

# ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Фармакогенетическое тестирование  
для индивидуализации гормонотерапии  
тамоксифеном*

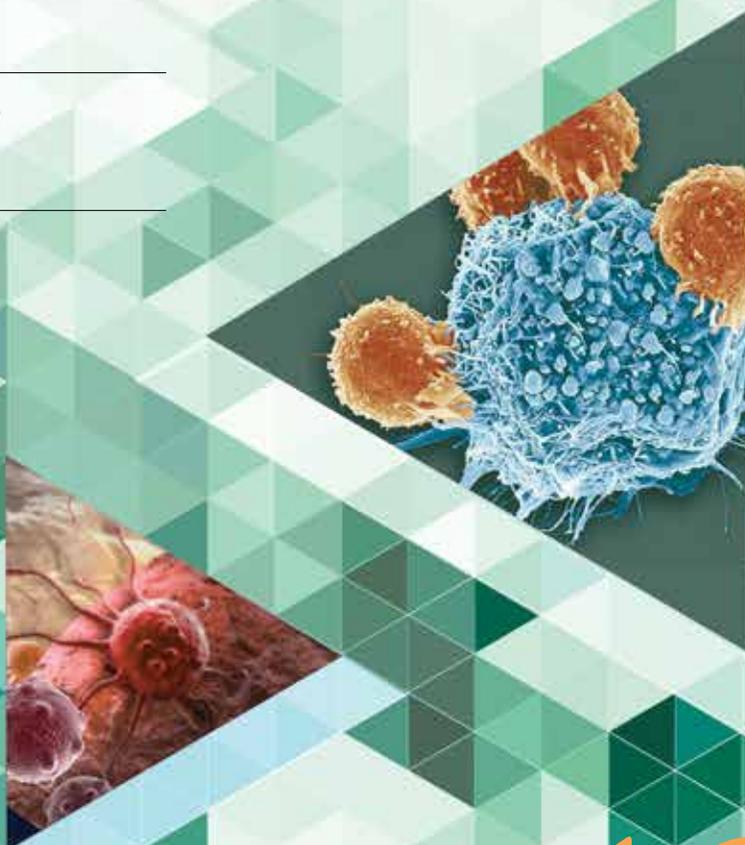
---

*Эктопия ткани поджелудочной железы: обзор  
литературы и клиническое наблюдение  
нейроэндокринной карциномы большого сосочка  
двенадцатиперстной кишки из эктопированной  
ткани поджелудочной железы*

---

*Цитологическая диагностика менингиом  
в нейрохирургическом стационаре*

---



ONCOPATHOLOGY ТОМ 2 1-2

ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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



# ОНКОПАТОЛОГИЯ

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

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

**Савостикова Марина Владимировна**, к.м.н., вице-президент РООП, заведующая лабораторией онкоцитологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Святывода Елена Анатольевна**, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 7 Г .

1-2<sup>ТОМ 2</sup>  
'19

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

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

Статьи направлять главному редактору **Н.А. Горбань**  
e-mail: [regovanina@mail.ru](mailto:regovanina@mail.ru)  
**Редактор А.В. Лукина**  
**Корректор М.А. Андросова**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка Е.А. Прокофьева**

Служба подписки и распространения  
**И.В. Шургаева**, +7 (499) 929-96-19,  
e-mail: [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
Контакты для рекламодателей  
+7 (916) 105-67-47,  
e-mail: [info@oncopathology.ru](mailto:info@oncopathology.ru)

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN 2618-7019 (Print)

Онкопатология. 2019.  
Том 2. № 1–2. 1–68.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019  
Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»

Тираж 999 экз.

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



# ONCO PATHOLOGY

Quarterly peer-reviewed scientific and practical journal

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

## CHIEF EDITOR

**Gorban' Nina A., MD, PhD, Board Member of the Russian Society of Oncopathology (RSOP), Head of the Center of Pathomorphology and Molecular Genetic Diagnostics at the Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia (Moscow, Russia)**

## DEPUTY CHIEF EDITORS

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

**Savostikova Marina V., MD, PhD, Vice-President of the RSOP, Head of the Laboratory of Oncocytology, Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia; Associate Professor in the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

## EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2017

### Founder

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

### Editorial Office:

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

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

Editor **A.V. Lukina**  
Proofreader **M.A. Androsova**  
Designer **E.V. Stepanova**  
Maker-up **E.A. Prokofieva**

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

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

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

The editorial board is not responsible  
for advertising content.

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

1-2<sup>vol. 2</sup>  
'19

ISSN 2618-7019 (Print)

Onkopatologiya. 2019. Volume 2.  
No. 1-2. 1-68.

© PH "ABV-Press", 2019

Printed  
at the Mediacolor LLC.

999 copies

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

#### EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### FOREIGN EDITORS

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

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

## EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*Л.Н. Любченко, М.Г. Филиппова, Н.И. Мехтиева***Фармакогенетическое тестирование для индивидуализации гормонотерапии тамоксифеном . . . . . 10***А.А. Должиков, Л.Е. Гуревич***Эктопия ткани поджелудочной железы: обзор литературы и клиническое наблюдение  
нейроэндокринной карциномы большого сосочка двенадцатиперстной кишки  
из эктопированной ткани поджелудочной железы . . . . . 22**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*В.С. Сидорин, Ю.М. Забродская***Цитологическая диагностика менингиом в нейрохирургическом стационаре . . . . . 31**

## МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкарь, Л.В. Решетов***Стандартизация заключения патоморфологического исследования материала биопсии  
предстательной железы . . . . . 47***М.В. Савостикова, А.Г. Кудайбергенова, Е.С. Федосеева, Е.С. Козорезова, С.Л. Воробьев, Н.А. Горбань***Проект рекомендаций по цитоморфологической диагностике патологии уринарного тракта . . . . . 52****ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 68**

## CONTENTS

### REVIEWS AND LECTURES

*L.N. Lyubchenko, M.G. Filippova, N.I. Mekhtieva*

**Pharmacogenetic testing for individualization of hormonal therapy with tamoxifen . . . . . 10**

*A.A. Dolzhikov, L.E. Gurevich*

**Ectopic pancreas: literature review and case report of neuroendocrine carcinoma  
of the major duodenal papilla originating from ectopic pancreatic tissue . . . . . 22**

### ORIGINAL REPORTS

*V. S. Sidorin, Yu.M. Zabrodskaya*

**The cytologic diagnostics of meningiomas in the neurosurgical hospital. . . . . 31**

### METHODICAL MATERIALS AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS

*E.A. Prilepskaya, M.V. Kovylna, D.Yu. Pushkar, L.V. Reshetov*

**Standardization of result reporting in pathomorphological examination of prostate biopsy specimens . . . . . 47**

*M.V. Savostikova, A.G. Kudaybergenova, E.S. Fedoseeva, E.S. Kozorezova, S.L. Vorobev, N.A. Gorban'*

**The draft of references on cytomorphological diagnosis of the urinary tract pathology. . . . . 52**

**INFORMATION FOR AUTHORS . . . . . 68**

# ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ГОРМОНОТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ

**Л.Н. Любченко, М.Г. Филиппова, Н.И. Мехтиева**

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

**Контакты:** Людмила Николаевна Любченко [clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru)

*Тамоксифен является препаратом выбора при эндокринотерапии гормоноположительного рака молочной железы у женщин. Метаболическая активность тамоксифена в организме определяется активностью фермента CYP2D6, кодируемого одноименным геном: под действием фермента тамоксифен переходит в метаболически активную форму – эндоксифен. Фармакогенетическое тестирование гена CYP2D6 у пациенток с гормоноположительным раком молочной железы поможет прогнозировать эффективность терапии и оценить риск развития побочных эффектов с целью улучшения отдаленных результатов лечения.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гормонотерапия, тамоксифен, фармакогенетическое тестирование, ген CYP2D6

**Для цитирования:** Любченко Л.Н., Филиппова М.Г., Мехтиева Н.И. Фармакогенетическое тестирование для индивидуализации гормонотерапии тамоксифеном. *Онкопатология* 2019;2(1–2):10–21.

DOI: 10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-10-21

## Pharmacogenetic testing for individualization of hormonal therapy with tamoxifen

**L.N. Lyubchenko, M.G. Filippova, N.I. Mekhtieva**

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

*Tamoxifen is a drug of choice for endocrine therapy of hormone receptor-positive breast cancer in women of the reproductive period. The metabolic activity of tamoxifen is determined by the activity of the enzyme CYP2D6, encoded by the gene of the same name: under the action of the enzyme, tamoxifen passes into the metabolically active form, endoxyphene. Pharmacogenetic testing of the CYP2D6 gene in patients with hormone-positive breast cancer can help predict the effectiveness of therapy and assess the risk of side effects with the aim of improving long-term treatment outcomes.*

**Key words:** breast cancer, hormonotherapy, tamoxifen, pharmacogenetics testing, CYP2D6 gene

**For citation:** Lyubchenko L.N., Filippova M.G., Mekhtieva N.I. Pharmacogenetic testing for individualization of hormonal therapy with tamoxifen. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2019;2(1–2):10–21.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди злокачественных заболеваний у женщин в России – 20,9 % случаев за 2015 г. В структуре смертности в 2012 г. РМЖ также занимал 1-е место [1].

РМЖ представляет собой гетерогенное фенотипическое и генотипическое онкологическое заболевание, при котором клиническая симптоматика, результаты лечения и прогноз зависят от подтипа и подгруппы опухоли, определяемых с помощью инструментальных методов, традиционных морфологических маркеров, постоянно развивающихся методов иммуногистохимии и молекулярной генетики. Методы терапии также

прошли длительный путь от сложных схем комбинированного и комплексного лечения до монотерапии целевого назначения. Эндокринотерапия занимает важное место в лечении рецептор-положительного РМЖ, позволяя получать хорошие результаты при низкой токсичности лечения. Тамоксифен широко используется при лечении эстрогензависимых (эстроген-рецептор-положительных) форм РМЖ. Продолжительные исследования показали, что его применение снижает риск рецидива и смерти на 30 % (независимо от использования химиотерапии), по другим данным – на 50 %. Ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол) резуль-

тативнее тамоксифена, но из-за значительного количества побочных эффектов подходят гораздо меньшему числу пациенток.

Доля гормоноположительного РМЖ составляет 65–75 % всех случаев инвазивного РМЖ [2]. С начала 1980-х годов тамоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, является «золотым стандартом» в лечении эстрогенположительного РМЖ. На сегодняшний день стандартом длительности гормонотерапии определен срок 5 лет с возможностью дальнейшего продления лечения еще на 5 лет. В исследовании ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) оценивались преимущества приема тамоксифена в течение 10 лет по сравнению с 5-летним приемом. Во 2-й пятилетке не получено достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах. Однако в последующие после окончания приема 5 лет риск случаев летального исхода от РМЖ был ниже на 2,8 % в группе приема тамоксифена длительностью 10 лет по сравнению с группой 5-летнего приема [3]. Преимущество 10-летнего использования тамоксифена также было продемонстрировано в исследовании aTTom (adjuvant Tamoxifen – to offer more?) [4]. Однако у некоторых больных, несмотря на иммуногистохимически подтвержденный гормоноположительный статус опухоли, применение тамоксифена все-таки не имеет ожидаемой эффективности.

#### ФАРМАКОГЕНЕТИКА ТАМОКСИФЕНА

Метаболизм тамоксифена осуществляется преимущественно в печени, где он подвергается 4-гидроксилированию, в результате чего образуется активный метаболит тамоксифена – эндоксифен. По разным данным, у больных гормоноположительным РМЖ при приеме тамоксифена в стандартной дозе 20 мг/сут концентрация 4-гидроксиатамоксифена составляет 10–20 % от концентрации эндоксифена, который примерно в 100 раз легче связывается с рецепторами эстрогенов, чем его предшественники [5–8].

Фармакологическая активность тамоксифена зависит от его преобразования ферментами цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19) [9, 10]. Цитохром P450 (CYP450) – суперсемейство гемопротеинов, катализирующих реакции монооксигеназ у всех живых существ. У эукариотических организмов эти протеины являются мембранными и участвуют в метаболизме эндогенных соединений, токсинов и экзогенных веществ (лекарственных средств, ЛС). Ферменты метаболизма суперсемейства CYP450 участвуют в I фазе метаболизма ЛС. В начале 1960-х годов CYP450 считался одним из ферментов, вовлеченных в метаболизм ксенобиотиков и стероидов. В 1970-х годах было выделено 6 энзимов CYP450, затем группа ученых под руководством F.J. Gonzales выделила первый

изолят комплементарной ДНК, кодирующий белок CYP450 [11, 12].

Белки цитохрома P450 распределены в семейства и подсемейства в зависимости от идентичности аминокислотной последовательности. Ферменты, идентичные на 40 %, объединены в семейства и обозначаются арабскими цифрами, а ферменты, идентичные на 55 %, составляют подсемейства и обозначаются буквой латинского алфавита [12, 13]. По данным К.А. Phillips и соавт. из университета Калифорнии, 56 % ЛС с нежелательными побочными реакциями метаболизируются полиморфными ферментами I фазы метаболизма, среди которых 86 % составляют ферменты CYP450 [14]. Такие межиндивидуальные различия в ответе на лекарственное лечение, как нежелательные лекарственные реакции и отсутствие терапевтического эффекта, связаны с генетическими особенностями метаболизма ЛС и являются серьезной проблемой в клинической практике. По данным проведенного в США метаанализа, частота выраженных побочных эффектов составляет 6,7 %, а количество смертей от нежелательных лекарственных реакций в год достигает 100 тыс., что определяет необходимость проведения фармакогенетического тестирования в целях индивидуального подбора терапии [15–17].

CYP2D6 – одна из главных изоформ CYP P450, играющая ключевую роль в метаболизме различных ЛС (тамоксифен, антидепрессанты, антипсихотики, антиаритмики, опиоиды и др.) [18–20]. Ген *CYP2D6* крайне полиморфичен – для него описано более 100 аллелей. Нормальную метаболическую активность энзима кодируют некоторые из аллельных вариантов: *CYP2D6\*1*, \*2, \*33, \*35, тогда как низкую активность определяют аллели *CYP2D6\*9*, \*10, \*17, \*29, \*36, \*41, \*69, неактивными являются аллели *CYP2D6\*3*, \*4, \*6, \*7, \*8, \*11–15, \*19–21, \*31, \*38, \*40, \*42, высокую активность демонстрируют аллели \*2NX, \*35X2.

Аллелям гена *CYP2D6* свойственна различная частота встречаемости в популяции в зависимости от ее этнических характеристик. По некоторым данным, 6–10 % лиц европеоидной расы имеют генотип с 2 неактивными аллелями (как правило, \*4 и \*5), менее 40 % – генотип с 2 активными аллелями, >50 % – смешанные генотипы с активным и неактивным или малоактивным аллелями. *CYP2D6\*4* – самый распространенный неактивный аллель среди представителей европейской популяции, частота которого составляет 20–25 %. Для азиатской популяции распространенным аллельным вариантом является *CYP2D6\*10* [20–22]. Согласно данным, полученным при изучении российской популяции, частота распространения *CYP2D6\*4* в гомо- и гетерозиготном состоянии сопоставима с таковой в европейской популяции и составляет 30 % [23]. Вклад этнической вариативности в общую генетическую детерминированность

метаболизма тамоксифена изучен недостаточно, поскольку большинство исследований были проведены на этнически однородных группах [24].

По данным исследования *in vitro*, CYP2D6 метаболизирует >75 ксенобиотиков, что составляет примерно 25 % наиболее часто назначаемых ЛС, многие из которых имеют узкое терапевтическое применение [25–27]. Метаболическая активность тамоксифена в организме определяется активностью фермента CYP2D6, кодируемого одноименным геном: под действием фермента тамоксифен переходит в метаболически активную форму – эноксифен [28, 29].

Каталитическая активность CYP2D6 влияет на концентрацию эноксифена, определяя терапевтическую эффективность [30]. В отличие от CYP2D6, полиморфизм генов CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена [8, 9, 29, 31].

В зависимости от того, к каким последствиям для скорости биотрансформации ЛС приводит гетерозиготное/гомозиготное носительство или отсутствие полиморфизмов гена CYP2D6, пациентки подразделяются на группы в соответствии с генотипами:

- распространенные метаболайзеры (extensive metabolizers, EM) – пациентки с нормальной скоростью биотрансформации тамоксифена, не несущие однонуклеотидных полиморфизмов по гену CYP2D6. Для этих пациенток применяют стандартные режимы дозирования средних доз тамоксифена;
- медленные метаболайзеры – пациентки со сниженной скоростью биотрансформации тамоксифена, которые являются гомозиготами (poor metabolizers, PM) или гетерозиготами (intermedium metabolizers, IM) по однонуклеотидным полиморфизмам гена CYP2D6 (2549delA, 1846G>A, 1707delT, 2935A>C, 1758G>T). У таких пациенток происходит синтез дефектного фермента со сниженной активностью;
- сверхактивные или быстрые метаболайзеры (ultraextensive metabolizers, UM) – носители дупликаций или мультипликаций функционально нормальных аллелей CYP2D6\*1, CYP2D6\*2. У этой категории пациенток регистрируют низкую, недостаточную для достижения терапевтического эффекта, концентрацию ЛС. Для UM доза ЛС-субстрата CYP2D6 должна быть выше, чем для EM.

В ряде ретроспективных исследований было показано, что пациентки с генотипом CYP2D6\*4/\*4 имели значимо более короткий безрецидивный период, чем пациентки с генотипами, содержащими активный аллель wild type (wt) – \*4/wt и wt/wt, хотя по показателям общей выживаемости достоверных различий

не обнаружено. Кроме того, у пациенток с \*4/\*4 гомозиготным генотипом, как и у пациенток, принимавших в течение 2–3 лет ингибиторы CYP2D6 (например, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС)), риск рецидива был значительно выше.

В отношении тамоксифена, который является пролекарством, у UM образуется больше активного метаболита эноксифена. Таким пациенткам требуется снижение дозы пролекарства или полное прекращение его использования во избежание побочных эффектов. Например, применение у пациенток с дупликацией гена CYP2D6 анальгетика трамадола, который также является пролекарством, приводит к увеличению концентрации активного метаболита в крови и более высокой частоте и выраженности побочных реакций – тошноты, дыхательных нарушений и др. [20, 32–34]. Было показано, что по сравнению с EM у IM и PM концентрация эноксифена была ниже на 60 и 74 % соответственно. Ген-дозозависимый эффект также продемонстрирован для тамоксифена и соотношения метаболитов N-дисметилтамоксифен/эноксифен [35–37].

Скрининг аллельных вариантов CYP2D6 рекомендован Dutch Pharmacogenetics Working Group (Нидерланды) в качестве обязательного перед назначением адъювантной гормональной терапии. В соответствии с рекомендациями Dutch Pharmacogenetics Working Group пациенткам со сниженным уровнем метаболизма рекомендуется избегать приема ингибиторов CYP2D6, а при наступлении постменопаузы – рассматривать применение ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена; для пациенток из группы с низким уровнем метаболизма, учитывая повышенный риск развития рецидива заболевания и при наступлении постменопаузы, рассматривать применение ингибиторов ароматазы.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТАМОКСИФЕНУ У ПАЦИЕНТОК С ГОРМОНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ CYP2D6-ГЕНОТИПИРОВАНИЯ

В исследованиях, выполненных в Германии и США, проведен ретроспективный анализ данных 1325 больных РМЖ I–III стадий, из которых у 95,4 % пациенток на момент постановки диагноза уже наступила менопауза. Критериями включения являлись положительный статус по рецепторам эстрогенов, отсутствие метастазов на момент включения в исследование, адъювантный прием тамоксифена и отсутствие химиотерапии. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови больных и из опухолевой ткани. Аллельные варианты гена CYP2D6\*10, \*41 коррелировали со сниженной активностью фермента, а аллели \*3, \*4, \*5 были отнесены к неактивным.

Медиана наблюдения составила 6,3 года. В течение 9 лет частота возникновения рецидивов составила 14,9; 20,9 и 29 % у EM, IM и PM соответственно. В группах IM и PM был значительно повышен риск развития рецидива по сравнению с EM (время до развития рецидива; относительный риск (ОР) 1,40 и 1,90 соответственно). Различия показателей общей выживаемости между этими группами были статистически недостоверны, тогда как безрецидивная выживаемость и выживаемость без признаков заболевания у IM и PM по сравнению с EM была меньше [38]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что пациентки группы PM не должны получать тамоксифен.

Результаты ряда других исследований не показали подобной взаимосвязи. Так, в масштабном исследовании BIG (Breast International Group) 1-98 оценивалась эффективность адъювантной гормонотерапии тамоксифеном у женщин в зависимости от носительства полиморфизмов гена *CYP2D6* (табл. 1). В исследование включили 4393 женщины в периоде постменопаузы с гормоноположительным РМЖ, которые были рандомизированы двойным слепым методом и получали в качестве лечения тамоксифен и/или летрозол. Для исследования была выделена ДНК из опухолевой ткани. Медиана наблюдения составила 5 лет. У PM и IM был статистически незначимо снижен риск развития рецидива РМЖ по сравнению с EM. Результаты исследования не подтвердили наличия ассоциации генотипа *CYP2D6* с безрецидивным периодом у пациенток, получавших тамоксифен в монотерапии без предшествующей химиотерапии [39].

Похожим по дизайну и задачам явилось клиническое исследование АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination), в котором пациентки ( $n = 1203$ ) с гормоноположительным РМЖ I–IIIА стадий были рандомизированы в группы больных, принимавших тамоксифен ( $n = 588$ ) и анастрозол ( $n = 615$ ) (см. табл. 1). Генотипирование *CYP2D6* выполнено на ДНК, выделенной из опухолевой ткани под контролем патоморфолога. Медиана наблюдения составила 10 лет. По результатам исследования статистически значимой корреляции генотипа *CYP2D6* с развитием рецидива РМЖ при лечении тамоксифеном и анастрозолом не обнаружено [40].

Результаты вышеописанных широкомасштабных исследований привели к выводу о нецелесообразности выполнения генетического тестирования в клинической практике. Однако позже исследователи BIG 1-98 опубликовали сообщение о возможной методологической ошибке в отношении сбора материала — об использовании ДНК, полученной не из нативной, а из опухолевой ткани, что могло привести к получению недостоверных результатов по причине потери гетерозиготности в опухолевой ткани [41].

Группа ученых из Нидерландов в рамках международного исследования TEAM (Tamoxifen Exemestan Adjuvant Multinational) (см. табл. 1), включившего в общей сложности 9779 пациенток в периоде постменопаузы с гормоноположительным ранним РМЖ, показала различия в частоте аллелей *CYP2D6* при тестировании ДНК, выделенной из опухолевой ткани, полученной из срезов парафиновых блоков ( $n = 746$ ), и герминальной ДНК, полученной из нативной ткани и/или периферической крови. Результаты данного исследования также не подтвердили статистической разницы между носительством аллелей гена *CYP2D6*, ассоциированных с медленным метаболизмом, и уменьшением времени до развития рецидива заболевания. Однако авторы не исключают погрешности в результатах генотипирования *CYP2D6* в опухолевой ткани [42].

В проспективном исследовании ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) (см. табл. 1), изучавшем корреляции генотипа *CYP2D6* с эффективностью тамоксифена, продемонстрировано, что у женщин, относящихся к группе PM (*CYP2D6*\*3, \*4, \*6) и получавших на протяжении 5 лет тамоксифен в дозе 20 мг/сут в качестве препарата адъювантной гормонотерапии, вероятность развития рецидива или смерти была статистически выше по сравнению с группой EM (все аллели, не относящиеся к PM и IM; ОР 2,45). К группе IM отнесли аллели *CYP2D6*\*10, \*41. Пациентки, гетеро- и гомозиготные по медленным аллелям гена *CYP2D6*, также имеют более высокие риски возникновения рецидива. Этот эффект не наблюдался у больных, переведенных на анастрозол после 2-летнего приема тамоксифена, что позволяет предположить, что влияние генотипа *CYP2D6* может быть замаскировано, если пациентки получают тамоксифен непродолжительное время или другие препараты помимо тамоксифена, тем самым изменяя риск развития рецидива [43].

В работе J. Karle и соавт. (см. табл. 1) анализировали данные пациенток с распространенным гормоноположительным РМЖ, получавших тамоксифен ранее или постоянно с паллиативной целью. Критерием исключения из исследования явилась сопутствующая терапия ингибиторами *CYP2D6*. Ретроспективно проанализированы такие данные, как эффективность лечения тамоксифеном, безрецидивная и общая выживаемость, лечение, предшествовавшее терапии тамоксифеном, количество и локализация метастазов, сопутствующая терапия. Период наблюдения длился от момента начала приема тамоксифена при возникновении метастазов до наступления смерти или до окончания исследования. Для выделения ДНК использовали периферическую кровь ( $n = 51$ ) и клетки опухоли, фиксированные в парафиновых блоках ( $n = 43$ ). По результатам исследования безрецидивная выживаемость была ниже в группе носителей

Таблица 1. Результаты международных исследований по изучению эффективности тамоксифена в зависимости от генотипа CYP2D6  
Table 1. Results of international studies assessing the effectiveness of tamoxifen in patients with various CYP2D6 polymorphisms

Исследование Study	Лечение Treatment	Выделение ДНК DNA isolation	Распределение больных Distribution of patients	Медиана наблюдения, лет Median follow-up time, years	Риск развития рецидива Risk of recurrence	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	Выживаемость без признаков заболевания Disease-free survival	Общая выживаемость Overall survival
W. Schroth et al., 2009 [38]	Тамоксифен без химиотерапии Tamoxifen without chemotherapy	Опухолевые блоки Tumor blocks	EM	6,3	Повышен для IM и PM по сравнению с EM Increased in IM and PM compared to EM OR 1,40; 95 % ДИ 1,04–1,90 RR 1,40; 95 % CI 1,04–1,90	Меньше у IM и PM по сравнению с EM (OR 1,33; 95 % ДИ 1,06–1,68) Lower in IM and PM compared to EM (RR 1,33; 95 % CI 1,06–1,68)	Меньше у IM и PM по сравнению с EM (OR 1,29; 95 % ДИ 1,03–1,61) Lower in IM and PM compared to EM (RR 1,29; 95 % CI 1,03–1,61)	Различия незначительны (ОР 1,15; 95 % ДИ 0,88–1,15) Differences are non-significant (RR 1,15; 95 % CI 0,88–1,15)
			IM – *10, *41					
			PM – *3, *4, *5					
BIG (Breast International Group) I-98 [39]	Тамоксифен/летрозол Tamoxifen/Letrozole	Опухолевые блоки Tumor blocks	EM – все аллели, кроме IM, PM EM – all alleles except IM, PM	5,0	Снижен для PM и IM по сравнению с EM (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,60–1,24) Decreased in PM and IM compared to EM (RR 0,86; 95 % CI 0,60–1,24)	–	Различия между группами статистически не достоверны Differences between the groups are non-significant	–
			IM – *41					
			PM – *3, *4, *6, *7					
АТАС (Atmidex, Tamoxifen, Alone or Combination) [40]	Тамоксифен/анастрозол Tamoxifen/Anastrozole	Опухолевые блоки Tumor blocks	–	10,0	PM при сравнении с EM: ОР 0,99; 95 % ДИ 0,48–2,08; $p = 0,099$ PM compared to EM; RR 0,99; 95 % CI 0,48– 2,08; $p = 0,099$	PM при сравнении с EM: ОР 1,25; 95 % ДИ 0,55–3,15; $p = 0,064$ PM compared to EM: RR 1,25; 95 % CI 0,55–3,15; $p = 0,064$	Различия между группами не оценены Differences between the groups were not evaluated	–
			–					
			–					

Окончание таблицы 1  
End of the table 1

Исследование Study	Лечение Treatment	Выделение ДНК DNA isolation	Распределение больных Distribution of patients	Медиана наблюдения, лет Median follow-up time, years	Риск развития рецидива Risk of recurrence	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	Выживаемость без заболевания Disease-free survival	Общая выживаемость Overall survival
TEAM (Tamoxifen Exemestan Adjuvant Multitimation-al) [42]	Тамоксифен Tamoxifen	Опухолевые блоки/нативная ткань в блоках Tumor blocks/native tissue in blocks	—	2,5	—	CYP2D6*4, *41 и фенотип (PM) при сравнении с EM: OR 1,33; 95 % ДИ 0,52–3,43; $p = 0,55$ ) не связаны с безрецидивной выживаемостью CYP2D6*4, *41, and phenotype (PM) compared to EM: RR 1.33; 95 % CI 0.52–3.43; $p = 0.55$ ) were not associated with relapse-free survival	—	—
ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) [43]	Тамоксифен/тамоксифен + анастрозол Tamoxifen/tamoxifen + anastrozole	Опухолевые блоки Tumor blocks	EM – все аллели, кроме IM и PM EM – all alleles except IM, PM IM – *10, *41 PM – *3, *4, *6	5,0	Повышен для PM по сравнению с EM (OR 2,45; 95 % ДИ 1,05–5,73; $p = 0,04$ ) Increased in PM compared to EM (RR 2.45; 95 % CI 1.05–5.73; $p = 0.04$ )	—	—	—
J. Karle et al., 2013 [44]	—	Опухолевые блоки/кровь Tumor blocks/blood	—	5,0	—	Меньше у IM/IM, IM/PM, PM/PM по сравнению с EM/EM, EM/IM, EM/PM (OR 2,19; 95 % ДИ 1,15–4,18; $p = 0,017$ ) Lower in IM/IM, IM/PM, PM/PM compared to EM/EM, EM/IM, EM/PM (RR 2.19; 95 % CI 1.15–4.18; $p = 0.017$ )	—	Меньше у IM/IM, IM/PM, PM/PM по сравнению с EM/EM, EM/IM, EM/PM (OR 2,79; 95 % ДИ 1,12–6,99; $p = 0,028$ ) Lower in IM/IM, IM/PM, PM/PM compared to EM/EM, EM/IM, EM/PM (RR 2.79; 95 % CI 1.12–6.99; $p = 0.028$ )

**Примечание.** EM – распространенные метаболиты; IM – медленные метаболиты; PM – медленные метаболиты, гетерозиготы; OR – относительный риск; ДИ – доверительный интервал;  $p$  – критерий достоверности.

Note. EM – extensive metabolisers; IM – intermediate metabolisers, heterozygotes; PM – poor metabolisers, homozygotes; RR – relative risk; CI – confidence interval;  $p$  – probability value.

нефункциональных аллелей: медиана составила 9 мес для пациенток групп IM, PM и 14 мес для группы EM. Общая выживаемость была существенно меньше для группы пациенток с неактивными аллелями (IM, PM) по сравнению с группой EM. Общая 5-летняя выживаемость составила 76,3 % в группе EM и 45,8 % в группах IM и PM [44].

В метаанализе, изучавшем влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на исходы РМЖ, проведенном китайскими учеными, подтверждена взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью пациенток, получавших терапию тамоксифеном, и генотипом *CYP2D6*. В анализ были включены данные 11 701 пациентки из 20 различных исследований. Безрецидивная и общая выживаемость были лучше в группе IM по сравнению с PM ( $p = 0,002$  и  $0,021$  соответственно). При разделении пациенток на подгруппы безрецидивная выживаемость оказалась значительно меньше в группе IM по сравнению с EM ( $p = 0,035$ ), в азиатской популяции ( $p = 0,001$ ), при продолжительности терапии тамоксифеном 5 лет ( $p = 0,006$ ), в группе с сопутствующей химиотерапией ( $p = 0,025$ ), а также в группе монотерапии тамоксифеном ( $p = 0,045$ ) [45].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ *CYP2D6* В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проспективные фармакологические исследования последовательно демонстрируют разницу концентраций эндоксифена в плазме крови в зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6*. Действие тамоксифена реализуется в зависимости от длительности приема и дозы [3, 4, 7]. Одним из таких исследований явилась работа W.J. Jr. Irvin и соавт., в которой изучалось влияние активности метаболита тамоксифена – эндоксифена в зависимости от выбранного режима дозирования. В исследовании участвовали 119 больных РМЖ, получавших тамоксифен в течение >4 мес без сопутствующей терапии ингибиторами *CYP2D6*. В зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* пациентки были подразделены на группы EM (*CYP2D6*\*1, \*2, \*35), IM (*CYP2D6*\*9, \*10, \*17, \*29, \*41) и PM (*CYP2D6*\*3, \*4, \*5, \*6). Базовый уровень эндоксифена в плазме крови у пациенток группы EM в среднем составил 34,3 нг/мл, что оказалось значительно выше, чем у пациенток групп IM и PM – 18,5 нг/мл ( $p = 0,00045$ ) и 4,2 нг/мл ( $p = 0,001$ ) соответственно. На основании полученных данных пациентки групп IM и PM были переведены с дозы тамоксифена 20 мг/сут на 40 мг/сут, в результате чего концентрация эндоксифена в плазме крови значительно возросла – на 7,6 нг/мл в группе IM (от 0,6 до 23,9 нг/мл базовой концентрации;  $p = 0,0001$ ) и на 6,1 нг/мл в группе PM (от 2,6 до 12,5 нг/мл базовой концентрации;  $p = 0,020$ ) (см. рисунок) [22, 46].



Изменение концентрации эндоксифена у пациенток групп IM и PM при смене режима дозирования тамоксифена. PM – медленные метаболайзеры, гомозиготы; IM – медленные метаболайзеры, гетерозиготы; EM – распространенные метаболайзеры (адаптировано из [46]). Оранжевая шкала – базовый уровень концентрации эндоксифена через 4 мес (доза тамоксифена 40 мг/сут), голубая шкала – базовый уровень концентрации эндоксифена (доза тамоксифена 20 мг/сут)

Changes of endoxifen concentration in IM and PM after changing the dosage regimen for tamoxifen. PM – poor metabolisers, homozygotes; IM – intermediate metabolisers, heterozygotes; EM – extensive metabolisers (adapted from [46]). Orange scale – baseline level of endoxifen after 4 months (tamoxifen dose 40 mg/day); blue scale – baseline level of endoxifen (tamoxifen dose 20 mg/day)

Японские ученые проанализировали изменение концентрации метаболитов тамоксифена в зависимости от генотипа и изменения дозы препарата. В исследовании приняли участие 98 больных, получавших тамоксифен в стандартной дозе 20 мг/сут. Пациентки были разделены на 3 группы: EM, IM, PM, у которых суточная доза тамоксифена составила 20, 30 и 40 мг соответственно. Длительность исследования составила 8 нед. Доза препарата была увеличена у 51 пациентки – носителя неактивных аллелей. У пациенток с генотипом *CYP2D6*\*10/\*10 при повышении дозы тамоксифена с 20 до 40 мг/сут концентрация эндоксифена увеличилась в 1,69 раза – с 9,3 до 15,8 нг/мл ( $p = 0,001$ ). У пациенток с генотипом *CYP2D6*\*1/\*10 доза тамоксифена была увеличена до 30 мг/сут, что повысило концентрацию эндоксифена в плазме крови в 1,41 раза – до 22,4 нг/мл ( $p = 0,001$ ). У пациенток с *CYP2D6*\*1/\*1 при дозе тамоксифена 20 мг/сут концентрация эндоксифена в плазме составила 19,7 нг/мл ( $p = 0,076$ ). Больные с гетерозиготным генотипом *CYP2D6*\*10 и нулевым аллелем, включая \*5, \*21, \*36, показали результаты, схожие с результатами пациенток – носителей генотипа *CYP2D6*\*10/\*10, – увеличение в 1,94 раза концентрации эндоксифена в плазме крови. При оценке развития побочных эффектов не выявлено существенных различий между пациентками с генотипом *CYP2D6*\*1/\*1, получавшими дозу тамоксифена 20 мг/сут, и теми, у кого доза была увеличена до 30 и 40 мг/сут ( $p = 0,32$ ) [47].

В работу L. Madlensky и соавт. были включены женщины ( $n = 1370$ ) из исследования WHEL (Women's Healthy Eating and Living) с положительным статусом РМЖ по рецепторам эстрагенов. Оценивалась корреляция концентрации эндоксифена в сыворотке крови с генотипом *CYP2D6*. Исследовалась возможность ассоциации развития рецидива РМЖ с уровнем концентрации тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена, N-дисметиламоксифена. По результатам исследования

не обнаружено различий в уровне тамоксифена в плазме крови в зависимости от генотипа *CYP2D6*. Однако для концентрации эндаксифена, 4-гидрокситамоксифена и N-дисметиламоксифена отмечена устойчивая взаимосвязь с исследуемым генотипом *CYP2D6* ( $p = 0,35$ ). Концентрация эндаксифена в плазме крови  $>5,97$  нг/мл снижала на 30 % риск возникновения новых случаев РМЖ [37].

Единственное исследование было посвящено изучению частоты развития нежелательных лекарственных реакций, связанных со сверхбыстрым метаболизмом (UM), у пациенток с ранним РМЖ, получавших монотерапию тамоксифеном. По результатам исследования зафиксированы 2 и более нежелательные реакции на тамоксифен по сравнению с пациентками групп EM, IM и PM ( $p = 0,030$ ) [48].

Данные проведенных исследований позволяют предположить возможные преимущества от увеличения дозы у IM и PM, однако необходимо учитывать частоту развития нежелательных лекарственных реакций при более высоких дозах. Для получения достоверных результатов анализа нежелательных лекарственных реакций важна оценка соматической патологии и сопутствующей лекарственной терапии перед включением пациентки в исследование в целях устранения некорректной оценки и искажения фактических результатов [49, 50].

В другом исследовании приняли участие 493 пациентки, прошедшие химиотерапию и продолжившие лечение тамоксифеном в течение  $>6$  мес. Генотипирование проводили по аллели *CYP2D6\*4*. Проанализированы время до прогрессирования, местный рецидив, регионарное и отдаленное метастазирование, частота контралатерального РМЖ и выживаемость без прогрессирования. По результатам исследования не обнаружено существенной разницы во времени до прогрессирования и безрецидивной выживаемости между генотипом *CYP2D6\*4* в общей когорте пациенток. В подгруппе пациенток PM по *CYP2D6\*4*, получивших химиотерапию, отмечалось меньшее время до прогрессирования. В этой группе среднее время до прогрессирования и безрецидивной выживаемости у носителей *CYP2D6\*4/\*4* составило 1 год, у носителей *CYP2D6\*1/\*4* – 6,30 года, у носителей *CYP2D6\*1/\*1* – 4,93 года ( $p = 0,104$ ) [51].

М. J. Vijl и соавт., изучавшие полиморфизм *CYP2D6\*4* и его влияние на лечение тамоксифеном, показали, что у носителей неактивных аллелей фермента *CYP2D6* повышен риск смерти от РМЖ. В исследование были включены пациентки в возрасте 55 лет и старше. Образцы ДНК получены из плазмы крови. Период наблюдения составил 14 лет (1991–2005 гг.). Пациентки были классифицированы в зависимости от генотипа как гомозиготы *\*4/\*4* (PM), *\*1/\*1* (EM) и гетерозиготы *\*1/\*4* (IM). Ассоциация *CYP2D6* со смертностью от РМЖ изучалась в зависимости

от генотипа (*\*1/\*1*, *\*1/\*4*, *\*4/\*4*) и его зиготности (*\*1/\*4* и *\*4/\*4* по сравнению с *\*1/\*1*; *\*4/\*4* по сравнению с *\*1/\*4* и *\*1/\*1*). При анализе генотипов риск смерти от РМЖ увеличивался с каждым дополнительным нефункциональным аллелем ( $p = 0,015$ ), риск смерти при носительстве *\*4/\*4* был выше ( $p = 0,041$ ) по сравнению с вариантом *\*1/\*1*, но не был увеличен в группе гетерозигот *\*1/\*4* ( $p = 0,075$ ). При анализе гомозигот и гетерозигот по аллелю *\*4* риск смерти от РМЖ составил 2,1 ( $p = 0,031$ ). Также в этом исследовании проанализировано совместное применение препаратов, конкурентно ингибирующих *CYP2D6*, при котором снижение эффективности тамоксифена не подтверждено [52].

Схожие данные демонстрирует исследование W. Schroth и соавт., в котором сравнивалась безрецидивная и общая выживаемость больных, получавших тамоксифен в качестве гормонотерапии при РМЖ ( $n = 206$ ), и пациенток, не принимавших тамоксифен ( $n = 280$ ). ДНК выделяли из нормальной ткани молочной железы. В зависимости от типа метаболизма пациенток разделили на 3 группы: EM, PM и IM. Анализировали носительство аллельных вариантов гена *CYP2D6\*4*, *\*5*, *\*10* и *\*41*. По результатам исследования *CYP2D6* нулевые аллели *\*4*, *\*5* были ассоциированы с более высоким риском рецидива ( $p = 0,03$ ). Риск развития рецидива был в 2 раза выше у PM (*\*4*, *\*5*) и PM/IM (*0/\*10*, *0/\*41*) ( $p = 0,02$ ) [53].

Несмотря на различный дизайн исследований, подтверждающих взаимосвязь генотипа *CYP2D6* и эффективности тамоксифена, в некоторых из них не установлена прогностическая значимость изучения аллельных вариантов *CYP2D6\*4* [54–56].

В настоящее время нет критериев исключения женщин в репродуктивном и перименопаузальном периодах из группы пациенток, для которых стандартная адъювантная гормонотерапия тамоксифеном может быть неэффективной ввиду медленного метаболизма на фоне сопутствующей терапии ингибиторами *CYP2D6*. На основании данных приведенных исследований определение активности аллельных вариантов гена *CYP2D6* поможет в принятии решения о назначении тамоксифена и подборе индивидуальной дозы препарата.

#### ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ-ИНГИБИТОРОВ *CYP2D6* НА ТЕРАПИЮ ТАМОКСИФЕНОМ

При применении тамоксифена одними из побочных эффектов могут быть приливы, вазомоторные нарушения и депрессия [57]. Использование СИОЗС способствует ослаблению этих симптомов. Существует мнение о том, что совместное применение тамоксифена и СИОЗС снижает эффективность первого. Это связано с тем, что оба препарата метаболизируются в печени в свою активную форму цитохромом

Таблица 2. Лекарственные средства, конкурентно ингибирующие CYP2D6

Table 2. Competitive inhibitors of CYP2D6

Класс лекарственных средств Drug class	Сильные ингибиторы CYP2D6 Strong CYP2D6 inhibitors	Умеренные ингибиторы CYP2D6 Moderate CYP2D6 inhibitors
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Selective serotonin reuptake inhibitors	Пароксетин, флуоксетин, бупропион, дулоксетин Paroxetine, fluoxetine, bupropion, duloxetine	Сертралин, циталопрам, флувоксамин, десвенлафаксин, эсциталопрам Sertraline, citalopram, fluvoxamine, desvenlafaxine, escitalopram
Трициклические антидепрессанты Tricyclic antidepressants	—	Кломипрамин, доксепин, дезипрамин, имипрамин, амитриптилин, нортриптилин Clomipramine, doxepine, desipramine, imipramine, amitriptyline, nortriptyline
Антипсихотики Antipsychotics	Тиоризадин, перфеназин, пимозид Thioridazine, perphenazine, pimozide	Хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол Chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol
Препараты для лечения сердечно-сосудистой патологии Cardiovascular drugs	Кинидин, тиклопидин Quinidine, ticlopidine	Амиодарон, никардипин, верапамил, амлодипин, фелодипин, нифедипин, лабеталол Amiodarone, nicardipine, verapamil, amlodipine, felodipine, nifedipine, labetalol
Препараты для лечения инфекционных заболеваний Drugs targeting infectious diseases	Терфенадин Terfenadine	Ритонавир, галофантрин, хлорохин Ritonavir, halofantrine, chloroquine
H2-антигистаминные средства H2 antihistamines	—	Циметидин Cimetidine
H1-антигистаминные средства H1 antihistamines	—	Клемастин, трипеленнамин, прометазин, гидроксизин, дифенилпиралин Clemastine, tripeleennamine, promethazine, hydroxyzine, diphenylpyraline
Противогрибковые препараты Antifungals	Тербинафин Terbinafine	—
Антипаратиреодные средства Anti-parathyroid agents	—	Цинакалцет Cinacalcet
Селективные агонисты бета-3-адренорецепторов Selective beta-3-adrenoceptor agonists	—	Мирабегрон Mirabegron
Нестероидные противовоспалительные средства Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	—	Целекоксиб Celecoxib
Препараты бензодиазепинового ряда Benzodiazepines	—	Клобазам Clobazam

CYP2D6, в результате чего происходит ингибирование CYP2D6 антидепрессантом и, как следствие, отсутствует противоопухолевый эффект тамоксифена. На основании этого был проведен ряд клинических исследований, оценивающих эффект от совместного применения СИОЗС и тамоксифена. По результатам таких исследований ЛС были разделены на препараты с сильным и слабым эффектом в отношении подавления активности CYP2D6 (табл. 2) [58].

В исследовании нидерландских ученых проанализирована замена антидепрессантов с потенциально высокой активностью в отношении ингибирования CYP2D6 (пароксетин, флуоксетин) на антидепрессанты со слабой подавляющей активностью энзима

CYP2D6 (эсциталопрам, венлафаксин) и влияние этой замены на уровень концентрации метаболитов тамоксифена в плазме крови. Фармакологический мониторинг проводился в течение 24 ч. В результате замены концентрация эндоксифена в плазме крови увеличилась примерно в 3 раза ( $p = 0,012$ ). Отношения эндоксифена к N-дисметилтамоксифену и 4-гидрокситамоксифена к тамоксифену увеличились в 3,3 и 1,5 раза соответственно с повышением активности энзимов CYP2D6. Смена антидепрессантов не повлияла на развитие побочных эффектов или усиление психологических проблем [59]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [58, 60–62]. Вместе с тем в 2 исследованиях, проведенных в США,

сообщается об отсутствии ассоциации рецидива со смертностью от РМЖ даже при приеме сильных ингибиторов CYP2D6. Однако ни в одной из этих работ не рассмотрено конкурентное использование слабых ингибиторов CYP2D6 и исходов РМЖ [63, 64].

Фармакогенетическая рабочая группа Королевской голландской ассоциации фармацевтов оценила терапевтические рекомендации выбора дозы тамоксифена на основании генотипа *CYP2D6*. Для женщин с генотипами РМ и ІМ рекомендовано рассмотреть возможность назначения ингибиторов ароматазы в периоде постменопаузы в связи с повышенным риском развития рецидива РМЖ при приеме тамоксифена, для ІМ — избегать одновременного назначения тамоксифена и ингибиторов CYP2D6 (см. табл. 2) [65].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

(Food and Drugs Administration) в 2006 г. рекомендовало внести изменения в инструкцию применения тамоксифена с целью отражения риска развития рецидива РМЖ у пациенток с генотипом РМ по *CYP2D6* [66].

Таким образом, результаты многочисленных проведенных исследований по поиску взаимосвязи между носительством аллельных вариантов гена *CYP2D6* и реализацией противоопухолевого эффекта тамоксифена продемонстрировали корреляцию медленного метаболизма с прогрессированием РМЖ на фоне гормонотерапии тамоксифеном. Фармакогенетическое тестирование гена *CYP2D6* у больных гормоноположительным РМЖ поможет прогнозировать эффективность терапии и оценить риск развития побочных эффектов с целью улучшения отдаленных результатов лечения.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Aksel. Moscow: Publishing group of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133–44. DOI: 10.1093/annonc/mdm271.
3. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013;381(9869):805–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
4. Gray R.G., Rea D., Handley K. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(18S):5. DOI: 10.1007/s00280-004-0926-7.
5. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55(5):471–8. DOI: 10.1007/s00280-004-0926-7.
6. Crewe H.K., Ellis S.W., Lennard M.S., Tucker G.T. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1997;53(2):171–8.
7. Murdter T.E., Schroth W., Bacchus-Gerybadze L. et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):708–17. DOI: 10.1038/clpt.2011.27.
8. Wu X., Hawse J.R., Subramaniam M. et al. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009;69(5):1722–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3933.
9. De Vries Schultink A.H., Zwart W., Linn S.C. et al. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. *Clin Pharmacokinet* 2015;54(8):797–810. DOI: 10.1007/s40262-015-0273-3.
10. Mwinyi J., Vokinger K., Jetter A. et al. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(6):1181–8. DOI: 10.1007/s00280-014-2453-5.
11. Gonzalez F.J., Mackenzie P.I., Kimura S., Nebert D.W. Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. *Gene* 1984;29(3):281–92. DOI: 10.1016/0378-1119(84)90057-X.
12. Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J. et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA* 1987;6(1):1–11. DOI: 10.1089/dna.1987.6.1.
13. Nelson D.R. Cytochrome P450 gene superfamily. Available at: <http://www.drnelson.utm.edu/cytochromeP450.html>.
14. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E. et al. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286(18):2270–9.
15. Andersson T., Flockhart D.A., Goldstein D.B. et al. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(6):559–81. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.013.
16. Franceschi M., Scarcelli C., Niro V. et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008;31(6):545–56. DOI: 10.2165/00002018-200831060-00009.
17. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200–5.
18. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2001;3(2):229–43. DOI: 10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8.
19. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics* 2005;5(1):6–13. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500285.
20. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004;369(1):23–37. DOI: 10.1007/s00210-003-0832-2.
21. Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J. et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotrans-

- formation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9312–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3266.
22. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. Available at: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>.
  23. Arvanitidis K., Ragia G., Iordanidou M. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(4):303–12. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00510.x.
  24. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(3):371–82. DOI: 10.1517/17425255.2012.657626.
  25. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:119–37. DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724.
  26. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286(5439):487–91.
  27. Nebert D.W., Jorge-Nebert L.F. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. In book: Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics. 4<sup>th</sup> edn. Eds.: D.L. Rimoin, J.M. Connor, R.E. Pyeritz, B.R. Korf. Edinburgh: Harcourt Brace, 2002. Pp. 590–631.
  28. Crewe H.K., Notley L.M., Wunsch R.M. et al. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 40-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *Drug Metabolism Dispos* 2002;30(8):869–74. DOI: 10.1124/dmd.30.8.869.
  29. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system *in vitro*: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(3):1062–75. DOI: 10.1124/jpet.104.065607.
  30. Maximov P.Y., McDaniel R.E., Fernandes D.J. et al. Simulation with cells *in vitro* of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes. *Br J Pharmacol* 2014;171(24):5624–35. DOI: 10.1111/bph.12864.
  31. Johnson M.D., Zuo H., Lee K.H. et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85(2):151–9.
  32. Кольман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 470 с. [Kolman Ya., Ryom K.G. Visual biochemistry. Moscow: Mir, 2000. 470 p. (In Russ.)].
  33. Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике. *Лаборатория* 2012;(4):11–3. [Sychev D.A., Mironova N.A. Pharmacogenetic testing for CYP2D6 and CYP2C19: role for personalized treatment in clinical practice. *Laboratoriya = Laboratory* 2012;(4):11–3. (In Russ.)].
  34. Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(12):761–804. DOI: 10.2165/11318030-000000000-00000.
  35. Borges S., Desta Z., Li L. et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol* 2006;80(1):61–74. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.03.013.
  36. Lim H.S., Ju Lee H., Seok Lee K. et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3837–45. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4850.
  37. Madlensky L., Natarajan L., Tchu S. et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):718–25. DOI: 10.1038/clpt.2011.32.
  38. Schroth W., Goetz M.P., Hamann U. et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429–36. DOI: 10.1001/jama.2009.1420.
  39. Regan M.M., Leyland-Jones B., Bouzyk M. et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(6):441–51. DOI: 10.1093/jnci/djs125.
  40. Rae J.M., Drury S., Hayes D.F. et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(6):452–60. DOI: 10.1093/jnci/djs126.
  41. Nakamura Y., Ratain M.J., Cox N.J. et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(16):1264. DOI: 10.1093/jnci/djs304.
  42. Dezentj V.O., van Schaik R.H., Vletter-Bogaart J.M. et al. CYP2D6 genotype in relation to tamoxifen efficacy in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvantmultinational (TEAM) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(2):363–73. DOI: 10.1007/s10549-013-2619-6.
  43. Goetz M.P., Suman V.J., Hoskin T.L. et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSCG) 8. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):500–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153.
  44. Karle J., Bolbrinker J., Vogl S. et al. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(2):553–60. DOI: 10.1007/s10549-013-2565-3.
  45. Zeng Z., Liu Y., Liu Z. et al. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(2):287–303. DOI: 10.1007/s00280-013-2195-9.
  46. Irvin W.J.Jr., Walko C.M., Weck K.E. et al. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3232–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.4427.
  47. Kiyotani K., Mushiroya T., Imamura C.K. et al. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(1):137–45. DOI: 10.1007/s10549-011-1777-7.
  48. Rolla R., Vidali M., Meola S. et al. Side effects associated with ultrarapid cytochrome P450 2D6 genotype among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *Clin Lab* 2012;58(11–12):1211–8.
  49. Barginear M.F., Jaremko M., Peter I. et al. Increasing tamoxifen dose in breast cancer patients based on CYP2D6 genotypes and endoxifen levels: effect on active metabolite isomers and the antiestrogenic activity score. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(4):605–11. DOI: 10.1038/clpt.2011.153.
  50. Brauch H., Schroth W., Goetz M.P. et al. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *J Clin Oncol* 2013;31(2):176–80. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6625.
  51. Stingl J.C., Parmar S., Huber-Wechselberger A. et al. Impact of CYP2D6\*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin* 2010;26(11):2535–42. DOI: 10.1185/03007995.2010.518304.
  52. Bijl M.J., van Schaik R.H., Lammers L.A. et al. The CYP2D6\*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(1):125–30. DOI: 10.1007/s10549-008-0272-2.
  53. Schroth W., Antoniadou L., Fritz P. et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5187–93. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2705.
  54. Martins D.M., Vidal F.C., Souza R.D. et al. Determination of CYP2D6\*3, \*4, and \*10 frequency in women with breast cancer in So Luís, Brazil, and its association with prognostic factors and disease-

- free survival. *Braz J Med Biol Res* 2014;47(11):1008–15.
55. Nowell S.A., Ahn J., Rae J.M. et al. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91(3):249–58. DOI: 10.1007/s10549-004-7751-x.
  56. Wegman P., Elingarami S., Carstensen J. et al. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):7. DOI: 10.1186/bcr1640.
  57. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J. et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(2):112–26. DOI: 10.1016/j.genhosp-psych.2007.10.008.
  58. Jeppesen U., Gram L.F., Vistisen K. et al. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51(1):73–8.
  59. Binkhorst L., Bannink M., de Bruijn P. et al. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(2):249–55. DOI: 10.1007/s40262-015-0315-x.
  60. Borges S., Desta Z., Jin Y. et al. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol* 2010;50(4):450–8. DOI: 10.1177/0091270009359182.
  61. Jin Y., Desta Z., Stearns V. et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(1):30–9. DOI: 10.1093/jnci/dji005.
  62. Stearns V., Johnson M.D., Rae J.M. et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1758–64.
  63. Chubak J., Buist D.S., Boudreau D.M. et al. Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(1):123–32. DOI: 10.1007/s10549-007-9828-9.
  64. Lehmann D., Nelsen J., Ramanath V. et al. Lack of attenuation in the antitumor effect of tamoxifen by chronic CYP isoform inhibition. *J Clin Pharmacol* 2004;44(8):861–5. DOI: 10.1177/0091270004266618.
  65. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662–73. DOI: 10.1038/clpt.2011.34.
  66. Tamoxifen background summary draft. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4248b1-01-fda-tamoxifen-background-summary-final.pdf>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

# ЭКТОПИЯ ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ КАРЦИНОМЫ БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ИЗ ЭКТОПИРОВАННОЙ ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Должиков<sup>1</sup>, Л.Е. Гуревич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;  
Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85;

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

**Контакты:** Александр Анатольевич Должиков [ihcdaa@mail.ru](mailto:ihcdaa@mail.ru); Лариса Евсеевна Гуревич [larisgur@mail.ru](mailto:larisgur@mail.ru)

В статье приводится клиническое наблюдение мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы большого сосочка двенадцатиперстной кишки у пациентки 62 лет с механической желтухой, возникшей из гетеротопированной ткани поджелудочной железы с наличием переходной зоны от эктопированной ткани к опухолевому узлу.

В работе также приводится обзор современной литературы, посвященной эктопии ткани поджелудочной железы в различные органы и опухолям, возникающим из этой ткани. Самым частым местом локализации эктопированной ткани поджелудочной железы является желудок (24–38 % случаев), реже – двенадцатиперстная кишка и большой сосочек двенадцатиперстной кишки (9–36 %), тонкая кишка (0,5–27,0 %), еще реже – толстая кишка, дивертикул Меккеля, пупочная область, печень, желчный пузырь, брыжейки кишок, прямая кишка, органы малого таза. Описаны разные типы опухолей, которые возникли из эктопии ткани поджелудочной железы: смешанные (карциноид и перстневидно-клеточный рак желудка, внутривнутрипротоковая муцинозно-папиллярная опухоль и аденокарцинома, аденокарцинома и ацинарно-клеточная опухоль), аденокарциномы, солидно-псевдопапиллярные опухоли, анапластические карциномы, нейроэндокринные опухоли.

**Ключевые слова:** эктопия, поджелудочная железа, нейроэндокринная карцинома

**Для цитирования:** Должиков А.А., Гуревич Л.Е. Эктопия ткани поджелудочной железы: обзор литературы и клиническое наблюдение нейроэндокринной карциномы большого сосочка двенадцатиперстной кишки из эктопированной ткани поджелудочной железы. Онкопатология 2019;2(1–2):22–30.

DOI: 10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-22-30

## Ectopic pancreas: literature review and case report of neuroendocrine carcinoma of the major duodenal papilla originating from ectopic pancreatic tissue

A.A. Dolzhikov<sup>1</sup>, L.E. Gurevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belgorod National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia;

<sup>2</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia

We report a case of small-cell neuroendocrine carcinoma of the major duodenal papilla in a 62-year-old female patient with mechanical jaundice developed from the heterotopic pancreatic tissue with a transitional area from ectopic tissue to the tumor.

This article also reviews the literature on pancreatic ectopic tissue in various organs and tumors developing from this tissue. Most commonly, an ectopic pancreas is seen in the stomach (24–38 %); less common locations include the duodenum/major duodenal papilla (9–36 %) and jejunum (0.5–27.0 %). Rarely, pancreatic ectopic tissue can be found in the colon, Meckel's diverticulum, umbilical region, liver, gallbladder, intestinal mesenteries, rectum, and pelvic organs. Current literature describes various types of tumors originating from ectopic pancreatic tissue, including mixed tumors (carcinoid plus signet ring cell gastric carcinoma, intraductal papillary mucinous tumor plus adenocarcinoma, and adenocarcinoma plus acinar cell tumor), adenocarcinomas, solid pseudopapillary tumors, anaplastic carcinomas, and neuroendocrine tumors.

**Key words:** ectopia, pancreas, neuroendocrine carcinoma

**For citation:** Dolzhikov A.A., Gurevich L.E. Ectopic pancreas: literature review and case report of neuroendocrine carcinoma of the major duodenal papilla originating from ectopic pancreatic tissue. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2019;2(1–2):22–30.

## ВВЕДЕНИЕ

Эктопия поджелудочной железы (ПЖ) определяется как расположение ее структур за пределами органа без сосудистых связей с основной (ортогепатической) железой. Первые сообщения Жана Шульца об эктопированной ПЖ относятся к 1729 г. Относительно частоты эктопии ПЖ данные литературы противоречивы, что в том числе связано с различными способами оценки эктопии (за периоды времени, по частоте в имеющемся аутопсийном или операционном/биопсийном материале). Приводимые в литературе аутопсийные данные варьируют от 2 до 13 % случаев [1–6]. Еще реже панкреатическая эктопия встречается в операционном материале — 1 случай на 500 лапаротомий, или 0,2 % [7]. За 15-летний период K. Rani и соавт. [7] в архивном операционном материале от 153 пациентов обнаружили панкреатическую эктопию в 16 (10,5 %) случаях с преобладанием желудочной (6) и дуоденальной (4) локализаций. Но, например, за 22-летний период в одном медицинском центре H.L. Chen и соавт. [8] диагностировали эктопию ПЖ у 39 пациентов, при этом в 61,5 % случаев она была выявлена случайно. Морфогенез подобной эктопии еще не изучен полностью. Сформировались 2 основные теории:

- 1) дистопическая, согласно которой эктопия ПЖ — результат аномального смещения зачатков железы в процессе слияния вентральной и дорсальной панкреатических почек;
- 2) метапластическая, согласно которой вышеназванная эктопия — следствие измененной дифференцировки мультипотентных эндодермальных клеток.

В большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БДСК), по нашим данным, преобладает топографическая близость эктопии к главному панкреатическому протоку: в 37,5 % случаев она выявлялась в медиальной полуокружности сосочка и с такой же частотой — в межпротоковой перегородке. В определенной степени это свидетельствует в пользу развития эктопии из не сместившихся тканей панкреатических зачатков.

Микроскопически эктопия может быть представлена несколькими вариантами. В зарубежной литературе чаще используется классификация von Heinrich [9], включающая 3 типа:

- тип I — типичная панкреатическая ткань с ацинусами, протоками и островковыми клетками;
- тип II — только экзокринные компоненты с преобладанием ацинусов;
- тип III — многочисленные протоки при малочисленности или отсутствии ацинусов и отсутствии островковых клеток.

G. Fuentes и соавт. [5] добавили тип IV, представленный только островковыми клетками. Также на основании присутствия и в зависимости от соотношения между структурными элементами панкреатической паренхимы мы выделяем следующие варианты:

- 1) полный (соответствует типу I по von Heinrich), выявленный в 10,4 % случаев;
- 2) экзокринный (соответствует типу II), представленный только ацинусами (14,6 %), ацинусами и протоками в разном соотношении (58,3 %);
- 3) протоковый (соответствует типу III), выявленный в 16,7 % случаев.

По нашим данным, преобладание протоков может быть следствием инволюционной атрофии ацинусов или атрофически-склеротических изменений БДСК при патологии желчных путей и ПЖ. С другой стороны, гиперплазия протоковых структур и гладкомышечных/миофибробластических элементов стенки сосочка составляет морфогенез его аденомиоматозных изменений. Чисто эндокринный вариант мы не наблюдали, и, вероятно, соответствующая ему картина возникает вторично вследствие атрофии ацинусов, ацино-инсулярной и/или протоково-островковой трансформации, что, например, в ортогепатической ПЖ наблюдается при поствоспалительном склерозе, возрастной инволюции, внутрипротоковой гипертензии, сахарном диабете.

Как показывают материалы имеющихся публикаций и приводимый нами ниже клинический случай, панкреатическая эктопия имеет значение и как возможный источник гистогенеза злокачественных новообразований. В других публикациях описаны случаи также преимущественно желудочной локализации опухолей из панкреатической эктопии. Но они могут быть крайне необычными, например, в диафрагмальных грыжах [10]. Большинство описанных в литературе случаев и наши наблюдения это подтверждают, указывая на то, что наиболее частыми местами локализации эктопированной ПЖ является желудок (24–38 % случаев) [11–16] (рис. 1–4). N. Priyatharsini и соавт. [11] приводят метаанализ описанных за 14 лет в англоязычной литературе 15 случаев злокачественных опухолей из панкреатической эктопии и 1 собственного наблюдения. Чаще местом эктопии ПЖ являются двенадцатиперстная кишка и БДСК (9–36 %) [13, 17, 18] (рис. 5), тонкая кишка (0,5–27,0 %) [13, 19, 20] (рис. 6), реже — толстая кишка [21, 22]; еще более редкие локализации — дивертикул Меккеля [23–26] (рис. 7), пупочная область, печень [27, 28], желчный пузырь [29, 30], брыжейки кишок [31], прямая кишка [32],



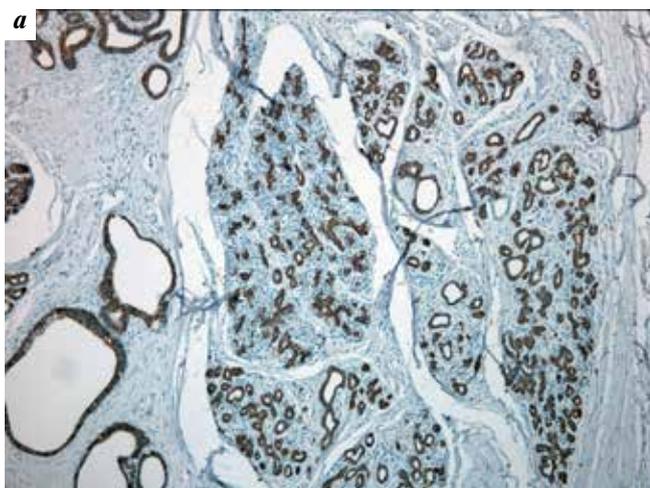
**Рис. 1.** Макропрепарат эктопии ткани поджелудочной железы в желудок

**Fig. 1.** Gross specimen of ectopic pancreatic tissue in the stomach

органы малого таза. С клинической точки зрения гетеротопия структур ПЖ в различные отделы желудочно-кишечного тракта обычно протекает бессимптомно или может осложняться панкреатитом, возникновением язвенных кровотечений [11, 21, 33, 34], механической желтухи [18, 35], инвагинацией с кишечной непроходимостью [23] или злокачественной трансформацией. В отдельных случаях эктопию ткани ПЖ в желудок, кишечник или другие органы, которая имеет вид узлового образования, клинически и даже морфологически расценивали как опухоль [14, 18, 23].

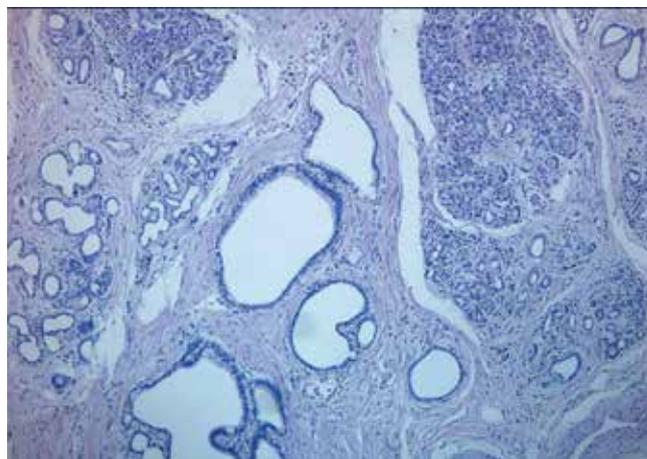
### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Исследован операционный материал от пациентки 62 лет, обследованной и леченной по поводу механической желтухи высокой степени выраженности (уровень общего билирубина  $>620$  мкмоль/л). При ультразвуковом



**Рис. 3.** Эктопия ткани поджелудочной железы в желудок: а – экспрессия цитокератина 19 в протоковых структурах, иммуногистохимическая реакция,  $\times 125$ ; б – экспрессия хромогранина А в эндокринных клетках и островках, иммуногистохимическая реакция

**Fig. 3.** Ectopic pancreatic tissue in the stomach: а – cytokeratin 19 expression in ductal structures, immunohistochemical staining,  $\times 125$ ; б – chromogranin A expression in endocrine cells and islets, immunohistochemical staining



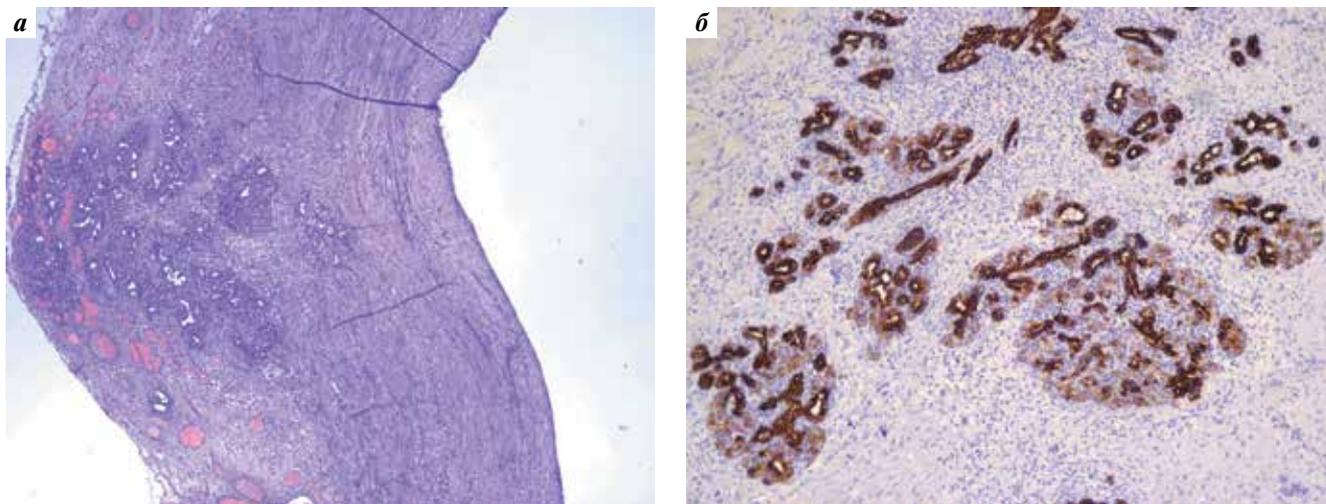
**Рис. 2.** Эктопия в желудок ткани поджелудочной железы, представленной всеми 3 компонентами: протоками, ацинусами и эндокринными островками. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 125$

**Fig. 2.** Ectopic pancreatic tissue (including ducts, acini, and endocrine islets) in the stomach. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 125$

исследовании были выявлены значительно дилатированный общий желчный проток (до 2 см) и главный панкреатический проток (до 0,4–0,5 см). Экстренно была выполнена дуоденоскопия с биопсией БСДК. При внешнем осмотре сосочек представлял собой разрастания тканей в виде «цветной капусты» размером 2,5  $\times$  1,0 см, легко кровоточащих при контакте. При срочном цитологическом и гистологическом исследованиях биоптата диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома. В течение последующих 3 нед состояние больной стабилизировано, и в плановом порядке проведена гастропанкреатодуоденальная резекция с благоприятным исходом в ближайшем послеоперационном периоде.

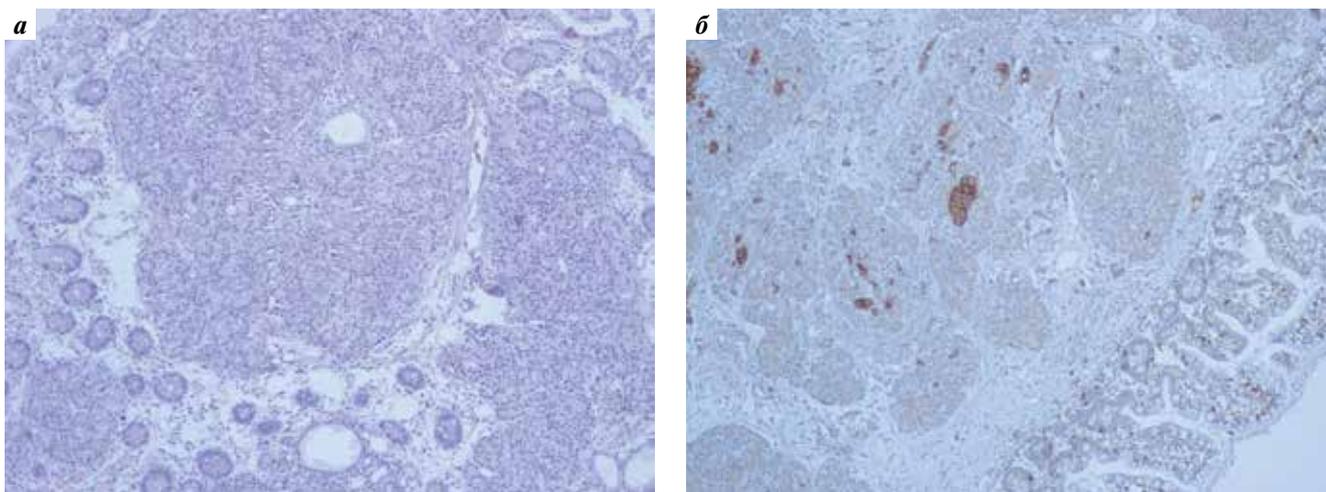
Макроскопически в операционном материале обнаружен опухолевый узел в БСДК диаметром до 2,5 см, с признаками инфильтративного роста в направлении





**Рис. 4.** Эктопия ткани поджелудочной железы в желудок: а — ectopia ткани поджелудочной железы в стенку врожденной кисты желудка у 3-месячного ребенка [12], окраска гематоксилином и эозином,  $\times 20$ ; б — экспрессия цитокератина 7 в протоковых структурах, иммуногистохимическая реакция

**Fig. 4.** Ectopic pancreatic tissue in the stomach: а — ectopic pancreatic tissue in the wall of a congenital gastric cyst in a 3-month-old infant [12], hematoxylin and eosin staining,  $\times 20$ ; б — cytokeratin 7 expression in ductal structures, immunohistochemical staining

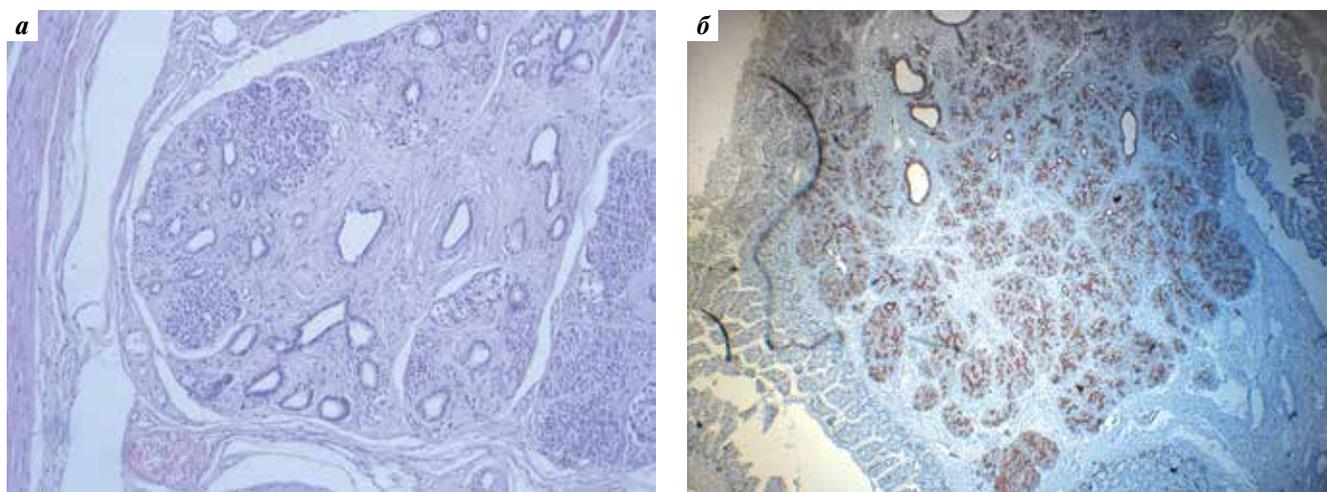


**Рис. 5.** Эктопия ткани поджелудочной железы в луковицу двенадцатиперстной кишки: а — ectopia ткани поджелудочной железы под слизистую оболочку луковицы двенадцатиперстной кишки, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 125$ ; б — экспрессия синаптофизина в эндокринных клетках и островках, иммуногистохимическая реакция

**Fig. 5.** Ectopic pancreatic tissue in the duodenal bulb: а — ectopic pancreatic tissue penetrating the duodenal bulb mucosa, hematoxylin and eosin staining,  $\times 125$ ; б — synaptophysin expression in endocrine cells and islets, immunohistochemical staining

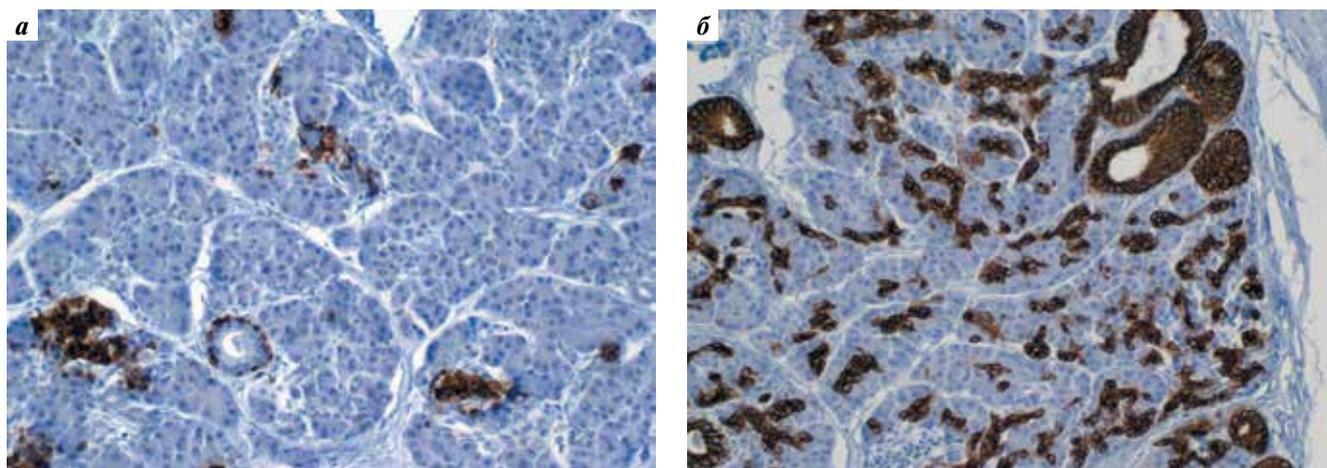
общего желчного протока, анатомически не связанный с головкой ПЖ. При гистологическом исследовании выявлен опухолевый рост из гетеротопированной в БСДК ткани ПЖ. Гетеротопия представлена полным вариантом. Определена переходная зона от эктопированной ткани ПЖ к опухолевому узлу. Основная часть опухоли мелко-круглоклеточного строения, очагами с формированием псевдососочковых и псевдорозеточных структур, расположена в сосочке в медиальной полуокружности со стороны главного панкреатического протока, с инфильтративным ростом в направлении общего канала БСДК и стенки двенадцатиперстной кишки. Клетки цитологически напоминают мелкоклеточный рак.

На периферии опухоли имеются кровеносные сосуды с фибриновыми тромбами и инвазивными опухолевыми комплексами. При дополнительном исследовании предполагаемый диагноз нейроэндокринной опухоли (НЭО) подтвержден. Экспрессия панцитокератинов (АЕ1/АЕ3) пятнистого парануклеарного типа (dot-like type) в большинстве клеток характерна для низкодифференцированных нейроэндокринных карцином. Также выявлена выраженная положительная иммуногистохимическая реакция с хромогранином А. Реакция с CD45, выполненная с учетом лимфоцитоподобной морфологии опухолевых клеток, была отрицательной. Обнаружено  $>10$  митозов в 10 полях зрения. На основании морфологической



**Рис. 6.** Эктопия ткани поджелудочной железы в тонкую кишку: а – ectopia ткани поджелудочной железы в тонкую кишку, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 20$ ; б – экспрессия цитокератина 19 в протоковых структурах поджелудочной железы, иммуногистохимическая реакция,  $\times 125$

**Fig. 6.** Ectopic pancreatic tissue in the small intestine: a – ectopic pancreatic tissue in the small intestine, hematoxylin and eosin staining,  $\times 20$ ; б – cytokeratin 19 expression in ductal structures of the pancreas, immunohistochemical staining,  $\times 125$



**Рис. 7.** Эктопия ткани поджелудочной железы в дивертикул Меккеля [23]: а – экспрессия хромогранина А в эндокринных клетках и островках, иммуногистохимическая реакция,  $\times 250$ ; б – экспрессия цитокератина 19 в протоковых клетках и структурах, иммуногистохимическая реакция,  $\times 250$

**Fig. 7.** Ectopic pancreatic tissue in the Meckel's diverticulum [23]: а – chromogranin A expression in endocrine cells and islets, immunohistochemical staining,  $\times 250$ ; б – cytokeratin 19 expression in ductal cells and structures, immunohistochemical staining,  $\times 250$

картины и результатов дополнительных исследований поставлен диагноз низкодифференцированной мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы БСДК, G<sub>3</sub>, из ecto-пированной ткани ПЖ, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. Дальнейшее течение и исход заболевания к настоящему времени неизвестны.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Ранняя диагностика и лечение опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны является одной из сложных проблем абдоминальной онкохирургии. Длительное бессимптомное развитие опухолей данной локализации определяет низкие возможности их

радикального лечения, и в 80–90 % случаев возможны оказываются только паллиативные вмешательства [4, 6].

Рак БСДК составляет около 3 % всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [1, 35]. Среди опухолей желчных путей карциномы БСДК занимают 3-е место. Например, по данным японского ракового регистра за 10 лет [36], из 11 030 случаев карцином данных локализаций опухоли желчного пузыря составили 43,3 %, общего желчного протока – 43,8 %, БСДК – 12,9 %. Однако в общем числе операций, выполняемых по поводу злокачественных опухолей так называемой периапулярной зоны, включающих рак головки ПЖ, дистального отдела

общего желчного протока и БСДК, пациенты с опухолями сосочка составляют >30 %.

Развитие БСДК в эмбриогенезе отличается сложностью и гетерогенностью его структур [3]. Кроме вариабельности анатомической структуры, БСДК является наиболее частым местом эктопии ткани ПЖ. По имеющимся в литературе данным [5, 21, 37, 38] и нашим секционным наблюдениям, она встречается не менее чем в 10 % случаев. В связи с гистологическим разнообразием эпителиальных структур сосочка рассматриваются следующие потенциальные источники развития карцином:

- 1) выстилающий эпителий и/или железы общего канала сосочка;
- 2) выстилающий эпителий и/или железы терминального отдела общего желчного протока;
- 3) выстилающий эпителий и/или железы терминального отдела главного панкреатического протока;
- 4) слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки, покрывающая сосочек;
- 5) собственные дуоденальные (бруннеровы) железы;
- 6) эктопированная в сосочек ткань ПЖ.

Последние 2 варианта являются крайне редкими.

Опухолеподобные изменения БСДК, связанные с эктопией ткани ПЖ и ее возможной последующей опухолевой трансформацией, описаны в единичных исследованиях [9, 39, 40]. Панкреатическая эктопия как источник развития карцином описана в литературе чаще всего при желудочной локализации. Более того, имеющиеся данные, на которых основаны материалы классификации ВОЗ [41], свидетельствуют о том, что злокачественные опухоли двенадцатиперстной кишки из эктопированной ПЖ являются редкостью, как и в целом первичный рак этой локализации. Достаточно редки и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы ПЖ, составляющие не более 1 % от всех злокачественных новообразований ПЖ [2]. В своих более ранних исследованиях на материале 327 аутопсий мы выявили эктопию в БСДК в 14,7 % случаев с высокой частотой в ней кистозных изменений эктопических протоков, атрофически-склеротических, аденоматозных и аденомиоматозных изменений сосочка.

Эктопированная ткань ПЖ может быть источником развития различных опухолей, а может сосуществовать с первичной опухолью соответствующего органа. Для диагностики развития опухолей из панкреатической эктопии большинство исследователей использует критерии L. Guillou и соавт. [42]:

- опухоль должна локализоваться внутри или в непосредственной близости к эктопированной панкреатической ткани;
- должен определяться переход (диспластические структуры или карцинома *in situ*) между панкреатическими элементами и опухолью;

- не неопластическая ткань должна содержать ацинарные и протоковые структуры.

В приведенном нами наблюдении эти критерии были соблюдены при постановке диагноза. Обычно подобные наблюдения связаны со случайными находками, но встречаются публикации, где на операционном материале при морфологическом исследовании удалось проследить непосредственную связь опухоли с остаточной эктопированной тканью ПЖ.

Важным обстоятельством является то, что первый из указанных выше критериев может отсутствовать вследствие деструкции эктопической ткани опухолью. М. Hiroaki и соавт. [10] для суждения о развитии карциномы из панкреатической эктопии рекомендуют опираться на гистогенетические критерии, в частности иммунофенотипические особенности опухолевых элементов. К последним они относят экспрессию в опухоли маммарного сывороточного протеазного ингибитора (MASPIN) и связывающего мРНК инсулинподобного фактора роста II типа протеина-3 (IMR-3), которые, по их мнению, являются маркерами протоковых карцином ПЖ. Однако в более поздних исследованиях специфичность IMR-3 только для протоковых карцином ПЖ не подтвердилась, таким образом, экспрессия этого протеина характерна для злокачественных опухолей различного гистогенетического происхождения и прежде всего отражает злокачественный потенциал опухолей, а не их органную принадлежность. По совокупности особенностей гистологического строения и экспрессии целого ряда маркеров, характерных для разных типов опухолей ПЖ (цитокератин 7, муцины 4 и 5A, S-100P, ферменты экзокринной ткани, такие как трипсин, нейроэндокринные маркеры, а также фактор трансформации PDX-1), можно с большой вероятностью предположить панкреатическое происхождение эктопии или опухоли, возникшей из этой ткани. I.M. Cazacu и соавт. (2018) [43] провели всесторонний обзор современной литературы о злокачественных новообразованиях, которые возникли из эктопированной ткани ПЖ, и обнаружили 54 хорошо документированных случая. Проанализировав эти наблюдения, авторы сделали следующие выводы: имеется небольшое преобладание мужчин над женщинами; большинство пациентов были среднего возраста; чаще всего опухоль располагалась в желудке; большинство опухолей были аденокарциномами; чаще всего опухоль возникала в гетеротопии I типа по классификации von Heinrich [9]; прогноз для злокачественных опухолей из эктопической ПЖ был более благоприятным, чем для соответствующих первичных опухолей этого органа; гетеротопию ткани ПЖ всегда следует рассматривать как потенциальный источник злокачественной трансформации. Спектр опухолей, которые возникали из эктопии ткани ПЖ в разные органы, достаточно пестрый: смешанные опухоли — карциноид и перстневидно-клеточный рак

желудка [36], внутривисцеральная муцинозно-папиллярная опухоль и аденокарцинома дивертикула Меккеля [24, 25], аденокарцинома и ацинарно-клеточная опухоль тощей кишки [20], а также аденокарциномы двенадцатиперстной кишки [17] и пищевода [42], солидно-псевдопапиллярная опухоль в брыжейке ободочной кишки [31], анапластическая карцинома, локализованная между желудком и ПЖ [10].

Первичные НЭО желчных путей являются большой редкостью. В соответствующем разделе классификации ВОЗ [41] приведены данные о том, что среди проанализированных карциноидов различных локализаций (8305 случаев) опухоли желчного пузыря составили 0,2 %, а желчных протоков – всего 0,01 %. В доступной нам литературе имеются только единичные доказанные случаи возникновения НЭО из эндокринного компонента эктопированной ткани ПЖ: гастринома желудка [44], забрюшинная НЭО, локализованная между стенкой двенадцатиперстной кишки и головкой ПЖ [45], НЭО двенадцатиперстной кишки [33], смешанная ацинарно-эндокринная опухоль БСДК [40]. На практике регулярно встречаются случаи, когда даже при самом полноценном обследовании пациентов не удается установить первичную локализацию опухоли. В некоторых случаях особенности строения опухоли и иммунофенотип опухолевых клеток и невозможность обнаружить первичный очаг позволяют предположить их происхождение из эктопированной ткани ПЖ, однако доказать это сложно, а в случае распространенных опухолей (на III и IV стадии) такую гистогенетическую связь установить вообще не представляется возможным.

Помимо редкости карцином БСДК из панкреатической ткани, другим редким событием, характеризующим наше наблюдение, является нейроэндокринная дифференцировка опухоли. В классификации ВОЗ [41]

приведены данные об относительной редкости дуоденальных НЭО в ранних сериях наблюдений, составлявших 1,8–2,9 % гастроинтестинальных НЭО. В более современных сериях наблюдений их частота достигает 22 %. Наибольшую (62 %) группу составляют опухоли из G-клеток (гастриномы), затем следуют соматостатин-клеточные опухоли (соматостатиномы) (21 %), ганглиоцитарные параганглиомы (9 %), нефункционирующие опухоли (без выявленного гормона) (5,6 %) и PP-клеточные опухоли, или пипомы, продуцирующие панкреатический полипептид (1,8 %). Соматостатиномы, ганглиоцитарные параганглиомы и мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы локализуются в основном в БСДК или в непосредственной близости к нему. Имеются данные о том, что внеампулярные и ампулярные опухоли отличаются биологическими и клиническими особенностями: первые чаще бывают гастриномами и проявляются синдромом Золлингера–Эллисона, вторые чаще соматостатиномы и клинически дебютируют механической желтухой [35].

### ВЫВОДЫ

Эктопированную ткань ПЖ всегда следует рассматривать как потенциальный источник злокачественной трансформации с образованием целого спектра опухолей, характерных для этого органа, в том числе и нейроэндокринных. Такие опухоли могут развиваться и в области БСДК, и в других органах пищеварительного тракта. Их диагностика требует тщательного морфологического и иммуногистохимического исследования. Происхождение НЭО из эктопированной панкреатической ткани требует доказательства специфической дифференцировки опухоли, а также ее структурной связи с эктопией, что на практике удается только в редких случаях.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. 510 с. [Danilov M.V., Fedorov V.D. Pancreatic surgery: a guide for doctors. Moscow: Meditsina, 1995. 510 p. (In Russ.)].
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. Под ред. З.Г. Апросиной и др. М.: ГЭОТАР-Мед, 1999. 864 с. [Sherlock Sh., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Practical guideline. Ed. by Z.G. Aprosinina et al. Moscow: GEOTAR-Med, 1999. 864 p. (In Russ.)].
3. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика, 2003. 375 с. [Kubyshevskiy V.A., Vishnevskiy V.A. Pancreatic cancer. Moscow: Medpraktika, 2003. 375 p. (In Russ.)].
4. Шалимов С.А. Диагностика и лечение заболеваний большого дуоденального соска. Киев: Здоровье, 1985. 149 с. [Shalimov S.A. Diagnosis and treatment of major duodenal papilla disorders. Kiev: Zdorovye, 1985. 149 p. (In Russ.)].
5. Dolan R.V., Remine W.H., Dockerty M.B. The fate of heterotopic pancreatic tissue: a study of 212 cases. Arch Surg 1974;109(6):762–5. PMID: 4420439.
6. Fuentes G.A., Tarrech C.J.M., Fernández Burgui J.L. et al. Ectopias pancreáticas. Rev Esp Enferm Apar Dig 1973;39(3):255–68. PMID: 4699117.
7. Rani K., Senger J.-L., Chibbar R. et al. Pancreatic heterotopia: masquerading as malignancy – a 15-year single institutional surgical pathology review. J Pancreas (Online) 2015;16(4):397–402.
8. Chen H.L., Chang W.-H., Shih S.-C. et al. Changing pattern of ectopic pancreas: 22 years of experience in a medical center. J Formos Med Assoc 2008;107(12):932–6. PMID: 19129053. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60016-4.
9. Heinrich H., Beitragzur E. Histologie des sogen. Akzessorischen Pankreas. Virchows Arch Path Anat 1909;198:392–401.
10. Hiroaki M., Hideaki T., Kimishige A. et al. Carcinoma possibly arising from a heterotopic pancreas. Intern Med 2015;54(23):3017–22. PMID: 26631885. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.5043.
11. Priyathersini N., Sundaram S., Senger J.-L. et al. Malignant transformation in gastric pancreatic heterotopia. A case report and review of the literature. J Pancreas (Online) 2017;18(1):73–7.

12. Шербина В.И., Машков А.Е., Винокурова Е.Н. и др. Случай кистозного удвоения желудка с эктопией ткани поджелудочной железы в стенку кистозного образования. Лечение и профилактика 2017;1(21):45–8. [Shcherbina V.I., Mashkov A.E., Vinokurova E.N. et al. Gastric duplication cyst with ectopic pancreatic tissue in the cyst wall: case report. *Lechenie i profilaktika = Treatment and Prevention* 2017;1(21):45–8. (In Russ.)].
13. Erkan N., Vardar E., Vardar R. Heterotopic pancreas: report of two cases. *J Pancreas (Online)* 2007;8(5):588–91.
14. Christodoulidis G., Zacharoulis D., Barbanis S. et al. Heterotopic pancreas in the stomach: A case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2007;13(45):6098–100. PMID: 18023108.
15. Gokhale U.A., Nanda A., Pillai R., Al-Layla D. Heterotopic pancreas in the stomach: a case report and a brief review of the literature. *J Pancreas (Online)* 2010;11(3):255–7.
16. Hammock L., Jorda M. Gastric endocrine pancreatic heterotopia report of a case with histologic and immunohistochemical findings and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:464–7.
17. Bini R., Voghera P., Tapparo A. et al. Malignant transformation of ectopic pancreatic cells in the duodenal wall. *World J Gastroenterol* 2010;16(10):1293–5. DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1293.
18. Biswas A., Husain E.A., Feakins R.M., Abraham A.T. Heterotopic pancreas mimicking cholangiocarcinoma. Case report and literature review. *J Pancreas (Online)* 2007;8(1):28–34.
19. Bauer P.K., Wakely P.E.Jr. Pathologic quiz case a man with a retroperitoneal mass and a jejunal mass. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(4):e237–8. PMID: 12683914. DOI: 10.1043/0003-9985(2003)127<e237:PQCAMW>2.0.CO;2.
20. Makhlof H.R., Almeida J.L., Sobin L.H. Carcinoma in jejunal pancreatic heterotopia. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(8):707–11. PMID: 10420228. DOI: 10.1043/0003-9985(1999)123<0707:CJPH>2.0.CO;2.
21. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Ed. by Hamilton S.R., Aaltonen L.A. Lyon: IARC Press, 2000. 314 p.
22. Laughlin E.H., Keown M.E., Jacson J.E. Heterotopic pancreas obstructing the ampulla of Vater. *Arch Surg* 1983;118(8):979–80. PMID: 6870529.
23. Егоров А.В., Вычужанин Д.В., Гуревич Л.Е. и др. Илеоцекальная инвагинация, вызванная инвертированным дивертикулом Меккеля с эктопированной тканью поджелудочной железы. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2013;1:76–9. [Egorov A.V., Vychuzhanin D.V., Gurevich L.E. et al. Ileocecal intussusception caused by inverted Meckel's diverticulum with ectopic pancreatic tissue. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology* 2013;1:76–9. (In Russ.)].
24. Cates J.M.M., Williams T.L., Suriawinata A.A. Intraductal papillary mucinous adenoma that arises from pancreatic heterotopia within a meckel diverticulum. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(3):e67–9. PMID: 15737052. DOI: 10.1043/1543-2165(2005)129<e67:IPMTA>2.0.CO;2.
25. Koh H.C., Page B., Black C. et al. Ectopic pancreatic-type malignancy presenting in a Meckel's diverticulum: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2009;7:54. DOI: 10.1186/1477-7819-7-54.
26. Scognamiglio F., Panico L., Petrillo O. Carcinoid associated with pancreatic heterotopia in Meckel's diverticulum. *Minerva Chir* 1990;45(15–16):1043–7. PMID: 2280858.
27. Kubota K., Kita J., Rokkaku K. et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising from pancreas: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007;13(31):4270–3.
28. Yan M.L., Wang Y.D., Tian Y.F., Lin Y. Adenocarcinoma arising from intrahepatic heterotopic pancreas: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2012;18(22):2881–4. DOI: 10.3748/wjg.v18.i22.2881.
29. Foucault A., Veilleux H., Martel G. et al. Heterotopic pancreas presenting as suspicious mass in the gallbladder. *J Pancreas (Online)* 2012;13(6):700–1.
30. Gucer H., Bagci P., Coskunoglu E.Z., Karadag C. Heterotopic pancreatic tissue located in the gallbladder wall. A case report. *J Pancreas (Online)* 2011;12(2):152–4.
31. Tornóczy T., Kálmán E., Jáksó P. et al. Solid and papillary epithelial neoplasm arising in heterotopic pancreatic tissue of the mesocolon. *J Clin Pathol* 2001;54:241–5. DOI: 10.1136/jcp.54.3.241.
32. Goodarzi M., Rashid A., Maru D. Invasive ductal adenocarcinoma arising from pancreatic heterotopia in rectum: case report and review of literature. *Hum Pathol* 2010;41(12):1809–13. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.06.005.
33. Tolentino L.F., Lee H., Maung T. et al. Islet cell tumor arising from a heterotopic pancreas in the duodenal wall with ulceration. *Exp Mol Pathol* 2004;76(1):51–6. PMID: 14738869.
34. Yang X., Guo K. Massive lower gastrointestinal bleeding from Meckel's diverticulum with heterotopic pancreas: case report and a brief review of the literature. *J Pancreas (Online)* 2013;10(3):269–72.
35. Witzigmann H., Loracher C., Geissler F. et al. Neuroendocrine tumors of the duodenum. Clinical aspects, pathomorphology and therapy. *Langenbeck's Arch Surg* 2002;386:525–33. DOI: 10.1007/s00423-001-0260-z.
36. Yang L., Zhang H.T., Zhang X. et al. Synchronous occurrence of carcinoid, signet-ring cell carcinoma and heterotopic pancreatic tissue in stomach: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2006;12:7216–20.
37. De Castro Barbosa J.J., Dockerty M.B. Pancreatic heterotopia. *Surg Gynecol Obstet* 1946;82:527–42. PMID: 21024692.
38. Шерголев А.И., Дубова Е.А., Мишнев О.Д. Онкоморфология поджелудочной железы. М.: Издательство РГМУ, 2009. 437 с. [Shchegolev A.I., Dubova E.A., Mishnev O.D. Pancreatic cancer morphology. Moscow: Russian State Medical University, 2009. 437 p. (In Russ.)].
39. Nagakawa T., Kayahara M., Ikeda S. et al. Biliary tract cancer treatment: results from the biliary tract cancer statistics registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:569–75.
40. Moncur J.T., Lacy B.E., Longnecker D.S. Mixed acinar-endocrine carcinoma arising in the ampulla of Vater. *Hum Pathol* 2002;33(4):449–51. PMID: 12055683.
41. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Ed. by S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen. Lyon: IARC Press, 2000. 314 p.
42. Guillou L., Nordback P., Gerber C., Schneider R.P. Ductal adenocarcinoma arising in a heterotopic pancreas situated in a hiatal hernia. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118(5):568–71. PMID: 8192567.
43. Cazacu I.M., Alexandra A., Chavez L. et al. Malignant transformation of ectopic pancreas. *Dig Dis Sci* 2018;1:14. DOI: 10.1007/s10620-018-5366-z.
44. Chetty R., Weinreb I. Gastric neuroendocrine carcinoma arising from heterotopic pancreatic tissue. *J Clin Pathol* 2004;57(3):314–7. PMID: 14990608.
45. Okasha H.H., Al-Bassiouni F., Abo El-Ela M. et al. A retroperitoneal neuroendocrine tumor in ectopic pancreatic tissue. *Endosc Ultrasound* 2013;2(3):168–70. DOI: 10.7178/eus.06.0012.

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

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Л.Е. Гуревич/L. E. Gurevich: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>

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

**Статья поступила:** 17.12.2018. **Принята к публикации:** 04.02.2019.  
**Article received:** 17.12.2018. **Accepted for publication:** 04.02.2019.

# ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МЕНИНГИОМ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

**В.С. Сидорин, Ю.М. Забродская**

*Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12*

**Контакты:** Василий Сергеевич Сидорин [sidovaser@yandex.ru](mailto:sidovaser@yandex.ru); Юлия Михайловна Забродская [zabrjulia@yandex.ru](mailto:zabrjulia@yandex.ru)

*Работа выполнена с целью определения путей оптимизации патологоанатомической диагностики в нейрохирургическом стационаре. Обобщены результаты специального исследования 398 интраоперационных срочных биопсий менингиом центральной нервной системы, описаны цитологические критерии морфологической диагностики различных гистологических вариантов менингиом. Обосновано применение цитологического метода в исследовании результатов срочных интраоперационных биопсий у нейрохирургических больных.*

**Ключевые слова:** менингиомы, цитология опухолей, цитологическая диагностика менингиом, клиническая онкологическая морфология, опухоли центральной нервной системы, биопсии в нейрохирургии

**Для цитирования:** Сидорин В.С., Забродская Ю.М. Цитологическая диагностика менингиом в нейрохирургическом стационаре. Онкопатология 2019;2(1–2):31–46.

DOI: 10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-31-46

## The cytologic diagnostics of meningiomas in the neurosurgical hospital

*V. S. Sidorin, Yu. M. Zabrodskaya*

*Russian Polenov Neurosurgical Institution — branch of Almazov National Medical Research Center; 12 Mayakovskaya St., Saint Petersburg 191014, Russia*

*Work is executed for the purpose of definition of ways of optimisation of pathoanatomical diagnosis in a neurosurgical hospital. Results of special research of 398 intraoperative urgent biopsies of meningiomas of central nervous system are generalised, the cytologic criteria of morphological diagnostics of various histological variants of meningiomas are described. Application of the cytologic method in research urgent intraoperative biopsies at neurosurgical patients is proved.*

**Key words:** meningiomas, cytology of tumours, the cytologic diagnostics of meningiomas, clinical oncologic morphology, tumours of the central nervous system, biopsies in neurosurgery

**For citation:** Sidorin V.S., Zabrodskaya Yu.M. The cytologic diagnostics of meningiomas in the neurosurgical hospital. Onkopatologiya = Oncopathology 2019;2(1–2):31–46.

### ВВЕДЕНИЕ

Менингиомы — это группа преимущественно доброкачественных, медленно растущих опухолей, происходящих из менинготелиальных (арахноидэндотелиальных) клеток мягкой мозговой оболочки [1]. По разным данным, на менингиомы приходится от 15 до 30 % первичных внутричерепных и до 30–40 % спинальных опухолей [1–3]. Менингиомы проявляют способность к опухолевой прогрессии. По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) их распределяют по 3 градациям в зависимости от степени малигнизации: градация I — доброкачественные менингиомы, II — атипические, III — анапластические,

или злокачественные. При этом за основной критерий принимается выраженность пролиферативной активности. Пороговыми значениями считаются соответственно 4 и 20 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении (0,16 мм<sup>2</sup>) или 4 и 20 % клеток с экспрессией ядерного протеина Ki-67 (MIB-1), иммуногистохимического маркера премитотической фазы клеточного цикла [1, 4, 5].

Гистопатология менингиом изучена относительно хорошо: их классическое описание приведено во всех известных руководствах по гистологической диагностике опухолей. Намного хуже освещены аспекты их цитологической диагностики. Несмотря

Распределение менингиом по гистологическим вариантам,  $n = 398$

*Histological variants of meningiomas,  $n = 398$*

Вариант менингиомы Meningioma variant	Идентификационный код* Identification code*	Число случаев, $n$ (%) Number of cases, $n$ (%)
Менингиома, без уточнения варианта Meningioma, not otherwise specified	9530/01	10 (2,5)
Менинготелиальная менингиома Meningothelial meningioma	9531/01	119 (29,9)
Фиброзная менингиома Fibrous meningioma	9532/01	39 (9,8)
Транзиторная менингиома Transitional meningioma	9537/01	36 (9,0)
Псаммоматозная менингиома Psammomatous meningioma	9533/01	10 (2,5)
Ангиоматозная менингиома Angiomatous meningioma	9534/01	2 (0,5)
Микроцистная менингиома Microcystic meningioma	9530/01	2 (0,5)
Секреторная менингиома Secretory meningioma	9530/01	3 (0,8)
Хордоидная менингиома Chordoid meningioma	9538/12	3 (0,8)
Светлоклеточная менингиома Clear cell meningioma	9538/12	8 (2,0)
Атипичская менингиома Atypical meningioma	9539/12	115 (28,9)
Папиллярная менингиома Papillary meningioma	9538/33	2 (0,5)
Рабдоидная менингиома Rhabdoid meningioma	9538/33	1 (0,2)
Анапластическая менингиома Anaplastic meningioma	9530/33	48 (12,0)

\*Идентификационные коды соответствуют Международной классификации онкологических болезней центральной нервной системы [1]. В знаменателе 01 означает доброкачественную опухоль с градацией малигнизации I по классификации Всемирной организации здравоохранения, 12 — пограничную опухоль с повышенным риском рецидива, с градацией малигнизации II, 33 — злокачественную опухоль с градацией малигнизации III.

\*Identification codes correspond to the International Classification of Tumours of the Central Nervous System [1]. The denominator 01 means a benign tumor with a gradation of malignancy I according to the classification of the World Health Organization, 12 — a borderline tumor with an increased risk of recurrence, with a gradation of malignancy II, 33 — a malignant tumor with a gradation of malignancy III.

на давность этой проблемы, восходящей к началу прошлого века, к пионерской работе Г. Кушинга и Л. Эйзенхардта [6], работ, посвященных цитологической диагностике опухолей центральной нервной системы, и в частности менингиом, до настоящего времени остается немного. Такие наиболее значительные отечественные работы, как учебный атлас В.А. Баязина и А.Н. Шакунова [7] и монографии Ю.К. Батороева и соавт. [8], остаются в своем роде уникальными. Как следует из цитируемых источников, цитологический метод демонстрирует высокую информативность в части дополнения к результатам общепринятого гистологического исследования и может быть особенно полезен в диагностике ме-

нингиом. Однако на практике он остается малоиспользуемым.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано 398 случаев менингиом, взятых без специального отбора из общего потока срочных интраоперационных биопсий нейрохирургического стационара в 2010–2018 гг. Во всех случаях цитологическое исследование проводилось параллельно с гистологическим. Цитологические препараты готовили методом мазка-отпечатка нативной ткани, из которой также готовили криостатный гистологический препарат. Применяли общее быстрое окрашивание (1–3 мин) гематоксилином и эозином

спиртовым. Дополнительно цитологические препараты окрашивали азур-эозиновыми смесями или экспресс-красителем MGG (May–Grünwald–Giemsa, Май–Грюнвальд–Гимза) (ООО «БиоВитрум», Россия). В ряде случаев применяли окрашивание по Папаниколау, а также ШИК-реакцию (для выявления гликогена). Результаты цитологического исследования сопоставляли с результатами гистологического срочного и последующего планового исследований операционных материалов, в которые включали в том числе дополнительное иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии Ki-67.

Распределение менингиом по гистологическим вариантам представлено в таблице.

В 10 (2,5 %) случаях точное определение варианта менингиомы оказалось невозможным из-за электрокоагуляционных изменений и малого количества материала, что объяснялось в основном техническими трудностями проводившихся микрохирургических операций. Как и следовало ожидать, большинство опухолей относились к вариантам с доброкачественным клиническим курсом (с градацией I по классификации ВОЗ): в основном к менинготелиальному (29,9 %), а также фиброному (9,8 %) и транзитному, переходному (9 %). Другие варианты были редкими, единичными. Такие особенно редкие варианты, как обогатенная лимфоцитами и метапластическая менингиома, в нашем материале не встретились. Относительно высокой оказалась частота атипичической (28,9 %) и еще более анапластической (12 %) менингиом, что несколько превышало значения эталонных мировых статистик (соответственно 20–25 и 1–6 %) [1]. По крайней мере отчасти это может быть объяснено особенностью контингента пациентов, отбираемых как наиболее сложных из различных областей России.

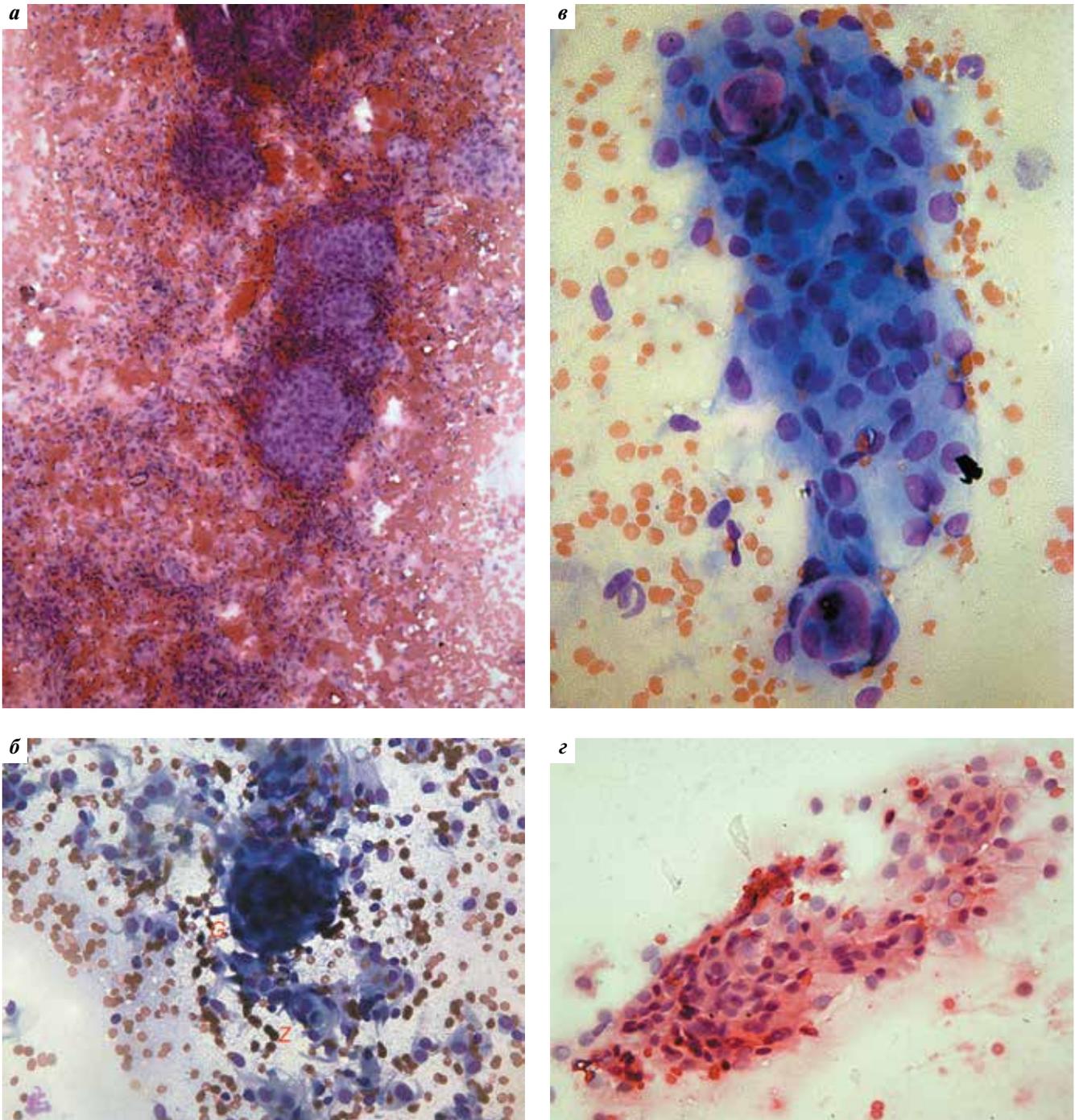
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях диагноз менингиомы был установлен при срочном интраоперационном исследовании без четкого определения гистологического варианта, в 1 случае – предположительно (не исключалась опухоль мезенхимальной природы). Вместе с этим многообразие гистологического строения менингиом, естественно, отражалось в особенностях цитологических картин, которые можно было выделить в значительной части биопсий.

**Менинготелиальная менингиома.** Это вариант, который традиционно считается основным видом менингиом [1, 2]. Гистологически они характеризуются дольчатой менинготелиоматозной аранжировкой, построены из менинготелиальных опухолевых клеток, формирующих типичные завитковые структуры, часто с включениями псаммомных телец. Опухоли относительно мягкие и хорошо размазываются по стеклу. При цитологическом исследовании в мазках-отпечатках такие опухоли, как правило, отличаются высокой

клеточностью (рис. 1а). Клетки располагаются россыпью и скоплениями, группами, пластами. Последние весьма варьируют по размерам и часто имеют солидную глобулярную или лопастную, ветвистую сосочковую формы, отражающие менинготелиоматозное строение опухоли (рис. 1б). Нередкими находками являются крупные клеточные пласты гистионного типа (мельчайшие тканевые клочки), представляющие собой элементы тонкостенных микрососудов с большими или меньшими остатками их ближайшего микроокружения, состоящего почти сплошь из менинготелиальных клеток опухоли. Обычные перicyты и прочие элементы соединительнотканной стромы теряются среди них и отчетливо не выявляются. Фон препарата представлен белковыми разводами так называемого тканевого сока, часто насыщенного примесными компонентами крови. В опухолях с деструктивными изменениями, в том числе индуцированными химио- и лучевой терапией, среди элементов фона нарастает примесь лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, дистрофически измененных клеток, содержащих липиды и гемосидерин, а также фрагменты распадающихся клеток и детрит. Изредка клетки опухоли в пластах образуют более или менее вынятный розеткообразный и палисадный орнамент. Однако характерными и хорошо узнаваемыми признаками менингиомы служат цитоструктуры 3 «представительских» типов, которые сопоставимы с соответствующими типичными гистоструктурами:

- 1) глобулярные или каплевидные многоклеточные симпластоподобные комплексы клеток без четких контуров цитолеммы. Часто встречаются в составе солидных или ветвистых пластов. Их края могут казаться валикообразными вследствие неполного распластывания на стекле (см. рис. 1б);
- 2) завитковые, луковичные комплексы клеток, плотно упакованных в концентрическую структуру. Они несколько напоминают луковичную структуру, свойственную многослойному плоскому эпителию, могут располагаться отдельно или в ассоциации с клеточными пластами (см. рис. 1б). Их обнаружение является надежным общим признаком менингиом разного вида;
- 3) псаммомные тельца – разнокалиберные (диаметром 20–100 мкм и более) округлые образования, представляющие собой белково-липидный конденсат продуктов распада отмирающих клеток (рис. 1в). В цитологических препаратах их находят в составе клеточных пластов в центре завитковых комплексов или свободно лежащими в россыпи, наподобие фоновых элементов. Подвергаясь инкрустации солями кальция, в скоплениях они макроскопически представляются рыхлыми



**Рис. 1.** Менингиома менинготелиальная: а – мазок-отпечаток с кровавистым фоном. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$ ; б – ветвистый пласт с глобулярным (G) и завитковым (Z) комплексами клеток. Окраска MGG,  $\times 200$ ; в – луковичи с псаммомными тельцами в толще клеточного пласта. Окраска азуром и эозином по Романовскому,  $\times 400$ ; г – клеточный пласт с плеоморфным опухолевым менинготелием, большей частью имитирующим дисплазированный плоский эпителий. Часть клеток (слева) с гипохромной цитоплазмой проявляют апикальную полярность и имитируют железистый эпителий. В отдельных клетках видны светлые внутриядерные включения. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

**Fig. 1.** Meningothelial meningioma: а – touch smear with a bloody background. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 50$ ; б – branchy layer with globular (G) and whorl (Z) cell complexes. MGG staining,  $\times 200$ ; в – bulbs with psammoma bodies in the thickness of the cell layer. Romanowsky staining with azure and eosin,  $\times 400$ ; г – cell layer with pleomorphic tumor meningotheilium, which mostly mimics dysplastic squamous epithelium. Part of the cells (on the left) with hypochromic cytoplasm exhibit apical-basal polarity and mimic glandular epithelium. Bright intranuclear inclusions can be seen in some cells. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$

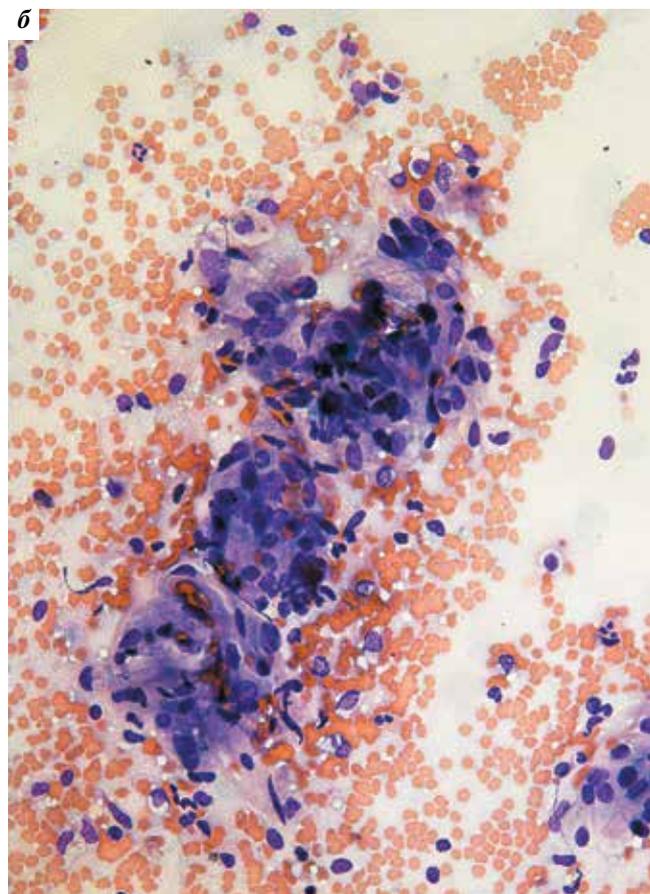
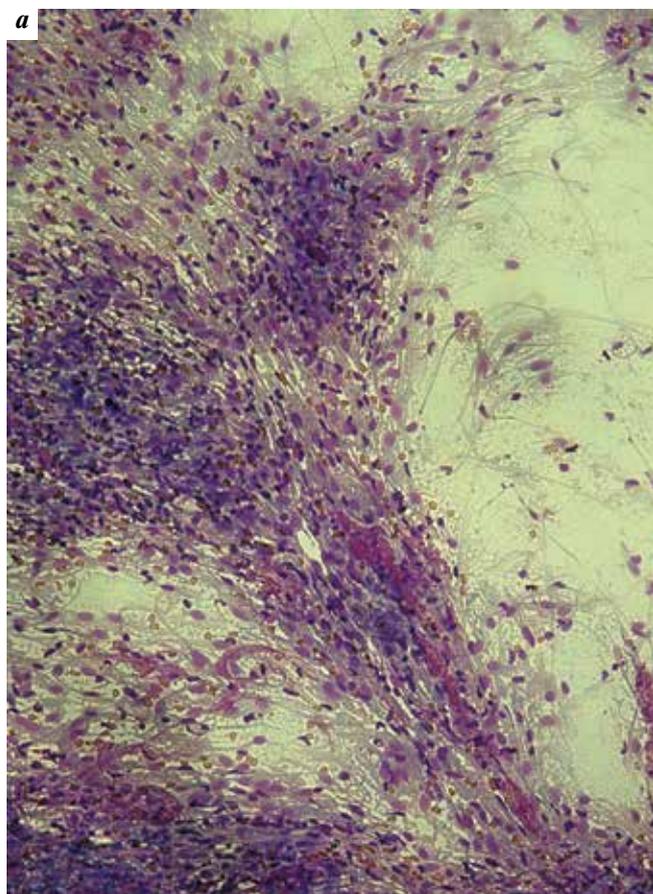
(псаммомными, песчаными) включениями в ткань опухоли, часто кажущейся склерозированной.

При детальном изучении (200–400-кратное увеличение) опухолевые клетки в цитологических препаратах выглядят в целом однотипными и в то же время

значительно варьируют по форме. Их контуры большей частью нечеткие, расплывчатые. В пластах они тесно прилежат друг к другу, образуя сплошные поля и описанные выше типичные комплексы. Клетки, лежащие по отдельности, представляются овальными, угловатыми, звездчатыми и часто вытянутыми, биполярными. Иногда демонстрируют весьма причудливые очертания и даже отдаленно напоминают дисплазированный то железистый, то плоский эпителий (рис. 1з). Ядерный полиморфизм умеренный, часто выражен слабо. Ядра обычно относительно крупные, однотипные округлые яйцевидные или удлинненно-овальные, с ровными контурами. Хроматин слабо структурирован, мелкозернистый. Нуклеоплазматические (внутриядерные) включения в виде центрофокальных просветлений кариоплазмы, описанные как типичный признак менингиомы в гистологических препаратах [1, 2], в цитологических препаратах выявляются непостоянно и, как правило, только в малой части клеток. Изредка встречаются более крупные клетки с большим гиперхромным ядром, которые, судя по всему, служат отражением вторичных деструктивных изменений

в опухоли. При окраске азуровыми смесями могут быть замечены мелкие нуклеолы. Митозов нет. Цитоплазма опухолевых менинготелиоцитов часто гомогенного вида, но не отличается постоянством окрасочных свойств. Чаще она слабо эозинофильная или нейтрофильная, при окраске азуровыми смесями – базофильная. Часть клеток представляются гипохромными, с просветленной цитоплазмой, иногда вакуолизированы, что обычно объясняется отложениями липидов, но также может быть связано с углеводными включениями.

**Менингиома фиброзная** отличается волокнистым строением, с заметными отложениями коллагена, образующегося в окружении опухолевых клеток, и называется также фибробластической. Гистоструктура опухоли утрачивает четкое деление на дольки. Опухолевые менинготелиоциты приобретают более вытянутую шпindelную, веретенообразную форму, складываясь в пучки, которые сохраняют, однако, тенденцию к образованию типичных завитковых структур и псаммомных телец [2, 4]. Соответственно, в цитограммах преобладают биполярно вытянутые опухолевые менинготелиоциты и их пласты пучкового строения (рис. 2а).



**Рис. 2.** Менингиома фиброзная: а – биполярные менинготелиоциты с удлинненно овальными ядрами и характерной их пучковой укладкой в рыхлые клеточные пласты. Окраска MGG,  $\times 100$ ; б – клеточный пласт «ершистого» вида с завитковыми клеточными комплексами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 2.** Fibrous meningioma: а – bipolar meningothelial cells with elongated oval nuclei arranged in loose cellular layers. MGG staining,  $\times 100$ ; б – layer of prickle cells with whorl cell complexes. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$

Часто они принимают своеобразный «ершистый» вид и включают клеточные комплексы завиткового типа (рис. 2б), что явно указывает на менинготелиальную природу и делает неактуальной специальную дифференцировку с другими опухолями волокнистого строения (например, соединительнотканными фибромами).

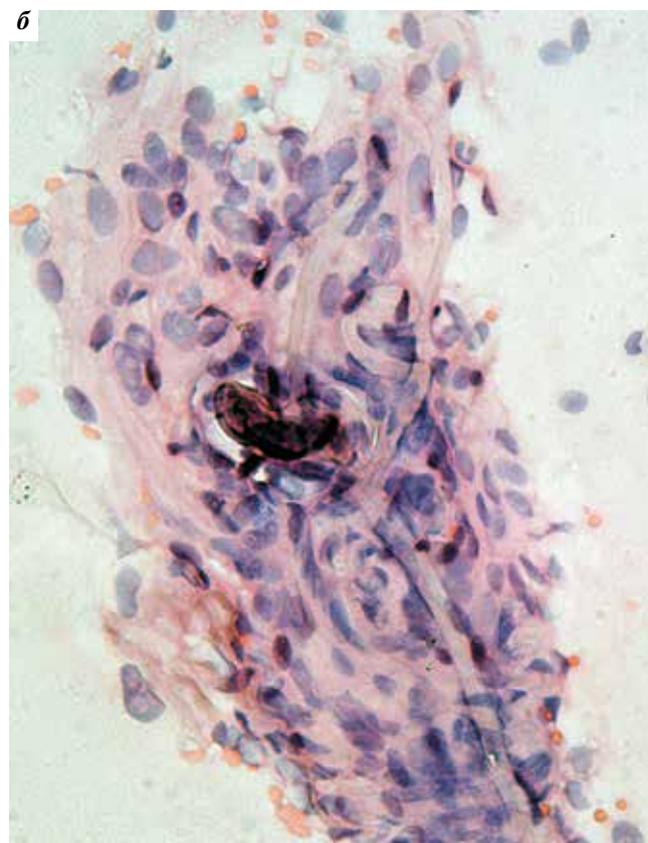
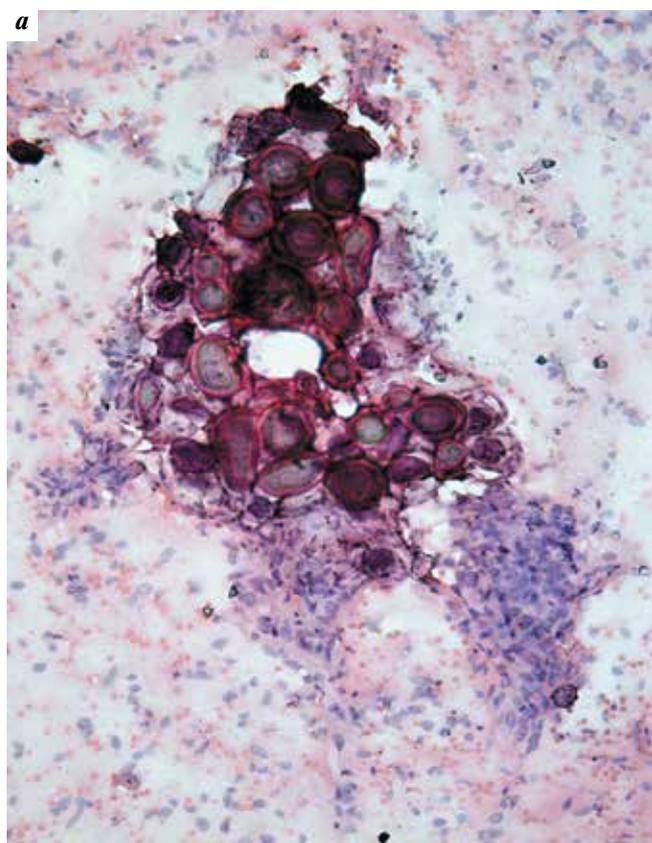
В целом клетки фиброзной менингиомы располагаются более рыхло, чем в менинготелиальном варианте, и отличаются большим полиморфизмом. Чаще встречаются клетки с гипохромной цитоплазмой и крупными ядрами, выделяющимися своими размерами. По единодушному мнению патоморфологов, их выявление в менингиомах не является безусловным показателем малигнизации [1, 2, 7, 8]. Могут встречаться обрывки микрососудов и коллагеновые волокна, а также псаммомные тельца. Обычные для менинготелиальной менингиомы глобулярные и луковичные клеточные комплексы встречаются реже, однако их обнаружение делает диагноз менингиомы более уверенным.

**Менингиома переходная, транзитная (смешанная)** — так называют менингиому, когда в ней обнаруживают разные признаки менингиом с менингиоматозными и волокнистыми структурами, а также переходны-

ми между ними. Эти переходы воочию являют нам как гистогенетическое единство, так и широкое фенотипическое разнообразие форм опухолевых менинготелиоцитов, которые образуют указанные структуры. Есть все основания утверждать, что переходный вариант и есть базовый, типичный морфологический образ менингиомы, а все остальные — только более или менее маргинальные отклонения от него.

В цитограммах отмечают значительный клеточный полиморфизм с преобладанием то веретеновидных (шпиндельных), то полигональных форм менинготелиоцитов. Рядом находят как их волокнистые пучковые, так и менингиоматозные солидные или ветвистые пласты, а также связанные с ними типичные менинготелиальные завитковые луковичные и симпластоподобные глобулярные комплексы. Патогномичными являются также клеточные пласты переходного строения, включающие в себя одновременно элементы разного вида. Могут встречаться псаммомные тельца.

**Менингиома псаммоматозная.** Это обозначение относится к менингиомам, содержащим псаммомные (песчаные) тельца в количестве, преобладающем над опухолевыми клетками, из которых эти тельца



**Рис. 3.** Менингиома псаммоматозная: а — конгломерат псаммомных телец в составе менинготелиального пласта. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$ ; б — менинготелиальный пласт с гиалинизированными коллагеновыми волокнами в нем и обызвествленным псаммомным тельцем (в центре). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 3.** Psammomatous meningioma: а — conglomerate of psammoma bodies in the meningothelial layer. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 50$ ; б — meningothelial layer with hyalinized collagen fibers in it and a calcified psammoma body (in the center). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$

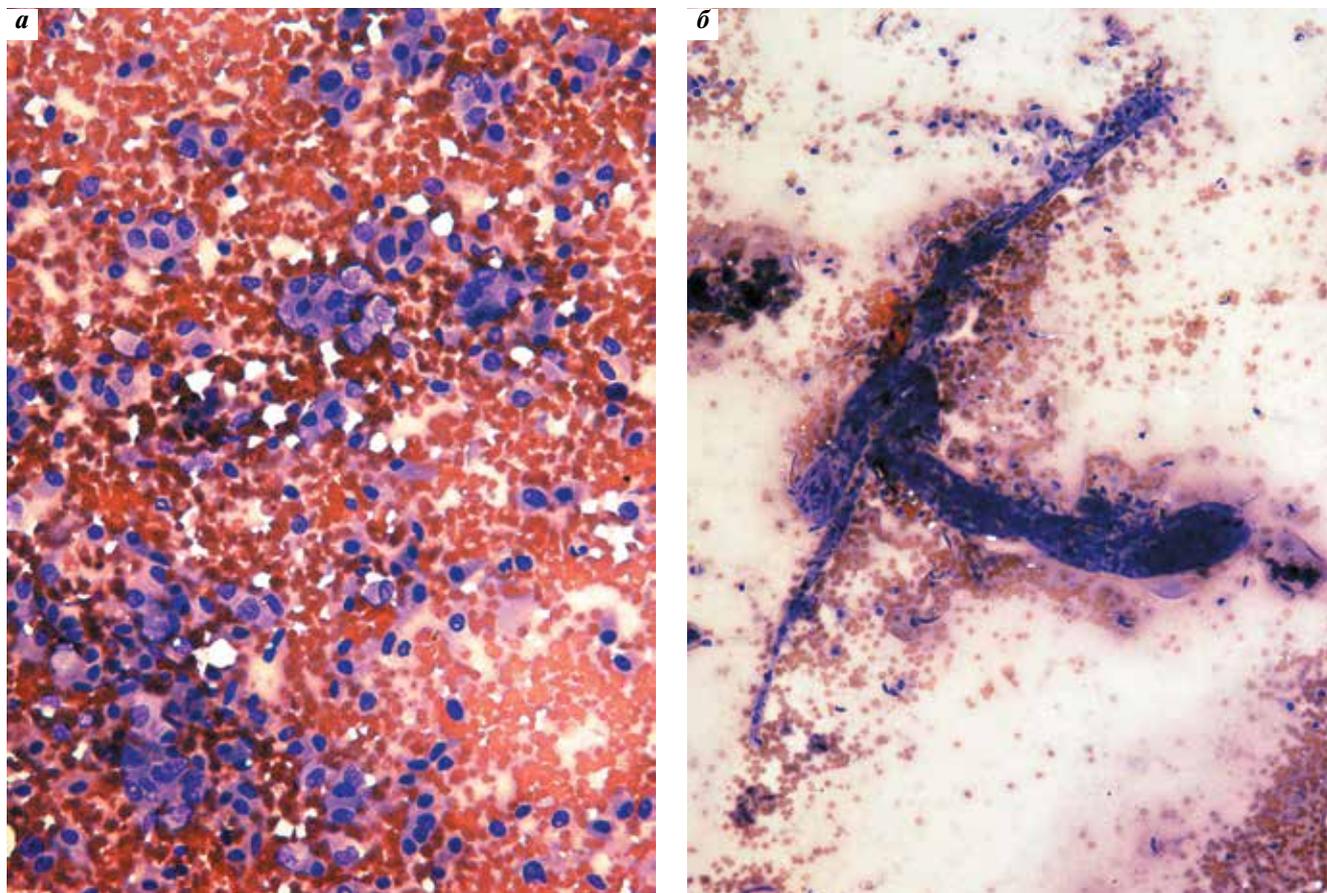
образуются. Подвергаясь конгломерации и обызвествлению, они формируют нерегулярные псаммозные (песочные), рассыпчатые образования. Диагноз ставят по характерным макроскопическим признакам опухоли и подтверждают микроскопическим исследованием.

Наличие псаммомных телец традиционно считают едва ли не самым патогномичным гистологическим признаком менингиомы. С этим можно согласиться только с оговорками. Как правило, такие тельца располагаются нерегулярными включениями, чаще всего их мало, и выявляются они только микроскопически. Нередко их не находят вовсе. Чтобы исключить диагностическую ошибку, не следует забывать также о возможной встрече с псаммомными тельцами в других опухолях (например, в хориоидпапиломе), а также в конгломератах дистрофически измененной и обызвествленной ткани.

В цитограммах опухоли отмечают скопления псаммомных телец, которые лежат отдельно и в конгломератах (рис. 3а). В клеточных пластах вокруг псаммомных телец содержатся коллагеновые волокна, которые могут подвергаться гиалинозу, иногда образуя крижистого вида (будто грубо сбитую в целое) структуру

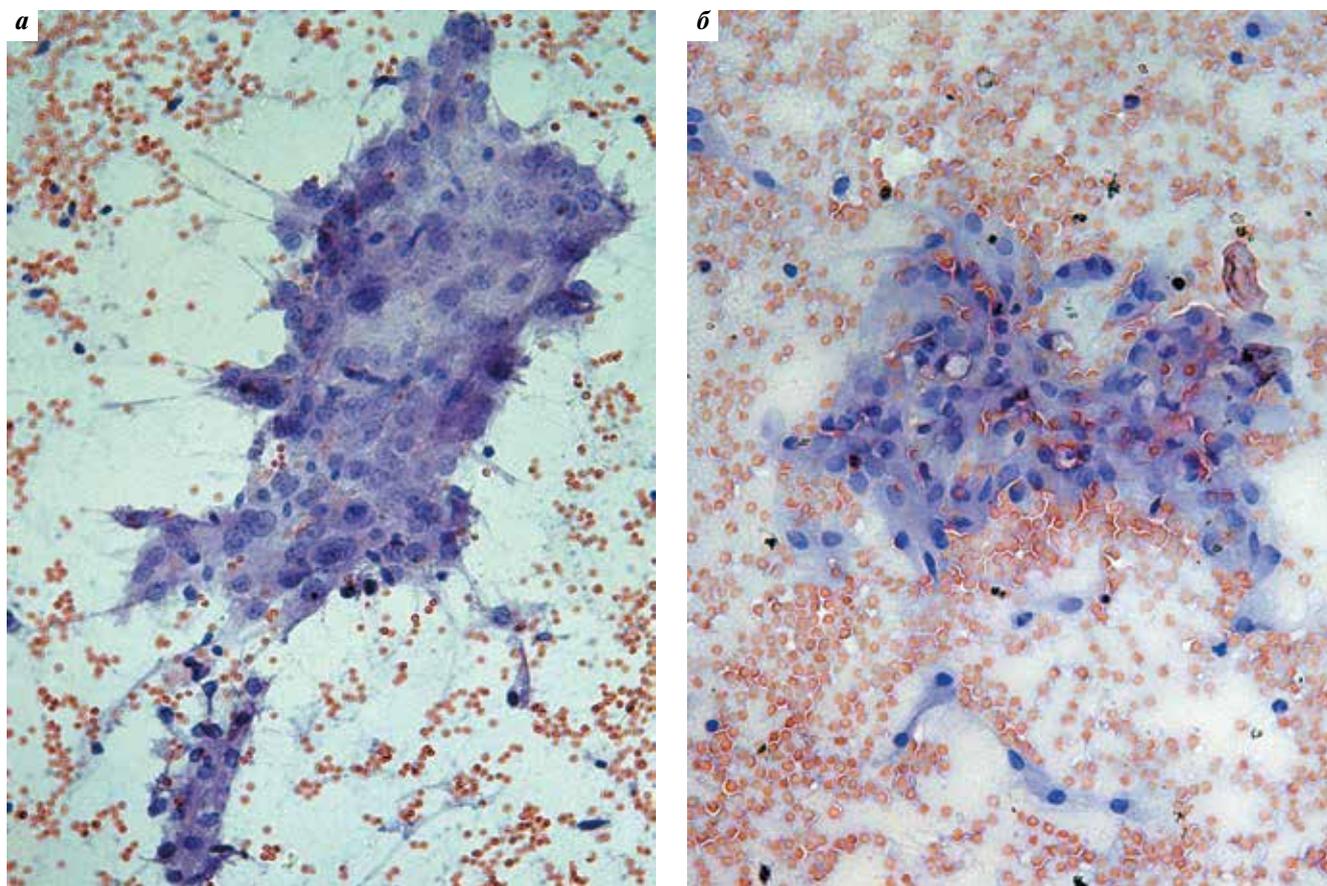
(рис. 3б). Клетки опухоли отличаются плеоморфностью и часто несут черты дегенеративно-диспластического атипизма, что отражает деструктивно-дистрофическую природу псаммоматоза. Наличие типичных менинготелиальных завитковых и глобулярных комплексов подтверждает диагноз.

**Менингиома ангиоматозная.** Этот вариант отличает преобладание кровеносных сосудов над опухолевой паренхимой. Дегенеративные плеоморфизм и атипия клеток обычны. Дифференцируют такую менингиому с сосудистыми опухолями и мальформациями [1, 2, 9]. При цитологическом исследовании диагноз менингиомы устанавливают по наличию менинготелиоцитов, их пластов и типичных клеточных комплексов, псаммомных телец. Косвенными указаниями на ее ангиоматозную структуру могут служить обильный кровянистый фон и выраженный плеоморфизм менинготелиоцитов с преобладанием их мелких сосочкоподобных пластов (рис. 4а), а также заметная примесь обрывков сосудов, особенно, их ветвистых микрофрагментов (рис. 4б). Дать утвердительное заключение об ангиоматозном варианте опухоли по цитологическим препаратам затруднительно. Однако



**Рис. 4.** Менингиома ангиоматозная: а – мелкие ветвистые пласты плеоморфных клеток менинготелия на обильном кровянистом фоне. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; б – разветвленный фрагмент микрососуда. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 4.** Angiomatous meningioma: a – small branchy layers of pleomorphic meningothelial cells. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; б – branched microvessel fragment. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$



**Рис. 5.** Менингиома микрокистозная: а – менинготелиальный пласт с фестончатым краем. Выраженный клеточный плеоморфизм. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; б – пласт с клеточными комплексами трабекулярного вида, рядом комплексы стрептоцитарного вида. Окраска по Папаниколау,  $\times 200$

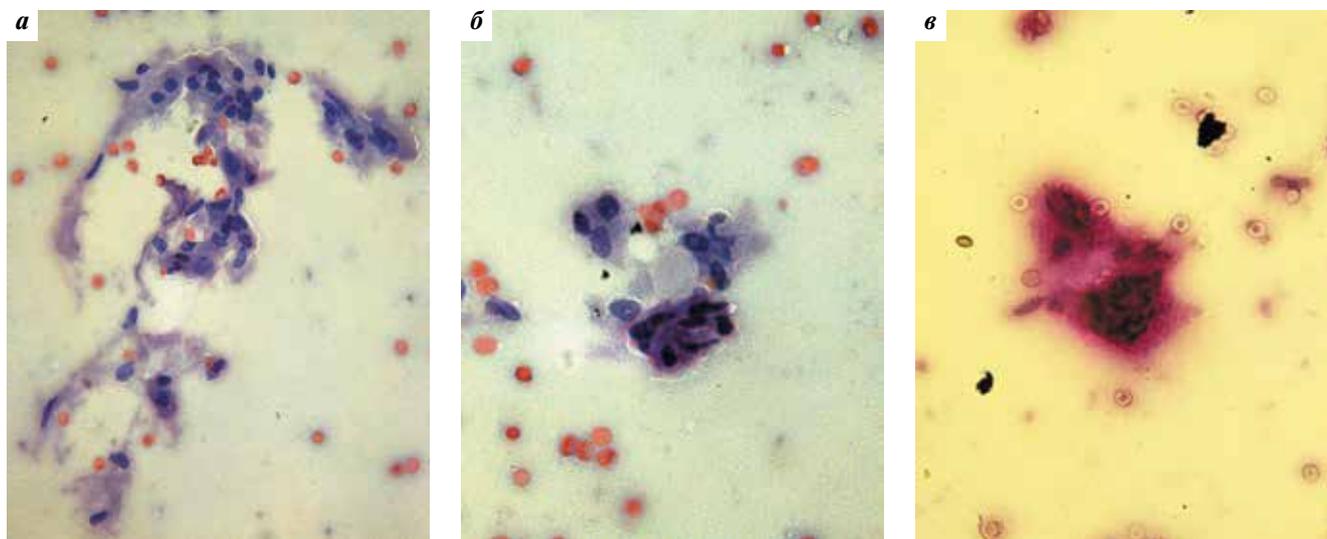
**Fig. 5.** Microcystic meningioma: а – meningotheial layer with a scalloped edge. Pronounced cellular pleomorphism. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; б – cell layer with trabecular-like complexes and streptocyte-like complexes located nearby. Papanicolaou staining,  $\times 200$

срочное цитологическое заключение с диагнозом «менингиома» скорее всего удовлетворит оперирующего хирурга и может служить подспорьем для уточнения последующего окончательного морфологического заключения.

**Менингиома микрокистозная (микрокистозная).** Характерной особенностью этого варианта опухоли служат множественные микрокисты с гипохромной жидкостью муцинозного вида. Отмечают клеточный плеоморфизм [10]. В цитологической картине наряду с обычными менинготелиальными комплексами заметно обилие голаядерных элементов, менинготелий плеоморфного вида, с деструктивно-дистрофическими изменениями в ядрах и цитоплазме. Отличительным признаком является наличие пластов с фестончатыми краями, образованными плеоморфными клетками с истонченными длинными цитоплазматическими отростками (рис. 5а). Также находят биполярно удлинённые клетки, которые встречаются в комплексах трабекулярного вида и могут располагаться по отдельности. Выстраиваясь конец в конец, они образуют особенные стрептоцитарные (в виде клеточных

цепочек) комплексы, напоминающие ожерелье или четки (рис. 5б), которые могут быть фрагментами стенок микрокист в опухоли.

**Менингиома секреторная.** Гистологически такая опухоль отличается метапластической способностью к фокальной эпителиальной дифференцировке с появлением в клетках опухоли цитокератина, карциноэмбрионального антигена и других иммуногистохимических маркеров эпителиальных тканей, а также образованием железистых микрофолликулярных структур, содержащих эозинофильный и PAS-положительный (ШИК-положительный) секрет [11]. В цитологических препаратах среди типичных элементов менингиомы обнаруживаются железистые розетковидные комплексы из клеток кубической и низкопризматической формы, образующих группы и пласты и разбросанных по отдельности. Преобладают рыхлые ветвистые пласты из удлинённых отростчатых клеток (рис. 6а), среди которых встречаются также пласты с фестончатым краем, как в микрокистозном варианте опухоли. Отличительной особенностью являются находки железистоподобных структур из кубических



**Рис. 6.** Менингиома секреторная: а — рыхлый ветвистый пласт из удлиненных отростчатых клеток. Окраска MGG,  $\times 200$ ; б — розетковидный комплекс с нейтрофильным секретом в центре. Окраска MGG,  $\times 400$ ; в — то же. ШИК-реакция

**Fig. 6.** Secretory meningioma: а — loose branchy layer composed of elongated branched cells. MGG staining,  $\times 200$ ; б — rosette-like complex with neutrophils in the center. MGG staining,  $\times 400$ ; в — same. PAS staining

и призматических клеток менинготелия, располагающихся в виде розетки вокруг слабоэозинофильных или нейтрофильных капель секрета (рис. 6б). В цитоплазме клеток и каплях секрета ШИК-реакцией выявляются гликозаминогликаны (рис. 6в). Хотя секреторная активность клеток носит явно факультативный характер, она предъявляет собой основной отличительный признак данной опухоли.

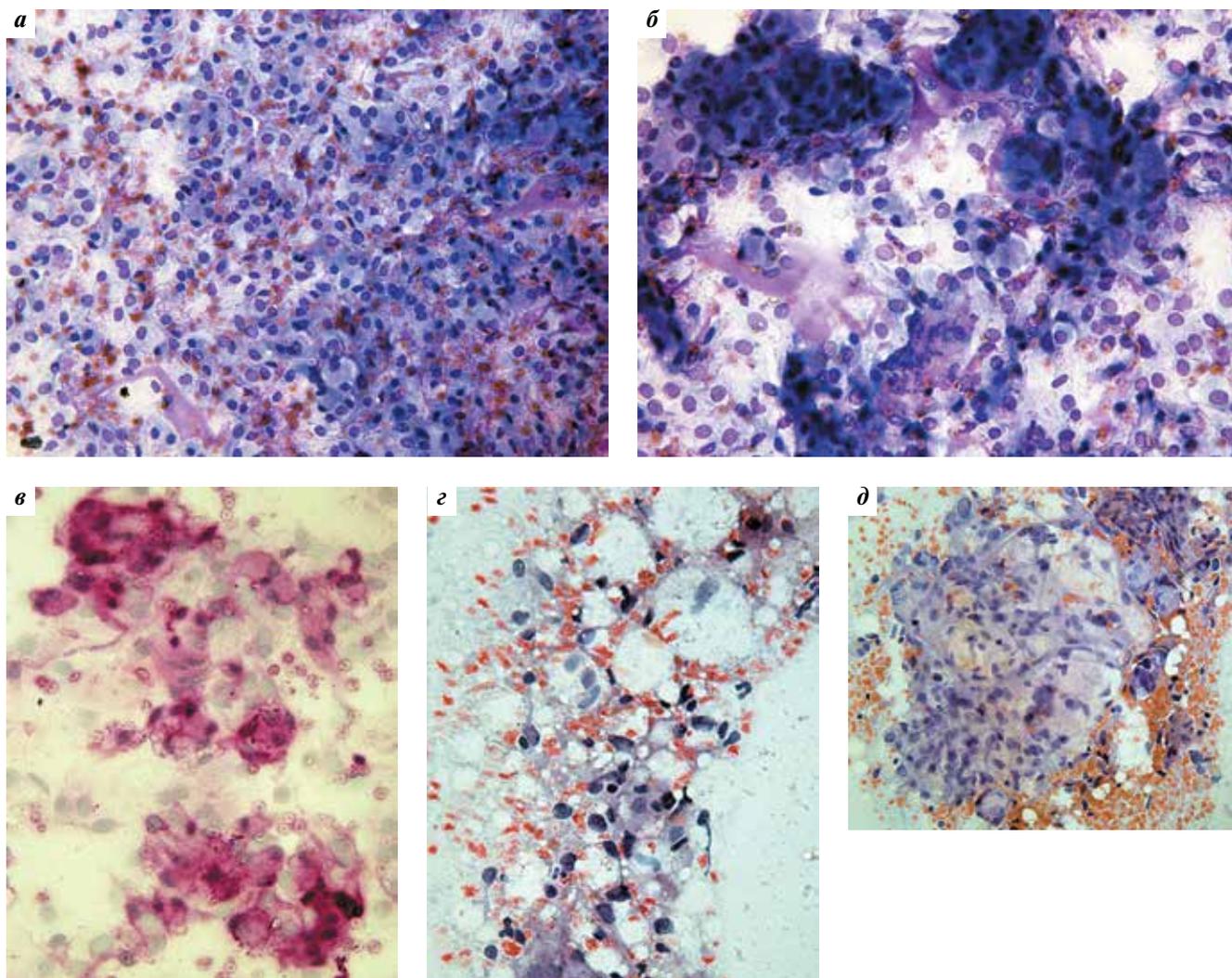
**Менингиомы метапластическая и богатая (насыщенная) лимфоплазмацитами.** Эти варианты относят к доброкачественным и кодируют общим индексом менингиомы 9530/0. Их объединяет отсутствие четкого клиничко-анатомического определения, а их самобытность подвергается сомнению даже самими авторами классификации ВОЗ [1, 12]. Включения метапластических мезенхимальных компонентов: костных, хрящевых, липоматозных, слизеподобных или ксантоматозных, равно как хронические воспалительные инфильтраты, даже если они действительно иной раз имеют место, ничего не меняют в сущностном определении менингиомы как опухоли из менинготелиальных клеток. Все они относятся к редким находкам, и их клиническое значение сводится к дифференциальной диагностике с мезенхимальными опухолями и воспалительными процессами в мозговых оболочках. Наверное, это случается, но редко. Мы не располагаем цитологическими образцами таких менингиом.

**Менингиома хордоидная.** Хордоидная менингиома по своему клиническому значению оценивается как атипическая, с повышенным риском рецидивов (с градацией II по классификации ВОЗ). Гистологически опухоль напоминает хордому, построена из эозинофильных и часто вакуолизированных просветленных клеток, образующих шнуры

или трабекулы, погруженные в обильный слизеподобный матрикс.

При цитологическом исследовании отмечают клеточный полиморфизм: неравномерно распределенные по стеклу скопления просветленных и более темных клеток (рис. 7а), которые местами складываются в рыхлые ветвистые пласты, железистоподобные розетки и обычные менинготелиальные глобулярные комплексы (рис. 7б). В части клеток выявляют цитоплазматические отложения гликанов (рис. 7в). Обычны скопления дистрофически измененных светлых пузырьковидных клеток, будто растянутых скоплением слизи (рис. 7г). Характерны особенные ячеистые пласты из биполярных вытянутых клеток, окружающих собой скопления слизеподобной межклеточной жидкости (рис. 7д). Вытянутые клетки находят также в мелких стрептоцитарного вида комплексах, как в микрокистозной менингиоме. В целом цитологически остается заметной менинготелиальная природа опухоли, что может служить основанием для дифференциального диагноза с хордомой.

**Менингиома светлоклеточная.** Как и хордоидная менингиома, оценивается как атипическая (градация II). Дефинитивно этот редкий вариант менингиомы отличается хромофобностью опухолевых клеток и PAS-положительной (ШИК-положительной) чувствительной к диастазе реакцией на гликоген, причем как внутри клеток, так и внеклеточно [1]. В цитограмах характерен клеточный полиморфизм. Клетки с просветленной цитоплазмой образуют рыхлые скопления и пласты ветвистой формы. Реже встречаются их лапистые пласты, в том числе с глобулярными менинготелиальными комплексами (рис. 8а). Отмечается значительное число механического клеточного лома:



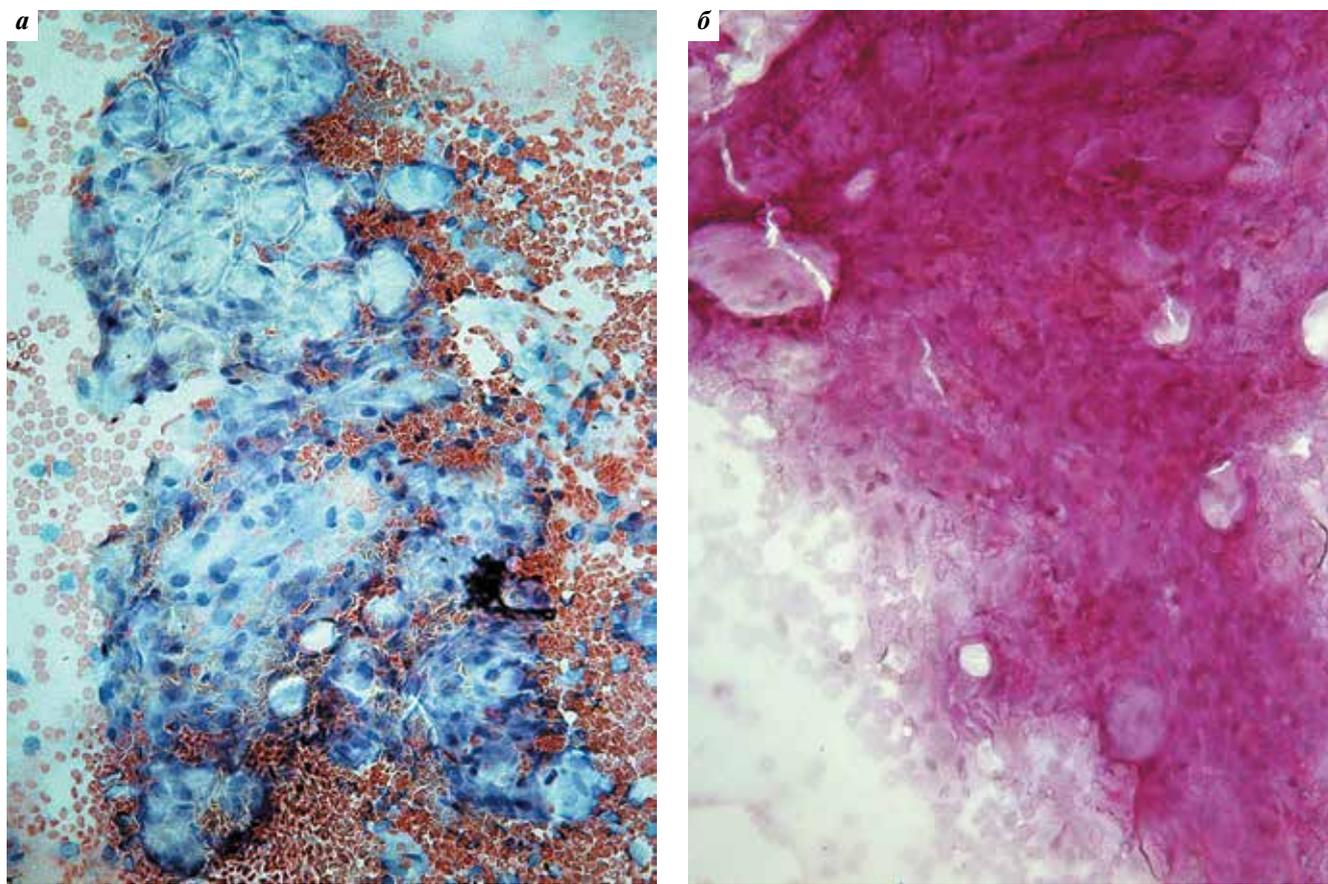
**Рис. 7.** Менингиома хордоидная: а – скопления плеоморфных просветленных и более темных клеток. Окраска MGG,  $\times 200$ ; б – розетковидные комплексы (вверху слева), лежащие обособленно и в составе рыхлого ветвистого пласта из темных клеток, рядом с обычными глобулярными менинготелиальными комплексами. Окраска MGG,  $\times 400$ ; в – цитоплазматические отложения гликанов. ШИК-реакция,  $\times 200$ ; з – скопления дистрофически измененных светлых пузырьковидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; д – ячеистый пласт из bipolarно вытянутых менинготелиоцитов среди скопления слизеподобного вещества. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 7.** Chordoid meningioma: а – clusters of pleomorphic bright and darker cells. MGG staining,  $\times 200$ ; б – rosette-like complexes (top left) lying separately in the loose branching layer composed of dark cells near to normal globular meningothelial complexes. MGG staining,  $\times 400$ ; в – cytoplasmic deposits of glycans. PAS staining,  $\times 200$ ; з – clusters of bright bubble-shaped dystrophic cells. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; д – layer of bipolar elongated meningothelial cells in mucoid substance. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$

голаядерных элементов, размазанных по стеклу гиперхромных нуклеоплазматических треков, скоплений цитоплазматического детрита. В целом цитологическая картина близка к таковой хордоидной менингиомы. Демонстративным отличием являются обильные отложения гликанов, выявляемые ШИК-реакцией в цитоплазме и в цитолемме большинства клеток (рис. 8б). Как было продемонстрировано выше, ШИК-положительные гликаны в каком-либо количестве могут быть обнаружены в цитологических препаратах других видов менингиом. Однако их особенно большое скопление в опухоли является обязательным для постановки диагноза светлоклеточной менингиомы, которую точнее стоило бы назвать «сахаристой».

**Менингиома атипическая.** Это классический вариант менингиомы с повышенной склонностью к рецидивам и умеренно агрессивным ростом (с градацией II по классификации ВОЗ). От доброкачественных менингиом отличается более выраженными признаками тканевого и клеточного атипизма, увеличением частоты митозов и повышением иммуногистохимического индекса Ki-67 [1, 2, 4, 5]. Появляются очаги пролиферации и нередко также некроза. В целом для этой менингиомы характерна стертость дольчатой и волокнистой структуры опухоли, которая сменяется листовидной и монотонной, «простынного» вида [1].

Цитологический образ атипической менингиомы непрост: у разных больных цитограмма предстает



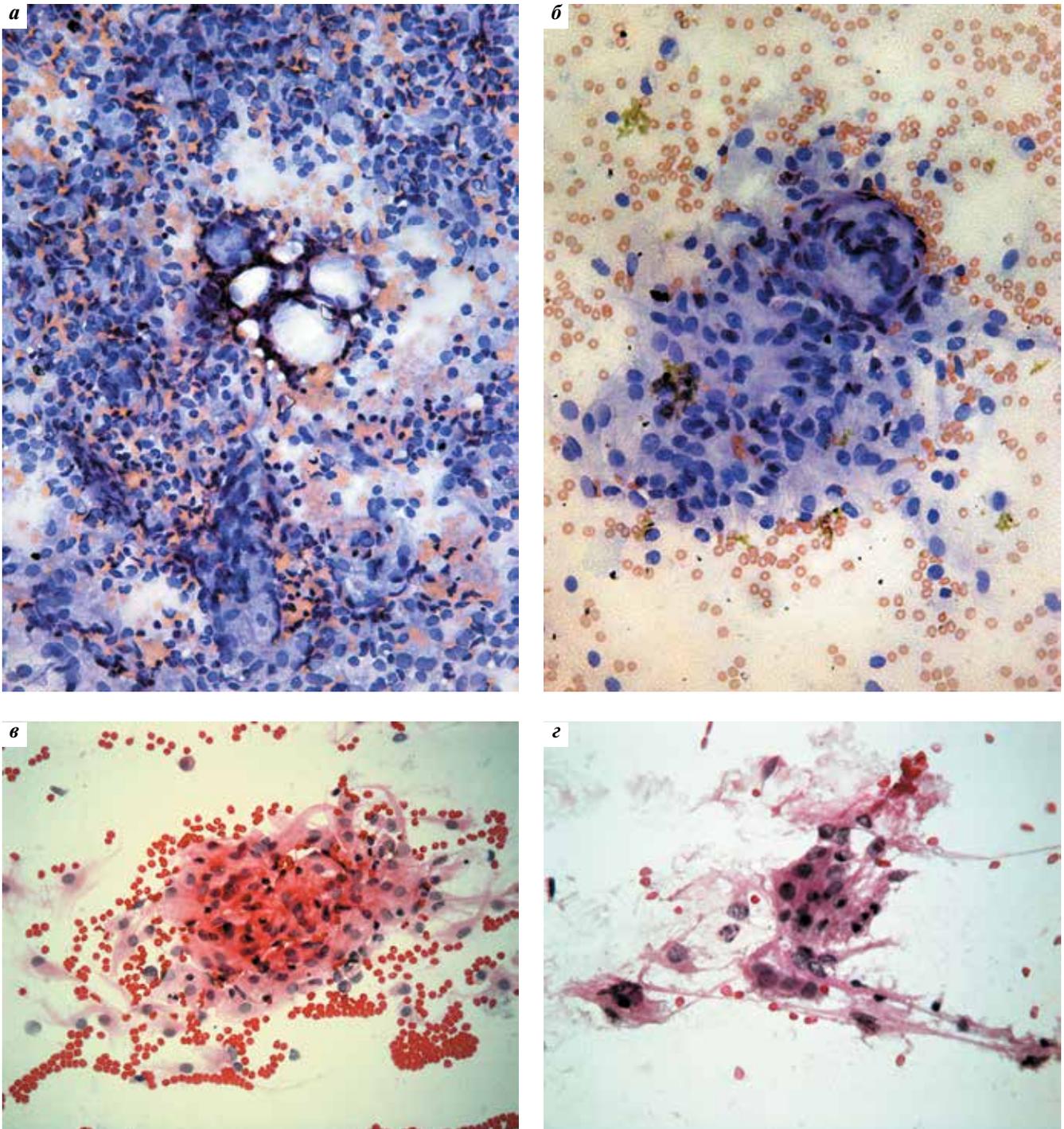
**Рис. 8.** Менингиома светлоклеточная: а – светлоклеточный пласт с глобулярными менинготелиальными комплексами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; б – цитоплазматические отложения гликанов. ШИК-реакция,  $\times 200$

**Fig. 8.** Clear-cell meningioma: а – clear-cell layer with globular meningothelial complexes. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; б – cytoplasmic deposits of glycans. PAS staining,  $\times 200$

близкой то к менинготелиальной, то к фиброзной, а чаще – к переходной форме опухоли. Общими признаками считаются высокая клеточность препаратов и, что более значимо, заметный клеточный и ядерный полиморфизм [7, 8]. В препаратах находят нерегулярные скопления и относительно мелких, и более крупных, и переходных форм клеток, и их дистрофические формы с просветленной и вакуолизированной цитоплазмой (рис. 9а). Атипичность клеточных пластов проявляется их большей рыхлостью. Обычные менинготелиальные глобулярные и завитковые комплексы встречаются реже, чаще обнаруживаются железистоподобные розетковидные комплексы (рис. 9б). В опухолях, близких к фиброзной менингиоме, контуры клеток становятся менее четкими, их пучковые пласты выглядят размочаленными (рис. 9в). Часто находят крупные пласты гистионного типа. Обычными находками становятся откровенно атипичные клетки с гиперхромными ядрами (рис. 9г). Митозы, в том числе патологические, встречаются, но распределяются в препаратах крайне неравномерно, что затрудняет их количественную оценку. Часто их не удается

найти, что можно объяснить особенностями изготовления мазка-отпечатка ткани, протираемой по стеклу, и повышенной ломкостью клеток в фазе митоза. Фон в препаратах кровянистый, с обилием голоядерных элементов, наличием макрофагов, клеток с включениями липидов и гемосидерина, что отражает текущие деструктивно-дистрофические процессы и косвенно указывает на наличие очагов некроза. Псаммомные тельца единичные или отсутствуют, но, случается, обнаруживаются в изобилии.

**Менингиома папиллярная (сосочковая).** Это редкая злокачественная опухоль с высокой степенью анаплазии (градация III по классификации ВОЗ). Получила классификационное определение по причине своей характерной перивазальной сосочковой гистологической структуры. В цитограммах наблюдаются однотипные сочные, широко распластаные атипичные менинготелиоциты с заметным полиморфизмом ядер. Клетки складываются в однородного вида сосочковые пласты без явного, как обычно, комплексобразования. Часть пластов имеют гистионный вид: с центрально расположенными элементами микрососудов и часто заметными коллагеновыми волокнами (рис. 10а).



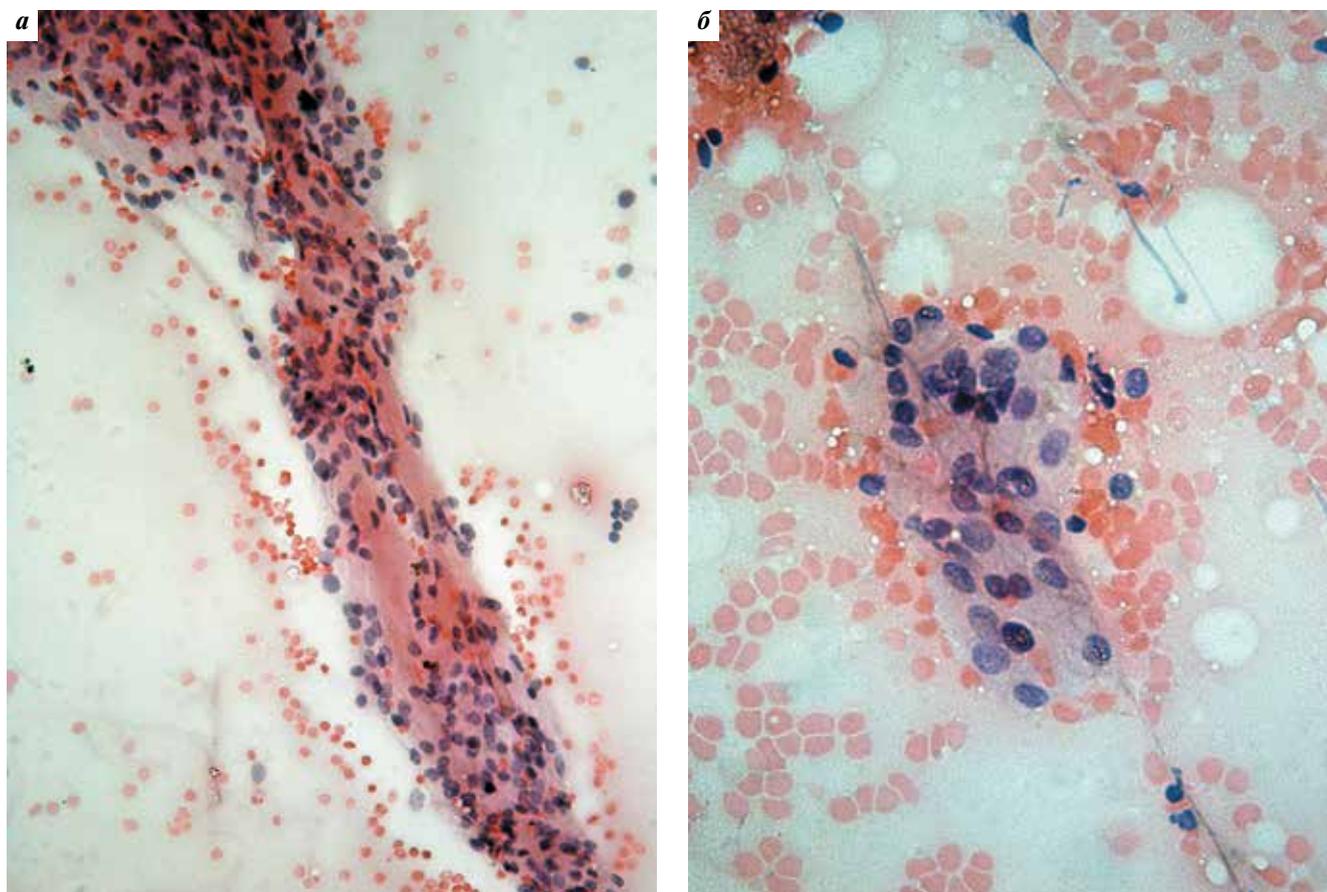
**Рис. 9.** Менингиома атипичная: а – россыпи и пласты плеоморфных опухолевых менинготелиоцитов. Окраска MGG,  $\times 100$ ; б – рыхлый менинготелиальный пласт с завитковым комплексом (вверху) и 2 розетковидными комплексами (внизу). Окраска MGG,  $\times 200$ ; в – рыхлый мочаловидный клеточный пласт. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; г – атипичные клетки опухолевого менинготелия. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 9.** Atypical meningioma: a – clusters and layers of pleomorphic tumor meningothelial cells. MGG staining,  $\times 100$ ; б – loose meningothelial layer with a whorl cell complex (at the top) and 2 rosette-like complexes (below). MGG staining,  $\times 200$ ; в – loose cell layer. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; г – atypical cells of the tumor meningothelium. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$

Другие, помельче, представляются симпластоподобными. Попадаются мелкие пласты с атипичными эпителиоподобными кубическими и призматическими менинготелиоцитами (рис. 10б). Обычные клеточные

комплексы завиткового и глобулярного вида, напротив, кажутся редкими.

**Менингиома рабдоидная.** Классифицируется как редкая злокачественная опухоль с высокой пролифера-



**Рис. 10.** Менингиома папиллярная: а – сосочкоподобный пласт гистиоцитарного вида из однотипных опухолевых клеток без образования типичных менинготелиальных комплексов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; б – мелкий сосочковый пласт с атипичными кубическими и призматическими менинготелиоцитами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

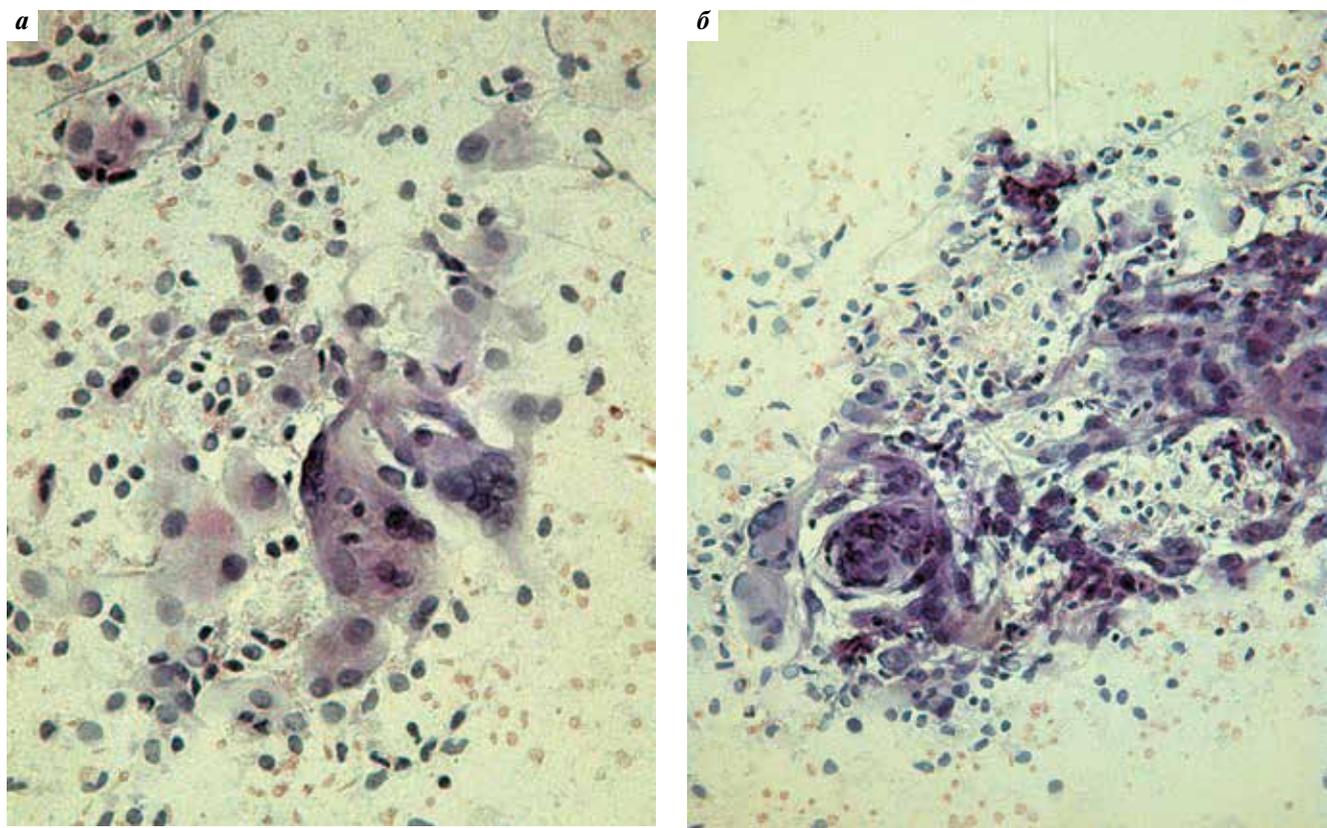
**Fig. 10.** Papillary meningioma: a – papillary-like histiocytic layer composed of similar tumor cells without typical meningothelial complexes. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$ ; б – small papillary layer with atypical cubic and prismatic meningothelial cells. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$

тивной активностью и степенью анаплазии (градация III по классификации ВОЗ). Гистологически опухоль построена пластинами рабдоидных клеток, т. е. пухлых клеток с гомогенной или восковидной цитоплазмой и эксцентричными ядрами, напоминающих рабдомициты. В цитологических препаратах эти признаки также демонстративны [8]. В нашем наблюдении парасагитальная рабдоидная менингиома в мазке-отпечатке проявляла типичные рабдоидные свойства клеток и отличалась значительным полиморфизмом, с наличием одно- и многоядерных клеток (рис. 11а). Однако, несмотря на выраженные проявления анаплазии, удавалось найти структуру, напоминающую аранжировку опухолевых клеток в менингиоме (рис. 11б). Это позволило поставить верный диагноз уже на этапе срочного интраоперационного биопсийного исследования.

**Менингиома анапластическая (злокачественная).** Анапластическая менингиома по своим клиническим и патоморфологическим признакам проявляет откровенно злокачественный характер (градация III по классификации ВОЗ). Средняя выживаемость при этой менингиоме составляет менее 2 лет [1, 3, 4]. Гистологически опухоль

может напоминать рак – меланому или высокодифференцированную саркому. В ряду других менингиом выделяется особенно высокой анаплазией, плеоморфизмом, частыми некрозами, высокой пролиферативной активностью, определяемой по числу митозов и иммуногистохимическому индексу Ki-67 [1, 2, 4].

Цитологическая картина анапластической менингиомы характеризуется резко выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, преобладанием рассыпного расположения клеток на стекле и в неправильных конгломератах. Крупные клеточные пласты отражают «простынный» тип строения опухоли, утрачивающей способность к типичному менинготелиальному формообразованию. Менинготелиоциты приобретают эпителиоидный вид и располагаются группами, в рыхлых аморфных и более плотных сосочковидных или разлапистых пластах, где могут демонстрировать также способность образовывать атипичные розетковидные железистоподобные комплексы (рис. 12а). В некоторых злокачественных менингиомах выраженность анаплазии оказывается весьма значительной, что может служить основанием к постановке вопроса



**Рис. 11.** Менингиома рабдоидная: а – малые и большие, одно- и многоядерные рабдоидные клетки. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ ; б – завитковая, «луковичная» структура среди анаплазированных клеток менингиомы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

**Fig. 11.** Rhabdoid meningioma: а – small and large, mononuclear and polynuclear rhabdoid cells. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$ ; б – whorly bulbous structure among anaplastic cells of the meningioma. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$

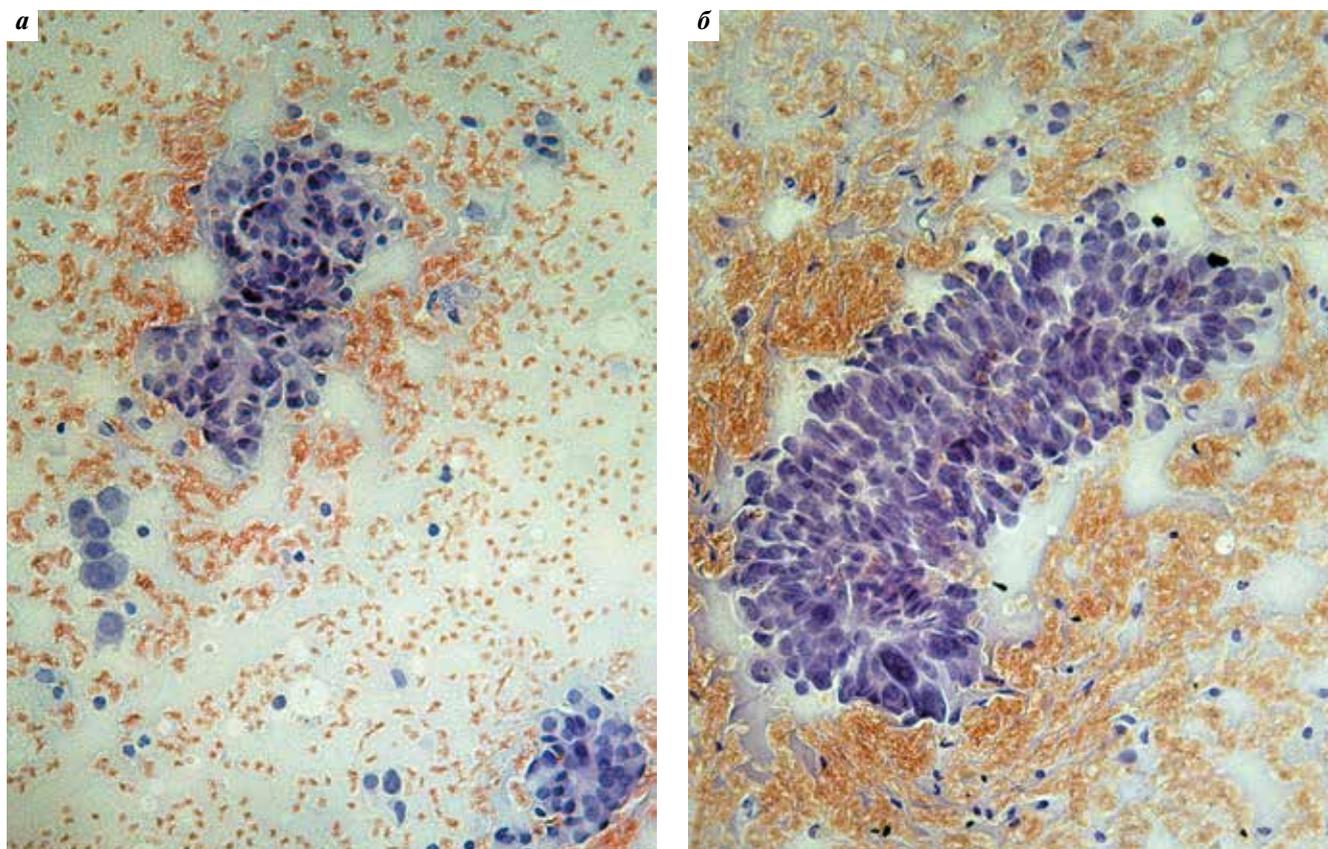
о дифференциальной диагностике с метастазом аденокарциномы (рис. 12б). Типичные цитологические признаки менингиомы, включая глобулярные и завитковые комплексы клеток, часто трудноуловимы, однако их обнаружение остается основанием для постановки верного диагноза. Фон цитологических препаратов обычно кровянистый, с примесью лейкоцитов, а также макрофагов, голоядерных и прочих элементов, находящихся в косвенной связи с выраженностью вторичных деструктивных процессов.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на опухолевую трансформацию и атипию, клетки менингиом сохраняют общие морфологические черты арахноидэндотелия (менинготелия), что служит естественным основанием для применения цитологического метода в диагностических целях. Различным гистологическим вариантам менингиом соответствуют их цитологические образы, которые с большей или меньшей определенностью могут быть представлены в виде типовых вариантов цитограмм [7, 8]. Однако с практической точки зрения принципиальным является то, что все эти варианты опухоли в цитологических препаратах обнаруживают общие признаки менинготелиального гистогенеза.

Наиболее общими диагностически значимыми цитологическими признаками менингиомы, позволяющими распознать ее даже в атипических и анапластических формах, являются характерные для арахноидэндотелия свойства образования клеточных пластов, а также своеобразных глобулярных и луковичных комплексов опухолевых клеток. Подспорьем при постановке диагноза могут служить также псаммомные тельца, которые, однако, не являются строго патогномоничными [1, 2]. Во всех случаях обязательно учитывают топографо-анатомические, рентгенологические, макроскопические и другие клинические данные.

Злокачественная прогрессия менингиом, как и других опухолей, проявляется в сложном единстве утяжеления их клинических проявлений с нарастающей их морфологической атипией и анаплазией. Поэтому часто случается иметь дело с опухолями в промежуточном состоянии между доброкачественной и атипической, между атипической и анапластической менингиомами, признаки которых хаотично смешиваются и отражаются в чрезвычайном разнообразии индивидуальных особенностей болезни. Это создает неодолимые трудности для простой формализации в постановке диагноза, который всегда остается в сфере профессиональной творче-



**Рис. 12.** Менингиома анапластическая: а – мелкие пласты с розетковидными железистоподобными комплексами и группа атипичных менинготелиоцитов эпителиоидного вида (справа). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; б – пласт атипичных менинготелиоцитов, имитирующий аденокарциному. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 12.** Anaplastic meningioma: a – small layers with rosette-like glandular-like complexes and a group of atypical epithelioid meningeothelial cells (on the right). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; б – layer of atypical meningeothelial cells mimicking adenocarcinoma. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$

ской деятельности и искусства врача. Учитывая высокую степень варибельности гистоструктуры даже в пределах одной опухоли, дать уверенное заключение с определением степени малигнизации опухоли возможно только после завершения гистологического исследования всей совокупности операционных материалов. Малая презентативность обычного материала срочной интраоперационной биопсии, представленного в виде единичного мелкого кусочка опухоли, в принципе ограничивает достоверность суждения о гистологическом варианте и градации менингиом. Это проблематично уже потому, что криостатные препараты, используемые в срочных биопсиях, значительно уступают по качеству постоянным (с парафиновой заливкой) препаратам. Суждение о гистоструктуре опухоли по цитологическим препаратам чаще возможно лишь предположительно. Однако во всех случаях, даже при получении материала с выраженными артериальными изменениями, в мазках-отпечатках удавалось находить элементы с характерными признаками менингиомы. Поэтому при наличии должного опыта цитологическое исследование мазков-отпечатков может служить не только подспорьем, но и адекват-

ной альтернативой гистологическому исследованию криостатных препаратов.

В наших наблюдениях не было опыта гипердиагностики менингиом. Однако следует иметь в виду возможные трудности дифференциальной диагностики менингиомы с реактивной менинготелиальной гиперплазией, сопровождающей арахноидиты [1]. При цитологическом исследовании к этому предрасполагает формальная схожесть опухолевых и нормальных пролиферативно активных клеток менинготелия.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитологический метод демонстрирует достаточно весомые предпосылки к широкому внедрению в клиническую практику патологоанатома в качестве метода, дополнительного к общепринятому гистологическому. Он сочетает достаточно высокую диагностическую информативность, быстроту и относительно меньшую стоимость исследования. Применительно к морфологической диагностике менингиом он может быть признан достойной альтернативой традиционному гистологическому методу при проведении срочных интраоперационных биопсий, обязательных в специализированном нейрохирургическом стационаре.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Perry A., Louis D.N., Budka H. et al. Meningiomas. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Eds.: D.N. Louis, H. Ohgaki et al. 4<sup>th</sup> edn., revised. Lion: IARC Press, 2016. Pp. 231–245.
- Мацко Д.Е. Нейрохирургическая патология. СПб.: ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Минздрава России, 2015. 424 с. [Matsko D.E. Neurosurgical pathology. Saint Petersburg: Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, 2015. 424 p. (In Russ.)].
- Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутречерепные менингиомы. СПб.: ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Минздрава России, 2001. 560 с. [Tiglyev G.S., Olyushin V.E., Kondratyev A.N. Intracranial meningiomas. Saint Petersburg: Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, 2001. 560 p. (In Russ.)].
- Григорян М.В., Олюшин В.Е., Мацко Д.Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности атипичных и анапластических менингиом. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова, 2011;3(2):4–9. [Grigoryan M.V., Olyushin V.E., Matsko D.E. Morphological and immunohistochemical characteristics of atypical and anaplastic meningiomas. Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. prof. A.L. Polenova = Polenov Russian Neurosurgical Journal 2011;3(2):4–9. (In Russ.)].
- Olar A., Wani K.M., Sulman E.P. et al. Mitotic index is an independent predictor of recurrence-free survival in meningioma. *Brain Pathol* 2015;25(3):266–75. PMID: 25040885.
- Eisenhardt L., Cushing G. Diagnosis of intracranial tumors by supravital technique. *Am J Pathol* 1930;6(5):541–52. PMID: 19969928.
- Балязин В.А., Шакунов А.Н. Цитологическая диагностика опухолей центральной нервной системы. Учебное пособие (атлас). Ростов-на-Дону, 1990. 60 с. [Balyazin V.A., Shakunov A.N. Cytological diagnosis of the tumors of the central nervous system. Training manual (atlas). Rostov-on-Don, 1990. 60 p. (In Russ.)].
- Батороев Ю.К., Шапиро Н.А., Дворниченко В.В. Цитологическая диагностика опухолей нервной системы. М.: Репроцентр, 2008. 150 с. [Batoroev Yu.K., Shapiro N.A., Dvornichenko V.V. Cytological diagnosis of the tumors of the central nervous system. Moscow: Reprotsentr, 2008. 150 p. (In Russ.)].
- Hasselblatt M., Nolte K.W., Paulus W. Angiomatous meningioma: a clinicopathologic study of 38 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):390–3. PMID: 15104303.
- Paek S.H., Kim S.H., Chang K.H. et al. Microcystic meningiomas: radiological characteristics of 16 cases. *Acta Neurochir* 2005;147(9):965–72. PMID: 16028111. DOI: 10.1007/s00701-005-0578-3.
- Tirakotai W., Mennel H.D., Celik I. et al. Secretory meningioma: immunohistochemical findings and evaluation of mast cell infiltration. *Neurosurg Rev* 2006;29(1):41–8. PMID: 16010579. DOI: 10.1007/s10143-005-0402-9.
- Bruno M.C., Ginguene C., Santangelo M. et al. Lymphoplasmacyte rich meningioma. A case report and review of the literature. *Neurosurg Sci* 2004;48(3):117–24. PMID: 15557881.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
Financing. The study was performed without external funding.

# СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МАТЕРИАЛА БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина, Д.Ю. Пушкар, Л.В. Решетов

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

**Контакты:** Елена Анатольевна Прилепская [prilepskayae@mail.ru](mailto:prilepskayae@mail.ru)

*Рак предстательной железы — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. Тенденция к росту заболеваемости отмечается как в США, странах Европы, так и в России. Лечение больных раком предстательной железы во многом основывается на данных трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы, являющейся «золотым стандартом» диагностики этого заболевания. В связи с этим очевидна необходимость стандартизации заключения патоморфологического исследования биоптатов предстательной железы. В статье приведены принципы градирования опухоли, правила работы с биопсийным материалом и данные, обязательные для отражения в заключении исследования.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, биопсия, патоморфологическое исследование, система Глисона

**Для цитирования:** Прилепская Е.А., Ковылина М.В., Пушкар Д.Ю., Решетов Л.В. Стандартизация заключения патоморфологического исследования материала биопсии предстательной железы. *Онкопатология* 2019;2(1–2):47–51.

DOI: 10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-47-51

## Standardization of result reporting in pathomorphological examination of prostate biopsy specimens

E.A. Prilepskaya, M.V. Kovylyina, D. Yu. Pushkar, L.V. Reshetov

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

*Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignancies in middle-aged and elderly men. We observe a trend toward increasing incidence of PCa in the USA, Europe, and Russia. Treatment of PCa patients is largely based on the results of transrectal multifocal prostate biopsy, which is considered to be the gold standard for PCa diagnostics. Therefore, there is a clear need for standardization of the result reporting system used in pathomorphological examination of prostate biopsy specimens. This article describes the principles of tumor grading, processing of biopsy samples, and the requirements for standard pathomorphological reports.*

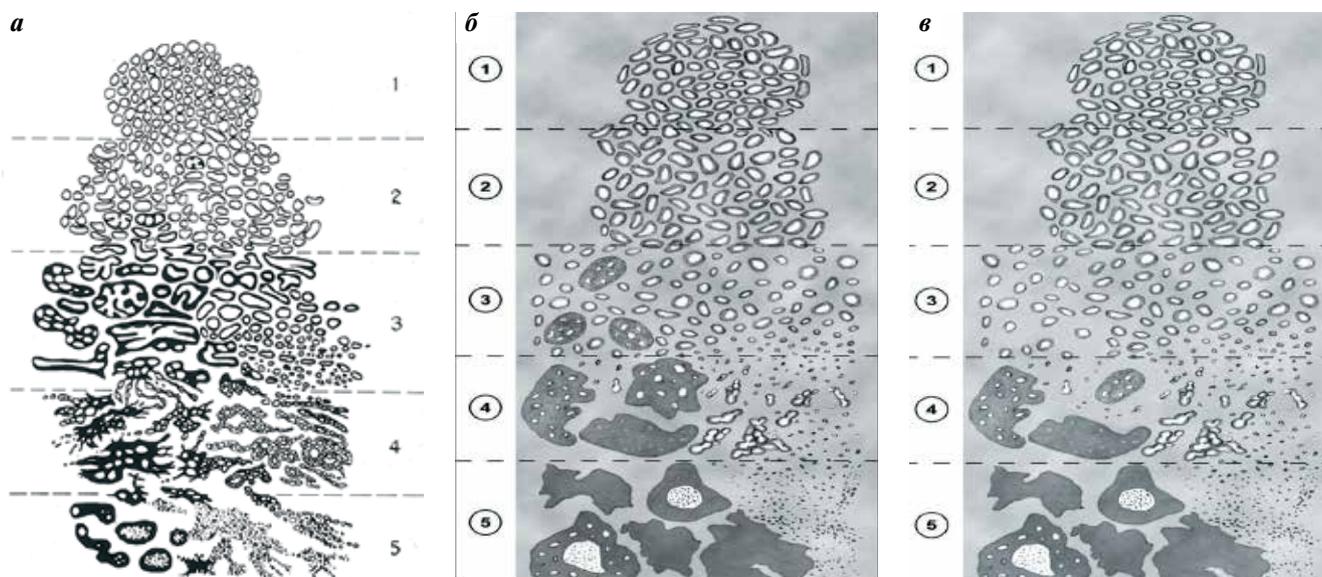
**Key words:** prostate cancer, biopsy, pathomorphological examination, Gleason score

**For citation:** Prilepskaya E.A., Kovylyina M.V., Pushkar D. Yu., Reshetov L.V. Standardization of result reporting in pathomorphological examination of prostate biopsy specimens. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2019;2(1–2):47–51.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. Открытие простатспецифического антигена как биомаркера РПЖ изменило процесс скрининга данного заболевания. «Золотым стандартом» диагностики РПЖ является трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы (ПЖ). Лечение пациента с верифицированным РПЖ во многом основывается на данных биопсии, в связи с чем становится очевидной необходимость стандартизации заключения

патоморфологического исследования биоптатов ПЖ [1, 2].

Основным методом диагностики РПЖ является гистоморфологическая оценка биоптата ПЖ, включающая оценку его архитектурных, цитологических и некоторых сопутствующих признаков. Среди наиболее распространенных морфологических признаков аденокарциномы ПЖ выделяют нарушение архитектоники желез, крупные гиперхромные ядра, хорошо видимые ядрышки, фигуры митоза и апоптотические тельца, амфифильную цитоплазму, голубой муцин,



**Рис. 1.** Гистологическая классификация рака предстательной железы по Глисона: а – первоначальная шкала градации, предложенная Д. Глисоном; б – схема градации, утвержденная Всемирной организацией здравоохранения после пересмотра в 2005 г.; в – схема градации, утвержденная Всемирной организацией здравоохранения после пересмотра в 2012 г.

**Fig. 1.** Gleason histological grading of prostate cancer: а – original grading system proposed by D. Gleason; б – revised version of the grading system approved by the World Health Organization in 2005; в – revised version of the grading system approved by the World Health Organization in 2012

наличие розового аморфного секрета и кристаллоидов. Оценку степени дифференцировки аденокарциномы ПЖ проводят согласно шкале Глисона. Сумма баллов по шкале Глисона является важным параметром, используемым в прогностических номограммах (например, номограммах Партинна и Каттана). Первоначальная система градации, предложенная Дональдом Глисоном в 1966 г., претерпела несколько пересмотров. Наиболее значимыми были пересмотры 2005 и 2012 г. (рис. 1).

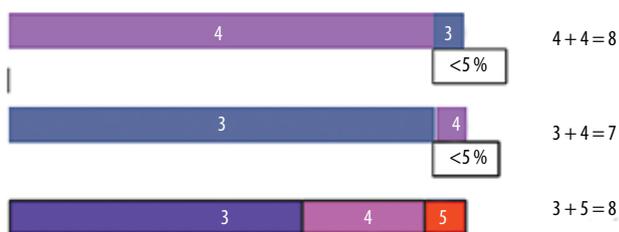
Градирование аденокарциномы ПЖ по системе Глисона основывается на различии в архитектонике железистых структур опухоли [3, 4].

Выделяют 5 градаций:

- 1) градация 1: опухоль представляет собой ограниченный узел, состоящий из плотно расположенных, одинаковых по форме (от круглых до овальных), хорошо сформированных желез без инфильтрации или с минимальной инфильтрацией ими окружающей стромы ПЖ. Соответствие этим строгим критериям встречается редко и несколько спорно в современной практике, требует выполнения иммуногистохимического типирования, так как соответствует и критериям атипической аденоматозной гиперплазии. В настоящее время градация 1 не используется в диагностике РПЖ;
- 2) градация 2: опухоль представляет собой узел с минимальной периферической инфильтрацией стромы, состоящий из мелких, одинаковой формы, менее тесно расположенных желез. Встречается также редко и, как правило,

обнаруживается в переходной зоне ПЖ. Обычно градация 2 связана с более высокой градацией и может быть представлена как вторичный компонент в образцах, полученных после трансуретральной резекции ПЖ. В настоящее время градация 2 не рекомендована для использования при оценке результатов биопсии ПЖ, так как в биоптате данная архитектоника не может быть оценена в полном объеме и имеет низкую воспроизводимость среди патологов, а также низкую корреляцию с последующей оценкой материала радикальной простатэктомии, и может вводить в заблуждение врачей и пациентов в связи с предположением о низкой агрессивности опухоли;

- 3) градация 3 – наиболее распространенный вариант. Опухоль представлена преимущественно более мелкими и хорошо сформированными, ограниченными стромой железами, которые проникают между доброкачественными протоками и ацинусами. Железы, как правило, меньше, чем в градациях 1 и 2. Включение мелких крибриформных структур в градацию 3 длительное время являлось довольно спорным, так как большинство экспертов включали все крибриформные структуры в градацию 4. В 2012 г. данное решение о переносе всех крибриформных структур в градацию 4 было принято и утверждено для применения Международным обществом патологов;
- 4) градация 4: опухоль представлена сливающимися, плохо сформированными железами,



**Рис. 2.** Определение суммы баллов по системе Глисона в биоптате предстательной железы

**Fig. 2.** Assessment of total Gleason score in a prostate biopsy specimen

крибриформными и гломерулоидными железами. Тангенциальный срез желез градации 3 может имитировать железы градации 4, что важно помнить при оценке образцов ПЖ, так как это обычно является основной причиной завышения балла при оценке биопсийного материала. В опухоли градации 4 наиболее распространены решетчатые железистые структуры правильной и неправильной формы, кроме того, встречаются так называемые гипернефроидные железы, представленные солидными пластинами желез, состоящих из клеток с оптически светлой цитоплазмой;

- 5) градация 5: опухоль характеризуется отсутствием железистой дифференцировки и может быть представлена в виде солидных структур, шнуров клеток или единичных, в том числе перстневидных, опухолевых клеток. Также включает солидные решетчатые или папиллярные структуры с центральным комедонекрозом [5, 6].

Для того чтобы оценить степень дифференцировки опухоли по системе Глисона в биоптате ПЖ, суммируют наиболее распространенную и наиболее высокую градацию. Если наименее высокая градация занимает <5 % ткани, ее не указывают в гистологическом

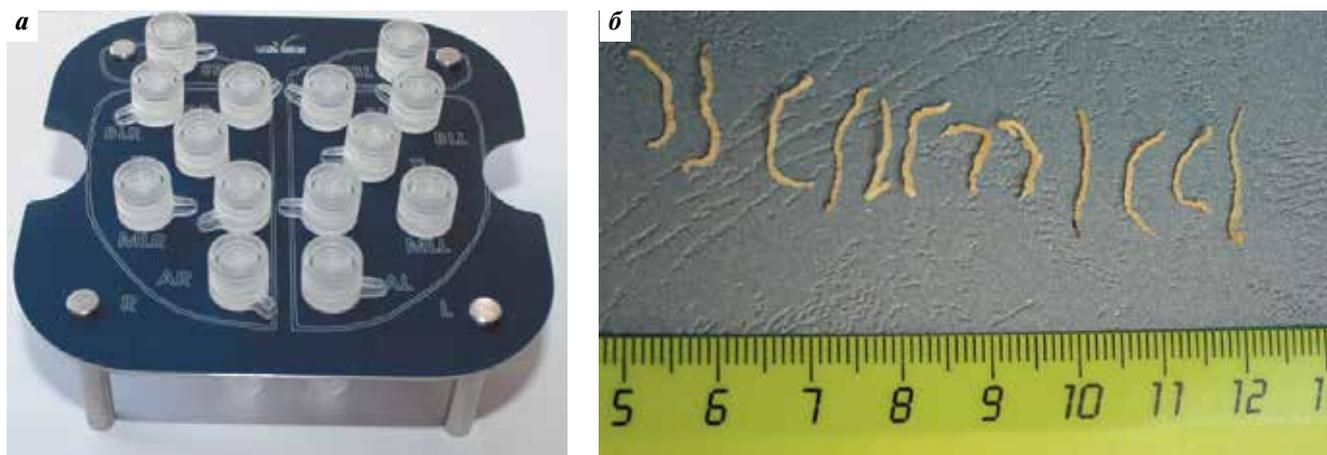
заключении, но обязательно указывают более высокую, даже если она занимает <5 % исследованного материала (рис. 2).

Сумма баллов служит важным прогностическим критерием, позволяющим предположить скорость прогрессирования заболевания, метастазирования и прогнозировать выживаемость. Следует отметить, что для объективной оценки биопсийного материала и прогнозирования течения заболевания необходимо взять не менее 10–12 биоптатов, разместить их в отдельные контейнеры (так называемое картирование биопсии ПЖ) с последующей заливкой в блок не более 2 биоптатов; при этом длина каждого биоптата должна быть не менее 1 см (рис. 3) [1, 7].

Кроме того, важен профессионализм лаборантов, обеспечивающих надлежащую заливку и микротомию биопсийного материала. Множество столбиков в одной кассете приводит к неравномерной заливке парафином биопсийного столбика и может стать причиной потери значительного количества материала для гистологического исследования (рис. 4, 5).

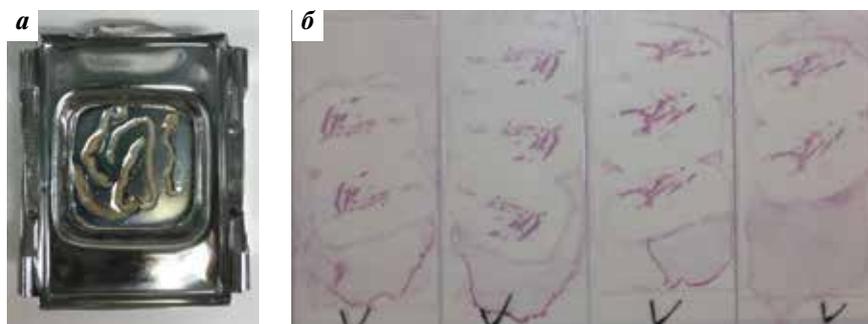
Также в работе с биопсийным материалом имеет значение количество столбиков, помещенных врачом-урологом в 1 пробирку. Как правило, в лаборатории материал из одной пробирки помещается в одну заливочную кассету. В связи с этим урологу необходимо помнить о том, что при заборе более чем 2 столбиков в 1 емкость ценность диагностического исследования может быть потеряна [8].

Несмотря на то что система градации Глисона претерпела ряд изменений, до сих пор существует множество вопросов как у клиницистов, так и у пациентов в отношении прогноза течения заболевания. Например, показатель по системе Глисона  $\leq 6$  баллов может быть расценен клиницистами как высокодифференцированная опухоль, а показатель 8–10 баллов – как одинаково низкодифференцированная опухоль. Сумма баллов 7 (3 + 4) не тождественна сумме баллов



**Рис. 3.** Контейнеры с биоптатами (а) и биопсийные столбики (б)

**Fig. 3.** Biopsy containers (a) and needle biopsy samples (б)



**Рис. 4.** Множественное расположение биопсийных столбиков в заливочной кассете (а) и, как следствие, потеря значительного количества материала во время микротомии (б)

**Fig. 4.** Multiple needle biopsy samples in the embedding cassette (a) and, as a result, the loss of a significant amount of biomaterial during microtomy (b)



**Рис. 5.** Расположение одного столбика в заливочной кассете (а) позволяет выполнить срезы без потери гистологического материала (б)

**Fig. 5.** Placement of one needle biopsy sample into the embedding cassette (a) ensures good quality of sections without any loss of histological material (b)

7 (4 + 3): во втором случае опухоль имеет худший прогноз. Многочисленные исследования показали, что опухоли с показателем 7 баллов по системе Глисона значительно более агрессивны, чем новообразования с показателем  $\leq 6$  баллов. Для некоторых больных с опухолями, соответствующими сумме Глисона  $\leq 6$ , выбирается тактика активного наблюдения, в то время как для больных, имеющих опухоли с показателем Глисона 7 баллов, большинство урологов выбирают тактику активного лечения [9].

В ноябре 2014 г. в Чикаго состоялся экспертный совет, на котором была предложена новая система гистологической градации РПЖ. В обсуждении

приняли участие 67 уропатологов из 21 страны мира, а также 20 урологов и онкоурологов, которые поддержали данную инициативу.

Консенсусом предложено использование градирующих групп, выделенных на основании сумм баллов по системе Глисона и их корреляции с 5-летней выживаемостью без биохимического рецидива. В исследовании приняли участие 5 крупных научно-практических центров (University of Pittsburgh, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Cleveland Clinic Foundation, Karolinska University, Johns Hopkins University), в анализ вошли 21 226 пациентов. Результаты данной работы представлены в таблице.

*Выживаемость без биохимического рецидива в градирующих группах*

*Biochemical relapse-free survival in groups*

Группа Group	Показатель по системе Глисона, балл Gleason score	Выживаемость без биохимического рецидива, % Biochemical relapse-free survival rate, %	95 % доверительный интервал, % 95 % confidence interval, %
1	6 (3 + 3)	97,5	97,0–98,0
2	7 (3 + 4)	93,1	92,4–93,8
3	7 (4 + 3)	78,1	76,0–80,1
4	8 (4 + 4)	63,6	59,1–67,7
5	9–10	48,9	44,1–53,5

Таким образом, консенсусом предложено наряду с традиционной гистопатологической градацией опухоли по системе Глисона указывать градирующую группу, которая будет соответствовать сумме баллов по шкале Глисона:

- сумма баллов  $\leq 6$  – группа I/V;
- сумма баллов 7 (3 + 4) – группа II/V;
- сумма баллов 7 (4 + 3) – группа III/V;
- сумма баллов 8 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3) – группа IV/V;
- сумма баллов 9–10 (4 + 5; 5 + 4; 5 + 5) – группа V/V.

С 2016 г. использование градирующих групп вошло в рекомендации по классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения [10].

В заключении патоморфологического исследования материала биопсии ПЖ должны найти свое отражение следующие данные: длина биопсийного столбика,

гистологический тип опухоли ПЖ, сумма баллов по системе Глисона, градирующая группа, протяженность опухоли в биоптате и общее количество опухолевой ткани в биопсии (в процентах или сантиметрах), количество положительных биоптатов, доля балла 4 в биоптате, когда сумма баллов  $\geq 7$ , наличие или отсутствие экстрапростатической, перинеуральной, лимфоваскулярной инвазии, инвазии в семенные пузырьки, наличие простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени, наличие воспалительной инфильтрации (острое или хроническое воспаление) и, возможно, другая информация, которую патолог хочет сообщить клиницисту. При подозрении на РПЖ в том случае, когда определяется фокус желез, подозрительный в отношении аденокарциномы ПЖ, в объеме, недостаточном для постановки диагноза, необходимо указать наличие такого фокуса с обозначенной формулировкой. Описание должно быть дано для каждого биопсийного столбика [4, 10].

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Горбань Н.А., Кудайбергенова А.Г. Трепанобиопсия предстательной железы: взгляд морфолога. М.: ИД «АБВ-пресс», 2017. 152 с. [Gorban' N.A., Kudaybergenova A.G. Trepanobiopsy of the prostate: a morphologist's view. Moscow: "ABV-press", 2017. 152 p. (In Russ.)].
2. Srigley J.R., McGowan T., MacLean A. et al. Standardized synoptic cancer pathology reporting: A population based approach. *J Surg Oncol* 2009;99(8):517–24. PMID: 19466743. DOI: 10.1002/jso.21282.
3. AJCC Cancer Staging Manual. Eds.: S.E. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton et al. 7<sup>th</sup> edn. New York: Springer, 2010. 718 p.
4. Amin M.B., Lin D.W., Gore J.L. et al. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(10):1387–405. PMID: 25092589. DOI: 10.5858/arpa.2014-0219-SA.
5. Epstein J.I., Allsbrook W.C.J., Amin M.B., Egevad L.L. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228–42. PMID: 16096414.
6. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. Version: Prostate 4.0.1.0, protocol posting date: June 2017. Includes pTNM requirements from the 8th edition, AJCC Staging Manual. College of American Pathologists.
7. RCPA (Royal College of Pathologists of Australasia). Guidelines for Authors of Structured Cancer Pathology Reporting Protocols. RCPA, Surry Hills NSW, 2016.
8. Amin M.B. Diagnostic pathology genitourinary. Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 900 p.
9. Epstein J.I. The Gleason grading system: a complete guide for pathologist and clinicians. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 224 p.
10. WHO (World Health Organization). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organ. Eds.: H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright, V.E. Reuter. Lyon: IARC Press, 2016.

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

# ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ УРИНАРНОГО ТРАКТА

**М.В. Савостикова<sup>1</sup>, А.Г. Кудайбергенова<sup>2</sup>, Е.С. Федосеева<sup>1</sup>, Е.С. Козорезова<sup>3</sup>,  
С.Л. Воробьев<sup>3</sup>, Н.А. Горбань<sup>1</sup>**

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

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

<sup>3</sup>ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»;  
Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2, лит. А

**Контакты:** Марина Владимировна Савостикова savostikovamv@yandex.ru

*Представлен проект рекомендаций по цитоморфологической диагностике патологии мочевого тракта. В работе освещены основные моменты преаналитического этапа: получение материала, его приготовление и окраска. Представлены категории Парижской классификации 2016 г., отмечены основные цитоморфологические критерии оценки мочевого тракта в цитопрепаратах.*

**Ключевые слова:** мочевого тракта, цитологическая диагностика, Парижская классификация

**Для цитирования:** Савостикова М.В., Кудайбергенова А.Г., Федосеева Е.С. и др. Проект рекомендаций по цитоморфологической диагностике патологии мочевого тракта. Онкопатология 2019;2(1–2):52–67.

DOI: 10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-52-67

## The draft of references on cytomorphological diagnosis of the urinary tract pathology

**M.V. Savostikova<sup>1</sup>, A.G. Kudaybergenova<sup>2</sup>, E.S. Fedoseeva<sup>1</sup>, E.S. Kozorezova<sup>3</sup>, S.L. Vorobev<sup>3</sup>, N.A. Gorban'<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradsкая St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>3</sup>National Center of Morphological Diagnostics; lit. A, build. 2, 8 Oleko Dundicha St., Saint Petersburg 192283, Russia

*A draft of recommendations on cytomorphological diagnosis of the urinary tract pathology is presented. The paper highlights the main points of the pre-analytical stage: the obtaining of the material, its preparation and staining. The categories of the Paris System are presented, the main cytomorphological criteria for assessing the urinary pathology in cytopreparations are noted.*

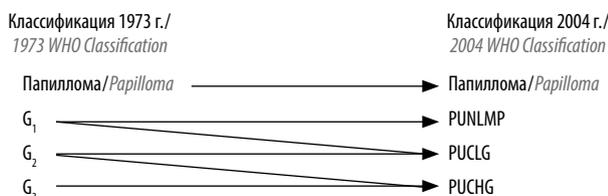
**Key words:** urinary pathology, cytological diagnostics, The Paris System

**For citation:** Savostikova M.V., Kudaybergenova A.G., Fedoseeva E.S. et al. The draft of references on cytomorphological diagnosis of the urinary tract pathology. Onkopatologiya = Oncopathology 2019;2(1–2):52–67.

## ВВЕДЕНИЕ

Искусство анализа мочи (уроскопия) практиковалось с древних времен в Египте, Вавилоне, Индии и Греции. История подобных исследований насчитывает около 6 тыс. лет [1, 2]. В X в. н. э. персидский врач Исмаил Юрджане впервые описал физические свойства мочи: ее количество, цвет, консистенцию, запах, прозрачность, наличие осадка или пены. Еще в XVII в., с появлением первых микроскопов, ученые описывали

мочевые кристаллы. Позднее, в XIX в., микроскопическое исследование неокрашенного мочевого осадка стало использоваться в клинической практике. Тогда же были впервые описаны клеточные элементы мочи, включая злокачественные клетки [3, 4]. Следующий значительный этап в развитии уроскопии наступил почти через столетие, когда были опубликованы статьи Г.Н. Папаниколау, В.Ф. Маршалла и Л.Г. Косса, посвященные цитологической и гистологической



**Рис. 1.** Сравнение гистологических классификаций уротелиальных опухолей Всемирной организации здравоохранения от 1973 и 2004 г. PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) – папиллярная уротелиальная неоплазия с низким потенциалом злокачественности; PUCLG (papillary urothelial carcinoma, low grade) – папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности; PUCHG (papillary urothelial carcinoma, high grade) – папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности

**Fig. 1.** Comparison of the World Health Organization histological classifications of urothelial tumors from 1973 and 2004. PUNLMP – papillary urothelial neoplasm of low malignant potential; PUCLG – papillary urothelial carcinoma, low grade; PUCHG – papillary urothelial carcinoma, high grade

диагностике уротелиальных опухолей [5, 6]. Последующие успехи в диагностике во многом основывались на этих работах. Постепенно сформировался клинический подход в градировании уротелиальных опухолей в соответствии с их биологическим поведением: опухоли высокой и низкой степени злокачественности [7]. В конце 1990-х годов Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международное общество уропатологов предложили новую систему классификации карцином мочевого пузыря (МП), разделяя их по 3 степеням злокачественности [8]. В настоящее время в оценке уротелиальных опухолей равноправно применяются 2 варианта гистологической классификации ВОЗ (рис. 1).

При этом в последнем, 4-м пересмотре (2016 г.), помимо уротелиальных карцином высокой (high-grade urothelial carcinoma, HGUC) и низкой степени злокачественности (low-grade urothelial carcinoma, LGUC), к ранее отдельно выделенной группе уротелиальных поражений низкого злокачественного потенциала добавлены 2 новых нозологических единицы: дисплазия уротелия и уротелиальная пролиферация с неопределенным потенциалом злокачественности (гиперплазия), которые не должны рассматриваться как рак.

Рак мочевого пузыря занимает 11-е место по распространенности в мире (у мужчин – 7-е место). Стандартизованная по возрасту частота заболеваемости и смертности среди мужского населения превалирует почти 4-кратно [9].

Ранняя диагностика рака мочевого пузыря является одной из наиболее трудных задач в онкологии. Известные способы диагностики или малочувствительны, или инвазивны, что ограничивает их применение. Цитологическое исследование клеточного осадка мочи – неинвазивный метод, позволяющий обнаружить опухолевые клетки за 4–6 мес до выявления опухоли (или ее рецидива) методами визуальной диагностики. Но при достаточно высокой специфич-

ности (98 %) чувствительность цитологического метода остается относительно низкой, составляя 20–75 % [10–12].

В России до последнего времени для клинического анализа использовали лишь небольшую часть собранной мочи (1/10–1/20), за счет чего происходила значительная потеря клеточных элементов для цитоморфологического исследования. Существующее направление на микроскопию мочевого осадка не ставит перед врачом клинической лабораторной диагностики задачу выявить атипичные клетки – общий анализ мочи подразумевает лишь оценку наличия или отсутствия клеток уротелия из разных отделов уринарного тракта и их примерного количества. Капля осадка оценивается нативно, и на практике крайне редки случаи, когда какие-либо изменения в клетках уротелия побуждают врача-диагноста к окраске препарата и более тщательной его оценке. Таким образом, в России на сегодняшний день не сформированы стандарты приготовления препарата осадка мочи и его последующей цитологической интерпретации. Вообще в рутинной практике подобный материал подвергается цитологическому исследованию крайне редко. В результате скудный опыт, неоднозначная трактовка изменений в клетках как атипичных не дают конкретной информации клиницисту, что, как следствие, ведет к снижению интереса урологов и онкологов к цитологическому исследованию [13–15].

В осадке мочи обнаруживаются клетки всех отделов уринарного тракта, и в теории цитологическое исследование могло бы успешно выявлять уротелиальную патологию. Однако на практике, начиная со 2-й половины XX в., попытки определения всех гистологических вариантов уротелиальных карцином на цитологическом материале оказались безуспешны. С целью выработки оптимальных диагностических критериев на Международном конгрессе цитологов в Париже в 2013 г. было проведено 2 экспертных голосования, по результатам которых была предложена Парижская система интерпретации уринарной цитопатологии, впервые опубликованная в апреле 2016 г. [16]. В представленной работе большое внимание уделяется преаналитическому этапу: понятию информативности материала, его приготовлению и окраске, также представлены четкие критерии оценки морфологических изменений в уротелиальных клетках.

Одним из важнейших условий адекватной оценки патологического процесса цитоморфологом является предоставление подробных клинических данных в направлении: анамнез заболевания, предшествующие манипуляции и инструментальные исследования, катетеризация МП, наличие камней в МП, данные цистоскопии, сведения о проведенном лечении (хирургическом, лучевом, химиотерапии, трансуретральной резекции, гормональной и БЦЖ-терапии).

При заполнении формализованного направления на цитологическое исследование (форма № 203/у) клиницисту следует обратить внимание на следующие пункты:

- отметить не только дату, но и время взятия биоматериала;
- указать способ получения биоматериала (свободно выпущенная моча, катетеризованная моча, смыв с МП, моча из уростомы и других резервуаров);
- предоставить данные инструментального обследования (цистоскопии);
- уточнить информацию о предшествующих манипуляциях, проведенном лечении (БЦЖ-иммунотерапия, химиотерапия, лучевая терапия, трансуретральная резекция), приеме препаратов, наличии камней в МП, катетеризации, уролитиазе.

### ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ, ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРИ УРИНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Существует 3 основных варианта исследуемого материала при уринарной патологии: свободно выпущенная моча, катетеризованная моча, смыв с МП. От степени инвазивности процедуры взятия материала напрямую зависит клеточность цитологических препаратов: на 1-м месте – смывы с МП, на 2-м – катетеризованная моча, на 3-м – образцы свободно выпущенной мочи.

Для пациента наиболее щадящий способ – сбор естественно выпущенной мочи, которая нередко контаминируется эпителиальными клетками генитального тракта и содержит меньшее количество клеток уротелия. Согласно рекомендациям Парижской системы, для получения адекватного клеточного материала необходимо получить не менее 30 мл свободно выпущенной мочи.

Образцы свежей мочи, собранные при катетеризации, обычно более клеточны, клетки более сохранны, а контаминация плоским эпителием обычно отсутствует. Однако катетеризация является инвазивной процедурой, и, следовательно, существует риск инфицирования урогенитального тракта. Процедура катетеризации приводит к появлению в препаратах «инструментальных артефактов», осложняющих интерпретацию: псевдопапиллярных скоплений клеток уротелия, реактивных и дегенеративных изменений в клетках.

В диагностике и мониторинге уротелиальных опухолей для цитолога наиболее предпочтительным является материал промывных вод (смывы с МП). В препаратах часто обнаруживают объемные скопления уротелиальных клеток, многоядерные зонтичные клетки, в меньшем количестве – плоский эпителий, небольшое количество эритроцитов и др. Материал, полученный при смыве с МП, как правило, является

высококлеточным и достаточно информативным для верификации опухолевого процесса, определения степени злокачественности опухоли и дифференциальной диагностики между первичным и вторичным поражением. В большинстве случаев цитолог имеет возможность приготовления серии стандартных цитопрепаратов и клеточных блоков, в дальнейшем используемых в ряде дополнительных исследований: иммуноцитохимических, флуоресцентной гибридизации *in situ*, анализе микросателлитной нестабильности.

### ПРАВИЛА СБОРА СВОБОДНО ВЫПУЩЕННОЙ МОЧИ

Моча для цитологического исследования должна быть собрана через 3–4 ч после первого утреннего мочеиспускания в объеме не менее 100–300 мл. Наилучшим материалом служит порция свободно выпущенной мочи, после того как пациент выпьет 250–500 мл воды.

Оптимальное число исследований мочи для определения опухоли – 3 (в течение 3 дней либо 3 исследования в течение дня). По данным собственных исследований, проведенных на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2014–2015 гг., 3-кратное исследование осадка мочи повышает вероятность обнаружения опухолевого поражения на 22,1 %, 2-кратное – на 8,4 %.

Препараты из свежесобранной мочи должны быть приготовлены сразу при поступлении образца в лабораторию (в течение 4 ч, при хранении в холодильнике – в течение 12 ч). Чем дольше клетки остаются в моче, тем выше риск их разрушения, и никакое количество консерванта не способно это предотвратить. Следует также учитывать, что охлаждение мочи способствует усиленной преципитации кристаллов солей [17].

### МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ СПИРТОВОГО СМЫВА С ПОВЕРХНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Для инструментальных процедур на МП следует использовать стерильный апиrogenный сбалансированный солевой раствор. При этом физиологический раствор (0,9 % NaCl) применять нежелательно, так как он вызывает лизис клеток [18, 19]. Для цитологической диагностики опухолей МП в 1963 г. В.Т. Кузьмин разработал метод спиртового смыва с МП, который активно применяется в отечественных клиниках [20]:

- 1) предварительно МП тщательно отмывают через катетер физиологическим раствором до чистой промывной жидкости;
- 2) затем в пузырь вводят 50 мл 15 % этилового спирта, приготовленного на 1 % растворе новокаина;
- 3) после удаления катетера больному предлагают походить 10–15 мин;

- 4) затем спиртовой раствор собирают в емкость у мужчин при свободном мочеиспускании, у женщин – при повторной катетеризации;
- 5) весь материал собирают в чистую сухую емкость и как можно быстрее доставляют в лабораторию. Транспортировка должна занимать не более 4 ч.

Разработка методов приготовления препаратов призвана оптимизировать и стандартизировать сбор, обработку и наиболее точную интерпретацию полученного материала.

### МЕТОДЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Практика показывает, что приготовить препараты удовлетворительного качества позволяет любой метод: мембранная фильтрация (Millipore), цитоцентрифугирование (Shandon Cytospin, Thermo Scientific) и жидкостные технологии (BD SurePath, Hologic ThinPrep) [21].

**Мембранная фильтрация (Millipore).** Свежий образец мочи без добавления консерванта концентрируют с помощью обычного центрифугирования. Надосадочную жидкость удаляют, а клеточный осадок ресуспензируют в нескольких миллилитрах сбалансированного электролитного раствора. Ресуспензированные клетки фильтруют через мембрану (фильтр Millipore диаметром 47 мм с размером пор 5 пкм под отрицательным давлением 100 мм рт. ст.), которую предварительно смачивают сбалансированным электролитным раствором, и фиксируют добавлением 95 % этанола. Не допуская высыхания материала на воздухе, фильтр переносят в чашку Петри, заполненную спиртом. После этого фильтрованный цитологический материал окрашивают по модифицированной методике Папаниколау и накрывают покровным стеклом. Мембранная фильтрация ресурсозатратна и в настоящее время применяется редко.

**Цитоцентрифугирование (Shandon Cytospin, Thermo Scientific).** Свежий образец мочи без добавления консерванта концентрируют с помощью обычного центрифугирования. Надосадочную жидкость удаляют, а клеточный осадок ресуспензируют в нескольких миллилитрах сбалансированного электролитного раствора. Часть образца помещают в камеру (объемом не более 0,25 мл), используя одноразовую градуированную пипетку объемом 1 мл. Далее по стенке камеры осторожно добавляют 2 % карбовакс в объеме 0,25 мл. Затем камеру закрывают и помещают в центрифугу в соответствии с инструкцией. Образцы мочи центрифугируют на скорости 1000 об/мин в течение 8 мин. Сразу после цитоцентрифугирования влажный препарат фиксируют 95 % этанолом. Препараты можно окрашивать по Папаниколау с использованием стандартного метода негинекологического окрашивания.

**Жидкостная технология SurePath (BD).** Приготовление препаратов проводят согласно инструкции (протоколу). Свежий образец мочи без добавления

консерванта центрифугируют традиционным способом, надосадочную жидкость сливают. Далее возможны 2 варианта:

- 1) осадок смешивают с 10–15 мл CytoRich Red Preservative. Смесь выдерживают 30 мин, затем центрифугируют. Сливают надосадочную жидкость, смешивают с 10 мл сбалансированного солевого раствора (BSS), центрифугируют, затем опять удаляют надосадочную жидкость и перемешивают на Vortex;
- 2) к осадку добавляют 10–15 мл SurePath Gyn Preservative Fluid или CytoRich Clear Preservative, перемешивают на Vortex. Смесь выдерживают 30 мин, затем центрифугируют, удаляют надосадочную жидкость и перемешивают на Vortex.

Приготовленную суспензию помещают в аппарат SurePath PrepStain, в котором происходит перемешивание и осаждение материала с дальнейшей окраской по Папаниколау. Готовый препарат имеет «окошко» диаметром 13 мм, покрывается покровным стеклом.

**Жидкостная технология ThinPrep (Hologic).** Приготовление препаратов проводят согласно инструкции (протоколу).

Свежий образец мочи, без добавления консерванта, центрифугируют традиционным способом, надосадочную жидкость сливают. К осадку добавляют PreservCyt и помещают виалу с образцом в ThinPrep 2000 Processor. Легкое встряхивание виалы позволяет избавиться от крови, слизи, недиагностического дебриса и добиться гомогенности образца. Затем клетки попадают на специальный фильтр (ThinPrep Filter). ThinPrep 2000 Processor непрерывно контролирует скорость клеточного потока через фильтр для получения тонкослойного препарата. Далее фильтр с клетками перемещается на стекло, которое затем автоматически фиксируется и окрашивается по Папаниколау. Готовый препарат имеет «окошко» диаметром 20 мм.

**Метод максимальной концентрации клеток из полного объема мочи/смыва.** Препараты, приготовленные традиционным способом (из части образца), недостаточно информативны для цитоморфологического анализа ввиду малой концентрации клеток на стекле. Мы рекомендуем метод максимальной концентрации клеток, позволяющий получить материал адекватного качества, в том числе при его незначительной клеточности. Так, на ранних стадиях опухолевого процесса в образцах мочи или смывов с МП возможно выявить даже немногочисленные клетки новообразования.

Весь образец мочи или смыва с МП без добавления консерванта распределяют по центрифужным пробиркам и центрифугируют в течение 10 мин на скорости 2000 об/мин, надосадочную жидкость сливают. Осадки объединяют в одну из центрифужных пробирок и перемешивают на Vortex. Весь полученный осадок (объемом от 50 до 200 мкл) распределяют по камерам



Рис. 2. Метод максимальной концентрации клеток

Fig. 2. Method of maximum cell concentration

цитоцентрифуги Cytospin (Thermo Scientific) и центрифугируют в режиме 1000 об/мин в течение 5 мин (рис. 2). Таким образом, двойное центрифугирование позволяет получить серию хорошо просматриваемых тонкослойных препаратов с достаточной клеточностью. Весь диагностический материал локализован в виде «окошка» диаметром 5 мм, что позволяет оценить морфологию клеток за 5–10 мин. Для сравнения: мазок, приготовленный в соответствии со стандартами [15], содержит в 10–20 раз меньше клеток, распределенных на 6–10 стеклах, просмотр каждого из которых занимает 15–20 мин. Объективно оценить такой мазок сложно даже опытному специалисту; именно этим объясняется невысокая чувствительность традиционного цитологического исследования и его непопулярность в рутинной практике.

Метод максимальной концентрации клеток был впервые апробирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где за 2014–2015 гг. было проведено 700 цитоморфологических исследований мочи и смывов с МП 254 пациентам (80 женщин, 174 мужчины), и показал высокую диагностическую

чувствительность в выявлении HGUC – 91 %, при LGUC – 73 % (табл. 1). Для сравнения: при ретроспективном анализе данных за 2011 г. (350 исследований мочи от 127 пациентов – 40 женщин и 87 мужчин) чувствительность традиционного цитологического метода составила 47 % при HGUC и 22 % – при LGUC. Сопоставление результатов применения этих методов позволяет говорить о бесспорных преимуществах, достигаемых при максимальной концентрации клеток. На сегодняшний день рекомендуемый метод активно применяется в лаборатории онкоцитологии Центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации при работе с биологическими жидкостями с низкой концентрацией клеток (моча и смывы с МП, ликвор, содержимое кист, синовиальная жидкость и др.).

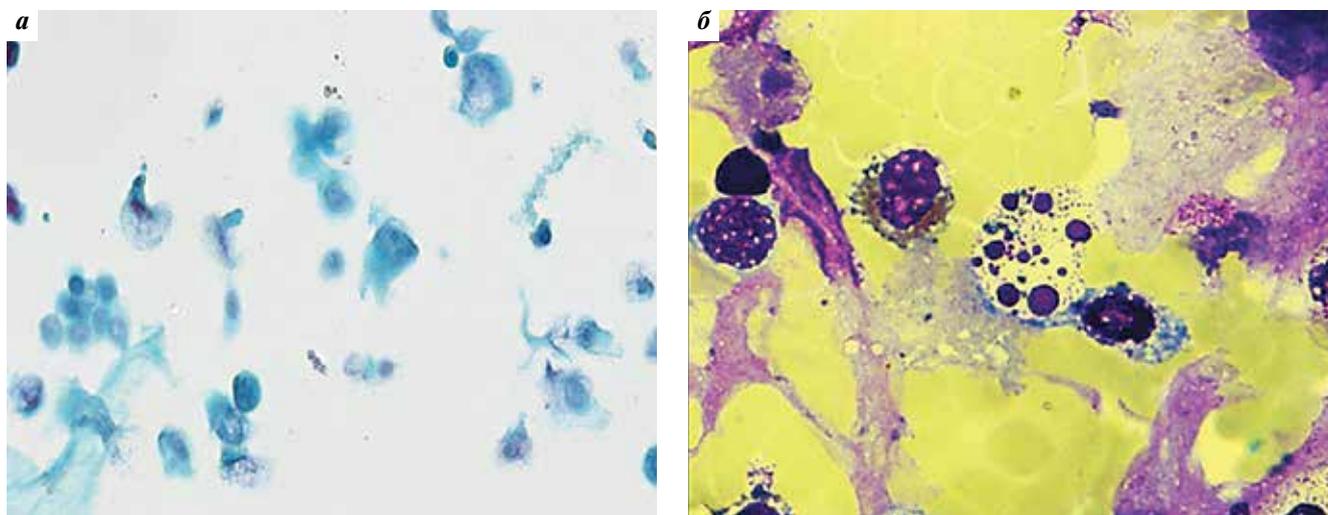
### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КАТЕГОРИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПАРИЖСКОЙ СИСТЕМЫ

Для выполнения Парижских рекомендаций Международного консилиума по уропатологии (The International Consultation on Urological Diseases, ICUD), опубликованных в 2016 г., были разработаны специфические подходы, терминология и номенклатура цитологических заключений для введения в структуру морфологического диагноза. Совместные исследования морфологов и клинических специалистов определили весомую роль цитологического исследования мочи в выявлении HGUC, как возникающих *de novo*, так и находящихся под наблюдением. Одним из главных достоинств цитологического метода является неинвазивность процедуры получения материала, при этом чувствительность цитологической диагностики в отношении HGUC варьирует от 80 до 90 %, специфичность – от 90 до 99 % [16].

Таблица 1. Чувствительность и специфичность цитологической диагностики уротелиальных карцином при разных методах приготовления цитопрепаратов

Table 1. Sensitivity and specificity of cytological diagnostics of urothelial carcinoma with various methods of preparing cytological smears

Метод и исследуемый материал Method and biomaterial tested	Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC) High-grade urothelial carcinoma (HGUC)		Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC) Low-grade urothelial carcinoma (LGUC)	
	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
Моча, традиционный метод (n = 350) Urine, traditional method (n = 350)	47	96	22	100
Моча, метод максимальной концентрации клеток (n = 700) Urine, method of maximum cell concentration (n = 700)	91	97	73	94



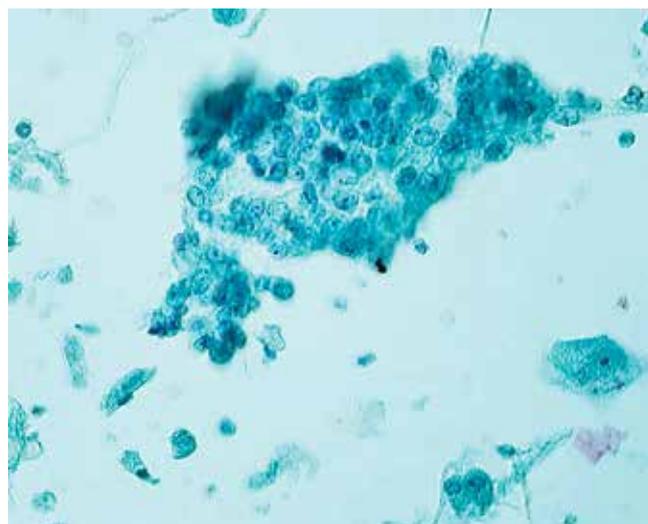
**Рис. 3.** Неадекватный материал: а – лизированные клетки в моче ( $\times 100$ , окрашивание по Папаниколау); б – полуразрушенные, лизированные клетки в моче ( $\times 1000$ , окрашивание по Лейшману)

**Fig. 3.** Improper quality of biomaterial: а – lysed cells in urine ( $\times 100$ , Papanicolaou staining); б – damaged and lysed cells in urine ( $\times 1000$ , Leishman staining)

В настоящее время специалисты в области урологии признают нецелесообразность определения всех гистологических типов уротелиальных опухолей. Поэтому для выработки нового подхода в интерпретации цитологических образцов мочи была разработана классификация, аналогичная системе Bethesda, принятой для оценки цервикальной патологии или патологии щитовидной железы [22].

**Категория «недиагностический/неадекватный материал».** Важно помнить, что при наличии атипичных клеток материал всегда считается адекватным для диагностики. При отсутствии атипичии адекватность препарата свежевыпущенной мочи оценивается путем количественного/полуколичественного подсчета клеток и/или объема порции мочи. Образцы объемом более 30 мл, как правило, достаточно клеточные. Для материала, полученного с помощью инструментальных методов исследования (смыв с МП), препараты, приготовленные на аппарате ThinPrep, считаются адекватными, если содержат по крайней мере 2600 клеток (или 2 хорошо различимые клетки уротелия в каждом из 10 полей зрения высокого разрешения). Независимо от способа получения материал считается неадекватным, если клетки уротелия не просматриваются за элементами воспаления или посторонними примесями (гель, тальк и др.) (рис. 3).

**Категория «цитограмма, отрицательная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (negative for high-grade urothelial carcinoma, NHGUC)».** Данная категория означает, что препарат состоит из доброкачественных уротелиальных клеток и полностью отсутствуют подозрения, что эти клетки принадлежат HGUC. Эта категория не исключает наличия LGUC (рис. 4, 5).



**Рис. 4.** Свободно выпущенная моча: доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты (категория NHGUC) ( $\times 100$ , окрашивание по Папаниколау)

**Fig. 4.** Excreted urine: benign urothelial tissue fragments, negative for high-grade urothelial carcinoma (NHGUC category) ( $\times 100$ , Papanicolaou staining)

Морфологические критерии цитограмм, отрицательных по HGUC, включают:

- клетки и тканевые фрагменты, определяемые при доброкачественных процессах в уринарном тракте (рис. 6): доброкачественные опухоли и опухолеподобные поражения; реактивные изменения, связанные с инфекциями, уролитазом, инструментальными вмешательствами, проводимым лечением;
- полиомавирусные цитопатические эффекты. Некоторые исследователи отмечают, что обнаружение десоу-клеток не исключает наличия клеток уротелиальной карциномы [23, 24] –



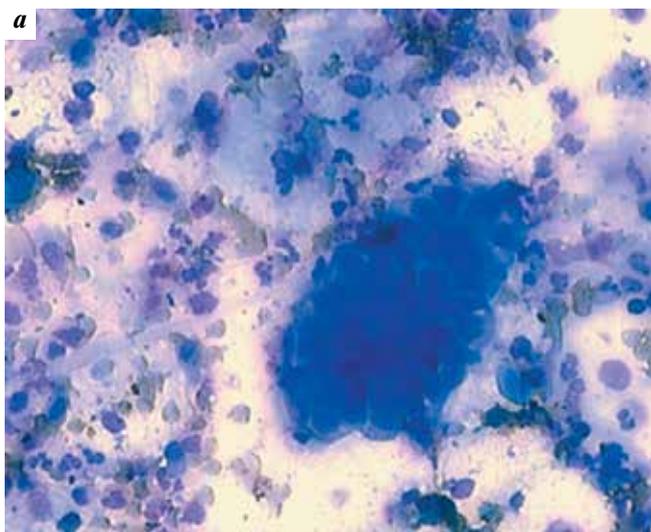
**Рис. 5.** Смыть с мочевого пузыря: клетки уротелия и единичное небольшое скопление клеток карциномы низкой степени злокачественности (указано красным кругом) ( $\times 200$ , окрашивание по Лейшману)

**Fig. 5.** Bladder lavage: urothelial cells and a single small cluster of low-grade carcinoma cells (indicated by a red circle) ( $\times 200$ , Leishman staining)

описаны единичные случаи одновременного их присутствия в препарате (рис. 7);

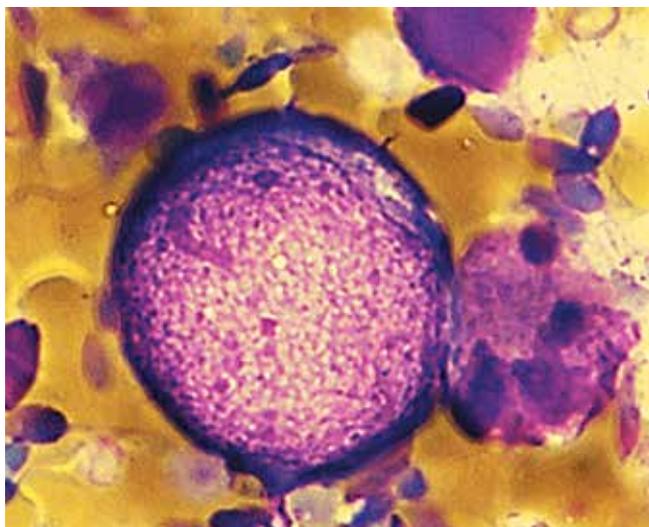
- другие эпителиальные клетки (плоский и железистый эпителий с урогенитальной зоны).

**Категория «атипичные уротелиальные клетки (atypical urothelial cells, AUC)».** Наиболее противоречивая категория для клиницистов и морфологов. В литературе нет четкого определения атипичности, это трудноопределяемая категория с высокой частотой разногласий в диапазоне 2–30 % [25].



**Рис. 6.** Свободно выпущенная моча: а — доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты на фоне элементов воспаления (категория NHGUC) ( $\times 100$ , окрашивание по Лейшману); б — доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты (категория NHGUC) ( $\times 100$ , окрашивание по Папаниколау)

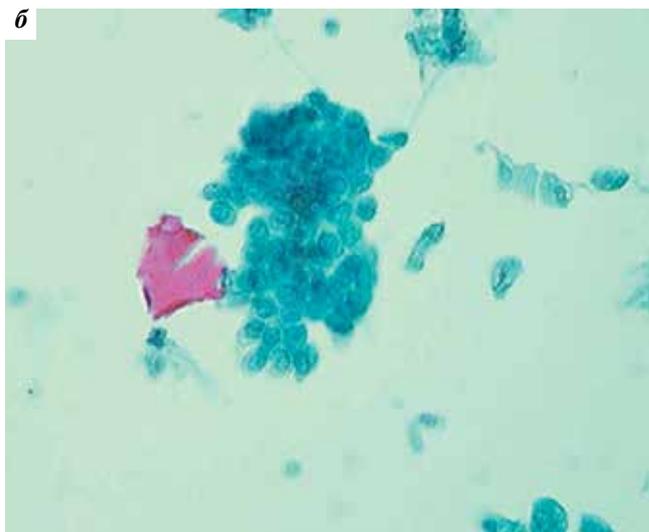
**Fig. 6.** Excreted urine: а — benign urothelial tissue fragments (negative for high-grade urothelial carcinoma (NHGUC)) against the background of inflammation elements ( $\times 100$ , Leishman staining); б — benign urothelial tissue fragments (negative for high-grade urothelial carcinoma (NHGUC category)) ( $\times 100$ , Papanicolaou staining)

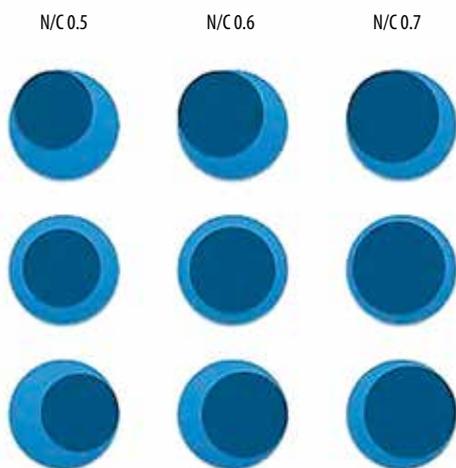


**Рис. 7.** Свободно выпущенная моча: decoy-клетки являются признаком манифестации полиомавируса (категория NHGUC) ( $\times 1000$ , окрашивание по Лейшману)

**Fig. 7.** Excreted urine: decoy cells — markers of polyomavirus infection (negative for high-grade urothelial carcinoma (NHGUC category)) ( $\times 1000$ , Leishman staining)

Целью выделения этой группы является идентификация пациентов с высоким риском развития HGUC. В эту категорию не входят реактивные и дегенеративные изменения в клетках уротелия, в том числе при уролитиазе. Важно понимать, что использование этой категории цитологом означает трудности в интерпретации препарата, что требует более тщательного клинического наблюдения. Кроме того, у пациентов с HGUC в анамнезе и отсутствии клинических признаков опухоли возможно





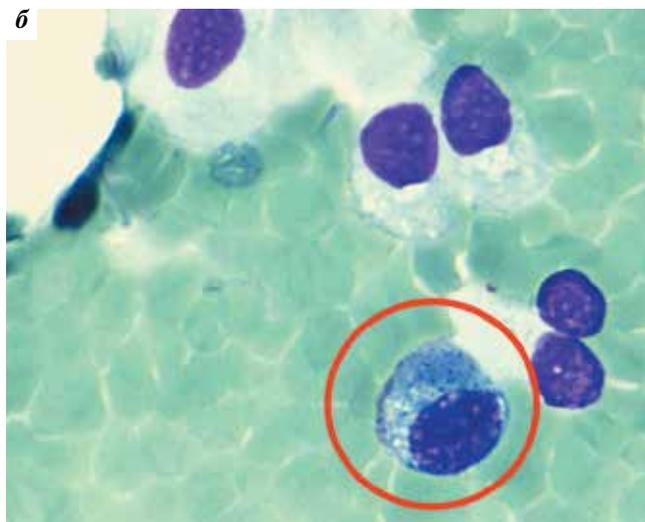
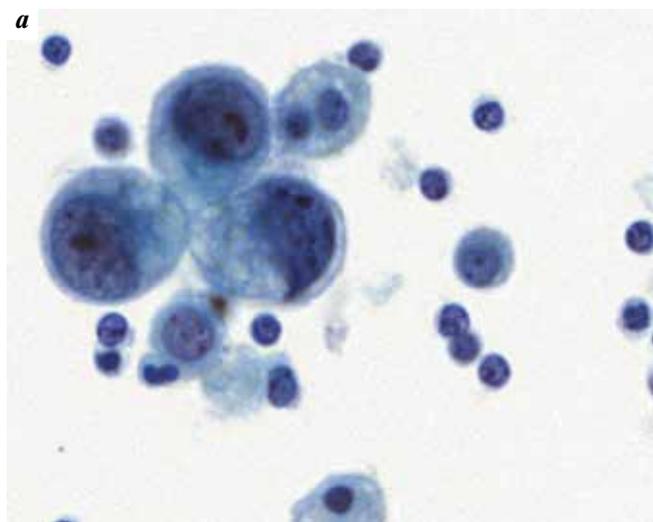
**Рис. 8.** Оценка ядерно-цитоплазматического соотношения в категории «атипичные уротелиальные клетки»

**Fig. 8.** Assessment of the nuclear-cytoplasmic ratio in the category "atypical urothelial cells"

наличие недиагностированной опухоли в верхних отделах уринарного тракта. Для таких больных обнаружение в цитопрепаратах клеток HGUC означает высокую вероятность клинического выявления опухоли.

AUC определяются как не поверхностные сохраненные уротелиальные клетки с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением ( $>0,5$ ) — это требуемый диагностический признак (рис. 8). В дополнение необходим один из следующих признаков:

- гиперхромия ядра;
- неравномерный, грубый хроматин;
- неравномерный контур ядра.



**Рис. 9.** Свободно выпущенная моча: а — определяются атипичные уротелиальные клетки (категория АУС) ( $\times 1000$ , окрашивание по Лейшману); б — среди обилия эритроцитов, клеток реактивного уротелия определяется единичная атипичная уротелиальная клетка (категория АУС) (указана красным кругом) ( $\times 1000$ , окрашивание по Папаниколау)

**Fig. 9.** Excreted urine: а — atypical urothelial cells (AUC category) ( $\times 1000$ , Leishman staining); б — a single atypical urothelial cell (AUC category) (indicated by a red circle) among abundant red blood cells and reactive urothelial cells ( $\times 1000$ , Papanicolaou staining)

Если ядерно-цитоплазматическое соотношение  $>0,7$  и присутствуют 2 дополнительных диагностических признака, атипичию в уротелиальных клетках следует трактовать как «подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности» (suspicious for high-grade urothelial carcinoma, SHGUC).

Цитологический диагноз АУС (рис. 9) зачастую игнорируется урологами. При этом риск выявления HGUC при гистологическом исследовании биопсийного материала после цитологического заключения АУС составляет от 8,3 до 37,5 % и может зависеть от временного интервала между 2 исследованиями. У пациентов с цитологическим диагнозом АУС при дальнейшем обследовании и уточнении данных анамнеза выявляются самые разнообразные доброкачественные и злокачественные процессы (LGUC, HGUC). Поскольку главной задачей цитологической диагностики является выявление HGUC, заключение о наличии атипичии неприемлемо в отношении реактивно измененных зонтичных клеток, изменений, связанных с полиомавирусом или другими вирусами, уролитиазом и при гранулематозном воспалении [26].

Реактивные изменения в клетках уротелия могут наблюдаться:

- при травме слизистой оболочки;
- пальпации МП;
- интенсивных физических нагрузках;
- наличии камней;
- инструментальных исследованиях (промывании МП, трансуретральной резекции, катетеризации, цистоскопии);
- наличии доброкачественных опухолей и предопухолевых поражений (инвертированная

**Таблица 2.** Категории цитологических заключений, риск злокачественности опухоли, рекомендуемая тактика ведения пациентов  
**Table 2.** Categories of cytological findings, risk of malignancy, and recommended strategy for patient management

Категория Category	Риск злокачественности, % Risk of malignancy, %	Рекомендуемая тактика ведения пациентов Recommended strategy for patient management
Недиагностический/неадекватный материал Improper quality of biomaterial	0–10	Повторная цитология, цистоскопия через 3 мес при нарастании клинической симптоматики Repeated cytology, cystoscopy after 3 months in case of symptom aggravation
Цитограмма, отрицательная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности Negative for high grade urothelial carcinoma	0–10	Клиническое наблюдение по необходимости Clinical follow up when necessary
Атипичная уротелиальная клетка Atypical urothelial cell	8–35	Клиническое наблюдение по необходимости, выполнение дополнительных тестов Clinical follow up when necessary, additional testing
Подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности Suspicious for high-grade urothelial carcinoma	50–90	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия Closer clinical follow up, cystoscopy, biopsy
Уротелиальная неоплазия низкой степени злокачественности Low-grade urothelial neoplasia	≈10	Биопсия для точной оценки степени злокачественности и стадирования опухоли Biopsy for accurate tumor grading and staging
Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности High-grade urothelial carcinoma	>90	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли Closer clinical follow up, cystoscopy, biopsy, tumor staging
Другие опухоли, первичные и вторичные Other tumors (primary and secondary)	>90	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли Closer clinical follow up, cystoscopy, biopsy, tumor staging

папиллома, гиперплазия слизистой оболочки МП, нефрогенная аденома и т. д.);

- цистите и других воспалительных и инфекционных процессах;
- заболеваниях предстательной железы, почек, сахарном диабете;
- БЦЖ-иммунотерапии, химиотерапии (в том числе внутривезикулярной), лучевом лечении.

Таким образом, часть заключений об атипичных клетках перейдет в категорию доброкачественных неопухольевых изменений (NHGUC), однако у небольшой части пациентов с AUC при дальнейшем обследовании будет обнаружена HGUC, что требует пересмотра клинической тактики ведения таких больных (табл. 2).

В Парижской классификации обе категории – и AUC, и SHGUC – подразумевают вероятность наличия у пациента HGUC, поэтому заключение AUC не должно восприниматься урологами как «отрицательная цитология». При этом перед цитологом стоит задача свести к минимуму количество заключений в категории AUC, что осуществимо лишь при наличии полноценной клинической информации.

**Категория «подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (SHGUC)».** Данная категория означает, что цитолог видит единичные клетки с характерными для HGUC признаками, но их количество либо дегенеративные и дистрофические изменения не позволяют утвердительно высказаться о HGUC (рис. 10).

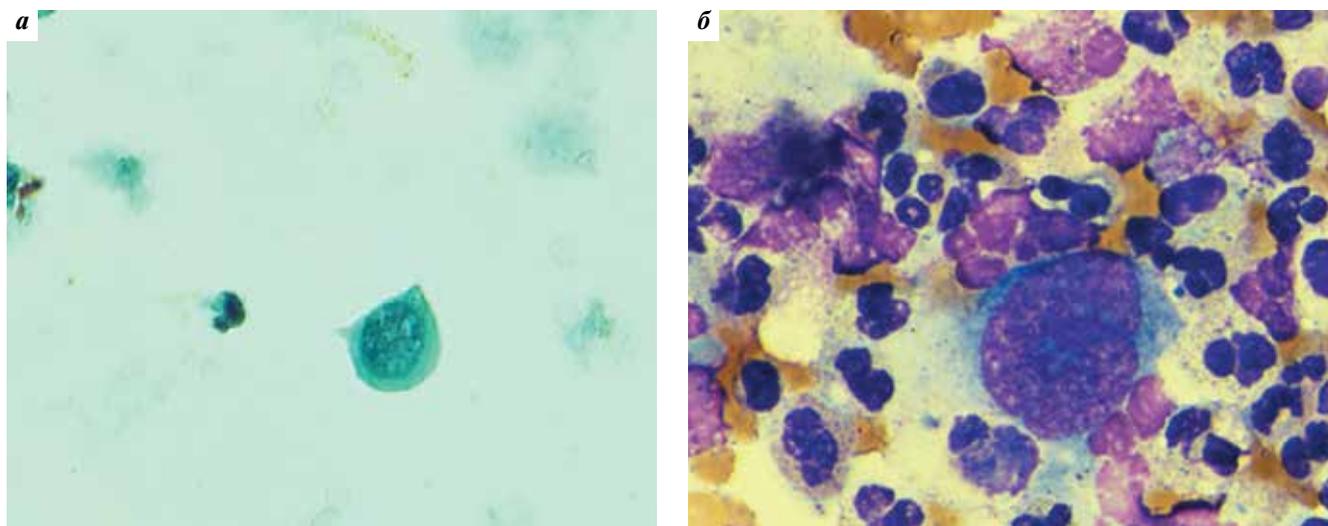
Категория SHGUC описывает сохраненные клетки уротелия (кроме зонтичных), у которых имеются следующие обязательные диагностические признаки:

- увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение >0,7;
- гиперхромия ядер.

Дополнительные диагностические критерии (как минимум 1):

- неравномерно распределенный, грубый хроматин;
- неровный контур ядерной мембраны.

По результатам 4 крупнейших исследований в области цитопатологии уринарного тракта частота встречаемости диагноза SHGUC варьирует от 2 до 6 % (в среднем 3,2 %). Риск обнаружения HGUC при последующем гистологическом исследовании оценивается в 37,8–95,0 %, что зависит от временного



**Рис. 10.** Свободно выпущенная моча: а – единичная атипичная уротелиальная клетка – нельзя исключить уротелиальную карциному высокой степени злокачественности (категория SHGUC) ( $\times 200$ , окрашивание по Папаниколау); б – среди лейкоцитов, эритроцитов единичная атипичная уротелиальная клетка – нельзя исключить уротелиальную карциному высокой степени злокачественности (категория SHGUC) ( $\times 1000$ , окрашивание по Лейшману)

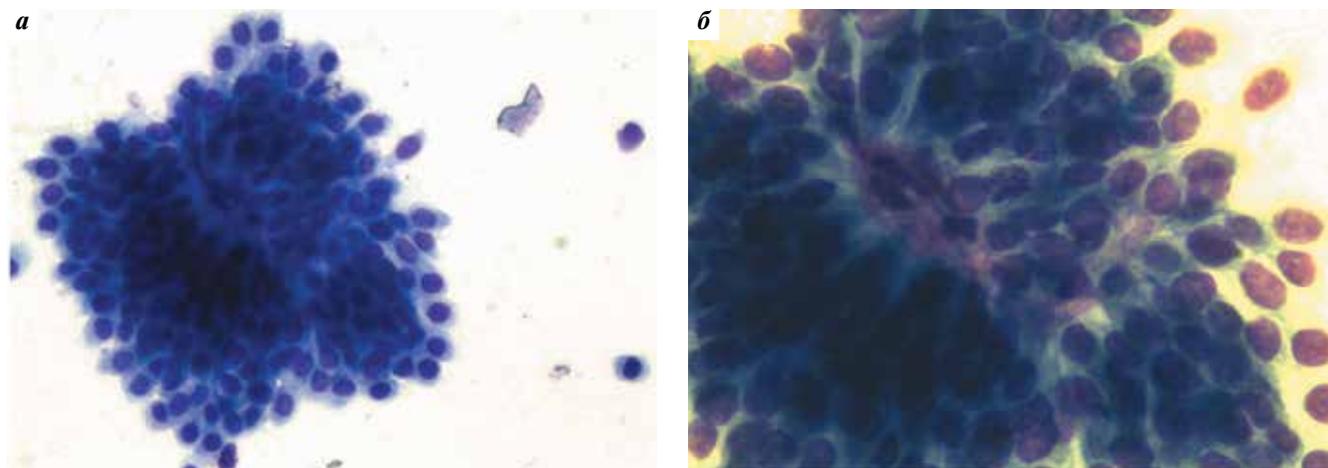
**Fig. 10.** Excreted urine: а – a single atypical urothelial cell, suspicious for high-grade urothelial carcinoma (SHGUC category) ( $\times 200$ , Papanicolaou staining); б – a single atypical urothelial cell among white blood cells and red blood cells, suspicious for high-grade urothelial carcinoma (SHGUC category) ( $\times 1000$ , Leishman staining)

интервала между 2 исследованиями (см. табл. 2). Цитологическое заключение SHGUC требует тщательного клинического наблюдения с цисто/уретероскопией и биопсией [27–30].

**Категория «уротелиальная неоплазия низкой степени злокачественности (low-grade urothelial neoplasia, LGUN)».** Согласно гистологической классификации ВОЗ опухолей органов мочеполовой системы 4-го пересмотра (2016 г.), к поражениям уротелия с низким потенциалом злокачественности относятся следующие гистологические формы: уротелиальная папиллома,

папиллярная уротелиальная неоплазия с низким потенциалом злокачественности (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP), папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade papillary urothelial carcinoma, LGPUC), дисплазия уротелия (плоская интрауротелиальная неоплазия низкой степени злокачественности – flat low-grade intraurothelial neoplasia, FLGIN), гиперплазия уротелия.

Единственным достоверным морфологическим критерием LGUN (независимо от способа получения



**Рис. 11.** Смыть с мочевого пузыря: а – уротелиальная неоплазия низкой степени злокачественности (LGUN). Отмечается наличие капилляра в центре сосочкоподобной структуры ( $\times 200$ , окрашивание по Лейшману); б – уротелиальная неоплазия низкой степени злокачественности (LGUN). Отмечается наличие капилляра в центре сосочкоподобной структуры ( $\times 400$ , окрашивание по Лейшману)

**Fig. 11.** Bladder lavage: а – low-grade urothelial neoplasia (LGUN). A capillary can be seen in the center of the papillary-like structure ( $\times 200$ , Leishman staining); б – low-grade urothelial neoplasia (LGUN). A capillary can be seen in the center of the papillary-like structure ( $\times 400$ , Leishman staining)

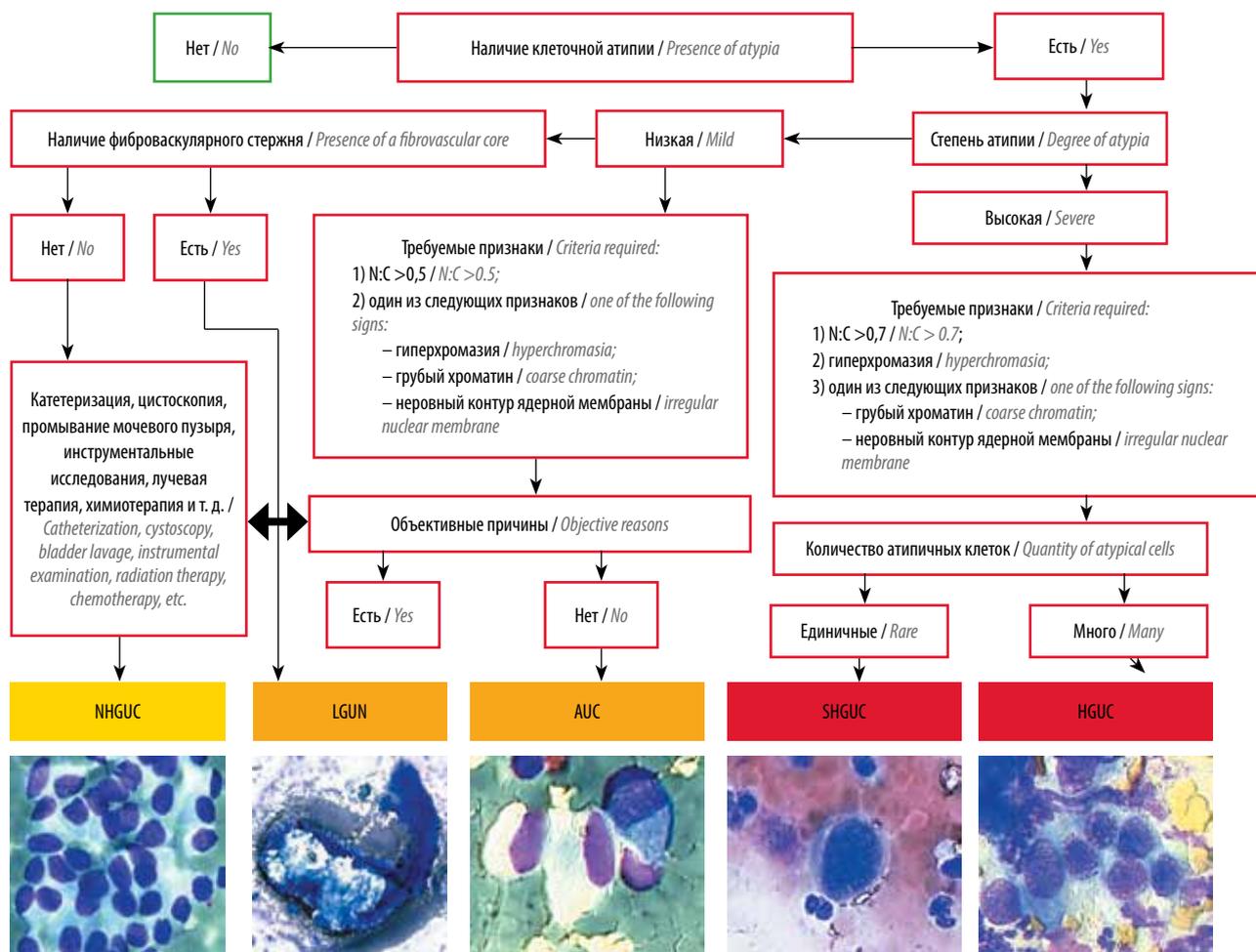


Рис. 12. Алгоритм цитоморфологической диагностики уринарной патологии [32]

Fig. 12. Algorithm of cytomorphological diagnostics of urinary disorders [32]

материала) являются обнаруживаемые в цитологических препаратах трехмерные сосочкоподобные скопления с напластыванием ядер, с обязательным наличием фиброваскулярного стержня/капилляра в центре (рис. 11) [31]. Фиброваскулярный стержень может быть обнаружен при любом папиллярном поражении с низким потенциалом злокачественности (LGUN), однако в цитопрепаратах мочи и смывов с МП эта находка определяется крайне редко [32].

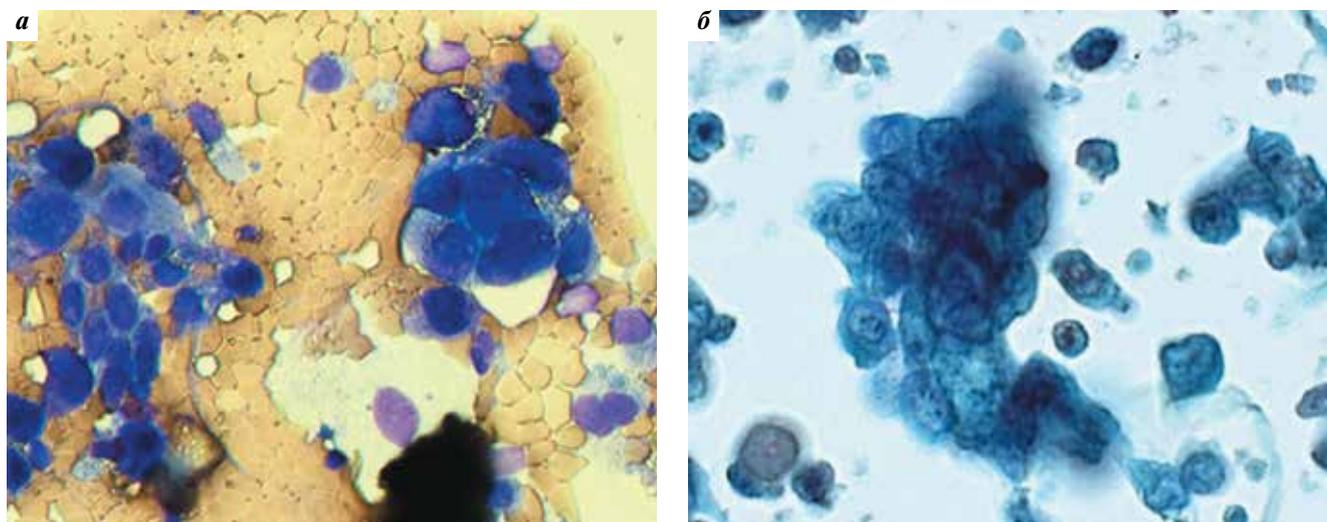
При отсутствии фиброваскулярного стержня и увеличении числа разрозненно расположенных мноморфных уротелиальных клеток (не зонтичных) заключение LGUN может быть дано в предположительной форме (особенно при возможности сопоставления с результатами биопсии и/или цистоскопии). Однако наиболее предпочтительным в этом случае будет использование категории NHGUC (рис. 12).

Несмотря на то что основной задачей создания и внедрения в практику Парижской системы является выявление HGUC, неоднократно предпринимались попытки определить цитологические критерии LGUC: увеличенные и эксцентрично расположенные ядра, увеличенное

ядерно-цитоплазматическое соотношение, гомогенная слабо-базофильная цитоплазма, неровный контур ядерной мембраны, более гранулярный хроматин, наличие объемных 3D-кластеров [33–36]. Тем не менее данные зарубежных авторов показывают, что подобные признаки в равной степени наблюдаются как при LGUC, так и при отсутствии уротелиальных поражений, независимо от способа получения материала [37]. Таким образом, чувствительность цитологической диагностики в отношении LGUC невысока и составляет 21–53 % [26].

Собственный опыт изучения мочи и смывов с МП (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) позволил нам выделить следующие критерии LGUC:

- повышенная клеточность цитопрепаратов (при отсутствии в анамнезе воздействий на МП, вызывающих сходную морфологическую картину);
- четко очерченные микропапиллярные скопления клеток уротелия;
- нарушение архитектоники в скоплениях уротелиальных клеток при минимальной клеточной



**Рис. 13.** Свободно выпущенная моча: а – уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC) ( $\times 400$ , окрашивание по Лейшману); б – уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC) ( $\times 400$ , окрашивание по Папаниколау)

**Fig. 13.** Excreted urine: а – high-grade urothelial carcinoma (HGUC) ( $\times 400$ , Leishman staining); б – high-grade urothelial carcinoma (HGUC) ( $\times 400$ , Papanicolaou staining)

атипии; «толкание», напластывание, нагромождение ядер (так называемые танцующие ядра).

Учитывая трудности, с которыми сталкивается цитолог в выявлении LGUC, и с целью стандартизации статистических данных, предпочтительнее использовать более емкое заключение LGUN [32]. Однако данную категорию следует применять в ограниченном числе случаев и в сочетании с категорией NHGUC (для уточнения отсутствия HGUC). Также целесообразно прибегать к дополнительным методам исследования и обработки материала (например, к cell block) [38].

**Категория «уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC)».** Цитологически HGUC – самая узнаваемая патология уринарного тракта. Данная категория означает, что в препарате представлены опухолевые клетки, полностью удовлетворяющие критериям, характерным для HGUC (рис. 13).

Цитологические признаки HGUC:

- высокая клеточность материала;
- атипичные клетки, лежащие разрозненно и в бесструктурных скоплениях;
- умеренный или выраженный полиморфизм клеток;
- крупные полиморфные ядра;
- высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение;
- неравномерный контур ядерной мембраны;
- выраженные ядрышки;
- могут быть представлены признаки плоскоклеточной и железистой дифференцировки.

Положительная предсказательная значимость и специфичность уринарной цитологии в отношении HGUC высоки. По данным разных авторов, специфичность оценивается в диапазоне от 78 до 100 %

(большинство исследователей докладывают о специфичности  $>90\%$ ) [28, 30, 39–42]. Сопоставление результатов цитологического исследования с данными последующего гистологического приводит к тому, что некоторые истинно положительные цитологические заключения переходят в разряд ложноположительных. Тем не менее хорошо известны случаи «скрытых» уротелиальных карцином, длительное время не проявляющих себя клинически, которые выявляются при более длительном и тщательном наблюдении, о которых «предупреждает» цитологическое заключение. Поэтому во избежание недооценки предсказательной значимости и специфичности уринарной цитологии заключение HGUC следует расценивать как сигнал к цистоскопии с биопсией любого поражения, подозрительного в отношении интраэпителиальной карциномы, и, при необходимости, – к исследованию верхних отделов мочевыводящего тракта. Подобное цитологическое заключение требует выполнения биопсии для определения феномена инвазии, степени дифференцировки и стадирования опухоли (см. табл. 2).

**Категория «другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные».** К первичным злокачественным новообразованиям, помимо уротелиальных карцином, относятся плоскоклеточный рак, аденокарцинома, мелкоклеточный рак.

**Плоскоклеточный рак** – 2-я по частоте злокачественная опухоль уринарного тракта (2–5 % случаев), составляющая 10–20 % всех мышечно-инвазивных злокачественных новообразований МП. Высоко- и умеренно дифференцированные плоскоклеточные карциномы имеют характерную цитоморфологическую картину и хорошо диагностируются в цитологических препаратах, а неороговевающий

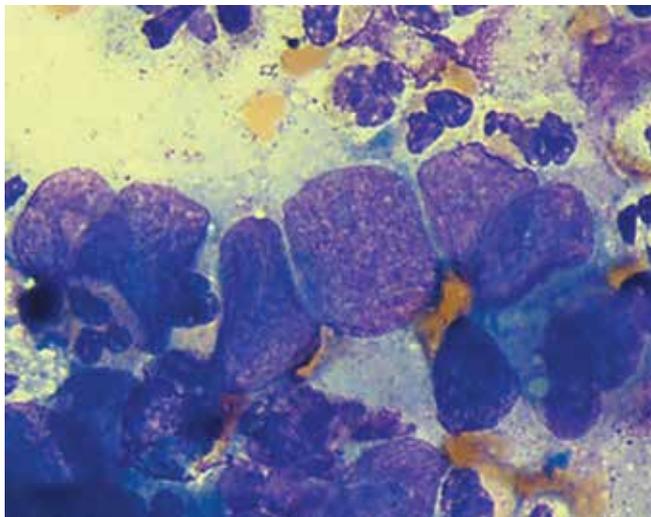


Рис. 14. Свободно выпущенная моча: мелкоклеточный рак мочевого пузыря ( $\times 1000$ , окрашивание по Лейшману)

Fig. 14. Excreted urine: small cell bladder cancer ( $\times 1000$ , Leishman staining)

плоскоклеточный рак требует дифференциации с HGUC и низкодифференцированной аденокарциномой [43, 44].

**Аденокарцинома МП** – 3-я по распространенности из первичных злокачественных новообразований уринарного тракта (0,5–2,5 %), является очень редким заболеванием и составляет <2 % всех случаев рака мочевого пузыря [43, 45–48]. Первичные аденокарциномы обнаруживаются реже, чем метастатические [49]. Первичная аденокарцинома МП представлена 2 основными формами: кишечного типа, более частая, и перстневидноклеточного типа, очень редкая. Смешанные уротелиальные карциномы с железистым компонентом более часты, чем первичная аденокарцинома.

В МП развиваются 2 типа **нейроэндокринных опухолей**: высокодифференцированные опухоли ( $G_1$ ,  $G_2$ ) и нейроэндокринные карциномы ( $G_3$ ), оба варианта могут вовлекать почки, предстательную железу и МП, морфологически и иммуногистохимически сходны с аналогичными опухолями легких и желудочно-кишечного тракта. Крупно- и мелкоклеточный рак мочевого пузыря (рис. 14) составляет <1 % всех злокачественных новообразований этой локализации, причем мелкоклеточный встречается чаще [50].

**Первичные неэпителиальные опухоли МП** составляют <5 % всех опухолей этой локализации, цитологически выявляются редко [51, 52].

К злокачественным новообразованиям неэпителиальной природы в МП относят **саркомы**: лейомиосаркому, ангиосаркому, рабдомиосаркому, неклассифицированную саркому. Саркомы МП отличаются очень агрессивным клиническим течением, с выраженной гематурией. Цитологически в отношении саркомы наблюдаются веретеновидные и/или плео-

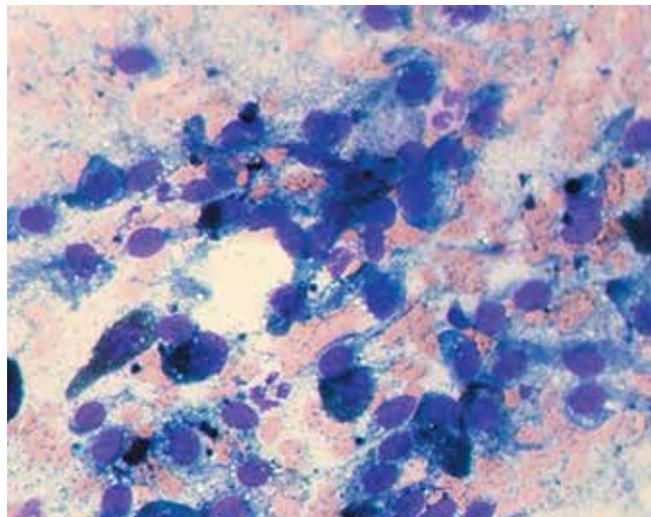


Рис. 15. Свободно выпущенная моча: метастаз меланомы в мочевой пузырь ( $\times 200$ , окрашивание по Лейшману)

Fig. 15. Excreted urine: metastasis of melanoma to the bladder ( $\times 200$ , Leishman staining)

морфные клетки, однако по образцам мочи зачастую можно поставить лишь предположительный морфологический диагноз, что требует проведения иммуноцитохимического или иммуногистохимического исследования на более полном материале [53].

Из гемобластозов в МП цитологически выявляются **лимфомы** и **плазмоцитомы (множественные миеломы)** [54, 55]. Их следует дифференцировать с лимфомоподобной и плазмоцитомидной уротелиальной карциномой; для этого прибегают к проточной цитометрии, биопсии с иммуногистохимическим типированием.

**Первичная меланوما** в МП встречается крайне редко, чаще это метастатическое поражение, клинически может сопровождаться меланурией, меланозом [56]. Цитологические характеристики типичные (рис. 15).

**Метагасты** в МП редки, их следует дифференцировать с первичными неуротелиальными (non-UC) опухолями МП [57]. Вторичные злокачественные опухоли составляют <10 % опухолей МП, большая часть из них – результат прямой инвазии из предстательной железы, шейки, тела матки или кишечника тракта (рис. 16).

Наиболее часто метастазируют меланомы, рак желудка, молочной железы, почки и легкого. Морфологически отличить первичную неуротелиальную (non-UC) или метастатическую опухоль от уротелиальной карциномы бывает крайне трудно (описываются немногочисленные подобные случаи), одной из причин этого может быть низкая дифференцировка опухоли – в таких случаях требуется биопсия. Первичные неэпителиальные опухоли МП клинически протекают агрессивно и обнаруживаются, как правило, на запущенной стадии, общая выживаемость таких больных низкая [58].

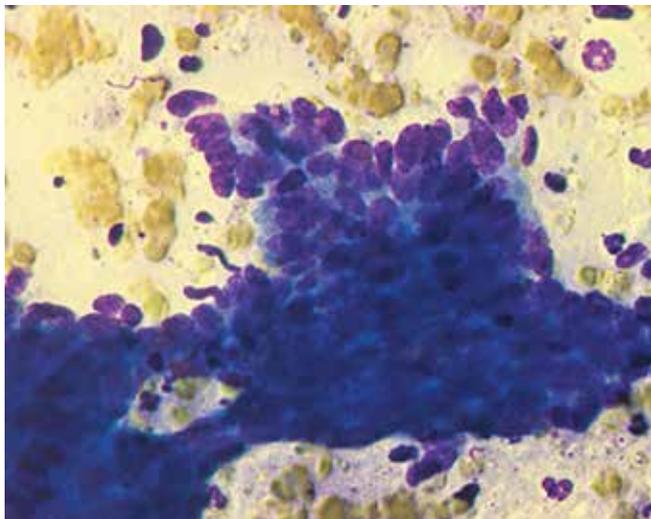


Рис. 16. Свободно выпущенная моча: инвазия колоректального рака в мочевой пузырь ( $\times 400$ , окрашивание по Лейшману)

Fig. 16. Excreted urine: invasion of colorectal cancer into the bladder ( $\times 400$ , Leishman staining)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить важность соблюдения всех правил преаналитического этапа цитологической диагностики и использования наиболее

оптимального метода, позволяющего получить максимально информативный материал. Также следует подчеркнуть необходимость консолидации специалистов в вопросах применения современных классификаций уропатологии, обсуждения спорных диагностических ситуаций и обмена актуальной клинической информацией о пациенте.

Первоочередная задача для цитолога — диагностика НГУС как потенциально жизнеугрожающей опухоли. Существующие ограничения традиционного подхода в приготовлении цитопрепаратов диктуют необходимость внедрения более эффективных методов. Метод максимальной концентрации клеток обладает наиболее оптимальным соотношением диагностической эффективности и доступности для большинства цитологических лабораторий, его применение в рутинной практике позволяет повысить востребованность цитологического исследования мочи как эффективного метода диагностики и мониторинга патологии МП и свести к минимуму диагностические ошибки. Цитологическое исследование мочи следует рассматривать как специализированное направление морфологических исследований, требующее специальных знаний цитолога, достаточного технологического и технического уровня процесса пробподготовки.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Haber M.H. Pisse prophecy: a brief history of urinalysis. *Clin Lab Med* 1988;8(3):415–30. PMID: 3048852.
- Hughes J.H., Raab S.S., Cohen M.B. The cytologic diagnosis of low-grade transitional cell carcinoma. *Am J Clin Pathol (Pathology Patterns Reviews)* 2000;114(suppl 1):S59–67. PMID: 11996171.
- Long S.R., Cohen M.B. Classics in cytology: V. William Sanders and early urinary tract cytology. *Diagn Cytopathol* 1992;8:135–6. PMID: 1568411.
- Fogazzi G.B., Garigali G. The clinical art and science of urine microscopy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:625–32. PMID: 14564200. DOI: 10.1097/01.mnh.0000098769.18213.39.
- Papanicolaou G.N., Marshall V.F. Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science* 1945;101:519–21. PMID: 17775845. DOI: 10.1126/science.101.2629.519.
- Koss L.G., Melamed M.R., Kelly R.E. Further cytologic and histologic studies of bladder lesions in workers exposed to para-aminodiphenyl: progress report. *J Natl Cancer Instit* 1969;43:233–43. PMID: 5796385.
- Murphy W.M., Sloway M.S., Jukkola A.F. et al. Urinary cytology and bladder cancer: the cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 1984;53:1555–65. PMID: 6697294.
- Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R. et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435–48. PMID: 9850170.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. PMID: 25220842. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- DeMay R. The art & science of cytopathology. 2nd edn. Vol. 1. American Society for Clinical Pathology Press, 2012. P. 437.
- Halling K.C., King W., Sokolova I.A. et al. A comparison of cytology and fluorescence *in situ* hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000;164:1768–75. PMID: 11025767.
- Roshdy M., Hammam O., Abdelsalam A. et al. The Utility of Fluorescence *in situ* Hybridization for Early Detection of Bladder Urothelial Carcinoma in Comparison with Urine Cytology. *Life Sci* 2014;11(11):806–11. PMID: 19949672. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.6.1139.
- Медицинские лабораторные технологии. Под ред. А.И. Карпищенко. Т. 1. СПб.: Интермедика, 2002. 408 с. [Medical laboratory technologies. Ed. by A.I. Karpischenko. Vol. 1. Saint Petersburg: Intermedika, 2002. 408 p. (In Russ.)].
- Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота. М.: Триада, 2012. С. 5–103. [Mironova I.I., Romanova L.A., Dolgov V.V. Clinical laboratory investigations: urine, feces, cerebrospinal fluid, sputum. Moscow: Triada, 2012. Pp. 5–103. (In Russ.)].
- Стандартизация аналитических технологий лабораторной медицины. Вып. 1. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Лабора, 2012. С. 109–129. [Standardization in laboratory medicine analytic technologies. Iss. 1. Ed. by V.V. Menshikov. M.: Labora, 2012. Pp. 109–129. (In Russ.)].
- Rosenthal D.L., Wojcik E.M., Kurtycz D.F. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. New York: Springer, 2016. Pp. 61–74.
- Crabtree W.N., Murphy W.M. The value of ethanol as a fixative in urinary cytology. *Acta Cytol* 1980;24:452–5. PMID: 7001825.

18. Awad S., Allison S.P., Lobo D.N. The history of 0.9 % saline. *Clin Nutr* 2008;27:179–88. PMID: 18313809. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.01.008.
19. Pomerat C.M., Overman R.R. Electrolytes and plasma expanders – I. Reaction of human cells in perfusion chambers with phase contrast, time-lapse cine records. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1956;45:2–17. PMID: 13402069.
20. Руководство по цитологической диагностике опухолей человека. Под ред. А.С. Петровой, М.П. Протова. М.: Медицина, 1976. С. 83. [Guidelines in cytological diagnostics of human tumors. Ed. by A.S. Petrova, M.P. Ptokhov. M.: Meditsina, 1976. P. 83. (In Russ.)].
21. Gill G.W. Cytopreparation: principles & practice. In: *Essentials in cytopathology*. Vol. 12. Ed. by D.L. Rosenthal. New York: Springer; 2013. Pp. 73–100.
22. Amin M.B., Smith S.C., Reuter V.E. et al. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease – European association of urology consultation on bladder cancer. *Modern Pathology* 2014;1:19. PMID: 25412849. DOI: 10.1038/modpathol.2014.158.
23. Galed-Placed I., Valbuena-Ruvira L. Decoy cells and malignant cells coexisting in the urine from a transplant recipient with BK virus nephropathy and bladder adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol* 2011;39:933–7. PMID: 22081531. DOI: 10.1002/dc.21579.
24. Geetha D., Tong B.C., Racusen L. et al. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation* 2002;73:1933–6. PMID: 12131691.
25. Renshaw A.A. Subclassifying atypical urinary cytology specimens. *Cancer* 2000;90:222–9. DOI: 10.1002/1097-0142(20000825)90:4<3C222::AID-CNCR4%3E3.0.CO;2-A.
26. Wojcik E.M. What should not be reported as atypia in urine cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2015;4:30–6. DOI: 10.1016/j.jasc.2014.08.001.
27. Piaton E., Decaussin-Petrucci M., Mege-Lechevallier F. et al. Diagnostic terminology for urinary cytology reports including the new subcategories “atypical urothelial cells of undetermined significance” (AUC-US) and “cannot exclude high grade” (AUC-H). *Cytopathology* 2014;25:27–38. PMID: 23461719. DOI: 10.1111/cyt.12050.
28. Sternberg I., Rona R., Olsfanger S. et al. The clinical significance of class III (suspicious) urine cytology. *Cytopathology* 2011;22:329–33. PMID: 21114557. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2010.00827.x.
29. VandenBussche C.J., Sathiyamoorthy S., Owens C.L. et al. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: parts II and III: improving the predictability of indeterminate results in urinary cytologic samples: an outcomes and cytomorphologic study. *Cancer Cytopathol* 2013;121:21–8. PMID: 23192913. DOI: 10.1002/cncy.21254.
30. Ton Nu T.N., Kassouf W., Ahmadi-Kaliji B. et al. The value of the “suspicious for urothelial carcinoma” cytology category: a correlative study of 4 years including 337 patients. *Cancer Cytopathol* 2014;122:796–803. PMID: 24909774. DOI: 10.1002/cncy.21449.
31. Renshaw A.A., Nappi D., Weinberg D.S. Cytology of grade I papillary transitional cell carcinoma. A comparison of cytologic, architectural and morphometric criteria in cytoscopically obtained urine. *Acta Cytol* 1996;40:676–82. PMID: 8693885. DOI: 10.1159/000333938.
32. Barkan G.A., Wojcik E.M., Nayar R. et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol* 2016;60:185–97. DOI: 10.1159/000446270.
33. Raab S.S., Slagel D.D., Jensen C.S. et al. Low-grade transitional cell carcinoma of the urinary bladder: application of select cytologic criteria to improve diagnostic accuracy. *Mod Pathol* 1996;9:225–32. PMID: 8685219.
34. Raab S.S., Lenel J.C., Cohen M.B. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. *Cancer* 1994;74:1621–6. PMID: 8062194.
35. Xin W., Raab S.S., Michael C.W. Low-grade urothelial carcinoma: reappraisal of the cytologic criteria on ThinPrep. *Diagn Cytopathol* 2003;29:125–9. PMID: 12951678. DOI: 10.1002/dc.10311.
36. Murphy W.M., Soloway M.S., Jukkola A.F. et al. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 1984;53:1555–65. PMID: 6697294.
37. McCroskey Z., Pambuccian S.E., Kleithers S. et al. Accuracy and interobserver variability of the cytologic diagnosis of low-grade urothelial carcinoma in instrumented urinary tract cytology specimens. *Am J Clin Pathol* 2015;144:902–8. PMID: 26572997. DOI: 10.1309/AJCPE109YKMRSQKG.
38. Nathan N.A., Narayan E., Smith M.M., Horn M.J. Cell block cytology. Improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. *Am J Clin Pathol* 2000;114:599–606. PMID: 11026107. DOI: 10.1309/G035-P2MM-D1TM-T5QE.
39. Reid M.D., Osunkoya A.O., Siddiqui M.T., Looney S.W. Accuracy of grading of urothelial carcinoma on urine cytology: an analysis of interobserver and intra-observer agreement. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:882–91. PMID: 23119105.
40. Raab S.S., Grzybicki D.M., Vrbin C.M., Geisinger K.R. Urine cytology discrepancies: frequency, causes, and outcomes. *Am J Clin Pathol* 2007;127:946–53. PMID: 17509992. DOI: 10.1309/XU-VXFXMFPPL7TELCE.
41. Rosenthal D.L., Vandenbussche C.J., Burroughs F.H. et al. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: part I—creating the template. *Cancer Cytopathol* 2013;121:15–20. PMID: 23192944. DOI: 10.1002/cncy.21255.
42. Ubago J.M., Mehta V., Wojcik E.M., Barkan G.A. Evaluation of atypical urine cytology progression to malignancy. *Cancer Cytopathol* 2013;121:387–91. PMID: 23536358. DOI: 10.1002/cncy.21278.
43. Koss L.G., Hoda R.S. Koss’s cytology of the urinary tract with histopathologic correlations. New York: Springer Press, 2012. Pp. 47–71.
44. Hoda R.S. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations: 3 morphologic review of facts and artifacts. *Diagn Cytopathol* 2007;35:621–34. PMID: 17854077. DOI: 10.1002/dc.20698.
45. Khaled H. Schistosomiasis and cancer in Egypt review. *J Adv Res* 2013;4:461–6. PMID: 25685453. DOI: 10.1016/j.jare.2013.06.007.
46. Hattori M., Nishimura Y., Toyonaga M. et al. Cytological significance of abnormal squamous cells in urinary cytology. *Diagn Cytopathol* 2012;40:798–803. PMID: 21309015. DOI: 10.1002/dc.21645.
47. Gulmann C., Paner G.P., Parakh R.S. et al. Immunohistochemical profile to distinguish urothelial from squamous differentiation in carcinomas of urothelial tract. *Hum Pathol* 2013;44:164–72. PMID: 22995333. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.05.018.
48. Zhong M., Gersbach E., Rohan S.M., Yang X.J. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: differential diagnosis and clinical relevance. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:371–81. PMID: 23536017. DOI: 10.1007/s00508-013-0343-1.
49. Bardales R.H., Pitman M.B., Stanley M.W. et al. Urine cytology of primary and secondary urinary bladder adenocarcinoma. *Cancer* 1998;83:335–43. PMID: 9915134.
50. Ciesla M.C., Guidos B.J., Selvaggi S.M. Cytomorphology of small-cell (neuroendocrine) carcinoma on ThinPrep cytology as compared to conventional smears. *Diagn Cytopathol* 2001;24:46–52. DOI: 10.1002/1097-0339(200101)24:1<46::AID-DC1008>3.0.CO;2-8.
51. Dahm P., Gschwend J.E. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003;44:672–81. PMID: 14644119.
52. Chalasan V., Chin J.L., Izawa J.I. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009;3(6 suppl 4):S193–8. PMID: 20019984.

53. Westfall D.E., Folpe A.L., Paner G.P. et al. Utility of a comprehensive immunohistochemical panel in the differential diagnosis of spindle cell lesions of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2009;33:99–105. PMID: 18941404. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318180c899.
54. Cheson B.D., Schumann J.L., Schumann G.B. Urinary cytodiagnostic abnormalities in 50 patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1984;54:1914–9. PMID: 6478425.
55. Jimenez-Hernandez M., Lopez-Guillermo A., Cobo F. et al. Bladder involvement of diffuse large B-cell lymphoma diagnosed by a cytological study of the urine. *Leuk Lymphoma* 2002;43:187–9. PMID: 11908726. DOI: 10.1080/10428190210201.
56. Khalbuss W.E., Hossain M., Elhosseiny A. Primary malignant melanoma of the urinary bladder diagnosed by urine cytology: a case report. *Acta Cytol* 2001;45:631–5. PMID: 11480732.
57. Xiao G.Q., Chow J., Unger P.D. Metastatic tumors to the urinary bladder. Clinicopathologic study of 11 cases. *Int J Surg Pathol* 2012;20:342–8. PMID: 22134629. DOI: 10.1177/1066896911428736.
58. Abol-Enein H., Kava B.R., Carmack A.J. Non-urothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007;69(1 suppl):93–104. PMID: 17280911. DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1107.

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

**ORCID авторов/ORCID of authors**

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

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

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

## 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).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

**2. Оформление данных о статье и авторах**

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

**3. Оформление текста**

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

**5. Резюме**

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

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

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

**6. Структура статей**

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

**7. Иллюстративный материал**

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

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

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

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

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

**8. Единицы измерения и сокращения**

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

**9. Список литературы**

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

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

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

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

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

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

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