

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

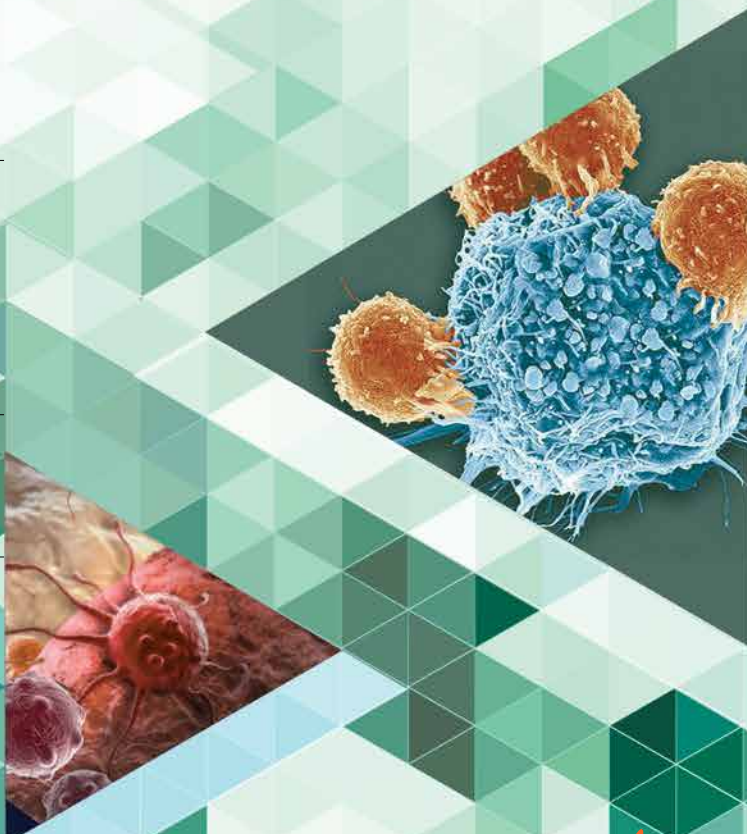
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Атипичская полипоидная аденомиома:
особенности дифференциальной
диагностики*

*Оценка конкордантности результатов
выявления микросателлитной
нестабильности и дефицита ферментов
репарации неспаренных оснований
методами ПЦР и ИГХ
при колоректальном раке*

*Воспалительная миофибробластическая
опухоль матки, имитирующая
гладкомышечную опухоль с неопределенным
злокачественным потенциалом*

*Градирование немышечно-инвазивного
рака мочевого пузыря*



ONCOPATHOLOGY

www.oncopathology.ru

TOM 7
VOL. 7

4

2 0 2 4

ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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



ОНКОПАТОЛОГИЯ

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

www.oncopathology.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Горбань Нина Андреевна, к.м.н., вице-президент Российского общества онкопатологов (РООП), начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 7 Г .

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

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

Адрес редакции: 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.

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

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

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

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

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

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

4'24 ^{ТОМ 7}

ISSN 2618-7019 (Print)
ISSN 3034-3534 (Online)
Онкопатология. 2024.
Том 7. № 4. 1–48.

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024.
Отпечатано в типографии ООО «Типография». Юр. адрес: Россия, 115477 Москва, ул. Кантемировская, 60
Тираж 1000 экз. Бесплатно.
www.oncopathology.ru

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бадлаева Алина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Гриневич 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 отделом онкопатологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии») Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Лопес-Белтран Антонио, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии медицинского факультета Университета Кордовы (Кордова, Испания), директор отдела патологической анатомии Клинического центра им. Шампаллимауда (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, заведующая цитологической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 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)

Фурминская Елена Юрьевна, заведующая цитологической лабораторией отдела онкопатологии 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

CHIEF EDITOR

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

DEPUTY CHIEF EDITORS

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

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

FOUNDED IN 2017

Founder:
All-russian public organization
"Russian Society of Oncopathologists"
e-mail: info@oncopathology.ru
www.oncopathology.ru
Publisher: PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478
Editorial Office: Research Institute
of Carcinogenesis, Floor 3, Build. 15,
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19,

e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru
**Articles should be sent
to chief editor Gorban N. A.**
e-mail: perovanina@mail.ru
Editors Eneeva L. M., Tolstyakova S. A.
Proofreader Vilenkina N. A.
Designer Stepanova E. V.
Maker-up Goncharuk O. V.
**Subscription & Distribution Service
Shurgaeva I. V.,**

+7 (499) 929-96-19,
e-mail: base@abvpress.ru
Contacts for advertisers
+7 (916) 105-67-47,
e-mail: info@oncopathology.ru
**Terms of use of articles in accordance
with CC BY 4.0 license.**
**The editorial board is not responsible
for advertising content.**
**The authors' point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.**

ISSN 2618-7019 (Print)
ISSN 3034-3534 (Online)
Onkopatologiya. 2024.
Volume 7. No. 4. 1–48.
© Design, layout. PH "ABV-Press",
2024.
Printed at the OOO Tipografiya,
Business address: Russia, Moscow
115477, Kantemirovskaya St. 60.
1000 copies. Free distribution.
www.oncopathology.ru

4'24 VOL. 7

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

Badlueva Alina S., MD, PhD, Senior Researcher 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)

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 Oncopathology 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., Head of the Cytology Laboratory of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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)

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Крайнова Е. А., Карягина А. А., Веткова К. В., Бочкарев К. А., Демидова И. А., Савелов Н. А.*
**Оценка конкордантности результатов выявления микросателлитной нестабильности
и дефицита ферментов репарации неспаренных оснований методами ПЦР и ИГХ
при колоректальном раке** 10

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Асатурова А. В., Бадлаева А. С., Трегубова А. В., Ежова Л. С., Буланов Д. В.*
Атипичская полиповидная аденомиома: особенности дифференциальной диагностики 13
- Горбань Н. А., Колдаева М. С., Меньшикова Е. Е.*
Градирирование немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря 20

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Масловская Д. А., Куприянова Е. И., Левицкая Н. В., Гриневич В. Н.*
**Воспалительная миофибробластическая опухоль матки, имитирующая гладкомышечную опухоль
с неопределенным злокачественным потенциалом** 26
- Закурдаев Е. И., Багателія З. А., Чижиков Н. П., Угодникова П. И., Селявин С. С.*
**Случай лимфангиолейомиоматоза тазовых лимфатических узлов при раке эндометрия
с подозрением на регионарные метастазы** 33
- Кудайбергенова А. Г., Туркевич Е. А., Горбань Н. А.*
Интимальная саркома. Описание клинических случаев 36

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Материалы Российской недели онкопатологии** 44

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

 46

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- Kraynova E. A., Karyagina A. A., Vetkova K. V., Bochkarev K. A., Demidova I. A., Savelov N. A.*
Concordance assessment for results of identification of microsatellite instability and deficiency in enzyme for repair for unpaired bases by PCR and IHC methods in colorectal cancer 10

REVIEWS AND LECTURES

- Asaturova A. V., Badlaeva A. S., Tregubova A. V., Ezhova L. S., Bulanov D. V.*
Atypical polypoid adenomyoma: differential diagnosis 13
- Gorban N. A., Koldaeva M. S., Menshikova E. E.*
Grading of non-muscle invasive bladder cancer 20

CASE FROM PRACTICE

- Maslovskaya D. A., Kupriyanova E. I., Levitskaya N. V., Grinevich V. N.*
Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus mimicking a smooth muscle tumor of uncertain malignant potential 26
- Zakurdaev E. I., Bagateliya Z. A., Chizhikov N. P., Ugodnikova P. I., Selyavin S. S.*
A case of lymphangioleiomyomatosis of pelvic lymph nodes in endometrial cancer with suspected regional metastases 33
- Kudaybergenova A. G., Turkevich E. A., Gorban N. A.*
Intimal sarcoma. Case report and review 36

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

- Materials of the Russian Week of Oncopathology 44**

INFORMATION FOR AUTHORS 46

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-10-12> CC BY 4.0

ОЦЕНКА КОНКОРДАНТНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ И ДЕФИЦИТА ФЕРМЕНТОВ РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ МЕТОДАМИ ПЦР И ИГХ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Крайнова Е. А.¹, Карягина А. А.², Веткова К. В.², Бочкарев К. А.¹, Демидова И. А.¹, Савелов Н. А.¹

¹ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская обл., г/о Красногорск, п. Истра, 27;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Екатерина Альбертовна Крайнова kraynova.ea@yandex.ru

В настоящее время выбор метода терапии при колоректальном раке достаточно обширен и зависит от молекулярного подтипа опухоли, так как для нее характерен высокий уровень межопухолевой молекулярной гетерогенности. Одним из важных предикторов ответа на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа является микросателлитная нестабильность. На данный момент определение дефектов в системе репарации неспаренных оснований и микросателлитной нестабильности осуществляется 2 методами – иммуногистохимическим и полимеразной цепной реакции. В данной работе исследовали конкордантность этих способов между собой на большой выборке пациентов с колоректальным раком и определяли причины расхождений результатов.

Ключевые слова: колоректальный рак, микросателлитная нестабильность, белки репарации неспаренных оснований, иммуногистохимический анализ, полимеразная цепная реакция

Для цитирования: Крайнова Е. А., Карягина А. А., Веткова К. В. и др. Оценка конкордантности результатов выявления микросателлитной нестабильности и дефицита ферментов репарации неспаренных оснований методами ПЦР и ИГХ при колоректальном раке. Онкопатология 2024;7(4):10–2.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-10-12>

Concordance assessment for results of identification of microsatellite instability and deficiency in enzyme for repair for unpaired bases by PCR and IHC methods in colorectal cancer

Kraynova E. A.¹, Karyagina A. A.², Vetkova K. V.², Bochkarev K. A.¹, Demidova I. A.¹, Savelov N. A.¹

¹Moscow City Cancer Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Krasnogorsk, Moscow Region 143515, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Ekaterina Albertovna Kraynova kraynova.ea@yandex.ru

Therapy choice for colorectal cancer is currently quite extensive and depends on molecular subtype of the tumor, since it has a high level of intertumor molecular heterogeneity. Microsatellite instability (MSI) is one of the important predictors of response to checkpoint inhibitors of immune response. At the moment, the defects in the unpaired base repair system (dMMR) and MSI are recognized using 2 methods: immunohistochemical and polymerase chain reaction. The present work investigated the concordance between these methods in a large sample of patients with colorectal cancer and assessed the reasons for discrepancies in the results.

Keywords: colorectal cancer, microsatellite instability, unpaired base repair proteins, immunohistochemical analysis, polymerase chain reaction

For citation: Kraynova E. A., Karyagina A. A., Vetkova K. V. et al. Concordance assessment for results of identification of microsatellite instability and deficiency in enzyme for repair for unpaired bases by PCR and IHC methods in colorectal cancer. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(4):10–2. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-10-12>

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из ведущих позиций по уровню смертности и распространенности в популяции по всему миру. Так, данные исследования GLOBOCAN (Global Cancer Observatory, глобальная онкологическая обсерватория) за 2020 г. демонстрируют, что 10 % всей онкопатологии среди женского и мужского пола занимает именно КРР [1]. В связи с этим важно подобрать правильное лечение. Выбор метода терапии при КРР сегодня широк и зависит от молекулярного подтипа опухоли, так как известно, что для него характерен высокий уровень межопухолевой молекулярной гетерогенности [2, 3]. Одним из важных предикторов ответа на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа является микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI), которая возникает из-за дефектов системы белков репарации неспаренных оснований – dMMR (mismatch repair system deficiency), и связана с множественными мутациями в коротких повторяющихся участках молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты. Тестирование на MSI необходимо для определения тактики ведения больного, а также возможного обнаружения синдрома Линча, который ассоциирован с наследственным дефектом в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM* [4]. Опухоли колоректальной локализации с подтвержденным статусом MSI чувствительны к лечению с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек и имеют повышенную опухолевую мутационную нагрузку, что, в свою очередь, помогает выстроить врачебную тактику [3, 5, 6]. На данный момент определение dMMR и MSI осуществляется 2 методами – иммуногистохимии (ИГХ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 3–8 % случаев при попытке выявить наличие MSI результаты тестов могут отличаться, из-за чего возрастает риск совершения врачебной ошибки и неверной постановки диагноза. Важной задачей является оценка реальной дискордантности обоих методов и поиск причин для более точного определения статуса опухоли.

Целью данной работы является исследование конкордантности молекулярных и иммуногистохимических методов при определении наличия MSI при раке толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включен материал 413 пациентов с первичным или метастатическим КРР, получавших оперативное лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 г. Москвы в 2018–2019 гг. Для этого были отобраны парафиновые блоки с фрагментами опухолевой ткани с содержанием опухоли не менее 50 %. В работе использовался тест ПЦР с последующим капиллярным электрофорезом для детекции вариаций квазимономорфных коротких tandemных повторов реагентами производства

ООО «Гордиз», Россия. Для постановки диагноза ИГХ-методом использовали антитела к *MLH1* (M1), *PMS2* (A16-4), *MSH2* (G219-1129), *MSH6* (SP93) на платформе Ventana ULTRA в соответствии с протоколом производителя (Roche).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа материала 413 пациентов у 37 (8,96 %) выявлены MSI и dMMR, а у 376 выявлены MSS (microsatellite stability, микросателлитная стабильность) и pMMR (proficient mismatch repair gene expression, достаточная экспрессия генов системы репарации) методами ПЦР и ИГХ. У 3 (0,7 %) больных была обнаружена дискордантность результатов ПЦР и ИГХ: 2 dMMR/MSS и 1 pMMR/MSI. Для всех дискордантных пациентов повторно проанализированы данные ПЦР и ИГХ. В результате анализа был выявлен случай, ошибочно расцененный как dMMR/MSS, далее определяемый как dMMR/MSI. В другом случае dMMR/MSS наблюдалась внутриопухолевая гетерогенность экспрессии гена *MSH6*, что не позволило выявить MSI при тотальном исследовании образца. В случае pMMR/MSI наблюдалась нестабильность 2 из 5 исследованных микросателлитов. При постановке диагноза методом ПЦР на материале из неопухолевой ткани у 1 пациента выявлена нестабильность тех же 2 микросателлитных локусов, что является индивидуальной особенностью этого больного – наличием 2 редких этнически обусловленных полиморфизмов. В итоге мы обнаружили лишь 1 (0,2 %) случай, в котором дискордантность результатов ИГХ и ПЦР была связана с внутриопухолевой гетерогенностью. Суммарное количество пациентов с MSI в неселективной когорте больных КРР составило 39 (9,4 %), что соответствует медиане частоты встречаемости данного заболевания в московской популяции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Микросателлитная нестабильность является важным прогностическим критерием для оценки течения КРР, а также для подбора терапии, поэтому так важно повышать точность существующих на данный момент методик диагностики. Выявление ошибок и расхождений поможет скорректировать терапию у пациентов с неправильно интерпретированными результатами, а также пересмотреть и раскрыть причины резистентности к иммунотерапии у группы онкобольных с не установленным вовремя MSI/dMMR [7]. Кроме того, изучение реаранжировок генов тирозинкиназ, характерных для КРР с MSI, механизмов их образования и влияния на микроокружение опухоли поможет лучше изучить особенности клинко-морфологических особенностей КРР и подготовить почву для выявления дальнейших корреляций с клиническим течением и изменениями кривых выживаемости [8, 9].

ВЫВОДЫ

При исследовании MSI и dMMR в неселектированной популяции пациентов с КРР с использованием ПЦР и ИГХ может наблюдаться дискордантность результатов. Мы выявили дискордантность в ~1 % случаев при первичном тестировании. При тщательном сопоставлении результатов этих 2 методов уровень дискордантности удалось снизить до 0,2 %, что позво-

лит онкологам с большей надежностью использовать эти тесты для определения чувствительности КРР к иммунотерапии и поиска у пациентов синдрома Линча. Выявление расхождений в методах также позволит наладить взаимосвязь «патологоанатом — онколог» из-за повышения доверия к диагностическим методикам, что потенциально приведет к ускорению постановки более точного диагноза.

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.
2. Wang J., Yi Y., Xiao Y. et al. Prevalence of recurrent oncogenic fusion in mismatch repair-deficient colorectal carcinoma with hypermethylated MLH1 and wild-type BRAF and KRAS. *Mod Pathol* 2019;32(7):1053–64. DOI: 10.1038/s41379-019-0212-1
3. Hampel H., Frankel W. L., Martin E. et al. Screening for the lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851–60.
4. Roudko V., Bozkus C. C., Greenbaum B. et al. Lynch syndrome and MSI-H cancers: from mechanisms to “Off-the-shelf” cancer vaccines. *Front Immunol* 2021;12:757804. DOI: 10.3389/fimmu.2021.757804
5. Mulki R. S., Saitova E. S., Preobrazhenskaya E. V. et al. ALK, ROS1, RET and NTRK1-3 Gene fusions in colorectal and non-colorectal microsatellite-unstable cancers. *Int J Mol Sci* 2023;24:13610. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713610>
6. Jin Z., Sinicrope F. A. Mismatch repair-deficient colorectal cancer: Building on checkpoint blockade. *J Clin Oncol* 2022;40(24):2735–50. DOI: 10.1200/JCO.21.02691
7. Oaknin A., Gilbert L., Tinker A. V. et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022;10(1):e003777. DOI: 10.1136/jitc-2021-003777
8. Okano S., Yamashiro Y., Onagi H. et al. Tyrosine kinase alterations in colorectal cancer with emphasis on the distinct clinicopathological characteristics. *Histopathology* 2023;83(5):733–42. DOI: 10.1111/his.15015
9. Picard E., Verschoor C. P., Ma G. W. et al. Relationships between immune landscapes, genetic subtypes and responses to immunotherapy in colorectal cancer. *Front Immunol* 2020;11:369. PMID: 32210966. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00369

Вклад авторов

Крайнова Е. А., Савелов Н. А.: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
Карягина А. А., Веткова К. В.: сбор и обработка материала, анализ статистических данных, написание текста;
Бочкарев К. А.: сбор и обработка материала, анализ статистических данных;
Демидова И. А.: редактирование статьи.

Contribution of the authors

Kraynova E. A., Savelov N. A.: developing the research concept and design, article editing;
Karyagina A. A., Vetkova K. V.: collection and processing of material, analysis of the statistical data, article writing;
Bochkarev K. A.: collection and processing of material, analysis of the statistical data;
Demidova I. A.: article editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Крайнова Е. А. / Kraynova E. A.: <https://orcid.org/0000-0001-7466-6751>
Карягина А. А. / Karyagina A. A.: <https://orcid.org/0009-0002-2852-6760>
Веткова К. В. / Vetkova K. V.: <https://orcid.org/0009-0004-6714-0590>
Бочкарев К. А. / Bochkarev K. A.: <https://orcid.org/0009-0009-5973-9524>
Демидова И. А. / Demidova I. A.: <https://orcid.org/0000-003-4971-3852>
Савелов Н. А. / Savelov N. A.: <https://orcid.org/0000-0002-4164-2240>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данное научное исследование выполнено на средства гранта № 2212-11 Правительства г. Москвы.

Funding. This scientific research was carried out with the funds of grant No. 2212-11 of the Government of Moscow.

Статья поступила: 30.09.2024. **Принята к публикации:** 07.11.2024. **Опубликована онлайн:** 10.02.2024.

Article submitted: 30.09.2024. **Accepted for publication:** 07.11.2024. **Published online:** 10.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-13-19>

АТИПИЧЕСКАЯ ПОЛИПОИДНАЯ АДЕНОМИОМА: ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Асатурова А. В.^{1,2}, Бадлаева А. С.¹, Трегубова А. В.¹, Ежова Л. С.¹, Буланов Д. В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Александра Вячеславовна Асатурова aasaturova@gmail.com

Атипическая полипоидная аденомиома – редкая опухоль эндометрия, которая встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на то что она относится к доброкачественным новообразованиям, ее отличают возможность рецидива и прогрессии в аденокарциному эндометрия, а также возможное сочетание с атипической гиперплазией и аденокарциномой эндометрия, что вносит существенные трудности в дифференциальную диагностику данного поражения и накладывает особую ответственность на врача-патологоанатома при решении вопроса о возможности консервативной терапии. Тем не менее существует ряд морфологических и иммуногистохимических характеристик, отраженных в настоящей статье и призванных оказать помощь в постановке правильного диагноза у таких пациенток.

Ключевые слова: атипическая полипоидная аденомиома, иммуногистохимия, миоинвазивная аденокарцинома эндометрия

Для цитирования: Асатурова А. В., Бадлаева А. С., Трегубова А. В. и др. Атипическая полипоидная аденомиома: особенности дифференциальной диагностики. Онкопатология 2024;7(4):13–9.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-13-19>

Atypical polypoid adenomyoma: differential diagnosis

Asaturova A. V.^{1,2}, Badlaeva A. S.¹, Tregubova A. V.¹, Ezhova L. S.¹, Bulanov D. V.²

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117513, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Alexandra Vyacheslavovna Asaturova aasaturova@gmail.com

Atypical polypoid adenomyoma is a rare tumor of the endometrium, which occurs mainly in women of reproductive age. Despite the fact that it belongs to benign neoplasms, it is distinguished by the possibility of recurrence and progression to endometrial adenocarcinoma, as well as a possible coexistence with atypical hyperplasia and endometrial adenocarcinoma, leading to significant difficulties in the differential diagnosis of this lesion and imposes special responsibility on the pathologist related to the possibility of conservative therapy. Nevertheless, there are a number of morphological and immunohistochemical characteristics that are presented in this article helping to make the correct diagnosis in such cases.

Keywords: atypical polypoid adenomyoma, immunohistochemistry, myoinvasive endometrial adenocarcinoma

For citation: Asaturova A. V., Badlaeva A. S., Tregubova A. V. et al. Atypical polypoid adenomyoma: differential diagnosis. Onkopatologiya = Oncopathology 2024;7(4):13–9. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-13-19>

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Атипичская полиповидная аденомиома (АПА) — бифазная опухоль, состоящая из железистого компонента (железы, выстланные атипичским эпителием) и стромального (мышечная/фиброзно-мышечная строма) (термин предложен в 1981 г. М. Мазур) [1, 2]. Чаще всего опухоль встречается в репродуктивном возрасте, реже — в пре- и постменопаузе (27–73 года), клиническая картина непатогномонична и характеризуется кровотечением, бесплодием; иногда АПА является случайной находкой при проведении ультразвукового исследования или гистероскопии [3]. Атипичская полиповидная аденомиома представляет собой полиповидное образование размером от 1 до 70 мм, локализуется чаще всего в дне матки, реже — в нижнем сегменте, еще реже — в области шейки матки [4]. Микроскопически визуализируются 2 компонента опухоли: 1) железистый, представленный сложно организованными железами, выстланными эпителием с признаками цитологической атипичности, часто имеющий дольковое строение; 2) стромальный, представляющий собой доброкачественную фибромиоматозную строму, редко с миксоидными изменениями. В области железистого компонента чаще всего визуализируется плоскоклеточная метаплазия в виде морул, иногда с некрозами в центре. Для АПА характерны хорошо очерченные или слегка неровные края [5].

Атипичская полиповидная аденомиома — доброкачественная опухоль, несмотря на наличие атипичности железистого эпителия. Для нее применяется код по МКБ-10 D26 (доброкачественная опухоль матки), код по МКБ-11: ICD-11: XH7ZB1 — атипичская полиповидная аденомиома, код по ICD-0 — 8932/0. Однако АПА следует уделять особое внимание при диагностике, так как ее легко можно спутать с более грозными предраковыми и злокачественными состояниями (миоинвазивной аденокарциномой эндометрия, аденосаркомой и карциносаркомой тела матки). Кроме того, АПА отличается худшим прогнозом, чем другие поражения из дифференциально диагностического ряда (аденомиоз, аденомиома, полип эндометрия с атипичической стромой), и, наконец, эта опухоль может сочетаться с атипичической гиперплазией тела матки и аденокарциномой эндометрия [6].

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Железистый компонент. Положительная экспрессия цитокератинов в железистом компоненте идентична другим эпителиальным пролиферативным поражениям эндометрия. Индекс Ki-67 не превышает 50 %, при злокачественных эпителиальных опухолях может достигать 90 %, однако данный маркер не рекомендуется для диагностической панели [7–9]. Часто в железах АПА наблюдается утрата экспрессии гена *P TEN*, что может свидетельствовать о патогенетической

связи опухоли с атипичической гиперплазией эндометрия. Некоторые авторы даже предполагают, что АПА — это локализованная форма атипичической гиперплазии [10, 11]. Так же редко, как и при атипичической гиперплазии, наблюдается утрата экспрессии маркеров микросателлитной нестабильности (дефицит репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, dMMR), что не позволяет рекомендовать исследование соответствующей панели для всех образцов АПА [12, 13]. В то же время некоторые авторы предполагают, что АПА с dMMR может быть предшественником аденокарциномы эндометрия с таким же статусом [14]. Высокая экспрессия рецепторов гормонов, присущая большинству АПА, дает основание предположить потенциально эффективное применение прогестинов, однако, как было показано, их назначение не улучшает прогноз, в отличие от лечебного эффекта при атипичической гиперплазии (вероятно, из-за локализованной полиповидной формы, позволяющей полностью удалить образование) [15, 16]. Выраженная ядерная экспрессия бета-катенина, особенно в морулах, косвенно свидетельствует о патогенетической связи АПА с молекулярным подтипом *copy number low* карцином эндометрия, характеризующихся мутациями в гене *CTN NB1* и положительной экспрессией бета-катенина. Данный маркер также можно использовать в качестве диагностического, тем более что в атипичических гиперплазиях эндометрия он экспрессируется значительно реже [11, 14, 17].

Плоскоклеточная морулярная метаплазия. Отдельно следует рассмотреть иммунофенотип плоскоклеточных морул, которые, по всей видимости, не являются производными от истинной плоскоклеточной метаплазии, поскольку имеют совершенно другой иммуногистохимический профиль — не экспрессируют эпителиальные маркеры p40 [16] и p63 [18], экспрессируют гетеротопические маркеры SATB2 и SDX2 [18, 19] и маркер CD10, присущий стромальным эндометриальным клеткам. Вероятно, более правильно называть их морулярной метаплазией, поскольку, кроме фенотипической схожести с плоским эпителием, данные компоненты ничего не объединяет [9, 20]. Морулы в АПА, как и плоскоклеточная метаплазия при атипичической гиперплазии эндометрия, являются инертным компонентом, в развитие которого, по всей видимости, вовлечен так называемый механизм пролиферации с участием ингибитора циклинзависимой киназы p21, циклина D1 и бета-катенина, которые демонстрируют выраженную экспрессию в морулах [14, 17]. В то же время экспрессия стероидных рецепторов в них не выявляется, а индекс пролиферации (экспрессия Ki-67) стремится к нулю. Следует отметить, что от плоскоклеточной дифференцировки при атипичической гиперплазии морулярный компонент АПА иммунофенотипически отличаться не будет и опереться на этот признак при дифференциальной диагностике не удастся [16, 17].

Стромальный компонент. Наибольший интерес с точки зрения патогенеза и возможностей дифференциальной диагностики представляют иммунофенотип и происхождение стромального компонента в АПА. Полагают, что миофибробластическая трансформация из нормальной стромы эндометрия происходит под влиянием гормонального воздействия при сохранении экспрессии CD10 в отдельных клетках [7–9, 14]. Также было отмечено, что в секреторную фазу нормальный эндометрий может экспрессировать SMA, что свидетельствует о возможной патогенетической связи стромального компонента АПА и стромы эндометрия [15, 21]. Следует обратить внимание на тот факт, что в мышечном компоненте стромы АПА экспрессируется гладкомышечный актин, но не экспрессируется H-caldesmon, что присуще другим опухолям со зрелым гладкомышечным компонентом, так как мышечные волокна в АПА близки к эмбриональным и отличаются от дифференцированных гладких миоцитов [7, 9]. В то же время стромальный компонент АПА сильно отличается от железистого: низкий пролиферативный индекс отличает его от стромы таких опухолей, как карцино- и аденосаркома [8, 9, 17].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для того чтобы провести дифференциальную диагностику АПА с очаговым аденомиозом и аденомиомой тела матки, следует обратить внимание на наличие атипичии железистого эпителия и плоскоклеточной метаплазии, которая очень редко встречается в очагах аденомиоза и аденомиомах (рис. 1) [22–24].

При дифференциальной диагностике АПА с атипичической гиперплазией эндометрия, а также полипами эндометрия с развитием в них атипичической гиперплазии необходимо верифицировать гладкомышечный компонент в строме АПА, что в ряде случаев требует дополнительных методов исследования (окрашивания

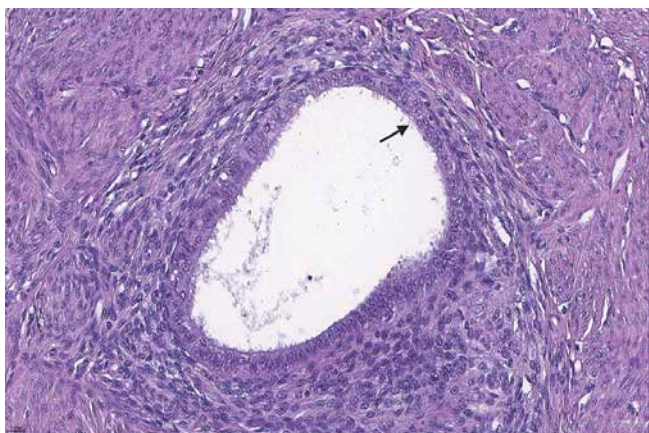


Рис. 1. Очаговый аденомиоз. Стрелкой показано отсутствие атипичии железистого эпителия (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 1. Focal adenomyosis. Arrow shows the absence of atypical glandular epithelium (staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$)

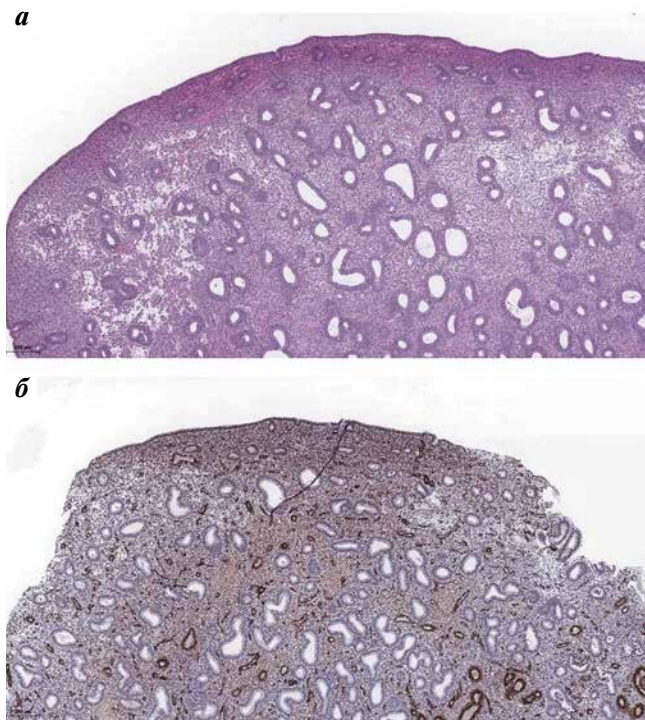


Рис. 2. Полип эндометрия без атипичии: а – окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; б – иммуногистохимическая экспрессия SMA

Fig. 2. Endometrial polyp without atypia: a – staining with hematoxylin and eosin, $\times 50$; б – immunohistochemical expression of SMA

гладкомышечных волокон с помощью антител к гладкомышечному актину) (рис. 2, 3) [25–27].

При необходимости проведения дифференциального исследования с карциносаркомой и аденосаркомой, а также полипом эндометрия с атипичической стромой следует обратить внимание на атипичию в стромальном компоненте опухоли, так как при АПА полиморфизм наблюдается только в железистых структурах (рис. 4) [28].

Наиболее сложна дифференциальная диагностика с миоинвазивной аденокарциномой, поскольку в соскобах эндометрия и при АПА, и при аденокарциноме могут присутствовать железистые структуры, выстланные атипичическим эпителием, и мышечные волокна. В этом случае необходимо применить иммуногистохимическое окрашивание с определением тех антител, которые по-разному экспрессируются в зрелом миометрии и гладкомышечном компоненте АПА. Так, H-caldesmon не будет экспрессироваться в строме АПА, но мышечные волокна миометрия будут положительны в отношении этого маркера [9, 16, 29], в то же время в первом случае будет отмечаться положительная экспрессия p16 и SATB2, не характерная для стромального компонента аденокарциномы [30, 31]. В ряде случаев в дифференциальной диагностике может помочь экспрессия CD10, характерная для АПА. Следует отметить, что в области мышечного компонента аденокарциномы (подлежащего миометрия) могут визуализироваться пальцевидные выросты

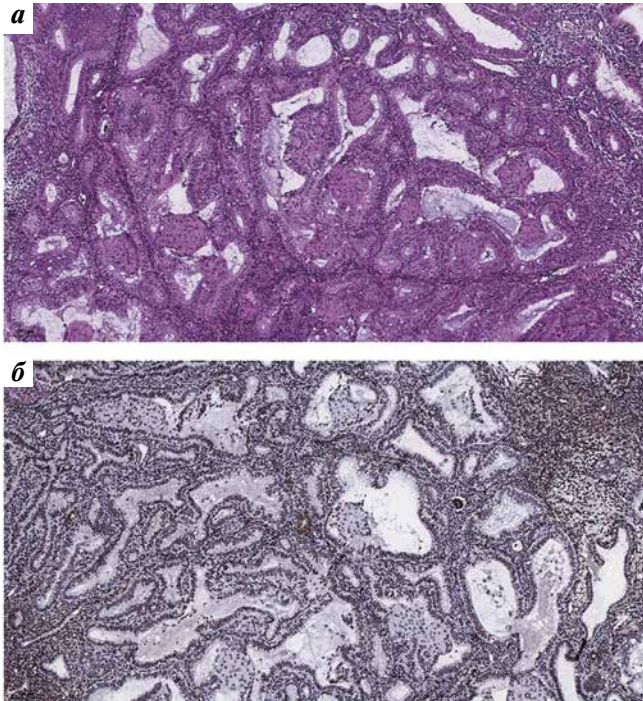


Рис. 3. Атипичная гиперплазия эндометрия: а – окраска гематоксилином и эозином $\times 100$; б – иммуногистохимическая экспрессия SMA
Fig. 3. Atypical endometrial hyperplasia: a – staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$; б – immunohistochemical expression of SMA

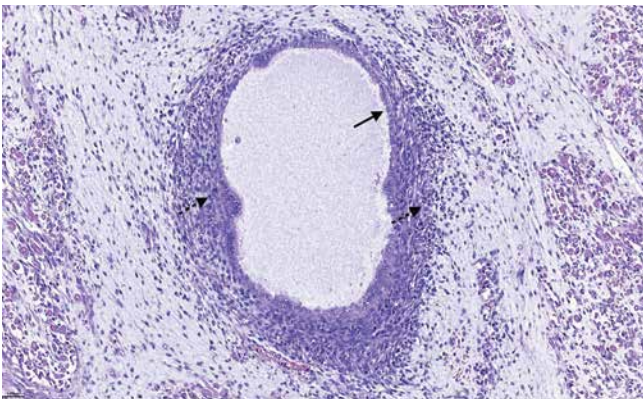


Рис. 4. Аденосаркома. Пунктирной стрелкой показано наличие атипичных клеток в строме, сплошной стрелкой – отсутствие атипичии в железистом эпителии (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)
Fig. 4. Adenosarcoma. The dotted arrow shows atypical cells in the stroma, the continuous arrow – the absence of atypical glandular epithelium (staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

стромы, положительные на CD10, которые, однако, встречаются лишь в 5 % случаев (рис. 5) [32].

Несмотря на то что в большинстве случаев для аденокарциномы характерен более высокий уровень пролиферативной активности (экспрессии Ki-67), чем для АПА, опираться на этот маркер не стоит, так как диапазон положительно окрашенных клеток может быть очень широким и в значительной степени перекрывается между этими 2 поражениями [9].

Морфологические признаки, помогающие провести дифференциальную диагностику АПА с доброкачественными, предраковыми и злокачественными состояниями и опухолями, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Морфологические признаки атипичной полиповидной аденомиомы

Table 1. Morphological characteristics of atypical polypoid adenomyoma

1. Атипичная гиперплазия эндометрия 1. Atypical endometrial hyperplasia	Нет мышечной стромы. Поражение имеет плоскую архитектуру, при развитии в полипе отсутствует гладкомышечный компонент в строме No muscle stroma. The lesion has a flat architecture, with development of the polyp there is no smooth muscle component in the stroma
2. Миоинвазивная карцинома 2. Myoinvasive carcinoma	Фрагменты миометрия с инвазивной карциномой лежат рядом с фрагментами карциномы без мышечной ткани, может наблюдаться десмоплазия Fragments of myometrium with invasive carcinoma lie next to fragments of carcinoma without muscle tissue, desmoplasia can be observed
3. Аденосаркома и полип с атипичной стромой 3. Adenosarcoma and polyp with atypical stroma	Выстилка желез без атипичии + трансформация стромы (пограничная – полип с атипичной стромой, или злокачественная – аденосаркома) Lining of glands is without atypia + stroma transformation (of borderline type – polyp with atypical stroma, or malignant – adenosarcoma)
4. Карциносаркома 4. Carcinosarcoma	Атипичная выстилка желез + злокачественная трансформация стромы Atypical lining of glands + malignant transformation of the stroma
5. Полип эндометрия 5. Endometrial polyp	Нет мышечной стромы, в остальном могут быть очень похожи No muscle stroma, otherwise can be very similar
6. Аденомиоз 6. Adenomyosis	Фрагменты мышечной ткани с хаотично расположенными железами с выстилкой без атипичии Fragments of muscle tissue with chaotically located glands and a lining without atypia
7. Аденомиома 7. Adenomyoma	

ЛЕЧЕНИЕ И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При АПА возможна прогрессия в карциному, хотя риск меньше, чем при атипичной гиперплазии эндометрия (10 и 28 % соответственно) [6, 13, 33]. Риск рецидива АПА составляет около 30 % [3, 34]. Также возможно сочетание АПА с атипичной гиперплазией (5,5 %) и эндометриоидной карциномой (5,9 %) [35, 36], поэтому при отсутствии необходимости сохранения фертильности рекомендуется проведение радикального оперативного вмешательства (гистерэктомии). В то же время достаточно большое количество женщин нуждаются в сохранении репродуктивной функции (более 80 % пациенток с АПА – репродуктивного возраста,

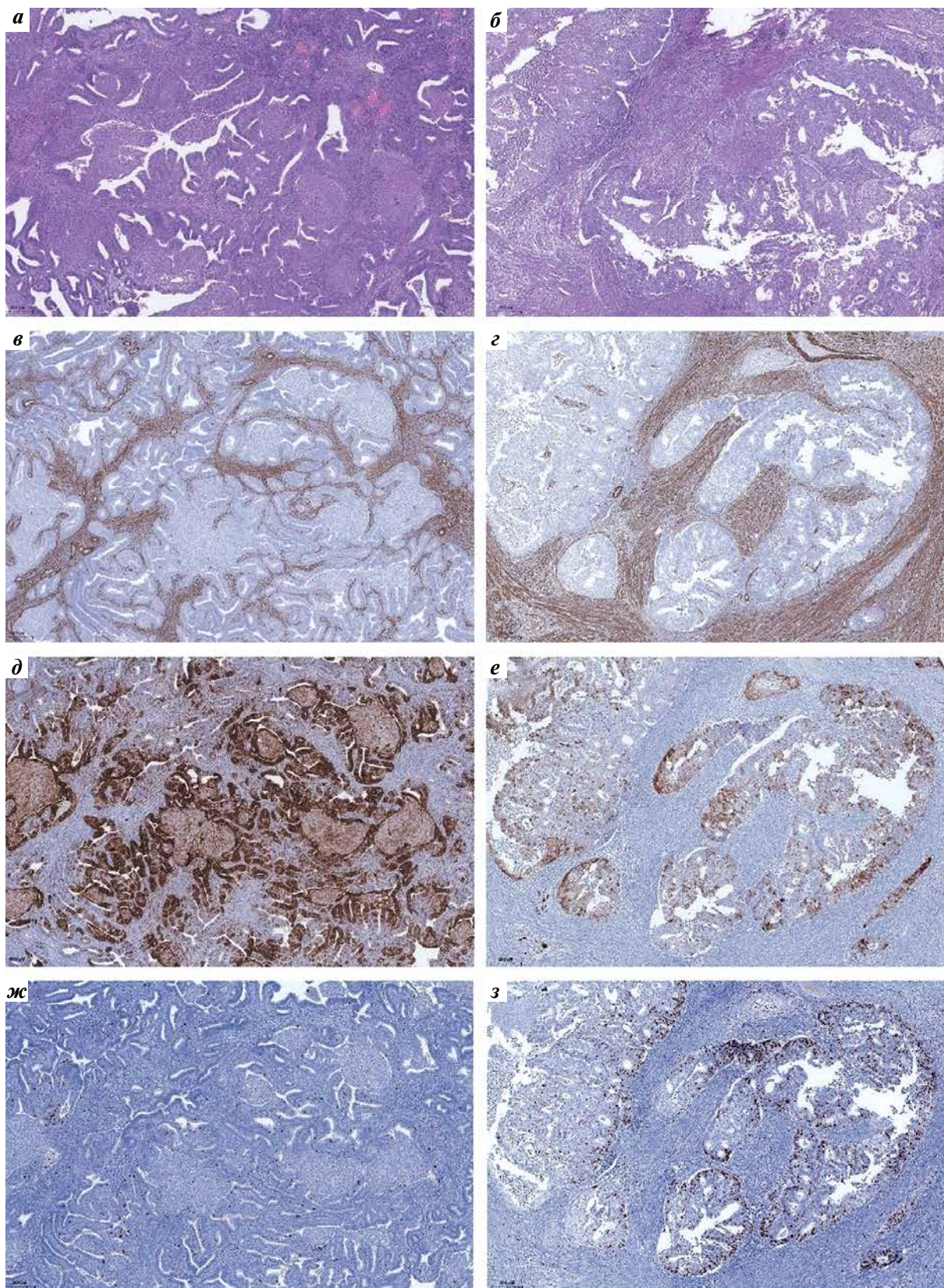


Рис. 5. Сопоставление морфологической и иммуногистохимической характеристик атипичной полиповидной аденомы и миоинвазивной аденокарциномы: а, б – окраска гематоксилином и эозином, ×50; в, з – экспрессия H-caldesmon; д, е – экспрессия p16; ж, з – экспрессия Ki-67
Fig. 5. Comparison of morphological and immunohistochemical characteristics of atypical polypoid adenomyoma and myoinvasive adenocarcinoma: а, б – hematoxylin and eosin staining, ×50; в, з – H-caldesmon expression; д, е – expression of p16; ж, з – expression of Ki-67

из которых более 60 % страдают бесплодием) [37, 38]. В этом случае возможно проведение органосохраняющего лечения, хотя даже в зарубежной литературе отсутствуют единые рекомендации по ведению пациентов с АПА.

Среди методов консервативного лечения АПА – трансцервикальная резекция (с последующей гормонотерапией или без таковой), гормонотерапия (в том числе пролонгированная), выскабливание (с последующей гормонотерапией или без таковой) [3, 6, 37, 39].

Наиболее эффективным из этих методов является техника трансцервикальной резекции, так как данный подход продемонстрировал наиболее высокий первичный ответ – 99 % (77 % при гормонотерапии, 75 % при выскабливании), низкий прогресс в аденокарциному (5–10 %), что существенно ниже, чем при гормонотерапии (70 %). Уровень наступления беремен-

ности достигал 21 %, хотя по данному показателю между вышеупомянутыми методами различий не выявлено [6]. Среди хирургических разновидностей трансцервикальной резекции наилучшие результаты с самой низкой прогрессией продемонстрировала 4-ступенчатая резекция, включающая резекцию АПА, удаление 3–4 мм эндометрия, прилежащего к АПА, удаление 2–3 мм подлежащего миометрия (под АПА) и мультифокальную биопсию эндометрия [6, 39].

Наиболее эффективной стратегией послеоперационного наблюдения пациенток с АПА была признана комбинация выскабливания или биопсии эндометрия с трансвагинальным ультразвуковым исследованием, которые необходимо проводить каждые 3 мес в течение первых 2 лет после удаления АПА, затем каждые 4–6 мес в последующие 4 года и 1 раз в год в дальнейшем [3, 5, 38].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mazur M. T. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 1981;5(5):473–82.
- Delprado W. J., Stevens S. M. B., Baird P. J. Atypical polypoid adenomyoma: a case report with ultrastructural examination. *Pathology* 1985;17(3):522–5.
- Biasioli A., Londero A. P., Orsaria M. et al. Atypical polypoid adenomyoma follow-up and management: Systematic review of case reports and series and meta-analysis. *Medicine*. Wolters Kluwer Health 2020;99(26):E20491.
- Wang X., Guo Y. Clinical analysis of 44 cases of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. *BMC Womens Health*. BioMed Central Ltd 2022;22(1):1–8.
- Sun Y., Tian L., Liu G. A clinicopathological review of 203 cases of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. *J Clin Med MDPI* 2023;12(4):1511.
- Raffone A., Travaglino A., Saccone G. et al. Management of women with atypical polypoid adenomyoma of the uterus: A quantitative systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. John Wiley & Sons, Ltd 2019;98(7):842–55.
- Aggarwal N., Bhargava R., Elishaev E. Uterine adenomas: diagnostic use of the proliferation marker Ki-67 as an adjunct to morphologic diagnosis. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(5):447–52.
- Terada T. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: an immunohistochemical study on 5 cases. *Ann Diagn Pathol* 2011;15(5):338–41.
- Horita A., Kurata A., Maeda D. et al. Immunohistochemical characteristics of atypical polypoid adenomyoma with special reference to H-caldesmon. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30(1):64–70.
- Travaglino A., Raffone A., Saccone G. et al. Immunophenotype of atypical polypoid adenomyoma of the uterus: Diagnostic value and insight on pathogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2020;28(8):646–53.
- Němejcová K. et al. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: An immunohistochemical and molecular study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2015;39(8):1148–55.
- Chen H., Strickland A. L., Castrillon D. H. Histopathologic diagnosis of endometrial precancers: Updates and future directions. *Semin Diagn Pathol W. B. Saunders* 2022;39(3):137–47.
- Domeniconi L., Amadori A., Maniglio P. et al. Atypical polypoid adenomyoma of the endometrium: diagnosis and treatment. A case report. *Pathologica*. Pacini Editore 2020;112(4):214.
- Ota S., Catusus L., Matias-Guiu X. Molecular pathology of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. *Hum Pathol W. B. Saunders* 2003;34(8):784–8.
- Soslow R. A., Chung M. H., Rouse R. V. et al. Atypical polypoid adenomyofibroma versus well-differentiated endometrial carcinoma with prominent stromal matrix: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15(3):209–16.
- Lu B., Yu M., Shi H. et al. Atypical polypoid adenomyoma of the uterus: A reappraisal of the clinicopathological and immunohistochemical features. *Pathol Res Pract* 2019;215(4):766–71.
- Takahashi H., Yoshida T., Matsumoto T. et al. Frequent β -catenin gene mutations in atypical polypoid adenomyoma of the uterus. *Hum Pathol* 2014;45(1):33–40.
- Houghton O., Connolly L. E., McCluggage W. G. Morules in endometrioid proliferations of the uterus and ovary consistently express the intestinal transcription factor CDX2. *Histopathology* 2008;53(2):156–65.
- McCluggage G. W., De Vijver V. K. SATB2 is consistently expressed in squamous morules associated with endometrioid proliferative lesions and in the stroma of atypical polypoid adenomyoma. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(5):397–403.
- Chiarelli S., Buritica C., Litta P. et al. An immunohistochemical study of morules in endometrioid lesions of the female genital tract: CD10 is a characteristic marker of morular metaplasia. *Clin Cancer Res* 2006;12(14, Pt 1):4251–6.
- Fukunaga M., Endo Y., Ushigome S. et al. Atypical polypoid adenomyomas of the uterus. *Histopathology* 1995;27(1):35–42.
- Shetty D. S., Gosavi A. V., Murarkar P. S. et al. Great mimickers: Tumor-like lesions of uterine corpus. *Int J Health Sci Qassim University* 2020;14(2):18.
- Habiba M., Benagiano G. Classifying adenomyosis: Progress and challenges. *Public Health* 2021;(18):12386.
- Wang X., Zhang H., Xu J. et al. The typical polypoid adenomyoma is a special form of endometrial polyp: a case-controlled study with a large sample size. *Eur J Med Res BMC* 2023;28(1):308.
- Ben-Arie A., Goldchmit C., Laviv Y. et al. The malignant potential of endometrial polyps. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd 2004;115(2):206–10.
- Jiang J. Endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(5):734–5.

27. Silverberg S. G. Problems in the Differential Diagnosis of Endometrial Hyperplasia and Carcinoma. *Modern Pathology*. Elsevier 2000;13(3):309–27.
28. McCluggage W. G. A practical approach to the diagnosis of mixed epithelial and mesenchymal tumours of the uterus. *Modern Pathology* 2016;29(1):78–91.
29. Strickland K. C., Yuan L., Quade B. J. et al. Clinicopathological and immunohistochemical features of uterine adenomyomatous polyps. *Hum Pathol* 2019;84:239–45.
30. Worrell H. I., Sciallis A. P., Skala S. L. Patterns of SATB2 and p16 reactivity aid in the distinction of atypical polypoid adenomyoma from myoinvasive endometrioid carcinoma and benign adenomyomatous polyp on endometrial sampling. *Histopathology* 2021;79(1):96–105.
31. Kihara A., Amano Y., Yoshimoto T. et al. Stromal p16 expression helps distinguish atypical polypoid adenomyoma from myoinvasive endometrioid carcinoma of the uterus. *Am J Surg Pathol* 2019;43(11):1526–35.
32. Ohishi Y., Kaku T., Kobayashi H. et al. CD10 immunostaining distinguishes atypical polypoid adenomyofibroma (atypical polypoid adenomyoma) from endometrial carcinoma invading the myometrium. *Hum Pathol* 2008;39(10):1446–53.
33. Zhang H. K., Chen W. D. Atypical polypoid adenomyomas progressed to endometrial adenocarcinomas. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(3):707–10.
34. Solima E., Liprandi V., Belloni G.M. et al. Recurrent atypical polypoid adenomyoma and pregnancy: A new conservative approach with levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Gynecol Oncol Rep Elsevier* 2017;21:84.
35. Edwards J. M., Alsop S., Modesitt S. C. Coexisting atypical polypoid adenomyoma and endometrioid endometrial carcinoma in a young woman with Cowden syndrome: Case report and implications for screening and prevention. *Gynecol Oncol Case Rep Elsevier* 2012;2(2):29.
36. Sonoyama A., Kanda M., Ojima Y. et al. Coexistence of endometrioid adenocarcinoma in atypical polypoid adenomyoma. *Kobe J Med Sci* 2014;60(3):74–7.
37. Ma B., Zhu Y., Liu Y. Management of atypical polypoid adenomyoma of the uterus: A single center's experience. *Medicine*. Wolters Kluwer Health 2018;97:12.
38. Wang X., Guo Y. Clinical analysis of 44 cases of atypical polypoid adenomyoma of the uterus. *BMC Womens Health* 2022;22(1).
39. Chiyoda T., Lin B.-L., Saotome K. et al. Hysteroscopic transcervical resection for atypical polypoid adenomyoma of the uterus: A valid, fertility-preserving option. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(1):163–9.e1.

Вклад авторов

Асатурова А. В.: концепция и дизайн исследования, получение данных для анализа, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

Бадлаева А. С.: анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

Трегубова А. В., Буланов Д. В.: получение данных для анализа, написание рукописи;

Ежова Л. С.: обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи.

Contribution of the authors

Asaturova A. V.: research concept and design, obtaining data for analysis, data analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;

Badlaeva A. S.: data analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;

Tregubova A. V., Bulanov D. V.: obtaining data for analysis, article writing;

Ezhova L. S.: review of publications on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Асатурова А. В. / Asaturova A. V.: <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

Бадлаева А. С. / Badlaeva A. S.: <https://orcid.org/0000-0001-5223-9767>

Трегубова А. В. / Tregubova A. V.: <https://orcid.org/0000-0003-4601-1330>

Ежова Л. С. / Ezhova L. S.: <https://orcid.org/0000-0002-9804-8349>

Буланов Д. В. / Bulanov D. V.: <https://orcid.org/0009-0005-3772-6643>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 122020900122-7.

Funding. This research was financially supported by the state assignment No. 122020900122-7.

Статья поступила: 02.11.2024. **Принята к публикации:** 23.11.2024. **Опубликована онлайн:** 10.02.2024.

Article submitted: 02.11.2024. **Accepted for publication:** 23.11.2024. **Published online:** 10.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-20-25>

ГРАДИРОВАНИЕ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Горбань Н. А.¹, Колдаева М. С.^{2,3}, Меньшикова Е. Е.⁴

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

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6;

³Научно-клинический центр №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 117593 Москва, Литовский бульвар, 1А;

⁴Emory University School of Medicine; 1364 Clifton Rd NE, Atlanta, GA, USA 30322

Контакты: Нина Андреевна Горбань perovanina@mail.ru

Более половины всех злокачественных эпителиальных опухолей мочевого пузыря представляют собой неинвазивные папиллярные карциномы мочевого пузыря (Ta) либо папиллярные карциномы с инвазией исключительно в собственную пластинку слизистой оболочки (T1). Первая классификация опухолей мочевого пузыря Всемирной организации здравоохранения вышла в 1973 г. С течением времени появлялись новые классификации, однако и по сей день споры о том, какая классификация в прогностическом отношении лучше, не утихают. Гистологическая градация остается наиболее важным прогностическим фактором для немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Статья представляет собой обзор литературы, посвященный классификациям и градации папиллярного уротелиального рака.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, классификация ВОЗ 1973, классификация ВОЗ 2004, классификация ВОЗ 2022, степень злокачественности, степень дифференцировки

Для цитирования: Горбань Н. А., Колдаева М. С., Меньшикова Е. Е. Градирование немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкопатология 2024;7(4):20–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-20-25>

Grading of non-muscle invasive bladder cancer

Gorban N. A.¹, Koldaeva M. S.^{2,3}, Menshikova E. E.⁴

¹Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²A. C. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 6, 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;

³Research and Clinical Center No. 2, B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery; 1A Litovskiy Bulvar, Moscow 117593, Russia;

⁴Emory University School of Medicine; 1364 Clifton Rd NE, Atlanta, GA, USA 30322

Contacts: Nina Andreevna Gorban perovanina@mail.ru

More than half of all malignant epithelial bladder tumors are non-invasive papillary carcinomas of the bladder (Ta), or papillary carcinomas with invasion exclusively in the mucosal lamina propria (T1). The first WHO classification of bladder tumors came out in 1973. Over time, new classifications have appeared, but to this day, the debate about which classification is better prognostically has not subsided. Histological gradation remains the most important prognostic factor for non-muscle-invasive bladder cancer. The article is a literature review looking at the classifications and gradation of papillary urothelial cancer.

Keywords: bladder cancer, WHO classification 1973, WHO classification 2004, WHO classification 2022, degree of malignancy, degree of differentiation

For citation: Gorban N. A., Koldaeva M. S., Menshikova E. E. Grading of non-muscle invasive bladder cancer. Onkopatologiya = Oncopathology 2024;7(4):20–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-20-25>

ВВЕДЕНИЕ

На долю неинвазивных папиллярных уротелиальных карцином приходится 70–85 % первичного рака мочевого пузыря (РМП) [1]. Система клинической оценки и связанные с ней таблицы рисков, разработанные Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) и широко применяемые в клинической практике с 2006 г., четко подтверждают роль гистологической градации как основного прогностического фактора прогрессирования при 5- и 10-летнем наблюдении [2]. В настоящее время гистологическая градация является наиболее важным прогностическим фактором для немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП).

КЛАССИФИКАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Первая классификация опухолей мочевого пузыря Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вышла в 1973 г. [3]. Эту классификацию с успехом применяли более 30 лет. Данные молекулярно-генетических исследований привели к пониманию, что папиллярные уротелиальные опухоли развиваются по двум разным патогенетическим механизмам и делятся на генетически стабильные и нестабильные. Патогенетические механизмы развития опухолей отражаются на их морфологическом строении. На основании этого в 1998 г. ВОЗ и Международное общество уропатологов (ISUP) впервые предложили гистологическую классификацию, разделяющую неинвазивный папиллярный уротелиальный рак на 2 большие группы – низкой степени злокачественности (генетически стабильные) и высокой степени злокачественности (генетически нестабильные) [4].

В 1999 г. ВОЗ предложила еще один вариант классификации, практически идентичный предложенному годом ранее. Различие заключалось лишь в том, что папиллярные уротелиальные карциномы высокой и низкой степени злокачественности дополнительно делили на 3 градации (G1, G2 и G3) [5]. Долгое время классификация НМИРМП оставалась предметом дискуссии. На конференции в г. Анконе (11–12 мая 2001 г., Италия), посвященной классификации РМП, обсуждали самые злободневные вопросы:

- Применимы ли морфологические критерии схемы ВОЗ 1973 для ВОЗ/ISUP 1998 и ВОЗ 1999?
- Какая из классификаций – ВОЗ/ISUP 1998 или ВОЗ 1999 – имеет лучшую воспроизводимость?
- Осуществима ли трансформация схем ВОЗ 1973 в ВОЗ/ISUP 1998 и ВОЗ 1999, и легко ли это сделать?
- Насколько много клинической и прогностической информации в схемах ВОЗ 1973, ВОЗ/ISUP 1998 и ВОЗ 1999?

На этой конференции D.G. Bostwick и G. Mikuz представляли мнение большинства членов, считающих, что классификация папиллярных уротелиальных но-

вообразований, разработанная ВОЗ в 1973 г., по-прежнему превосходит все существующие альтернативы (включая ВОЗ/ISUP 1998 и ВОЗ 1999), хотя было бы полезно несколько уточнить диагностические критерии [6].

A.C. Busch и F. Algaba отстаивали мнение меньшинства, считающего роль классификаций ВОЗ/ISUP 1998 и ВОЗ 1999 важной, и указывали на отсутствие в классификации ВОЗ 1973 четких правил для разграничения опухолей G1 и G2, а также G2 и G3, в связи с чем большинство случаев НМИРМП оказывались в категории G2 [7].

Несмотря на эти споры, 3 года спустя (2004 г.) вышло 3-е издание классификации ВОЗ, в котором остановились на бинарном подходе, отражающем 2 основных молекулярных пути эволюции уротелиальных опухолей. Последующие 4-е (2016 г.) и 5-е (2022 г.) издания остались на тех же позициях [1, 4].

Ожидалось, что новая классификация позволит более четко разделить пациентов на 2 группы (с опухолями низкой или высокой степени злокачественности) с четко определенными рекомендациями по лечению и последующему наблюдению. Но уже более четверти века (с 1998 г.) не утихают споры о значимости этих двух подходов, преимуществах и недостатках каждого. На настоящий момент многие онкоурологи и патологоанатомы используют одновременно обе системы.

На протяжении многих лет исследователи сравнивали классификации ВОЗ 1973 и ВОЗ 2004, получая противоречивые результаты. Так, Z. Chen и соавт. провели ретроспективное исследование на материале от 348 пациентов с НМИРМП. Пятилетняя безрецидивная выживаемость для G1, G2 и G3 составила 82,1; 55,9 и 32,1 %, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования 95,9; 84,4 и 43,3 % соответственно. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при папиллярной уротелиальной опухоли низкого злокачественного потенциала (PUNLMP), папиллярном уротелиальном раке низкой степени злокачественности (PUCLG) и папиллярном уротелиальном раке высокой степени злокачественности (PUCHG) составила 69,8; 67,1 и 42,0 % соответственно, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 100,0; 90,9 и 54,8 %. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что для прогнозирования прогрессирования опухоли эффективны обе классификации, а для прогнозирования рецидива более эффективна классификация ВОЗ 1973 [8].

КАТЕГОРИЯ КАРЦИНОМЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

К карциноме высокой степени злокачественности (PUCHG) относят все опухоли G3 и часть опухолей G2 по классификации ВОЗ 1973. В эту группу входят практически все опухоли pT1 стадии. Таким образом, это

не совсем однородная группа, как хотелось бы, потому что группа PUCHG более широкая, чем группа G3, и, соответственно, более гетерогенная. W. Otto и соавт. провели сравнение 10-летней опухолеспецифической выживаемости (ОСВ) пациентов при карциномах высокой степени злокачественности, разбив их на группы G2 и G3, и получили следующий результат: 84 % в общей группе (PUCHG), 96 % при G2 и 78 % при G3. Таким образом, прогноз для общей группы PUCHG находится между прогнозом для групп G2 и G3. Авторы сделали вывод, что классификация ВОЗ 1973 более подходит для оценки опухолей, так как определяет минимум 2 прогностические группы, тогда как классификация ВОЗ 2004 такой возможности не дает [9].

К таким же выводам пришли В. Guan и соавт. 8 лет спустя, получив показатели общей выживаемости и ОСВ, которые значительно отличались между группами G2, G3 и общей группой PUCHG (ОСВ: $p = 0,003$; общая выживаемость: $p = 0,009$). Показатели ОСВ за 3 года составили 87,0 и 76,0 % для G2 и G3 соответственно и 80,0 % для PUCHG в соответствии с системой 2004 г. Анализ провели на 458 случаях, из которых у 325 (71,0 %) пациентов был диагностирован PUCHG [10].

Папиллярные уротелиальные карциномы, инвазирующие собственную пластинку pT1, прогрессируют до мышечно-инвазивного РМП в 21–50 % случаев. Более того, 34 % пациентов с первоначальной стадией T1 умирают от этого заболевания [11].

В группу pT1 входят преимущественно PUCHG по ВОЗ 2004 и незначительное количество PUCLG, а согласно классификации ВОЗ 1973 – карциномы G2 и G3. В работе W. Otto и соавт. ни один из случаев НМИРМП pT1 не был классифицирован как G1, 36 % были классифицированы как G2 и 64 % – как G3 по классификации ВОЗ 1973. В соответствии с классификацией ВОЗ 2004 только 4 % отнесли к PUCLG, а 96 % – к PUCHG [9]. Классификация ВОЗ 1973 определяет минимум 2 прогностические группы (G2 и G3) при опухолях pT1, тогда как по классификации ВОЗ 2004 они входят в одну группу PUCHG [9].

Van de Putte EEF и соавт. проанализировали материал и результаты трансуретральной резекции (ТУР) от 601 пациента, проходившего лечение по поводу первичного НМИРМП pT1 в 4 университетских больницах за 27 лет, и получили сопоставимые результаты. Согласно системе ВОЗ 1973 г. 188 (31 %) опухолей были классифицированы как G2, а 413 (69 %) – как G3. Ни одна из опухолей не была оценена как G1. Согласно системе ВОЗ 2004 г. 554 (92 %) опухоли были отнесены к PUCHG, в то время как 47 (8 %) были PUCLG. Опухоловеспецифическая выживаемость при 5-летнем наблюдении составила 78 % у пациентов с G3 и 96 % при G2 ($p < 0,001$). Согласно классификации ВОЗ 2004 5-летняя ОСВ составила 83 % для PUCHG и 93 % для опухолей PUCLG ($p = 0,292$). Кроме того, опухоли G3

чаще имели сопутствующую карциному *in situ* (40 %), чем опухоли G2 (17 %, $p < 0,001$). Аналогичным образом при PUCHG выявляли карциному *in situ* чаще (34 %), чем PUCLG (19 %, $p = 0,040$) [11].

D. Сао и соавт., исследовав опухоли Ta, T1 и T2, сделали вывод, что классификация ВОЗ 2004 предсказывает рецидив и прогрессирование лучше, чем ВОЗ 1973 [12]. M. Burger и соавт. показали, что обе классификации являются независимыми предикторами прогрессирования стадии для опухолей Ta и T1 [13].

Рак мочевого пузыря pT1 является характерной формой НМИРМП с высоким риском прогрессирования [3, 5]. Прогноз в значительной степени зависит от степени злокачественности опухоли. Однако это прогностическое значение основано на исследованиях с использованием системы ВОЗ 1973, в то время как в настоящее время ВОЗ рекомендует использовать систему 2004 [6, 7, 9, 11].

При использовании системы ВОЗ 2004 практически все опухоли оказываются в группе PUCHG с очень незначительным количеством PUCLG. Таким образом, получается 1 группа без стратификации по прогнозу. Результаты E.E. F. van de Putte и соавт. показали, что классификация ВОЗ 1973 обладает высокой прогностической способностью при НМИРМП pT1, в то время как классификация ВОЗ 2004 таковой не обладает. Авторы указывают на то, что классификация ВОЗ 1973 не может быть заменена классификацией ВОЗ 2004 в клинических рекомендациях для НМИРМП. Недостаточная прогностическая ценность классификации ВОЗ 2004, скорее всего, обусловлена крайне небольшим количеством опухолей PUCLG pT1, что привело к почти одноуровневой системе классификации (pT1 PUCLG 8 % против pT1 G2 31 %) [11]. Особенно это касается уротелиальных опухолей верхнего отдела мочевого тракта, так как большая часть неммышечно-инвазивных карцином являются PUCHG по классификации ВОЗ 2004.

Уротелиальная карцинома верхних отделов мочевого тракта – редкое и агрессивное злокачественное новообразование. Независимо от стадии степень злокачественности опухоли является наиболее важным предиктором смертности от рака у этих пациентов [8–12]. В 4271 случае, выявленном с 2010 по 2016 г., согласно системе ВОЗ 1973 г., 3,1 % были отнесены к категории G1, 10,2 % – к категории G2 и 86,7 % – к категории G3; в то же время, согласно системе ВОЗ 2004/2016 гг., 11,9 % были отнесены к категории PUCLG, а 88,1 % – к PUCHG. В последнем руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU) для уротелиального рака верхних отделов мочевого тракта предлагается использовать обе системы [14].

КАТЕГОРИЯ КАРЦИНОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ, pT1

В группу карцином низкой степени злокачественности вошли опухоли, которые по системе ВОЗ 1973

относят к G1 и G2, что делает эту группу неоднородной. В 2011 г. F. Pellucchi и соавт. на основании изучения материала ТУР от 270 пациентов показали, что степень дифференцировки (G) точно предсказывала риск рецидива при первичном PUCLG рTa при одинаковых первичном (ТУР) и адьювантном лечении (однократная немедленная послеоперационная инстилляционная тем же препаратом) [15]. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость в общей группе (PUCLG) составила 49,4 %, а в подгруппах G1 и G2 – 62 и 40 % соответственно. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 93 % в общей группе и 97,6 и 93,3 % для групп G1 и G2 соответственно. Анализ исходов в широкой однородной популяции первичных опухолей рTa показал, что система классификации ВОЗ 1973 позволяет более точно прогнозировать риск рецидива после ТУР при первичном папиллярном PUCLG. Но обе классификации одинаково точны при прогнозировании риска прогрессирования [15].

M.R. Downes и соавт. не наблюдали различий в прогрессировании в 2 группах с наименьшей степенью злокачественности (G1-PUCLG и G2-PUCLG). Но риск рецидивирования не оценивали [16].

ПРИМЕНЕНИЕ ОБЕИХ СИСТЕМ

C. Collà Ruvolo и соавт. исследовали ОСВ при НМИРМП в свете классификаций ВОЗ 1973 и ВОЗ 2004 на основе изучения данных 35 986 пациентов. Соответственно классификации ВОЗ 1973 г. 22,7 % были отнесены к G1, 47,6 % – к G2 и 29,7 % – к G3, а по ВОЗ 2004/2016 69,4 % были отнесены к PUCLG и 30,6 % – к PUCHG [17]. Авторы сделали вывод, что со статистической точки зрения классификация ВОЗ 2004/2016 имеет небольшое, хотя ощутимое преимущество над классификацией ВОЗ 1973. Однако авторы не рассматривали ценность этих систем для прогноза рецидивирования и прогрессирования.

В ряде работ авторы исследовали одномоментное использование обеих систем. В недавнем крупном исследовании В.В. G. van Rhijn и соавт. показали, что обе системы были эффективны в прогнозе прогрессирования, но не рецидивирования. При этом прогностическая ценность классификации ВОЗ 1973 была выше, чем классификации ВОЗ 2004. А одновременное использование обеих систем или 4-уровневая комбинация (LG/G1, LG/G2, HG/G2 и HG/G3) оказалась более эффективной, поскольку делит пациентов G2 на 2 подгруппы (LG и HG) с разными прогнозами [18]. Такие же результаты получили и другие авторы [12, 13]. С-индекс Харрелла в отношении прогрессирования показал достаточную точность для комбинированного показателя ВОЗ 1973/2004 г. и ВОЗ 1973 г. и низкую точность для ВОЗ 2004 г. [18]. Следовательно, текущая рекомендация EAU по НМИРМП использовать обе системы классификации ВОЗ остается актуальной.

F. Liedberg и соавт. [19] и Reis LO и соавт. [20] подчеркнули важность определения группы G3 для прогноза рецидивирования и прогрессирования заболевания, что свидетельствует в пользу использования классификации ВОЗ 1973 или комбинации классификаций ВОЗ 1973/2004, а не одной системы ВОЗ 2004.

Схожие результаты были получены и R.J. Sylvester и соавт. [2]. В этом исследовании представлены обновленные группы риска прогностических факторов EAU, которые можно использовать для лечения и последующего наблюдения пациентов. С учетом классификаций ВОЗ 2004/2016 и 1973 была определена новая группа очень высокого риска (PUCHG, G3), которую урологи должны оперативно оценить и при необходимости адаптировать свою терапевтическую стратегию.

В исследовании M.R. Downes и соавт. [16] изучили 2 когорты опухолей Ta/T1 из 2 разных больниц (343 пациента из одной больницы и 266 пациентов из другой). Провели анализ прогностической значимости прогрессирования систем ВОЗ 1973, ВОЗ 2004, гибридной трехуровневой комбинации ВОЗ 1973/2004 и гибридной 4-уровневой комбинации ВОЗ 1973/2004. Поскольку в категории PUCLG между G1 и G2 не наблюдали различий в прогрессировании, авторы предложили для рутинного использования гибридную 3-уровневую комбинацию ВОЗ 1973/2004. Однако авторы в этой работе не ставили вопрос о прогностической значимости классификаций для рецидивирования.

В одном из последних исследований S. Jahnson и соавт. оценили материал от 769 пациентов. Рецидив отмечен у 484 (63 %) больных, прогрессирование – у 80 (10 %) [21]. Авторы применили 4-уровневую комбинацию ВОЗ 1973/2004 для неинвазивного папиллярного уротелиального рака. Рецидивы чаще встречались при множественных и более крупных опухолях и опухолях более высокой степени злокачественности (G2LG, G2HG и G3). Прогрессирование чаще наблюдали в более крупных опухолях – T1, G2HG и G3. Примечательно, что в группе G2 рецидивы и прогрессирование встречались чаще при G2 HG, чем в группе G2 LG [21]. Таким образом, авторы выделили 2 подгруппы G2 – G2 HG и G2 LG – и получили лучший исход в группе G2 LG, а также отметили важность выделения опухолей G1 и G3. Комбинированная система ВОЗ 1973/2004 в их исследовании показала более высокую точность прогнозирования рецидива, прогрессирования и смерти, чем системы ВОЗ 1973 или ВОЗ 2004 по отдельности. Таким образом, в клинической практике может быть предпочтительным 4-уровневая система (сочетание ВОЗ 1973/2004) [21].

А вот добавление оценки ВОЗ 2004 к модели ВОЗ 1973 не улучшает ее прогностическую ценность для опухолей рT1 [11].

Действующие руководящие принципы EAU рекомендуют использовать как классификации ВОЗ 1973,

так и классификации ВОЗ 2004/2016 для определения групп риска. В группах высокого и очень высокого риска при применении обеих классификаций оказывается меньше пациентов, чем в обычной группе высокого риска EAU (22 % против 27 %). В группах риска по ВОЗ 2004/2016 и 1973 вероятность прогрессирования через 5 лет составила 40 и 44 % в новых группах высокого и очень высокого риска соответственно по сравнению с 12 % в текущей группе высокого риска EAU. Однако в группе низкого риска ВОЗ 2004 г. оказывается больше пациентов, поскольку PUCLG включает как опухоли G1, так и некоторые опухоли G2

с соответствующим уменьшением числа пациентов в группе среднего риска [2].

ВЫВОДЫ

Большая часть исследователей считают, что новая классификация ВОЗ не превосходит по прогностическому значению классификацию ВОЗ 1973. Однако их совместное использование дает больше прогностической информации, чем каждая по отдельности. Так, совместное применение позволяет выделить 2 крайние прогностические группы – группу с очень благоприятным прогнозом LG G1 и группу с крайне неблагоприятным прогнозом HG G3.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Tumours of the urinary tract. In: WHO Classification of Tumours. Urinary and male genital tumours. 5th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2022.
2. Sylvester R.J., Rodríguez O., Hernández V. et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol* 2021;79(4):480–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.033. Erratum in: *Eur Urol* 2023;83(5):e140–e141. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.02.007
3. Mostofi F.K., Sobin L.H., Torloni H. Histological Typing of Urinary Bladder Tumors: International Classification of Tumors. Geneva: World Health Organization, 1973: no. 10: 17.
4. Eble J., Sauter G., Epstein J., Sesterhenn I. (2004) Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs: World Health Organization. IARC Press, Lyon.
5. Montironi R., Lopez-Beltran A., Mazzucchelli R., Bostwick D.G. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: recent advances and controversies. *J Clin Pathol* 2003;56(2):91–5. DOI: 10.1136/jcp.56.2.91
6. Bostwick D.G., Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. *Virchows Arch* 2002;441(2):109–16. DOI: 10.1007/s00428-002-0624-y
7. Busch C., Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002;441(2):105–8. DOI: 10.1007/s00428-002-0633-x
8. Chen Z., Ding W., Xu K. et al. The 1973 WHO Classification is more suitable than the 2004 WHO Classification for predicting prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One* 2012;7(10):e47199. DOI: 10.1371/journal.pone.0047199
9. Otto W., Denzinger S., Fritsche H.M. et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2011;107(3):404–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09515.x
10. Guan B., Tang S., Zhan Y. et al. Prognostic performance of the 1973 and 2004 WHO grading classification in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2019;37(8):529.e19–529.e25. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.01.013
11. van de Putte E.E.F., Bosschieter J., van der Kwast T.H. et al. The World Health Organization 1973 classification system for grade is an important prognosticator in T1 non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2018;122(6):978–85. DOI: 10.1111/bju.14238
12. Cao D., Vollmer R.T., Luly J. et al. Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization grading systems and their relationship to pathologic staging for predicting long-term prognosis in patients with urothelial carcinoma. *Urology* 2010;76(3):593–9. DOI: 10.1016/j.urology.2010.01.032
13. Burger M., van der Aa M.N., van Oers J.M. et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol* 2008;54(4):835–43. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.12.026
14. Collà Ruvoletto C., Würnschimmel C., Wenzel M. et al. Comparison between 1973 and 2004/2016 World Health Organization grading in upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Int J Clin Oncol* 2021;26(9):1707–13. DOI: 10.1007/s10147-021-01941-9
15. Pellucchi F., Freschi M., Ibrahim B. et al. Clinical reliability of the 2004 WHO histological classification system compared with the 1973 WHO system for Ta primary bladder tumors. *J Urol* 2011;186(6):2194–9. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.070
16. Downes M.R., Lajkosz K., Kuk C. et al. The impact of grading scheme on non-muscle invasive bladder cancer progression: potential utility of hybrid grading schemes. *Pathology* 2022;54(4):425–33. DOI: 10.1016/j.pathol.2021.10.005
17. Collà Ruvoletto C., Würnschimmel C., Wenzel M. et al. Comparison between 1973 and 2004/2016 WHO grading systems in patients with Ta urothelial carcinoma of urinary bladder. *J Clin Pathol* 2022;75(5):333–7. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207400
18. van Rhijn B.W.G., Hentschel A.E., Bründl J. et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol* 2021;4(2):182–91. DOI: 10.1016/j.euo.2020.12.002
19. Liedberg F., Lauss M., Patschan O. et al. The importance of being grade 3: WHO 1999 versus WHO 2004 pathologic grading. *Eur Urol* 2012;62(4):620–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.063
20. Reis L.O., Dal Col L.S.B. et al. Presence and predominance of histological grade 3 define cT1HG bladder cancer prognostic groups. *Investig Clin Urol* 2022;63(1):21–6. DOI: 10.4111/icu.20210386
21. Jahson S., Jancke G., Olsson H., Aljabery F. Bladder cancer grading using the four-tier combination of the World Health Organization (WHO) 1973 and WHO 2004 classifications. *BJU Int* 2023;132(6):656–63. DOI: 10.1111/bju.16100

Вклад авторов

Горбань Н. А.: разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование статьи;
Колдаева М. С., Меньшикова Е. Е.: сбор и обработка материала, написание статьи.

Contribution of the authors

Gorban N. A.: concept and design development, article writing and editing;
Koldaeva M. S., Menshikova E. E.: collection and processing of the material, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Горбань Н. А. / Gorban N. A.: <https://orcid.org/0009-0001-2401-1746>
Колдаева М. С. / Koldaeva M. S.: <https://orcid.org/orcid=0009-0006-8955>
Меньшикова Е. Е. / Menshikova E. E.: <https://orcid.org/0009-0008-7988-9442>

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/10.17650/2618-7019-2024-7-4-26-32> CC BY 4.0

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ МАТКИ, ИМИТИРУЮЩАЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНУЮ ОПУХОЛЬ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ

Масловская Д. А.¹, Куприянова Е. И.¹, Левицкая Н. В.¹, Гриневич В. Н.^{1,2}

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

²Московский 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: Дарья Александровна Масловская darya.maslovskaya@hotmail.com

Воспалительная миофибробластическая опухоль тела матки представляет собой редкое новообразование, характеризующееся разнообразием морфологических проявлений и иммуногистохимического профиля. Большинство таких опухолей имеют благоприятный прогноз, однако в части случаев опухоль демонстрирует агрессивное поведение, рецидивирует и метастазирует. Экспрессия гладкомышечных маркеров усложняет дифференциальную диагностику с гладкомышечными опухолями, такими как гладкомышечная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом и лейомиосаркома. Экспрессия ALK в большинстве описанных случаев имеет важное диагностическое значение, однако пул ALK-негативных воспалительных миофибробластических опухолей может оставаться нераспознанным. Представленный случай демонстрирует трудности морфологической диагностики воспалительной миофибробластической опухоли с доминирующим веретенноклеточным вариантом строения и невыраженным воспалительным инфильтратом. Точная диагностика имеет ключевое значение для выбора оптимальной тактики лечения, поскольку пациенты с агрессивным вариантом течения заболевания могут получать таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназы.

Ключевые слова: воспалительная миофибробластическая опухоль, ALK, гладкомышечная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом

Для цитирования: Масловская Д. А., Куприянова Е. И., Левицкая Н. В., Гриневич В. Н. Воспалительная миофибробластическая опухоль матки, имитирующая гладкомышечную опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом. Онкопатология 2024;7(4):26–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-26-32>

Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus mimicking a smooth muscle tumor of uncertain malignant potential

Maslovskaya D. A.¹, Kupriyanova E. I.¹, Levitskaya N. V.¹, Grinevich V. N.^{1,2}

¹A. 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;

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

Contacts: Darya Alexandrovna Maslovskaya darya.maslovskaya@hotmail.com

Uterine inflammatory myofibroblastic tumor represents a rare neoplasm characterized by a diverse range of morphological features and immunohistochemical profiles. Most of these tumors have a favorable prognosis, however, a subset exhibits aggressive behavior, with a tendency to recur and metastasize. The expression of smooth muscle markers can complicate the differential diagnosis with other smooth muscle tumors, such as smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcoma. ALK expression is a significant diagnostic marker, however, a subset of ALK-negative inflammatory myofibroblastic tumors may remain unrecognized. This case highlights the challenges of morphological

diagnosis of inflammatory myofibroblastic tumors with a predominant spindle cell pattern and a mild inflammatory infiltrate. Accurate diagnosis is crucial for selecting the optimal treatment strategy, as patients with an aggressive variant of the disease may benefit from targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: inflammatory myofibroblastic tumor, ALK, smooth muscle tumors of uncertain malignant potential

For citation: Maslovskaya D. A., Kupriyanova E. I., Levitskaya N. V., Grinevich V. N. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus mimicking a smooth muscle tumor of uncertain malignant potential. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(4):26–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-26-32>

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительная миофибробластическая опухоль относится к редким мезенхимальным опухолям, наиболее часто встречающимся в легких, мягких тканях брюшной полости и малого таза, а также в забрюшинном пространстве [1]. Заболевание преимущественно диагностируется у детей и молодых людей, но описаны случаи и у пожилых пациентов, в том числе на 8-м и 9-м десятилетиях жизни [2]. Хотя воспалительная миофибробластическая опухоль чаще встречается в негинекологических локализациях, она может поражать органы женской половой системы, в частности тело матки [3]. В медицинской литературе описано около 100 подобных случаев [4]. При локализации в теле матки воспалительная миофибробластическая опухоль чаще всего обладает индолентным клиническим течением и хорошим прогнозом, однако она может и рецидивировать, а в редких случаях метастазировать. Помимо тела матки воспалительная миофибробластическая опухоль может также встречаться в шейке матки, но значительно реже [5].

Несмотря на данные литературы об относительной редкости этого новообразования, ряд авторов отмечают, что часть случаев может скрываться за диагнозом гладкомышечных опухолей. Так, в одном из ретроспективных исследований в 5 (0,3 %) из 1747 опухолей, ранее диагностированных как лейомиома, и в 1 (2,3 %) из 44 опухолей, ранее диагностированной как лейомиосаркома, были обнаружены ALK-позитивность при проведении иммуногистохимического исследования и наличие перестройки гена *ALK* при флуоресцентной гибридизации *in situ*, что послужило основанием для изменения морфологических заключений и установления диагноза воспалительной миофибробластической опухоли [6]. Представленный клинический случай воспалительной миофибробластической опухоли тела матки вызвал диагностические трудности, несмотря на наличие характерных морфологических черт, присущих данной опухоли.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 55 лет, поступила в 2024 г. в Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба после обнаружения при магнитно-резонансной томографии новообразования в области культи влагалища. Из анамнеза известно, что в возрасте 33 лет она перенесла

двустороннюю тубэктомия по поводу внематочной беременности, а 2 года назад ей была выполнена экстирпация матки с яичниками по поводу растущей миомы матки. На момент выполнения операции размер опухоли матки составил 7 см, послеоперационное морфологическое заключение: гладкомышечная опухоль с неясным злокачественным потенциалом. В 2024 г. у пациентки появились мажущие кровянистые выделения из влагалища, которые длились в течение месяца с последующим развитием кровотечения, приведшим к госпитализации в больницу скорой медицинской помощи. Пациентке была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза, и обнаружено новообразование в культе влагалища размером 5 × 5,2 × 5,1 см. При объективном обследовании в куполе влагалища определялось объемное, бугристое, контактно не кровоточащее новообразование. Была выполнена биопсия рецидивного образования культи влагалища, а также проведен пересмотр препаратов первичной опухоли тела матки.

При пересмотре гистологических препаратов первичной опухоли тела матки от 2022 г. в миометрии был обнаружен рост мезенхимальной опухоли веретеноклеточного строения, образованной пересекающимися пучками вытянутых клеток со слабой и умеренной ядерной атипией (рис. 1, 2). Митотическая активность — до 10 фигур митоза на 10 полей зрения при увеличении 400, некрозы не были обнаружены. При иммуногистохимическом исследовании опухоль диффузно и ярко экспрессировала гладкомышечные маркеры кальдесмон (рис. 3)

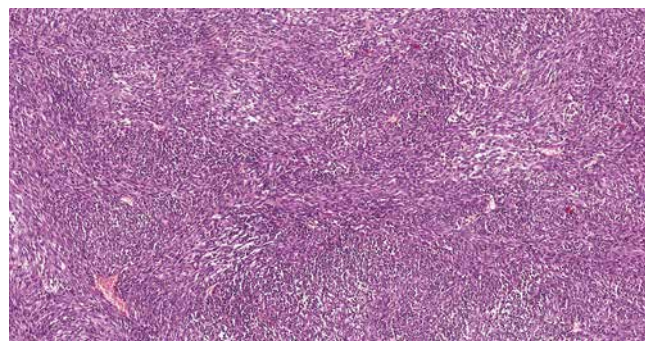


Рис. 1. Первичная опухоль веретеноклеточного строения с высокой клеточностью, формирующая пересекающиеся пучки. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 1. Primary tumor showed a spindle cell pattern in intersecting bundles with high cellularity. Hematoxylin and eosin staining, ×100

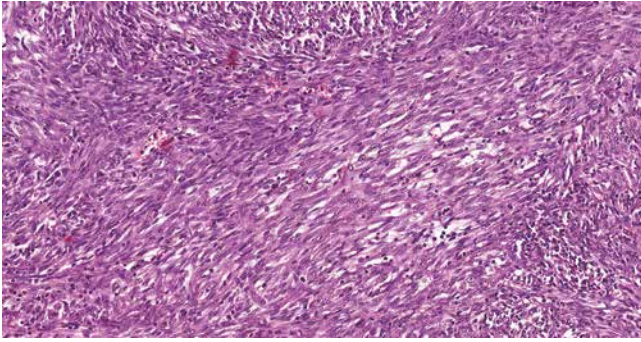


Рис. 2. Первичная опухоль, умеренный полиморфизм опухолевых клеток и очаговый лимфоплазмочитарный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 2. Primary tumor with moderate pleomorphism of tumor cells and focal lymphoplasmacytic infiltrate. Hematoxylin and eosin staining, ×200

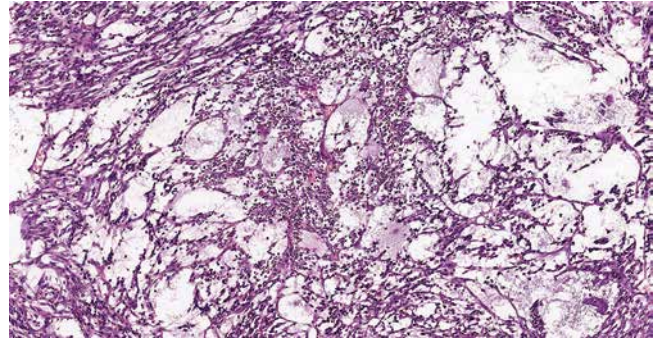


Рис. 5. Первичная опухоль, участок отекающей стромы, очаговая выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с нейтрофилами, "tissue culture-like appearance". Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 5. Primary tumor had an area of edematous stroma with focal, dense lymphoplasmacytic infiltration with neutrophils, "tissue culture-like appearance". Hematoxylin and eosin staining, ×200

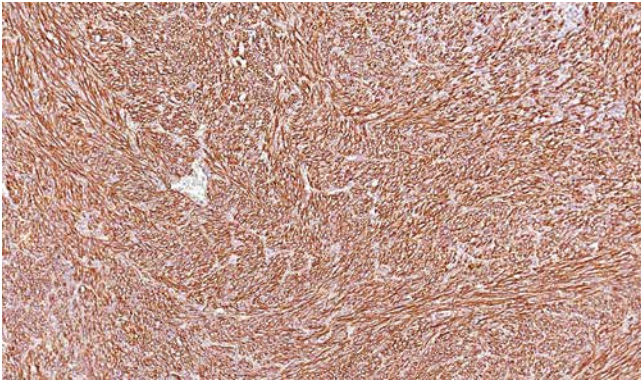


Рис. 3. Первичная опухоль, диффузная выраженная цитоплазматическая реакция с антителами к кальдесмону, ×100

Fig. 3. Primary tumor, strong cytoplasmic positivity for Caldesmon, ×100

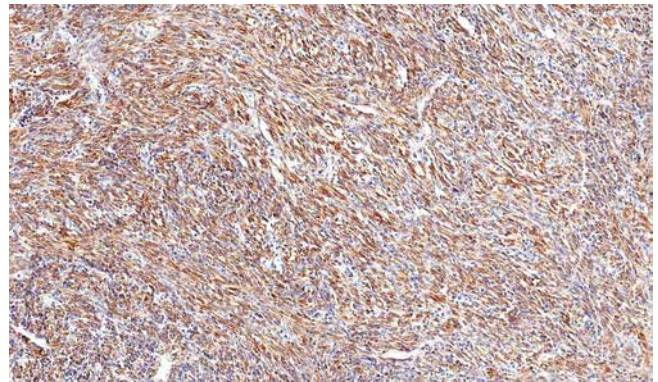


Рис. 6. Первичная опухоль, диффузная цитоплазматическая реакция с антителами к ALK, ×100

Fig. 6. Primary tumor, strong cytoplasmic positivity for ALK, ×100

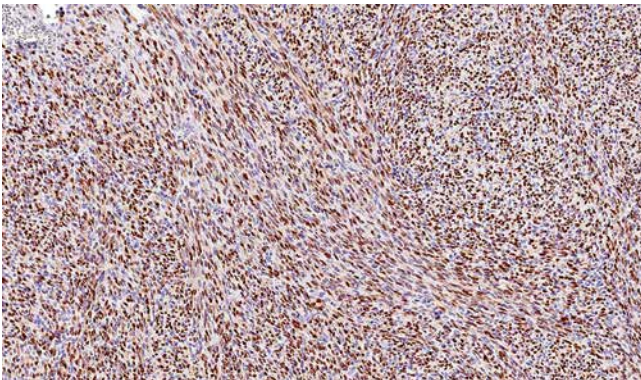


Рис. 4. Первичная опухоль, ядерная экспрессия рецепторов эстрогена, ×100

Fig. 4. Primary tumor, strong nuclear Er staining, ×100

и десмин, рецепторы эстрогена (рис. 4) и прогестерона, фокально экспрессировала CD10 и не экспрессировала CD34 и CD117. В материале биопсии рецидивной опухоли была обнаружена схожая гистологическая картина. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований, с одной стороны, не противоречили диагнозу гладкомышечной опухоли неясного злокачественного

потенциала. Но, с другой стороны, при детальном гистологическом исследовании были обнаружены участки опухоли с рассеянным лимфоплазмочитарным инфильтратом и единичный участок опухоли с отеком стромы и более выраженным лимфоплазмочитарным инфильтратом с наличием нейтрофилов и общим внешним видом, «подобным культуре тканей» (tissue culture-like appearance), что позволило заподозрить воспалительную миофибробластическую опухоль (рис. 5). Для уточнения диагноза было выполнено дополнительное иммуногистохимическое исследование, и при реакции с антителами к ALK выявлено позитивное диффузное умеренное и выраженное окрашивание опухолевых клеток (рис. 6). В результате диагноз гладкомышечной опухоли неясного злокачественного потенциала был изменен на воспалительную миофибробластическую опухоль тела матки с рецидивом опухоли в культе влагалища. Пациентка была прооперирована, в материале рецидивной опухоли пучковидный характер строения присутствовал в равной доле с миксоидным типом строения (рис. 7, 8), в отличие от материала первичной опухоли, где

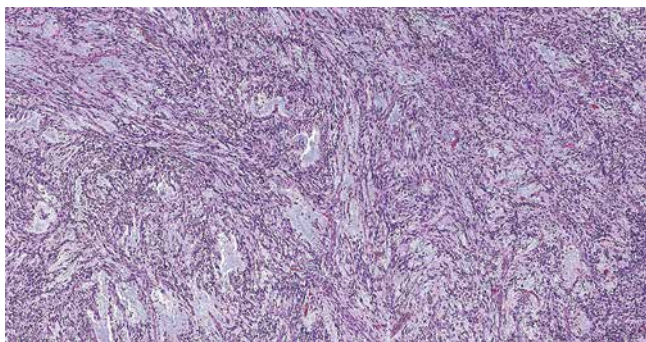


Рис. 7. Рецидивная опухоль, обширные участки с миксоидными изменениями стромы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

Fig. 7. Recurrent tumor showed extensive areas with myxoid changes. Hematoxylin and eosin staining, $\times 50$

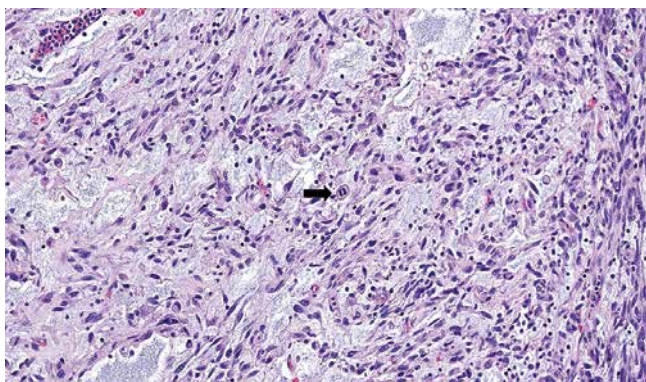


Рис. 8. Рецидивная опухоль, участок с миксоидными изменениями стромы и фигурой митоза (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 8. Recurrent tumor, an area with myxoid changes and a mitotic figure (arrow). Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

миксоидные изменения стромы были минимально выражены. Иммуногистохимическая картина рецидивной опухоли культи влагалища оказалась идентичной первичной опухоли тела матки – в опухоли была выявлена диффузная выраженная экспрессия гладкомышечных маркеров (SMA, десмин, кальдесмон), диффузная и яркая экспрессия ALK (рис. 9). Цитогенетическое исследование подтвердило наличие перестройки гена ALK в 64 % проанализированных интерфазных ядер опухолевых клеток. Спустя 3 мес после операции пациентка без признаков рецидива и прогрессирования заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трудности диагностики воспалительной миофибробластической опухоли тела матки начинаются с нечетких и переменных клинических проявлений. Более чем в половине случаев опухоль имеет бессимптомное течение и обнаруживается случайно при обследовании, выполняемом по другому поводу. В 1/3 случаев отмечаются жалобы на аномальные маточные кровотечения, что не позволяет отличить воспалительную миофибробластическую опухоль от других опухолей

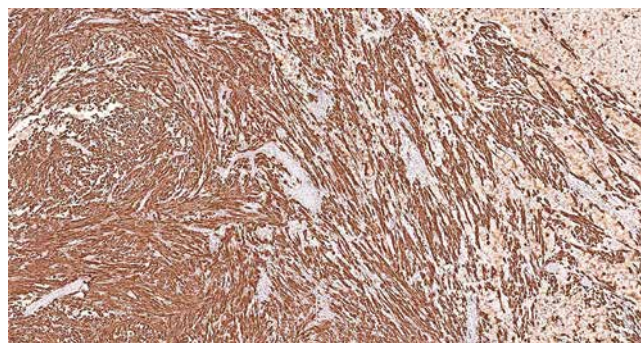


Рис. 9. Рецидивная опухоль, диффузная выраженная цитоплазматическая реакция с антителами к ALK, $\times 50$

Fig. 9. Recurrent tumor, strong cytoplasmic positivity for ALK, $\times 50$

матки, например более часто встречающейся лейомиомы [7].

Макроскопически опухоль может быть представлена узлами различной величины (от 1 до 20 см, в среднем 6 см). Характерны как четко очерченные, так и инфильтрирующие края, что может имитировать злокачественный процесс. Локализация опухоли преимущественно интрамуральная, однако возможно ее прорастание в просвет полости матки с образованием полиповидных выростов [8].

Гистологическая картина воспалительной миофибробластической опухоли разнообразна. Описаны 3 основных типа строения: миксоидный, пучковидный и гиалинизированный. Часто наблюдаются смешанные варианты, когда в одной опухоли сочетаются признаки разных типов. Рыхлый, миксоидный тип строения характеризуют гипоцеллюлярные участки с наличием разрозненно лежащих опухолевых клеток в обильном миксоидном матриксе. Пучковидный тип строения обладает более высокой клеточностью и менее выраженным воспалительным инфильтратом, с формированием пересекающихся пучков из веретеновидных клеток, что обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики как с гладкомышечными, так и со стромальными опухолями тела матки. Гиалинизированный вариант воспалительной миофибробластической опухоли обладает выраженным гиалинизированным матриксом, в котором расположены едва заметные опухолевые клетки [5]. Опухоль состоит из веретенообразных клеток с эозинофильной цитоплазмой и вытянутыми ядрами, содержащими рыхлый хроматин. Встречаются также клетки с ганглиоподобной и эпителиоидной морфологией, гигантские клетки Тутона. Ядерная атипия чаще всего минимальна, однако может быть умеренной и выраженной. Митотическая активность опухоли чаще невысокая и в среднем составляет 4,6 митоза на 10 полей зрения при увеличении 400, варьируя от 0 до 24 митозов на 10 полей зрения при увеличении 400. Воспалительный инфильтрат опухоли, как правило, состоит из лимфоцитов

и плазмочитов, но может быть и смешанным, включая нейтрофилы и эозинофилы, его интенсивность и распределение варьируют. Во время беременности могут обнаруживаться децидуальные изменения стромы опухоли [9, 10].

В представленном случае первичная опухоль продемонстрировала преимущественно пучковидный тип строения с наличием лишь небольших участков миксоидного типа, рассеянного, очагового и невыраженного лимфоидного инфильтрата, что делало ее столь похожей на гладкомышечную опухоль. Однако в материале рецидива миксоидный тип строения присутствовал в более явном и очевидном соотношении.

Иммуногистохимическое исследование играет важную роль в постановке диагноза воспалительной миофибробластической опухоли, однако экспрессия гладкомышечных маркеров кальдесмона, десмина и SMA может создавать трудности при проведении дифференциальной диагностики, поскольку направляет взор патологоанатома в сторону широкого спектра более часто встречающихся гладкомышечных опухолей [11]. Также в воспалительной миофибробластической опухоли может обнаруживаться экспрессия CD10, что обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики с группой эндометриальных стромальных опухолей. Воспалительная миофибробластическая опухоль не экспрессирует цитокератины, S100, CD34, CD117 [8].

Большинство случаев воспалительной миофибробластической опухоли имеет положительное окрашивание при реакции с антителами к ALK, а наличие перестройки гена подтверждается результатами цитогенетического исследования [12, 13]. Однако отсутствие иммуноэкспрессии ALK при выполнении иммуногистохимического исследования, а также отсутствие типичной перестройки гена *ALK* при цитогенетическом исследовании не исключает диагноз воспалительной миофибробластической опухоли. Перестройки в гене *ALK* могут включать различные партнеры, наиболее частыми являются *IGFBP5*, *THBS1* и *TIMP3*. Так, одна из групп исследователей при РНК-секвенировании впервые выявила перестройку *FN1-ROS1* в результате слияния 37-го экзона *FN1* с 34-м экзоном *ROS1* [14], что в дальнейшем было подтверждено в других работах [9, 15]. Еще одна мутация, обнаруживаемая в ALK-негативных воспалительных миофибробласти-

ческих опухолях тела матки, включает перестройку *ETV6-NTRK3* [16]. Таким образом, опухоли, негативные при традиционном FISH-исследовании, могут иметь другие генетические перестройки, которые возможно обнаружить с помощью РНК-секвенирования [17].

Также отмечено, что в случаях, ассоциированных с беременностью, более часто обнаруживается слияние *TIMP3-RET*. Несмотря на то что *TIMP3* является наиболее частым партнером по слиянию генов в случаях, ассоциированных с беременностью, не было установлено влияние беременности на слияние генов *TIMP3* и *RET*, что требует дополнительных исследований для подтверждения или опровержения этой теории [9].

Существуют ли признаки, позволяющие предсказать агрессивное поведение воспалительной миофибробластической опухоли? Анализ серии случаев в одном из исследований показал, что опухоли с более агрессивным поведением составляют до 25 % и чаще не ассоциированы с беременностью, характеризуются большими размерами (>7 см), умеренной или выраженной ядерной атипией, высокой митотической активностью, лимфоваскулярной инвазией и некрозами [13].

Стандартом лечения пациентов с воспалительной миофибробластической опухолью является хирургическое лечение. Пациенты с прогрессированием, у которых выявлена перестройка в гене *ALK*, могут получать терапию ALK-ингибиторами [18]. Однако, помимо таргетирования ALK, необходимы дополнительные исследования эффективности других ингибиторов тирозинкиназы, а также других методов лечения, таких как химиотерапия и иммунотерапия [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гистологическая картина воспалительной миофибробластической опухоли демонстрирует значительную вариабельность, что существенно затрудняет постановку точного диагноза. Патогномичные признаки зачастую локализируются на ограниченных участках опухоли, что может привести к их недооценке при морфологическом исследовании. В настоящее время прогнозирование клинического поведения опухоли носит вероятностный характер. Тем не менее современная таргетная терапия открывает новые перспективы в лечении пациентов с агрессивным течением заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 3). <https://publications.iarc.fr/588>
- Gleason B.C., Hornick J.L. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol* 2008;61(4):428–37. DOI: 10.1136/jcp.2007.049387
- Siemion K., Reszec-Gielazyn J., Kisluk J. et al. What do we know about inflammatory myofibroblastic tumors? – A systematic review. *Adv Med Sci* 2022;67(1):129–38. DOI: 10.1016/j.advms.2022.02.002
- Busca A., Parra-Herran C. Mxoid mesenchymal tumors of the uterus: an update on classification, definitions, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2017;24(6):354–61. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000164
- Bennett J.A., Nardi V., Rouzbahman M. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analysis of 13 cases highlighting their broad morphologic spectrum. *Mod Pathol* 2017;30(10):1489–503. DOI: 10.1038/modpathol.2017.69
- Pickett J.L., Chou A., Andrici J.A. et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the female genital tract are under-recognized: a low threshold for ALK immunohistochemistry is required. *Am J Surg Pathol* 2017;41(10):1433–42. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000909
- Tang F., Dai G., Huang X., Wang D. Uterine inflammatory myofibroblastic tumor presented as abnormal uterine bleeding: two cases report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(50):e32141. DOI: 10.1097/MD.00000000000032141
- Parra-Herran C., Quick C.M., Howitt B.E. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus: clinical and pathologic review of 10 cases including a subset with aggressive clinical course. *Am J Surg Pathol* 2015;39(2):157–68. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000330
- Cheek E.H., Fadra N., Jackson R.A. et al. Uterine inflammatory myofibroblastic tumors in pregnant women with and without involvement of the placenta: a study of 6 cases with identification of a novel TIMP3-RET fusion. *Hum Pathol* 2020;97:29–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.006>
- Mandato V.D., Valli R., Mastrofilippo V. et al. Uterine inflammatory myofibroblastic tumor: more common than expected: case report and review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(48):e8974. DOI: 10.1097/MD.00000000000008974
- Devereaux K.A., Kunder C.A., Longacre T.A. ALK-rearranged tumors are highly enriched in the stump subcategory of uterine tumors. *Am J Surg Pathol* 2019;43(1):64–74. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001083
- Mohammad N., Haimes J.D., Mishkin S. et al. ALK is a specific diagnostic marker for inflammatory myofibroblastic tumor of the uterus. *Am J Surg Pathol* 2018;42(10):1353–9. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001120
- Karpathiou G., Devouassoux-Shisheboran M., Stolnicu S. et al. Uterine inflammatory myofibroblastic tumor. *Pathol Res Pract* 2023;242:154335. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154335
- Bennett J.A., Wang P., Wanjari P. et al. Uterine inflammatory myofibroblastic tumor: First report of a ROS1 fusion. *Genes Chromosomes Cancer* 2021;60(12):822–6. DOI: 10.1002/gcc.22986
- Chang B., Wang Z., Ren M. et al. A novel CASC15-ALK and TFG-ROS1 fusion observed in uterine inflammatory myofibroblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2023;42(5):451–9. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000926
- Takahashi A., Kurosawa M., Uemura M. et al. Anaplastic lymphoma kinase-negative uterine inflammatory myofibroblastic tumor containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a case report. *J Int Med Res* 2018;46(8):3498–503. DOI: 10.1177/0300060518780873
- Zarei S., Abdul-Karim F.W., Chase D.M. et al. Uterine inflammatory myofibroblastic tumor showing an atypical ALK signal pattern by FISH and DES-ALK fusion by RNA sequencing: a case report. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39(2):152–6. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000588
- Zhao T., Zhang X., Liu X. et al. Case Report: Clinical response to anaplastic lymphoma kinase inhibitor-based targeted therapy in uterine inflammatory myofibroblastic tumor harboring *ALK-IGFBP5* fusion. *Front Oncol* 2023;13:1147974. DOI: 10.3389/fonc.2023.1147974
- Gros L., Dei Tos A.P., Jones R.L., Digkila A. Inflammatory myofibroblastic tumour: state of the art. *Cancers (Basel)* 2022;14(15):3662. DOI: 10.3390/cancers14153662

Вклад авторов

Масловская Д. А.: написание статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ научной работы;
 Куприянова Е. И., Левицкая Н. В.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Гриневич В. Н.: разработка концепции исследования, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Contribution of the authors

Maslovskaya D. A.: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of scientific work;
 Kupriyanova E. I., Levitskaya N. V.: analysis of scientific work, critical revision with valuable intellectual content;
 Grinevich V. N.: development of the research concept, analysis of scientific work, critical revision with valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Масловская Д. А. / Maslovskaya D. A.: <https://orcid.org/0009-0003-1235-7445>
 Куприянова Е. И. / Kupriyanova E. I.: <https://orcid.org/0000-0001-5856-9759>
 Левицкая Н. В. / Levitskaya N. V.: <https://orcid.org/0000-0002-3445-8488>
 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.

Статья поступила: 11.11.2024. **Принята к публикации:** 10.12.2024. **Опубликована онлайн:** 10.02.2024.
Article submitted: 11.11.2024. **Accepted for publication:** 10.12.2024. **Published online:** 10.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-33-35>

СЛУЧАЙ ЛИМФАНГИОЛЕЙОМИОМатОЗА ТАЗОВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА РЕГИОНАРНЫЕ МЕТАСТАЗЫ

Закурдаев Е. И., Багателья З. А., Чижиков Н. П., Угодникова П. И., Селявин С. С.

ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Полина Игоревна Угодникова madamga33@gmail.com

В статье описан редкий случай лимфангиолейомиоматоза тазовых лимфатических узлов у женщины 67 лет, обнаруженный при исследовании операционного материала экстирпации матки с придатками и лимфаденэктомией.

Ключевые слова: лимфатический узел, лимфангиолейомиоматоз

Для цитирования: Закурдаев Е. И., Багателья З. А., Чижиков Н. П. и др. Случай лимфангиолейомиоматоза тазовых лимфатических узлов при раке эндометрия с подозрением на регионарные метастазы. Онкопатология 2024;7(4):33–5. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-33-35>

A case of lymphangiomyomatosis of pelvic lymph nodes in endometrial cancer with suspected regional metastases

Zakurdaev E. I., Bagateliya Z. A., Chizhikov N. P., Ugodnikova P. I., Selyavin S. S.

S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5th Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Polina Igorevna Ugodnikova madamga33@gmail.com

In this report describes a rare finding of lymphangiomyomatosis of the pelvic lymph nodes in a 67-year-old woman, discovered during the examination of surgical material from hysterectomy with appendages and lymphadenectomy.

Keywords: lymph node, lymphangiomyomatosis

For citation: Zakurdaev E. I., Bagateliya Z. A., Chizhikov N. P. et al. A case of lymphangiomyomatosis of pelvic lymph nodes in endometrial cancer with suspected regional metastases. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(4):33–5. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-33-35>

ВВЕДЕНИЕ

Лимфангиолейомиоматоз — редкое заболевание, которое поражает в основном женщин репродуктивного возраста.

Клиническое течение этого заболевания весьма коварное — между появлением симптомов и постановкой диагноза обычно проходит 5–6 лет.

Лимфангиолейомиоматоз чаще поражает легкие, вследствие чего больные жалуются на одышку при физической нагрузке, а затем и в покое; также может возникнуть спонтанный пневмоторакс [1].

Легочный лимфангиолейомиоматоз проявляется кистозной деструкцией легочной паренхимы и развитием дыхательной недостаточности. Патоморфологической особенностью является пролиферация вблизи бронхиол, венул и лимфатических сосудов узелков —

лимфангиомиоцитов с щелевидными лимфатическими каналами между ними [2].

Кистозные изменения легких во многом обусловлены деградацией внеклеточного матрикса в результате дисбаланса в системе матриксных металлопротеиназ.

Внелегочный лимфангиолейомиоматоз встречается крайне редко и поражает различные лимфатические узлы (ЛУ). В них неопластические клетки формируют муаровый рисунок и часто прорастают за пределы соединительнотканной капсулы ЛУ [3].

Лимфангиомиоциты имеют иммунофенотип гладкомышечных клеток (экспрессируют SMA (Smooth Muscle Antibodies, антитела к гладкой мускулатуре) и десмин), клеток меланомы (HMB-45), экспрессируют β -катенин [4].

Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона объясняет роль гормональных факторов в прогрессировании лимфангиолейомиоматоза во время беременности.

Известна связь этого заболевания с туберозным склерозом, поэтому всем больным необходимо исследовать мутации гена *TSC1/2* [5].

Несмотря на доброкачественный характер, лимфангиолейомиоматоз в ряде случаев может метастазировать.

Лимфангиолейомиоматоз тазовых ЛУ чаще клинически скрыт и случайно обнаруживается при гинекологических онкологических операциях [6].

Подобный случай встретился в нашей практике и описан в данной статье.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 67 лет, с ранее диагностированной эндометриоидной аденокарциномой эндометрия поступила на плановое хирургическое лечение в онкогинекологическое отделение № 70 Городской клинической больницы им. С. П. Боткина.

После дообследования и предоперационной подготовки была успешно проведена лапароскопическая экстирпация матки с придатками и лимфаденэктомией увеличенных и плотных сторожевых ЛУ (метастазы?).

Операционный материал был отправлен на патоморфологическое исследование. Послеоперационный период у больной протекал без осложнений.

Гистологически в области левого маточного угла определялся рост умеренно дифференцированной эндометриоидной аденокарциномы эндометрия с минимальной инвазией в миометрий (pT1a (IA2)). Вне опухоли отмечался атрофичный эндометрий, узловый аденомиоз, множественные интрамуральные лейомиомы с очаговым гиалинозом.

Паренхима 2 из 4 сторожевых ЛУ была субтотально замещена опухолевой тканью, которая явно отличалась от эндометриоидной аденокарциномы. На большом протяжении она была представлена гнездами и завитками эпителиоидных клеток, разделенных щелями, напоминающими лимфатические пространства. Местами опухолевые клетки имели вид веретеновидных и были сцеплены в виде пучков. Митозов и некрозов выявлено не было. Для верификации опухоли в ЛУ проведено иммуногистохимическое исследование с использованием иммунопейнера BenchMark ULTRA (Roche, Ventana). Опухолевые клетки диффузно экспрессировали SMA и β -катенин, фокально экспрессировали десмин и HMB-45 (рис. 1), не экспрессировали РапСК. Пролиферативная активность опухолевых клеток была очень низкой – менее 1 %.

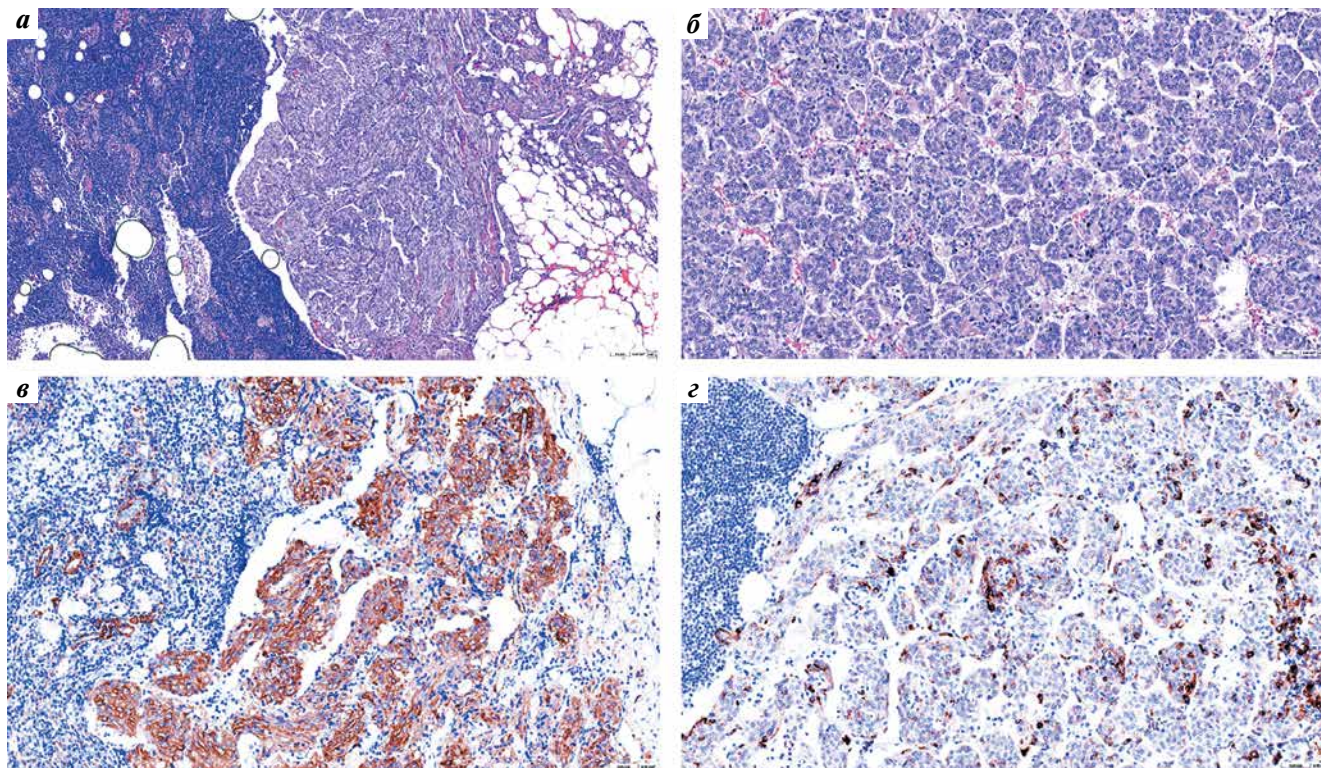


Рис. 1. Лимфангиолейомиоматоз тазового лимфатического узла: а, б – опухолевая ткань при окраске гематоксилином и эозином, $\times 5$ и $\times 10$; в, з – иммуногистохимические реакции с SMA и HMB-45, $\times 20$

Fig. 1. Lymphangiomyomatosis of the pelvic lymph node: а, б – tumor tissue stained with hematoxylin and eosin, $\times 5$ and $\times 10$; в, з – immunohistochemical reactions with SMA and HMB-45, $\times 20$

С учетом морфоиммуногистохимической картины диагностирован лимфангиолейомиоматоз тазовых ЛУ, метастазы рака исключены.

Были даны рекомендации клинически исключить различные проявления туберозного склероза и определить наличие мутации гена *TSC1/2*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическая работа богата различными казуистическими находками, которые в ряде случаев меняют исходный прогноз онкологического заболевания.

В описанном наблюдении клинически ожидался рак эндометрия высокой злокачественности с метастазами в ЛУ. Однако эндометриоидный рак оказался низкой злокачественности, а в тазовых ЛУ выявлен доброкачественный лимфангиолейомиоматоз.

Лимфангиолейомиоматоз тазовых ЛУ встречается очень редко, и важно его не перепутать с другой опухолью. Отличным помощником для постановки окончательного диагноза является иммуногистохимическое исследование. Метастатическую лейомиому и метастазы лейомиосаркомы, как правило, экспрессируют SMA и десмин, но не HMB-45.

Для метастазов меланомы характерна экспрессия HMB-45, но не SMA.

Метастазы различных карцином экспрессируют PanCK, а при лимфангиолейомиоматозе этот маркер всегда негативный.

Лимфангиолейомиоматоз также может быть связан с туберозным склерозом, поэтому всегда необходимо исключить мутации гена *TSC1/2*. Кроме того, при этом заболевании необходимо исключить скрытое поражение легких, которое долгое время клинически может не проявляться.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Leonard J., Chuck G., Dabora S. et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis: Am J Respir Crit Care Med 2001;164(4):661–8. DOI: 10.1164/ajrcm.164.4.2011025
- Glasgow C. G., Taveira-Dasilva A. M., Darling T. N. et al. Lymphatic involvement in lymphangiomyomatosis. Ann N Y Acad Sci 2008;1131:206–14. DOI: 10.1196/annals.1413.018
- Xiao S., Chen Y., Tang Q. et al. Pelvic lymph node lymphangiomyomatosis found during surgery for gynecological fallopian tube cancer: A case report and literature review. Front Med (Lausanne) 2022;15(9):917628. DOI: 10.3389/fmed.2022.917628
- Wahid S., Chiang P. C., Luo H. L. et al. Pelvic lymphangiomyomatosis treated successfully with everolimus: Two case reports with literature review. Medicine (Baltimore) 2017;96(10):e4562. DOI: 10.1097/MD.0000000000004562
- Ye R., Liao Y., Luo L. et al. Incidental lymphangiomyomatosis in pelvic lymph nodes associated with Malignant neoplasm of the ovary – two case reports. Polish J of Pathol 2023;74(2):148–50. DOI: 10.5114/pjp.2023.129181
- Rabban J. T., Firetag B., Sangoi A. R. et al. Incidental pelvic and para-aortic lymph node lymphangiomyomatosis detected during surgical staging of pelvic cancer in women without symptomatic pulmonary lymphangiomyomatosis or tuberous sclerosis complex. Am J Surg Pathol 2015;39(8):1015–25. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000416

Вклад авторов

Закурдаев Е. И.: сканирование гистологических препаратов;
Багателия З. А., Угодникова П. И.: написание статьи, анализ данных литературы;
Чижиков Н. П., Селявин С. С.: анализ данных литературы.

Contribution of the authors

Zakurdaev E. I.: scanning of histological preparations;
Bagatelia Z. A., Ugolnikova P. I.: article writing, analysis of literature data;
Chizhikov N. P., Selyavin S. S.: analysis of literature data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Закурдаев Е. И. / Zakurdaev E. I.: <https://orcid.org/0000-0001-8613-9609>
Багателия З. А. / Bagateliya Z. A.: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>
Угодникова П. И. / Ugolnikova P. I.: <https://orcid.org/0009-0007-9189-5725>

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

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

Статья поступила: 17.10.2024. **Принята к публикации:** 25.11.2024. **Опубликована онлайн:** 10.02.2024.
Article submitted: 17.10.2024. **Accepted for publication:** 25.11.2024. **Published online:** 10.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-36-43> CC BY 4.0

ИНТИМАЛЬНАЯ САРКОМА. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Кудайбергенова А. Г.¹, Туркевич Е. А.¹, Горбань Н. А.²¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15**Контакты:** Асель Галимовна Кудайбергенова asel1972@mail.ru

Интимальная саркома – очень редкая злокачественная мезенхимальная опухоль, возникающая в крупных кровеносных сосудах системного и легочного кровообращения, а также в сердце. Прогноз при интимальной саркоме обычно неблагоприятный, причем на него оказывает большое влияние выбор тактики лечения в пользу хирургического вмешательства. Статья представляет собой анализ двух клинических случаев интимальной саркомы сердца, обзор литературы, обсуждение возможных ошибок в диагностике этого редкого заболевания.

Ключевые слова: кардиальная саркома, интимальная саркома, амплификация *MDM2***Для цитирования:** Кудайбергенова А. Г., Туркевич Е. А., Горбань Н. А. Интимальная саркома. Описание клинических случаев. Онкопатология 2024;7(4):36–43.DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-36-43>

Intimal sarcoma. Case report and review

Kudaybergenova A. G.¹, Turkevich E. A.¹, Gorban N. A.²¹*N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russian Federation, 68 Leningradskaya St., Pesochny vill., Saint Petersburg 197758, Russia*²*Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia***Contacts:** Asel Galimovna Kudaybergenova asel1972@mail.ru

Intimal sarcoma is a very rare malignant mesenchymal tumor that arises in the large blood vessels of the systemic and pulmonary circulation, as well as in the heart. The prognosis of intimal sarcoma is usually unfavorable and is strongly influenced by the choice of treatment strategy in favor of surgical intervention. The article presents an analysis of two clinical cases of intimal sarcoma of the heart, literature review, discussion of possible errors in the diagnosis of this rare disease.

Keywords: cardiac sarcoma, intimal sarcoma, *MDM2* amplification**For citation:** Kudaybergenova A. G., Turkevich E. A., Gorban N. A. Intimal sarcoma. Case report and review. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(4):36–43. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-4-36-43>

ВВЕДЕНИЕ

Интимальная саркома (ИС) – очень редкая злокачественная мезенхимальная опухоль, возникающая в крупных кровеносных сосудах системного и легочного кровообращения, а также в сердце [1]. ИС были впервые описаны Мандельштамом в 1923 г. [2]. С тех пор в литературе опубликованы данные примерно о 400 наблюдениях ИС, причем подавляющее большинство

статей посвящены описанию отдельных случаев [3–5]. Основной клинический признак ИС – рост опухоли внутри камер сердца или просвета сосуда, что приводит к локальной обструкции и распространению опухолевых эмболов в другие органы. Эти особенности крайне затрудняют интерпретацию клинических проявлений (разнообразные нарушения ритма, проявления тромбоэмболии) и приводят к поздней диагностике [5].

В большинстве случаев опухоль внешне напоминает тромбы, которые распространяются дистально вдоль ветвей пораженных сосудов. Морфологическая диагностика ИС сложна, так как гистологическая картина весьма разнообразна: они могут напоминать лейомиосаркому, гемангиоэндотелиому, синовиальную саркому, миксофибросаркому или недифференцированную плеоморфную саркому, иногда можно обнаружить миксоидные или эпителиоидные участки [6]. В редких случаях встречаются незрелый остеοидный матрикс и хрящевая дифференцировка; также описаны зоны, схожие с рабдомиосаркомой и ангиосаркомой [7–10].

Прогноз для большинства пациентов остается крайне неблагоприятным, так как заболевание часто диагностируют на поздних стадиях. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство, однако современные подходы включают в себя химиотерапию и лучевую терапию как дополнение к хирургическому лечению, что дает пациентам дополнительные шансы на выживание [11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка А., 69 лет, в январе 2024 г. обследована по поводу полной транзиторной атриовентрикулярной блокады и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. По данным компьютерной томографии органов грудной полости с контрастированием в левом предсердии выявлена опухоль размерами 79 × 71 мм с неоднородным накоплением контраста с пристеночными тромбами и распространением в левые легочные вены, клетчатку средостения и тесным прилеганием к стенке пищевода. В январе 2024 г. перенесла операцию протезирования митрального клапана и аннулопластики трикуспидального клапана с удалением опухоли левого предсердия и имплантации кардиостимулятора.

По клиническим данным, морфологической картине и результатам иммуногистохимического исследования по месту операции диагностирована фибромиксосаркома низкой степени злокачественности (фокальная экспрессия виментина, калдесмона, CD31, Fli-1, NSE, Ki-67 – 20 %, отсутствие экспрессии S100, AE1/AE3, десмина, CD34, калретицина) (рис. 1, 2).

При пересмотре в референсном центре: крупные фрагменты субтотально некротизированной опухоли неравномерной клеточности, солидного и перicytoma-подобного типа с миксоидной и collagenовой стромой. Клетки веретеновидные и эпителиоидные, умеренно полиморфные, с овальными и вытянутыми нормохромными ядрами со слегка извитой ядерной мембраной. Встречаются правильные митозы (до 4 в 10 полях зрения при ×400). Результаты иммуногистохимического (ИГХ) анализа: CD31, CD34, CDK4, десмин, ERG, Fli-1, MCK (AE1/AE3), S100, SMA, WT-1 отрицательные в опухолевых клетках. Ki-67 – 25 %. FISH-исследование: на 100 ядер опухолевых клеток – 439 сигналов с гена MDM2, среднее

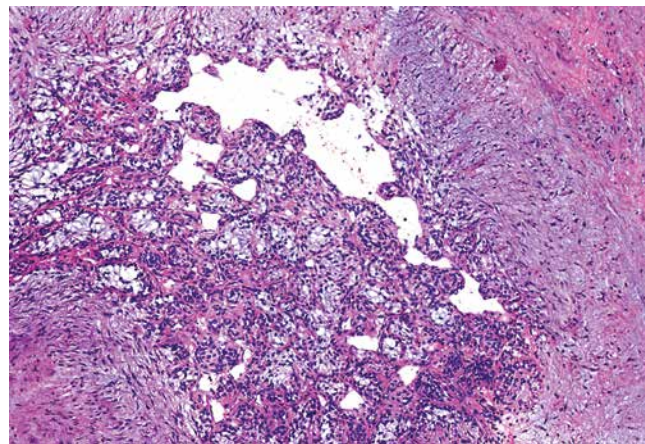


Рис. 1. Опухоль неравномерной клеточности с миксоидной и collagenовой стромой. Клинический случай 1. Окраска гематоксилином и эозином. ×100
Fig. 1. Tumor of patchy cellularity with myxoid and collagenous stroma. Clinical case 1. Staining with hematoxylin and eosin. ×100

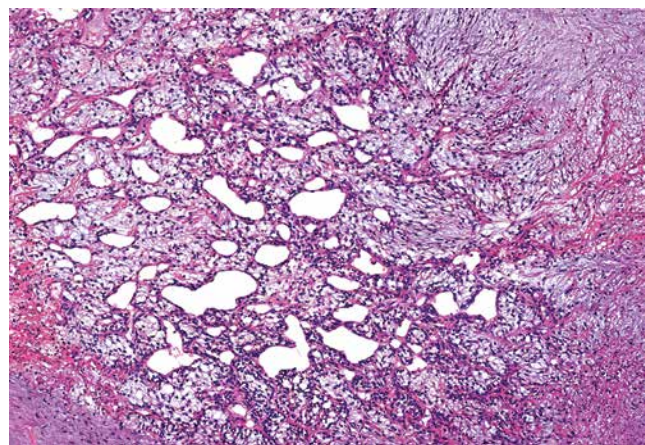


Рис. 2. Перicytoma-подобный характер строения, миксоидная строма. Клинический случай 1. Окраска гематоксилином и эозином. ×200
Fig. 2. Pericytoma-like growth pattern, myxoid stroma. Clinical case 1. Staining with hematoxylin and eosin. ×200

число зеленых сигналов 4,43; 429 сигналов с центрального участка CEP12, среднее число красных сигналов 4,33; соотношение 1,02 (рис. 3). Выявлена полисомия/коамплификация MDM2/CEP12.

Заключение: ИС левого предсердия.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка А., 54 года, по данным из медицинской документации, прооперирована в апреле 2021 г. по поводу опухоли левого предсердия. При макроскопическом исследовании описано образование «в виде узла 5 × 7 × 5 см красно-вишневого цвета, бугристое, мягко-эластичное, местами расслаивается, заметен серый фрагмент, вероятно, эндокард 1 × 1 см, образование на границе с эндокардом, на разрезе как с участками однородной тяжистости, так и крошащееся».

В протоколе микроскопического исследования: фрагменты камер сердца с очаговым липоматозом интерстиция

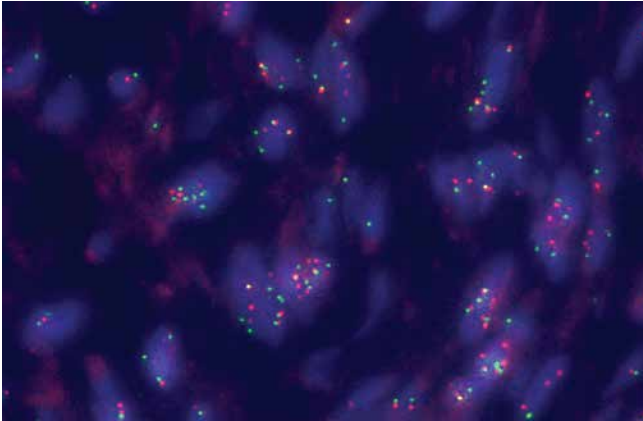


Рис. 3. Полисомия MDM2/CEP12. FISH-исследование. Клинический случай 1

Fig. 3. MDM2/CEP12 polysomy. FISH-research. Clinical case 1

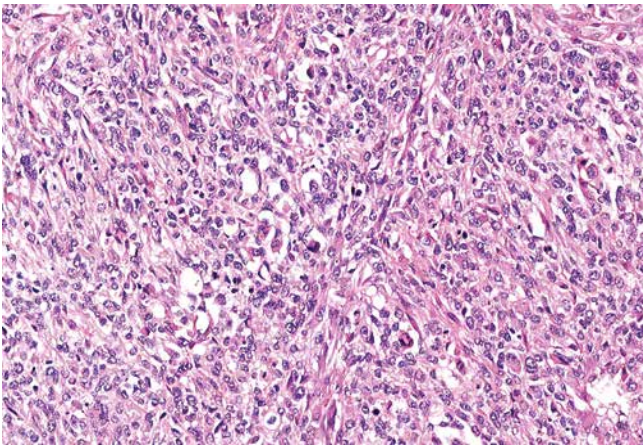


Рис. 4. Веретеноклеточная и эпителиоидноклеточная саркома из клеток среднего размера с эозинофильной цитоплазмой, пузырьковидными и нормохромными ядрами и наличием крупных клеток с уродливыми ядрами. Окраска гематоксилином и эозином. Клинический случай 2. $\times 400$

Fig. 4. Spindle and epithelioid cell sarcoma of medium and large-sized cells with eosinophilic cytoplasm, vesicular and normochromic nuclei and some cells with ugly nuclei. Staining with hematoxylin and eosin. Clinical case 2. $\times 400$

поперечно-полосатой сердечной мышечной ткани, ростом из нее образования, представленного полиморфными веретеновидными клетками с гиперхромными укрупненными ядрами с конденсированным хроматином, встречаются многоядерные клетки (рис. 4), местами преобладают крупные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенным ядром (клетки-ракеты), имеются митозы, в том числе патологические (до 4 в 1 поле зрения при $\times 400$), некрозы с отложением игольчатых масс холестерина, строма фибрирована, отечна, с неравномерной, преимущественно мононуклеарной инфильтрацией с поверхности, эндотелий местами с нарушением целостности, фиксацией оксифильных, слабо фибринолизированных эритроцитов, пролиферацией фибробластов со стороны интимы. Предварительный диагноз: рабдомиосаркома. Рекомендовано ИГХ-исследование.

При ИГХ-исследовании по месту оперативного вмешательства описана диффузная экспрессия *MyoD1*, часть клеток с мембранно-цитоплазматической экспрессией *CD56* и цитоплазматической экспрессией виментина и десмина. *Ki-67* — 70 %.

Заключение: плеоморфная рабдомиосаркома.

После хирургического лечения 30.04.2021 и 12 курсов полихимиотерапии по схеме 6 VAC + 6IE в октябре 2022 г. отмечена прогрессия в виде метастаза в левую лобную долю головного мозга, в связи с чем пациентка проходила лечение в другом учреждении. После лучевой терапии и 7 курсов таргетной терапии метастаз был удален. Макроскопически материал описан как «фрагмент серо-коричневого цвета, плотно-эластической консистенции, с очагами красно-коричневого цвета $2,2 \times 1,5 \times 1$ см».

При гистологическом исследовании: фрагменты фиброзной ткани с очагами некрозов, скоплениями макрофагов и комплексами клеток веретеновидной формы, обильной цитоплазмой и вытянутыми гиперхромными ядрами.

Там же было выполнено ИГХ- и FISH-исследование метастатической опухоли. Данные ИГХ-исследования: *MDM2*, *CDK4* — неоднозначная реакция, *h-калдесмон* — выраженное окрашивание, *SMA*-окрашивание по типу *tramtrack*; *SOX10*, *S100*, *MyoD1*, *ERG*, *CD34*, миогенин — экспрессия не обнаружена. FISH-исследование: *MDM2/CEP12* — обнаружена амплификация в 95 % опухолевых клеток.

Заключение: метастаз ИС в головной мозг.

На пересмотр в референсный центр представлены препараты первичной опухоли и метастаза в головной мозг. Крупные фрагменты первичной опухоли (2021 г.): веретеноклеточная и эпителиоидноклеточная умеренно полиморфная саркома с обширными зонами некроза и обилием митозов. Клетки среднего размера с эозинофильной цитоплазмой, пузырьковидными и нормохромными ядрами с мелкими ядрышками. Крупные фрагменты опухоли головного мозга (2024 г.) имеют сходное строение с опухолью сердца, на большем протяжении некротизированы, с обширными полями макрофагов. В готовых препаратах после ИГХ-исследования *SMA*, *калдесмон* — положительны, *CDK4*, *MyoD1*, *CD34*, *S100*, *SOX10*, *ERG* — негативны.

Проведено ИГХ-исследование с дополнительными маркерами. *Десмин*, *MSA*, *MyoD1* — слабоположительны в части опухолевых клеток. *CDK-4*, *Myf4* (миогенин) — негативны.

При FISH-исследовании (*SPEC MDM2-CEN12 (ZL)*) на 20 ядер опухолевых клеток 43 красных сигнала с *CEP12* и 230 зеленых — с гена *MDM2*. Среднее количество красных 2,15, зеленых — 11,5. Соотношение 5,34 (рис. 5).

Заключение: ИС левого предсердия.

ПРОБЛЕМЫ В ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНТИМАЛЬНОЙ САРКОМЫ

Верификация ИС представляет собой диагностическую проблему как для клиницистов, так и для

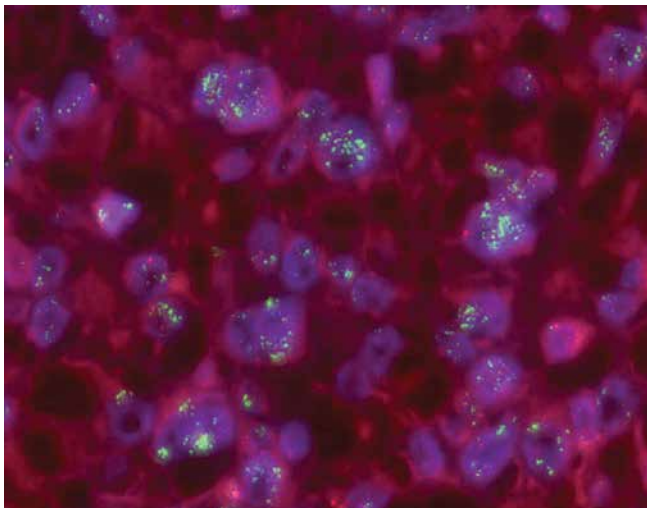


Рис. 5. Амплификация MDM2. FISH-исследование. Клинический случай 2
Fig. 5. MDM2 amplification. FISH-research. Clinical case 2

патологоанатомов, поскольку это заболевание встречается крайне редко, клинические проявления имитируют более часто встречающиеся заболевания, а его гистологические особенности могут быть схожи с признаками других опухолей или сосудистых заболеваний. Гистологическое исследование – ключевой этап в подтверждении диагноза. Ошибки в гистологической диагностике ИС могут быть связаны со схожестью морфологической картины с другими сосудистыми или опухолевыми заболеваниями, недостаточным количеством материала, неправильной трактовкой результатов ИГХ-исследования (некорректным набором антител, некачественной ИГХ-реакцией).

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОПУХОЛИ

Гистологическая картина ИС вариабельна, что затрудняет ее распознавание. В представленных обоих клинических случаях на этапе первичной морфологической диагностики на основании морфологической картины были выставлены ошибочные диагнозы – миксофибросаркома и рабдомиосаркома. В первом случае диагноз «миксофибросаркома низкой степени злокачественности» был обусловлен миксоидными участками, преимущественно веретеновидными опухолевыми клетками со слабовыраженным полиморфизмом и низкой митотической активностью. Во 2-м случае опухоль имела признаки, напоминающие рабдомиосаркому: местами преобладали крупные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой, эксцентрично расположенным ядром, встречались многоядерные клетки, участки из полиморфных веретеновидных клеток. Некроз является частым признаком агрессивных опухолей, включая ИС. Ошибки могут возникать, когда некротические участки опухоли при отсутствии жизнеспособных

клеток ошибочно интерпретируются как признаки других состояний (например, тромбоза).

ОШИБКИ ИЗ-ЗА НЕДОСТАТКА МАТЕРИАЛА

Локализация ИС в полостях сердца и крупных кровеносных сосудах (например, в легочной артерии) резко ограничивает возможности для получения биопсийного материала, а тем более в достаточном объеме и хорошего качества (без некрозов). Кроме того, даже в адекватном биопсийном материале представлена не вся опухоль, и, учитывая, что ИС гистологически часто имитирует другие саркомы, по фрагменту может быть поставлен неправильный диагноз.

СЛОЖНОСТИ В ИНТЕРПРЕТАЦИИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Интимальная саркома требует специфических молекулярных маркеров для подтверждения диагноза. Многие саркомы имеют схожий иммунофенотип, поэтому даже специфические маркеры могут ввести в заблуждение. Например, если ИС экспрессирует CD34 или фактор VIII, она может быть ошибочно принята за ангиосаркому.

Нередко назначение неадекватной панели антител и неправильная интерпретация иммунофенотипа уводят от правильного диагноза. Необходимо

Таблица 1. Гистологические типы первичных кардиальных сарком
Table 1. Histologic types of primary cardiac sarcoma

Первичный диагноз (n = 100) Primary diagnosis (n = 100)	Гистология до и после пересмотра, n Histology before and after review, n
Интимальная саркома Intimal sarcoma	6 → 42
Ангиосаркома Angiosarcoma	29 → 26
Недифференцированная саркома (UDS) Undifferentiated sarcoma (UDS)	34 → 22
Синовиальная саркома Synovial sarcoma	6 → 7
Лейомиосаркома Leiomyosarcoma	12 → 2
Периферическая нейроэктодермальная опухоль (PNET) Peripheral neuroectodermal tumor (PNET)	3 → 1
Миксофибросаркома Mxofibrosarcoma	4 → 0
Рабдомиосаркома Rhabdomyosarcoma	3 → 0
Плеоморфная липосаркома (PLPS) Pleomorphic liposarcoma (PLPS)	1 → 0
Дедифференцированная липосаркома (DDLPS) Dedifferentiated liposarcoma (DDLPS)	2 → 0

использовать достаточно широкий спектр антител, так как применение лишь стандартных маркеров не позволяет исключить другие саркомы.

По данным наиболее крупного исследования, посвященного первичным опухолям сердца [12] и крупных сосудов из 10 онкологических центров Франции с 1977 по 2013 г., наиболее часто встречались ИС (42 %), ангиосаркома (26 %) и недифференцированная саркома (22 %). В исследование были включены 100 сарком с различными первичными гистологическими диагнозами. Был проведен пересмотр гистологических препаратов, при необходимости выполнены ИГХ- и FISH-исследования. Из 12 лейомиосарком диагноз подтвердился только в 2 случаях, из 3 примитивных нейроэктодермальных опухолей (primitive neuroectodermal tumors, PNET) – только в 1 случае, из 34 недифференцированных сарком – только в 22, а из 29 ангиосарком – в 26 случаях. После пересмотра 4 миксофибросаркомы, 3 рабдомиосаркомы, 3 липосаркомы (плеоморфная и дедифференцированная) были исключены. Только 1 опухоль была реклассифицирована в синовиальную саркому, а остальные 36 – в ИС, в то время как при первичной диагностике только 6 опухолей отнесли к ИС (после пересмотра – 42) (табл. 1).

По мнению авторов, наиболее полезными маркерами были [12]:

1. CD31 для диагностики ангиосаркомы.
2. MDM2 для идентификации потенциальных ИС.
3. Мышечные маркеры для выявления мышечной дифференцировки.

4. Н-калдесмон для идентификации лейомиосаркомы.
5. Эпителиальные маркеры для идентификации синовиальной саркомы.

Другие маркеры использовались в зависимости от предполагаемого по морфологической картине диагноза (табл. 2).

Молекулярно-генетические методы все чаще необходимы для диагностики сарком [13]. Ведущим инструментом в диагностике кардиальных сарком является выявление амплификации *MDM2* с использованием FISH-исследования, поскольку в 20 % случаев при гиперэкспрессии *MDM2* (рис. 6), выявленной иммуногистохимическим методом, амплификация *MDM2* не подтверждается [14]. Напротив, гиперэкспрессия *CDK4* почти специфична для амплификации *CDK4*, но менее чувствительна, чем гиперэкспрессия *MDM2* (рис. 7).

Применение антитела к *MDM2* в низкодифференцированных кардиальных саркомах позволяет как минимум заподозрить ИС, наиболее частый гистотип кардиальной саркомы, которую следует подтвердить с помощью молекулярно-генетических исследований (см. рис. 6). Около 2/3 (42 из 64) низкодифференцированных сарком имеют амплификацию *MDM2* [15]. Амплификация *MDM2* области 12q12–15 также характерна для дедифференцированной липосаркомы, которая может развиваться в грудной клетке с вторичным вовлечением сердца [16]. Однако при адекватном материале в опухоли обычно выявляется хорошо дифференцированный липоматозный компонент и весь геномный профиль проще без амплификации 4q12

Таблица 2. Результаты иммуногистохимической панели при кардиальных саркомах

Table 2. Results of immunohistochemical panel in cardiac sarcoma

Маркер Antibody	Интимальная саркома, n (%) Intimal sarcoma, n (%)	Ангиосаркома, n (%) Angiosarcoma, n (%)	Недифференцированная саркома, n (%) Undifferentiated sarcoma (UDS), n (%)	Синовиальная саркома, n (%) Synovial sarcoma, n (%)	Лейомиосаркома, n (%) Leiomyosarcoma, n (%)
MDM2	42 (100)	5 (19)	6 (27)	0	2 (100)
CDK4	30 (71)	0	0	0	1 (50)
HMGA2	37 (88)	4 (15)	9 (40)	0	1 (50)
Desmin	14 (33)	0	2 (9)	1 (14)	2 (100)
Myogenin	5 (11)	0	0	0	0
H-caldesmon	0	0	1 (4,5)	0	2 (100)
SMA	15 (35)	5 (19)	5 (22)	1 (14)	2 (100)
CD31	0	26 (100)	0	0	0
CD34	3 (7)	23 (88)	3 (13)	0	0
AE1/AE3	6 (14)	2 (7)	6 (27)	6 (85)	0
EMA	3 (7)	0	1 (4,5)	5 (71)	0
S100	3 (7)	0	2 (9)	0	0

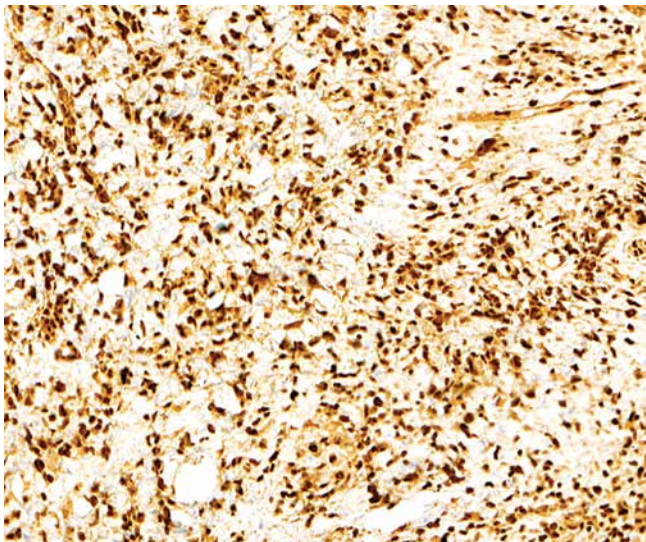


Рис. 6. Экспрессия MDM2. FISH-исследование. Клинический случай 2. ×200
Fig. 6. Diffuse positivity of MDM2. FISH-research. Clinical case 2. ×200

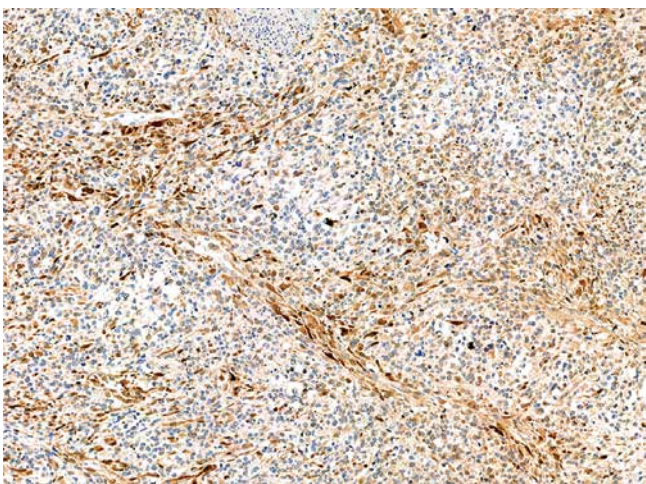


Рис. 7. Экспрессия CDK4. Иммуногистохимическое исследование. Клинический случай 2. ×200
Fig. 7. Diffuse positivity of CDK4. Immunohistochemical study. Clinical case 2. ×200

и увеличения 7p12 [17]. Параостеальные и центральные хорошо дифференцированные остеосаркомы также имеют амплификацию 12q12–15, но клиническая картина и гистологическое строение совершенно различны [18]. Синовиальная саркома крайне редко встречается в этой локализации и должна обязательно быть подтверждена молекулярно-генетическим методом, даже если имеет классическую морфологию [19].

В результате проведенного анализа назначений панели ИГХ-маркеров в 4 лабораториях оказалось, что совокупно для выхода на диагноз ИС израсходовано 20 антител на каждый случай.

В клиническом случае 1 были включены в исследование повторно 7 маркеров, так как препараты после первого исследования не были предоставлены (S100,

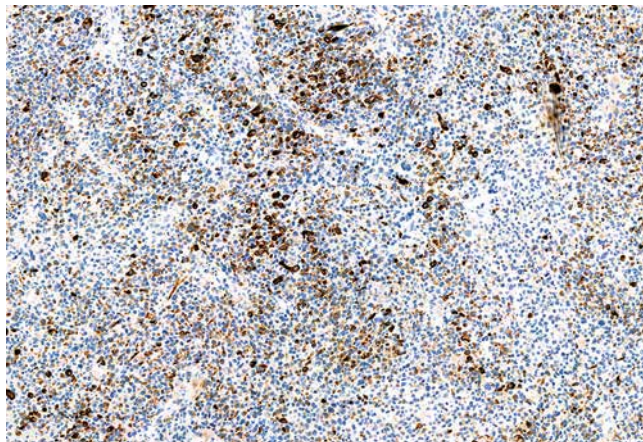


Рис. 8. Экспрессия десмина в цитоплазме опухолевых клеток. Иммуногистохимическое исследование. Клинический случай 2. ×200

Fig. 8. Focal and positivity of desmin. Immunohistochemical study. Clinical case 2. ×200

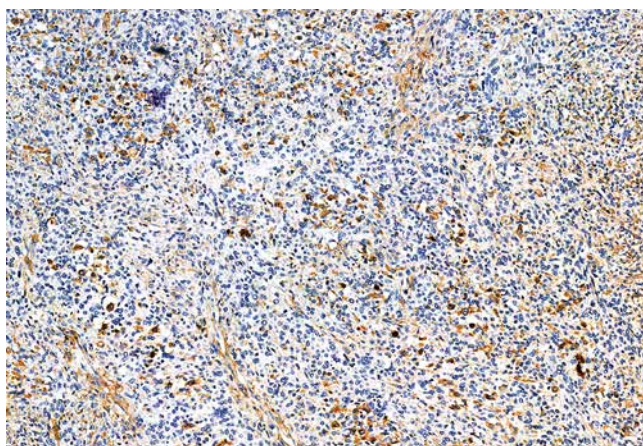


Рис. 9. Экспрессия MSA. Иммуногистохимическое исследование. Клинический случай 2. ×200

Fig. 9. Focal and weak positivity of MSA. Immunohistochemical study. Clinical case 2. ×200

AE1/AE3, десмин, CD31, CD34, Fli-1 и Ki-67). Только NSE и калретинин не были включены в повторное исследование. Новыми дополнительными маркерами стали CDK4, ERG, SMA и WT1. При первичной диагностике не была учтена локализация опухоли, а при подходе к опухоли как к саркоме мягких тканей морфологическая картина в совокупности с отсутствием экспрессии каких-либо специфических маркеров (из выполненных) привела к диагнозу миксофибросаркомы. Правильный диагноз был поставлен с помощью FISH-исследования с зондами к MDM2/CEP12 (см. рис. 4).

В клиническом случае 2 трижды было выполнено исследование с MyoD1. При первичном исследовании опухоли сердца ошибочная интерпретация этого маркера как позитивного в совокупности с экспрессией десмина (рис. 8–10) повлекла за собой трактовку

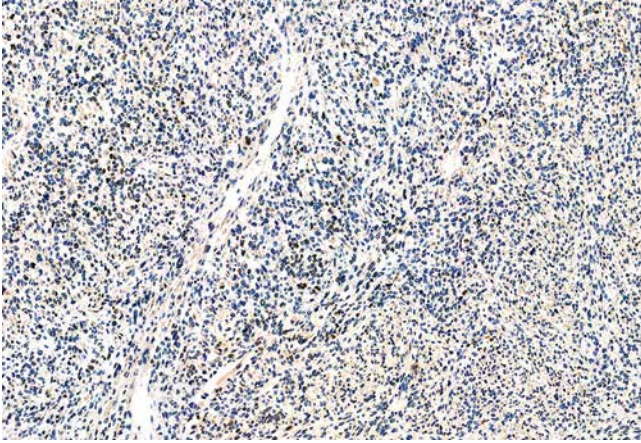


Рис. 10. Экспрессия *MyoD1* выражена крайне слабо в ядрах некоторых опухолевых клеток. Иммуногистохимическое исследование. Клинический случай 2. $\times 200$

Fig. 10. Focal and weak positivity of *MyoD1* in some tumor cells. Immunohistochemical study. Clinical case 2. $\times 200$

опухоли как рабдомиосаркомы. ИС может экспрессировать мышечные маркеры. Так, в работе А. Neuville и соавт. 14 (33 %) из 42 ИС экспрессировали десмин, а 5 из них экспрессировали и миогенин (имели рабдомиосаркоматозную дифференцировку) [12]. При сравнительном исследовании первичной опухоли и метастаза повторно исследовали CDK4 (см. рис. 8), миогенин и *MyoD1* (см. рис. 10) и получили отсутствие

экспрессии, но подтвердили экспрессию десмина (см. рис. 8). Такой иммунофенотип не позволяет предполагать рабдомиосаркому. Именно эта диагностическая ошибка при экспрессии десмина описана в работе А. Neuville и соавт. в 3 случаях [12].

Общим для описываемых нами случаев является то, что при первичной диагностике диагноз ИС даже не рассматривали, в то время как большинство опухолей полостей сердца и крупных сосудов являются именно ИС. Опухоли такой локализации в первую очередь должны быть протестированы на наличие амплификации *MDM2*. В 10 учреждениях Франции при первичной диагностике были допущены те же ошибки (см. табл. 1) [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика ИС не представляет собой сложный процесс, если учитывать, что при такой специфической локализации опухоли (полости сердца и крупные сосуды) в первую очередь необходимо подтвердить или исключить ИС с помощью FISH-исследования для определения амплификации *MDM2*. ИГХ-исследование мало помогает в диагностике ИС и, скорее, исключает другие типы сарком, нежели подтверждает ИС. Более того, может запутать и увести от правильного диагноза. При отсутствии амплификации необходимо провести ИГХ- или FISH-исследование для верификации типа саркомы в зависимости от ее морфологического строения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France). International Agency for Research on Cancer, 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed., vol. 3). URL: <https://publications.iarc.fr/588>
2. Mandelstamm M. Über primäre Neubildungen des Herzens. Virchows Arch 1923;245:43–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01992097>
3. Thomas-de-Montpreville V., Nottin R., Dulmet E. et al. Heart tumors in children and adults: clinicopathological study of 59 patients from a surgical center. Cardiovasc Pathol 2007;16(1): 22–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2006.05.008>
4. Kim C.H., Dance J.Y., Coffey D. et al. Clinicopathologic study of 24 patients with primary cardiac sarcomas: a 10-year single institution experience. Hum Pathol 2008;39:933–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.12.018>
5. Федоров С.А., Медведев А.П., Целуосова Л.М. и др. Интимальная саркома легочной артерии, протекающая под маской тромбоза легочной артерии: результаты хирургического лечения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2023;12(2):196–206. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-2-196-206>
6. Simpson L., Kumar S.K., Okuno S.H. et al. Malignant primary cardiac tumors. Cancer 2008;112:2440–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ncr.23459>
7. Kumar N., Agarwal S., Ahuja A. et al. Spectrum of cardiac tumors excluding myxoma: experience of a tertiary center with review of the literature. Pathol Res Pract 2011;207:769–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2011.09.014>
8. Zhang P.J., Brooks J.S., Goldblum J.R. et al. Primary cardiac sarcomas: a clinicopathologic analysis of a series with follow-up information in 17 patients and emphasis on long-term survival. Hum Pathol 2008;39:1385–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.01.019>
9. Neragi-Miandoab S., Kim J., Vlahakes G.J. Malignant tumours of the heart: a review of tumour type, diagnosis and therapy. Clin Oncol 2007;19(10):748–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.06.009>
10. Burke A. Primary malignant cardiac tumors. Semin Diagn Pathol 2008;25(1):39–46. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2007.10.006>
11. Blackmon S.H., Patel A., Reardon M.J. Management of primary cardiac sarcomas. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6:1217–22. DOI: <https://doi.org/10.1586/14779072.6.9.1217>
12. Neuville A., Collin F., Bruneval P. et al. Intimal sarcoma is the most frequent primary cardiac sarcoma: clinicopathologic and molecular retrospective analysis of 100 primary cardiac sarcomas. Am J Surg Pathol 2014;38(4):461–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.000000000000184>

13. Neuville A., Ranche`re-Vince D., Dei Tos A.P. et al. Impact of molecular analysis on the final sarcoma diagnosis: a study on 763 cases collected during a European epidemiological study. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1259–68.
DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31828f51b9>
14. Bui Nguyen Binh M., Sastre-Garau X., Guillou L. et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes. A comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1340–7.
DOI: <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000170343.09562.39>
15. Dewaele B., Floris G., Finalet-Ferreiro J. et al. Coactivated platelet-derived growth factor receptor α and epidermal growth factor receptor are potential therapeutic targets in intimal sarcoma. *Cancer Res* 2010;70:7304–14.
DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1543>
16. Boland J.M., Colby T.V., Folpe A.L. Liposarcomas of the mediastinum and thorax: a clinicopathologic and molecular cytogenetic study of 24 cases, emphasizing unusual and diverse histologic features. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1395–403.
DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182562bc1>
17. Coindre J.M., Pe`deutour F., Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch* 2010;456:167–79.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-009-0815-x>
18. Dujardin F., Binh M.B., Bouvier C. et al. MDM2 and CDK4 immunohistochemistry is a valuable tool in the differential diagnosis of low-grade osteosarcomas and other primary fibro-osseous lesions of the bone. *Mod Pathol* 2011;24:624–37.
DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.229>
19. Coindre J.M., Pelmus M., Hostein I. et al. Should molecular testing be required for diagnosing synovial sarcoma? A prospective study of 204 cases. *Cancer* 2003;98:2700–7.
DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11840>

Вклад авторов

Кудайбергенова А. Г.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;

Туркевич Е. А.: сбор и обработка материала;

Горбань Н. А.: написание и редактирование статьи.

Contribution of the authors

Kudaybergenova A. G.: concept and design development, collection and processing of the material, article writing and editing;

Turkevich E. A.: collection and processing of the material;

Gorban N. A.: article writing and editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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

Туркевич Е. А./Turkevich E. A.: <https://orcid.org/0009-0002-1735-8781>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. Patients gave written informed consent to the publication of their data.

Материалы

Российской недели онкопатологии

8–12 октября 2024

Materials

of the Russian Week of Oncopathology

On October 8–12, 2024

ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ HER-2 NEU НЕ УХУДШАЕТ ПРОГНОЗ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: УГЛУБЛЕННЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ, ПО ДАННЫМ АРХАНГЕЛЬСКОГО РЕГИСТРА РАКА

**Агаева А. В.¹, Валькова Л. Е.¹, Имянитов Е. Н.²,
Вальков М. Ю.¹**

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 163061 Архангельск, Троицкий пр-кт, 51;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 117758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68
e-mail: agaeva@onko29.ru

Введение. Ключевая роль в определении стратегии терапии рака молочной железы (РМЖ) определяется результатами иммуногистохимического (ИГХ) анализа. Гиперэкспрессия и амплификация HER2/neu в опухоли являлись неблагоприятным прогностическим признаком в период до начала применения таргетных препаратов.

Цель исследования – оценить прогностическое значение вариантов экспрессии HER2/neu у больных РМЖ в рамках углубленного эпидемиологического анализа, по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР), в период 2010–2020 гг.

Материалы и методы. Показатели уровней экспрессии HER2/neu из базы данных патолого-анатомического отделения Архангельского онкологического диспансера совмещены со сплошной выборкой данных о РМЖ из базы данных АОКР. С помощью методов Каплана–Майера и life tables оценивали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) при различных уровнях экспрессии HER2/neu. С помощью регрессии Кокса делали поправку на неравномерное распределение отдельных факторов, доступных в базе данных регистра, и ИГХ-предикторов.

Результаты. Отобрано 5357 случаев РМЖ. При уровнях HER2/neu 0, 1+, 2+, 3+ 5-летняя ОСВ составила 83,0; 82,1; 83,4 и 72,8 % соответственно, $p < 0,001$. В одномерной регрессионной модели отношение рисков (ОР) смерти от РМЖ при HER2/neu 3+ составило 1,49 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,28–1,75) по сравнению с HER2/neu 0. При поправке на стадию, уровни экспрессии рецепторов эстрогенов Ki-67 (модель 2) и все доступные в базе данных регистра переменные (модель 3) ОР составило 0,81 (ДИ 0,66–0,99) и 0,77 (ДИ 0,62–0,95) соответственно.

Заключение. В условиях доступности таргетной терапии гиперэкспрессия HER2/neu связана с независимым благоприятным прогнозом выживаемости на популяционном уровне. В то же время HER2/neu 3+ опухоли исходно связаны с более распространенными стадиями РМЖ, низкой экспрессией рецепторов эстрогенов и высокой экспрессией Ki-67.

ПЕРВИЧНОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОСКОВО- АРЕОЛЯРНОЙ ЗОНЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА – АНАЛИЗ АРХАНГЕЛЬСКОГО ОБЛАСТНОГО РЕГИСТРА РАКА ЗА 2000–2020 ГГ.

Агаева А. В., Громов Д. Д., Богданов Д. В., Вальков М. Ю.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 163061 Архангельск, Троицкий пр-кт, 51
e-mail: agaeva@onko29.ru

Введение. У женщин во всем мире, в том числе в России, в структуре злокачественных новообразований лидирует РМЖ. Топография первичного очага, по данным ряда клинических анализов, может определять прогноз выживаемости, но часто мощности проведенных исследований не хватает для подтверждения этой гипотезы.

Цель исследования — оценить влияние на прогноз топографии первичного очага, по данным АОКР, в 2000–2020 гг.

Материалы и методы. Из базы данных АОКР мы извлекли данные обо всех случаях РМЖ за 2000–2020 гг. ОСВ оценена с помощью методов Каплана–Майера и life tables. Степень влияния на прогноз отдельных факторов оценена в регрессии Кокса.

Результаты. В итоговый анализ вошло 8959 случаев РМЖ. Первичное поражение соска и ареолы (С50.0), центральной части молочной железы (С50.1), верхне-внутреннего (С50.2), нижне-внутреннего (С50.3), верхне-наружного (С50.4), нижне-наружного (С50.5) отделов и подмышечной задней части молочной железы (С50.6) выявлено в 48 (0,5 %), 1821 (20,3 %), 1005 (11,2 %), 390 (4,3 %), 3089 (34 %), 639 (7,1 %) и 20 (0,2 %) случаях соответственно. Пятилетняя ОСВ во всей популяции больных РМЖ с установленной топографией составила 80,7 %. Она варьировала в пределах 79,3–85,0 % при топографиях С50.1–С50.6; при топографии С50.0 составила 73,6 %. В одномерной регрессии Кокса при ОР С50.0 5-летняя ОСВ составила 1,26 (95 % ДИ 0,74–2,13), при поправке на стадию – 2,17 (95 % ДИ 1,27–3,68); в множественной регрессионной модели, включавшей все доступные в базе данных АОКР переменные, а также ИГХ-профиль пациентов, – 2,07 (95 % ДИ 1,21–3,50) по сравнению с референтной группой С50.4.

Заключение. Локализация первичного очага РМЖ в сосково-ареолярной области связана с повышенным вдвое риском смерти. Необходимо рассмотреть вопрос о возможности изменения стадирования РМЖ этой топографии. Эта категория больных, вероятно, требует более интенсивного лечения.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ПРЕДЕЛЫ ВАРЬИРОВАНИЯ АНОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК МНОГОСЛОЙНОГО ПЛОСКОГО НЕОРОГОВЕВАЮЩЕГО ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ В РАЗНЫХ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖИТЕЛЬНИЦ Г. ВОРОНЕЖА

Крысалова Т. И.

БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №18»;
Россия, 394014 Воронеж, Ленинский пр-кт, 2/5
e-mail: plenidkina@mail.ru

Введение. При беременности отмечаются увеличение толщины многослойного плоского эпителия экзоцервикса и базальноклеточная гиперактивность эпителия. Подобные структурные изменения экзоцервикса создают значительные трудности в дифферен-

циальной диагностике гистофизиологических особенностей и предраковых состояний шейки матки.

Цель исследования — выявление частоты встречаемости и пределов варьирования клеток с аномалиями ядра в цилиндрическом эпителии в различных триместрах беременности.

Материалы и методы. Исследовали традиционные мазки шейки матки 30 женщин. Всего просмотрено 30 000 клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия (МПНЭ). Были обследованы 3 группы женщин — в I, II и III триместрах беременности. Все женщины здоровые, 1988–1997 годов рождения (20–30 лет), имеющие в анамнезе одни роды, 2-ю беременность, отсутствие аборт, выкидышей и гинекологических заболеваний. Все обследуемые женщины проживают в одном районе г. Воронежа, территориально прикрепленном к БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №18». Пробоподготовка осуществлялась традиционным способом. При сухой фиксации клеточный материал, нанесенный на стекло, высушивали на воздухе и затем фиксировали красителем-фиксатором эозином или метиленовым синим по Май–Грюнвальду, окрашивали по Романовскому (азур-эозиновой смесью). В каждом препарате просматривали 1000 клеток МПНЭ.

Результаты. В МПНЭ у обследуемых женщин были выделены следующие клеточные формы: клетка с нормальным ядром, микроядром, несколькими микроядрами; ядро с протрузией, с несколькими протрузиями; клетка с микроядрами и протрузиями, двуядерная клетка; ядро с насечкой (перетяжкой), ядро с несколькими насечками (перетяжками), атипичной формы, с перинуклеарными вакуолями, конденсированным хроматином; клетка с конденсированным хроматином и вакуолизацией ядра, кариорексис, кариопикноз, начало кариолизиса, ядро с апоптозными телами, клетка с липидными гранулами и гранулами гликогена в цитоплазме.

При проведении исследования отмечены следующие тенденции в клетках МПНЭ: частота встречаемости с увеличением триместра беременности увеличивалась в следующих клеточных формах: клетке с протрузией, несколькими протрузиями, насечкой (перетяжкой). Частота встречаемости с увеличением триместра беременности уменьшалась в следующих клеточных формах: ядре с конденсированным хроматином; клетке с конденсацией хроматина и вакуолизацией ядра, кариопикнозом, началом кариолизиса, апоптозными телами; двуядерной клетке, ядре атипичной формы, клетке с липидными гранулами и гранулами гликогена в цитоплазме.

Заключение. С увеличением триместра беременности отмечается стабилизация состояния ядра в клетках МПНЭ.

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 об авторе и авторах

- Первая страница должна содержать:
 - название статьи,
 - инициалы и фамилии всех авторов,
 - ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
 - полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
 - адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.
- Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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