of the surgical material, the tumour had thyroid-like focuses. Immunohistochemical examination revealed expression of Cytokeratin 7, Cytokeratin 19 and absence of TTF-1 expression in the tumour cells, which confirmed the diagnosis of intrahepatic thyroid-like cholangiocarcinoma. The tumour was removed within healthy tissue. No metastases to lymph nodes or other organs were detected. It was subsequently decided to actively monitor the patient without adjuvant chemotherapy. Fourteen months after surgery, there was no evidence of recurrence or metastasis. This clinical case illustrates the importance of awareness among morphologists and clinicians about rare variants of intrahepatic cholangiocarcinoma that may mimic benign liver tumours or metastasis.

Keywords: cholangiocarcinoma, liver, thyroid-like structure, immunohistochemistry

For citation: Filatova A.A., Kalinin D.V., Bondarenko E.V. Intrahepatic cholangiocarcinoma, resimbering thyroid cancer: a clinical case from the practice of a pathologist. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(3):43–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-43-47>

ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет частота встречаемости злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков значительно возросла. Холангиокарцинома является 2-й по распространенности первичной злокачественной опухолью печени и составляет 10–15 % всех первичных злокачественных опухолей печени [1, 2]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении, прогноз остается плохим: смертность растет, особенно среди мужчин [1–3]. Можно выделить 2 основных гистологических типа данного вида опухоли: холангиокарцинома из малых протоков (small duct type iCCA) и из крупных протоков (large duct type iCCA) в зависимости от их локализации или размера [2, 4]. Внутрипеченочная холангиокарцинома, напоминающая рак щитовидной железы (тиреоидоподобная холангиокарцинома), встречается крайне редко. Впервые этот вариант был описан в 2010 г. [5]. В мировой литературе нам удалось найти менее 10 описанных случаев тиреоидоподобной холангиокарциномы [5–9].

Трудности диагностики этого типа опухоли определяются преимущественно двумя факторами: медленным ростом опухоли, что нехарактерно для холангиокарциномы, и сходством гистологического строения опухоли с нормальной тканью щитовидной железы или высокодифференцированным фолликулярным раком, что требует проведения дифференциальной диагностики с гетеротопией ткани щитовидной железы в печени или ее метастатическим поражением.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, мужчина 61 года, обратился с жалобами на чувство тяжести в правом подреберье, отрыжку, беспокоившие в течение 3 лет. На основании клинических данных пациенту был поставлен диагноз: рефлюкс-эзофагит. Консервативная терапия дала положительный результат. После прекращения приема препаратов у пациента случился рецидив симптомов. В сентябре 2021 г.

при проведении ультразвукового исследования гепатобилиарной зоны было выявлено образование размерами 54 × 30 мм в 5-м сегменте правой доли печени. Было рекомендовано динамическое наблюдение для контроля роста опухоли. Через год магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с контрастом показала, что образование увеличилось в размерах до 70 × 42 × 50 мм. Характеристики образования по результатам инструментальных исследований указывали на сосудистое происхождение опухоли (гемангиома). В связи с прогрессирующим ростом образования в январе 2023 г. была выполнена операция с резекцией 5-го и 6-го сегментов печени.

При макроскопическом исследовании резецированного участка печени был обнаружен субкапсулярный узел с четкими границами размерами 75 × 30 × 40 мм. На разрезах узел представлен плотной, серой тканью с множественными кистозными полостями, заполненными прозрачным желтоватым коллоидом.

При микроскопическом исследовании выявлено: опухоль состояла из хорошо дифференцированных тубулярных структур с очаговыми кистозными полостями, заполненными обильными эозинофильными массами. Опухолевые клетки были относительно однородные, кубической или цилиндрической формы, со скудной цитоплазмой и округлыми ядрами. Опухолевые структуры были расположены в слабо гиалинизированной, местами отечной десмопластической строме. Признаков инвазивного роста в серозную оболочку печени и сосудистой инвазии не обнаружено (рис. 1).

На основании характерных гистологических особенностей было заподозрено вторичное злокачественное новообразование печени, морфологические признаки которого наиболее соответствовали метастазу фолликулярного рака щитовидной железы.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование опухоли выявило умеренную очаговую мембранно-цитоплазматическую экспрессию цитокератина 19 (клон A53-B1/A2.26,

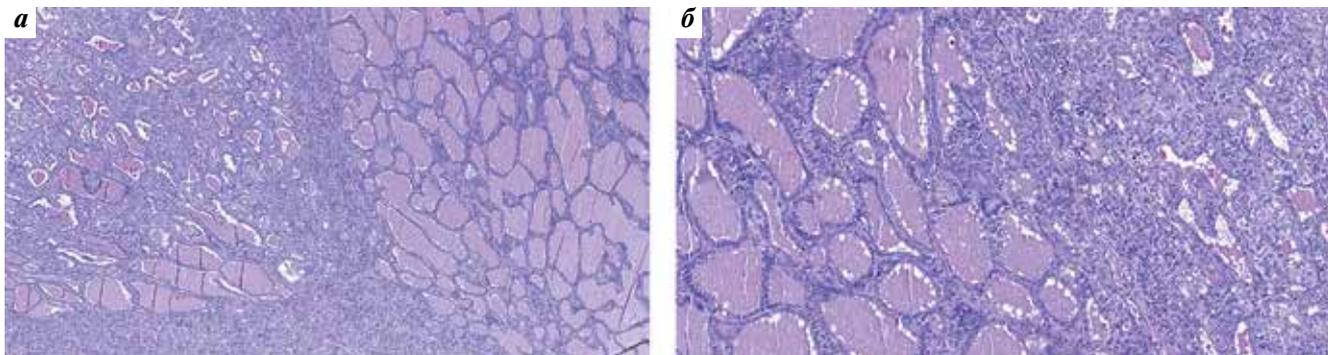


Рис. 1. Микроскопическая картина тиреоидоподобной холангиокарциномы. Участки опухоли с железистыми структурами, кистозными полостями, заполненными эозинофильными массами. Окраска гематоксилином и эозином: а – $\times 5$; б – $\times 20$

Fig. 1. Microscopic picture of thyroid-like cholangiocarcinoma. Tumour sections with glandular structures, cystic cavities filled with eosinophilic masses. Hematoxylin and eosin staining: a – $\times 5$; б – $\times 20$

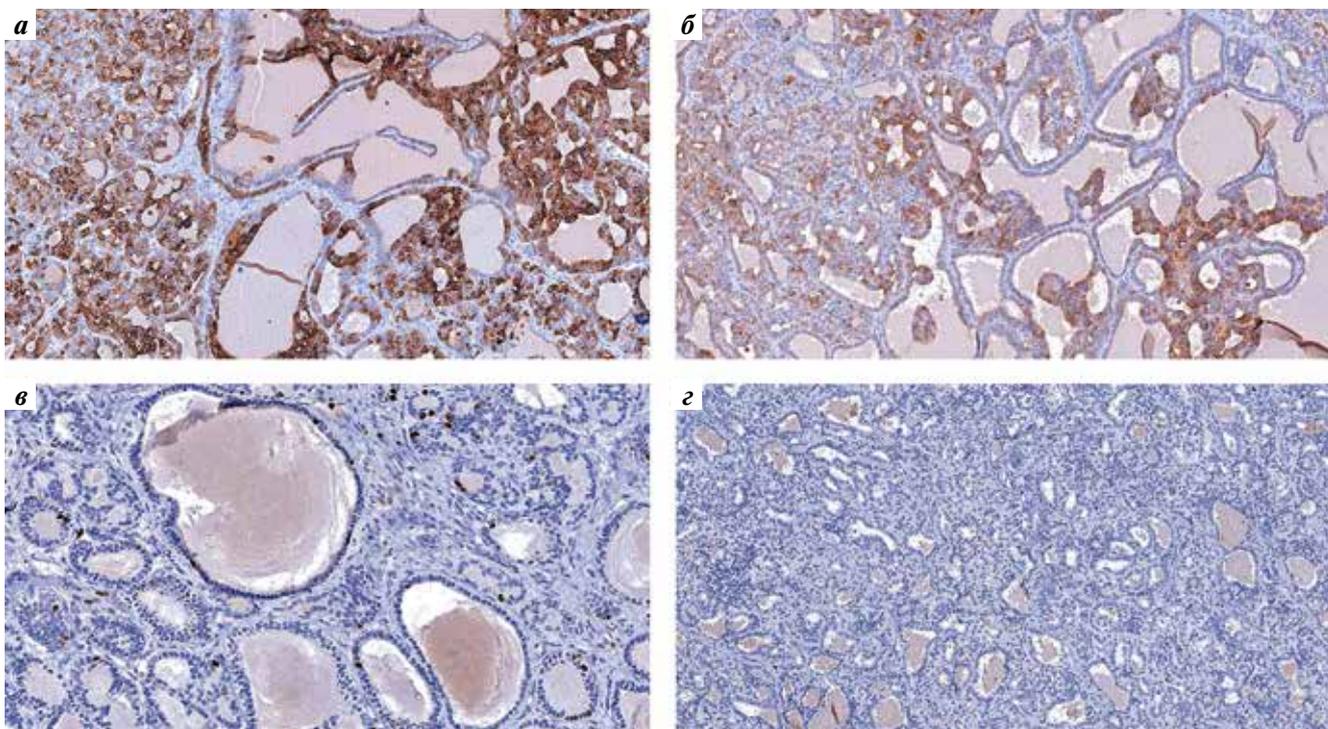


Рис. 2. Иммуногистохимический профиль опухоли: а – диффузная выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия цитокератина 7; б – умеренная очаговая мембранно-цитоплазматическая экспрессия цитокератина 19 в клетках опухоли; в – индекс пролиферативной экспрессии по Ki-67; з – отсутствие специфической для первичного рака щитовидной железы ядерной экспрессии TTF1 в клетках опухоли (F)

Fig. 2. Immunohistochemical profile of tumour: а – diffuse marked membrane-cytoplasmic expression of cytokeratin 7; б – moderate focal membrane-cytoplasmic expression of cytokeratin 19 in tumour cells; в – index of proliferative expression by Ki-67; з – absence of nuclear expression of TTF1 specific for primary thyroid cancer in tumor cells (F)

Cell Marque) и диффузную выраженную мембранно-цитоплазматическую экспрессию цитокератина 7 (клон OV-TL 12/30, Cell Marque). Индекс пролиферативной активности Ki-67 (клон MIB-1, DAKO) составил 13 %. Экспрессия TTF-1 (клон 8G7G3/1, Cell Marque), ингибина альфа (клон R1, Cell Marque), CDX2 (клон DAK-CDX2, DAKO), CD56 (клон 123C3. D5, Cell Marque), хромогранина А (клон DAK-A3, DAKO), синаптофизина (клон MRQ-40, Cell Marque) и PAX-8 (поликлональный, Cell Marque) не наблюдалась (рис. 2).

По данным ультразвукового исследования патологии щитовидной железы не выявлено.

На основании гистологического и ИГХ-исследований, клинических данных был поставлен диагноз: холангиокарцинома печени (вариант, напоминающий рак щитовидной железы) (thyroid-like cholangiocarcinoma) pT1b pN0 pM0 Pn0, L0; V0, R0.

Динамическое наблюдение без химиотерапии было рекомендовано в связи с отсутствием опухолевых элементов в краях резекции, сосудистой инвазии и метастазов.

Через 14 мес после операции не было обнаружено признаков рецидивирования и метастазирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внутрипеченочная холангиокарцинома — агрессивная первичная злокачественная опухоль печени. Хирургическое удаление данного образования с гистологически подтвержденным отрицательным хирургическим краем резекции считается стандартом лечения данного заболевания [2, 10], однако только у небольшой части пациентов (около 15 %) образование является операбельным. По данным ВОЗ, почти все злокачественные опухоли внутрипеченочных желчных протоков являются холангиокарциномами, которые микроскопически представляют собой тубулярные структуры малого и среднего размера, выстланные кубовидными или низкими столбчатыми клетками, окруженные фиброзной стромой [2, 11].

В последние годы было описано все больше редких вариантов холангиокарциномы. К ним относятся лимфоэпителиомоподобная карцинома, положительная по вирусу Эпштейна—Барр, напоминающая карциному носоглотки, веретенноклеточная карцинома и холангиобластный вариант холангиокарциномы [2, 5, 12]. Также был описан очень редкий вариант, названный тиреоидоподобной холангиокарциномой из-за сходства с фолликулярными опухолями щитовидной железы.

Помимо печени, опухоли, имитирующие новообразования щитовидной железы, были описаны в почке, молочной и поджелудочной железе. Наиболее характерными являются тиреоидоподобные почечно-клеточные карциномы — на сегодняшний день описано более 30 случаев [13]. Большинство этих опухолей имеют неагрессивное, индолентное течение с частотой метастазирования около 10 %.

Тиреоидоподобная холангиокарцинома выглядит как узел с четкими границами, без признаков вовлечения серозной оболочки органа, размер опухоли варьирует от 3 до 19 см. Относительно низкий индекс пролиферативной экспрессии Ki-67, отсутствие патологических митозов и явная десмопластическая реакция стромы затрудняют постановку диагноза. Морфологическая структура всех зарегистрированных случаев представлена опухолями тубулярного строения с кистозными полостями, заполненными эозинофильными массами, которые гистологически напоминают метастаз фолликулярного рака щитовидной железы или ее гетеротопию. Большинство случаев, описанных в литературе, имеют благоприятный прогноз при длительном наблюдении.

Для установления диагноза требуется детальный сбор анамнеза и обследование пациента. По данным литературы, метастатическое поражение печени при раке щитовидной железы встречается менее чем в 20 % случаев. В большинстве случаев метастазы носят генерализованный характер [14, 15]. Гетеротопия щитовидной железы редко встречается в здоровой ткани печени, где может напоминать опухоль [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай подчеркивает необходимость расширения классификации холангиокарциномы за счет включения в нее новых подтипов, отличающихся как по морфологическим критериям, так и по клиническому течению. Выделение тиреоидоподобного подтипа холангиокарциномы будет способствовать более тщательному наблюдению за пациентами с доброкачественными образованиями печени в соответствии с данными, полученными с помощью инструментальных методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sarcognato S., Sacchi D., Fassan M. et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica* 2021;113:158–69. DOI: 10.32074/1591-951X-252
2. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182–8. DOI: 10.1111/HIS.13975
3. Swed B., Gandarilla O., Chiu K. et al. Rare histological variants of liver cancer and their management: a single-institution experience. *Case Reports Hepatol* 2021;2021:6654229. DOI: 10.1155/2021/6654229
4. Kendall T., Verheij J., Gaudio E. et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver International* 2019;39(Suppl 1):7–18. DOI: 10.1111/LIV.14093
5. Fornelli A., Bondi A., Jovine E., Eusebi V. Intrahepatic cholangiocarcinoma resembling a thyroid follicular neoplasm. *Virchows Arch* 2010;456(3):339–42. DOI: 10.1007/s00428-009-0874-z
6. Chabl -Montero F., Shah B.S.A., Montante-Montes de Oca D. et al. Thyroid-like cholangiocarcinoma of the liver: an unusual morphologic variant with follicular, trabecular and insular patterns. *Ann Hepatol* 2012;11(6):961–5. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31427-9
7. Chen S.H., Zheng Z.Y., Wang H.L. et al. Thyroid-like intrahepatic cholangiocarcinoma: Report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2018;26(7):649–54. DOI: 10.1177/1066896918769381.
8. Hissong E., Chiu K., Park H. et al. Thyroid-like cholangiocarcinoma: histopathological, immunohistochemical, in-situ hybridization and molecular studies on an uncommon emerging entity. *Int J Surg Pathol* 2021;29(8):920–5. DOI: 10.1177/106689692111013906
9. Mittal N., Bal M., Ramadwar M. et al. Pathologic doppelganger: thyroid-like intrahepatic cholangiocarcinoma with synchronous primary thyroid carcinoma in a young woman. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2020;24(2):182–7. DOI: 10.14701/ahbps.2020.24.2.182
10. Bridgewater J., Galle P.R., Khan S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014;60:1268–89. DOI: 10.1016/J.JHEP.2014.01.021

11. Zen Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma: typical features, uncommon variants, and controversial related entities. *Hum Pathol* 2023;132:197–207. DOI: 10.1016/J.HUMPATH.2022.06.001
12. Verhoeff K., Bacani J., Fung C., Canterbury L.A. A cholangioblastic variant of cholangiocarcinoma. *ACG Case Rep J* 2022;9:e00746. DOI: 10.14309/CRJ.0000000000000746
13. Eble J.N., Delahunt B. Emerging entities in renal cell neoplasia: thyroid-like follicular renal cell carcinoma and multifocal oncocytoma-like tumours associated with oncocytosis. *Pathology* 2018;50(1):24–36. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.005
14. Vuong H.G., Le M.K., Hassell L. et al. The differences in distant metastatic patterns and their corresponding survival between thyroid cancer subtypes. *Head Neck* 2022;44:926–32. DOI: 10.1002/HED.26987
15. Ren H., Ke N., Tan C. et al. Unusual metastasis of papillary thyroid cancer to the pancreas, liver, and diaphragm: A case report with review of literature. *BMC Surg* 2020;20:1–4. DOI: 10.1186/S12893-020-00748-1/FIGURES/4
16. Chen M., Hu J., Cai X. Ectopic thyroid gland tissue in the liver. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2020;18:e157. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.042
17. Wang Z., Yuan J., Li J. Case report: Ectopic thyroid tissue found in a liver with hepatocellular carcinoma. *Front Surg* 2022;9:963182. DOI: 10.3389/FSURG.2022.963182/BIBTEX

Вклад авторов

Филатова А. А.: обзор литературы по теме статьи, проведение и оценка патоморфологических исследований, написание текста статьи;
Калинин Д. В.: консультирование по проведенным патоморфологическим исследованиям, обзор литературы по теме статьи;
Бондаренко Е. В.: выбор оптимального диагностического алгоритма, консультирование по проведенным патоморфологическим исследованиям, написание текста статьи.

Contribution of the authors

Filatova A. A.: review of the literature on the topic of the article, conducting and evaluating pathomorphological studies, writing the text of the article;
Kalinin D. V.: consultation on the pathomorphological studies performed, review of the literature on the topic of the article;
Bondarenko E. V.: selection of the optimal diagnostic algorithm, consultation on the pathomorphological studies performed, writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Филатова А. А. / Filatova A. A.: <https://orcid.org/0009-0002-5785-2012>
Калинин Д. В. / Kalinin D. V.: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>
Бондаренко Е. В. / Bondarenko E. V.: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.