

# ОНКО ПАТОЛОГИЯ

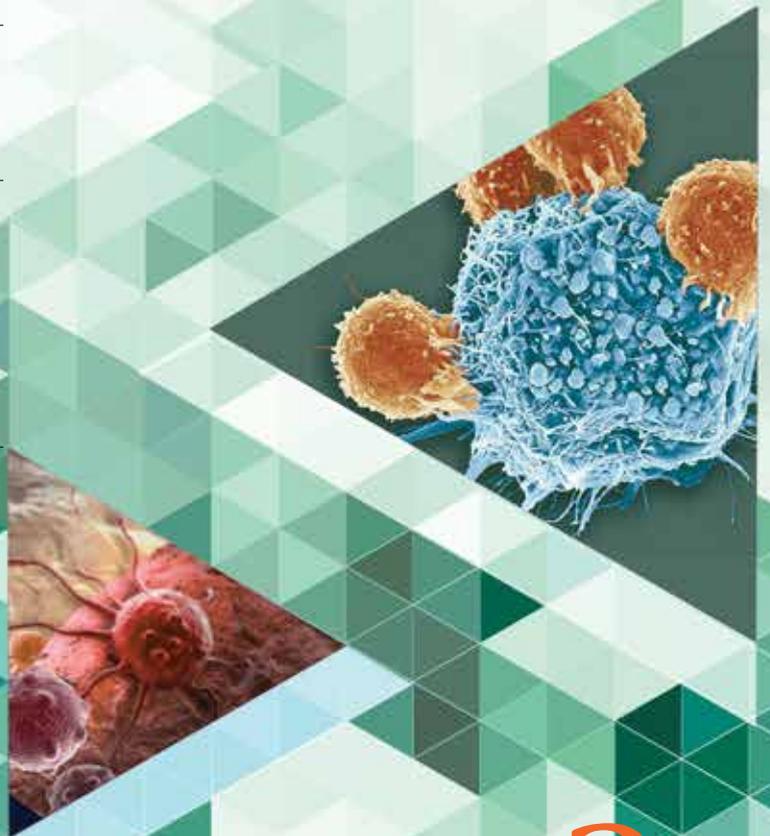
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*SMARCA4-дефицитная  
недифференцированная саркома матки*

*Инкапсулированная фолликулярная  
опухоль щитовидной железы с очагами  
некроза и высокой митотической  
активностью: наблюдение из практики*

*Парижская классификация уринарной  
цитопатологии: пересмотр 2022 года*

*Метапластическая карцинома  
молочной железы. Подходы  
к морфологической диагностике  
Обзор литературы*



ONCOPATHOLOGY

TOM 7  
VOL. 7

2

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](http://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 .

2, ТОМ 7  
'24

**Учредитель:** Общероссийская общественная организация «Российское общество онкопатологов»  
e-mail: [info@oncopathology.ru](mailto:info@oncopathology.ru)  
[www.oncopathology.ru](http://www.oncopathology.ru)

**Издатель:** ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115522 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15

**Адрес редакции:** 115522, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.

Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Статьи направлять главному редактору **Горбань Н. А.**  
e-mail: [perovanina@mail.ru](mailto:perovanina@mail.ru)

**Редактор** Кяжина А. 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](mailto:base@abvpress.ru)

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

ISSN 2618-7019 (Print)  
ISSN 3034-3534 (Online)

Онкопатология. 2024.  
Том 7. № 2. 1–60.

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

Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор». 127273,  
Москва, Сигнальный проезд, 19  
Тираж 1000 экз. Бесплатно.

[www.oncopathology.ru](http://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)

**Қудайбергенова 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)

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](http://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

2, VOL. 7  
'24

### Founder:

All-russian public organization  
"Russian Society of Oncopathologists"  
e-mail: [info@oncopathology.ru](mailto:info@oncopathology.ru)  
[www.oncopathology.ru](http://www.oncopathology.ru)

**Publisher:** PH "ABV-Press"  
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,  
Moscow 115522

**Editorial Office:** Research Institute  
of Carcinogenesis, Floor 3, Build. 15,  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19,

e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Articles should be sent  
to chief editor Gorban N. A.**  
e-mail: [perovanina@mail.ru](mailto:perovanina@mail.ru)

**Editor Kyazhina A. 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](mailto:base@abvpress.ru)

**Contacts for advertisers**  
+7 (916) 105-67-47,  
e-mail: [info@oncopathology.ru](mailto: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. 2. 1–60.

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

Printed at the Mediacolor LLC. 19,  
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.

1000 copies. Free distribution.

[www.oncopathology.ru](http://www.oncopathology.ru)

**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

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*Шаманова А. Ю., Казачков Е. Л., Ярина Л. В., Власова В. М.*

**Метапластическая карцинома молочной железы. Подходы к морфологической диагностике. Обзор литературы . . . . . 10**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Кравцова Е. Д., Каурцева А. С., Раскин Г. А., Мухина М. С.*

**SMARCA4-дефицитная недифференцированная саркома матки . . . . . 18**

## МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*Федосеева Е. С., Фурминская Е. Ю., Гриневич В. Н.*

**Парижская классификация уринарной цитопатологии: пересмотр 2022 года . . . . . 25**

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Курьшев А. А., Абросимов А. Ю.*

**Инкапсулированная фолликулярная опухоль щитовидной железы с очагами некроза и высокой митотической активностью: наблюдение из практики. . . . . 39**

*Матвеева Д. А., Дербугов Д. Н., Абросимов А. Ю., Гриневич В. Н.*

**Папиллярный рак щитовидной железы с фиброматозоподобной стромой. . . . . 44**

## КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

**Материалы VIII ежегодного конгресса Российского общества онкопатологов. . . . . 50**

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 58**

# CONTENTS

## REVIEWS AND LECTURES

*Shamanova A. Yu., Kazachkov E. L., Yarina L. V., Vlasova V. M.*  
**Metaplastic breast carcinoma. Approaches to morphological diagnostics. Literature review . . . . . 10**

## ORIGINAL REPORTS

*Kravtsova E. D., Kaurtseva A. S., Raskin G. A., Mukhina M. S.*  
**SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma . . . . . 18**

## METHODICAL MATERIALS AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS

*Fedoseeva E. S., Furminskaya E. Yu., Grinevich V. N.*  
**The Paris System for reporting urinary cytology: the 2022 revision . . . . . 25**

## CASE FROM PRACTICE

*Kuryshhev A. A., Abrosimov A. Yu.*  
**Encapsulated follicular thyroid tumor with necrosis and high mitotic rate: practical observations . . . . . 39**

*Matveeva D. A., Derbugov D. N., Abrosimov A. Yu., Grinevich V. N.*  
**Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma . . . . . 44**

## CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

**Proceedings of the VIII Annual Congress of the Russian Society of Oncopathologists . . . . . 50**

**INFORMATION FOR AUTHORS . . . . . 58**

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-10-17> CC BY 4.0

# МЕТАПЛАСТИЧЕСКАЯ КАРЦИНОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПОДХОДЫ К МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Шаманова А. Ю.<sup>1,2</sup>, Казачков Е. Л.<sup>2</sup>, Ярина Л. В.<sup>1,2</sup>, Власова В. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАОУ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42Б;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

**Контакты:** Шаманова Анна Юрьевна [anna-sha@bk.ru](mailto:anna-sha@bk.ru)

Метапластическая карцинома (МПК) молочной железы впервые описана в 1973 г. А.Г. Huvos и соавт. и определена как карцинома молочной железы с эпителиальным и мезенхимальным компонентами. На сегодняшний день частота встречаемости МПК составляет от 0,25 до 1 % всех случаев рака молочной железы, диагностируемых ежегодно. Это гетерогенная группа инвазивных карцином, которые состоят из 2 и более типов клеток, представляющих собой обычно смесь эпителиального и мезенхимального компонентов. Из-за низкой частоты возникновения и морфологической вариабельности МПК клинические характеристики, прогностическая значимость и оптимальные методы лечения неясны и противоречивы. В современной литературе существует несколько исследований и работ, описывающих симптомы пациентов и клинико-патологические параметры. В целом МПК рассматриваются как более агрессивные злокачественные новообразования с худшими клиническими исходами даже по сравнению с трижды негативным раком молочной железы. Однако данные о подтипах МПК и результатах лечения малочисленные. В настоящей статье на основе данных литературы представлен краткий обзор морфологических, иммуногистохимических и молекулярных особенностей МПК, ассоциированных с прогнозом заболевания.

**Ключевые слова:** метапластическая карцинома, рак молочной железы, карциносаркома

**Для цитирования:** Шаманова А. Ю., Казачков Е. Л., Ярина Л. В., Власова В. М. Метапластическая карцинома молочной железы. Подходы к морфологической диагностике. Обзор литературы. Онкопатология 2024;7(2):10–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-10-17>

## Metaplastic breast carcinoma. Approaches to morphological diagnostics. Literature review

Shamanova A. Yu.<sup>1,2</sup>, Kazachkov E. L.<sup>2</sup>, Yarina L. V.<sup>1,2</sup>, Vlasova V. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42B Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

<sup>2</sup>South-Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

**Contacts:** Shamanova Anna Yuryevna [anna-sha@bk.ru](mailto:anna-sha@bk.ru)

Metaplastic breast carcinoma (MBC) was first described in 1973 by A.G. Huvos et al. and was defined as breast carcinoma with mixed epithelial and mesenchymal components. To date, the incidence of MBC ranges from 0.25 to 1 % of all breast cancer cases diagnosed annually, and is a heterogeneous group of invasive carcinomas consisting of 2 or more cell types, usually a mixture of epithelial and mesenchymal components. Due to the low frequency of its occurrence and morphological variability, clinical characteristics, prognostic significance and optimal treatment methods are unclear and contradictory. In the modern literature, there are several studies and case reports describing patients' symptoms and clinical and pathological parameters. In general, MBC is considered to be more aggressive with poorer clinical outcomes even compared to triple negative breast cancer. However, data on treatment options, especially for this type of breast cancer, as well as treatment outcomes are scarce. In this article, we provide a brief overview of the existing literature on morphological, immunohistochemical and molecular features of MBC associated with the prognosis of the disease.

**Keywords:** metaplastic carcinoma, breast cancer, carcinosarcoma

**For citation:** Shamanova A. Yu., Kazachkov E. L., Yarina L. V., Vlasova V. M. Metaplastic breast carcinoma. Approaches to morphological diagnostics. Literature review. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(2):10–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-10-17>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) у женщин с высокими показателями смертности во всем мире [1]. В течение последних десятилетий программы скрининга РМЖ стали широко доступными для значительной части населения. В то же время молекулярно-генетические подтипы РМЖ определяются главным образом на основании гистологического типа, экспрессии рецепторов гормонов и экспрессии рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2, HER2). Подтипы РМЖ различаются прогнозом и ответом на лечение, что связано с гетерогенностью данной группы опухолей [2].

Одновременно были разработаны новые таргетные препараты, меняющие подходы к лечению РМЖ и позволяющие предлагать пациентам различные индивидуальные варианты терапии [3–5]. Однако, даже если показатели смертности от РМЖ имеют тенденцию к снижению, он остается серьезной проблемой здравоохранения. Так, по прогнозам Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), у женщин всех возрастных групп в мире число ежегодно выявляемых случаев РМЖ к 2040 г. превысит одноименный показатель 2020 г. на 33,8 % (увеличившись с 2 261 419 до 3 025 471 случаев в год) [6].

Метапластическая карцинома (МПК) молочной железы – необычный гистологический подтип РМЖ, который был впервые описан в 1973 г. [7], а официально введен в качестве отдельного подтипа РМЖ лишь в 2000 г. На его долю приходится примерно 0,25–1 % всех случаев РМЖ [8, 9].

Цель данной работы – выполнить обзор отечественной и зарубежной научной литературы о МПК молочной железы. Путем поиска ключевых слов «метапластическая», «молочная железа», «рак», «карцинома» в базе данных PubMed, системе Google Scholar, Кокрановской библиотеке были определены подходящие статьи, вышедшие за период с 1 января 2010 г. по 1 августа 2023 г. Были изучены описания клинических случаев МПК, клиника, диагностика, гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) особенности, а также связь данных показателей с прогнозом.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

По определению, МПК (код ICD-O – 8575/3) содержат 1 или несколько клеточных популяций, которые подверглись метапластической дифференцировке [8]. Эти метапластические изменения включают эпителиальные (плоскоклеточные) и мезенхимальные элементы, в том числе костную, хондронную и веретенообразную морфологию [9, 10]. Согласно гистологической классификации ВОЗ 2019 г. было идентифицировано несколько вариантов МПК: плос-

коклеточная карцинома, аденосквамозная карцинома низкой степени злокачественности, веретенообразно-клеточная карцинома, фиброматозоподобная карцинома, МПК с гетерологичной мезенхимальной дифференцировкой и смешанная МПК [9]. Учитывая гетерогенность МПК, редакционный совет Международной классификации онкологических заболеваний поддерживает описательную систему классификации, основанную на типе метапластических элементов.

Метапластические карциномы могут быть монофазными (только с 1 метапластическим компонентом) или двухфазными (с 2 или более компонентами). Если идентифицировано более 1 компонента, предлагается отметить каждый компонент и его приблизительное процентное содержание в опухоли. На основании гистологической картины МПК также могут быть классифицированы на эпителиальные (с аденосквамозной, или «чистой», плоскоклеточной дифференцировкой) и мезенхимальные карциномы, а также смешанные или двухфазные карциномы [9].

Клинические особенности МПК сходны с таковыми при трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ), однако МПК чаще проявляются на поздних стадиях [11]. В большинстве случаев наблюдается пальпируемое уплотнение, которое обнаруживается как объемное образование при ультразвуковом исследовании или маммографии. Кальцинаты встречаются в 17 % случаев и часто связаны с протоковой карциномой *in situ* и/или костной дифференцировкой в МПК [9].

## ПРОИСХОЖДЕНИЕ

Происхождение МПК на протяжении многих лет остается темой для дискуссии. На данный момент существуют три гипотезы, объясняющие, почему МПК являются двухфазными опухолями, т.е. состоящими как из мезенхимальных, так и эпителиальных компонентов. **Теория «столкновения»** предполагает, что эпителиальные и саркоматозные элементы происходят из различных клеток-предшественников [12]. А согласно **«комбинированной» теории** моноклонального происхождения, за возникновение как мезенхимальных, так и эпителиальных клеток ответственна общая мультипотентная клетка-предшественница. **Теория «конверсии»**, или «метапластики», предполагает, что мезенхимальные компоненты происходят из эпителиального компонента посредством метапластического процесса. Доказательства в поддержку метапластической теории получены из данных, которые показали, что как эпителиальные, так и мезенхимальные компоненты опухоли демонстрируют положительную экспрессию цитокератина, S-100 и виментина [13]. Кроме того, было высказано предположение, что МПК может происходить из миоэпителиальных клеток, поскольку опухоли часто дают положительный

ответ на миоэпителиальные маркеры, включая CD10, p63 и гладкомышечный актин [14].

Н.С. Lien [15] и соавт. и D. Sarríó и соавт. [16] впервые сообщили об эпителиально-мезенхимальном переходе при МПК, продемонстрировав с помощью ИГХ-исследования потерю экспрессии Е-кадгерина в метапластическом мезенхимальном компоненте (веретенообразных клетках, хондронной и костной дифференцировке) и сохранение экспрессии в эпителиальном компоненте, о чем впоследствии сообщалось и в других работах [17, 18]. Поскольку большинство МПК являются ТНРМЖ, экспрессия Р-кадгерина также часто наблюдалась в эпителиальном компоненте. Как Е-кадгерин, так и Р-кадгерин экспрессировался в плоскоклеточном компоненте МПК, что указывало на сохранение эпителиального фенотипа. В отличие от Е- и Р-кадгерина, N-кадгерин и кадгерин-11, которые не экспрессировались в эпителиальном компоненте МПК, экспрессировались в мезенхимальном компоненте в большинстве опухолей. Этот процесс переключения кадгерина сопровождался измененной экспрессией катенинов. В результате потери Е-кадгерина также терялись  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -катенины, тогда как в цитоплазме происходило накопление p120-катенина. Цитозольный p120-катенин контролировал рост и выживаемость опухоли посредством регуляции Rho GTPase [19].

#### ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В большинстве случаев МПК (>90 %) отсутствует экспрессия ER, PR и ERBB2 (HER2) [9, 20, 21]. Идентификация эпителиальной дифференцировки в МПК молочной железы требует использования панели ИГХ-маркеров. Обычными маркерами являются кератины, в частности AE1/AE3 и MNF116 (положительные у 75–85 % пациентов), 34 $\beta$ E12, CK5/6 и CK14 (у 70–75 %) и p63 (у 77 %). Низкомолекулярные цитокератины, такие как CK8/18, CK7 и CK19, положительны в меньшей части случаев (36–61 %) [9]. Миоэпителиальные Р-маркеры, включая SMA, CD10 и maspin, также часто положительны (в 50–70 % случаев) [8, 21]. МПК не экспрессируют CD34 (в 100 % случаев), часто лишены экспрессии десмина (в 18 %) и тяжелой цепи гладкомышечного миозина (SMMHC) (в 11 %) [9].

В настоящее время не существует специфической патогномоничной мутации для МПК, и неизвестно, вызывают ли соматические мутации дифференцировку, которая допускает подтипы МПК [22]. Однако в МПК были описаны мутации, включая мутации в генах *TP53* и *PIK3CA*. Мутации *PIK3CA* с большей вероятностью обнаруживаются при гормон-рецептор-положительном и HER2/neu-положительном РМЖ, но они чаще встречаются при МПК, чем при других видах ТНРМЖ [22]. МПК молочной железы аналогич-

ным образом демонстрирует положительную реакцию на CD44 и отрицательную на CD24, что позволяет предположить сходство со стволовыми клетками [23]. Другие заслуживающие внимания генетические аномалии, такие как потеря PTEN и ингибитора циклин-зависимой киназы 2A, неоднократно обнаруживались в МПК [24]. Сообщалось о сверхэкспрессии гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) у МПК с плоскоклеточной метаплазией и морфологией веретенообразных клеток [25]. Кроме того, МПК являются частью рецептор-негативных подгрупп, характеризующихся низкой экспрессией генов, регулируемых GATA3, и генов, которые отвечают за межклеточную адгезию, а также за переход от эпителия к мезенхиме и за сходство со стволовыми клетками. Это говорит о том, что МПК возникает из эпителиального предшественника молочной железы, относительно химиорезистентного. Данный факт не только добавляет уникальности этим опухолям, но и указывает на необходимость поиска новых методов лечения МПК [25].

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Макроскопический вид МПК часто не имеет отличительных особенностей. Опухоль может представлять собой узел с четкими границами или иметь нечеткие, неровные контуры. Может встречаться кистозная дегенерация, особенно при МПК с плоскоклеточным компонентом. По сравнению с протоковой и дольковой карциномой МПК, как правило, крупнее, со средним размером 3,9 см, в диапазоне от 2 до 10 см и более [26].

**Аденосквамозная карцинома низкой степени злокачественности.** При микроскопическом исследовании определяются хорошо развитые железистые и тубулярные железы, которые тесно перемешаны с плотными гнездами атипичных эпителиоцитов на веретеноклеточном фоне [27]. Эпителиальный компонент характеризуется небольшими железистыми структурами (с округлыми контурами) и солидными тяжами эпителиальных клеток, которые могут содержать клетки плоскоклеточной дифференцировки, «роговые жемчужины» или плоскоклеточные кистозные образования [27, 28]. Дифференциальный диагноз следует проводить с высокодифференцированной аденосквамозной карциномой и доброкачественными поражениями, такими как сириноматозная аденома соска [29, 30], и ранней клеточной фазой радиального рубца/комплексного склерозирующего поражения [9, 27].

**Фиброматозоподобная МПК.** Данная опухоль состоит из веретеновидных клеток с бледной эозинофильной цитоплазмой, тонкими ядрами с заостренными краями и тонко распределенным хроматином, погруженных в строму различной степени коллагенизации, занимающих более 95 % площади опухоли. Клетки характеризуются легкой ядерной атипией [30, 31]. Веретенообразные клетки часто располагаются волнистыми, переплетающимися пучками или

образуют длинные пучки с пальцевидными отростками, инфильтрирующими прилежащую паренхиму молочной железы. Также встречаются тяжи и кластеры скоплений веретеневидных и эпителиоидных клеток с периваскулярным муфтообразным расположением [32]. Дифференциальный диагноз следует проводить с фиброматозом, миофибробластомой и псевдоангиоматозной гиперплазией стромы [9, 30].

**Веретенноклеточная карцинома.** Такой подтип МПК характеризуется атипичными веретеневидными клетками, формирующими пучки от длинных в виде «елочки» или переплетающихся узоров до коротких в виде «колеса телеги» [11]. Ядерный плеоморфизм обычно от умеренного до высокого. Могут быть обнаружены области, в которых опухолевые клетки образуют небольшие скопления с более эпителиоидной морфологией или плоскоклеточной дифференцировкой [29]. Следует отметить, что в эту группу опухолей «серой зоны» входят опухоли спектра веретенообразных плоскоклеточных карцином, с одной стороны, и злокачественной миоэпителиомы/миоэпителиальной карциномы – с другой. В настоящее время не существует четких критериев для дифференциации этих двух ЗНО, а также нет данных, позволяющих предположить, что они обладают специфическими клиническими особенностями [33]. Веретенноклеточная МПК всегда должна рассматриваться как основной дифференциальный диагноз атипичной/злокачественноподобной пролиферации веретенообразных клеток молочной железы [9]. Диагноз веретенноклеточной МПК может быть поставлен на основании каких-либо признаков эпителиальной дифференцировки с помощью гистопатологического и/или ИГХ-исследования [9, 29].

**Плоскоклеточная карцинома.** Представлена «чистым» компонентом без каких-либо иных составляющих. Как правило, это кистозное поражение, полость которого выстлана плоскоклеточными клетками с различной степенью ядерной атипичности и полиморфизма. Неопластические клетки инфильтрируют прилежащую строму в виде пластов, тяжей и гнезд с различной степенью дифференцировки и часто вызывают заметную стромальную реакцию, имеют диффузный воспалительный инфильтрат [34, 35]. Можно наблюдать несколько закономерностей. Акантолитическая плоскоклеточная карцинома имеет псевдоглангулярную или псевдоангиосаркоматозную морфологию. Данную гистологическую картину следует дифференцировать с ангиосаркомой [9, 36]. Плоскоклеточная МПК может быть «чистой» либо смешанной с веретенноклеточной или аденоплоскоклеточной карциномой [37, 38]. Для постановки диагноза первичной плоскоклеточной карциномы молочной железы необходимо исключить первичную кожную или метастатическую плоскоклеточную карциному других локализаций (например, легкого и шейки матки) [9, 33].

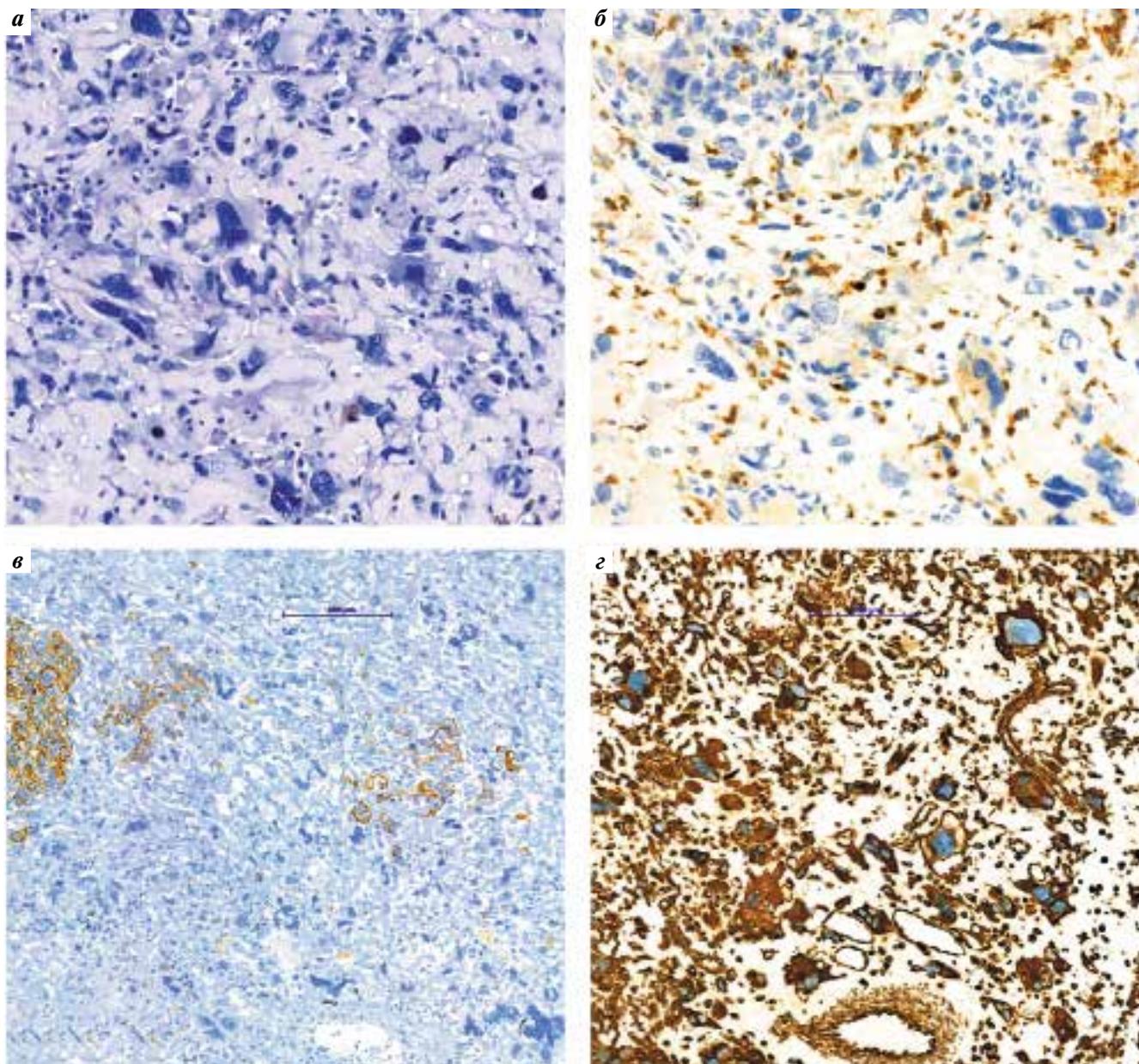
**МПК с гетерологичной мезенхимальной дифференцировкой.** Часто обнаруживаются мезенхимальные компоненты (в том числе с хондронидной, костной, рабдомиоидной и даже нейроглиальной дифференцировкой) с эпителиальными областями (которые могут быть в виде железистых, тубулярных, солидных скоплений и/или очагов плоскоклеточной дифференцировки) [11]. Мезенхимальные компоненты могут варьировать от кажущихся дифференцированными с минимальной атипичностью до выраженных злокачественных признаков, в некоторой степени повторяющих строение истинных сарком мягких тканей [39]. Исторически термин «матриксproduцирующие карциномы» применялся к подгруппе МПК с мезенхимальными элементами, в которых был обнаружен резкий переход от эпителиальных к мезенхимальным компонентам без присутствия промежуточных веретенообразных клеток [39]. Однако в некоторых случаях фокально обнаруживаются веретенообразные клетки. Несмотря на это, такая гистологическая картина не должна исключать из дифференциального ряда матриксproduцирующую карциному [9]. В таких опухолях важно наличие истинной хондронидной или остеонидно-костной дифференцировки с хондронидным или остеонидным матриксом. Области эпителиальной дифференцировки могут быть легко обнаружены в подавляющем большинстве случаев, но иногда требуется исследование большего количества тканевых фрагментов опухоли из разных участков, чтобы найти эпителиальные области и дифференцировать эти опухоли от сарком костей или мягких тканей [33]. Важно отметить, что ИГХ-анализ также выявляет экспрессию эпителиальных маркеров, обычно высокомолекулярных цитокератинов [9].

**Смешанные МПК.** При обширной выборке большая часть МПК молочной железы демонстрирует смесь различных метапластических элементов, а также метапластических и обычных аденокарциноматозных элементов. Эти случаи должны быть отнесены к МПК, а отдельные элементы подробно описаны в гистологическом заключении [9].

**Диагностические критерии.** В случаях РМЖ с атипичной плоскоклеточной, веретенообразной и/или мезенхимальной/матриксproduцирующей дифференцировкой; в МПК, лишенных протоковой карциномы *in situ* или эпителиальных компонентов, необходимо подтвердить эпителиальную дифференцировку с помощью ИГХ-анализа, основанного на экспрессии высокомолекулярных цитокератинов и/или p63 [9].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Пациентка Ж., 61 год,** была направлена в Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины на дообследование с подозрением на ЗНО правой молочной железы по результатам маммографии. На момент обращения в онкоцентр пациентка активных



**Рис. 1.** Гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала: а – окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 20$ ; б – окрашивание с антителом CD68,  $\times 20$ ; в – окрашивание с антителом СК 8/18,  $\times 10$ ; з – окрашивание с антителом к виментину,  $\times 10$

**Fig. 1.** Histological and immunohistochemical examination of the surgical material: a – staining with hematoxylin and eosin,  $\times 20$ ; б – staining with antibody CD68,  $\times 20$ ; в – staining with antibody SC 8/18,  $\times 10$ ; з – staining with antibody to vimentin,  $\times 10$

жалоб не предъявляла. За последний календарный год физикальное обследование без патологических изменений. Лабораторные общеклинические и биохимические показатели крови в пределах возрастного-половой нормы. Проведено ультразвуковое исследование молочной железы, по результатам которого было выявлено объемное образование в верхненаружном квадранте правой молочной железы округлой формы с неровными, местами нечеткими контурами, размерами  $20 \times 20$  мм (BI-RADS 4). Проведена трепан-биопсия образования молочной железы под контролем ультразвукового исследования с последующим гистологическим исследованием. Выявлены

отдельно лежащие группы атипичных полиморфных клеток с гиперхромией и полиморфизмом ядер, окруженные фиброзной тканью, а также патологические митозы. Гистологическое заключение: неспецифическая карцинома правой молочной железы высокой степени злокачественности (grade 3). Пациентке проведена мастэктомия. При макроскопическом исследовании в тканях удаленной молочной железы на разрезе определяется узел  $1,8 \times 1,5 \times 1,0$  см с нечеткими границами, серо-желтого цвета, плотноэластической консистенции. При дальнейшем гистологическом и ИГХ-исследовании операционного материала в опухоли обнаружены морфологически

разнородные участки, представленные сочетанием атипичных умеренно полиморфных клеток с гиперхромными ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, экспрессирующие маркер СК 8/18 без экспрессии ими виментина (рис. 1). При этом второй компонент опухоли был представлен полиморфными крупными по размерам клетками с «уродливыми» ядрами. Данный опухолевый компонент экспрессировал виментин без экспрессии СК 8/18. В обоих компонентах опухоли отсутствовала ИГХ-экспрессия ER, PrR, C-erbB-2 (HER2/neu). Гистологическая и ИГХ-картины соответствуют МПК правой молочной железы.

### ПРОГНОЗ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Единая точка зрения на прогноз МПК отсутствует, однако большинство авторов говорит о более худшем течении по сравнению с другими ТНРМЖ. В исследовании Y. Song и соавт. 5-летняя общая выживаемость составляла 54,5 % (МПК) против 73,3 % (ТНРМЖ). Было высказано предположение, что прогноз ЗНО отличается в зависимости от клеточного компонента, присутствующего в МПК [40]. Частота рецидивов МПК почти в 2 раза выше, чем у других ТНРМЖ, также отмечены более низкие показатели общей безрецидивной выживаемости [41].

Некоторые исследования показывают, что подтип МПК не влияет на исход заболевания [42]. Другие исследования и данные ВОЗ (2019) демонстрируют, что фиброматозоподобные опухоли имеют более благоприятный исход [43, 44]. Наихудший прогноз при веретенноклеточной, плоскоклеточной и аденоплоскоклеточной карциномах высокой степени злокачественности, лучший прогноз при карциномах, продуцирующих матрикс [9]. Большее количество компонентов в смешанных МПК коррелирует с худшим исходом [9].

Интересно, что метастазирование МПК в подмышечные лимфатические узлы происходит в 8–40 % случаев [7, 45], в то время как гематогенное метастазирование встречается чаще. МПК демонстрирует тенденцию к раннему гематогенному распространению в отдаленные органы, такие как легкие, печень и кости [46, 47]. Гематогенный путь распространения особенно часто встречается у подтипов с преобладающим мезенхимальным компонентом [47, 48].

Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения МПК. Адьювантная лучевая терапия может помочь снизить частоту рецидивов, а также смертность. Некоторые исследования показали, что МПК являются химиорезистентными [49].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метапластическая карцинома относится к редким опухолям молочной железы с клиническими и морфологическими особенностями, которые отличают ее от протоковой карциномы молочной железы. Хотя МПК бывает сложно диагностировать как на клинической, так и на гистопатологической основе, ранняя диагностика имеет решающее значение для достижения лучших результатов лечения. Редкость и специфические характеристики этого новообразования требуют персонализированного подхода, который должен широко обсуждаться многопрофильной командой, а диагноз должен быть подтвержден ИГХ-исследованием. Лучшее понимание молекулярных путей, участвующих в развитии этого типа рака, будет способствовать разработке индивидуальных подходов к его лечению. Однако, поскольку патогенетические данные МПК все еще малочисленны, а пациенты с МПК ввиду редкости обычно не включаются в клинические испытания, существует потребность в международном реестре пациентов с МПК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654
2. Yersal O., Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):412–24. DOI: 10.5306/wjco.v5.i3.412
3. Denduluri N., Somerfield M.R., Chavez-MacGregor M. et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(6):685–93. DOI: 10.1200/jco.20.02510
4. Giordano S.H., Temin S., Chandarlapaty S. et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2736–40. DOI: 10.1200/jco.2018.79.2697
5. Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(13):1485–505. DOI: 10.1200/jco.20.03399
6. Cancer tomorrow / WHO, International Agency for Research on cancer Global cancer observatory: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?types=0>
7. Huvos A.G., Lucas J.C. Jr, Foote F.W. Jr. Metaplastic breast carcinoma: rare form of mammary cancer. *N Y State J Med* 1973;73(9):1078–82.
8. Tray N., Taff J., Adams S. Therapeutic landscape of metaplastic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2019;79:101888. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.08.004
9. Breast tumors. WHO classification of tumors. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
10. Yigit S., Pehlivan F.S., Evcim G., Etit D. Clinicopathologic features of the mixed epithelial and mesenchymal type metaplastic breast carcinoma with myoepithelial differentiation in a subset of six cases. *Pathol Res Pract* 2012;208(3):147–50. DOI: 10.1016/j.prp.2011.12.014
11. McMullen E.R., Zoumberos N.A., Kleer C.G. Metaplastic breast carcinoma: Update on histopathology and molecular alterations. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(12):1492–6. DOI: 10.5858/arpa.2019-0396-RA

12. Schwartz T.L., Mogal H., Papageorgiou C. et al. Metaplastic breast cancer: histologic characteristics, prognostic factors and systemic treatment strategies. *Exp Hematol Oncol* 2013;2(1):31. DOI: 10.1186/2162-3619-2-31
13. Chhieng C., Cranor M., Lesser M.E., Rosen P.P. Metaplastic carcinoma of the breast with osteocartilaginous heterologous elements. *Am J Surg Pathol* 1998;22(2):188–94. DOI: 10.1097/0000478-199802000-00006
14. Leibl S., Gogg-Kammerer M., Sommersacher A. et al. Metaplastic breast carcinomas: are they of myoepithelial differentiation?: immunohistochemical profile of the sarcomatoid subtype using novel myoepithelial markers. *Am J Surg Pathol* 2005;29(3):347–53. DOI: 10.1097/01.pas.0000152133.60278.d2
15. Lien H.C., Hsiao Y.H., Lin Y.S. et al. Molecular signatures of metaplastic carcinoma of the breast by large-scale transcriptional profiling: identification of genes potentially related to epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene* 2007;26(57):7859–71. DOI: 10.1038/sj.onc.1210593
16. Sarri D., Rodriguez-Pinilla S.M., Hardisson D. et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res* 2008;68(4):989–97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2017
17. Piscuoglio S., Ng C.K.Y., Geyer F.C. et al. Genomic and transcriptomic heterogeneity in metaplastic carcinomas of the breast. *NPJ Breast Cancer* 2017;3:48. DOI: 10.1038/s41523-017-0048-0
18. Zhang Y., Lv F., Yang Y. et al. Clinicopathological features and prognosis of metaplastic breast carcinoma: experience of a Major Chinese Cancer Center. *PLoS ONE* 2015;10:e0131409. DOI: 10.1371/journal.pone.0131409
19. Schackmann R.C.J., van Amersfoort M., Haarhuis J.H.I. et al. Cytosolic p120-catenin regulates growth of metastatic lobular carcinoma through rock1-mediated anoikis resistance. *J Clin Invest* 2011;121(8):3176–88. DOI: 10.1172/JCI41695
20. Karamouzis M.V., Fida A., Apostolikas N., Rigatos G. A case of Her-2 positive squamous cell breast carcinoma: an unusual presentation of an unusual clinical entity. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1250–1. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.05.008
21. Breuer A., Kandel M., Fisseler-Eckhoff A. et al. BRCA-1 germline mutation in a women with metaplastic squamous cell breast cancer. *Onkologie* 2007;30(6):316–8. DOI: 10.1159/000101515
22. Zhu H., Li K., Dong D.D. et al. Spindle cell metaplastic carcinoma of breast: A clinicopathological and immunohistochemical analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017;13(2):e72–8. DOI: 10.1111/ajco.12322
23. Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Stemke-Hale K. et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer research* 2009;69(10):4116–24. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-3441
24. Weigelt B., Eberle C., Cowell C.F. et al. Metaplastic breast carcinoma: more than a special type. *Nat Rev Cancer* 2014;14:147–8. DOI: 10.1038/nrc3637
25. Reis-Filho J.S., Pinheiro C., Lambros M.B. et al. EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. *J Pathol* 2006;209(4):445–53. DOI:10.1002/path.2004
26. Ong C.T., Campbell B.M., Thomas S.M. et al. Metaplastic breast cancer treatment and outcomes in 2500 patients: a retrospective analysis of a national oncology database. *Ann Surg Oncol* 2018;25(8):2249–60. DOI:10.1245/s10434-018-6533-3
27. Rosen P.P., Ernsberger D. Low-grade adenosquamous carcinoma. A variant of metaplastic mammary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1987;11(5):351–8. DOI: 10.1097/0000478-198705000-00003
28. Van Hoeven K.H., Drudis T., Cranor M.L. et al. Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 32 cases with ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 1993;17(3):248–58. DOI: 10.1097/0000478-199303000-00005
29. Gobbi H., Simpson J.F., Jensen R.A. et al. Metaplastic spindle cell breast tumors arising within papillomas, complex sclerosing lesions, and nipple adenomas. *Mod Pathol* 2003;16(9):893–901. DOI: 10.1097/01.MP.0000085027.75201.B5
30. Rungta S., Kleer C.G. Metaplastic carcinomas of the breast: diagnostic challenges and new translational insights. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(8):896–900. DOI: 10.5858/arpa.2012-0166-CR
31. Gobbi H., Simpson J.F., Borowsky A. et al. Metaplastic breast tumors with a dominant fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence. *Cancer* 1999;85(10):2170–82. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990515)85:10<2170::aid-cnrc11>3.0.co;2-x
32. Schnitt S.J., Fend F., Decker T. Breast carcinomas of low malignant potential. *Virchows Arch* 2022;480(1):5–19. DOI:10.1007/s00428-021-03163-w
33. Cheah A.L., Billings S.D., Rowe J.J. Mesenchymal tumours of the breast and their mimics: a review with approach to diagnosis. *Pathology* 2016;48(5):406–24. DOI: 10.1016/j.pathol.2016.05.006
34. Mitra B., Pal M., Debnath S. et al. Primary squamous cell carcinoma of breast with ipsilateral axillary lymph node metastasis: An unusual case. *Int J Case Rep* 2011;(7):194–7. DOI: 10.1016/j.ijscr.2011.06.006
35. Wargotz E.S., Norris H.J. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer* 1990;65(2):272–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19900115)65:2<272::aid-cnrc2820650215>3.0.co;2-6
36. Kajo K., Machálek K., Kajo M., Zúbor P. Akantolytický variant skvamózneho karcinómu prsnej žľazy. Kazuistika a prehľad literatúry [Acantholytic variant of squamous carcinoma of the breast. A case report and review of literature]. *Cesk Patol* 2011;47(4):184–8.
37. Mascolo M., Mignogna C., De Cecio R. et al. Squamous metaplasia of the breast simulating a malignant neoplasm: a case. *Eur J Cancer Care*. 2009;18(6):650–52. DOI:10.1111/j.1365-2354.2008.00929.x
38. Driemel O., Müller-Richter U.D., Hakim S.G. et al. Oral acantholytic squamous cell carcinoma shares clinical and histological features with angiosarcoma. *Head Face Med* 2008;4:17. DOI:10.1186/1746-160X-4-17
39. Salemis N.S. Metaplastic carcinoma of the breast with mesenchymal differentiation (carcinosarcoma). A unique presentation of an aggressive malignancy and literature review. *Breast Dis* 2018;37(3):169–75. DOI: 10.3233/BD-170313
40. Song Y., Liu X., Zhang G. et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. *World J Surg Oncol* 2013;11:129. DOI: 10.1186/1477-7819-11-129.
41. Reddy T.P., Rosato R.R., Li X. et al. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: clinical features and molecular aberrations. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):121. DOI: 10.1186/s13058-020-01353-z
42. Luini A., Aguilar M., Gatti G. et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(3):349–53. DOI: 10.1007/s10549-006-9301-1
43. Davis W.G., Hennessy B., Babiera G. et al. Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast with absent or minimal overt invasive carcinomatous component: a misnomer. *Am J Surg Pathol* 2005;29(11):1456–63. DOI: 10.1097/01.pas.0000176431.96326.49
44. Carter M.R., Hornick J.L., Lester S., Fletcher C.D. Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(3):300–9. DOI: 10.1097/01.pas.0000184809.27735.a1
45. Günhan-Bilgen I., Memiş A., Üstün E.E. et al. Metaplastic carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(6):1421–5. DOI: 10.2214/ajr.178.6.1781421
46. Bian T., Lin Q., Wu Z. et al. Metaplastic carcinoma of the breast: Imaging and pathological features. *Oncol Lett* 2016;12(5):3975–80. DOI: 10.3892/ol.2016.5177
47. Pezzi C.M., Patel-Parekh L., Cole K. et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases

- from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):166–173. DOI: 10.1245/s10434-006-9124-7
48. Anand M., Deshmukh S.D. Metaplastic carcinoma of the breast with rhabdo-myosarcomatous element. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014;35(1):117–8. DOI: 10.4103/0971-5851.133738
49. Al-Hilli Z., Choong G., Keeney M.G. et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(3):709–16. DOI: 10.1007/s10549-019-05264-2

**Вклад авторов**

Шаманова А. Ю.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;  
Казачков Е. Л.: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;  
Ярина Л. В.: сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;  
Власова В. М.: сбор и обработка материала, написание статьи.

**Contribution of the authors**

Shamanova A. Yu.: concept and design development, data collection and processing of the material, article writing and editing;  
Kazachkov E. L.: concept and design of the study, article editing;  
Yarina L. V.: data collection and processing of the material, article writing and editing;  
Vlasova V. M.: collection and processing of the material, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Шаманова А. Ю. / Shamanova A. Yu.: <https://doi.org/0000-0002-9280-0608>  
Казачков Е. Л. / Kazachkov E. L.: <https://doi.org/0000-0002-4512-3421>  
Ярина Л. В. / Yarina L. V.: <https://doi.org/0000-0002-5162-525X>  
Власова В. М. / Vlasova V. M.: <https://orcid.org/0000-0001-5550-4466>

**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.** 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/10.17650/2618-7019-2024-7-2-18-24> CC BY 4.0

# SMARCA4-ДЕФИЦИТНАЯ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА МАТКИ

**Кравцова Е. Д.<sup>1</sup>, Каурцева А. С.<sup>1</sup>, Раскин Г. А.<sup>1,2</sup>, Мухина М. С.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ООО «ЛДЦ Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9**Контакты:** Кравцова Елена Дмитриевна [kravtsova@ldc.ru](mailto:kravtsova@ldc.ru)

SMARCA4-дефицитная саркома матки – крайне редкая недифференцированная опухоль с мутацией в гене *SMARCA4*. В данной работе представлен интересный клинический случай опухоли матки с распространенными метастазами.

**Ключевые слова:** SMARCA4-дефицитная недифференцированная саркома матки, комплекс SWI/SNF, торакальная саркома, рабдоидная морфология, иммуногистохимическое исследование

**Для цитирования:** Кравцова Е. Д., Каурцева А. С., Раскин Г. А., Мухина М. С. SMARCA4-дефицитная недифференцированная саркома матки. Онкопатология 2024;7(2):18–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-18-24>

## SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma

***Kravtsova E. D.<sup>1</sup>, Kaurtseva A. S.<sup>1</sup>, Raskin G. A.<sup>1,2</sup>, Mukhina M. S.<sup>1</sup>***<sup>1</sup>Dr. Berezin Medical Institute; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;<sup>2</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia**Contacts:** Kravtsova Elena Dmitrievna [kravtsova@ldc.ru](mailto:kravtsova@ldc.ru)

SMARCA4-deficient uterine sarcoma is an extremely rare undifferentiated tumor with mutation in the *SMARCA4* gene. In this article, we present an interesting clinical case with a uterine tumor with widespread metastases.

**Keywords:** SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma, SWI/SNF complex, thoracic sarcoma, rhabdoid morphology, immunohistochemical examination

**For citation:** Kravtsova E. D., Kaurtseva A. S., Raskin G. A., Mukhina M. S. SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(2):18–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-18-24>

### ВВЕДЕНИЕ

Комплекс ремоделирования хроматина SWI/SNF играет важную роль в транскрипции, восстановлении ДНК и контроле клеточного цикла [1, 2]. Его каталитические субъединицы, *SMARCA4* (BRG1) и *SMARCA2* (BRM), обладают АТФазной активностью, которая обеспечивается хеликазными доменами. За счет этой функции комплекс SWI/SNF может раскрывать хроматин, делая возможным взаимодействие с ДНК.

Инактивация *SMARCA4* является причиной развития опухолей разных локализаций, таких как мелкоклеточная карцинома яичника гиперкальциемического типа, злокачественные рабдоидные опухоли центральной

нервной системы и экстракраниальных локализаций, а также недавно описанные SMARCA4-дефицитные торакальные саркомы, которые объединяет идентичная рабдоидная морфология с плохим прогнозом [3, 4].

SMARCA4-дефицитная саркома матки – крайне редкая недифференцированная опухоль мезенхимального происхождения с молекулярно-генетической перестройкой гена *SMARCA4* и вследствие этого потерей экспрессии BRG1, которая обнаруживается при проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Данный вид опухолей встречается у женщин (средний возраст – 36 лет) и характеризуется неспецифическими клиническими проявлениями [5].

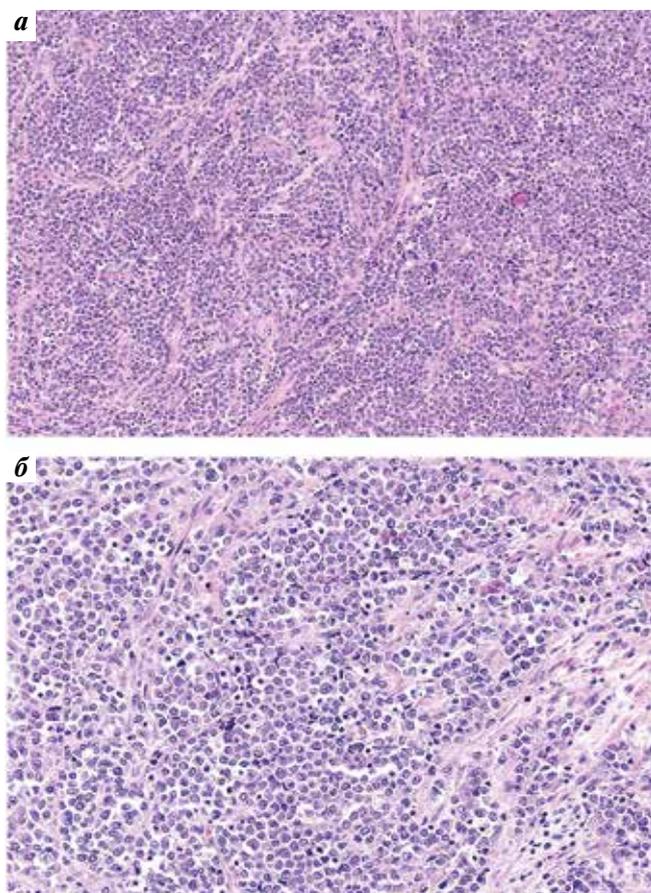
Наиболее важным критерием для постановки диагноза является рабдоидная морфология, однако рабдоидную опухоль достаточно сложно отличить от других без проведения ИГХ- или молекулярно-генетического исследования.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Женщина, 54 лет, с жалобами на маточное кровотечение** поступила на плановое хирургическое лечение в 2023 г. по поводу лейомиомы. Интраоперационно была выявлена крупная опухоль, располагающаяся по задней стенке матки с увеличением внутрибрюшных лимфатических узлов. При срочном интраоперационном гистологическом исследовании опухоли было высказано подозрение на низкодифференцированную аденокарциному и принято решение о выполнении тотальной абдоминальной гистерэктомии с двусторонней сальпингоофорэктомией и биопсией тазовых и подвздошных лимфатических узлов, большого сальника, тазовой брюшины. Макроскопически опухоль была представлена множественными фрагментами бело-желтого цвета, рыхлой консистенции. При гистологическом исследовании в первич-

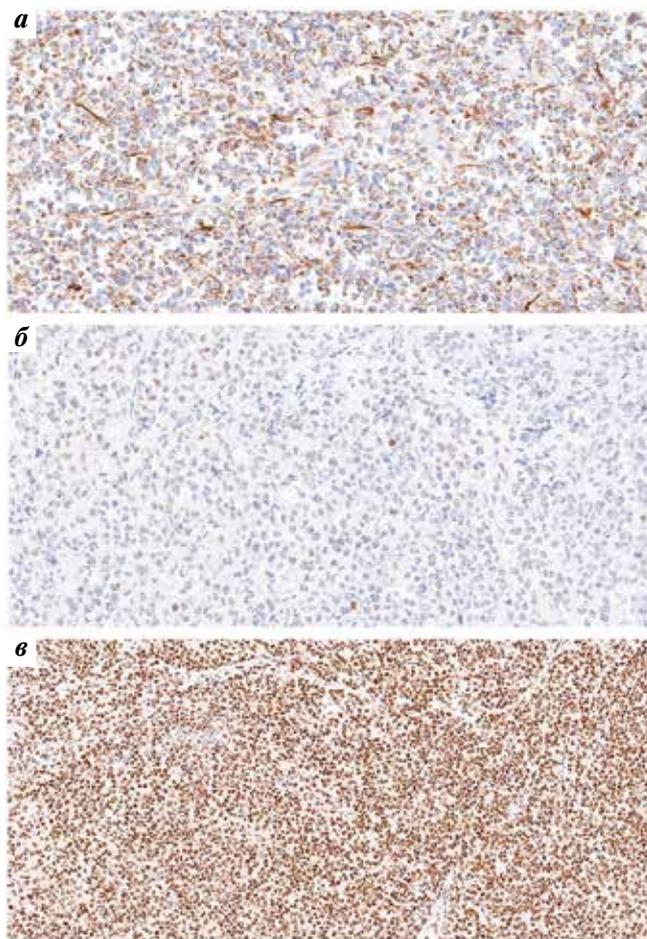
ном учреждении был предположен крупноклеточный нейроэндокринный рак с метастазами в лимфатические узлы, тазовую брюшину и сальник.

Пересмотр гистологических препаратов показал, что опухоль состояла из солидных полей крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и умеренно полиморфными ядрами с высокой митотической активностью (рис. 1). Строма опухоли была представлена фиброзными перегородками с участками некроза, обращала внимание обширная лимфоваскулярная инвазия. При ИГХ-исследовании отмечались отрицательная реакция на WT1, INSM1, положительная реакция на INI1 и фокальная экспрессия PAN-CK, p53 дикого типа (рис. 2, 3). Решающую роль в постановке диагноза сыграло отсутствие экспрессии в опухоли BRM (SMARCA2) и BRG1 (SMARCA4) при положительной реакции клеток стромы (рис. 4). В опухоли не обнаружено признаков микросателлитной нестабильности (рис. 5). Уровень экспрессии PD-L1 был низкий, CPS (Combined Positive Score) = 10,



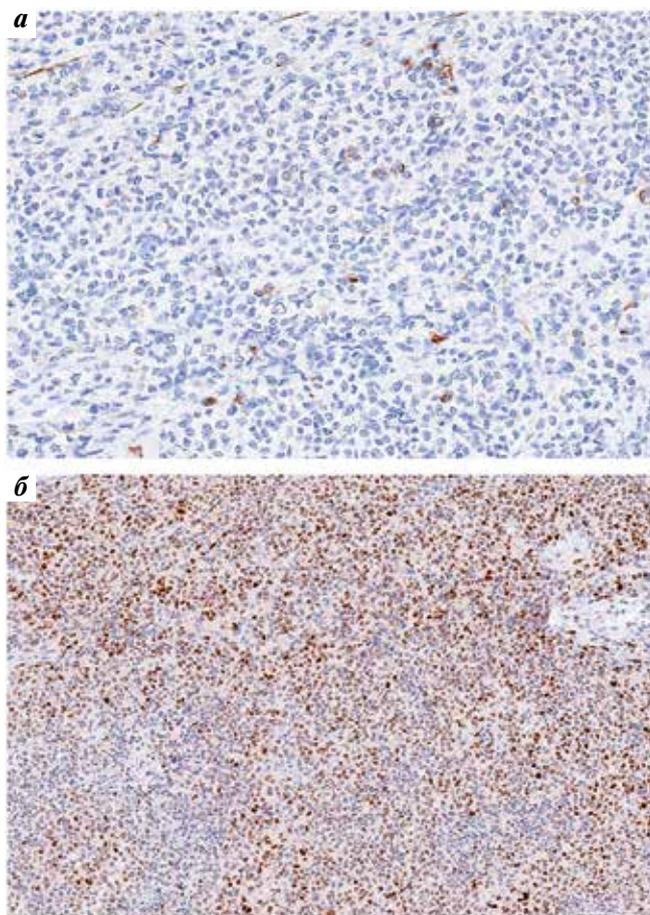
**Рис. 1.** Гистологическая структура опухоли матки при окраске гематоксилином и эозином: опухоль солидного строения с рабдоидной морфологией клеток,  $\times 100$  (а);  $\times 200$  (б)

**Fig. 1.** Histology of uterine tumor with hematoxylin and eosin staining: tumor cells have rhabdoid morphology magnification,  $\times 100$  (a);  $\times 200$  (b)



**Рис. 2.** Иммуногистохимическое исследование опухоли: а – отрицательная реакция в ядрах опухолевых клеток на WT1,  $\times 100$ ; б – отрицательная реакция клеток опухоли на INSM1,  $\times 100$ ; в – положительная реакция клеток опухоли на INI1 (SMARCB1),  $\times 100$

**Fig. 2.** Immunohistochemical examination of tumor: a – negative reaction of cells nuclei in tumor to WT1,  $\times 100$ ; б – negative reaction of tumor to INSM1,  $\times 100$ ; в – positive reaction of tumor to INI1 (SMARCB1),  $\times 100$



**Рис. 3.** Иммуногистохимическое исследование опухоли: а – фокально-положительная реакция клеток опухоли на PAN-CK,  $\times 100$ ; б – экспрессия p53 дикого типа,  $\times 100$

Fig. 3. Immunohistochemical examination of tumor: a – focal positive reaction in tumor to PAN-CK,  $\times 100$ ; б – wild-type p53 expression,  $\times 100$

за счет преимущественно окрашенных иммунных клеток (7 %), доля положительных опухолевых клеток составила 3 %.

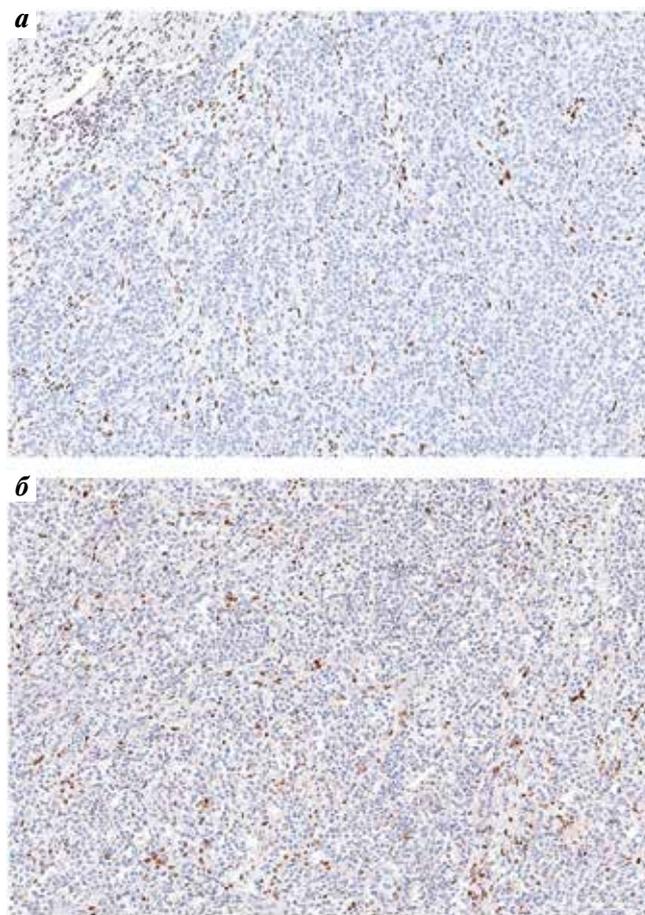
На основании морфологической картины и ИГХ-профиля установлен диагноз *SMARCA4*-дефицитная недифференцированная саркома матки с метастазами в яичник, тазовую брюшину, большой сальник и лимфатические узлы.

Пациентке проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме «карбоплатин + этопозид» и «карбоплатин + этопозид + атезолизумаб» начиная с ноября 2023 г. На данном этапе пациентка находится под наблюдением врачей.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Саркомы матки – редко встречающиеся мезенхимальные, а также смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли, по данным литературы, их частота составляет от 3 до 5 % от всех злокачественных новообразований этой локализации [6, 7].

В свою очередь *SMARCA4*-дефицитная саркома матки – это еще более редкий недавно выявленный тип опухоли, характеризующийся узнаваемой рабдо-



**Рис. 4.** Иммуногистохимическое исследование: потеря экспрессии *BRG1* (*SMARCA4*) (а) и *BRM* (*SMARCA2*) (б) в опухолевых клетках при положительном внутреннем контроле стромы,  $\times 100$

Fig. 4. Immunohistochemical examination of tumor: loss of *BRG1* (*SMARCA4*) (a) and *BRM* (*SMARCA2*) (б) expression in tumor cells with positive internal control stroma,  $\times 100$

идной морфологией клеток и уникальными молекулярно-генетическими особенностями. Данная опухоль чаще встречается у молодых женщин (средний возраст – 36 лет), что, несомненно, отличает ее от эпителиальных опухолей матки, в том числе недифференцированной карциномы эндометрия, с которыми ее можно спутать (средний возраст пациентов с карциномами эндометрия – 61 год) [5, 8]. Эти опухоли считаются агрессивными, крайне плохо поддаются лечению и характеризуются низкой медианой выживаемости – около 7 мес. Уникальность данной опухоли определяется ее молекулярными особенностями – инактивацией гена *SMARCA4*, который кодирует белок *BRG1* [5].

Клинические особенности *SMARCA4*-дефицитных сарком неспецифичны и требуют обязательных дополнительных инструментальных исследований. Стандартом является магнитно-резонансная томография, которая помогает визуализировать степень поражения миометрия и инвазию в подлежащие структуры. Компьютерную томографию чаще применяют для поиска отдаленных метастазов [9, 10].

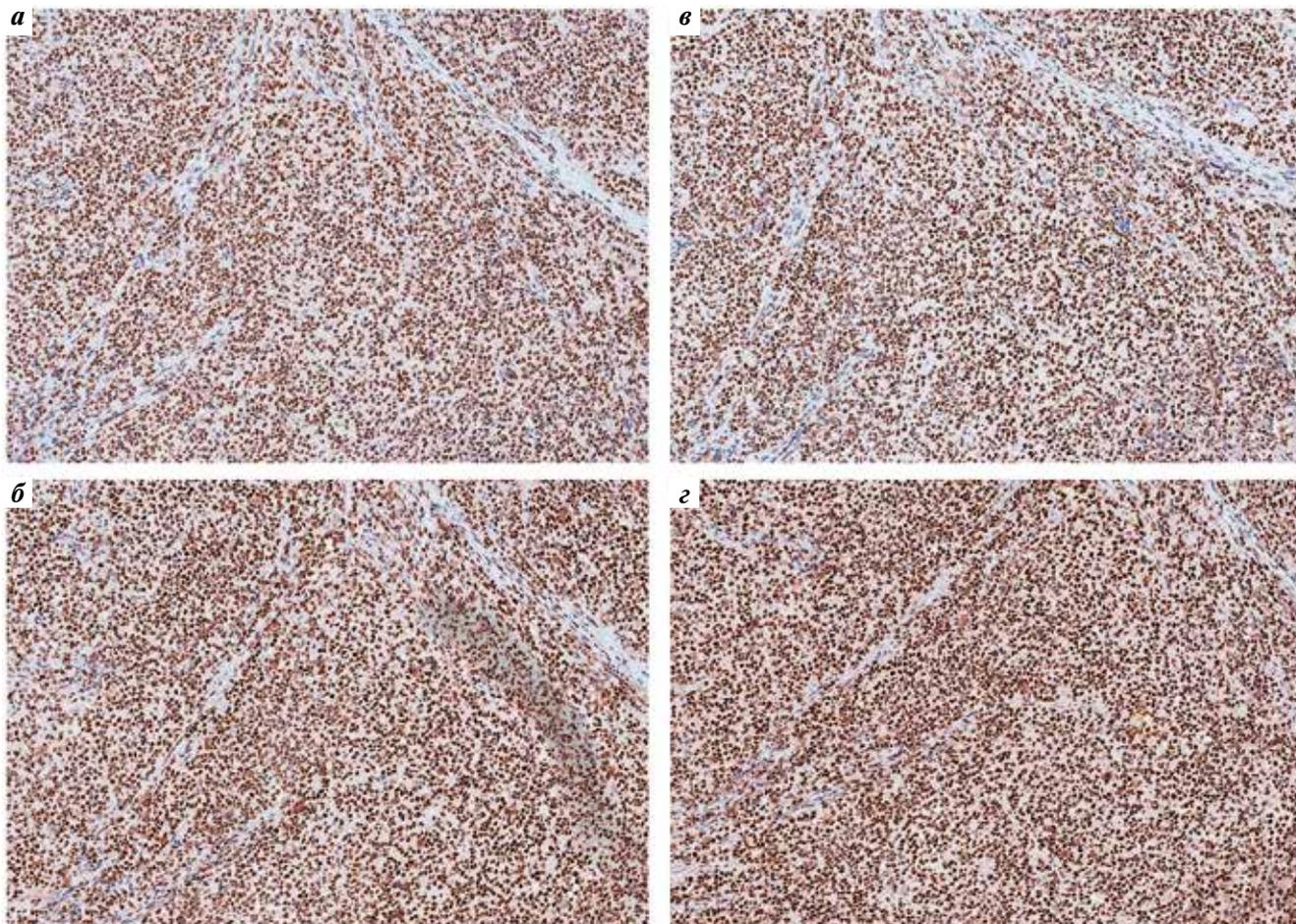


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: положительная реакция опухолевых клеток *MSH2* (а), *MSH6* (б), *PMS2* (в), *MLH1* (г),  $\times 100$   
 Fig. 5. Immunohistochemical examination of tumor: positive reaction tumor cells *MSH2* (a), *MSH6* (б), *PMS2* (в), *MLH1* (г),  $\times 100$

Морфологическое исследование является обязательным этапом для постановки диагноза и требует обширного отбора материала и достаточно большого количества дополнительных ИГХ-исследований. При гистологическом исследовании *SMARCA4*-дефицитная саркома матки представлена солидными полями дискогезивных опухолевых клеток с рабдоидной морфологией: с обильной эозинофильной цитоплазмой и округлыми полиморфными ядрами с заметными ядрышками и везикулярным хроматином, митотическая активность клеток выражена. Строма опухоли фиброзно-гиалинизированная с некрозами, обращает внимание периваскулярная клеточная конденсация. Данная опухоль часто сопровождается обширной лимфоваскулярной инвазией [5, 7].

При ИГХ-исследовании характерна потеря экспрессии *SMARCA4* (*BRG1*), *SMARCA2* (*BRM*) с сохранением *SMARCB1* (*INI1*) и генов MMR (*pMMR*). Также в опухоли наблюдается отрицательная реакция на Е-кадгерин и PAN-СК. Основные маркеры, специфичные для опухолей женской половой системы (*PAX8*, *WT1*, рецепторы эстрогенов и прогестерона), не экспрессируются [5, 7].

Прежде всего *SMARCA4*-дефицитную саркому матки следует отличать от недифференцированных карцином эндометрия, которые, в свою очередь, чаще развиваются в более старшем возрасте. Необходимо проводить тщательное исследование материала с большим количеством отбора образцов опухоли для выявления дифференцированного компонента. Важно, что недифференцированные карциномы эндометрия часто являются микросателлитно нестабильными опухолями со многими сопутствующими геномными изменениями. Для недифференцированных карцином эндометрия также характерно наличие мутации *SMARCA4* с ИГХ-потерей экспрессии *BRG1*, однако для этой категории пациентов данная мутация носит вторичный характер и не должна учитываться при постановке окончательного диагноза. Также полезным маркером в дифференциальной диагностике опухолей является *claudin-4*, в карциномах он активно экспрессируется, тогда как в саркомах экспрессия отсутствует [5, 7, 11].

Из специфических сарком женского полового тракта необходимо помнить об эпителиоидном типе лейомиосаркомы, который встречается крайне редко

(менее 1 %). Главная отличительная особенность этой опухоли – выраженная экспрессия маркеров гладкомышечной дифференцировки с сохранной экспрессией BRG1 [12].

У женщин среднего возраста встречаются стромальные эндометриальные саркомы, отличительной особенностью которых являются, прежде всего, характер роста и морфология клеток, экспрессия гормональных рецепторов в сочетании с положительной ИГХ-реакцией на CD10 в опухолях низкой степени злокачественности. Стромальные саркомы высокой степени злокачественности – гетерогенная группа по ИГХ- и молекулярно-генетическим признакам. Для них более характерна потеря экспрессии гормональных рецепторов при сохранной экспрессии BCOR, циклина D1, PAN-TRK. Во всех этих опухолях сохранена экспрессия BRG1 [13, 14].

Сходная морфологическая картина характерна и для более редких опухолей данной локализации, таких как меланома и злокачественная периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль. Для них характерна экспрессия меланоцитарных маркеров, в частности S100, MelanA, HMB-45, KBA1, SOX10, а также отсутствие патогномичной мутации *SMARCA4* [15, 16].

Кроме того, необходимо помнить о возможности метастатического поражения матки – *SMARCA4*-дефицитные недифференцированные саркомы матки имеют схожие молекулярно-генетические признаки с гиперкальциемическим мелкоклеточным раком яичника. Отличительной особенностью мелкоклеточного рака яичников являются более молодой возраст пациентов (средний возраст составляет 30 лет) и одностороннее поражение, тогда как саркома матки склонна к обширному распространению с вовлечением органов малого таза и канцероматозом брюшной полости [17]. Морфология этих опухолей похожа: мелкоклеточные гиперкальциемические карциномы яичника имеют солидное строение из плеоморфных клеток с высокой пролиферативной активностью, сходное со *SMARCA4*-дефицитной недифференцированной саркомой. При ИГХ-исследовании можно выявить специфические черты мелкоклеточного гиперкальциемического рака яичников, такие как выраженная экспрессия нейроэндокринных маркеров и WT1, что и отличает его от *SMARCA4*-дефицитной недифференцированной саркомы [18, 19].

В легких описаны аналогичные агрессивные недифференцированные саркомы с дефицитом *SMARCA4*. Данный тип опухолей чаще встречается у курящих мужчин молодого и среднего возраста, на момент постановки диагноза часто выявляются отдаленные

метастазы, что и обуславливает крайне неблагоприятный прогноз с общей медианой выживаемости не более 6 мес [20, 21]. *SMARCA4*-дефицитные недифференцированные торакальные саркомы – опухоли крупного размера с обширной инвазией в подлежащие ткани, с рабдоидными элементами и обширными некрозами. По данным ИГХ-исследования для данной опухоли характерна, прежде всего, потеря экспрессии BRM1 и BRG при сохранной реакции клеток на INI1, в ряде случаев отмечается фокальная экспрессия маркеров TTF1, P40, PAN-CK. В легких также встречается *SMARCA4*-дефицитная немелкоклеточная карцинома, имеющая лучший прогноз, ее особенностью являются выраженная экспрессия цитокератинов и положительная реакция клеток на claudin-4. Полезными для идентификации сарком могут быть маркеры стволовой дифференцировки клеток, такие как SALL4 и CD34, тогда как в *SMARCA4*-дефицитной немелкоклеточной карциноме они не экспрессируются [22, 23].

На данный момент стандартов лечения для *SMARCA4*-дефицитной недифференцированной саркомы матки не разработано. Пациентам показано первичное оперативное лечение в объеме тотальной гистерэктомии с двусторонней сальпингоофорэктомией с последующей химиотерапией и лучевой терапией. Средняя выживаемость даже при агрессивном лечении у данной когорты пациентов крайне низкая и составляет не более 9 мес [7].

Выявление *SMARCA4*-дефицитных недифференцированных сарком матки имеет потенциальное терапевтическое значение, в особенности из-за их сходства в молекулярных перестройках с мелкоклеточными гиперкальциемическими карциномами яичников. Наличие мутации *SMARCA4* повышает чувствительность к препаратам, которые направлены на окислительное фосфорилирование и ингибируют *SMARCA2*, *EZH2*, *CDK4* или *CDK6*, что уже сейчас позволяет ожидать многообещающих результатов [24–26].

В литературе также имеются сведения о лечении мелкоклеточной гиперкальциемической карциномы яичников у малой группы пациентов иммунотерапией анти-PD-1, которая показала хороший эффект. Однако мутационная нагрузка этих опухолей низкая, данный вопрос остается предметом дискуссии и требует дальнейшего изучения микроокружения опухоли [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идентификация *SMARCA4*-дефицитных сарком матки имеет большое значение как для клинической практики, поскольку эти опухоли отличаются агрессивным течением, так и для поиска новых таргетных методов лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shain A.H., Pollack J.R. The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers. *PLoS One* 2013;8(1):e55119. DOI: 10.1371/journal.pone.0055119
- King H.A., Trotter K.W., Archer T.K. Chromatin remodeling during glucocorticoid receptor regulated transactivation. *Biochim Biophys Acta* 2012;1819(7):716–26. DOI: 10.1016/j.bbaggm.2012.02.019
- Conlon N., Silva A., Guerra E. et al. Loss of SMARCA<sub>4</sub> expression is both sensitive and specific for the diagnosis of small cell carcinoma of ovary, hypercalcemic type. *Am J Surg Pathol* 2016;40(3):395–403. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000558
- Sauter J.L., Graham R.P., Larsen B.T. et al. SMARCA<sub>4</sub>-deficient thoracic sarcoma: a distinctive clinicopathological entity with undifferentiated rhabdoid morphology and aggressive behavior. *Mod Pathol* 2017;30(10):1422–32. DOI: 10.1038/modpathol.2017.61
- Kolin D.L., Dong F., Baltay M. et al. SMARCA<sub>4</sub>-deficient undifferentiated uterine sarcoma (malignant rhabdoid tumor of the uterus): a clinicopathologic entity distinct from undifferentiated carcinoma. *Mod Pathol* 2018;31(9):1442–56. DOI: 10.1038/s41379-018-0049-z
- Momeni-Boroujeni A., Chiang S. Uterine mesenchymal tumours: recent advances. *Histopathology* 2020;76(1):64–75. DOI: 10.1111/his.14008
- Kolin D.L., Quick C.M., Dong F. et al. SMARCA<sub>4</sub>-deficient uterine sarcoma and undifferentiated endometrial carcinoma are distinct clinicopathologic entities. *Am J Surg Pathol* 2020;44(2):263–70. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001375
- Altrabulsi B., Malpica A., Deavers M.T. et al. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 2005;29(10):1316–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000171003.72352.9a
- Huang Y.L., Ueng S.H., Chen K. et al. Utility of diffusion-weighted and contrast-enhanced magnetic resonance imaging in diagnosing and differentiating between high- and low-grade uterine endometrial stromal sarcoma. *Cancer Imaging* 2019;19(1):63. DOI: 10.1186/s40644-019-0247-z
- Huang Y.T., Huang Y.L., Ng K.K., Lin G. Current status of magnetic resonance imaging in patients with malignant uterine neoplasms: a review. *Korean J Radiol* 2019;20(1):18–33. DOI: 10.3348/kjr.2018.0090
- Schaefer I.M., Agaimy A., Fletcher C.D., Hornick J.L. Claudin-4 expression distinguishes SWI/SNF complex-deficient undifferentiated carcinomas from sarcomas. *Mod Pathol* 2017;30(4):539–48. DOI: 10.1038/modpathol.2016.230
- Aden D., Zaheer S., Singh S., Ranga S. Epithelioid leiomyosarcoma of the uterus and the diagnostic challenge in diagnosing it on small biopsy. *J Midlife Health* 2022;13(3):241–3. DOI: 10.4103/jmh.jmh\_36\_22
- Thiel F.C., Halmen S. Low-grade endometrial stromal sarcoma – a review. *Oncol Res Treat* 2018;41(11):687–92. DOI: 10.1159/000494225
- Capozzi V.A., Monfardini L., Ceni V. et al. Endometrial stromal sarcoma: a review of rare mesenchymal uterine neoplasm. *J Obstet Gynaecol Res* 2020;46(11):2221–36. DOI: 10.1111/jog.14436
- Kechagias K.S., Zafeiri M., Katsikas Triantafyllidis K. et al. Primary melanoma of the cervix uteri: a systematic review and meta-analysis of the reported cases. *Biology (Basel)* 2023;12(3):398. DOI: 10.3390/biology12030398
- Conlon N., Soslow R.A., Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol* 2015;68(6):418–26. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202945
- Callegaro-Filho D., Gershenson D.M., Nick A.M. et al. Small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type (SCCOHT): a review of 47 cases. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):53–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.004
- Young R.H., Oliva E., Scully R.E. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18(11):1102–16. DOI: 10.1097/00000478-199411000-00004
- Li R., Zhou T., Chen S. et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT): a challenge for clinicopathological diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(6):2166–72
- Kwon H.J., Jang M.H. SMARCA<sub>4</sub>-deficient undifferentiated thoracic tumor: a case report. *World J Clin Cases* 2023;11(11):2521–7. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i11.2521
- Roden A.C. Thoracic SMARCA<sub>4</sub>-deficient undifferentiated tumor – a case of an aggressive neoplasm – case report. *Mediastinum* 2021;5:39. DOI: 10.21037/med-20-15
- Rekhtman N., Montecalvo J., Chang J.C. et al. SMARCA<sub>4</sub>-deficient thoracic sarcomatoid tumors represent primarily smoking-related undifferentiated carcinomas rather than primary thoracic sarcomas. *J Thorac Oncol* 2020;15(2):231–47. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.023
- Yoshida A., Kobayashi E., Kubo T. et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA<sub>4</sub>-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. *Mod Pathol* 2017;30(6):797–809. DOI: 10.1038/modpathol.2017.11
- Dagogo-Jack I., Schrock A.B., Kem M. et al. Clinicopathologic characteristics of BRG1-deficient NSCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):766–76. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.002
- Connor Y.D., Miao D., Lin D.I. et al. Germline mutations of SMARCA<sub>4</sub> in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type and in SMARCA<sub>4</sub>-deficient undifferentiated uterine sarcoma: clinical features of a single family and comparison of large cohorts. *Gynecol Oncol* 2020;157(1):106–14. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.031
- Chan-Penebre E., Armstrong K., Drew A. et al. Selective killing of SMARCA<sub>2</sub>- and SMARCA<sub>4</sub>-deficient small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type cells by inhibition of EZH2: *in vitro* and *in vivo* preclinical models. *Mol Cancer Ther* 2017;16(5):850–60. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0678
- Jelinic P., Ricca J., Van Oudenhove E. et al. Immune-active microenvironment in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type: rationale for immune checkpoint blockade. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(7):787–90. DOI: 10.1093/jnci/djx277

## Вклад авторов

Кравцова Е. Д.: сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование статьи;

Каурцева А. С.: редактирование статьи;

Раскин Г. А.: сбор и обработка материала, проведение морфологического и иммуногистохимического исследований, редактирование статьи;

Мухина М. С.: редактирование статьи.

**Contribution of the authors**

Kravtsova E. D.: collection and processing of material, article writing, article editing;

Kaurtseva A. S.: article editing;

Raskin G. A.: collection and processing of material, conducting morphological and immunohistochemical examinations, article editing;

Mukhina M. S.: article editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Кравцова Е. Д. / Kravtsova E. D.: <https://orcid.org/0000-0003-1920-9798>

Каурцева А. С. / Kaurtseva A. S.: <https://orcid.org/0000-0002-7269-3948>

Раскин Г. А. / Raskin G. A.: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

Мухина М. С. / Mukhina M. S.: <https://orcid.org/0000-0002-3735-6145>

**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.** 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:** 11.04.2024. **Принята к публикации:** 30.05.2024. **Опубликована онлайн:** 16.09.2024.

**Article submitted:** 11.04.2024. **Accepted for publication:** 30.05.2024. **Published online:** 16.09.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-25-38>



## ПАРИЖСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УРИНАРНОЙ ЦИТОПАТОЛОГИИ: ПЕРЕСМОТР 2022 ГОДА

Федосеева Е. С.<sup>1</sup>, Фурминская Е. Ю.<sup>1,2</sup>, Гриневич В. Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

<sup>3</sup>Московский 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:** Федосеева Евгения Сергеевна [fedoseevaes87@gmail.com](mailto:fedoseevaes87@gmail.com)

Обзор посвящен обновленной версии Парижской классификации уринарной цитопатологии 2022 г., претерпевшей ожидаемые структурные изменения по сравнению с первым изданием 2016 г. Главным образом были упразднены категории трудно распознаваемых цитологом уротелиальных неоплазий низкой степени злокачественности. Также были приведены новые данные по рискам злокачественности для каждой категории, уделено более пристальное внимание плоскоэпителиальным поражениям мочевыводящего тракта, преаналитическому этапу и дополнительным методам диагностики.

**Ключевые слова:** Парижская классификация, уринарная цитопатология, моча, цитологическая диагностика, онкоурология, рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности

**Для цитирования:** Федосеева Е. С., Фурминская Е. Ю., Гриневич В. Н. Парижская классификация уринарной цитопатологии: пересмотр 2022 года. Онкопатология 2024;7(2):25–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-25-38>

### The Paris System for reporting urinary cytology: the 2022 revision

Fedoseeva E. S.<sup>1</sup>, Furminskaya E. Yu.<sup>1,2</sup>, Grinevich V. N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>A.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;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

<sup>3</sup>P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

**Contacts:** Fedoseeva Evgeniya Sergeevna [fedoseevaes87@gmail.com](mailto:fedoseevaes87@gmail.com)

The review presents the revised The Paris System for reporting urinary cytology 2022, highlighting anticipated structural updates from the initial 2016 edition. Notably, the category of low-grade urothelial neoplasia, which posed recognition challenges for cytologists, has been eliminated. Additionally, new data on malignancy risks for each category are presented, with an emphasis on squamous epithelial lesions of the urinary tract, the preanalytical phase, and supplementary diagnostic techniques.

**Keywords:** The Paris System, urinary cytology, urine, cytologic diagnosis, oncurology, bladder cancer, high grade urothelial carcinoma

**For citation:** Fedoseeva E. S., Furminskaya E. Yu., Grinevich V. N. The Paris System for reporting urinary cytology: the 2022 revision. Onkopatologiya = Oncopathology 2024;7(2):25–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-25-38>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП), морфологически в основном представленный уротелиальными карциномами (УК), эпидемиологически характеризуется неуклонным ростом показателей заболеваемости и смертности во всем мире. Как ни парадоксально, эта проблема наиболее актуальна для развитых стран Европы и Северной Америки, что во многом обусловлено генетической предрасположенностью к РМП представителей европеоидной расы и воздействием факторов риска (курения, веществ, используемых в химической промышленности, радиации, некоторых лекарств и хронических заболеваний мочеполовой системы). И хотя в абсолютных цифрах РМП не является лидирующим онкологическим заболеванием, его трехкратное превалирование у мужчин (471 293 новых случая с 165 672 летальными исходами за 2022 г. в мире) [1] и самая высокая частота рецидивирования среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) побуждают специалистов здравоохранения искать все более совершенные подходы к его диагностике и лечению. В России в период с 2012 по 2022 г. заболеваемость РМП также выросла на 32,1 % (с 60,8 до 80,3 на 100 тыс. населения) [2].

Согласно клиническим рекомендациям РФ 2023 г., для верификации РМП всем пациентам следует проводить цитологическое исследование осадка мочи или промывных вод перед выполнением трансуретральной резекции [3]. Кроме того, цитологическое исследование наравне с цистоскопией рекомендовано пациентам с высоким риском рецидива опухоли после оперативного вмешательства. Выполнять его необходимо каждые 3 мес в течение не менее 2 лет при отрицательном результате [4]. Важно подчеркнуть, что цитологическое исследование мочи — метод не только неинвазивный и экономически выгодный, но и обладающий высокой чувствительностью (до 90 %) и специфичностью (до 99 %) в отношении наиболее агрессивной формы РМП — УК высокой степени злокачественности (high grade urothelial carcinoma, HGUC) [5–7]. Причем обнаружение в моче HGUC может означать наличие опухоли в любом отделе мочевыделительной системы: от почечной лоханки до уретры.

Однако, как и любой другой, цитологический метод имеет ограничения. В первую очередь это связано с недостатками стандартизации преаналитического этапа в рутинной практике: несоблюдение правил сбора мочи приводит к получению препаратов низкого качества и недостаточной клеточности, что отражается на качестве исследования. Кроме того, уринарная цитология не лишена субъективности — ее чувствительность в диагностике различных форм РМП варьирует от 20 до 100 % (медиана 48 %) [8, 9].

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ УРОТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Деление уротелиальных неоплазий на два основных класса, низкой и высокой степени злокачествен-

ности, впервые предложенное еще в 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом уропатологии [10], сохраняется и в настоящее время. В основе патогенеза уротелиальных неоплазий лежат определенные молекулярно-генетические механизмы [11–13], описанные по итогам масштабного проекта, посвященного изучению человеческого генома [14]. Их детальное освещение не является целью данного обзора, однако, обобщив современные данные, среди уротелиальных неоплазий можно принципиально выделить **генетически стабильные и генетически нестабильные**.

Первая группа охватывает преобладающие клинически уротелиальные опухоли низкой степени злокачественности (low grade urothelial neoplasia, LGUN), развивающиеся **по гиперпластическому пути**, часто рецидивирующие и редко прогрессирующие до мышечно-инвазивных форм [15]. Такие неоплазии наиболее часто характеризуются мутациями в сигнальном пути FGFR3/RAF/RAS и гене *FGFR3* в частности [16].

Согласно последнему пересмотру классификации ВОЗ 2022 г. [17], LGUN включают неинвазивную папиллярную УК низкой степени злокачественности (low grade urothelial carcinoma, LGUC), папиллярную уротелиальную неоплазию низкого злокачественного потенциала (papillary urothelial neoplasm of low malignant, PUNLMP), уротелиальную папиллому и инвертированную уротелиальную папиллому (рис. 1). Предшествующий им процесс в виде папиллярной уротелиальной гиперплазии (или пролиферации уротелия с неопределенным потенциалом злокачественности), который выявляют по периферии LGUC и рассматривают как ее раннюю форму, больше не выделяют в отдельную группу [18]. LGUN характеризуется минимальной атипией в клетках уротелия и трудна для цитологической диагностики.

Вторая группа новообразований, развивающихся **по диспластическому пути**, характеризуется высокой частотой прогрессирования до мышечно-инвазивных форм, регионарного и отдаленного метастазирования. Она объединяет собственно инвазивную УК, а также неинвазивную папиллярную HGUC и УК *in situ* (carcinoma *in situ*, CIS), которые рассматриваются как ее возможные предшественники [19].

Молекулярные исследования позволили выделить внутри этой группы четыре кластера с различными спектрами мутаций, которые отчасти перекрывают друг друга, и генетическими альтерациями в группе LGUN [20, 21]. В частности, в инвазивных HGUC встречаются нарушения в сигнальных путях TP53/RB (93 %) и RTK/RAS/PIK3CA (72 %), мутации в генах-модификаторах гистонов (89 %) и комплексе ремоделирования хроматина SWI/SNF (64 %) [14]. Цитологически, как уже упоминалось выше, диагностика HGUC обычно не вызывает затруднений ввиду выраженности клеточной и ядерной атипии.



Рис. 1. Классификация опухолей мочевыделительной системы (Всемирная организация здравоохранения, 2022)

Fig. 1. Classification of the urinary system tumors (World Health Organization, 2022)

Термин «дисплазия» уротелия, не тождественный интраэпителиальной неоплазии (как в случае с плоскоклеточными поражениями шейки матки, например), в классификации ВОЗ 2022 г. сохранился, однако больше не упоминается отдельно — соответствующий комментарий находится в разделе CIS. Морфологически дисплазия отражает изменения, которые считаются неопластическими по природе, но недостаточны для диагноза CIS [22]. Цитологически CIS неотличима от инвазивной HGUC.

### БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ВТОРОГО ИЗДАНИЯ ПАРИЖСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ УРИНАРНОЙ ЦИТОПАТОЛОГИИ

В 2022 г. вышла обновленная версия Парижской классификации уринарной цитопатологии (The Paris System, TPS 2.0). За 6 лет, прошедшие после первого издания, мировое сообщество цитопатологов накопило больше данных о целесообразности использования тех или иных категорий заключений и выработало более подробный и четкий алгоритм микроскопии мочевого осадка (рис. 2) [23].

Как и прежде, главной задачей цитолога является обнаружение HGUC. Отправной точкой в диагностическом алгоритме служит соотношение диаметров ядра и цитоплазмы (ЯЦС), а его пороговым значением — 0,5. Этот диагностический признак является наиболее воспроизводимым среди цитологов [24]. Значение ЯЦС  $\geq 0,5$  определяется как увеличенное,  $\geq 0,7$  — как высокое (рис. 3) [25].

Если основной диагностический признак обнаружен, далее внимание цитолога должно быть обращено на дополнительные признаки: гиперхромную ядер, неровный контур ядерной мембраны, грубую структуру

хроматина. При этом необходимо помнить, что и увеличенное ЯЦС, и отдельные дополнительные признаки атипичности в клетках уротелия могут наблюдаться при неопухольевых процессах (инфекционно-воспалительные и реактивные изменения, включая манифестацию полиомавируса; изменения при уролитиазе и т.д.) и в норме (в промежуточных и базальных клетках уротелия обычно несколько увеличено ЯЦС, остальные характеристики ядра не изменены) (рис. 4).

Вот почему цитологу так важна доступность анамнестических данных: при наличии объективных причин для атипичности цитологическую картину следует трактовать как отсутствие УК высокой степени злокачественности (negative for high-grade urothelial carcinoma, NHGUC). Если же эти причины исключены, клетки уротелия в соответствии с диагностическим алгоритмом подвергаются дальнейшей сортировке.

Сочетание увеличенного ЯЦС ( $\geq 0,5$ ) и одного из вышеупомянутых дополнительных признаков позволяет отнести найденные изменения к категории атипичных уротелиальных клеток (atypical urothelial cells, AUC). Если же ЯЦС  $\geq 0,7$  сочетается с двумя вспомогательными критериями и более, то присутствие 5–10 таких клеток в препарате трактуется как подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (suspicious for high grade urothelial carcinoma, SHGUC), а при  $>10$  клеток — как HGUC [25].

Однако если атипичная уротелиальная клетка имеет невысокое ЯЦС (между 0,5 и 0,7), это не значит, что она не может принадлежать HGUC. По некоторым данным, среднее значение ЯЦС при HGUC часто лежит в диапазоне 0,53–0,57 (рис. 5) [26]. Особенно это касается клеток HGUC с признаками плоскоклеточной дифференцировки [27].

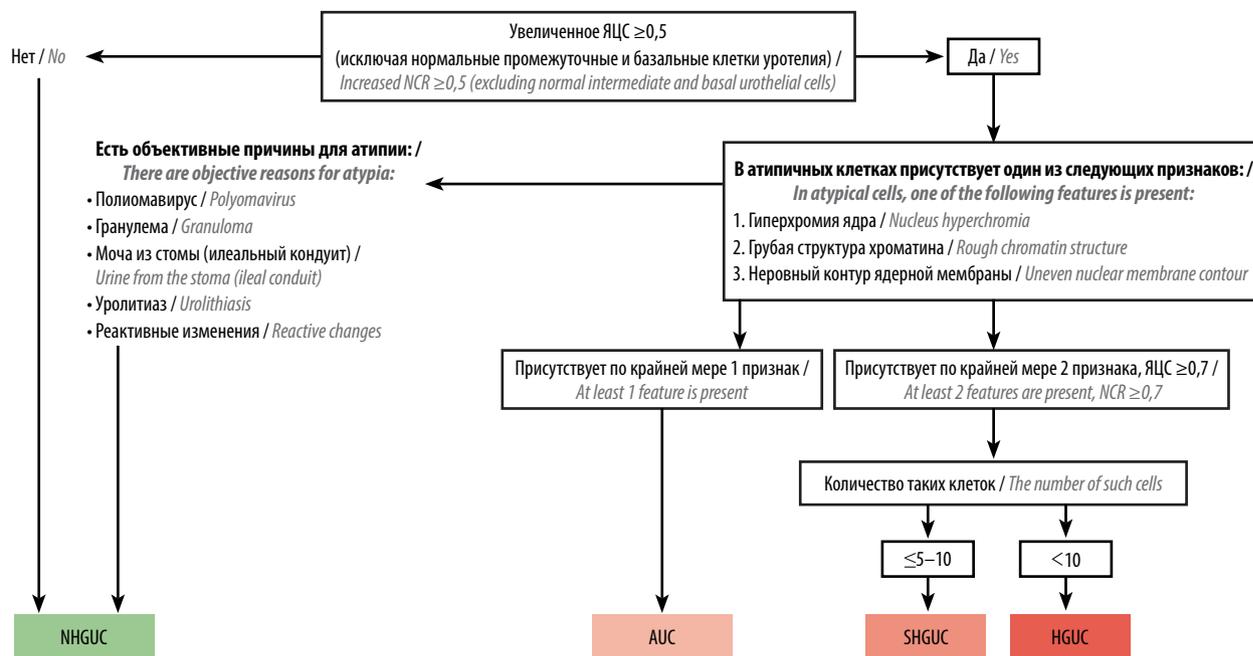


Рис. 2. Алгоритм оценки морфологических изменений в клетках уротелия. Оригинальная схема представлена в статье E. Wojcik и соавт. [23]  
ЯЦС – соотношение диаметров ядра и цитоплазмы

Fig. 2. Algorithm for assessing morphological changes in urothelial cells (presented in [23])  
NCR – nuclear-to-cytoplasmic ratio

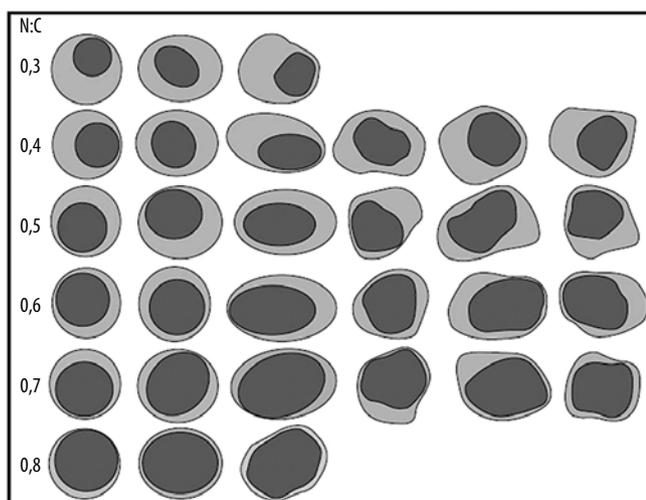


Рис. 3. Различные варианты соотношения диаметров ядра и цитоплазмы [25]

Fig. 3. Various variants of the nuclear-to-cytoplasmic ratio [25]

### ПАРИЖСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УРИНАРНОЙ ЦИТОПАТОЛОГИИ – 2022: ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Главное отличие TPS 2.0 – отсутствие LGUN как отдельной категории (табл. 1).

В главе, посвященной неуротелиальным и другим ЗНО уринарного тракта, уделено пристальное внимание признакам атипии и дисплазии в клетках плоско-го эпителия, выявляемым как при патологии мочевого

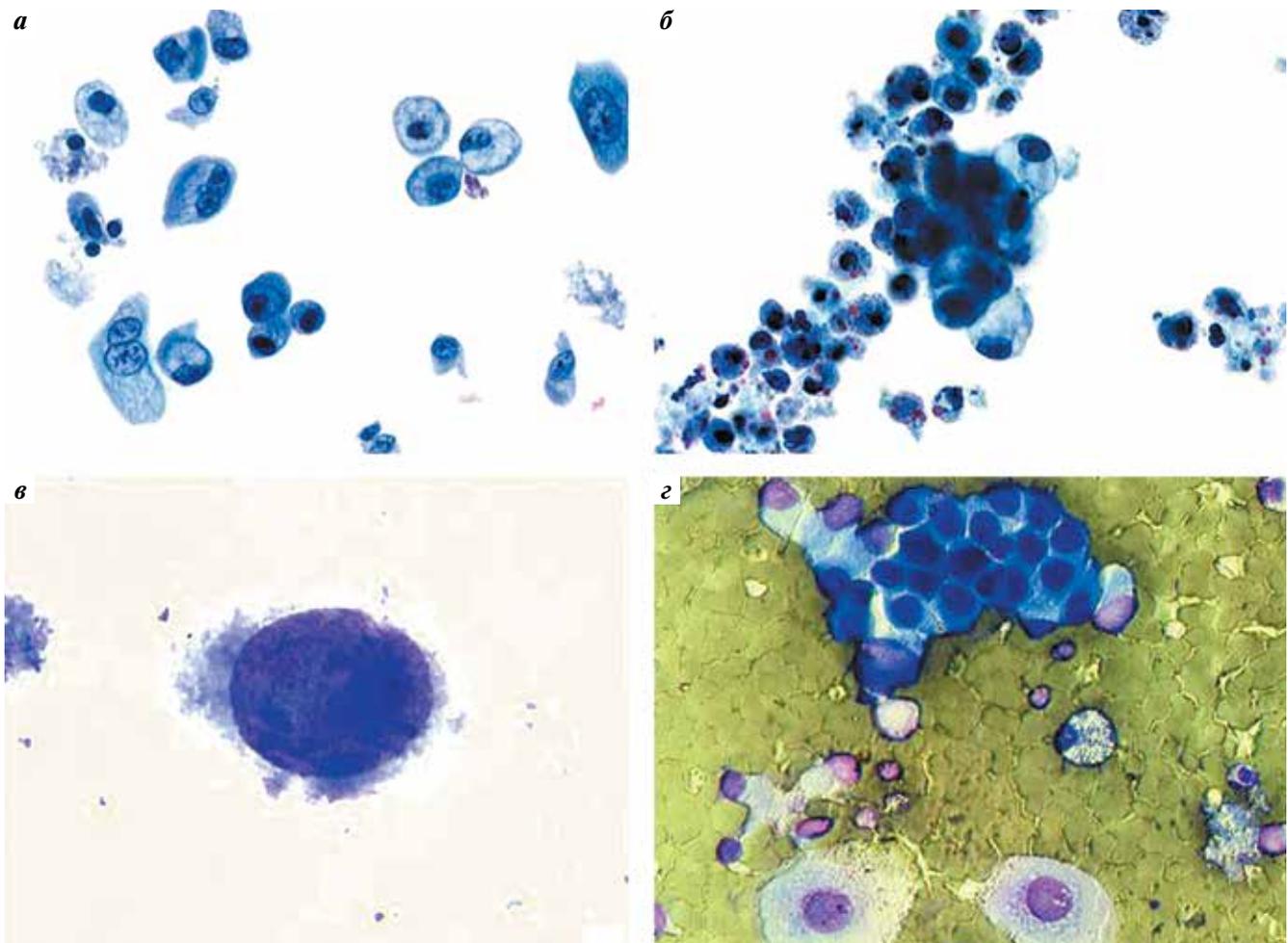
пузыря, так и при контаминации мочи из гинекологического тракта или дистальной части уретры.

Также в отдельную главу выделена цитопатология верхнего отдела мочевыделительного тракта (почечной лоханки и мочеточника).

Кроме того, дополнен раздел, посвященный адекватности цитологического материала (свободно выпущенной мочи и мочи, собранной инструментальными методами), приведены новые данные по клинической тактике, дополнительным методам исследования и рискам выявления карциномы высокой степени злокачественности (risk of high-grade malignancy, ROHM). Поскольку главной задачей уринарной цитологии является выявление HGUC, то корректнее говорить именно о ROHM, а не о риске наличия злокачественной опухоли (risk of malignancy, ROM) в целом.

### Упразднение категории LGUN

Попытки определить четкие цитологические критерии уротелиальных неоплазий низкой степени злокачественности (и LGUC в частности) предпринимались неоднократно [28–32]. Такие ранее выделенные критерии, как увеличение размеров ядра, незначительное искривление ядерной мембраны, гомогенная цитоплазма, оказались статистически недостоверными [33]. И даже трехмерная сосочкоподобная структура с фиброваскулярным стержнем внутри, долгое время считавшаяся высокоспецифичным признаком LGUC, не способствует ее успешному выявлению – средняя чувствительность цитологической диагностики



**Рис. 4.** Препараты мочевого осадка от разных пациентов (при отсутствии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности): а – клетки уротелия с реактивными изменениями, одноядерные и двухъядерные зонтичные клетки, окраска по Папаниколау,  $\times 200$ ; б – группа клеток уротелия в виде сосочкоподобной структуры при остром цистите, окраска по Папаниколау,  $\times 200$ ; в – «клетка-ловушка» при полиомавирусной инфекции,  $\times 1000$ ; г – фрагмент доброкачественных клеток уротелия при уротелиальной папилломе,  $\times 200$ . Представлены микрофотографии из личного архива М.В. Савостиковой

**Fig. 4.** Preparations of urinary sediment from different patients (in the absence of urothelial carcinoma of high-grade malignancy): а – urothelial cells with reactive changes, mononuclear and binuclear umbrella cells, Papanicolaou stain,  $\times 200$ ; б – a group of urothelial cells in the form of papillary-like structure in case of acute cystitis, Papanicolaou stain,  $\times 200$ ; в – “trap cell” in case of polyomavirus infection,  $\times 1000$ ; г – a fragment of benign urothelial cells in case of urothelial papilloma,  $\times 200$ . Micrographs from the personal archives of M.V. Savostikova are presented

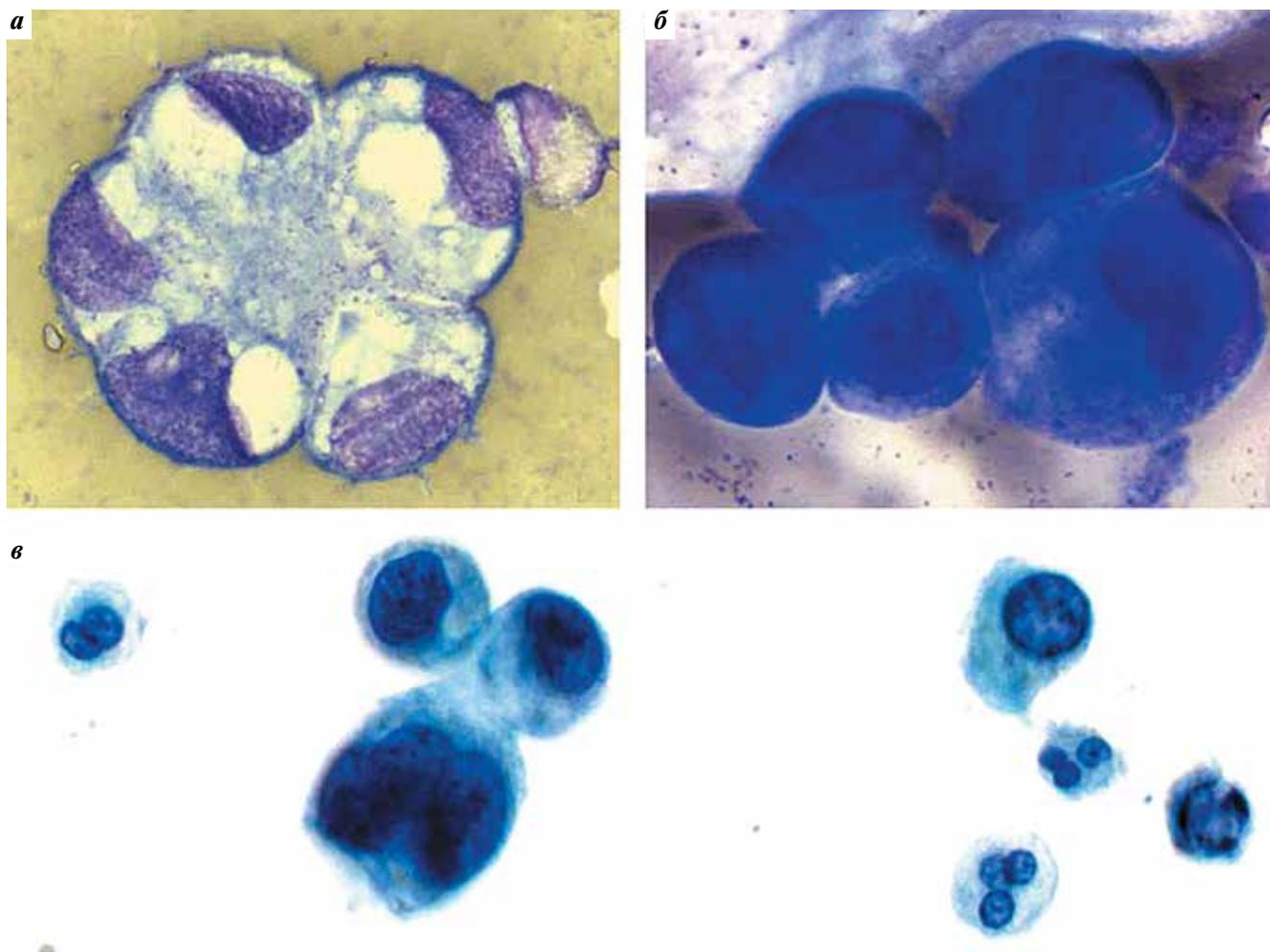
остается низкой (21–53 %) [34]. Причиной этого главным образом является исключительная редкость такой находки в свободно выпущенной моче, кроме того, ее можно обнаружить и при папиллярной НГУС. ЛГУН по определению демонстрируют минимальные признаки атипии, и соответствующая цитологическая картина с визуально доброкачественными клетками уротелия на практике в основном трактуется как ННГУС либо как АУС [35, 36]. Соответственно, и риск наличия НГУС для категории ЛГУН достаточно низок: диапазон значений РОНМ составляет 0–44 % и существенно перекрывается с таковым для категорий ННГУС (8–24 %) и АУС (24–53 %) [34]. В цитологическом заключении обозначать ЛГУН рекомендуется в исключительных ситуациях: только для мочи, полученной с помощью

инструментальных методов, и только в качестве комментария к категории ННГУС.

#### Атипия в клетках плоского эпителия

Обнаружить в моче клетки плоского эпителия с признаками атипии (atypical squamous cells, ASC) цитологу удастся нечасто: всего в 0,3–0,9 % случаев [37, 38]. Тем не менее их появление в препаратах может быть связано с наличием у пациента РМП или карциномы шейки матки в 20–30 % наблюдений, а при выраженных признаках атипии и полиморфизме клеток и ядер эта вероятность возрастает до 60 % [39, 40], что является основанием для цистоскопии (и кольпоскопии у женщин соответственно).

К злокачественным опухолям, являющимся источниками ASC, относятся:



**Рис. 5.** Варианты соотношения диаметров ядра и цитоплазмы при уротелиальных карциномах высокой степени злокачественности у разных пациентов: а, б – окраска по Романовскому,  $\times 1000$ ; в – окраска по Папаниколау,  $\times 400$ . Представлены микрофотографии из личного архива М. В. Савостиковой

**Fig. 5.** Variants of the nuclear-to-cytoplasmic ratio in cases of urothelial carcinomas of high malignancy in different patients: а, б – Romanovsky stain,  $\times 1000$ ; в – Papanicolaou stain,  $\times 400$ . Micrographs from the personal archives of M. V. Savostikova are presented

- HGUC с плоскоклеточной дифференцировкой;
- первичный плоскоклеточный рак (ПКР) мочевого пузыря;
- ПКР шейки матки.

Плоскоклеточная дифференцировка в уротелиальных клетках отмечается примерно в 40 % инвазивных форм HGUC – это самая вероятная причина выявления в мочевом осадке ASC с признаками выраженной атипии. Более того, такие клетки, особенно лежащие разрозненно в препарате, иногда могут быть единственным проявлением HGUC [41]. Отличить эту форму опухоли от неороговевающего ПКР (первичного или вторичного) практически невозможно. Поэтому для корректного цитологического заключения необходимы полноценные клинические данные.

Собственно первичный ПКР мочевого пузыря встречается редко и составляет лишь 2–5 % от всех ЗНО уринарного тракта [42]. Выделяют ПКР, ассоциированный с шистосомозом (возбудитель – *Schistosoma*

*haematobium*) и распространенный в соответствующих эндемичных регионах (преимущественно в странах Субсахарской Африки), и вариант опухоли, который не связан с шистосомозом и чаще развивается у пациентов старше 70 лет из плоскоклеточной метаплазии на фоне хронических инфекций и различных повреждений мочевого пузыря [43].

Плоскоклеточный рак шейки матки – самый частый вариант ЗНО женской репродуктивной системы, инвазирующих или метастазирующих в стенку мочевого пузыря (около 10 % случаев вторичных поражений) [44, 45]. Поскольку на клеточном уровне дифференцировать его с другими опухолями-источниками ASC невозможно, к правильному заключению обычно приводит совокупность клинико-гистологических данных, в особенности более молодой возраст в сравнении с пациентами, у которых выявляется первичный ПКР мочевого пузыря. Локализация опухоли также может подсказать ее происхождение: для рака шейки

**Таблица 1.** Диагностические категории Парижской классификации уринарной цитопатологии 2022 г., распространенность и риск наличия опухоли высокой степени злокачественности

**Table 1.** Diagnostic categories of the Paris Classification of Urinary Cytopathology of 2022, prevalence and risk of high-grade malignancy tumor

Категория Category	Описание Description	Распространенность, % Prevalence, %	РОНМ, %
ND	Неинформативный материал Non-diagnostic or unsatisfactory material	0–5	0–16
NHGUC	Отсутствие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (включает LGUN) Negative for high grade urothelial carcinoma (includes LGUN)	70–90	8–24
AUC	Атипичные уротелиальные клетки Atypical urothelial cells	5–15	24–53
SHGUC	Подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности Suspicious for high grade urothelial carcinoma	0,5–3	59–94
HGUC	Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности High grade urothelial carcinoma	0,1–3	76–100
Other malignancies	Другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные Other malignancies, primary and metastatic	–	–

**Примечание.** LGUN (low grade urothelial neoplasia) – уротелиальные опухоли низкой степени злокачественности; РОНМ (risk of high-grade malignancy) – риск наличия карциномы высокой степени злокачественности.

*Note.* LGUN – low grade urothelial neoplasia; ROHM – risk of high-grade malignancy.

матки характерно более частое вовлечение шейки мочевого пузыря и треугольника Лъето в сравнении, например, с карциномами прямой кишки, распространяющимися обычно на дно мочевого пузыря [46, 47]. Выявлению плоскоклеточной дифференцировки помогает и окраска препаратов мочевого осадка по Папаниколау, хорошо визуализирующая признаки ороговения.

Обнаружение в моче клеток плоского эпителия с признаками атипии также служит сигналом к обследованию пациентов на наличие папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска. Для анализа в том числе может быть использована непосредственно моча, хотя чувствительность такого теста варьирует от 45 до 80–100 %, а специфичность – от 25 до 53 % [48, 49].

Итак, в препаратах мочевого осадка могут быть обнаружены клетки плоского эпителия, с признаками атипии или без таковых. Причем обычно такая находка связана не с самим мочевым пузырем, а с контаминацией образца плоскоэпителиальными клетками из половых путей или дистальной части уретры.

Резюмируя рекомендации по формированию цитологических заключений в данном разделе, слабую и умеренную атипию в клетках плоского эпителия следует обозначать как ASC вне какой-либо категории TPS 2.0 (в качестве дополнительного комментария), выраженную – как ASC, подозрительные на ПКР, или HGUC с плоскоклеточной дифференцировкой.

### Цитопатология верхнего отдела мочевого выделительного тракта

Уротелиальные карциномы верхнего отдела мочевого выделительного тракта (ВОМТ), которым в TPS 2.0 посвящена отдельная глава, составляют лишь 5–10 % от общего числа случаев уротелиального рака [50–52]. Однако клинически они ассоциированы с худшим прогнозом, более злокачественны и выявляются на более поздних стадиях в сравнении с РМП [53, 54]. Кроме того, в 17 % наблюдений встречается синхронное поражение УК ВОМТ и мочевого пузыря [52].

Поскольку уретероскопия и, как следствие, биопсия новообразований ВОМТ могут быть затруднены, цитологическое исследование часто является значимым компонентом диагностики. С точки зрения эффективности обнаружения УК почечной лоханки и мочеточника предпочтение отдается смывам и моче, полученной с помощью катетера, так как они обычно богаты диагностическим материалом, и клетки в них в меньшей степени подвержены дегенерации. При невозможности получения гистологического материала на помощь может прийти технология клеточных блоков, которая при достаточной клеточности материала, по данным некоторых авторов [55–57], помогает обеспечить лучшую визуализацию структурного компонента опухоли.

Фокус внимания цитолога, как и в случае с РМП, направлен на HGUC, критерии для данной категории заключений идентичны. Однако есть ряд нюансов,

которые должны побудить специалиста к тщательному изучению препарата: в случае с ВОМТ клетки HGUC обычно имеют более высокое ЯЦС, но при этом меньшие размеры, в том числе самого ядра, и меньший объем цитоплазмы [58]. При подозрении на ЗНО ВОМТ цитологу рекомендуется получить второе экспертное мнение и обсудить находку с клиницистом.

#### Адекватность материала

В контексте уринарной цитологии адекватность материала означает его информативность с точки зрения выявления HGUC. Поэтому полностью бесклеточные или полученные при остром бактериальном цистите препараты следует считать неинформативными. В целом адекватность образцов мочи определяется 4 составляющими: способом получения, клеточностью, объемом материала и характером цитологической картины (тем, что обнаруживается в препарате).

В отношении свободно выпущенной мочи главным критерием адекватности принято считать ее объем, доставленный в лабораторию. Это в основном объясняется четкой корреляцией между недостаточным объемом и низкой выявляемостью злокачественных опухолей [59, 60]. Данные о минимально необходимом объеме мочи для признания материала адекватным разнятся в зависимости от конкретной лаборатории и метода приготовления препаратов. Вопрос все еще недостаточно тщательно изучен. Тем не менее с целью повышения шанса обнаружения HGUC на сегодняшний день рекомендуемым пороговым значением является 30 мл свободно выпущенной мочи [61]. Однако не следует браковать материал, основываясь только на доставленном в лабораторию объеме порции, поскольку даже в малом объеме могут быть обнаружены клетки опухоли, хоть и с меньшей вероятностью.

Для материала, полученного инструментальным способом: смывы с мочевого пузыря, катетеризованная моча, смывы и соскобы с уретры и почечной лоханки, определяющим критерием адекватности является клеточность образца. Смывы с мочевого пузыря при цистоскопии (самый частый вариант материала), как правило, наиболее клеточные, отличаются лучшей сохранностью клеточных элементов и менее контаминированы по сравнению со свободно выпущенной мочой. Оптимальная клеточность этого вида материала по-прежнему является предметом изучения, однако большинство современных исследователей сходится на том, что за нижний порог информативности следует считать 10–20 сохранных, хорошо просматриваемых клеток уротелия в 10 полях зрения на большом увеличении [62–65].

#### Преаналитика

Нельзя не упомянуть и о преаналитическом аспекте уринарной цитологии. В отношении свободно вы-

пущенной мочи, помимо доставки и обработки в лаборатории, наиболее чувствительным является момент ее сбора. В идеальной ситуации мочу необходимо исследовать в кратчайшие сроки (в течение 4 ч с момента получения), поскольку никакое добавление консервантов не сможет предотвратить разрушение клеток [66, 67]. Допустимо ее хранение в холодильнике до 12 ч (однако в этом случае следует учитывать факт ускоренного образования кристаллов солей). Для цитологического исследования, в отличие от общеклинического анализа мочи, первая утренняя порция не подходит, поскольку содержит наибольшее количество дегенеративно измененных клеток. После первого мочеиспускания пациенту следует выпить 1–2 стакана жидкости, затем собрать новую порцию и максимально оперативно отправить ее в лабораторию. Наш собственный практический опыт показал, что для выявления клеток опухоли мочевого осадок оптимально исследовать трехкратно (последовательно в течение 3 дней либо 3-кратно в течение дня): такой подход повышает вероятность их обнаружения [68].

В выборе способа приготовления цитологических препаратов лаборатория практически не ограничена: в зависимости от насыщенности осадка клетками можно получать традиционные мазки путем его прямого нанесения на стекло или прибегать к цитоцентрифугированию и жидкостной цитологии. Международное многоцентровое исследование показало, что за рубежом наибольшее предпочтение отдается технологиям Hologic ThinPrep® (44,4 %) и Thermo Scientific Cytospin® (37,3 %), тогда как на долю BD SurePath®, традиционных препаратов и фильтрации Millipore® приходилось лишь 8,8; 8,1 и 0,7 % случаев соответственно [69]. Причем при сопоставлении двух самых популярных методов их диагностическая чувствительность и специфичность в верификации HGUC достоверно не различались [70]. Соответственно, ключевым фактором является именно получение достаточно концентрированного осадка: следует центрифугировать весь объем мочи, доставленный в лабораторию, на скорости 2500 об/мин в течение 5 мин с последующим цитоцентрифугированием или применением жидкостных технологий (в особенности рекомендовано для малоклеточных образцов). При наличии значительной примеси крови к мочевому осадку может быть добавлен гемолизирующий раствор (например, ледяная уксусная кислота или коммерческая среда CytoLyt™).

На долгий срок сохранить цитологический материал позволяют клеточные блоки, которые, как упоминалось выше, могут быть единственным вариантом «гистологического» материала при сложностях со взятием биопсии. Они не только обогащают знание цитолога о структурном компоненте опухоли, но и снижают частоту неопределенных заключений (AUC и SHGUC) и, главное, предоставляют возможность для проведения дополнительных методов исследований

(иммуногистохимических, молекулярно-генетических) [71]. Однако их рутинное изготовление в целом не отражается на доле неинформативного материала в лаборатории, что необходимо учитывать с точки зрения экономической эффективности [57].

#### Дополнительные методы исследований

Цитологическое исследование мочевого осадка и гистологическое исследование соответствующего биопсийного материала, полученного при цистоскопии или уретероскопии, — наиболее надежная комбинация методов выявления УК. Однако в ряде случаев они не могут решить поставленную задачу. И здесь на помощь морфологу и клиницисту приходят дополнительные методы диагностики, которые можно условно разделить на два больших направления: «клеточные» и «жидкостные».

К первым, как следует из названия, относятся те, которые применяются в работе с клеточным осадком. Из них самым результативным является флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), и в частности тест UroVysion® (U-FISH, Abbott Laboratories, США) [72, 73], одобренный FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США). По результатам крупного метаанализа этот метод показывает большую чувствительность, но меньшую специфичность в диагностике УК по сравнению с цитологическим: 72 и 83 % против 42 и 96 % соответственно [74]. При этом наилучших показателей в использовании теста удастся добиться именно для «атипичных» цитологических картин [75–78]: в таком случае диагностическая чувствительность FISH достигает 100 %, специфичность варьирует в диапазоне 60–100 % [78], что особенно актуально при мониторинге пациентов с гистологически подтвержденной УК в анамнезе и после БЦЖ-терапии (внутрипузырной иммунотерапии препаратом, содержащим бациллы Кальмета–Герена/Bacillus Calmette–Guérin). Сходные данные также были получены при комбинировании цитологии и FISH-метода для выявления УК ВОМТ на материале как свободно выпущенной мочи, так и мочи, полученной инструментальными методами [79–81]. Таким образом, результаты FISH-реакции позволяют перевести цитологическое заключение из неопределенной категории AUC в NHGUC или SHGUC/HGUC (в зависимости от количества атипичных клеток). Такой подход, несмотря на сравнительно высокую стоимость исследования, помогает в ряде случаев избежать неоправданных биопсий и в итоге оказывается экономически выгодным [82]. Для проведения FISH-исследования должно быть не менее 100–200 сохраненных уротелиальных клеток, а при скудном их количестве можно провести реакцию на том же цитологическом препарате, предварительно его отсканировав и затем обес-

цветив (таргетная FISH). Другой «клеточный» метод, ImmunoCyt/UCyt+® (uCyt, Канада), хотя и является одобренным, более недоступен к использованию.

«Жидкостные» тесты, в свою очередь, основаны на определении биохимических параметров в образцах мочи, осажденных или неосажденных. Два наиболее часто используемых и одобренных FDA применяются у пациентов с клиническими симптомами или верифицированной УК в анамнезе — это тесты на наличие антигена РМП ВТА™ (Polymedco Inc., США) и белка ядерного матрикса NMP22™ (Alere Inc., США). Для обоих маркеров существуют качественный и количественный варианты исполнения тест-систем. В отношении ВТА, продукта секреции опухолевых клеток, данные нескольких научных обзоров и метаанализов показали более высокую чувствительность и меньшую специфичность в сравнении с цитологической диагностикой УК: 64 и 77 % для качественного теста (ВТА stat™), 65 и 74 % для количественного теста (ВТА TRAK™) соответственно [83]. С представителем семейства структурных ядерных белков NMP ситуация аналогичная: ложноположительные результаты исследования, особенно при некоторых неопухолевых процессах в мочевыделительной системе (уролитиаз, инфекционно-воспалительные заболевания), требуют обязательного сопоставления с клиническими данными [84].

В последние годы активно исследуются и другие перспективные маркеры УК: разработан ряд тест-систем, основанных на выявлении различных белков, микроРНК, а также определении профиля экспрессии генов и эпигенетических изменений [85–87]. Поскольку по меньшей мере 98,5 % всех УК имеют какие-либо генетические альтерации [88], одним из самых перспективных направлений является обнаружение поломок в структуре ДНК и эпигенетических изменений (чаще всего метилирования ДНК).

Наиболее многообещающим из молекулярных методов является секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS), которое позволяет решить важную технологическую проблему: выявить мутации в образцах со скудным количеством опухолевых клеток (не более 1 % от объема мочи). Это во многом объясняет высокую чувствительность и, следовательно, высокое негативное прогностическое значение теста, что, в свою очередь, помогает избежать ненужных инвазивных процедур [89]. Кроме того, NGS позволяет осуществить детекцию конкретных мутаций, коррелирующих с клиническими проявлениями УК (стадий, степенью злокачественности, риском рецидива) и их ответом на лечение [90]. По мере появления новых данных неуклонно возрастает важность одновременного обнаружения целого спектра генетических изменений. В этой связи тенденция к снижению цены на проведение NGS в последние годы выглядит обнадеживающе как для научных, так и для практических целей.

Описанные выше дополняющие методы диагностики были освещены и в первом издании Парижской классификации, а на сегодняшний день польза их применения подтверждена еще большим количеством научных работ. Однако следует помнить и об ограничениях: большинство тестов, как и цитология, демонстрируют наилучший результат в отношении HGUC (для LGUN чувствительность ниже). Назначение дорогостоящих молекулярно-генетических исследований в первую очередь оправдано пациентам с сомнительной, неопределенной морфологической картиной, отрицательными результатами цистоскопии и визуализационных методов. Поэтому неудивительно, что консенсусным решением Американской и Европейской урологических ассоциаций ни один тест не рекомендуется в качестве обязательного компонента рутинной диагностики РМП [72, 91].

### Клиническая тактика

С точки зрения онкоуролога, важно ответить на 2 вопроса: есть ли у пациента злокачественная опухоль и, если есть, является ли она потенциально летальной? Цитологическое исследование с учетом фокуса на HGUC наиболее успешно помогает ответить на второй. Соответственно, определяется и клиническая тактика: отсутствие клеток УК высокой степени злокачественности в препарате (NHGUC) с высокой долей вероятности говорит об отсутствии жизнеугрожающего состояния, и в абсолютном большинстве случаев такие пациенты будут обследоваться в рутинном порядке (с учетом данных анамнеза и других методов исследования). И, конечно, при наличии явного папиллярного новообразования в мочевом пузыре следует принимать во внимание пределы уринарной цитологии в выявлении LGUN.

Однако, если у цитолога есть сомнения, следует оценить индивидуальные риски больного, прибегнуть, где необходимо, к уточняющим методам диагностики и взять его под пристальный контроль. Важно иметь в виду, что, хотя большинство первичных и рецидивирующих опухолей мочевого пузыря распознаются цистоскопически, поражения передней стенки и шейки мочевого пузыря (в том числе CIS), BOMT, а также предстательной железы и уретры могут быть пропущены или неотличимы от доброкачественных состояний. Поэтому атипичная цитологическая картина (AUC), и особенно наличие HGUC или подозрение на нее (SHGUC), в отсутствие иных проявлений является сигналом для тщательного обследования и требует гистологической верификации. Из визуализирующих мето-

дов может оказаться полезной флюоресцентная цистоскопия, обладающая более высокой точностью, чем рутинный метод [92–94]. В отношении неуротелиальных первичных и вторичных ЗНО наиболее оптимально использовать мультидисциплинарный подход с учетом индивидуальных особенностей (варианта, стадии, клинической картины) в каждом случае.

Ориентироваться в TPS 2.0 и соответствующих рекомендациях по каждой категории клиницисту помогают обновленные данные по рискам РОНМ. Многочисленные исследования, проведенные после внедрения в цитологическую практику четких критериев диагностики, свидетельствуют о существенном сокращении доли неопределенных заключений (AUC) в лабораториях и, как следствие, уточнении значений РОНМ [35, 36, 95–99]. Для цитолога категория AUC особенно сложна и поэтому низко воспроизводима. Прежде чем дать подобное заключение, необходимо исключить неопухолевые процессы, вызывающие визуально сходную атипию в уротелиальных клетках. Доля этой категории в лаборатории в идеале должна составлять менее 10–15 %. Важно понимать, что необоснованное злоупотребление AUC (вместо NHGUC) ведет к излишним процедурам, а значит, к затратам и дополнительному стрессу для пациента.

К моменту выхода TPS 2.0 доля РОНМ для категории NHGUC после включения в нее LGUN выросла с 0–10 до 8–24 % ( $15,7 \pm 7,8$  %), а для AUC – с 8–35 до 24–53 % ( $38,5 \pm 14,3$  %). Для SHGUC и HGUC риски изменились незначительно и остались высокими: 76,2 ( $\pm 17,2$  %) и 88,8 % ( $\pm 12,7$  %) соответственно [34]. Внедрение TPS позволило также повысить общие диагностические показатели цитологического исследования: чувствительность составляет 40–84,7 %, специфичность – 73–100 %, положительное и отрицательное прогностические значения – 68–100 и 46–88,2 % соответственно [95, 96, 100, 101].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, цитологическое исследование мочи остается важным инструментом диагностики в руках опытного специалиста. Неоспоримые преимущества метода в виде его неинвазивности, высоких показателей диагностической точности при обнаружении УК высокой степени злокачественности, возможности проведения дополнительных методов исследования на цитологическом материале и, наконец, четкая структуризация категорий в TPS 2.0 помогают клиницисту обоснованно подходить к выбору той или иной тактики ведения пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The cancer care in Russia in 2022. Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.)
3. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):589–606. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606 Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B. et al. Practice guidelines for drug treatment of the bladder cancer. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO* 2022;12(3s2): 589–606. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606
4. Bellmunt J., Orsola A., Maldonado X., Kataja V. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iiii40–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu223
5. Rosenthal D.L., Wojcik E.M., Kurtzy D.F. The Paris System for reporting urinary cytology. Springer, 2016.
6. Yafi F.A., Brimo F., Steinberg J. et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33(2):66.e25–31. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.06.008
7. Karakiewicz P.I., Benayoun S., Zippe C. et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2006;97(5):997–1001. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06036.x
8. van Rhijn B.W., van der Poel H.G., van der Kwast T.H. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47(6):736–48. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.03.014
9. DeMay R. The art & science of cytopathology. 2<sup>nd</sup> edn. Vol. 1. Chicago: American Society for Clinical Pathology Press, 2012. P. 437.
10. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R. et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1435–48. DOI: 10.1097/0000478-199812000-00001
11. Koss L.G. Bladder cancer from a perspective of 40 years. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16I:23–9. DOI: 10.1002/jcb.240501305
12. Spruck C.H., Ohneseit P.F., Gonzalez-Zulueta M. et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994;54(3):784–8.
13. Lopez-Beltran A., Cimadamore A., Montironi R., Cheng L. Molecular pathology of urothelial carcinoma. *Hum Pathol* 2021;113:67–83. DOI: 10.1016/j.humphath.2021.04.001
14. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–22. DOI: 10.1038/nature12965
15. Völlmer R.T. A review of outcomes for stage Ta bladder tumors. *Am J Clin Pathol* 2016;146(2):215–20. DOI: 10.1093/ajcp/aqw103
16. Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y. et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006
17. Raspollini M.R., Comperat E.M., Lopez-Beltran A. et al. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. *Pathologica* 2022;115(1):32–40. DOI: 10.32074/1591-951X-838
18. Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028
19. Chandrasekar T., Erlich A., Zlotta A.R. Molecular characterization of bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2018;19(12):107. DOI: 10.1007/s11934-018-0853-5
20. Gui Y., Guo G., Huang Y. et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011;43(9):875–8. DOI: 10.1038/ng.907
21. Pietzak E.J., Bagrodia A., Cha E.K. et al. Next-generation sequencing of nonmuscle invasive bladder cancer reveals potential biomarkers and rational therapeutic targets. *Eur Urol* 2017;72(6):952–959. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.05.032
22. McKenney J.K. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2019;74(1):68–76. DOI: 10.1111/his.13762
23. Wojcik E.M., Kurtzy D.F.I., Rosenthal D.L. We'll always have Paris: The Paris System for reporting urinary cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2022;11(2):62–66. DOI: 10.1016/j.jasc.2021.12.003.
24. Zhang M.L., Guo A.X., VandenBussche C.J. Morphologists overestimate the nuclear-to-cytoplasmic ratio. *Cancer Cytopathol* 2016;124(9):669–77. DOI: 10.1002/cncy.21735
25. Wojcik E.M., Kurtzy D.F.I., Rosenthal D.L. The Paris System for reporting urinary cytology. Springer International Publishing, 2022. DOI: 10.1007/978-3-030-88686-8
26. McIntire P.J., Snow J.T., Elsoukkary S.S. et al. Digital image analysis supports a nuclear-to-cytoplasmic ratio cutoff value below 0.7 for positive for high-grade urothelial carcinoma and suspicious for high-grade urothelial carcinoma in urine cytology specimens. *Cancer Cytopathol* 2019;127(2):120–4. DOI: 10.1002/cncy.22061.
27. Frost J.K. The cell in health and disease. An evaluation of cellular morphologic expression of biologic behavior. 2<sup>nd</sup>, revised edn. Karger, 1986.
28. Renshaw A.A. Subclassifying atypical urinary cytology specimens. *Cancer* 2000;90(4):222–9.
29. Murphy W.M., Soloway M.S., Jukkola A.F. et al. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 1984;53(7):1555–65. DOI: 10.1002/1097-0142(19840401)53:7<1555::aid-cncr2820530723>3.0.co;2-g.
30. Raab S.S., Lenel J.C., Cohen M.B. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. *Cancer* 1994;74(5):1621–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19940901)74:5<1621::aid-cncr2820740521>3.0.co;2-e.
31. Hughes J.H., Raab S.S., Cohen M.B. The cytologic diagnosis of low-grade transitional cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;114 Suppl:S59–67. DOI: 10.1093/ppr/114.1.s59
32. Xin W., Raab S.S., Michael C.W. Low-grade urothelial carcinoma: reappraisal of the cytologic criteria on Thin Prep. *Diagn Cytopathol* 2003;29(3):125–9. DOI: 10.1002/dc.10311
33. McCroskey Z., Kliethermes S., Bahar B. et al. Is a consistent cytologic diagnosis of low-grade urothelial carcinoma in instrumented urinary tract cytologic specimens possible? A comparison between cytomorphologic features of low-grade urothelial carcinoma and non-neoplastic changes shows extensive overlap, making a reliable diagnosis impossible. *J Am Soc Cytopathol* 2015;4(2):90–7. DOI: 10.1016/j.jasc.2014.10.006
34. Barkan G.A., Wojcik E.M., Nayyar R. et al. The Paris System for reporting urinary cytology: the quest to develop a standardised terminology. *Adv Anat Pathol* 2016;23(4):193–201 DOI: 10.1097/PAP.0000000000000118
35. Stanzione N., Ahmed T., Fung P.C. et al. The continual impact of the Paris System on urine cytology, a 3-year experience. *Cytopathology* 2020;31(1):35–40. DOI: 10.1111/cyt.12777

36. Vallamreddy S.K.R., Begam K.V., Pratima J. Implementation of the Paris system versus institutional diagnosis in the performance of urinary cytology: a 5 years correlative study of 74 cases. *IP Arch Cytol Histopathol Res* 2019;4(3):193–8.
37. Hattori M., Nishimura Y., Toyonaga M. et al. Cytological significance of abnormal squamous cells in urinary cytology. *Diagn Cytopathol* 2012;40(9):798–803. DOI: 10.1002/dc.21645
38. Owens C.L., Ali S.Z. Atypical squamous cells in exfoliative urinary cytology: clinicopathologic correlates. *Diagn Cytopathol* 2005;33(6):394–8. DOI: 10.1002/dc.20344
39. Johansson S.L., Cohen S.M. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13(5):291–8. DOI: 10.1002/(sici)1098-2388(199709/10)13:5<291::aid-ssu2>3.0.co;2-8
40. Alane S., Alvarado-Cabrero I., Murugan P. et al. Update of the International Consultation on Urological Diseases on bladder cancer 2018: non-urothelial cancers of the urinary bladder. *World J Urol* 2019;37(1):107–14. DOI: 10.1007/s00345-018-2421-5.
41. Sojitra P., Venkataraman G., Masoom S. et al. Dysplastic squamous cells are frequently present in urine cytology specimens of patients with high-grade urothelial carcinoma. *Acta Cytol* 2012;56(4):408–12. DOI: 10.1159/000337644
42. Koss L.G., Hoda R.S. Koss's cytology of the urinary tract with histopathologic correlations. New York: Springer Press, 2012.
43. Shen S.S., Al-Ahmadie H.H., Mahfouz S.M. Squamous cell neoplasms. In: WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Ed. by Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. P. 108–110.
44. Bates A.W., Baithun S.I. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology* 2000;36(1):32–40. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2000.00797.x
45. Савостикова М.В., Федосеева Е.С. Цитоморфологическая и иммуноцитохимическая диагностика вторичных опухолевых поражений мочевого пузыря. *Новости клинической цитологии России* 2020;24(4):5–11. DOI: 10.24412/1562-4943-2020-4-0001  
Savostikova M.V., Fedoseeva E.S. Cytomorphological and immunocytochemical diagnosis of secondary tumors of bladder. *Novosti klinicheskoy citologii Rossii = Russian News of Clinical Cytology* 2020;24(4):5–11. (In Russ.). DOI: 10.24412/1562-4943-2020-4-0001
46. Xiao G.Q., Chow J., Unger P.D. Metastatic tumors to the urinary bladder: clinic pathologic study of 11 cases. *Int J Surg Pathol* 2012;20(4):342–8. DOI: 10.1177/1066896911428736
47. Velcheti V., Govindan R. Metastatic cancer involving bladder: a review. *Can J Urol* 2007;14(1):3443–8.
48. Arbyn M., Verdoodt F., Snijders P.J. et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(2):172–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70570-9
49. Rohner E., Rahangdale L., Sanusi B. et al. Test accuracy of human papillomavirus in urine for detection of cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Microbiol* 2020;58(3):e01443–19. DOI: 10.1128/JCM.01443-19
50. Gupta R., Paner G.P., Amin M.B. Neoplasms of the upper urinary tract: a review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. *Adv Anat Pathol* 2008;15(3):127–39. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31817145a9
51. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
52. Roupêt M., Babjuk M., Compérat E. et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol* 2018;73(1):111–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.036.
53. Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. *Cancer* 2009;115(6):1224–33. DOI: 10.1002/cncr.24135
54. Commander C.W., Johnson D.C., Raynor M.C. et al. Detection of upper tract urothelial malignancies by computed tomography urography in patients referred for Hematuria at a large tertiary referral Center. *Urology* 2017;102:31–7. DOI: 10.1016/j.urology.2016.10.055
55. Xing J., Monaco S.E., Pantanowitz L. Utility of the Paris system for reporting urinary cytology in upper urinary tract specimens. *J Am Soc Cytopathol* 2018;7(6):311–7. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.07.006
56. Chan E., Balassanian R., Tabatabai Z.L. et al. Improved diagnostic precision of urine cytology by implementation of the Paris system and the use of cell blocks. *Cancer Cytopathol* 2018;126(9):809–16. DOI: 10.1002/cncy.22034
57. Dantey K., Pantanowitz L., Xing J. et al. Cell block preparation in urine cytology: examination of utility and workflow in an academic practice. *J Am Soc Cytopathol* 2019;8(2):61–8. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.11.001
58. McIntire P.J., Elsoukary S.S., Robinson B.D. et al. High-grade urothelial carcinoma in urine cytology: different spaces – different faces, highlighting morphologic variance. *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(1):36–40. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.08.001
59. VandenBussche C.J., Rosenthal D.L., Olson M.T. Adequacy in voided urine cytology specimens: the role of volume and a repeat void upon predictive values for high-grade urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2016;124(3):174–80. DOI: 10.1002/cncy.21634
60. Rezaee N., Tabatabai Z.L., Olson M.T. Adequacy of voided urine specimens prepared by ThinPrep and evaluated using The Paris System for reporting urinary cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2017;6(4):155–61. DOI: 10.1016/j.jasc.2017.04.001
61. Xing J., Yan Q., Monaco S.E., Pantanowitz L. Determination of appropriate urine volume cutoff values for voided urine specimens to assess adequacy. *J Am Soc Cytopathol* 2019;8(2):89–94. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.10.004
62. Renshaw A.A., Gould E.W. Evidence-based adequacy criteria for instrumented urine cytology using cytospin preparations. *Diagn Cytopathol* 2018;46(6):520–1. DOI: 10.1002/dc.23890
63. Bastacky S., Ibrahim S., Wilczynski S.P. et al. The accuracy of urinary cytology in daily practice. *Cancer* 1999;87(3):118–28. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990625)87:3<118::aid-cncr4>3.0.co;2-n
64. Layfeld L.J., Elsheikh T.M., Fili A. et al. Review of the state of the art and recommendations of the Papanicolaou Society of Cytopathology for urinary cytology procedures and reporting: the Papanicolaou Society of Cytopathology Practice Guidelines Task Force. *Diagn Cytopathol* 2004;30(1):24–30. DOI: 10.1002/dc.10401
65. Prather J., Arville B., Chatt G. et al. Evidence-based adequacy criteria for urinary bladder barbotage cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2015;4(2):57–62. DOI: 10.1016/j.jasc.2014.09.206
66. Gill G.W. Cytopreparation: principles & practice. In: *Essentials in cytopathology*. Vol. 12. Ed. by Rosenthal D.L. New York: Springer, 2013.
67. Crabtree W.N., Murphy W.M. The value of ethanol as a fixative in urinary cytology. *Acta Cytol* 1980;24(5):452–5.
68. Савостикова М.В., Кудайбергенова А.Г., Федосеева Е.С. и др. Проект рекомендаций по цитоморфологической диагностике патологии уринарного тракта. *Онкопатология* 2019;2(1–2): 52–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-110-118  
Savostikova M.V., Kudaybergenova A.G., Fedoseeva E.S. et al. The draft of references on cytomorphological diagnosis of the urinary tract pathology. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2019;2(1–2):52–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-110-118
69. Kurtzy D.F.I., Wojcik E.M., Rosenthal D.L. Perceptions of Paris: an international survey in preparation for The Paris System for Reporting Urinary Cytology 2.0 (TPS 2.0). *J Am Soc Cytopathol* 2023;12(1):66–74. DOI: 10.1016/j.jasc.2022.09.002

70. Straccia P., Bizzarro T., Fadda G., Pierconti F. Comparison between cytospin and liquid-based cytology in urine specimens classified according to The Paris System for reporting urinary cytology. *Cancer Cytopathol* 2016;124(7):519–23. DOI: 10.1002/cncy.21709
71. Bennett W.L., Russell D.K., Evans S.K., Agrawal T. Cell blocks in urine cytopathology: do they add value to the diagnosis? A pilot study. *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(1):47–55. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.08.003
72. Chang S.S., Boorjian S.A., Chou R. et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016;196(4):1021–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.049
73. Soria F., Droller M.J., Lotan Y. et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2018;36(12):1981–95. DOI: 10.1007/s00345-018-2380-x
74. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol* 2008;26(6):646–51. DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.06.002
75. Bubendorf L., Piaton E. UroVysion® multiprobe FISH in the triage of equivocal urinary cytology cases. *Ann Pathol* 2012;32(6):e52–6, 438–43. DOI: 10.1016/j.annpat.2012.09.207
76. Vlajnic T., Gut A., Savic S. et al. The Paris System for reporting urinary cytology in daily practice with emphasis on ancillary testing by multiprobe FISH. *J Clin Pathol* 2020;73(2):90–5. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-206109
77. Kim P.H., Sukhu R., Cordon B.H. et al. Reflex fluorescence *in situ* hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int* 2014;114(3):354–9. DOI: 10.1111/bju.12516
78. Schlomer B.J., Ho R., Sagalowsky A. et al. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence *in situ* hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2010;183(1):62–7. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.157
79. Gruschwitz T., Gajda M., Enkelmann A. et al. FISH analysis of washing urine from the upper urinary tract for the detection of urothelial cancers. *Int Urol Nephrol* 2014;46(9):1769–74. DOI: 10.1007/s11255-014-0714-1
80. Xu C., Zeng Q., Hou J. et al. Utility of a modality combining FISH and cytology in upper tract urothelial carcinoma detection in voided urine samples of Chinese patients. *Urology* 2011;77(3):636–41. DOI: 10.1016/j.urology.2010.07.498
81. Sassa N., Iwata H., Kato M. et al. Diagnostic utility of UroVysion combined with conventional urinary cytology for urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Am J Clin Pathol* 2019;151(5):469–78. DOI: 10.1093/ajcp/aqy170
82. Gayed B.A., Seideman C., Lotan Y. Cost-effectiveness of fluorescence *in situ* hybridization in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2013;190(4):1181–6. DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.117
83. Oliveira M.C.D., Caires H.R., Oliveira M.J. et al. Urinary biomarkers in bladder cancer: where do we stand and potential role of extracellular vesicles. *Cancers* 2020;12(6):1400. DOI: 10.3390/cancers12061400
84. Wolfs J.R.E., Hermans T.J.N., Koldewijn E.L., van de Kerkhof D. Novel urinary biomarkers ADXBLADDER and bladder EpiCheck for diagnostics of bladder cancer: A review. *Urol Oncol* 2021;39(3):161–170. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.014
85. Allison D.B., VandenBussche C.J. A review of urine ancillary tests in the era of the Paris system. *Acta Cytol* 2020;64(1–2):182–92. DOI: 10.1159/000499027
86. Sapre N., Anderson P.D., Costello A.J. et al. Gene-based urinary biomarkers for bladder cancer: an unfulfilled promise? *Urol Oncol* 2014;32(1):48e9–17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.07.002
87. Tan W.S., Tan W.P., Tan M.Y. et al. Novel urinary biomarkers for the detection of bladder cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018;69:39–52. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.012
88. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540–556.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007
89. van Kessel K.E., Beukers W., Lurkin I. et al. Validation of a DNA methylation-mutation urine assay to select patients with hematuria for cystoscopy. *J Urol* 2017;197(3 Pt 1):590–595. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.118
90. Harris T., Sheel A., Zong Y. et al. Cytologically targeted next-generation sequencing: a synergy for diagnosing urothelial carcinoma. *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(1):94–102. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.10.001
91. Babjuk M., Burger M., Capoun O. et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol* 2022;81(1):75–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.010
92. Русаков И.Г., Теплов А.А., Ульянов Р.В., Филоненко Е.В. Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. *Biomedical Photonics* 2015;4(3):29–35. DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-3-29-35
93. Rusakov I.G., Teplov A.A., Ulianov R.V., Filonenko E.V. Fluorescence cystoscopy in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Biomedical Photonics* 2015;4(3):29–35. (In Russ.). DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-3-29-35
94. Lerner S.P., Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer* 2015;121(2):169–78. DOI: 10.1002/cncr.28905
95. Witjes J.A., Babjuk M., Gontero P. et al. Clinical and cost effectiveness of hexaminolevulinate-guided blue-light cystoscopy: evidence review and updated expert recommendations. *Eur Urol* 2014;66(5):863–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.06.037
96. Meilleroux J., Daniel G., Aziza J. et al. One year of experience using the Paris System for reporting urinary cytology. *Cancer Cytopathol* 2018;126(6):430–6. DOI: 10.1002/cncy.21999
97. Bakkar R., Mirocha J., Fan X. et al. Impact of the Paris system for reporting urine cytopathology on predictive values of the equivocal diagnostic categories and interobserver agreement. *Cytojournal* 2019;16:21. DOI: 10.4103/cytojournal.cytojournal\_30\_19
98. Vosoughi A., Ordobazari A., Lora Gonzalez M.A. et al. The Paris System “atypical urothelial cells” category: can the current criteria be improved? *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(1):3–8. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.04.015
99. Redman R., Zalaznick H., Mazzaferrri E.L. et al. The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 2006;16(1):55–60. DOI: 10.1089/thy.2006.16.55
100. VandenBussche C.J., Allison D.B., Gupta M. et al. A 20-year and 46,000-specimen journey to Paris reveals the influence of reporting systems and passive peer feedback on pathologist practice patterns. *Cancer Cytopathol* 2018;126(6):381–9. DOI: 10.1002/cncy.22006
101. de Paula R., Oliveira A., Nunes W. et al. Two-year study on the application of the Paris system for urinary cytology in a cancer centre. *Cytopathology* 2020;31(1):41–6. DOI: 10.1111/cyt.12780
102. Granados R., Duarte J.A., Corrales T. et al. Applying the Paris system for reporting urine cytology increases the rate of atypical urothelial cells in benign cases: a need for patient management recommendations. *Acta Cytol* 2017;61(1):71–6. DOI: 10.1159/000452092

**Вклад авторов**

Федосеева Е. С.: обзор публикаций по теме статьи, подбор иллюстраций, написание статьи;  
Фурминская Е. Ю., Гриневич В. Н.: редактирование статьи.

**Contribution of the authors**

Fedoseeva E. S.: reviewing of publications of the article's theme, selection of illustrations, writing the article;  
Furminskaya E. Yu., Grinevich V. N.: editing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

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 conflicts of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-39-43>

# ИНКАПСУЛИРОВАННАЯ ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ОПУХОЛЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ОЧАГАМИ НЕКРОЗА И ВЫСОКОЙ МИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ: НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

**Курышев А. А.<sup>1</sup>, Абросимов А. Ю.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;<sup>2</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11**Контакты:** Абросимов Александр Юрьевич [nikitarusskikh@mail.ru](mailto:nikitarusskikh@mail.ru)

Представлено редкое наблюдение инкапсулированного фолликулярного новообразования щитовидной железы с очагами некроза и высокой митотической активностью, удовлетворяющего морфологическим критериям диагностики дифференцированной карциномы высокой степени злокачественности в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (2022), в отсутствие убедительных признаков инвазивного роста. Обсуждаются вопросы адекватности морфологического исследования операционного материала и диагностических критериев инвазивного роста опухоли, а также особенности клинического течения неинвазивных инкапсулированных карцином высокой степени злокачественности.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, инкапсулированная фолликулярноклеточная опухоль, карцинома высокой степени злокачественности

**Для цитирования:** Курышев А. А., Абросимов А. Ю. Инкапсулированная фолликулярная опухоль щитовидной железы с очагами некроза и высокой митотической активностью: наблюдение из практики. Онкопатология 2024;7(2):39–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-39-43>

## Encapsulated follicular thyroid tumor with necrosis and high mitotic rate: practical observations

**Kuryshev A. A.<sup>1</sup>, Abrosimov A. Yu.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department"; 18A Zagorodnoe Shosse, 117152 Moscow, Russia;<sup>2</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulianova St., Moscow 117292, Russia**Contacts:** Abrosimov Aleksandr Yuryevich [nikitarusskikh@mail.ru](mailto:nikitarusskikh@mail.ru)

Herein we report on a rare case of encapsulated follicular thyroid tumor with necrosis and high mitotic rate classified as a high grade differentiated carcinoma in accordance with criteria of the 2022 World Health Organization classification, but without obvious signs of invasive growth. We discuss adequate capsular samples to be examined, diagnostic criteria of tumor invasion, as well as clinical behavior of encapsulated follicular carcinoma with high grade features.

**Keywords:** thyroid, encapsulated follicular cell tumor, high grade carcinoma

**For citation:** Kuryshev A. A., Abrosimov A. Yu. Encapsulated follicular thyroid tumor with necrosis and high mitotic rate: practical observations. Onkopatologiya = Oncopathology 2024;7(2):39–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-39-43>

### ВВЕДЕНИЕ

После выхода в свет Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы

(ШЖ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 4-го пересмотра (2017) [1], сделавшей легитимной категорию пограничных фолликулярных опухолей,

инкапсулированные папиллярные карциномы фолликулярного строения без признаков инвазии перестали относиться к злокачественным новообразованиям. Правда, в указанной классификации особое внимание уделялось критериям исключения из категории неинвазивных инкапсулированных опухолей с ядрами папиллярного типа. Эти критерии касались повышенной митотической активности и некроза опухолей, позволяющих считать новообразования злокачественными.

В классификации эндокринных и нейроэндокринных опухолей ЩЖ ВОЗ 5-го пересмотра (2022) [2] критерии высокой митотической активности и некроза опухоли положены в основу диагностики новообразований высокой степени злокачественности. Иными словами, наличие 5 и более фигур митоза в 2 мм<sup>2</sup> площади опухоли в участках с наиболее высокой митотической активностью и/или некроза в инкапсулированном фолликулярноклеточном новообразовании, независимо от недостаточно убедительных признаков инвазивного роста или их отсутствия, дает основание для включения таких опухолей в категорию карцином высокой степени злокачественности.

В настоящей работе представлено редкое наблюдение инкапсулированной фолликулярной опухоли ЩЖ с сомнительными признаками инвазивного роста в собственную фиброзную капсулу, с высокой митотической активностью клеток и очагами некроза, т. е. с признаками карциномы высокой степени злокачественности.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациентка, 49 лет, наблюдалась по поводу узлового зутиреоидного зоба в течение 3 лет. Ультразвуковое исследование выявило гипозоногенное узловое образование правой доли ЩЖ с признаками интра- и перинодулярного кровотока, неоднородной структуры, размерами 27 × 19 × 24 мм. Выполнена тонкоигольная пункционная биопсия, показавшая наличие в пункте клеток фолликулярного новообразования ЩЖ.*

*Макроскопическое исследование операционного материала тотально удаленной ЩЖ установило наличие в правой доле инкапсулированного узлового образования размером 2,5 см в диаметре, однородного серовато-коричневого цвета на разрезе. Узловое образование было рассечено на пластинки толщиной 3–4 мм и тотально исследовано с применением рутинных гистологических методов фиксации, проводки, заливки образцов ткани в парафин, микротомии парафиновых блоков и окрашивания срезов гематоксилином и эозином. Гистологические срезы репрезентативных блоков были исследованы с использованием иммуногистохимических реакций с антителами к тиреоглобулину и маркеру пролиферативной активности Ki-67.*

*Гистологическое исследование установило инкапсулированную опухоль солидно-трабекулярного и микрофолликулярного строения без очевидных признаков инвазив-*

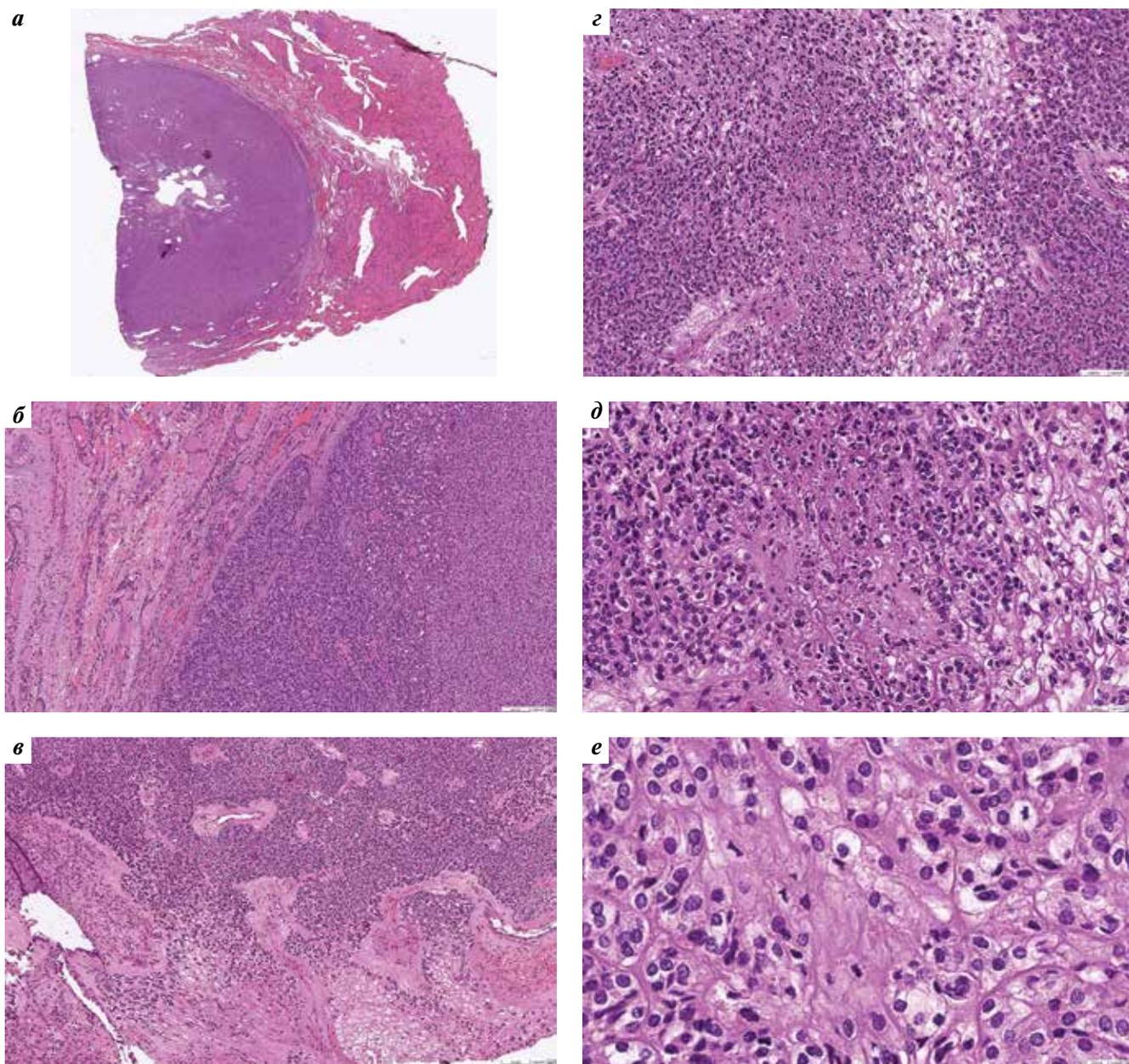
*ного роста с мелкими очагами некроза, а также с очагами повышенной митотической активности. Обнаружено более 5 фигур митоза в 2 мм<sup>2</sup> площади среза опухоли в участках наиболее выраженной пролиферативной активности. Изменений ядер опухолевых клеток, характерных для новообразований ЩЖ папиллярного типа, не зарегистрировано.*

*Иммуногистохимическое исследование с антителами к тиреоглобулину подтвердило фолликулярноклеточное происхождение опухоли ЩЖ. Индекс мечения пролиферирующих клеток, оцененный по экспрессии маркера Ki-67, составил 8–10 % в очагах наиболее выраженной пролиферативной активности опухоли (рис. 1, 2).*

### ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ ранее выполненных исследований папиллярного рака ЩЖ, не столько гистологический вариант/подтип опухоли имеет прогностическое значение, сколько факторы, определяющие степень злокачественности (Grade). L.A. Akslen и V.A. LiVolsi предложили схему гистологического градирования папиллярного рака ЩЖ, основанную на наличии признаков выраженной ядерной атипичности клеток, некроза и сосудистой инвазии опухоли [3]. В опубликованной в 2022 г. бета-версии Международной гистологической классификации эндокринных и нейроэндокринных опухолей ЩЖ выделена категория «неанпластической карциномы ЩЖ фолликулярноклеточного происхождения с высокой степенью злокачественности», которая представлена двумя подтипами (низкодифференцированным раком и дифференцированной карциномой высокой степени злокачественности) [2]. Критерием диагностики таких новообразований наряду со структурной дифференцировкой (низкой или высокой) служит, в частности, наличие некроза опухоли и высокой митотической активности опухолевых клеток. Признак инвазивного роста, несомненно, остается одним из критериев злокачественности фолликулярноклеточных новообразований ЩЖ [3], но не принимается в расчет как основополагающий в определении карцином высокой степени злокачественности в соответствии с новой классификацией ВОЗ [2]. Правильное ли это решение или упущение, которое следует скорректировать, покажет время.

Даже если признаки инвазии в собственную капсулу отсутствуют или сомнительны (как показано в приведенном нами наблюдении), но есть некроз опухоли (который следует отличать от некроза после дооперационных тонкоигольных аспирационных биопсий или регрессивных изменений онкоцитарных опухолей), инкапсулированное фолликулярное новообразование рекомендовано классифицировать как дифференцированную карциному высокой степени злокачественности [2]. Некоторые авторы полагают, что при обнаружении только очагов некроза опухоли справедлив диагноз карциномы, а при обнаружении только оча-



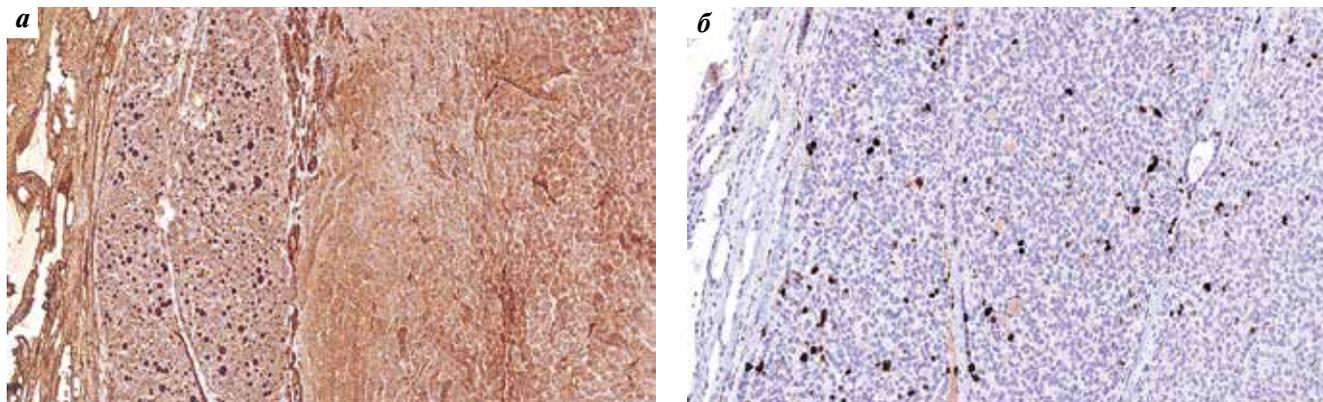
**Рис. 1.** Гистологическая характеристика опухоли: а – инкапсулированное новообразование щитовидной железы с четкими контурами; б – микроочаг сомнительной капсулярной инвазии опухоли; в – очаги некроза и фиброза стромы центральной части опухоли; г – очаг некроза опухоли; д – очаг некроза, большее увеличение; е – клетки опухоли с фигурами митоза

**Fig. 1.** Histological characteristics of the tumor: а – encapsulated neoplasm of the thyroid gland with clear contours; б – micro-foci of doubtful capsular invasion of the tumor; в – foci of necrosis and fibrosis of stroma of the tumor central part; г – the tumor necrosis focus; д – focus of necrosis, larger magnification; е – tumor cells with mitosis figures

говых признаков повышенной митотической активности в инкапсулированных неинвазивных новообразованиях – диагноз фолликулярной аденомы [4]. Иными словами, некроз опухоли является более значимым индикатором агрессивности опухоли по сравнению с митотической активностью клеток. В литературе представлено наблюдение отдаленного метастазирования инкапсулированной фолликулярной опухоли, которая была тотально гистологически исследована на предмет отсутствия инвазивного роста [5]. В опухо-

ли присутствовали признаки карциномы высокой степени злокачественности (некроз и высокая митотическая активность клеток).

Следует остановиться на критериях инвазивного роста инкапсулированных опухолей фолликулярного строения, которые касаются капсулярной и сосудистой инвазии. В нашем наблюдении имелась лишь сомнительная капсулярная инвазия и отсутствовали признаки васкулярной инвазии. До выхода классификации ВОЗ 2017 г. наличие даже минимальных



**Рис. 2.** Иммуногистохимическая характеристика опухоли: а – экспрессия опухолевыми клетками тиреоглобулина; б – положительная реакция ядер опухолевых клеток в очаге повышенной пролиферативной активности опухоли на маркер Ki-67

**Fig. 2.** Immunohistochemical characteristics of the tumor: a – expression of thyroglobulin by tumor cells; б – positive reaction of tumor cell nuclei in the focus of increased proliferative activity of the tumor to marker Ki-67

признаков грибовидной инвазии собственной капсулы позволяло установить минимально инвазивный вариант фолликулярного рака. В настоящее время достоверным признаком капсулярной инвазии для диагностики минимально инвазивного фолликулярного, онкоцитарного и инкапсулированного инвазивного фолликулярного вариантов папиллярного рака принято считать тотальную пенетрацию собственной капсулы.

Что касается васкулярной инвазии, ее критерии принципиально не изменились с момента принятия классификаций 2017 и 2022 г. Однако следует заметить, что возникают проблемы в установлении инвазии кровеносных сосудов неинкапсулированных дифференцированных, в частности папиллярных, карцином в контексте дифференциальной диагностики с лимфоваскулярной инвазией. По поводу диагностики инкапсулированной карциномы ЩЖ с признаками высокой степени злокачественности следует согласиться с мнением М. Bongiovanni и соавт., которые полагают, что «фолликулярные новообразования могут демонстрировать очаговые признаки высокой митотической активности клеток и некроза опухоли при отсутствии других морфологических, иммуногистохимических и молеку-

лярно-генетических признаков злокачественности» [5]. Такие опухоли, обладающие свойствами злокачественных опухолей (некроз и митотическая активность) и не соответствующие в полной мере классификационным категориям фолликулярной аденомы, фолликулярного, папиллярного и низкодифференцированного рака, должны быть классифицированы как «инкапсулированные неинвазивные фолликулярные карциномы высокой степени злокачественности». Подобные карциномы могут представлять собой раннюю доинвазивную стадию злокачественного новообразования [5].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соглашаясь с мнением М. Bongiovanni и соавт., следует отметить, что необходимы дополнительные исследования с использованием молекулярных технологий. Это позволит уточнить связь между инкапсулированными фолликулярными новообразованиями и признаками карцином высокой степени злокачественности, а также возможным прогрессированием их от фолликулярных аденом до дифференцированных карцином и далее до низкодифференцированных/анapластических карцином.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC Press, 2017.
2. WHO classification of tumours editorial board / WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022.
3. Akslen L.A., LiVolsi V.A. Prognostic significance of histological grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000;88(8):1902–8.
4. Rivera M., Ricarte-Filho J., Patel S. et al. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. *Hum Pathology* 2010;41(2):172–80. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.08.011
5. Bongiovanni M., Mazzucchelli L., Giovanella L. et al. Well-differentiated follicular tumors of the thyroid with high-grade features can metastasize in the absence of capsular or vascular invasion: report of a case. *Int J Surg Pathol* 2014;22(8):749–56. DOI: 10.1177/1066896914531814

**Вклад авторов**

Курышев А. А.: сбор и обработка материала, написание статьи;  
Абросимов А. Ю.: написание и редактирование статьи.

**Contribution of the authors**

Kuryshv A. A.: collection and processing of materials, writing the article;  
Abrosimov A. Yu.: writing and editing of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Курышев А. А. / Kuryshv A. A.: <https://orcid.org/0009-0005-3181-0916>  
Абросимов А. Ю. / Abrosimov A. Yu.: <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>

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

# ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ФИБРОМАТОЗОПОДОБНОЙ СТРОМОЙ

Матвеева Д. А.<sup>1</sup>, Дербугов Д. Н.<sup>1</sup>, Абросимов А. Ю.<sup>2</sup>, Гриневич В. Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

<sup>3</sup>Московский 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:** Матвеева Дарья Александровна [dariamatveeva@gmail.com](mailto:dariamatveeva@gmail.com)

Папиллярный рак щитовидной железы с фиброматозоподобной стромой встречается крайне редко и составляет менее 1 % случаев папиллярного рака щитовидной железы. Данный подтип папиллярного рака обладает особыми морфологическими чертами и представлен сочетанием двух компонентов – эпителиального в виде классического папиллярного рака и стромального, сходного с десмоидным фиброматозом, нодулярным фасцитом либо другими миофибробластическими опухолями. Отсутствие признаков анапластического рака и ядерная экспрессия β-катенина в стромальном компоненте опухоли позволяют поставить диагноз папиллярного рака щитовидной железы с фиброматозоподобной стромой. Стромальный компонент в большинстве описанных в литературе случаев является преобладающим и может занимать до 80 % площади опухолевого узла. В представленном случае стромальный компонент занимал 30 % площади опухолевого узла. Нестандартность морфологической картины папиллярного рака щитовидной железы с фиброматозоподобной стромой и его редкая встречаемость могут вызывать трудности в дифференциальной диагностике, в том числе с более агрессивными опухолями щитовидной железы.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, фиброматоз, β-катенин

**Для цитирования:** Матвеева Д. А., Дербугов Д. Н., Абросимов А. Ю., Гриневич В. Н. Папиллярный рак щитовидной железы с фиброматозоподобной стромой. Онкопатология 2024;7(2):44–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-44-49>

## Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma

Matveeva D. A.<sup>1</sup>, Derbugov D. N.<sup>1</sup>, Abrosimov A. Yu.<sup>2</sup>, Grinevich V. N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>A.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;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulianova St., Moscow 117292, Russia;

<sup>3</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

**Contacts:** Matveeva Darya Aleksandrovna [dariamatveeva@gmail.com](mailto:dariamatveeva@gmail.com)

Papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis is a rare morphological subtype of papillary thyroid carcinoma with reported incidence less than 1 % of all papillary thyroid cancer. This subtype of papillary thyroid cancer has particular morphological features: a combination of two components – epithelial, represented by classic papillary cancer, and stromal component resembling desmoid fibromatosis, nodular fasciitis or other myofibroblastic tumors. No features of anaplastic carcinoma and nuclear expression of β-catenin in the stromal component of the tumor should help in arriving at the correct diagnosis of papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma. The stromal component in most of the described cases was predominant and occupied up to 80 % of the tumor node. In our case, the stromal component occupied 30 % of the tumor node. The unusual morphological appearance of papillary thyroid cancer with fibromatosis-like stroma and its rare occurrence can lead to diagnostic misinterpretation. The most important differential diagnosis to exclude is more aggressive thyroid cancer.

**Keywords:** thyroid cancer, fibromatosis, β-catenin

**For citation:** Matveeva D.A., Derbugov D.N., Abrosimov E.Yu., Grinevich V.N. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(2):44–9. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-44-49>

## ВВЕДЕНИЕ

Папиллярный рак является наиболее частой злокачественной опухолью щитовидной железы (ЩЖ) [1]. В бета-версии классификации Всемирной организации здравоохранения от 2022 г. эндокринных и нейроэндокринных опухолей эксперты предложили заменить используемые в ранее изданных классификациях гистологические варианты папиллярного рака на подтипы [2] с учетом разнообразной гистологической картины, клинического течения и прогноза [3, 4].

Папиллярный рак ЩЖ с фиброматозоподобной стромой является редким подтипом папиллярного рака и составляет менее 1 % всех случаев папиллярного рака ЩЖ, что делает его диагностику сложной для врача-патологоанатома [5]. Также следует отметить, что опухоль имеет бифазную структуру, отличающую ее от других, более распространенных, подтипов папиллярного рака. В связи с малым количеством случаев, описанных в литературе, нет достоверных данных о том, отличается ли по прогнозу и течению от классического папиллярного рака подтип с фиброматозоподобной стромой. В большинстве известных случаев прогноз и течение были схожими [6].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

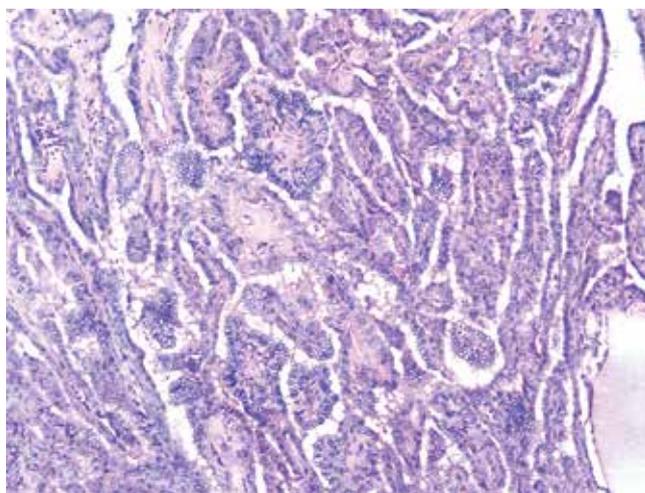
**Женщина, 1975 г.р.,** при обследовании в правой доле ЩЖ был выявлен плотный узел диаметром 15 мм. При объективном осмотре ЩЖ не увеличена, неоднородна по структуре, лимфатические узлы шеи не пальпируются. Пациентке выполнено ультразвуковое исследование ЩЖ и проведена тонкоигольная аспирационная биопсия узла правой доли. По результатам цитологического исследования поставлен диагноз папиллярного рака ЩЖ, 6-я категория по системе Bethesda (2017).

Пациентке была выполнена операция в объеме тиреоидэктомии, селективной шейной лимфодиссекции (уровень VI).

При макроскопическом исследовании операционного материала в правой доле ЩЖ был обнаружен субкапсулярный узел неправильной формы, с нечеткими границами, белого цвета, размерами 15 × 9 × 18 мм. На остальном протяжении ткань ЩЖ темно-коричневая, однородная.

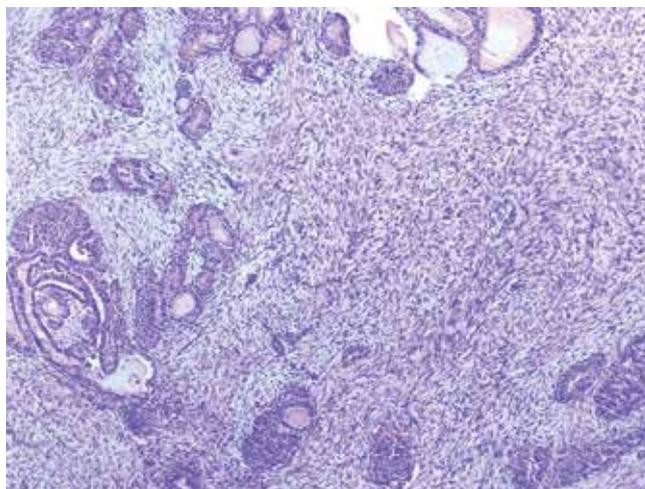
По данным микроскопического исследования операционного материала опухолевый узел имеет дольчатое строение и окружен фиброзной капсулой с участками инвазии опухоли в нее. Опухоль была представлена двумя компонентами — эпителиальным и мезенхимальным. Эпителиальный компонент опухоли формировал сосочковые, фолликулярные и трабекулярные структуры, в которых присутствовали все ядерные признаки, ха-

рактерные для папиллярного рака ЩЖ: увеличение и напластование ядер, внутриядерные борозды и включения, просветление хроматина (рис. 1). Структуры папиллярного рака были окружены мезенхимальным компонентом (рис. 2, 3). Последний был представлен вытянутыми, веретеновидными клетками, формирующими пересекающиеся пучки, с наличием небольших ядрышек и единичных типичных фигур митоза (рис. 4). Соотношение эпителиального и мезенхимального компонентов составило 70 : 30.



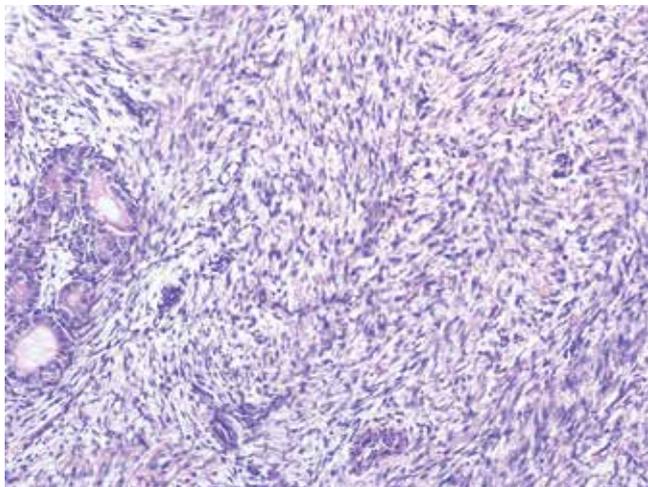
**Рис. 1.** Участки папиллярного рака, имеющего классическое сосочковое строение, ×10, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Areas of papillary cancer having a classic papillary structure, ×10, hematoxylin and eosin staining



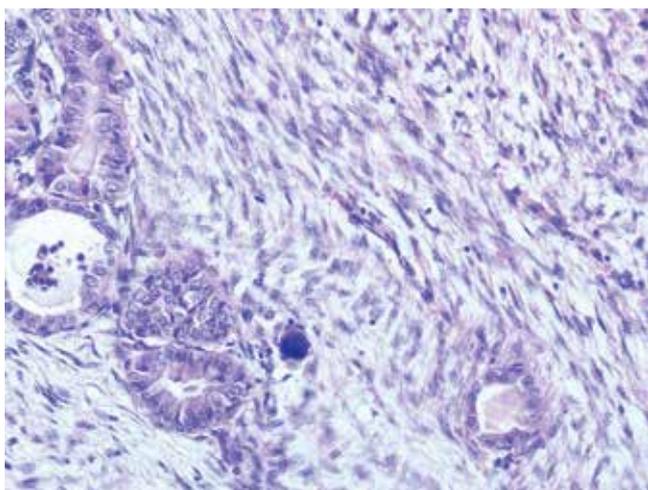
**Рис. 2.** Веретенноклеточная строма папиллярного рака, ×5, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Spindle cell stroma of papillary cancer, ×5, hematoxylin and eosin staining



**Рис. 3.** Пересекающиеся пучки веретеновидных клеток стромы,  $\times 10$ , окраска гематоксилином и эозином

**Fig. 3.** Crisscrossing bundles of spindle-shaped stroma cells,  $\times 10$ , hematoxylin and eosin staining

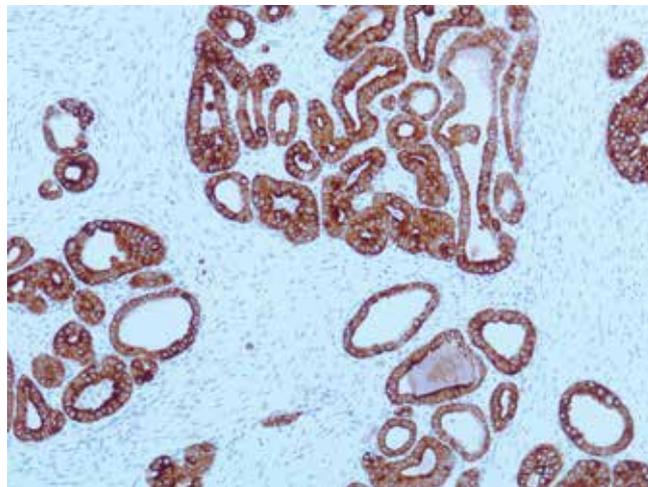


**Рис. 4.** Слабо выраженный полиморфизм веретеновидных клеток стромы,  $\times 20$ , окраска гематоксилином и эозином

**Fig. 4.** Mild-expressed polymorphism of spindle-shaped stroma cells,  $\times 20$ , hematoxylin and eosin staining

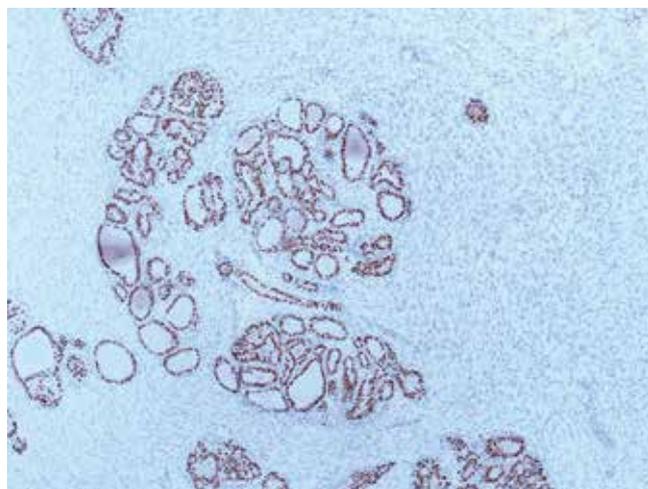
При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании эпителиальный компонент опухоли диффузно и ярко экспрессировал панцитокератин (AE1/AE3) (рис. 5), TTF-1 (рис. 6), тиреоглобулин. Мезенхимальный компонент не экспрессировал панцитокератин (см. рис. 5), TTF-1 (см. рис. 6), тиреоглобулин. В эпителиальном компоненте опухоли определялась диффузная выраженная мембранная экспрессия  $\beta$ -катенина, в то время как в мезенхимальном ее компоненте – диффузная выраженная ядерная экспрессия  $\beta$ -катенина (рис. 7). Экспрессии кальцитонина не было выявлено ни в эпителиальном, ни в мезенхимальном компонентах опухоли.

С учетом проведенного ИГХ-исследования был поставлен диагноз папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой.



**Рис. 5.** Интенсивная диффузная иммуноэкспрессия панцитокератина (AE1/AE3) клетками папиллярного рака, отсутствие экспрессии панцитокератина (AE1/AE3) клетками стромального компонента опухоли,  $\times 10$

**Fig. 5.** Intensive diffuse immunorepression of pancytokeratin (AE1/AE3) by papillary cancer cells, lack of expression of pancytokeratin (AE1/AE3) by tumor stromal component cells,  $\times 10$



**Рис. 6.** Интенсивная диффузная ядерная иммуноэкспрессия TTF-1 клетками папиллярного рака, отсутствие экспрессии TTF-1 клетками стромального компонента опухоли,  $\times 5$

**Fig. 6.** Intensive diffuse nuclear immunorepression of TTF-1 by papillary cancer cells, lack of TTF-1 expression by cell of tumor stromal component,  $\times 5$

## ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описано около 50 случаев папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой. Средний возраст пациентов составил 47 лет, среди них преобладали женщины (2,2 : 1) [7].

Патогенез развития папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой остается неизвестным. По предположению J.K. Chan и соавт., подобные изменения имеют ятрогенную природу, а к разрастанию стромального компонента опухоли приводит чрезмерная реакция на повреждение. В то же время авторы ставят эту теорию под сомнение по следующим

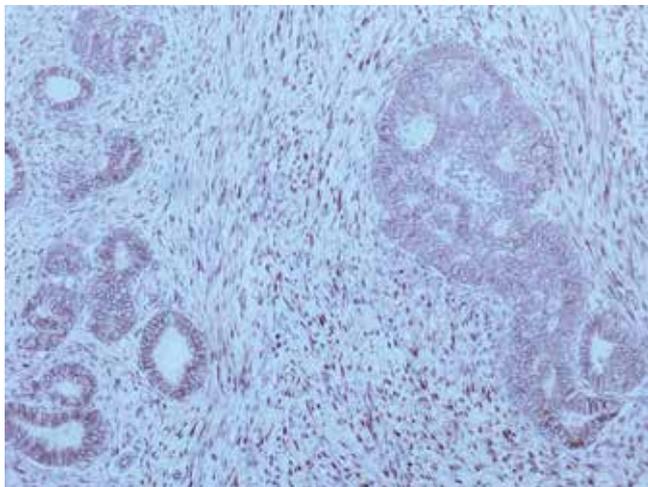


Рис. 7. Интенсивная ядерная иммуноэкспрессия  $\beta$ -катенина клетками стромального компонента опухоли, интенсивная диффузная мембранно-цитоплазматическая иммуноэкспрессия  $\beta$ -катенина клетками папиллярного рака,  $\times 10$

Fig. 7. Intensive nuclear immunoreexpression of  $\beta$ -catenin by tumor stromal component cells, intensive diffuse membrane-cytoplasmic immunoreexpression of  $\beta$ -catenin by papillary cancer cells,  $\times 10$

причинам: обнаружение данного подтипа папиллярного рака ЩЖ у пациентов, не подвергавшихся тонкоигольной аспирационной биопсии; отсутствие временной зависимости между проведенной биопсией, сроком оперативного вмешательства и морфологическими изменениями; обширность стромального компонента опухоли, которая не позволяет отнести его к ответу на процедуру биопсии [8].

Молекулярно-генетические исследования показали, что эпителиальный и мезенхимальный компоненты опухоли содержат различные соматические мутации. Мутация *BRAF* (V600E) обнаруживалась в эпителиальном компоненте опухоли и не обнаруживалась в ее стромальном компоненте. Активирующая мутация *CTNNB1* обнаруживалась в мезенхимальном компоненте опухоли [9, 10].

Кроме молекулярных особенностей, папиллярный рак ЩЖ с фиброматозоподобной стромой обладает особыми морфологическими чертами, отличающими его от других подтипов папиллярного рака, а именно сочетанием двух компонентов — эпителиального и стромального. Эпителиальный компонент представлен классическим папиллярным раком и может формировать сосочковые и фолликулярные структуры, тяжи и трабекулы. Для эпителиальных клеток характерны ядерные признаки папиллярного рака. Стромальный компонент может быть разной степени клеточности, содержать участки миксоидных изменений и быть гистологически сходным с десмоидным фиброматозом, нодулярным фасциитом и другими миофибробластическими опухолями. Необходимо отметить, что ядерных признаков папиллярного рака в стромальном компоненте быть не должно. Фиброматозоподоб-

ный компонент может быть доминирующим и занимать до 80 % площади опухолевого узла. На данный момент отсутствует пороговое значение для стромального компонента, необходимое для постановки диагноза. В случаях практически полного отсутствия эпителиального компонента морфологический диагноз может быть затруднен на этапе как цитологического, так и патологоанатомического исследования [11, 12].

Ядерная экспрессия  $\beta$ -катенина при ИГХ-исследовании обнаруживается в большинстве случаев, что делает этот маркер важным в диагностике папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой [11]. Ядерная экспрессия SOX11 может быть альтернативным диагностическим методом в случаях сомнительной экспрессии  $\beta$ -катенина [13].

Дифференциальный ряд включает другие опухоли: анапластический рак ЩЖ, веретенноклеточный папиллярный рак ЩЖ, а также опухоли ЩЖ, обладающие бифазным строением, в которых один из компонентов может иметь веретенноклеточную морфологию. Кроме того, изменения, обусловленные проведенной тонкоигольной аспирационной биопсией, в свою очередь, могут вызывать изменения, затрудняющие интерпретацию.

Анапластический рак ЩЖ является крайне агрессивной эпителиальной злокачественной опухолью. Для него характерны выраженная атипия и полиморфизм опухолевых клеток, многочисленные митозы, обширные некрозы, часто наблюдается сосудистая инвазия. При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках выявляется экспрессия цитокератинов широкого спектра (AE1/AE3) в 80 % случаев, в то время как экспрессия маркеров тиреоидного эпителия (TTF1, тиреоглобулин) обнаруживается только в единичных случаях [14, 15].

Веретенноклеточный папиллярный рак ЩЖ относится к редким подтипам папиллярного рака ЩЖ и составляет менее 1 % всех подтипов папиллярного рака. Веретеновидные клетки в папиллярном раке ЩЖ обнаруживаются крайне редко. Для постановки диагноза веретенноклеточного папиллярного рака ЩЖ необходимо более 50 % веретенообразных клеток с ядерными признаками папиллярного рака ЩЖ. Ядерные признаки папиллярного рака в веретенноклеточном компоненте могут быть менее выраженными, чем в классическом папиллярном раке. Некрозы и высокая митотическая активность не должны присутствовать. ИГХ-исследование помогает в постановке диагноза: опухолевые клетки экспрессируют маркеры тиреоидного эпителия (тиреоглобулин, TTF1, PAX8) и цитокератины [16].

Веретенноклеточная эпителиальная опухоль с тимикоподобной дифференцировкой (Spindle Epithelial Tumor with Thymus Like Elements, SETTLE) является первичной злокачественной опухолью ЩЖ, встречающейся в основном у молодых пациентов и детей [17].

Полагают, что данная опухоль развивается из жаберных щелей или интрапиреодных остатков жаберных щелей. SETTLE — дольчатого вида опухоль, которая обычно ограничена капсулой с фиброзными перегородками. Данная опухоль состоит из тонких веретенообразных клеток и эпителиальных (эпителиоидных) клеток, которые могут формировать тубулопапиллярные структуры с муцинозными кистами, трабекулы или поля вида плоского эпителия. Наиболее часто опухоль имеет бифазное строение, однако описаны и монофазные варианты, представленные только веретенообразными клетками. При ИГХ-исследовании в веретенклеточном компоненте определяется экспрессия низко- и высокомолекулярных цитокератинов, p63, виментина и CD99. Тиреоглобулин, кальцитонин и TTF1 обычно негативны в обоих компонентах. Для дифференциальной диагностики SETTLE с синовиальной саркомой возможно проведение цитогенетического исследования для исключения перестройки t(X,18), характерной для синовиальной саркомы [18].

Изменения, обусловленные пункцией ЩЖ, достаточно разнообразны и включают кровоизлияния, разрастания грануляционной ткани, фиброз и инфильтрацию гемосидерофагами, что может затруднять интерпретацию изменений при исследовании операционного материала ЩЖ [19].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкие подтипы папиллярного рака ЩЖ могут вызывать трудности в диагностике даже у тех патологоанатомов, которые специализируются на данной патологии. Несмотря на то что уникальная морфология папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой не оказывает существенного влияния на его прогноз и течение, которые остаются схожими с классическим подтипом папиллярного рака [6], важно правильно и точно установить диагноз. Это необходимо как для проведения дифференциальной диагностики с другими более агрессивными подтипами, так и для накопления данных о раке ЩЖ и открытия возможных вариантов персонализированной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kitahara C.M., Sosa J.A. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(11): 617–8. DOI: 10.1038/s41574-020-00414-9
2. Jung C.K., Bychkov A., Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization classification of thyroid tumors: a standardized diagnostic approach. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37(5):703–18. DOI: 10.3803/EnM.2022.1553
3. Coca-Pelaz A., Shah J.P., Hernandez-Prera J.C. et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: a narrative review. *Adv Ther* 2020;37(7):3112–28. DOI: 10.1007/s12325-020-01391-1
4. Shafique K., Baloch Z. Risk stratification of papillary thyroid carcinoma and its variants; from clinicopathologic features to molecular profiling. *Diagn Histopathol* 2019;25(5):143–53. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2019.02.001
5. Lam A.K., Lo C.Y., Lam K.S. Papillary carcinoma of thyroid: a 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol* 2005;16(4):323–30. DOI: 10.1385/ep:16:4:323
6. Wu Z., Chu X., Fan S. et al. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2013;5(1):215–7. DOI: 10.3892/ol.2012.993
7. Roukain A., La Rosa S., Bongiovanni M. et al. Papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis: review of published cases. *Cancers (Basel)* 2021;13(17):4482. DOI: 10.3390/cancers13174482
8. Chan J.K., Carcangiu M.L., Rosai J. Papillary carcinoma of thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. Report of three cases *Am J Clin Pathol* 1991;95(3):309–14. DOI: 10.1093/ajcp/95.3.309
9. Rebecchini C., Nobile A., Piana S. et al. Papillary thyroid carcinoma with nodular fasciitis-like stroma and  $\beta$ -catenin mutations should be renamed papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis. *Mod Pathol* 2017;30(2):236–45. DOI: 10.1038/modpathol.2016.173
10. Takada N., Mussazhanova Z., Hirokawa M. et al. Immunohistochemical and molecular analyses focusing on mesenchymal cells in papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis. *Pathobiology* 2018;85(5–6):300–3. DOI: 10.1159/000492117
11. Suster D., Michal M., Nishino M. et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent myofibroblastic stromal component: clinicopathologic, immunohistochemical and next-generation sequencing study of seven cases. *Mod Pathol* 2020;33(9):1702–11. DOI: 10.1038/s41379-020-0539-7
12. Hu J., Wang F., Xue W., Jiang Y. Papillary thyroid carcinoma with nodular fasciitis-like stroma — an unusual variant with distinctive histopathology: a case report. *World J Clin Cases* 2023;11(24):5797–803
13. Wong S.B.J., Nga M.E., Michal M. et al. SOX<sub>11</sub> expression in a case of papillary thyroid carcinoma with fibromatosis/fasciitis-like stroma containing BRAF c.1799\_1801delTGA and CTNNB1 c.133T>C mutations. *Virchows Arch* 2019;475(4):519–25. DOI: 10.1007/s00428-019-02619-4
14. Deeken-Draisey A., Yang G.Y., Gao J., Alexiev B.A. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol* 2018;82:140–8. DOI: 10.1016/j.humphath.2018.07.027
15. Xu B., Fuchs T., Dogan S. et al. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases. *Thyroid* 2020;30(10):1505–17. DOI: 10.1089/thy.2020.0086
16. Ma X., Xia C., Liu H., Zhu W. Primary thyroid spindle cell tumors: spindle cell variant of papillary thyroid carcinoma? *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(10):13528–31
17. Recondo G.Jr., Busaidy N., Erasmus J. et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report and comprehensive review of the literature and treatment options. *Head Neck* 2015;37(5):746–54. DOI: 10.1002/hed.23634
18. Cameselle-Teijeiro J.M., Eloy C., Sobrinho-Simões M. Pitfalls in challenging thyroid tumors: emphasis on differential diagnosis and ancillary biomarkers. *Endocr Pathol* 2020;31(3):197–217. DOI: 10.1007/s12022-020-09638-x
19. Polyzos S.A., Patsiaoura K., Zachou K. Histological alterations following thyroid fine needle biopsy: a systematic review. *Diagn Cytopathol* 2009;37(6):455–65. DOI: 10.1002/dc.21055

**Вклад авторов**

Матвеева Д. А.: обзор публикаций по теме статьи, анализ научной работы, написание текста рукописи;  
Дербугов Д. Н., Абросимов А. Ю.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;  
Гриневич В. Н.: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Contribution of the authors**

Matveeva D. A.: reviewing of publications of the article's theme, analysis of scientific work, writing the article;  
Derbugov D. N., Abrosimov A. Yu.: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;  
Grinevich V. N.: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Матвеева Д. А. / Matveeva D. A.: <https://orcid.org/0009-0003-1235-7445>  
Дербугов Д. Н. / Derbugov D. N.: <https://orcid.org/0000-0002-4275-4842>  
Абросимов А. Ю. / Abrosimov A. Yu.: <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>  
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 conflicts 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.

# Материалы

## VIII ежегодного конгресса Российского общества онкопатологов

19–20 апреля 2024

### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ КЛЕТОК В ПОГРАНИЧНЫХ СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С МУТАЦИЕЙ *BRAF*

**Бадлаева А. С., Трегубова А. В., Рогожина А. С.,  
Асатурова А. В.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России;  
Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4  
e-mail: alinamagnaeva03@gmail.com

**Введение.** Известно, что пограничные серозные опухоли яичников, имеющие мутацию *BRAF*<sup>V600E</sup>, связаны с более низким риском прогрессии в серозную карциному низкой степени злокачественности и часто содержат опухолевые клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой. Последние в литературе получили название эозинофильных клеток, которые характеризуются сенесцентным фенотипом вследствие развития онкогениндуцированной сенесценции.

**Цель исследования.** Поскольку эозинофильные клетки могут быть маркером генетического драйвера, целью настоящей работы явилась оценка чувствительности и специфичности этого гистологического признака и изучение его воспроизводимости между патологоанатомами.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 42 случая пограничной серозной опухоли яичников, каждый из которых был проанализирован 3 патологоанатомами на предмет наличия эозинофильных клеток (хорошо заметные на малом увеличении округлые клетки с эозинофильной цитоплазмой, занимающей не менее 50 % площади всей клетки). С целью определения мутации *BRAF*<sup>V600E</sup> во всех случаях было проведено генетическое профилирование с помощью прямого секвенирования по Сэнгеру. Сравнение между двумя группами (с мутацией *BRAF* и wild-type) проводили с использованием критерия Манна–Уитни

и  $\chi^2$  Пирсона. С целью оценки внутренней согласованности результатов теста использовалась каппа Флейсса ( $\kappa$ ). Для оценки диагностической значимости эозинофильных клеток оценивали чувствительность и специфичность. Статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Согласно результатам генетического исследования мутация *BRAF*<sup>V600E</sup> была обнаружена в 19 из 42 опухолей. При анализе внутренней согласованности между 3 патологоанатомами рассчитанные значения каппы Флейсса позволили определить надежность теста как достаточную ( $\kappa = 0,7$ ). Чувствительность и специфичность прогнозирования мутации *BRAF*<sup>V600E</sup> для эозинофильных клеток составила 78,9 и 91,3 % соответственно. Пациенты с мутацией *BRAF*<sup>V600E</sup> были значительно моложе, чем пациенты без мутации. Так, средний возраст больных в группе с мутацией *BRAF*<sup>V600E</sup> составил 33,6 года, в то время как в группе опухолей без мутации средний возраст пациенток был 43,9 года ( $p = 0,005$ ). Кроме того, неинвазивные импланты в брюшине и сальнике реже обнаруживались в опухолях с мутацией *BRAF*<sup>V600E</sup> по сравнению с опухолями, в которых мутации не выявлено: 11,76 % (2/17) против 33,3 % (6/18) соответственно, однако эти различия не были статистически значимыми ( $p = 0,228$ ). Семь случаев были исключены из-за неполного объема оперативного вмешательства.

**Заключение.** На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что эозинофильные клетки в серозных пограничных опухолях яичников могут в достаточной мере отражать мутацию *BRAF*<sup>V600E</sup>, тем самым коррелировать с прогнозом заболевания (низкий риск прогрессии в серозную карциному низкой степени злокачественности).

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЛЕЙОМИОМЫ, СВЯЗАННОЙ С ДЕФИЦИТОМ ФУМАРАЗЫ

**Бадлаева А. С., Трегубова А. В., Рогожина А. С.,  
Асатурова А. В.**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, Москва, ул. Академика Опарина, 4  
e-mail: alinatagnaeva03@gmail.com*

**Введение.** Известно, что лейомиома, связанная с дефицитом фумаразы, может быть ассоциирована как с соматическими, так и с герминальными мутациями в одноименном гене. Последние связаны с синдромом Рида и повышают риск развития агрессивного подтипа карциномы почки. Диагностика фумаратдефицитных лейомиом может вызывать определенные трудности у патолога ввиду идентичной микроскопической картины с атипичской лейомиомой. В таких случаях для дифференциальной диагностики может быть применено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителом к фумаразе.

**Цель исследования** — определение частоты встречаемости фумаратдефицитных лейомиом, диагностируемых ранее как атипичские лейомиомы, при помощи ИГХ-исследования со специфическим маркером фумаразой и определение наиболее характерных для них микроскопических признаков.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 24 случая опухолей, диагностированных ранее как атипичская лейомиома. Каждый случай был проанализирован 3 патологоанатомами на предмет наличия специфических микроскопических признаков, характерных для дефицита фумаразы: гиперцеллюлярность, ядра с наличием ядрышек, перинуклеарное гало, гиалиновые глобулы, выраженный отек и «коралловидные» сосуды. Для всех образцов было проведено ИГХ-исследование с антителом к фумаразе (клон EPR21104, Abcam). Сравнение между двумя группами проводили с использованием критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера.

**Результаты.** Согласно результатам ИГХ-исследования дефицит фумаразы был обнаружен в 10 (42 %) из 24 опухолей, диагностируемых ранее как атипичская лейомиома. Пациенты с фумаратдефицитной лейомиомой были значительно моложе, чем пациенты с атипичской лейомиомой. Так, средний возраст больных в 1-й группе составил 31 год, в то время как в группе опухолей без дефицита фумаразы средний возраст пациенток был 40 лет ( $p = 0,046$ ). В группе опухолей, связанных с дефицитом фумаразы, чаще обнаруживались такие гистологические признаки, как выраженная ядерная атипия, различимые ядрышки, перинуклеарное гало ( $p > 0,05$ ). Выраженный отек стромы встречался в 2 опухолях, а разветвленные «коралловид-

ные» сосуды были обнаружены только в 1 случае атипичской лейомиомы. Кроме того, гиалиновые глобулы чаще обнаруживались в опухолях с дефицитом фумаразы по сравнению с опухолями, в которых дефицита фермента не выявлено: 60 % (6/10) против 7,14 % (1/14) соответственно ( $p = 0,008$ ). Статистически значимых различий по размеру, количеству узлов и развитию рецидива в 2 группах не обнаружено.

**Заключение.** На основании вышесказанного можно сделать вывод о том, что сходная гистологическая картина двух подтипов лейомиом определяет необходимость проведения ИГХ-исследования с целью их дифференциальной диагностики. Кроме того, выявление лейомиом, связанных с дефицитом фумаразы, позволяет выделить группы пациенток для проведения генетического тестирования и определить группы риска по развитию почечно-клеточного рака.

## СОВРЕМЕННАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЛИОМ

**Жетписбаев Б. Б., Рыскельдиев Н. А., Муратов Р. М.**

*АО «Национальный центр нейрохирургии»;  
Республика Казахстан, Астана, пр-кт Туран, 34/1  
e-mail: zhetpisbaev@list.ru*

**Введение.** Глиомы — это опухоли головного и спинного мозга, имеющие нейроэктодермальное происхождение, возникающие из клеток астроглии, которые различаются по степени злокачественности, гистобиологическим признакам, возрасту манифестации, характеру роста и опухолевому прогрессу. Патогистологический диагноз носит характер интегрированного, включает гистологический тип опухоли с иммуногистохимической (ИГХ) и молекулярно-генетической характеристикой образования. Формулировка патогистологического заключения (диагноза) проводится на основе клинко-патоморфологического сопоставительного анализа, с определением степени злокачественности G1–4 (согласно классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021, 5-е изд.), при необходимости с указанием «NOS — без дополнительно уточнения» или «NEC — не классифицируемая».

**Цель исследования** — провести анализ результатов патогистологического заключения за 2021–2023 гг.

**Материалы и методы.** Основной метод исследования — описательная статистика, определяющая необходимый объем выборки.

**Результаты.** Было изучено 284 патогистологического заключения с проведением ИГХ- и молекулярно-генетического исследований. За период с 2021 по 2023 г. было исследовано 284 случая глиом, с преобладанием в структуре их диффузных глиом взрослого типа (194 случая). Частота встречаемости глиом по возрастному-половому составу показала, что преобладали возрастные группы 30–39 и 50–59 лет. Женщины заболели чаще мужчин (152 женского и 132 мужского пола).

Анализ результатов исследований позволил определить следующую структуру диффузных глиом взрослого типа (194 случая): глиобластомы — 115 (59,3 %), астроцитома *IDH*-мутантная — 42 (21,6 %), олигодендроглиома, *IDH*-мутантная, с коделецией 1p/19q — 30 (15,5 %), диффузная глиома средней линии с мутацией K27M в гене *H3 (H3F3A)* — 7 (3,6 %).

Среди глиом педиатрического типа преобладала пилоцитарная астроцитома, которая устанавливалась на основании морфологического строения опухоли с молекулярно-генетическим выявлением слияния генов *KIAA1549-BRAF*.

**Заключение.** Врачам-патологоанатомам и нейроонкологам следует помнить, что во всех случаях глиом протокол патоморфологического заключения основывается не только на гистологическом исследовании опухоли, но и на ИГХ- и молекулярно-генетическом исследовании. Без проведения данных исследований диагноз будет неверным со всеми вытекающими серьезными последствиями для здоровья пациента.

## ОЦЕНКА АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ТКАНИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ КАРЦИНОМ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОДИАГНОСТИКА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

**Зяблицкая Е. Ю., Сеферов Б. Д., Голубинская Е. П.**

*Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России; Россия, 295051 Симферополь, б-р Ленина, 5/7  
e-mail: evgu79@mail.ru*

**Цель исследования** — изучить в материале колоректального рака (КРР) ИГХ-методом уровень экспрессии маркеров сосудистого роста для оценки возможного использования соответствующих таргетных препаратов в комплексном лечении карцином данной локализации.

**Материалы и методы.** Выборка состоит из пациентов с КРР в возрасте 40–75 лет с метастатическими (преимущественно на стадии рТ3) и неметастатическими (преимущественно рТ2) формами рака, представленными в равной мере ( $n = 263$ ), с преобладанием инвазивных вариантов роста, низкой степени злокачественности (G1–G2) и с разной степенью опухолеассоциированной лимфоидной инфильтрации. ИГХ-методом изучены маркеры HIF1a, VEGF-A, ANG1, ANG2, TIE2 на автомате Bond-maX (Leica Biosystems, Германия) с последующей визуальной оценкой, подсчетом и математическим анализом с помощью программы Statistica 12.0, использовали критерий Колмогорова–Смирнова, параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (Ман-

на–Уитни) методы сравнения в зависимости от свойств распределения.

**Результаты.** Установлено, что уровень экспрессии ангиогенных факторов и маркеров, связанных с ними (HIF1a и VEGF-A), зависит от группы пациентов (наличие или отсутствие метастазов КРР) и уровня опухолевой инфильтрации и математически значимо различается (при  $p < 0,001$ ) в «холодных», «промежуточных» и «горячих» опухолевых очагах. Количество клеток, положительно реагирующих на антитела HIF1a и VEGF-A, нарастает пропорционально уровню инфильтрации опухоли лимфоцитами. Так, в случаях с минимальными показателями численности интратуморозного инфильтрата процент положительных клеток по HIF1a и VEGF-A составляет 7,6–12,2 % и 6,8–11,5 % соответственно, с большими показателями в группе пациентов с неметастатическими формами КРР. В промежуточных опухолях, для которых свойственно среднее число лимфоидных клеток в строме опухолевого очага и его пограничных зонах, процент положительных клеток по HIF1a и VEGF-A составляет 37,1–41,2 % и 31,3–31,8 % соответственно, практически с идентичными показателями в группах пациентов с метастазами КРР и без них. «Горячие» очаги КРР с максимально выраженной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами демонстрируют и максимальные уровни экспрессии HIF1a и VEGF-A: 46,5–55,3 % и 57,2–61,4 %, при этом у пациентов с метастазами КРР цифры выше. Выраженность экспрессии TIE2 также сопоставима с показателями клеточных популяций микроокружения опухоли. У всех пациентов определяется высокая интенсивность второго механизма ангиогенеза, поэтому, вероятно, у данной группы обосновано применение таргетной терапии блокаторами ангиогенеза. При сравнении экспрессии ангиопоэтинов и VEGF выявили 7 % пациентов в группе без метастазов с высокими показателями экспрессии ANG2 и отсутствием экспрессии VEGF. Все такие опухоли малоинвазивны, в связи с чем можно сделать заключение о более благоприятном прогнозе данного иммунотипа.

**Заключение.** На основании проведенного исследования можно предложить комбинированный план терапии опухолей с «горячим» и «промежуточным» фенотипом с назначением бевацизумаба или афлиберцепта с препаратом, изолированно блокирующим ANG2, требананибом либо комбинированным ингибитором ANG2 и VEGF вануцизумабом.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России государственного задания FZEG-2023–0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.2022, тема № 123030700011-4 от 07.03.2023.*

## СВЯЗЬ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

**Зяблицкая Е. Ю., Хабаров О. Р., Зима Д. В.**

*Ордена Трудового Красного Знамени  
Медицинский институт им. С.И. Георгиевского  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России;  
Россия, 295051 Симферополь, б-р Ленина, 5/7  
e-mail: evgu79@mail.ru*

**Цель исследования** — выявить возможные механизмы активации пролиферации в ткани щитовидной железы под действием вируса SARS-CoV-2 для обоснования изменения заболеваемости папиллярным раком в период пандемии COVID-19.

**Материалы и методы.** Работа является клинико-экспериментальной. В рутинной работе патоморфологической лаборатории, обслуживающей специализированное отделение эндокринной хирургии г. Симферополя, на этапах пред- и послеоперационной диагностики узловых образований щитовидной железы проведено ретроспективное исследование всех выданных цитологических и патогистологических заключений. Выполнено сравнение за 4 года — с 2019 по 2023 г., включая 3 периода: до развития пандемии, во время ее разгара и после стихания. Оценены изменения доли случаев выявления цитологического материала с категорией II и III–VI по Bethesda (доброкачественные образования и группа с вероятными или достоверными признаками злокачественной неоплазии) и процентное соотношение случаев папиллярного рака и других более редких форм злокачественных новообразований щитовидной железы, а также доброкачественных образований, случаев токсического зоба и тиреоидитов в операционном материале. На лабораторных животных, чувствительных к SARS-CoV-2 (сирийские хомяки и мыши серии B6. Cg-Tg (K18-ACE2) 2 PrImn Ifnar1- (Stock No. 035041, The Jackson Laboratory, США)), выполнен эксперимент с заражением вирусом SARS-CoV-2 и иммуноморфологическим исследованием щитовидной железы в динамике естественной реконвалесценции животных. Исследованы маркеры: тирозинкиназный рецептор III типа cKit (антитело Leica, клон CD117 в разведении 1:50); проонкогенный белок p53 (антитело Leica, клон DO7 в разведении 1:200); маркер клеточного цикла Cytokerlin D1 (антитело Elabscience, клон YN00565g, в разведении 1:100); металлопротеиназа-3 MMP<sup>3</sup> (антитело Abscam, клон ab234210, в разведении 1:50); проапоптотический белок CD95 (поликлональный, BD, в разведении 1:100); эндотелиальный фактор роста VEGF (Thermo Scientific, клон RB-9031-P1, в разведении 1:100).

**Результаты.** Нами установлено увеличение доли цитологических заключений категории III–VI по Bethesda в 2 раза (с 8 % до пандемии до 16 % в период

ее разгара с последующим небольшим снижением). Все случаи подозрения на неоплазию или ее достоверные признаки подтверждены после операции гистологически. При этом в общей структуре патологии на послеоперационном этапе выявлено увеличение числа случаев папиллярного рака на 10,3 % среди всех прооперированных пациентов в период пандемии по сравнению с 2019 г. Интересно, что в 2023 г. число пациентов с папиллярной карциномой снизилось, но незначительно. Однако выявленные случаи зачастую представлены микрокарциномами, менее склонны к экстратиреоидному росту (при оценке инвазии в капсулу или ее прорастания), но чаще дают лимфогенные метастазы. На лабораторных животных после инфицирования SARS-CoV-2, вызвавшего респираторное заболевание, на этапе выздоровления (5–10-е сутки и более поздний период от момента заражения грызунов) выявлена динамика изменений маркеров клеточного цикла и онкогенеза. В эксперименте на 5–10-е сутки болезни выявлены обратимые изменения, связанные с активацией клеточного цикла: усиление как активности митоза, так и апоптоза, активация ангиогенеза и перестройки внеклеточного матрикса.

**Заключение.** Сопоставляя клинико-экспериментальные данные, считаем перспективным дальнейшие фундаментальные и отдаленные клинические исследования влияния SARS-CoV-2, а также активной противовирусной и противовоспалительной терапии данной инфекции на канцерогенез щитовидной железы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России государственного задания FZEG-2023–0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.2022, тема № 123030700011-4 от 07.03.2023.*

## ПРОФИЛИРОВАНИЕ ЭКЗОСОМАЛЬНЫХ МИКРОРНК ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЕ

**Иванова Е. А.<sup>1</sup>, Гилязова И. Р.<sup>1,2</sup>, Асадуллина Д. Д.<sup>1,2</sup>,  
Абдеева Г. Р.<sup>2</sup>, Измайлов А. А.<sup>3</sup>, Павлов В. Н.<sup>2</sup>,  
Хуснутдинова Э. К.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Институт биохимии и генетики — обособленное  
структурное подразделение ФГБНУ Уфимский федеральный  
исследовательский центр Российской академии наук;

Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 71;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский  
университет» Минздрава России;

Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

<sup>3</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер  
Минздрава Республики Башкортостан;

Россия, 450054 Уфа, пр-кт Октября, 73/1

e-mail: lissa987@yandex.ru

**Введение.** Рак почки — гетерогенная группа злокачественных опухолей, подавляющее большинство которых представляют собой почечно-клеточные карциномы различных морфологических типов. МикроРНК — это молекулы, осуществляющие посттранскрипционную регуляцию активности генов. МикроРНК, входящие в состав экзосом, могут поглощаться соседними и отдаленными клетками и, как следствие, оказывать модулирующее действие на клетки-реципиенты. Диагностика злокачественных опухолей путем обнаружения циркулирующих экзосомальных микроРНК может стать достаточно надежным методом. Однако по-прежнему не обнаружено специфичных экзосомальных микроРНК для идентификации светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (скПКК).

**Цель исследования** — установление дифференциально экспрессирующихся экзосомальных микроРНК при скПКК.

**Материалы и методы.** Проведен анализ экспрессии 188 экзосомальных микроРНК, выделенных из плазмы крови 20 пациентов со скПКК и 20 здоровых индивидов из контрольной группы. Экзосомы выделяли из плазмы крови, полученной двукратным центрифугированием при 4 °С (10 мин при 1900 g и 15 мин при 3000 g). Экзосомальную микроРНК выделяли из 1 мл фильтрованной плазмы крови с помощью набора exoRNeasy Midi Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколом производителя. Анализ экспрессии проводили с использованием панелей TaqMan™ Advanced miRNA Human Serum/Plasma 96-well Plates (ThermoFisher Scientific, Массачусетс, США) и анализатора в реальном времени LightCycler® 96 (Roche, Базель, Швейцария). Этапы анализа экспрессии включали синтез кДНК с использованием набора TaqMan® Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit (ThermoFisher Scientific, Массачусетс, США) с предварительной поли (А) хвостовой реакцией, лигированием адаптора и реакцией преамплификации. Оценка статистических

различий проводилась с использованием программ Microsoft Excel и GraphPad Prism 6.7 (v.6.7, GraphPad Software (Dotmatics), Сан-Диего, Калифорния, США)). Для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК использован метод относительных определений количественных значений  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . Оценка различий уровней экспрессии проводилась с использованием метода ANOVA (тест Крускала–Уоллеса с последующим тестом Данна на множественное сравнение). Различия в группах со значением  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

**Результаты.** В результате профилирования экспрессии экзосомальных микроРНК плазмы крови было показано статистически значимое повышение уровней экспрессии микроРНК-106a-5p, -122-5p, -144-5p и -17-5p у пациентов со скПКК по сравнению со здоровым контролем. Напротив, экзосомальные микроРНК let-7d-5p, -146a, -191-5p, -20a-5p, -20b-5p, -23b-3p, 485-3p, -652-3p и -92a-3p демонстрировали снижение уровней экспрессии у пациентов со скПКК по сравнению с индивидами без онкопатологии.

**Заключение.** На следующем этапе исследования полученные результаты будут валидированы на независимой выборке пациентов со скПКК и контрольной группе здоровых индивидов, а также проведена оценка взаимосвязи уровней экспрессии экзосомальных микроРНК плазмы крови с клинико-патологическими характеристиками опухоли.

*Исследование выполнено за счет гранта  
Российского научного фонда № 22-75-00087,  
<https://rscf.ru/project/22-75-00087/>.*

## ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ И ТЕЛА МАТКИ У ЖЕНЩИН БРЯНСКОЙ ОБЛАСТИ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

**Крюкова А. Е.<sup>1</sup>, Корсаков А. В.<sup>2</sup>, Трошин В. П.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Брянский государственный технический  
университет»; Россия, Брянск, б-р 50 лет Октября, 7;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава  
России»; Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

e-mail: kryukovaanna@bk.ru

**Введение.** По данным Российского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, в РФ в 2020 г. рак тела матки (РТМ) занимает 2-е (7,0 % больных), а шейки матки (РШМ) — 7-е (4,7 % больных) место по распространенности в структуре всех злокачественных новообразований (Каприн и др., 2021). Следует отметить, что в 2020 г. среди пациенток с впервые выявленным РШМ у 33,6 % РШМ был выявлен на III–IV стадии, что ухудшает прогноз эффективного лечения и качества жизни.

Ряд исследований выявляет статистически достоверную связь риска возникновения злокачественных новообразований женской репродуктивной системы с увеличением уровня радиоактивного (Яблоков и др., 2016; Leung et al., 2019; Utada et al., 2019, 2021; Rivkind et al., 2020; Zupunski et al., 2021) и химического (Kumar et al., 2015; Hanchette et al., 2018; Yu et al., 2021; Liu T. et al., 2020; Liu Y. et al., 2021) загрязнения окружающей среды.

Радиоэкологический мониторинг на территориях Брянской области указывает на то, что плотность радиоактивного загрязнения цезием-137 спустя 37 лет после аварии на Чернобыльской АЭС превышает установленные радиологические нормы (Трапезникова и др., 2022; Яхрюшин и др., 2023), при этом среднегодовые эффективные дозы достигают сотен миллизивертов (Романович и др., 2020). Также за последние годы в Брянской области отмечается увеличение выброса газообразных поллютантов в атмосферный воздух (Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды РФ в 2021 году»).

**Цель исследования** — на основании данных официальной статистики за 2000–2019 гг. рассчитать относительный риск первичной заболеваемости раком шейки и тела матки у женщин 41–60 лет, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Брянской области.

**Материалы и методы.** Расчет относительного риска с 95 % доверительными интервалами. Источники данных: Брянский областной онкологический диспансер, Роспотребнадзор, Ростехнадзор, Брянскстат.

**Результаты.** Установлено существенное превышение отношения рисков (ОР) уровня первичной заболеваемости РТМ у женщин, проживающих на экологически неблагоприятных территориях (суммарно на территориях химического, радиоактивного и сочетанного загрязнения), в сравнении с экологически благополучными (контрольными) территориями: ОР 1,38 (1,18–1,63),  $p < 0,0001$ . При этом наиболее высокий риск формирования РТМ регистрируется по высоко-, умеренно- и низкодифференцированным формам (ОР 1,51; 1,27; 1,25). Однако по РШМ повышенное значение ОР выявлено только по умеренно-дифференцированным формам — 1,38 (0,95–2,02). Сочетанное влияние радиационно-химического загрязнения привело к существенно более высокому значению ОР заболеваемости высоко-, умеренно- и низкодифференцированными формами РШМ по сравнению с территориями, где имеется только 1 фактор загрязнения — территории химического загрязнения: 1,96 (1,48–1,58); территории радиоактивного загрязнения: 1,62 (1,05–2,51). При исследовании заболеваемости РТМ не установлено таких закономерностей, за исключением увеличения ОР низкодифференцированными формами на территориях сочетанного воздействия относительно территорий химического загрязнения — 1,34 (0,75–2,39).

**Заключение.** Полученные результаты указывают, по всей вероятности, на синергетический характер действия радиационного и химического фактора на уровень заболеваемости РШМ.

## МИЕЛОЛИПОМА НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПАТОЛОГОАНАТОМА

Полковникова А. Р., Токмаков А. М., Опаленов К. В.,  
Салаева В. С., Кузнецова Е. А., Челюканов А. А.,  
Хименко М. Н., Добряков А. В.

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева  
Департамента здравоохранения г. Москвы»;  
Россия, 105187 Москва, Фортунатовская ул., 1  
e-mail: a.w.dobryakov@mail.ru

**Введение.** Миелолипомы надпочечников — доброкачественные нефункциональные новообразования, состоящие преимущественно из зрелой жировой и смешанной миелоидной ткани (представленной всеми тремя линиями клеток гемопоэза). Они составляют от 3 до 16 % всех инцидентом надпочечников и являются 2-й по распространенности опухолью после аденом надпочечников. Опухоль обычно односторонняя (95 % случаев) и бессимптомная, случайно выявляемая при КТ/МРТ или являющаяся находкой при аутопсии. Обычно диагностируется между 5-м и 7-м десятилетиями жизни, в равной степени среди женщин и мужчин. Может быть связана с врожденной гиперплазией надпочечников (10 %), синдромом Кушинга и редко с ганглионевромой надпочечников.

Клинически они обычно небольшие и бессимптомные. На КТ выглядят как четко очерченные гиподенсивные образования с плотностью от 90 до 120 единиц Хаунсфилда или ниже в зависимости от объема жирового компонента опухоли. Миелолипомы редко встречаются за пределами надпочечников и называются вненадпочечниковыми миелолипомами, чаще всего они обнаруживаются в забрюшинном пространстве, грудной клетке или в полости таза.

**Цель исследования** — определить клиничко-патологоанатомическую характеристику миелолипомы надпочечника, частоту встречаемости в популяции.

**Материалы и методы.** В патологоанатомическом отделении ГКБ им. Ф.И. Иноземцева г. Москвы за 2023 г. было исследовано 33 случая операционного материала удаленных опухолей надпочечника с приготовлением микропрепаратов, окраска гематоксилином и эозином, дополнительно по Ван-Гизону и жира суданом III.

**Результаты.** За 2023 г. миелолипома надпочечника обнаружена у 3 пациенток в возрасте 45, 64 и 72 года, поражение у всех одностороннее. Частота выявляемости составила 9,1 % среди всех опухолей надпочечника. Клинически новообразования были выявлены при амбулаторном исследовании, не сопровождалась

признаками гормональной активности и не требовали медикаментозной терапии. Пациентки поступили в стационар с целью проведения планового лапароскопического хирургического лечения в связи с ростом новообразований. Количество койко-дней, проведенных в стационаре, 5–10. Послеоперационный период во всех случаях протекал без осложнений.

Макроскопически опухоль была представлена мягко-эластическим узлом дольчатого вида соломенно-желтого цвета (напоминающим зрелую жировую ткань), диаметром от 5 до 8 см, с очаговыми кровоизлияниями, опухоль с четкими границами по отношению к неизменной ткани надпочечника.

Микроскопически опухоль была представлена четко отграниченной, неинкапсулированной опухолевой тканью, состоящей из комбинации зрелых адипоцитов с трехлинейными экстрамедуллярными гнездами гемопоэза с полным клеточным созреванием и несколько увеличенным числом мегакариоцитов, представленными в разном соотношении (обширные зоны гемопоэза у пациентки 45 лет и крайне мелкие — у пациентки 72 лет).

**Заключение.** Миелолипома надпочечников обычно является доброкачественной, бессимптомной и гормонально неактивной, редко встречающейся опухолью. По нашим данным, частота выявляемости миелолипомы надпочечника составила 9,1 %, что соответствует данным литературы. Для окончательного диагноза требуется обязательная гистологическая верификация опухоли.

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Рудюк Л. А.<sup>1,2</sup>, Решетникова О. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»; Россия, 236016 Калининград, ул. А. Невского, 14;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Калининградской области»; Россия, 236008 Калининград, ул. А. Невского, 90А  
e-mail: syuzuayeva-lyudmila@mail.ru

**Введение.** Несмотря на устойчивое развитие онкологии, проблема заболеваемости и смертности КРР не теряет своей актуальности. Ввиду сложного многоступенчатого механизма канцерогенеза КРР может иметь длительный скрытый доклинический период, в котором у пациента отсутствуют активные жалобы. В последние годы разрабатываются новые подходы к лечению КРР, основанные на углубленной морфологической диагностике опухоли.

**Цель исследования** — изучение КРР в Калининградской области с последующим анализом микросателлитной нестабильности и мутации V600E в гене *BRAF* ИГХ-методом с установлением клинико-патологических особенностей.

**Материалы и методы.** Ретроспективно обследовано 88 пациентов с оперированным ККР в период с января по декабрь 2023 г. Гистологическое исследование проводили с помощью стандартизированного окрашивания гематоксилином и эозином с определением степени злокачественности опухоли. ИГХ-исследование выполняли на иммуноштейнере Ventana BenchMark Ultra с использованием антител MLH1 (M1), MSH2 (G219-1129), MSH6 (SP 93), PMS2 (A16-4); p53 (DO-7) и определением мутации V600E в гене *BRAF* (VE1).

**Результаты.** Опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI) составляли 12,5 % от всех КРР, при этом в популяции преобладали муцинозные аденокарциномы умеренно- и низкодифференцированные (соответственно 5 и 6 случаев). Средний возраст больных с КРР с опухолями MSI — 47 лет. Микросателлитно стабильные опухоли (MSS) встречались значительно чаще (87,5 %), при этом средний возраст пациентов составил 65 лет. Мутация V600E в гене *BRAF* была выявлена в 4,54 % в КРР на фоне MSI. Стоит отметить, что *BRAF*-положительные опухоли толстой кишки при микроскопическом исследовании имели солидно-папиллярное строение и низкую степень дифференцировки. Средний возраст больных с КРР и мутацией V600E в гене *BRAF* составил 61 год. Правые отделы ободочной кишки были наиболее распространенной локализацией по расположению в опухолях MSI по сравнению с опухолями MSS (соответственно 72,73 % против 27,27 %). Мутантные КРР встречались чаще в левых отделах ободочной кишки, чем при других локализациях (соответственно 87,12 % против 12,88 %).

### Выводы

- Развитие морфологической диагностики с последующим ИГХ-исследованием в скрининге КРР поможет кумулировать информацию по данной онкологической проблеме и будет способствовать разработке персонализированного подхода в лечении таких пациентов.
- Эффективное междисциплинарное взаимодействие заинтересованных сторон (онкологи, эндоскописты, врачи-патологоанатомы, организаторы здравоохранения и науки) поможет раскрыть и обобщить знания о закономерностях канцерогенеза КРР.

## ОПУХОЛЕВОЕ ПОЧКОВАНИЕ ПРИ ПРОТОВОКОВОЙ КАРЦИНОМЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Шехтер М. А., Дубова Е. А., Павлов К. А.**

*Медико-биологический университет инноваций  
и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ  
им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Россия, 123098 Москва,  
ул. Живописная, 46, стр. 8  
e-mail: shehter@pathologeek.ru*

**Введение.** Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАК ПЖ) является агрессивной опухолью с 5-летней выживаемостью около 9 %, занимающей 3-е место в качестве причины смерти от онкологических заболеваний как среди мужчин, так и среди женщин. Опухолевое почкование и его связь с прогрессией различных солидных злокачественных опухолей впервые было описано в 1950-х гг. В 2017 г. была показана связь опухолевого почкования с худшим прогнозом при раке толстой кишки и стандартизирована система оценки степени опухолевого почкования, а сам параметр был добавлен в патоморфологическое заключение. Согласно новым данным прогностическая ценность опухолевого почкования важна и при других типах опухолей, включая опухоли головы и шеи, молочной железы, легкого, мочевыделительных и половых органов, а также опухолей желудочно-кишечного тракта. Высокая степень опухолевого почкования коррелирует с неблагоприятными прогностическими признаками, такими как укорочение периода без прогрессирования и уменьшение общей выживаемости при различных опухолях желудочно-кишечного тракта.

**Цель исследования** – изучить опухолевое почкование при ПАК ПЖ.

**Материалы и методы.** Работа основана на морфологическом исследовании операционного материала от 38 пациентов с ПАК ПЖ, перенесших радикальные резекции поджелудочной железы с 2019 по 2023 г. Среди пациентов было 20 (52,63 %) мужчин и 18 (47,36 %) женщин в возрасте от 39 до 85 лет, средний возраст

66,23 года. Опухолевое почкование оценивали согласно рекомендациям International Tumor Budding Consensus Conference.

**Результаты.** В 7,89 % (3/38) наблюдений протоковая аденокарцинома поджелудочной железы была высокодифференцированной (Grade 1), в 60,52 % (23/38) наблюдений – умеренно дифференцированной (Grade 2) и в 31,57 % (12/38) наблюдений – низкодифференцированной (Grade 3). Согласно классификации TNM в 7,89 % наблюдений имела место категория pT1, в 34,21 % – pT2, в 44,73 % – pT3 и в 10,52 % – pT4. Перинеуральная инвазия была выявлена в 97,36 % наблюдений, лимфососудистая инвазия – в 84,21 % наблюдений. Поражение регионарных лимфатических узлов отмечено в 71,05 % наблюдений, при этом в 36,84 % выявлена категория pN1, а в 34,21 % (13/38) – pN2. Отдаленные метастазы были выявлены в 18,42 % случаев (7/38).

При оценке почкования опухоли установлено, что в высокодифференцированных опухолях количество опухолевых почек варьировало от 0 до 8, что соответствовало категориям Vd1 и Vd2. При умереннодифференцированных ПАК ПЖ степень опухолевого почкования составила: Vd1 – 43,47 % (10/23), Vd2 – 26,08 % (6/23), Vd3 – 30,43 % (7/23), а при низкодифференцированных опухолях Vd1 – 8,33 % (1/12), Vd2 – 33,33 % (4/12), Vd3 – 58,33 % (7/12). В случаях с лимфососудистой инвазией опухолевое почкование обнаружено в 100 % наблюдений: Vd1 – 31,42 %, Vd2 – 20 %, Vd3 – 40 %. При наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах опухолевое почкование обнаружено в 100 % наблюдений: Vd1 – 29,62 % (8/27), Vd2 – 22,22 % (6/27), Vd3 – 48,14 % (13/27). При наличии отдаленных метастазов опухолевое почкование также обнаружено в 100 % наблюдений: Vd1 – 14,28 % (1/7), Vd2 – 14,28 % (1/7), Vd3 – 71,42 % (5/7).

**Заключение.** Опухолевое почкование при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы связано со степенью дифференцировки опухоли и метастатическим поражением лимфатических узлов.

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

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

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

## 9. Список литературы

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

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

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

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

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

При ссылке на **статьи из журналов** указываются также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указываются 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](mailto:perovanina@mail.ru) с обязательным указанием названия журнала.