

# ОНКО ПАТОЛОГИЯ

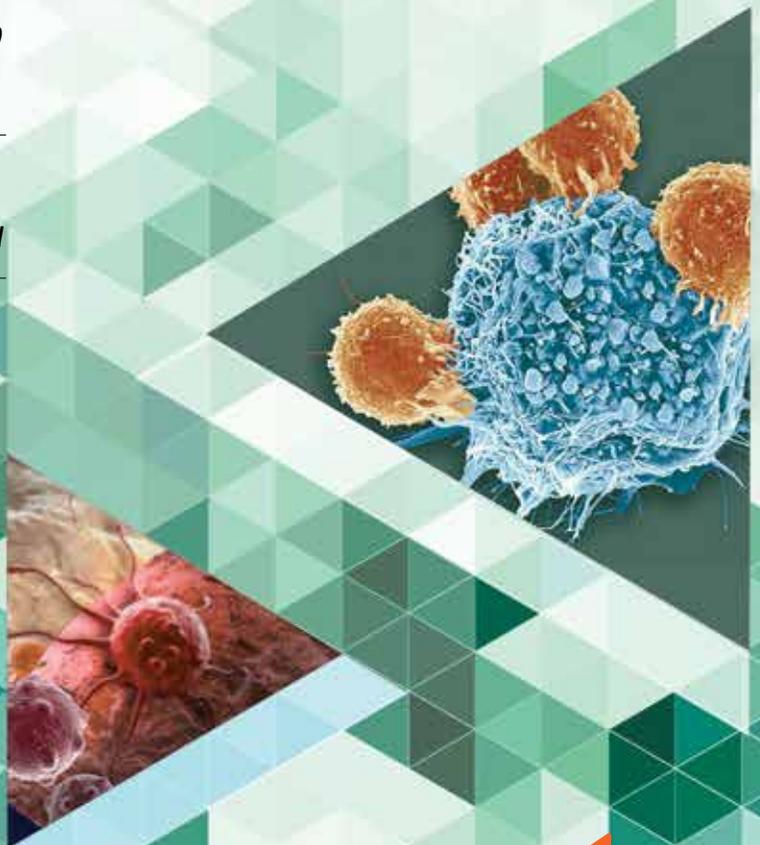
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*HER2-статус в РМЖ за пределами  
клинических рекомендаций. Минорные  
популяции (менее 5 %) HER2-положительных  
опухолевых клеток*

*Цитопатология кожи. Контраверсии  
и попытки классификации*

*Менингиома легкого: описание случая и обзор  
литературы*

*Менеджмент лабораторной безопасности  
и качества исследований в нейроморфологии*



ONCOPATHOLOGY

TOM 8  
VOL. 8

1

2 0 2 5

ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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



# ОНКОПАТОЛОГИЯ

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

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Горбань Нина Андреевна**, к.м.н., вице-президент Российской общества онкопатологов (РООП), заведующая учебно-консультативным центром отдела онкопатологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 7 Г .

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

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

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

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

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

Редакторы **Андреева Н. И.**, **Бородина К. И.**  
Корректор **Журавлева Р. В.**  
Дизайн: **Степанова Е. В.**  
Верстка: **Гончарук О. В.**  
Служба подписки и распространения  
**Шургаева И. В.**, +7 (499) 929-96-19,  
e-mail: [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

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

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

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

ISSN 2618-7019 (Print)  
ISSN 3034-3534 (Online)  
Онкопатология. 2025.  
Том 8. № 1. 1–64.

© Оформление, верстка.  
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025.  
Отпечатано в типографии ООО «Типография». Юр. адрес: Россия, 115477 Москва, ул. Кантемировская, 60  
Тираж 1000 экз. Бесплатно.  
[www.oncopathology.ru](http://www.oncopathology.ru)

1'25 **ТОМ 8**

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

**Гриневич Вячеслав Николаевич**, к.м.н., президент РООП, заведующий отделением онкопатологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий отделом онкопатологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии») Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

**Козорезова Евгения Сергеевна**, заведующая цитологической лабораторией отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

**Прилепская Елена Анатольевна**, врач-патологоанатом клинико-диагностического отделения Московского урологического центра ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

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

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

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

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

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



# ONCO PATHOLOGY

Quarterly peer-reviewed scientific and practical journal

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

## CHIEF EDITOR

**Gorban Nina A., MD, PhD, Vice President of the Russian Society of Oncopathologists (RSOP), Head of the Educational and Consultative Center of the Department of Oncopathology of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)**

## DEPUTY CHIEF EDITORS

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

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

FOUNDED IN 2017

### Founder:

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

**Publisher:** PH “ABV-Press”  
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,  
Moscow 115478

**Editorial Office:** Research Institute  
of Carcinogenesis, Floor 3, Build. 15,  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19,

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

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

**Editors Andreeva N. I., Borodina K. I.**  
**Proofreader Zhuravleva R. V.**

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

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

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

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

**Terms of use of articles in accordance  
with CC BY 4.0 license.**  
**The editorial board is not responsible  
for advertising content.**  
**The authors' point of view given  
in the articles may not coincide with  
the opinion of the editorial board.**

ISSN 2618-7019 (Print)  
ISSN 3034-3534 (Online)  
Onkopatologiya. 2025.  
Volume 8. No. 1. 1–64.

© Design, layout. PH “ABV-Press”,  
2025.

Printed at the OOO Tipografiya,  
Business address: Russia, Moscow  
115477, Kantemirovskaya St. 60.  
1000 copies. Free distribution.  
[www.oncopathology.ru](http://www.oncopathology.ru)

1 VOL. 8  
'25

## EXECUTIVE SECRETARY

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

## EDITORIAL BOARD

**Badlueva Alina S., MD, PhD**, Senior Researcher of the Department of Anatomic Pathology No. 1 of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## FOREIGN EDITORS

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

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

## EDITORIAL COUNCIL

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

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

**Kozorezova Evgeniya S., Head of the Cytological Laboratory of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors of the Consultative and Diagnostic Center of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

**Prilepskaya Elena A., Anatomical Pathologist of the Clinical Diagnostic Department of the Moscow Urology Center of the S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)**

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Кудайбергенова А. Г., Белова А. Р., Горбань Н. А.*

**HER2-статус в опухоли молочной железы за пределами клинических рекомендаций.**

**Минорные популяции (менее 5 %) HER2-положительных опухолевых клеток . . . . . 10**

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Захарченко А. О., Туркевич Е. А.*

**Менингиома легкого: описание случая и обзор литературы . . . . . 19**

*Имаралиев О. Т., Мороз Е. А., Тимофеев М. Е.*

**Гетеротопия поджелудочной железы, имитирующая интраампулярную опухоль большого дуоденального сосочка. Клинический случай и обзор литературы . . . . . 24**

*Бадлаева А. С., Пресняков Е. В., Кудаев С. В., Болдырев Д. В., Колдаева М. С., Буланов Д. В., Мельченко Д. С.*

**Случай силиконассоциированной лимфаденопатии . . . . . 31**

## МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*Михаськова Н. С., Кудайбергенова А. Г.*

**Морфологическая характеристика терминальной протоково-дольковой единицы в норме:**

**морфометрические и иммуногистохимические параметры. Обзор литературы . . . . . 36**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Федосеева Е. С., Воробьев С. Л., Фурминская Е. Ю., Русак Н. Б., Гриневич В. Н., Брынова О. В., Муращенко Е. М., Зайцева Л. П., Бодарева Н. В., Газизов Р. Р., Дидора Л. З.*

**Цитопатология кожи. Контраверсии и попытки классификации . . . . . 45**

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*Жетписбаев Б. Б., Муратов Р. М., Мукалыкова Л. Е., Сыдыкова К. Т., Калиева Л. М.*

**Менеджмент лабораторной безопасности и качества исследований в нейроморфологии . . . . . 56**

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 63**

## CONTENTS

### LEADING ARTICLE

*Kudaybergenova A. G., Belova A. R., Gorban N. A.*

- HER2 status in breast cancer beyond clinical guidelines. Minor populations (less than 5 %) of HER2-positive tumor cells** ..... 10

### CASE FROM PRACTICE

*Zakharchenko A. O., Turkevich E. A.*

- Lung meningioma: case description and literature review** ..... 19

*Imaraliev O. T., Moroz E. A., Timofeev M. E.*

- Pancreatic heterotopia mimicking intraampullary tumor of the greater duodenal papilla. Clinical case and review of the literature** ..... 24

*Badlaeva A. S., Presnyakov E. V., Kudaev S. V., Boldyrev D. V., Koldaeva M. S., Bulanov D. V., Melchenko D. S.*

- A case of silicone-associated lymphadenopathy** ..... 31

### METHODICAL MATERIALS AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS

*Mikhaskova N. S., Kudaybergenova A. G.*

- Morphological characteristics of the terminal duct-lobular unit in normal conditions: morphometric and immunohistochemical parameters. A literature review** ..... 36

### ORIGINAL REPORTS

*Fedoseeva E. S., Vorobyev S. L., Furminskaya E. Yu., Rusak N. B., Grinevich V. N., Brynova O. V., Murashchenko E. M., Zaitseva L. P., Bodareva N. V., Gazizov R. R., Didora L. Z.*

- Cytopathology of the skin. Controversies and classification attempts** ..... 45

### HEALTHCARE ORGANIZATION

*Zhetpisbaev B. B., Muratov R. M., Mukalykova L. E., Sydykova K. T., Kalieva L. M.*

- Management of laboratory safety and quality of research in neuromorphology** ..... 56

### INFORMATION FOR AUTHORS ..... 63

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-10-18> CC BY 4.0

# HER2-СТАТУС В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЗА ПРЕДЕЛАМИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ. МИНОРНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ (МЕНЕЕ 5 %) HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

**Кудайбергенова А. Г.<sup>1</sup>, Белова А. Р.<sup>1</sup>, Горбань Н. А.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;<sup>2</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4**Контакты:** Асель Галимовна Кудайбергенова [asel1972@mail.ru](mailto:asel1972@mail.ru)

Наличие гиперэкспрессии человеческого рецептора 2 эпидермального фактора роста (HER2) 3+ менее чем в 5 % опухолевых клеток рака молочной железы представляет собой диагностический и терапевтический парадокс. Несмотря на то что в настоящее время эти опухоли считаются HER2-отрицательными, описаны случаи ответа опухоли на таргетную анти-HER2-терапию, а достижения в области молекулярного профилирования свидетельствуют в пользу более тонкого и персонифицированного подхода к этой группе опухолей.

**Ключевые слова:** гетерогенность, HER2 3+, минорные популяции клеток, гетерогенность иммуногистохимической окраски

**Для цитирования:** Кудайбергенова А.Г., Белова А.Р., Горбань Н.А. HER2-статус в опухоли молочной железы за пределами клинических рекомендаций. Минорные популяции (менее 5 %) HER2-положительных опухолевых клеток. Онкопатология 2025;8(1):10–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-10-18>

---

## HER2 status in breast cancer beyond clinical guidelines. Minor populations (less than 5 %) of HER2-positive tumor cells

**Kudaybergenova A. G.<sup>1</sup>, Belova A. R.<sup>1</sup>, Gorban N. A.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pechochny, Saint Petersburg 197758, Russia;<sup>2</sup>A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia**Contacts:** Asel Galimovna Kudaybergenova [asel1972@mail.ru](mailto:asel1972@mail.ru)

Overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 3+ in less than 5 % of breast cancer tumor cells is both a diagnostic and therapeutic paradox. Although these tumors are currently considered HER2-negative, cases of tumor response to targeted anti-HER2 therapy have been described, and progress in molecular profiling supports a more nuanced and personalized approach to this group of tumors.

**Keywords:** heterogeneity, HER2 3+, minor cell populations, heterogeneity of immunohistochemical staining

**For citation:** Kudaybergenova A.G., Belova A.R., Gorban N.A. HER2 status in breast cancer beyond clinical guidelines. Minor populations (less than 5 %) of HER2-positive tumor cells. Onkopatologiya = Oncopathology 2025;8(1):10–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-10-18>

## ВВЕДЕНИЕ

Успехи современной терапии рака молочной железы (РМЖ) привели к тому, что показатели общей и безрецидивной выживаемости в когортах пациенток с благоприятным и неблагоприятным прогнозами практически совпадают. Так, в группе раннего РМЖ показатели выживаемости в группах благоприятного и неблагоприятного прогнозов не имеют статистических различий, что в первую очередь связывают с точным подбором терапии, прежде всего препаратами из группы таргетных.

По данным популяционного канцер-регистра SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results), 5-летняя выживаемость для люминальных подтипов раннего РМЖ достигает 95 %, для HER2-позитивных – до 90 % [1]. Это подтверждается данными НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург), согласно которым выживаемость в группах HER2-позитивного и трижды негативного РМЖ резко возросла с момента начала эры таргетной терапии и в настоящее время приблизилась к показателям выживаемости в группах люминального РМЖ [2].

Такие успехи в терапии РМЖ связаны в первую очередь с изменением парадигмы морфологического исследования – от простой гистологической верификации злокачественной опухоли и ее типа до определения прогностических и предсказательных признаков, выявляемых при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании с ориентиром на определение мишеней для таргетной терапии.

В 2000 г. К.М. Пожариский и Е.Е. Леенман одни из первых продемонстрировали роль ИГХ-методов в общей характеристике биологических особенностей опухоли и определении прогноза заболевания, постулировали, что в современную эпоху патологоанатом является не только диагностом, но и участником лечебного процесса, прямо определяя показания к назначению того или иного вида терапии [3].

## ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ СТАТУСА *HER2*

В настоящее время наблюдается непрерывное увеличение как безрецидивной, так и общей выживаемости в группе HER2-позитивного РМЖ (HER2 – человеческий рецептор 2 эпидермального фактора роста), что во многом связано с персонализацией и корректной системой подбора таргетной терапии. Этому способствовал алгоритм тестирования статуса *HER2* для тщательного подбора пациентов на таргетную терапию, неоднократно обновляемый и дополняемый с учетом данных клинических испытаний за более чем 30-летнюю историю.

В настоящее время стандартными методами определения статуса *HER2* при РМЖ считают ИГХ-исследование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) и хромогенную гибридизацию *in situ* (CISH), включая

усиленную ионами серебра (SISH). Эти тесты были одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для определения HER2-статуса при РМЖ еще в 1998 г. [4]. Гибридизация *in situ* в светлом поле (CISH и SISH) имеет ряд преимуществ перед FISH: она не требует микроскопа с блоком флуоресценции, окраска может быть полностью автоматизирована, а препараты пригодны для архивного хранения [5]. CISH и SISH в настоящее время признаны альтернативой FISH, вместе с тем методика CISH более чувствительна к дефектам пробоподготовки.

К 2000 г. сложилось убеждение, что HER2-статус можно напрямую исследовать с помощью гибридизации *in situ* (ISH), однако многие лаборатории использовали ИГХ-исследование в качестве первого этапа, а FISH – для оценки статуса в неопределенных случаях (экспрессия HER2 2+). Применение только методов ISH связано с более длительным временем процедуры, более высокой стоимостью реагентов, а главное, с более высоким процентом неудачных тестов по сравнению с ИГХ-исследованием [6, 7].

Для обеспечения единообразия, точности и воспроизводимости результатов HER2-тестирования при РМЖ в 2007 г., Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Колледж американских патологов (CAP) выпустили совместно рекомендации, в которых впервые была четко прописана этапность определения HER2-статуса: сначала проводить ИГХ-исследование, оценивать результат с использованием полуквантитативной балльной системы и только в неоднозначных случаях HER2 2+ подтверждать с помощью FISH [5, 8].

Эти рекомендации были направлены на снижение количества ложноположительных результатов, устанавливая более высокий порог позитивности HER2 по ИГХ 3+ – 30 % вместо ранее рекомендованного FDA порога 10 % (табл. 1). Ген *HER2* считали амплифицированным при соотношении HER2/(CEP17) >2,2 вместо ранее рекомендованного соотношения 2,0 при увеличении количества копий гена *HER2* >6 сигналов на клетку и использовании хромогенной гибридизации.

После серии клинических исследований (NCABP B31) в 2013 г. рекомендации ASCO/CAP были пересмотрены, акцент сделан на минимизации ложноотрицательных результатов [8]. Диапазон неопределенных случаев HER2 по ИГХ 2+ был расширен, а HER2 по ИГХ 3+ определяли с использованием порогового значения 10 % вместо 30 % (см. табл. 1). При применении валидированного ISH-исследования амплификацией считали соотношение HER2/CEP17  $\geq 2,0$  или соотношение HER2/CEP17 <2,0 при среднем количестве копий *HER2*  $\geq 6,0$  (табл. 2). Согласно рекомендациям ASCO/CAP 2007 и 2013 гг. около 5 % случаев попадали в «серую» зону неопределенных результатов

**Таблица 1.** Изменения в рекомендациях ASCO/CAP: интерпретация статуса HER2 по иммуногистохимическому исследованию  
**Table 1.** Changes in ASCO/CAP guidelines: interpretation of HER2 status by immunohistochemical study

Статус HER2 по ИГХ HER2 status by IHC	Рекомендации ASCO/CAP 2007 ASCO/CAP Guidelines, 2007	Рекомендации ASCO/CAP 2013 ASCO/CAP Guidelines, 2013	Рекомендации ASCO/CAP 2018 ASCO/CAP Guidelines, 2018
Положительный (3+) Positive (3+)	Равномерное интенсивное окрашивание мембраны >30 % опухолевых клеток инвазивной карциномы Homogeneous intense membrane staining of more than 30 % of tumour cells of invasive carcinoma cells	Полное интенсивное мембранное окрашивание >10 % опухолевых клеток инвазивной карциномы Complete intense membrane staining of more than 10 % of tumour cells of invasive carcinoma cells	Полное интенсивное мембранное окрашивание >10 % опухолевых клеток инвазивной карциномы Total intense membrane staining of more than 10 % of tumour cells of invasive carcinoma cells
Неопределенный (2+) Undefined (2+)	Умеренное мембранное окрашивание >10 % опухолевых клеток инвазивной карциномы Moderate membrane staining of more than 10 % of tumour cells of invasive carcinoma	Неполное или от слабого до умеренного мембранное окрашивание >10 % опухолевых клеток инвазивной карциномы. Интенсивное мембранное окрашивание ≤10 % опухолевых клеток Circumferential membrane staining that is incomplete and/or weak to moderate and within >10 % of the invasive tumor cells Complete and circumferential membrane staining that is intense and within ≤10 % of the invasive tumor cells	От слабого до умеренного полное мембранное окрашивание >10 % опухолевых клеток инвазивной карциномы. Выраженное мембранное окрашивание ≤10 % опухолевых клеток Weak to moderate complete membrane staining of more than 10 % of invasive carcinoma tumour cells. Complete membrane staining that is intense but within ≤10 % of tumor cell
Отрицательный (1+) Negative (1+)	Слабое неполное мембранное окрашивание в любой пропорции опухолевых клеток инвазивной карциномы Weak incomplete membrane staining in any proportion of invasive carcinoma tumour cells	Слабое, едва заметное полное или частичное мембранное окрашивание >10 % опухолевых клеток инвазивной карциномы Weak, faint or barely perceptible or incomplete membrane staining >10 % of the invasive tumor cells	Слабое, едва заметное или частичное мембранное окрашивание >10 % опухолевых клеток инвазивной карциномы Weak, faint or barely perceptible or incomplete membrane staining >10 % of the invasive tumor cells
Отрицательный (0) Negative (0)	Отсутствие окрашивания No staining	Отсутствие окрашивания No staining	Слабое, едва заметное или частичное мембранное окрашивание ≤10 % инвазивных опухолевых клеток. Отсутствие окрашивания Weak, faint or barely perceptible or incomplete membrane staining ≤10 % of the invasive tumor cells. No staining

**Примечание.** ASCO – Американское общество клинической онкологии; CAP – Колледж американских патологов; HER2 – человеческий рецептор 2 эпидермального фактора роста; ИГХ – иммуногистохимия.

*Note.* ASCO – American Society of Clinical Oncology; CAP – College of American Pathologists; HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; IHC – immunohistochemistry.

ISH, что создавало проблемы для принятия клинических решений.

После публикации рекомендаций 2013 г. несколько лабораторий и клинических исследователей опубликовали данные о практических последствиях этих рекомендаций, в частности об увеличении частоты неопределенных результатов после ISH-исследования [9]. Экспертная группа ASCO/CAP по тестированию HER2 уточнила спорные вопросы, и в 2018 г. были опубликованы обновленные рекомендации ASCO/CAP [9]. Они затрагивали 5 вопросов. Первый касался обновления критериев определения HER2 при ИГХ 2+ (слабое или умеренное полное мембранное окрашивание, наблюдаемое в >10 % опухолевых клеток). Второй

вопрос относился к повторному HER2-тестированию на операционном материале в случаях, оцененных как отрицательные по трепанобиопсии. Было оговорено, что при отрицательном результате HER2 в материале биопсии новый тест HER2 на материале резекции может, но не обязан быть назначен [9]. Оставшиеся 3 вопроса касались ISH-исследования и трактовки его нестандартных результатов.

Изменения в интерпретации результатов HER2-тестирования в обновленных рекомендациях ASCO/CAP 2018 г. по сравнению с предыдущими рекомендациями 2007 и 2013 гг. суммированы в табл. 1, 2.

В недавних исследованиях по внедрению обновленных рекомендаций ASCO/CAP 2018 г. показано

**Таблица 2.** Изменения в рекомендациях ASCO/CAP: интерпретация статуса HER2 с использованием метода гибридизации *in situ* с двумя зондами  
**Table 2.** Changes in ASCO/CAP guidelines: interpretation of HER2 status using dual-probe fluorescence *in situ* hybridization

Статус HER2 ISH HER2 ISH status	Рекомендации ASCO/CAP 2007 ASCO/CAP Guidelines, 2007	Рекомендации ASCO/CAP 2013 ASCO/CAP Guidelines, 2013	Рекомендации ASCO/CAP 2018 ASCO/CAP Guidelines, 2018
ISH положительный ISH positive	Соотношение HER2/CEP17 >2,2 HER2/CEP17 ratio >2.2	Соотношение HER2/CEP17 ≥2,0 HER2/CEP17 ratio ≥2.0	Соотношение HER2/CEP17 ≥2,0 и среднее количество копий HER2 ≥4,0 (группа 1) HER2/CEP17 ratio ≥2.0 and mean HER2 copy number ≥4.0 (group 1)
		Соотношение HER2/CEP17 <2,0 и среднее количество копий HER2 ≥6,0 HER2/CEP17 ratio <2.0 and mean HER2 copy number ≥6.0	Соотношение HER2/CEP17 ≥2,0 и среднее количество копий HER2 <4,0 (группа 2) с сопутствующим ИГХ HER2 3+ HER2/CEP17 ratio ≥2.0 and mean HER2 copy number <4.0 (group 2) with HER2 of 3+ by IHC
			Соотношение HER2/CEP17 <2,0 и среднее количество копий HER2 ≥6,0 (группа 3) с сопутствующим ИГХ HER2 2+* HER2/CEP17 ratio <2.0 and mean HER2 copy number ≥6.0 (group 3) with HER2 of 2+* by IHC
			Соотношение HER2/CEP17 <2,0 и среднее количество копий HER2 ≥6,0 (группа 3) с сопутствующим ИГХ HER2 3+ HER2/CEP17 ratio <2.0 and mean HER2 copy number ≥6.0 (group 3) with HER2 of 3+ by IHC
			Соотношение HER2/CEP17 <2,0 и среднее количество копий HER2 ≥4,0 и <6,0 (группа 4) с сопутствующим ИГХ HER2 3+ HER2/CEP17 ratio <2.0 and mean HER2 copy number ≥4.0 and <6.0 (group 4) with HER2 of 3+ by IHC
ISH сомнительный ISH uncertain	Соотношение HER2/CEP17 1,8–2,2 HER2/CEP17 ratio 1.8–2.2	Соотношение HER2/CEP17 <2,0 и среднее количество копий HER2 ≥4,0 и <6,0 HER2/CEP17 ratio <2.0 and mean HER2 copy number ≥4.0 and <6.0	Нет сомнительной категории No uncertain category
ISH негативный ISH negative	Соотношение HER2/CEP17 <1,8 HER2/CEP17 ratio <1.8	Соотношение HER2/CEP17 <2,0 со средним количеством копий HER2 <4,0 HER2/CEP17 ratio <2.0 with an average HER2 copy number <4.0	Соотношение HER2/CEP17 <2,0 со средним количеством копий HER2 <4,0 (группа 5) HER2/CEP17 ratio <2.0 with mean HER2 copy number <4.0 (group 5)
			Соотношение HER2/CEP17 ≥2,0 со средним количеством копий HER2 <4,0 (группа 2) с сопутствующим ИГХ HER2 2+** ИГХ HER2 2+** HER2/CEP17 ratio ≥2.0 with mean HER2 copy number <4.0 (group 2) with HER2 of 2+ by IHC**
			Соотношение HER2/CEP17 <2,0 со средним количеством копий HER2 ≥4,0 и <6,0 (группа 4) с сопутствующим ИГХ HER2 2+ HER2/CEP17 ratio <2.0 with mean HER2 copy number ≥4.0 and <6.0 (group 4) with HER2 of 2+ by IHC
			Группы 2, 3 и 4 с сопутствующим ИГХ HER2 0 или 1+ Groups 2, 3 and 4 with HER2 of 0 or 1+ by IHC

\*Второй исследователь, не знающий предыдущего результата, пересчитывает ISH. Если повторный результат ISH отнесен к той же группе, он окончательно считается HER2-положительным. \*\*Второй исследователь, не знающий предыдущего результата, пересчитывает ISH. Если повторный результат ISH отнесен к той же группе ISH, он окончательно считается HER2-отрицательным.

**Примечание.** ASCO – Американское общество клинической онкологии; CAP – Колледж американских патологов; HER2 – человеческий рецептор 2 эпидермального фактора роста; ISH – гибридизация *in situ*; CEP17 – зонд для подсчета хромосом 17; ИГХ – иммуногистохимия.

\*A second investigator who does not know the previous result recalculates ISH. If the repeated ISH result is assigned to the same group, it is ultimately considered HER2-positive. \*\*A second investigator who does not know the previous result recalculates ISH. If the repeated ISH result is assigned to the same group, it is ultimately considered HER2-negative.

Note. ASCO – American Society of Clinical Oncology; CAP – College of American Pathologists; HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; ISH – *in situ* hybridisation; CEP17 – centromere enumeration probe 17; IHC – immunohistochemistry.

значительное увеличение частоты HER2-отрицательных случаев за счет реклассификации неопределенных случаев ISH по рекомендациям 2013 г. [10–12].

### ВНУТРИОПУХОЛЕВАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Клинико-морфологическая гетерогенность РМЖ была отмечена В.Ф. Семиглазовым и другими исследователями задолго до формирования современных представлений о вариантах течения РМЖ. В 1979–1983 гг. на основании изучения клинико-эпидемиологических признаков были выделены формы РМЖ, отличающиеся по прогнозу и ответу на эндокринную и химиотерапию [13].

Статус HER2 традиционно считали однородным внутри опухоли. Однако иногда встречается внутриопухолевая гетерогенность амплификации гена *HER2*, что имеет важные клинические последствия, поскольку может способствовать некорректной оценке статуса HER2 и влиять на принятие решения о назначении таргетной терапии [14].

CAP обратил внимание на эту проблему и опубликовал отдельные рекомендации в 2009 г., определив генетическую гетерогенность *HER2* как наличие опухолевых клеток с соотношением сигналов HER2/CEP17 >2,2 в 5–50 % исследуемых опухолевых клеток [15]. Однако эти рекомендации в значительной степени спорны, поскольку были основаны на мнении экспертов, а не на доказательных исследованиях. Кроме того, за генетическую гетерогенность *HER2* могла быть ошибочно принята артифициальная гетерогенность распределения сигналов, вызванная техническими проблемами.

В итоге рекомендации ASCO/CAP 2013 г. были дополнены пунктом о гетерогенности *HER2*. Так, при наличии второй популяции опухолевых клеток с увеличенным количеством копий гена *HER2* на клетку необходимо оценить ее объем и, если она составляет >10 % всей популяции, провести отдельный подсчет как минимум 20 клеток этой популяции. В морфологическом заключении следует указать о наличии 2 популяций опухолевых клеток с предоставлением данных о распределении сигналов *HER2* на 1 клетку в каждой популяции [8]. Гетерогенность *HER2* может проявляться в виде отдельных кластеров амплифицированных клеток среди неамплифицированных или как смесь амплифицированных и неамплифицированных клеток. Важно сканировать весь препарат ISH и сопоставлять его с препаратом после ИГХ-исследования для выявления областей с гетерогенностью *HER2*. С этой точки зрения CISH или SISH имеют преимущество в оценке гетерогенности *HER2*, поскольку их легко сопоставить с препаратом после ИГХ-исследования под световым микроскопом. Соотношения HER2/CEP17 или количество копий гена *HER2* должны рассчитываться отдельно для амплифицированных и неамплифицированных областей [16, 17].

При этом опухоли с так называемыми минорными популяциями HER2-положительных клеток (<5 %) остались вне поля зрения как клинических исследований, так и рекомендаций. С формальной точки зрения эти опухоли считаются HER2-отрицательными, и пациенткам не показана HER2-таргетная терапия.

В нашей практике недавно встретился подобный случай РМЖ, G3 (3 + 3 + 3) (рис. 1), ER-негативный, с гетерогенным окрашиванием HER2 (рис. 2); выраженное полное мембранное окрашивание около 3 % опухолевых клеток (рис. 3) и полное отсутствие окрашивания в остальных (рис. 4).

FISH-исследование подтвердило наличие 2 популяций опухолевых клеток:

- популяция, занимающая около 3 % биоптата и имеющая выраженное полное мембранное окрашивание при ИГХ-исследовании, имеет среднее число зеленых сигналов в ядре 3,4, среднее число красных сигналов в ядре 8,75. Соотношение Her2/CEP17,2,6. Статус гена *HER2*: амплифицирован (группа 1) (рис. 5);
- остальные клетки с отсутствием мембранного окрашивания при ИГХ-исследовании имели среднее число зеленых сигналов в ядре 3,15, среднее число красных сигналов в ядре 2,3. Соотношение Her2/CEP17,0,4. Статус гена *HER2*: неамплифицирован (группа 5) (рис. 6).

При FISH-исследовании операционного материала получены аналогичные результаты.

### ОБСУЖДЕНИЕ. ПРОБЛЕМЫ ИНТЕРПРЕТАЦИИ СТАТУСА HER2

Внутриопухолевая гетерогенность *HER2* — хорошо известный для морфологов феномен РМЖ, определяемый как сосуществование в опухоли субпопуляций опухолевых клеток с различной экспрессией гена *HER2* или его белка. Частота гетерогенной экспрессии HER2 изучена не так подробно, как другие аспекты, однако известно, что гетерогенность ассоциируется с плохим прогнозом у пациентов, получающих анти-HER2 таргетную терапию. Предполагают, что наличие внутриопухолевой гетерогенности является потенциальным механизмом формирования анти-HER2-резистентности [18].

Показано, что внутриопухолевая гетерогенность *HER2* чаще встречается при РМЖ с неопределенной экспрессией белка HER2 и низкой степенью амплификации гена *HER2* [18, 19]. Более того, она связана с плохим ответом на трастузумаб и снижением выживаемости у пациентов с HER2-положительным метастатическим РМЖ [18]. В исследовании подгруппы пациентов с гормонположительным РМЖ, получавших адьювантный трастузумаб, Н.И. Lee и соавт. сообщили о снижении выживаемости без прогрессирования в случаях с гетерогенностью *HER2* по сравнению с теми, у кого гетерогенность отсутствовала [20]. В неoadьювантном

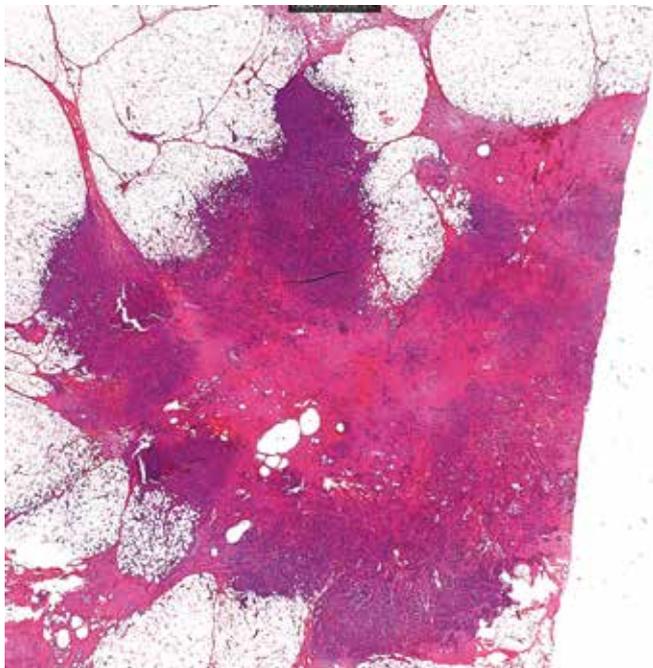


Рис. 1. Инвазивный протоковый рак молочной железы III степени злокачественности (окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 1. Grade 3 invasive ductal breast cancer (haematoxylin and eosin staining)

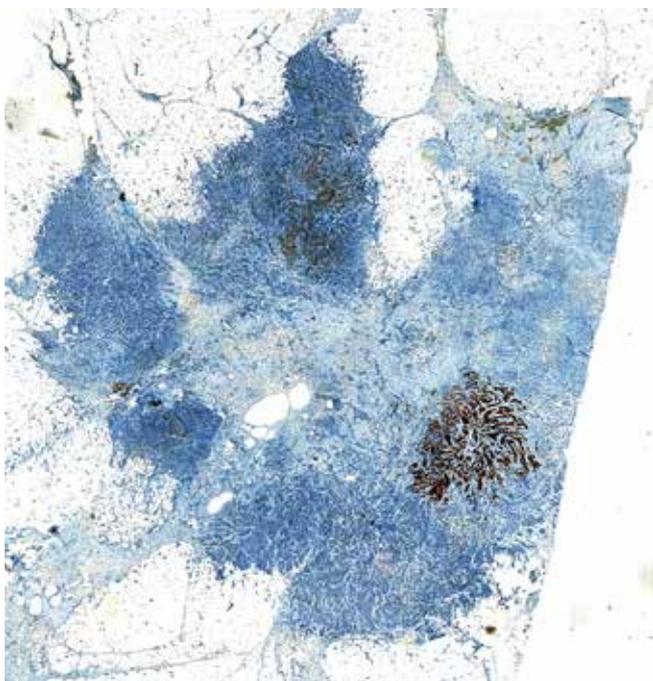


Рис. 2. Гетерогенное окрашивание при иммуногистохимическом исследовании HER2

Fig. 2. Heterogeneous staining in HER2 immunohistochemical study

режиме внутриопухолевая гетерогенность *HER2* также была связана с неполным ответом на химиотерапию, нацеленную на *HER2* [21].

Существуют важные, но не непреодолимые технические ограничения при определении статуса *HER2*:

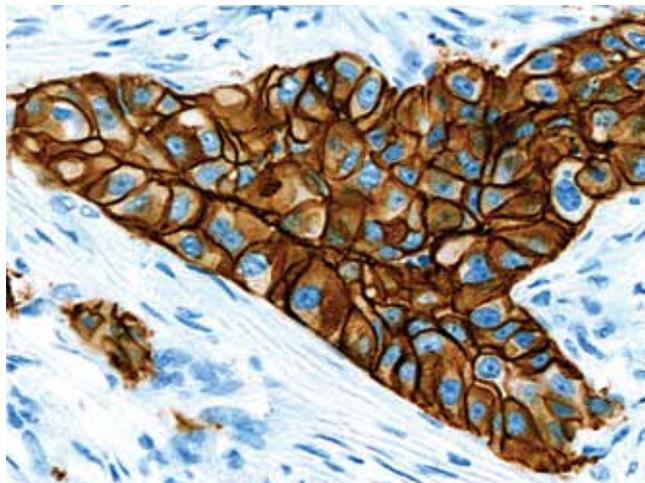


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование. Популяция опухолевых клеток с гиперэкспрессией *HER2*

Fig. 3. Immunohistochemical study. Tumour cells population with *HER2* overexpression

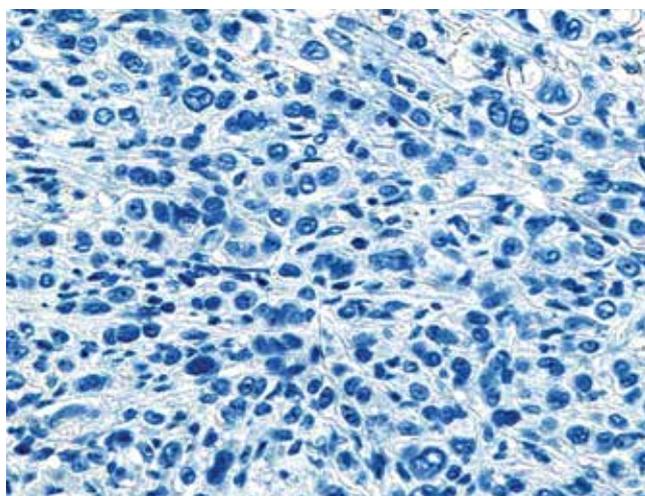
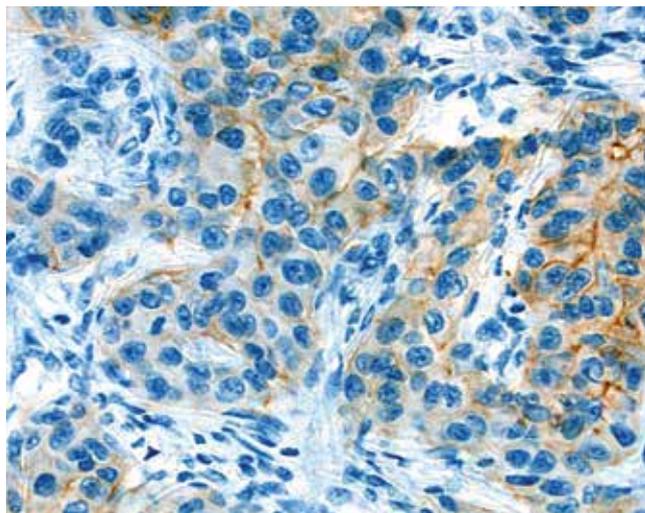
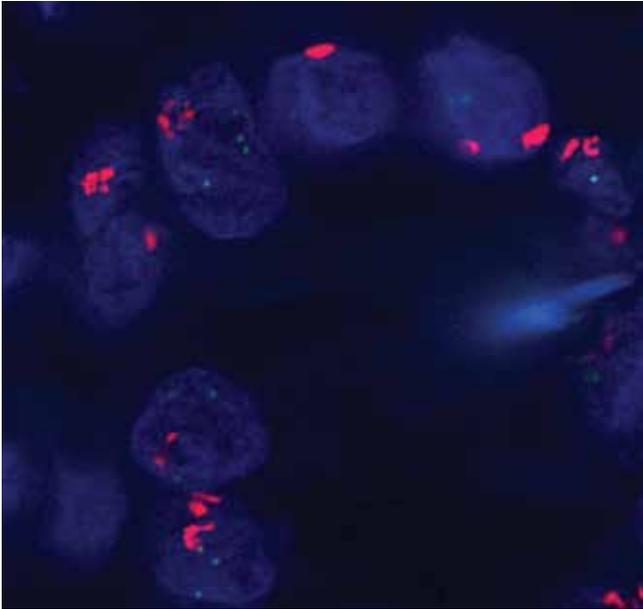


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование. Популяция опухолевых клеток без гиперэкспрессии *HER2*

Fig. 4. Immunohistochemical study. Tumour cells population without *HER2* hyperexpression



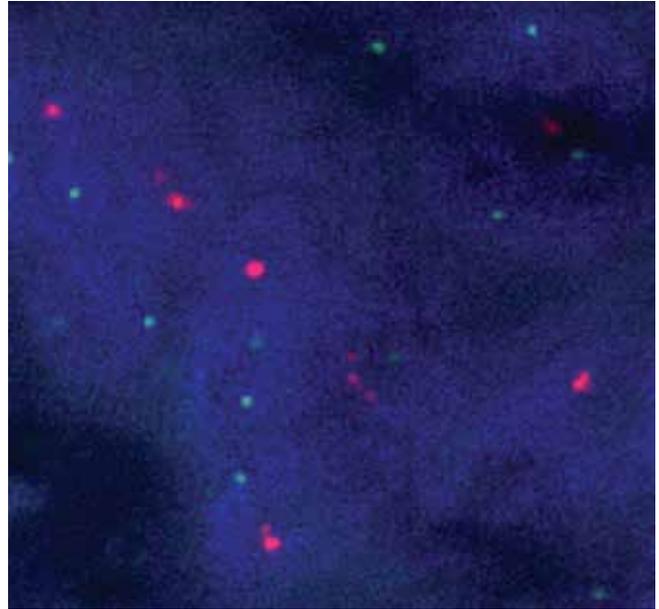
**Рис. 5.** Флуоресцентная гибридизация *in situ*. Амплификация в популяции клеток с гиперэкспрессией *HER2* при иммуногистохимическом исследовании

**Fig. 5.** Fluorescence *in situ* hybridisation. Amplification of cells with *HER2* overexpression observed by immunohistochemical study

интерпретация небольших субклонов *HER2*-положительных опухолевых клеток среди многократно превышающей популяции *HER2*-отрицательных опухолевых клеток затруднена на ограниченном материале трепанобиоптата, а в материале резекции наличие такого характера окрашивания *HER2* при ИГХ зачастую игнорируется и оценивается, как правило, +1. Проблемы с преаналитическим этапом: пролонгированная фиксация может изменять эпитопы *HER2* и приводить к ложноотрицательному или слабому ИГХ-окрашиванию *HER2*, межлабораторные различия при использовании разных протоколов окраски, разных клонов антител к *HER2* также не добавляют однообразия в рутинной оценке статуса *HER2*. И за всеми перечисленными техническими и организационными сложностями вопросы биологической гетерогенности и пространственной внутриопухолевой неоднородности *HER2* уходят на второй или третий план.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделение пациенток с минорными популяциями (менее 5 %) опухолевых клеток с позитивным статусом *HER2* имеет важное значение для дальнейшего изуче-



**Рис. 6.** Флуоресцентная гибридизация *in situ*. Отсутствие амплификации в популяции клеток без гиперэкспрессии *HER2* при иммуногистохимическом исследовании

**Fig. 6.** Fluorescence *in situ* hybridisation. No amplification of cells without *HER2* hyperexpression observed by immunohistochemical study

ния и оптимизации терапевтических подходов. Даже среди пациенток с положительными результатами *HER2* существует гетерогенность в ответе на таргетную терапию, что подчеркивает необходимость более детального изучения указанной подгруппы. Это также может способствовать разработке персонализированных подходов к лечению, улучшению клинических исходов и снижению риска прогрессирования, рецидивов или метастазирования. Таким образом, целенаправленное выделение групп пациенток с гетерогенным окрашиванием или минорными популяциями *HER2* 3+, как в представленном случае, является важным шагом на пути к более эффективной терапии РМЖ.

Важно разработать протокол заключения для стандартизации описания гетерогенного статуса *HER2*. Возможно, включение в субклассификацию группы фокально-позитивных опухолей наравне с так называемым *HER2* “ultra-low” позволит более четко выделять группу таких случаев, чтобы улучшить точность диагностики, внимательно отслеживать клиническую ситуацию и обеспечить оптимальное лечение пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- SEER data base [Electronic resource]. Available at: <https://seer.cancer.gov/> (accessed: 13.03.2025).
- Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Ранний рак молочной железы: прогностическое значение биологических подтипов (анализ кумулятивной базы данных ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития. Злокачественные опухоли 2012;2(2):12–8. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. et al. Early breast cancer: prognostic value of biological subtypes (analysis of the cumulative database of the Petrov Research Institute of Oncology. Zlokachestvennyye oprukhohli = Malignant Tumours 2012;2(2):12–8. (In Russ.).
- Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. Архив патологии 2000;62(5):3–11. Pozharissky K.M., Leenman E.E. Significance of immunohistochemical methods to determine treatment and prognosis of tumour diseases. Arhiv patologii = Archives of Pathology 2000;62(5):3–11. (In Russ.).
- Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987;235(4785):177–82. DOI: 10.1126/science.3798106
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med 2007;131(1):18–43. DOI: 10.5858/2007-131-18-ASOCCO
- Couturier J., Vincent-Salomon A., Nicolas A. et al. Strong correlation between results of fluorescent *in situ* hybridization and immunohistochemistry for the assessment of the ERBB2 (HER-2/neu) gene status in breast carcinoma. Modern Pathol 2000;13(11):1238–43. DOI: 10.1038/modpathol.3880228
- Lebeau A., Deimling D., Kaltz C. et al. HER-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization. J Clin Oncol 2001;19(2):354–63. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.2.354
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G. et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med 2014;138(2):241–56. DOI: 10.5858/arpa.2013-0953-SA
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. Arch Pathol Lab Med 2018;142(11):1364–82. DOI: 10.5858/arpa.2018-0902-SA
- Gordian-Arroyo A.M., Zynger D.L., Tozbikian G.H. Impact of the 2018 ASCO/CAP HER2 guideline focused update. Am J Clin Pathol 2019;152(1):17–26. DOI: 10.1093/ajcp/aqz012
- Xu B., Shen J., Guo W. et al. Impact of the 2018 ASCO/CAP HER2 guidelines update for HER2 testing by FISH in breast cancer. Pathol Res Pract 2019;215(2):251–5. DOI: 10.1016/j.prp.2018.10.035
- Crespo J., Sun H., Wu J. et al. Rate of reclassification of HER2-equivocal breast cancer cases to HER2-negative per the 2018 ASCO/CAP guidelines and response of HER2-equivocal cases to anti-HER2 therapy. PLoS One 2020;15(11):e0241775. DOI: 10.1371/journal.pone.0241775
- Семиглазов В.Ф. Клинико-патогенетические формы рака молочной железы (новые подходы к планированию лечения). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 1980;12:27–30. Semiglazov V.F. Clinical and pathogenetic forms of breast cancer (new approaches to treatment planning). Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal 1980;12:27–30. (In Russ.).
- Moeder C.B., Giltnane J.M., Harigopal M. et al. Quantitative justification of the change from 10 % to 30 % for human epidermal growth factor receptor 2 scoring in the American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guidelines: Tumor heterogeneity in breast cancer and its implications for tissue microarray-based assessment of outcome. J Clin Oncol 2007;25(34):5418–25. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.8033
- Vance G.H., Barry T.S., Bloom K.J. et al. Genetic heterogeneity in HER2 testing in breast cancer panel summary and guidelines. Arch Pathol Lab Med 2009;133(4):611–2. DOI: 10.5858/133.4.611
- Walker R.A., Bartlett J.M.S., Dowsett M. et al. HER2 testing in the UK: Further update to recommendations. J Clin Pathol 2008;61(7):818–24. DOI: 10.1136/jcp.2007.054866
- Starczynski J., Atkey N., Connelly Y. et al. HER2 gene amplification in breast cancer – a rogues' gallery of challenging diagnostic cases: UKNEQAS interpretation guidelines and research recommendations. Am J Clin Pathol 2012;137(4):595–605. DOI: 10.1309/AJCPATBZ2JFN1QQC
- Lee H.J., Seo A.N., Kim E.J. et al. HER2 heterogeneity affects trastuzumab responses and survival in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Am J Clin Pathol 2014;142(6):755–66. DOI: 10.1309/AJCP1RL4GUVGK3YX
- Seol H., Lee H.J., Choi Y. et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. Mod Pathol 2012;25(7):938–48. DOI: 10.1038/modpathol.2012.36
- Lee H.J., Kim J.Y., Park S.Y. et al. Clinicopathologic significance of the intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in HER2-positive breast cancer patients treated with adjuvant trastuzumab. Am J Clin Pathol 2015;144(4):570–8. DOI: 10.1309/AJCP51HCGPOPWSCY
- Hou Y., Nitta H., Wei L. et al. HER2 intratumoral heterogeneity is independently associated with incomplete response to anti-HER2 neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 2017;166(2):447–57. DOI: 10.1007/s10549-017-4453-8

**Вклад авторов**

Кудайбергенова А. Г.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;  
Белова А. Р.: сбор и обработка материала;  
Горбань Н. А.: написание и редактирование статьи.

**Authors' contributions**

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

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Кудайбергенова А. Г. / Kudaybergenova A. G.: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>  
Белова А. Р. / Belova A. R.: <https://orcid.org/0000-0001-9779-6823>  
Горбань Н. А. / Gorban N. A.: <https://orcid.org/0009-0001-2401-1746>

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

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

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

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

**Статья поступила:** 08.02.2025. **Принята к публикации:** 18.03.2025. **Опубликована онлайн:** 10.04.2025.  
**Article submitted:** 08.02.2025. **Accepted for publication:** 18.03.2025. **Published online:** 10.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-19-23>

# МЕНИНГИОМА ЛЕГКОГО: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Захарченко А. О., Туркевич Е. А.***ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68***Контакты:** Александра Олеговна Захарченко [alz121@mail.ru](mailto:alz121@mail.ru)

Менингиома легкого – казуистически редкая патология. В статье описываются особенности клинической и рентгенологической картины, варианты морфологического строения и иммуногистохимические характеристики менингиомы легкого. Описывается клинический случай, в котором первоначально опухоль была расценена как злокачественная солитарная фиброзная опухоль и атипичный карциноид легкого.

**Ключевые слова:** менингиома легкого, солитарная фиброзная опухоль, атипичный карциноид легкого**Для цитирования:** Захарченко А. О., Туркевич Е. А. Менингиома легкого: описание случая и обзор литературы. Онкопатология 2025;8(1):19–23.DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-19-23>

## Lung meningioma: case description and literature review

**Zakharchenko A. O., Turkevich E. A.***N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia***Contacts:** Aleksandra Olegovna Zakharchenko [alz121@mail.ru](mailto:alz121@mail.ru)

Meningioma of the lung is a casuistically rare pathology. Typical clinical and radiological features, variants of the morphological structure and immunohistochemical characteristics of lung meningioma are described in this article. A clinical case is presented in which the tumor was initially regarded as a malignant solitary fibrous tumor and an atypical lung carcinoid.

**Keywords:** meningioma of the lung, solitary fibrous tumour, atypical carcinoid of the lung**For citation:** Zakharchenko A.O., Turkevich E. A. Lung meningioma: case description and literature review. Onkopatologiya = Oncopathology 2025;8(1):19–23. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-19-23>

## ВВЕДЕНИЕ

Менингиома является наиболее часто встречаемой опухолью центральной нервной системы у взрослых, для которой характерна интракраниальная экстрацеребральная локализация. Менее 2 % менингиом встречаются в экстракраниальных локализациях, наиболее часто в области головы и шеи [1]. Еще меньше менингиом обнаруживается в легком.

Менингиома, первично развивающаяся в легком, впервые описана в 1982 г. [2]. С тех пор опубликовано немногим более 50 наблюдений, представленных описаниями клинических случаев [3]. Предполагается, что

источником развития этой редкой патологии являются мигрировавшие в легкое во время эмбрионального развития клетки оболочек мозга, кроме того, предшественником менингиомы легкого могут быть менинготелиальные узелки [4, 5]. Возрастной диапазон описанных пациентов с первичной менингиомой легкого довольно широк – от 18 до 108 лет [6, 7], тем не менее средний возраст составляет 50–60 лет.

В большинстве случаев первичная менингиома легкого – это случайная находка при проведении лучевых исследований [8]. Наиболее часто по данным компьютерной томографии менингиома легкого

имеет вид единичного четко очерченного округлого узла с однородной плотностью, однако описаны случаи, представленные на снимках участками матового стекла или имеющие нечеткие инфильтративные границы [9, 10]. В части из таких случаев необычная презентация при визуализирующих исследованиях связана с наличием в ткани легкого, помимо непосредственно опухоли, множественных менинготелиальных узелков [5].

Морфологически первичные менингиомы легкого идентичны менингиомам центральной нервной системы. Наиболее часто для них характерны черты, укладываемые в переходный и фиброзный подтипы, описанные для менингиом центральной нервной системы: опухоль представлена веретеновидными клетками без выраженной атипии и митотической активности, собранными в пучки и закрученные структуры. Строма может быть коллагенизированной, содержать большое количество сосудов. Возможно наличие псаммомных телец [11]. В большинстве случаев опухоль имеет четкие границы и фиброзную псевдокапсулу. В ряде случаев опухоль имеет черты, характерные для атипичной и анапластической менингиомы. Такие опухоли обладают значительным ядерным полиморфизмом, видимыми ядрышками, высокой митотической активностью, фокусами некрозов, возможно выявление инвазии в прилежащие структуры, такие как висцеральная плевро и крупные сосуды [7, 12].

При иммуногистохимическом исследовании клетки первичных менингиом легкого положительны при окрашивании EMA, PR и SSTR2A, кроме того, в ряде случаев отмечается положительная реакция с S-100 [13]. Менингиомы легкого отрицательны при окрашивании цитокератинами, нейроэндокринными маркерами, STAT6, TLE1, что важно для проведения дифференциальной диагностики.

Большинство описанных менингиом легкого имели благоприятное течение: рецидивы и метастазы после хирургического лечения не были выявлены при многолетних сроках клинического наблюдения [14, 15], однако в небольшом числе случаев отмечалось агрессивное течение с метастазированием в регионарные лимфатические узлы, печень, прямой инвазией в прилежащие структуры [7, 9, 12, 16]. Во всех этих случаях выявлялись умеренный или выраженный полиморфизм клеток опухоли, повышенная митотическая активность, фокусы некрозов.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

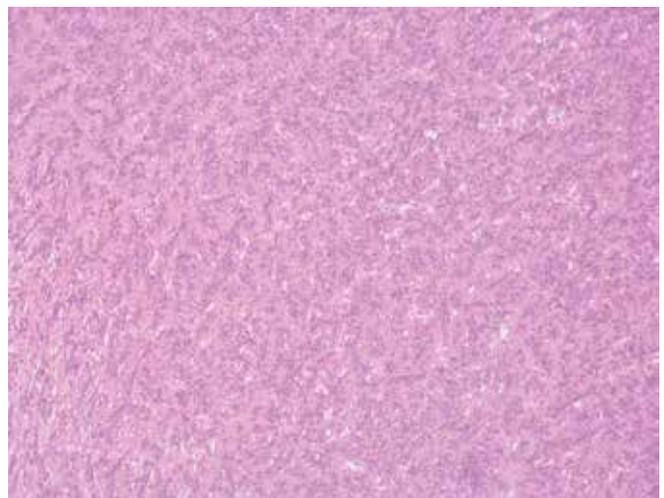
**Пациентка**, 62 лет, считает себя больной более 4 лет. В октябре 2022 г. при выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки в 6-м сегменте нижней доли левого легкого было обнаружено объемное образование до 4 см в наибольшем размере. В ходе дальнейшего обследования, в которое входила в том числе магнитно-резонансная томография головного мозга, отдаленные метастазы не были выявлены. В 2023 г. была

выполнена расширенная нижняя лобэктомия слева. В паренхиме легкого субплеврально определялся четко очерченный однородный светло-серый узел до 4 см в наибольшем измерении. По результатам гистологического исследования был установлен диагноз злокачественной солитарной фиброзной опухоли легкого.

В 2024 г. по данным компьютерной томографии были выявлены очаги деструкции во II поясничном позвонке и метафизе левой бедренной кости. Выполнена биопсия очага в поясничном позвонке: при гистологическом исследовании опухоль сходного строения с опухолью нижней доли левого легкого, подтвержден метастаз злокачественной солитарной фиброзной опухоли легкого.

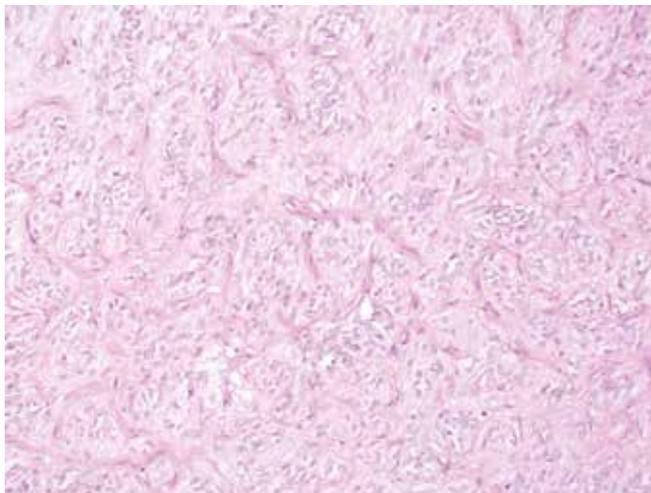
Выполнена резекция проксимального эпиметадиафиза левой бедренной кости с одномоментным эндопротезированием левого тазобедренного сустава. На распиле бедренной кости в метафизе определялся узел с четкими границами 3,5 см в наибольшем измерении. При гистологическом исследовании опухоль расценена как атипичный карциноид, наиболее вероятно — метастаз опухоли нижней доли левого легкого.

В связи с противоречивостью результатов гистологических исследований материалы опухоли нижней доли левого легкого, II поясничного позвонка и левой бедренной кости направлены на пересмотр для уточнения диагноза. При комплексном сравнительном исследовании 3 опухолей выявлено, что все они имеют сходное морфологическое строение и представлены пучками веретеновидных слабо- и умеренно-полиморфных клеток со светлыми овальными ядрами и бледно-эозинофильной цитоплазмой, образующих закрученные структуры в васкуляризованной строме (рис. 1, 2). Встречаются зоны некроза, митозы редкие (0–1 на 10 полей зрения большого увеличения микроскопа).



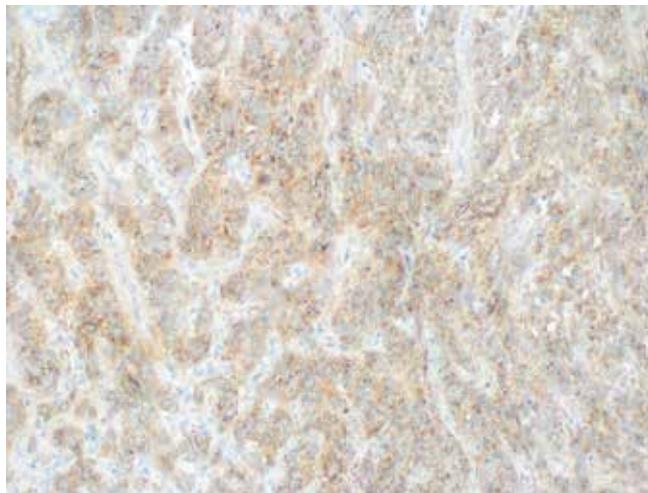
**Рис. 1.** Характерная картина опухоли с пучками клеток, формирующих округлые и закрученные структуры. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$

**Fig. 1.** Bundles of tumor cells form characteristic round and whorled structures. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 10$



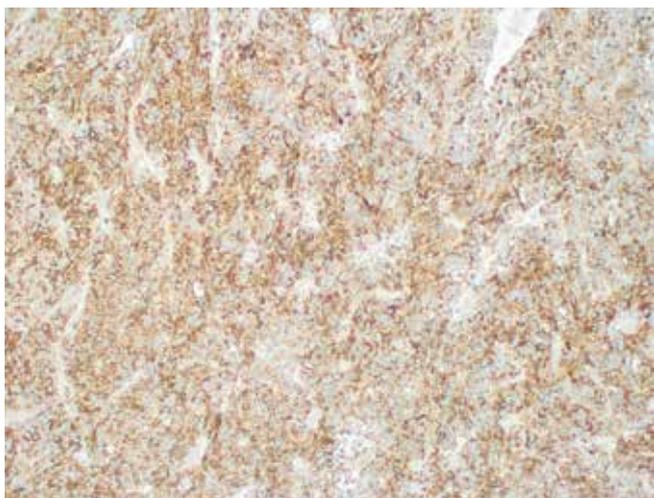
**Рис. 2.** Умеренно-полиморфные клетки опухоли в строме с большим числом сосудов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 20$

**Fig. 2.** Moderately polymorphic tumor cells in the stroma with a large number of vessels. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 20$



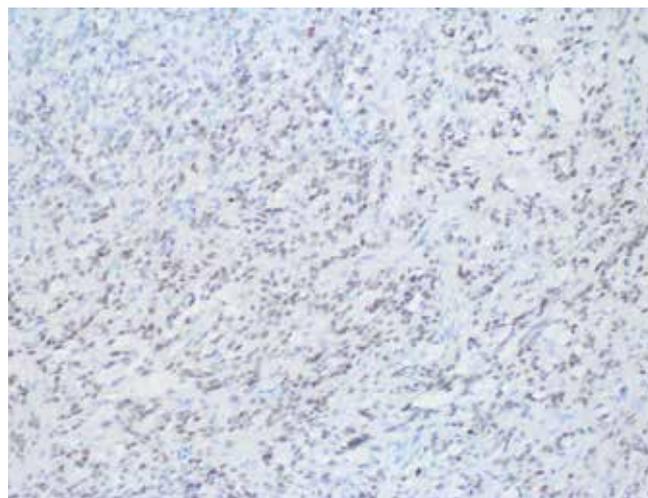
**Рис. 3.** Мембранозное и цитоплазматическое окрашивание SSTR5,  $\times 20$

**Fig. 3.** SSTR5 membranous and cytoplasmic staining,  $\times 20$



**Рис. 4.** Цитоплазматическое окрашивание ЕМА,  $\times 20$

**Fig. 4.** EMA cytoplasmic staining,  $\times 20$



**Рис. 5.** Ядерное фокальное окрашивание PR,  $\times 20$

**Fig. 5.** PR focal nuclear staining,  $\times 20$

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки имеют положительную цитоплазматическую реакцию с SSTR5 (рис. 3), EMA (рис. 4) и ядерную реакцию с TTF-1, PR (рис. 5). Опухолевые клетки имеют отрицательную реакцию с SSTR2, ER, CD10, CD34, STAT6, CD56, Chromogranin A, Synaptophysin, INSM1, TLE1, Caldesmon, Desmin, HMB-45, MelanA, S-100, Tyrosinase, MCK (AE1/AE3), CK 8, GATA3, Muc-4, PAX8, SF-1, WT 1. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 15 %.

С учетом отсутствия опухолевых образований центральной нервной системы по клиническим данным морфологическая картина и иммунофенотип исследованных опухолей соответствуют папиллярной менингиоме нижней доли левого легкого с метастазами во II поясничный позвонок и проксимальный метафиз левой бедренной кости.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первичная менингиома легкого — это казуистически редкая патология, морфологическая картина которой может вводить в заблуждение и вызывать значительные затруднения при постановке диагноза. В данном случае за 3 года с момента выявления новообразования были диагностированы опухоли разных гистотипов: мезенхимальная (злокачественная солитарная фиброзная опухоль) и нейроэндокринная (атипичный карциноид легкого). И та, и другая опухоли могут иметь сходное с исследованной опухолью строение: веретеновидные клетки, местами формирующие пучки, и высокоvascularизированная строма. Иммуногистохимическое исследование сыграло ключевую роль в исключении этих нозологий (табл. 1): опухоль не экспрессировала характерные для солитарной фиброзной опухоли STAT6

Таблица 1. Сравнительные характеристики опухолей дифференциально-диагностического ряда

Table 1. Comparative characteristics of tumors of the differential diagnostic range

Маркеры Markers	Менингиома легкого Meningioma of the lung	Солитарная фиброзная опухоль Solitary fibrous tumour	Атипичный карциноид Atypical carcinoid
SSTR2/SSTR5	+	—	—
EMA	+	+/-	+
PR	+	—	—
STAT6	—	+	—
CD34	—	+	—
Нейроэндокринные маркеры Neuroendocrine markers	—	—	+

и CD34, а также нейроэндокринные маркеры (CD56, Chromogranin A, Synaptophysin, INSM1), характерные для атипичного карциноида.

Важно отметить, что в данном случае для подтверждения диагноза, кроме EMA PR, использовались SSTR2 и SSTR5, первый из которых был отрицательным в опухолевых клетках. Менингиомы экспрессируют широкий спектр соматостатиновых рецепторов (SSTR1-5), в связи с чем представляется целесообразным использование для диагностики панели из наиболее чувствительных подтипов [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная менингиома легкого – крайне сложная для диагностики нозология, что в первую очередь связано с ее казуистической редкостью, а также с наличием опухолей, имитирующих ее клиническую и микроскопическую картину. Для постановки диагноза необходимы осведомленность о существовании этой патологии и тщательный анализ морфологической картины с дальнейшим исключением сходных по строению опухолей при помощи иммуногистохимического исследования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rushing E.J., Bouffard J.-P., McCall S. et al. Primary extracranial meningiomas: an analysis of 146 cases. *Head Neck Pathol* 2009;3(2):116–30. DOI: 10.1007/s12105-009-0118-1
- Kemnitz P., Spormann H., Heinrich P. Meningioma of lung: first report with light and electron microscopic findings. *Ultrastruct Pathol* 1982;3(4):359–65. DOI: 10.3109/01913128209018558
- Jun Cheng, Chunfen Guo. Primary pulmonary meningioma: a case report and literature review. *J Cardiothorac Surg* 2025;20(1):44. DOI: 10.1186/s13019-024-03259-9
- Iaconetta G., Santella A., Friscia M. et al. Extracranial primary and secondary meningiomas. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(2):211–7. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.08.005
- Masago K., Hosada W., Sasaki E. et al. Is Primary Pulmonary Meningioma a Giant Form of a Meningothelial-Like Nodule? A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* 2012;5(2):471–8. DOI: 10.1159/000342391
- Izumi N., Nishiyama N., Iwata T. et al. Primary pulmonary meningioma presenting with hemoptysis on exertion. *Ann Thorac Surg* 2009;88(2):647–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.058
- Weber C., Pautex S., Zulian G.B. et al. Primary pulmonary malignant meningioma with lymph node and liver metastasis in a centenary woman, an autopsy case. *Virchows Arch* 2013;462(4):481–5. DOI: 10.1007/s00428-013-1383-7
- Moran C.A., Hochholzer L., Rush W. et al. Primary intrapulmonary meningiomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer* 1996;78(11):2328–33.
- Ping Zhu, Yanyan Zhu, Feng Chen. Primary Pulmonary malignant meningioma: a case report and literature review focusing on imaging findings. *Curr Med Imaging Rev* 2024. DOI: 10.2174/0115734056273353231124075003
- Shengliang Zhao, Xiaoqing Liu, Mingzhang Xiang et al. Primary pulmonary meningioma presenting as a pulmonary ground glass nodule: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2024;18(1):350. DOI: 10.1186/s13256-024-04668-z
- Pannu M.K., Ehram J.P., Schöb O.M., Inci I. Primary pulmonary meningioma: a case report. *J Surg Case Rep* 2024;2024(6):rjae406. DOI: 10.1093/jscr/rjae406
- Cimini A., Ricci F., Pugliese L. et al. A patient with a benign and a malignant primary pulmonary meningioma: an evaluation with 18F fluorodeoxyglucose positron emission. *Indian J Nucl Med* 2019;34(1):45–7. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM\_101\_18
- Ohashi-Nakatani K., Shibuki Y., Fujima M. et al. Primary pulmonary meningioma: A rare case report of aspiration cytological features and immunohistochemical assessment. *Diagn Cytopathol* 2019;47(4):330–3. DOI: 10.1002/dc.24126
- Zhang-Yi Dai, Yu Jiang, Fu-Qiang Wang et al. Primary pulmonary meningioma: A case report and review of the literature. *Asian J Surg* 2024;S1015-9584(24)01992-4. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.09.007
- Yukitoshi Satoh, Yuichi Ishikawa. Multiple primary pulmonary meningiomas: 20-year follow-up findings for a first reported case confirming a benign biological nature. *Int J Surg Case Rep* 2017;31:58–60. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.01.002
- Prayson R.A., Farver C.F. Primary pulmonary malignant meningioma. *Am J Surg Pathol* 1999;23(6):722–6. DOI: 10.1097/0000478-199906000-00013
- Tollefsen S.E., Jarmund A.H., Ytterhus B. et al. Somatostatin receptors in human meningiomas – clinicopathological aspects. *Cancers (Basel)* 2021;13(22):5704. DOI: 10.3390/cancers13225704

**Вклад авторов**

Захарченко А. О.: сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;  
Туркевич Е. А.: сбор и обработка материала.

**Authors' contributions**

Zakharchenko A.O.: collection and processing of the material, article writing and editing;  
Turkevich E. A.: collection and processing of the material.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Захарченко А. О. / Zakharchenko A. O.: <https://orcid.org/0000-0002-5398-0167>

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

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

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

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

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

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-24-30> CC BY 4.0

# ГЕТЕРОТОПИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМИТИРУЮЩАЯ ИНТРААМПУЛЯРНУЮ ОПУХОЛЬ БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Имаралиев О. Т., Мороз Е. А., Тимофеев М. Е.***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Екатерина Анатольевна Мороз [moroz-kate@yandex.ru](mailto:moroz-kate@yandex.ru)

Гетеротопическая ткань поджелудочной железы в стенке двенадцатиперстной кишки – редкое клиническое состояние, которое может имитировать интрапапиллярную опухоль. Как правило, это случайная находка в клинической практике. У большинства пациентов данная патология протекает бессимптомно, а любые возникающие клинические проявления неспецифичны и варьируют в зависимости от поражения и сопутствующих осложнений. В настоящее время, несмотря на широкое развитие различных эндоскопических и интервенционных методов диагностики, эта анатомо-клиническая ситуация остается сложной и спорной проблемой. Эндоскопическая папиллэктомия является малоинвазивным и эффективным методом лечения этого состояния. В данной статье представлен опыт применения как лечебно-диагностического метода при гетеротопии поджелудочной железы в стенке двенадцатиперстной кишки, имитирующей интраампулярную опухоль. Мы представили обзор современной литературы по этой теме, клиническую картину, диагностику и лечение этого состояния, а также описали алгоритм процедуры эндоскопической папиллэктомии.

**Ключевые слова:** гетеротопия поджелудочной железы, эндоскопическая папиллэктомия, внутриампулярное образование большого дуоденального сосочка, ацинарная ткань поджелудочной железы

**Для цитирования:** Имаралиев О. Т., Мороз Е. А., Тимофеев М. Е. Гетеротопия поджелудочной железы, имитирующая интраампулярную опухоль большого дуоденального сосочка. Клинический случай и обзор литературы. Онкопатология 2025;8(1):24–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-24-30>

## Pancreatic heterotopia mimicking intraampullary tumor of the greater duodenal papilla. Clinical case and review of the literature

**Imaraliev O. T., Moroz E. A., Timofeev M. E.***N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Ekaterina Anatol'evna Moroz [moroz-kate@yandex.ru](mailto:moroz-kate@yandex.ru)

Heterotopic pancreatic tissue located in the wall of the duodenum is an uncommon clinical condition that can resemble an intraductal tumor. Typically, it is identified incidentally during clinical evaluations. Most patients remain asymptomatic, and any clinical symptoms that do occur are nonspecific, varying based on the characteristics of the lesion and any associated complications. Despite the considerable advancements in various endoscopic and interventional diagnostic techniques, this anatomical and clinical scenario continues to pose a complex and contentious challenge. Endoscopic papillectomy has emerged as a minimally invasive and effective treatment option for this condition. In this article, we share our experience with endoscopic papillectomy as both a therapeutic and diagnostic method for heterotopic pancreatic tissue in the duodenal wall that mimics an intraampullary tumor. Additionally, we provide a comprehensive review of the current literature on this subject, outline the clinical presentation, diagnosis, and management of this condition, and propose a procedural algorithm for endoscopic papillectomy.

**Keywords:** pancreatic heterotopia, endoscopic papillectomy, intraampullary mass of the greater duodenal papilla, pancreatic acinar tissue

**For citation:** Imaraliev O. T., Moroz E. A., Timofeev M. E. Pancreatic heterotopia mimicking intraampullary tumor of the greater duodenal papilla. Clinical case and review of the literature. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2025;8(1):24–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-24-30>

## ВВЕДЕНИЕ

### Определение гетеротопической ткани поджелудочной железы в стенке двенадцатиперстной кишки

Эктопическая, или гетеротопическая, поджелудочная железа встречается относительно редко и определяется как ткань поджелудочной железы, расположенная аномально, не имеет контакта с нормальной поджелудочной железой, обладает собственной протоковой системой и кровоснабжением. Генез гетеротопии обусловлен метаплазией полипотентных эндодермальных клеток *in situ* либо перемещением эмбриональных панкреатических клеток в соседние структуры [1, 2]. Поджелудочная железа начинает развиваться на 5-й неделе беременности из дорсального и вентрального первичных выпячиваний, происходящих соответственно из двенадцатиперстной кишки и закладки печени. К 7-й неделе оба зачатка сливаются. Из вентрального зачатка образуются нижняя часть головки поджелудочной железы и ее крючковидный отросток, а из дорсального зачатка формируются тело и верхняя часть головки железы [2].

Гетеротопическая поджелудочная железа впервые была описана Жаном Шульцем в 1727 г. В 1909 г. Ганс фон Генрих и другие исследователи классифицировали гетеротопическую поджелудочную железу на 3 типа [3]:

- тип I – с протоками, ацинусами и эндокринными островками, похожими на те, которые наблюдаются в нормальных тканях поджелудочной железы;
- тип II – с большим количеством ацинусов, несколькими протоками и отсутствием островков;
- тип III – с многочисленными протоками, несколькими ацинусами и без островков.

На основании классификации фон Генриха 1909 г. и последующей модификации Гаспера–Фуэнтеса в 1973 г. выделяют 4 типа панкреатической гетеротопии [4], которые представлены следующим образом:

- тип I: содержит все элементы нормальной ткани поджелудочной железы (ацинусы, протоки и островки);
- тип II: содержит только протоки поджелудочной железы (каналикулярная разновидность);
- тип III: содержит только ацинарную ткань (экзокринная поджелудочная железа);
- тип IV: содержит только островковые клетки (эндокринная поджелудочная железа) [5].

Гетеротопия поджелудочной железы встречается среди пациентов всех возрастов, у мужчин в 2 раза чаще,

и не имеет клинических проявлений. У большинства пациентов она является случайной находкой во время проведения гастроскопии, операции или аутопсии. Ткань эктопированной поджелудочной железы можно обнаружить в слизистом или мышечном слое, а также в брюшине органов желудочно-кишечного тракта. Она может быть обнаружена в желудке (25–38 %), двенадцатиперстной кишке (17–36 %), тощей кишке (15–21,7 %) а также в дивертикуле Меккеля [6–8]. Реже она встречается в толстой кишке, червеобразном отростке, желчном пузыре, в сальнике или брыжейке, в аномальном бронхопищеводном свище, стенке пищевода и кистах средостения. При этом более половины наблюдений гетеротопии поджелудочной железы приходится на двенадцатиперстную кишку или привратник [2, 9]. Добавочная панкреатическая ткань может состоять из долек, залегающих между подслизистым и мышечным слоями двенадцатиперстной кишки, или рассеиваться по Бруннеровым железам [6]. Эктопическая ткань обычно обнаруживается случайно и может протекать бессимптомно или проявляться неясными и неспецифическими симптомами. К наиболее частым осложнениям гетеротопической поджелудочной железы в стенке двенадцатиперстной кишки относятся панкреатит, образование псевдокисты, злокачественное перерождение, желудочно-кишечное кровотечение, кишечная непроходимость и инвагинация. Считается, что парадуоденальный панкреатит обусловлен кистозным перерождением гетеротопической панкреатической ткани в медиальной стенке двенадцатиперстной кишки [4, 5, 10, 11]. Злокачественные опухоли эктопированной ткани поджелудочной железы встречаются в желудке, двенадцатиперстной кишке, а также в селезенке [12–14]. Описаны случаи эктопии поджелудочной железы в кистозной дубликатуре прямой кишки наряду с дуоденальной тканью [15], в селезенке она описана как имитирующая ангиосаркому [16]. Эктопированную поджелудочную железу, утратившую как ацинарные, так и эндокринные клетки, называют миоэпителиальной гамартомой, аденомиомой или аденомиозом [1, 2]. Осложнения при данной патологии могут быть ошибочно диагностированы как проявление злокачественного опухолевого процесса. Визуализация процесса и его морфологическая верификация помогают в дифференциальной диагностике гетеротопической поджелудочной железы, тем самым избавляют пациента от ненужного большого хирургического вмешательства.

## ПОНЯТИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ПАПИЛЛЭКТОМИИ

Эндоскопическая папиллэктомия (ЭП) – это малоинвазивная эндоскопическая процедура, применяемая для удаления патологических образований из большого дуоденального сосочка (БДС), который является частью кишечного тракта, где открываются панкреатический и желчный протоки. Эта процедура существенно отличается от трансдуоденальной папиллэктомии по своей трудоемкости и инвазивности, также она менее травматична. ЭП может быть высокоэффективной при лечении новообразований БДС и выполняться в виде эндоскопической резекции одним блоком. В настоящее время эта процедура получила признание за свой терапевтический потенциал благодаря совершенствованию и внедрению новых эндоскопических технологий. Она служит альтернативой открытой операции или паллиативным эндоскопическим методам лечения механической желтухи, вызванной новообразованиями БДС. Более того, ЭП рассматривается как эффективный малоинвазивный метод, который с помощью эндоскопического доступа позволяет резецировать доброкачественные новообразования БДС. По данным мировой литературы, частота осложнений составляет от 4 до 29 %, что подчеркивает необходимость тщательного отбора пациентов и квалифицированного подхода к данной процедуре. Несмотря на немалое число осложнений, большинство их устранимы эндоскопическими или консервативными методами лечения [17]. Это позволяет рассматривать ЭП как метод выбора в лечении пациентов с доброкачественными новообразованиями большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Неоплазии размером менее 5 см, без признаков внутрипротокового роста и без признаков злокачественности (спонтанное кровотечение, изъязвление) при эндоскопическом осмотре считаются подходящими для ЭП. Однако с развитием эндоскопических технологий и арсенала эндоскопических видеосистем и инструментария показания к такого рода вмешательствам расширяются [18]. Детальное морфологическое исследование полученного при лечебно-диагностической резекции материала может определить морфогенез, точную стадию и гистологическую градацию опухоли, лимфоваскулярную инвазию в случаях злокачественного новообразования. Существует множество дискуссионных вопросов о виде методики удаления выявленных изменений БДС, таких как использование подслизистых инъекций, параметры прижигающего тока, использование профилактических панкреатических стентов, закрытие дефектов слизистой оболочки методом клипирования и т.д. Тем не менее ЭП представляется возможным и безопасным методом, позволяющим после предварительной подготовки в руках опытного специалиста выполнить *en bloc*-резекцию ампулярных образований для точной и информативной гистологии.

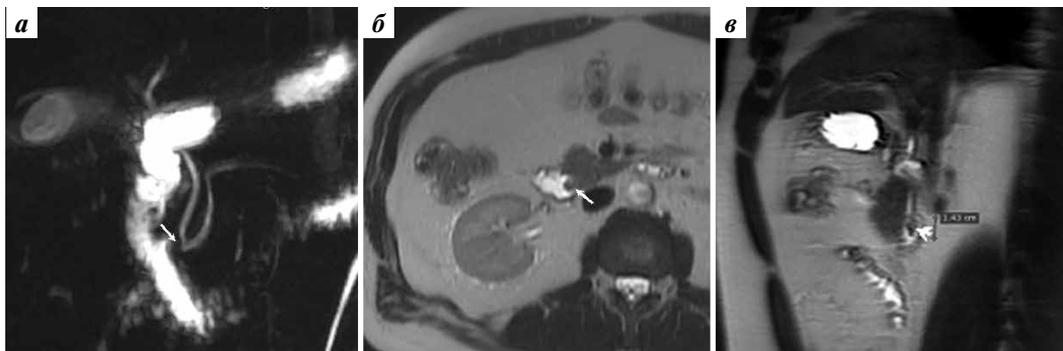
## ДИАГНОСТИКА ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СТЕНКЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ИМИТИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### Клинический случай

**Клинические симптомы и результаты лабораторных исследований.** В нашем исследовании мы представляем анализ клинического случая пациента Г., 47 лет, который был направлен в нашу клинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на эпигастральную боль и тошноту. Из анамнеза стало известно, что боль в эпигастрии была умеренной, локализованной и не связанной с приемом пищи. Самостоятельный прием ингибиторов протонной помпы не облегчил состояние пациента. При эзофагогастродуоденоскопии по месту жительства было заподозрено новообразование Фатерова сосочка. Гистологический анализ биопсии не придал ясности клинической и эндоскопической картине. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием на уровне Фатерова сосочка было выявлено локальное узловое утолщение стенки двенадцатиперстной кишки размерами 1,5 × 1,0 см. Проксимальные отделы гепатикохоледоха не расширены (до 0,6 см). Магнитно-резонансная картина описанных изменений не противоречит опухоли БДС. Результаты анализов крови были в пределах допустимой нормы погрешности. Гемоглобин: 16,6 г/дл, лейкоциты:  $7,76 \times 10^9$ /л, тромбоциты:  $266 \times 10^9$ /л, протромбиновое время: 11,8 с, билирубин: 9,8 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза: 20,5 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза: 20 МЕ/л, щелочная фосфатаза: 101 Ед/л, креатинин: 89 мкмоль/л,  $\alpha$ -амилаза: 39 Ед/л, глюкоза: 5,68 ммоль/л. Раковый антиген 19-9: 9,200 Ед/мл, раковый эмбриональный антиген: 0,6 нг/мл.

**Методы визуализации:** МРТ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, дуоденоскопия, эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ). Как ранее было описано, при МРТ и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии было выявлено локальное узловатое утолщение стенки двенадцатиперстной кишки размерами около 1,4 × 0,9 см на уровне Фатерова сосочка (рис. 1).

При дуоденоскопии визуализирован увеличенный, выбухающий в просвет кишки Фатеров сосочек, ограниченно подвижный, плотный при инструментальной пальпации, размером примерно 1,5–2,0 см, полушаровидной формы, с щелевидным устьем до 0,2 см, перифокально в области устья отмечается несколько разрыхленный, интрапапиллярный эпителий без нарушения регулярности ямочного рисунка (рис. 2, а). Из устья отмечалось поступление светлой неизменной желчи в просвет кишки небольшими порциями. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки в зоне БДС не изменена. Эндоскопическая



**Рис. 1.** Магнитно-резонансные томограммы брюшной полости: а – магнитно-резонансная холангиопанкреатография; б – T2-взвешенное изображение в аксиальной проекции; в – T2-взвешенное изображение в сагиттальной проекции

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging of the abdominal cavity: а – magnetic resonance cholangiopancreatography; б – T2-weighted image in axial projection; в – T2-weighted image in sagittal projection



**Рис. 2.** Интраампулярное образование большого дуоденального сосочка: а – WLI; б – эндоскопическое ультразвуковое исследование

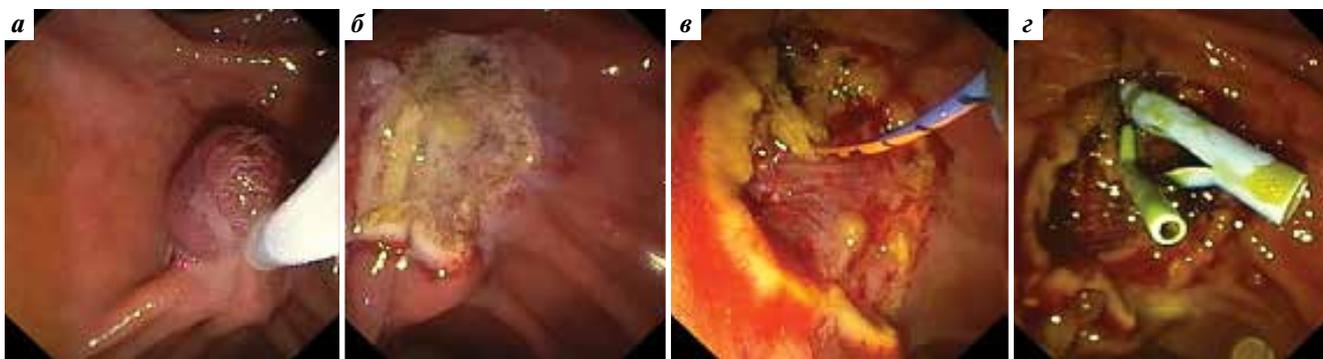
**Fig. 2.** Intraampullary formation of the large duodenal papilla: а – WLI; б – endoscopic ultrasound examination

картина в большей степени характерна для внутриампулярного образования БДС.

ЭндоУЗИ выявило субэпителиальное гипозоногенное образование в ампуле БДС, правильной овальной формы, размером 11,65 мм, с достаточно ровными четкими контурами (рис. 2, б). Очаг поражения не вовлекал дистальные отделы главного и панкреатического протока, ни общего желчного протока, ни мышечную пластинку кишки. Главный панкреатический и общий желчный протоки не были расширенными. При сканировании регионарных сосудистых структур, а также в печеночно-двенадцатиперстной связке (чревный ствол, селезеночная, печеночная, верхняя брыжеечная артерии, конfluence портальной вены, селезеночная и левая почечная вены) увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Эндоскопическая картина трактовалась как образование БДС. Аспирационная тонкоигольная биопсия под контролем эндоУЗИ была невозможна из-за особенностей расположения, размеров и чрезмерной подвижности данной анатомической области.

**Дифференциальный диагноз с ампулярной опухолью.** Дифференциальная диагностика доброкачественных

и злокачественных новообразований БДС проводится на основании характерных эндоскопических признаков [10, 11]. Дополнительная информация может быть получена при использовании узкоспектрального осмотра (NBI, BLI, I-SCAN) и оптического увеличения [19]. Традиционная эндоскопическая щипцовая биопсия бесполезна из-за субэпителиальной природы поражения. Биопсия не может считаться достоверным методом верификации характера патологических изменений [20]. По данным литературы, ложноотрицательные результаты получают в 16–30 % наблюдений, а ложноположительные – в 12–38 % [21]. В связи с вышеуказанным ЭП может рассматриваться как вариант тотальной биопсии для окончательного морфологического диагноза и выработки дальнейшей тактики ведения пациента [22]. Эндосонография обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью в оценке размеров и местной распространенности опухоли (Т) и выявлении поражения лимфатических узлов (N) по сравнению с компьютерной томографией и МРТ [23]. Аспирация тонкой иглой под контролем эндоУЗИ лишь в некоторых случаях может помочь уточнить диагноз [24].



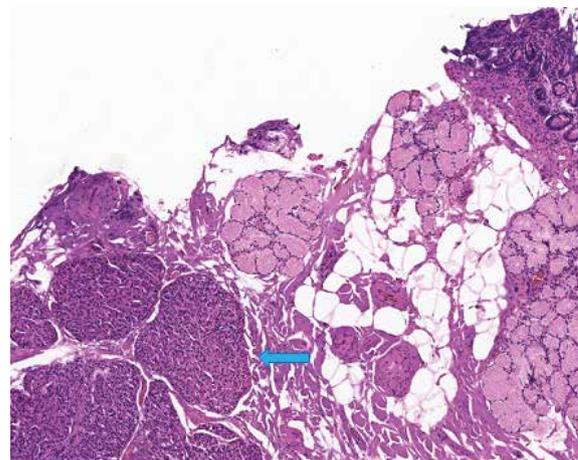
**Рис. 3.** Эндоскопическая папилэктомиа: а – эндоскопический вид, захват большого дуоденального сосочка с опухолью; б – эндоскопический вид после *en-bloc*-резекции; в – эндоскопический вид, канюляция холедоха; г – эндоскопический вид после полной *en-bloc*-резекции папиллярной опухоли со стентированием общего желчного и главного панкреатического протоков

**Fig. 3.** Endoscopic papillectomy: a – endoscopic view, capture of the large duodenal papilla with a tumor; б – endoscopic view after endoscopic resection; в – endoscopic view, choledochal cannulation; г – endoscopic view after complete endoscopic resection of the papillary tumor with stenting of the common bile and main pancreatic channels

### Процедура эндоскопической папилэктомии

**Техника ЭП.** В настоящее время стандартной техники, рекомендаций по мощности и режиму тока (режущий или коагуляционный) для выполнения ЭП не разработано. В нашем случае была выполнена *en bloc* ЭП по Арденг Жозе Селсо [25]. Операция была выполнена с помощью терапевтического дуоденоскопа (Olympus TJF Q180V) с большим рабочим каналом диаметром 4,2 мм и полиэктомической петли диаметром 13 мм (Captivator II, Boston Scientific) в режиме монополярной электрорезекции (Olympus ESG-300, режим PulseCut Fast). Папиллярную опухоль захватывают у основания, всегда соблюдая ограничение, на 0,5 см ниже границы поражения. После этого к кольцевой ручке прикладывается постоянное натяжение при использовании электрокоагуляции до завершения полной резекции опухоли. Опухоль вместе с БДС была удалена единым блоком. Была отмечена умеренная кровоточивость (капиллярное кровотечение) из зоны папилэктомии, которая купирована коагуляционным гемостазом. Выполнена канюляция общего желчного протока и по струне-проводнику в холедох установлен пластиковый билиодуоденальный стент – Boston Scientific Advanix Biliary Stent 10Fr, 5 см. Последовательно выполнены селективная канюляция и стентирование Вирсунгова протока пластиковым стентом – Boston Scientific Advanix Pancreatic Stent 4Fr, 4 см (рис. 3).

Использование нами панкреатического стента с целью снижения риска остроого постманипуляционного панкреатита связано с предупреждением возможной посткоагуляционной стриктуры. По нашему опыту большинство панкреатических стентов самопроизвольно мигрируют в просвет двенадцатиперстной кишки в течение 2 нед после установки. Рентгенография брюшной полости через 2 нед может подтвердить этот факт. Стент, который остается *in situ* более 2 нед, должен быть удален эндоскопически. Несмотря на адекватное дренирование, установка профилактического пластикового билиарного стента



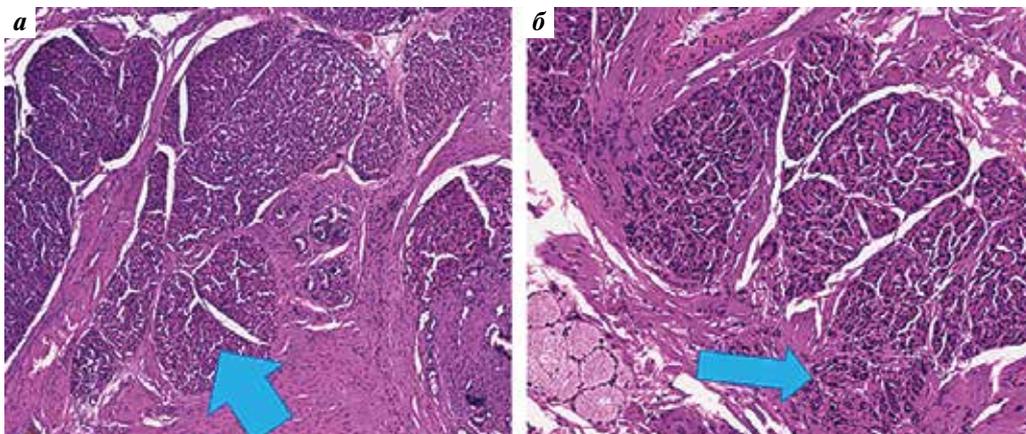
**Рис. 4.** Очаги гетеротопии поджелудочной железы, представленные ацинарными структурами,  $\times 100$

**Fig. 4.** Foci of pancreatic heterotopia represented by acinar structures,  $\times 100$

для снижения риска папиллярного стеноза и холангита, как правило, не проводится, однако, учитывая специфику нашего медицинского учреждения и отсутствие однозначности и убежденности в доброкачественном характере выявленных изменений, мы рекомендуем профилактическое стентирование холедоха.

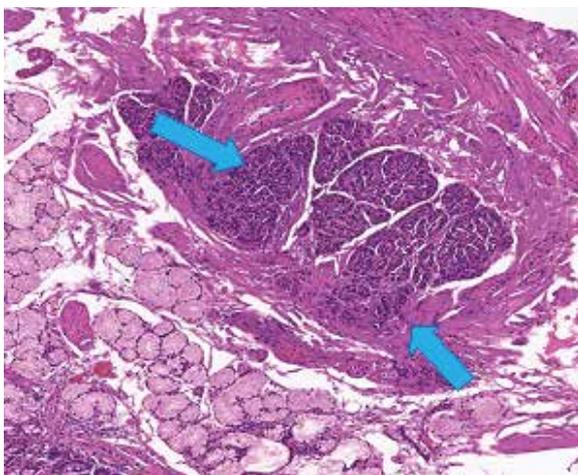
### Окончательный морфологический диагноз

При морфологическом исследовании операционного материала во фрагментах стенки двенадцатиперстной кишки из зоны БДС были выявлены следующие изменения: слизистая оболочка с очаговой атрофией крипт, изъязвлением, очаговой полиморфноклеточной инфильтрацией, гиперплазией муцинпродуцирующих желез, очаговой гиперплазией Бруннеровых желез. В мышечной оболочке – очаги панкреатической гетеротопии, представленной ацинарными и железистыми структурами (типы II–III по классификации Гаспера–Фуэнтеса) (рис. 4–6).



**Рис. 5.** Очаги гетеротопии поджелудочной железы в зоне большого дуоденального сосочка, представленные ацинарными (а) и протоковыми (б) структурами (указаны стрелками),  $\times 200$

**Fig. 5.** Foci of pancreatic heterotopy in the area of the large duodenal papilla, represented by acinar (a) and ductal (b) structures (indicated by arrows),  $\times 200$



**Рис. 6.** Очаги гетеротопии поджелудочной железы в зоне большого дуоденального сосочка, представленные ацинарными и протоковыми структурами (указаны стрелками),  $\times 200$

**Fig. 6.** Foci of pancreatic heterotopy in the area of the large duodenal papilla, represented by acinar and ductal structures (indicated by arrows),  $\times 200$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше наблюдение продемонстрировало полный диагностический алгоритм, включавший эндоскопический осмотр в стандартном белом свете, с использованием режимов узкого спектра осмотра, ультразвуковое, лучевое и гистологическое исследования, благодаря чему у пациента была выявлена гетеротопия поджелудочной железы в стенке двенадцатиперстной кишки. Дифференциальный диагноз был проведен для исключения опухоли двенадцатиперстной кишки, в том числе гастриномы и нейроэндокринной опухоли.

На наш взгляд, совокупность эндоскопических методик играет определяющую роль в диагностике новообразований двенадцатиперстной кишки и, в частности, зоны БДС. Такие виды визуализации, как компьютерная томография, МРТ, могут только предположить наличие данной патологии, однако эндоскопические методики, включая эндоУЗИ с последующим морфологическим исследованием, являются наиболее точными и значимыми в диагностике и лечении описанной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clarke B.E. Myoepithelial hamartoma of gastrointestinal tract: report of eight cases with comment concerning genesis and nomenclature. *Arch Pathol* 1940;30:143.
2. Skandalakis J.E., Grey S.W. *Embryology for surgeons: the embryological basis for treatment of congenital anomalies*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams Wilkins 1994. Pp. 366–387.
3. Von Heinrich H. Ein Beitrag zur histologie des sogenannten akzessotischen pancreas. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1909;198:392–401.
4. Rezvani M., Menias C., Sandrasegaran K. et al. Heterotopic pancreas: histopathologic features, imaging findings, and complications. *Radiographics* 2017;37(2):484–99. DOI: 10.1148/rg.2017160091
5. Hammock L., Jorda M. Gastric endocrine pancreatic heterotopia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(4):464–7. DOI: 10.5858/2002-126-0464-GERP
6. Самцов Е.Н., Вусик М.В., Каракешисева М.Б. Гетеротопия поджелудочной железы. *Сибирский онкологический журнал* 2009;(4):75–7. Samtsov E.N., Vusik M.V., Karakeshisheva M.B. Heterotopy of the pancreas. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2009;(4):75–7. (In Russ.).
7. Vyawahare M.A., Musthyla N.B. Ectopic pancreas at the ampulla of Vater diagnosed with endoscopic snare papillectomy: A case report and review of literature. *World J Gastrointest Endosc* 2021;13(9):437–46. DOI: 10.4253/wjge.v13.i9.4374

8. Darlington C.D., Anitha G.F.S. Meckel's diverticulitis masquerading as acute pancreatitis: a diagnostic dilemma. *Indian J Crit Care Med* 2017;21(11):789–92. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM\_317\_17
9. Skandalakis J.E., Skandalakis L.J., Colborn G.L. Congenital anomalies and variations of the pancreas and pancreatic and extrahepatic bile ducts. In: *The Pancreas*. H.G. Beger et al, ed. Oxford, Blackwell Science, 1998. Pp. 28–3040.
10. Christodoulidis G., Zacharoulis D., Barbanis S. et al. Heterotopic pancreas in the stomach: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2007;13:6098–100.
11. Rubin E., Farber J.L. Ectopia or heterotopia is an anomaly in which an organ is outside its normal anatomic site. In: *Pathology*. J.B. Lippincott Company, 1994.
12. Gabata T., Kadoya M., Terayama N. et al. Groove pancreatic carcinomas: radiological and pathological findings. *Eur Radiol*. Published online: nov. 2002.
13. Hickman D.M., Frey C.F., Carson J.W. Adenocarcinoma arising in gastric heterotopic pancreas. *West J Med* 1981;135:57–62.
14. Tanimura A., Yamamoto H., Shibata H., Sano E. Carcinoma in heterotopic gastric pancreas. *Acta Pathol Jpn* 1979;29:251–7.
15. Narasimpharao K.L., Patel R.V., Malik A.K., Mitra S.K. Chronic perianal fistula: beware of rectal duplication. *Postgrad Med J* 1987;63:213–4.
16. Sapino A., Pietribiasi F., Papotti M., Bussolati G. Ectopic endocrine pancreatic tumor simulating splenic angiosarcoma. *Pathol Res Pract* 1989;184:292–6.
17. Недолужко И.Ю., Хон Е.И., Шишин К.В. Эндоскопическое удаление новообразований большого сосочка двенадцатиперстной кишки. *Анналы хирургической гепатологии* 2019;24(1):36–42. DOI: 10.16931/1995-5464.2019136-42
18. Cheng C.L., Sherman S., Fogel E.L. et al. Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc* 2004;60:757–64.
19. Itoi T., Tsuji S., Sofuni A., Itokawa F. et al. A novel approach emphasizing preoperative margin enhancement of tumor of the major duodenal papilla with narrow-band imaging in comparison to indigo carmine chromoendoscopy [with videos]. *Gastrointest Endosc* 2009;69(1):136–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.07.036>
20. Mendonca E.Q., Bernardo W.M., Moura E.G. et al. Endoscopic versus surgical treatment of ampullary adenomas: a systematic review and metaanalysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71(1):28–35. DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(01\)06](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(01)06)
21. Elek G., Györi S., Tóth B., Pap A. Histological evaluation of preoperative biopsies from ampulla vateri. *Pathol Oncol Res* 2003;9(1):32–41.
22. Chathadi K.V., Khashab M.A., Acosta R.D. et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointest Endosc* 2015;82(5):773–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.06.027>
23. Rivadeneira D.E., Pochapin M., Grobmyer S.R. et al. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003;10(8):890. DOI: <https://doi.org/10.1245/ASO.2003.03.555>
24. Gottschalk U., Dietrich C.F., Jenssen C. Ectopic pancreas in the upper gastrointestinal tract: is endosonographic diagnosis reliable? Data from the German Endoscopic Ultrasound Registry and review of the literature. *Endosc Ultrasound* 2018;7(4):270–8. DOI: 10.4103/eus.eus\_18\_17
25. Ardengh J.C., Kemp R., Lima-Filho É.R., Dos Santos J.S. Endoscopic papillectomy: the limits of the indication, technique and results. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7(10):987–94. DOI: 10.4253/wjge.v7.i10.987

**Вклад авторов**

Имаралиев О.Т.: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация полученных данных;

Мороз Е. А.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь, редактирование;

Тимофеев М. Е.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь.

**Authors' contributions**

Imaraliev O. T.: article design development, review of publications, writing the text of the article, analysis and interpretation of the obtained data;

Moroz E. A.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance, editing;

Timofeev M. E.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Имаралиев О. Т. / Imaraliev O. T.: <https://orcid.org/0000-0002-5247-3219>

Мороз Е. А. / Moroz E. A.: <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>

Тимофеев М. Е. / Timofeev M. E.: <https://orcid.org/0000-0002-8405-4502>

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

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

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

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

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

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

**Статья поступила:** 12.02.2025. **Принята к публикации:** 17.03.2025. **Опубликована онлайн:** 10.04.2025.

**Article submitted:** 12.02.2025. **Accepted for publication:** 17.03.2025. **Published online:** 10.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-31-35>

## СЛУЧАЙ СИЛИКОНАССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Бадлаева А. С.<sup>1,2</sup>, Пресняков Е. В.<sup>2,3</sup>, Кудяев С. В.<sup>2</sup>, Болдырев Д. В.<sup>2</sup>, Колдаева М. С.<sup>2,4</sup>,  
Буланов Д. В.<sup>2,5</sup>, Мельченко Д. С.<sup>2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А. П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского»; Россия, 117418 Москва, ул. Цурюпы, 3;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Алина Станиславовна Бадлаева [alinamagnaeva03@gmail.com](mailto:alinamagnaeva03@gmail.com)

В статье описан редкий случай силиконассоциированной лимфаденопатии с множественным двусторонним поражением лимфатических узлов у больной 44 лет после маммопластики с использованием силиконовых имплантов. Несмотря на растущую популярность использования грудных имплантов как в эстетических, так и в реконструктивных целях, силиконассоциированная лимфаденопатия является редкой нозологией, в связи с чем постановка правильного клинического и патологоанатомического диагноза может представлять определенную сложность.

**Ключевые слова:** силиконассоциированная лимфаденопатия, гранулематозное воспаление, астероидные тельца

**Для цитирования:** Бадлаева А. С., Пресняков Е. В., Кудяев С. В. и др. Случай силиконассоциированной лимфаденопатии. Онкопатология 2025;8(1):31–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-31-35>

### A case of silicone-associated lymphadenopathy

*Badlaeva A. S.<sup>1,2</sup>, Presnyakov E. V.<sup>2,3</sup>, Kudyaev S. V.<sup>2</sup>, Boldyrev D. V.<sup>2</sup>, Koldaeva M. S.<sup>2,4</sup>, Bulanov D. V.<sup>2,5</sup>, Melchenko D. S.<sup>2</sup>*

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

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

<sup>3</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery; 3 Tsuryupy St., Moscow 117418, Russia;

<sup>4</sup>A. C. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 6, 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;

<sup>5</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Alina Stanislavovna Badlaeva [alinamagnaeva03@gmail.com](mailto:alinamagnaeva03@gmail.com)

A rare case of silicone-associated lymphadenopathy involving multiple bilateral lymph nodes in a 44-year-old patient after augmentation mammoplasty with silicone implants is presented. Despite the growing popularity of the use of breast implants for both aesthetic and reconstructive purposes, silicone-associated lymphadenopathy is a rare entity, and therefore the correct clinical and pathological diagnosis can be difficult.

**Keywords:** silicone-associated lymphadenopathy, granulomatous inflammation, asteroid bodies

**For citation:** Badlaeva A. S., Presnyakov E. V., Kudyaev S. V. et al. A case of silicone-associated lymphadenopathy. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2025;8(1):31–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-31-35>

## ВВЕДЕНИЕ

Силиконассоциированная лимфаденопатия является редким осложнением маммопластики с эндопротезированием. Считается, что в основе патогенеза вышеописанной нозологии лежит нарушение целостности капсулы силиконового эндопротеза молочной железы (импланта) и, как следствие, миграция силикона из него в соседние ткани [1]. Точная распространенность разрыва импланта остается неясной и, по различным данным, варьирует от 0,3 до 77 % [2]. Диагностика нарушения целостности капсулы силиконового импланта может быть затруднена из-за отсутствия специфических клинических симптомов, а чувствительность физикального осмотра для выявления повреждения капсулы может составлять всего 30 % [3].

Миграция содержимого эндопротеза может ограничиваться молочной железой или распространяться на регионарные лимфатические узлы (ЛУ) (наиболее часто — подмышечные), где силикон приводит к развитию гранулематозного воспаления [1–4]. Распространение протезного материала происходит посредством транспорта макрофагов в регионарные ЛУ, где силикон вызывает реакцию инородного тела, приводящую к хроническому воспалению и последующей лимфаденопатии [4]. Клинические проявления в таких случаях могут быть различными, и обнаружение силиконассоциированной лимфаденопатии может быть либо случайной находкой при рентгенологическом исследовании грудной клетки или ультразвуковом исследовании, либо частью диагностического обследования в связи с увеличением ЛУ [4].

Несмотря на растущую популярность использования грудных имплантов как в эстетических, так и в реконструктивных целях, силиконассоциированная лимфаденопатия является редкой нозологией, в связи с чем постановка правильного клинического и патологоанатомического диагноза представляет определенную сложность.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**У пациентки 44 лет с жалобами на тянущие боли в левой молочной железе при ультразвуковом исследовании молочных желез с регионарными ЛУ была обнаружена подмышечная лимфаденопатия. Из анамнеза известно, что в 2019 г. пациентке была выполнена маммопластика с эндопротезированием. При последующей магнитно-резонансной томографии была подтверждена лимфаденопатия с локализацией в подмышечных, надключичных, подключичных и парастернальных ЛУ с 2 сторон, признаков нарушения целостности капсулы имплантов молочных желез не обнаружено. Больная была проконсультирована гематологом, при дообследовании убедительных данных, говорящих о лимфопролиферативном заболевании, получено не было. Пациентке была выполнена эксцизионная биопсия пораженного подмышечного ЛУ.**

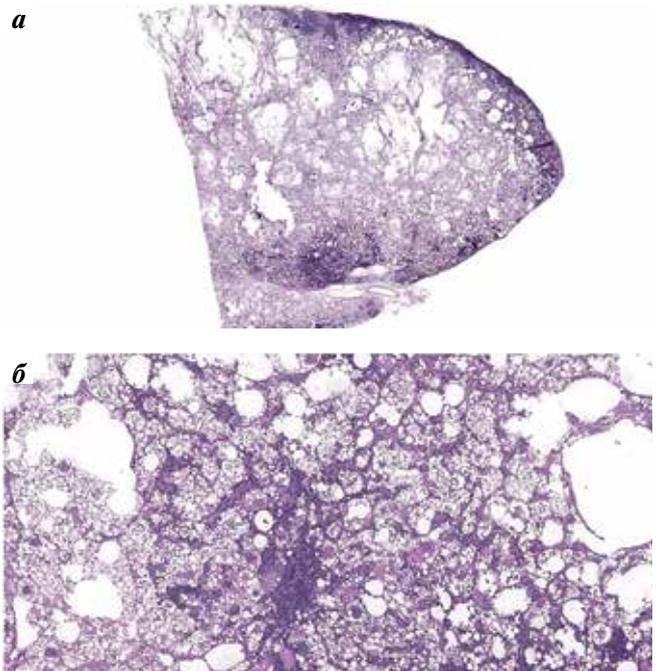
При макроскопическом исследовании было выявлено, что ЛУ увеличен в размерах до  $5,0 \times 4,0 \times 1,5$  см, на разрезе он был представлен гомогенной желтой тканью мягкой консистенции. При микроскопическом исследовании была обнаружена ткань ЛУ с нарушенной гистоархитектоникой за счет субтотального замещения лимфоидной ткани множественными разнокалиберными вакуолями (рис. 1).

В немногочисленных вакуолях были выявлены светопреломляющие бесструктурные бесклеточные массы (рис. 2), однако большинство вакуолей были оптически пустыми, вероятно, вследствие вымывания силикона при фиксации и проводке материала.

Среди многочисленных скоплений вышеописанных вакуолей были обнаружены гистиоциты, лимфоциты и многоядерные макрофаги по типу клеток инородных тел (рис. 3).

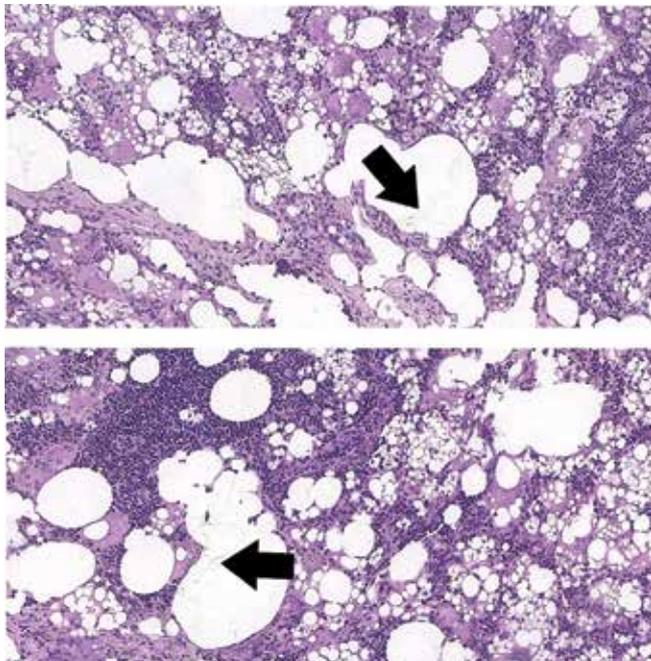
В цитоплазме некоторых многоядерных макрофагов был обнаружен силикон, а также астероидные тельца — цитоплазматические эозинофильные включения звездчатой формы, окруженные гало (рис. 4).

Согласно данным литературы при электронно-микроскопическом исследовании астероидных телец было показано, что эти структуры содержат скопления неправильно свернутых дисфункциональных белков и поврежденных органелл, транспортируемых по сети микротрубочек и доставляемых в лизосомы в организующем центре, расположенном вблизи комплекса Гольджи [5].



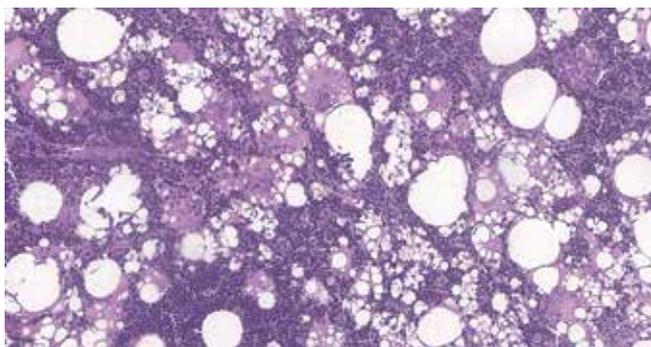
**Рис. 1.** Микроскопическая картина лимфатического узла. Лимфатический узел с нарушенной гистоархитектоникой (а,  $\times 5$ ) за счет множественных вакуолей (б,  $\times 50$ ). Окраска гематоксилином и эозином

**Fig. 1.** Microscopic features of the lymph node. Lymph node with disturbed histological architecture (a,  $\times 5$ ) due to multiple vacuoles (b,  $\times 50$ ). Hematoxylin and eosin staining



**Рис. 2.** Разнокалиберные вакуоли с наличием в них силикона в виде светопреломляющих бесклеточных масс (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 2.** Various-sized vacuoles with the presence of silicone in them in the form of light-refracting, cell-free masses (arrow). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$



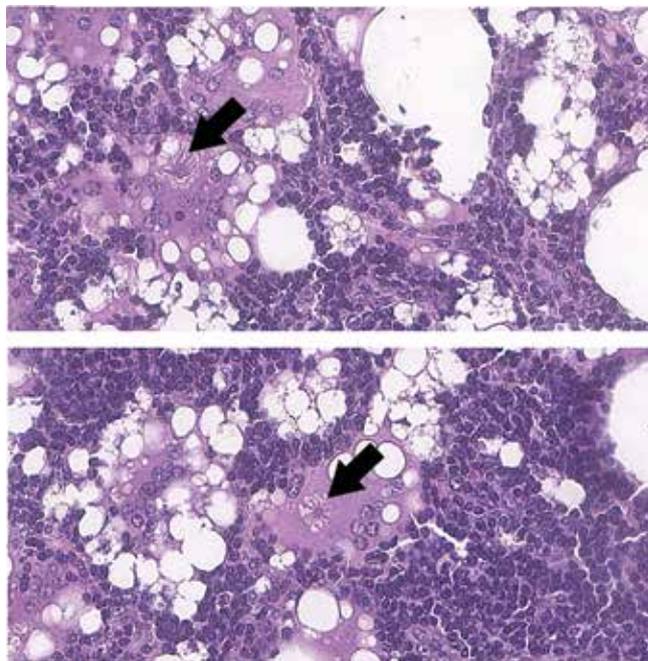
**Рис. 3.** Множественные многоядерные макрофаги по типу клеток инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 3.** Multiple multinucleated "foreign body" macrophages. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$

В нашем случае признаков клеточной атипичности, митотической активности и некрозов в исследованном ЛУ обнаружено не было. Капсула ЛУ была интактна на всем протяжении.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Силиконассоциированная лимфаденопатия — это лимфаденопатия, возникающая из-за присутствия силикона в ЛУ и развития в нем гранулематозного воспаления [1, 6]. Силикон состоит из полимеров диметилсилоксана, которые могут принимать жидкую, гелевую или эластомерную форму в зависимости



**Рис. 4.** Наличие в цитоплазме многоядерных макрофагов астероидных телец (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

**Fig. 4.** The presence of asteroid bodies in the cytoplasm of multinucleated macrophages (arrow). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$

от степени полимеризации. Выбор формы силикона определяется желаемым эффектом при косметической или реконструктивной операции по поводу рака молочной железы. Считается, что силикон не поддается биологическому разложению, вследствие чего он обладает низкой тканевой иммуногенностью [1, 6].

В случае имплантов молочной железы оболочка (окружающая капсула) эндопротеза выполнена из силикона, в то время как содержимое имплантов может быть либо силиконовым гелем, либо физиологическим раствором [7]. Оболочка импланта может пропускать силикон, а реактивные гистиоциты, окружающие импланты, содержать силикон. Таким образом, последний может мигрировать в регионарные ЛУ по лимфатическим сосудам. Чаще всего наблюдается увеличение подмышечных ЛУ, однако могут быть затронуты и внутренние ЛУ молочной железы. Кроме того, описаны случаи распространения силикона и за пределами регионарных ЛУ, например в печени и легких, что указывает на попадание силикона в системный кровоток [6].

В большинстве случаев лимфаденопатия протекает бессимптомно и выявляется при обследовании пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе. Разрыв капсулы импланта может вызвать местную боль или болезненную лимфаденопатию [6]. Частота возникновения лимфаденопатии достоверно неизвестна, однако в исследовании W.E. Katzin и соавт. при обследовании ЛУ пациентов с удаленными грудными имплантами признаки силиконовой лимфаденопатии были выявлены примерно в 90 % случаев [8].

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с силиконассоциированной лимфаденопатией

Table 1. Clinical characteristics of patients with silicone-associated lymphadenopathy

Авторы, год Authors, year	Возраст пациента, лет Patient's age, years	Пораженная группа лимфатических узлов Affected group of lymph nodes	Время с момента операции, лет Time since surgery, years
S. T. Adams и соавт., 2009 [9] S. T. Adams et al., 2009 [9]	35	Подмышечные Axillary	5
L. K. Gilbert и соавт., 2016 [10] L. K. Gilbert et al., 2016 [10]	—	Шейные Cervical	10
K. Borghol и соавт., 2016 [11] K. Borghol et al., 2016 [11]	56	Шейные Cervical	10
Y. Lee и соавт., 2017 [12] Y. Lee et al., 2017 [12]	35	Подмышечные Axillary	11
A. A. Theodosiou и соавт., 2017 [13] A. A. Theodosiou et al., 2017 [13]	25	Надключичные, подмышечные Supraclavicular, axillary	—
J. Banerdt и соавт., 2020 [14] J. Banerdt et al., 2020 [14]	76	Паратрахеальные Paratracheal	3
R. P. Chae и соавт., 2021 [15] R. P. Chae et al., 2021 [15]	56	Подмышечные Axillary	12
C. Cucoreanu и соавт., 2021 [16] C. Cucoreanu et al., 2021 [16]	41	Подмышечные Axillary	20
A. D. Rajgor и соавт., 2021 [17] A. D. Rajgor et al., 2021 [17]	54	Шейные Cervical	13
C. T. Avgeri и соавт., 2023 [18] C. T. Avgeri et al., 2023 [18]	66	Надключичные, подмышечные, шейные Supraclavicular, axillary, cervical	10

В современной литературе описаны клинические случаи силиконассоциированной лимфаденопатии с локализацией патологического процесса преимущественно в подмышечных, надключичных и подключичных ЛУ, реже — в ЛУ средостения, а также в шейных и паратрахеальных ЛУ (табл. 1).

На основании вышеперечисленного можно сделать вывод о том, что повреждение капсулы импланта и миграция его содержимого являются причинами силиконассоциированной лимфаденопатии, поскольку транспортировка частиц силикона в регионарные ЛУ приводит к развитию гранулематозного воспаления.

Возникающая в результате реакция на инородное тело может вызвать увеличение и болезненность ЛУ, которые при первоначальном обращении могут быть ошибочно приняты за метастазы или лимфаденопатию при лимфопролиферативном заболевании.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для постановки диагноза силиконассоциированной лимфаденопатии требуются комплексный подход и сопоставление клинических данных, результатов инструментальных методов обследования и гистологической картины ЛУ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Астахов Д.Н., Степаныч Н.Г., Завьялов А.А. и др. Силиконовая лимфаденопатия, ассоциированная с разрывом имплантов молочных желез. Пластическая хирургия и эстетическая медицина 2022;(3):93–8. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202203193  
Astakhov D.N., Stepanyants N.G., Zavyalov A.A. et al. Silicone lymphadenopathy associated with breast implant rupture. Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina = Plastic Surgery and Aesthetic Medicine 2022;(3):93–8. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/plast.hirurgia202203193
- McLaughlin J.K., Lipworth L., Murphy D.K., Walker P.S. The safety of silicone gel-filled breast implants: a review of the epidemiologic evidence. Ann Plast Surg 2007;59(5):569–80. DOI: 10.1097/SAP.0b013e318066f0bd
- Hölmich L.R., Fryzek J.P., Kjølner K. et al. The diagnosis of silicone breast-implant rupture: clinical findings compared with findings at magnetic resonance imaging.

- Ann Plast Surg 2005;54(6):583–9.  
DOI: 10.1097/01.sap.0000164470.76432.4f
4. Bauer P.R., Krajicek B.J., Daniels C.E. et al. Silicone breast implant-induced lymphadenopathy: 18 Cases. *Respir Med CME* 2011;4(3):126–30. DOI: 10.1016/j.rmedc.2011.01.001
  5. Suurmeijer A.J.H. Asteroid bodies and autophagy. *J Cutan Pathol* 2023;50:785–6. DOI: 10.1111/cup.14483
  6. Miranda R.N., Khoury J.D., Medeiros L.J. *Atlas of Lymph Node Pathology*. New York (NY): Springer; 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-7959-8\_34
  7. Ioachim H.L., Medeiros L.J. Silicone lymphadenopathy. In: Ioachim H.L., Medeiros L.J., editors. *Ioachim's lymph node pathology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Pp. 275–278.
  8. Katzin W.E., Centeno J.A., Feng L.J. et al. Pathology of lymph nodes from patients with breast implants: a histologic and spectroscopic evaluation. *Am J Surg Pathol* 2005;29:506–11. DOI: 10.1097/01.pas.0000155145.60670.e4
  9. Adams S.T., Cox J., Rao G.S. Axillary silicone lymphadenopathy presenting with a lump and altered sensation in the breast: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:6442. DOI: 10.1186/1752-1947-3-6442
  10. Gilbert L.K., Thiruchelvam J. Cervical silicone lymphadenopathy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54(6):e52–4. DOI: 10.1016/j.bjoms.2016.01.011
  11. Borghol K., Gallagher G., Skelly B.L. Silicone granuloma from ruptured breast implants as a cause of cervical lymphadenopathy. *Ann R Coll Surg Engl* 2016;98(7):e118–20. DOI: 10.1308/rcsann.2016.0166
  12. Lee Y., Song S.E., Yoon E.S. et al. Extensive silicone lymphadenopathy after breast implant insertion mimicking malignant lymphadenopathy. *Ann Surg Treat Res* 2017;93(6):331–5. DOI: 10.4174/astr.2017.93.6.331
  13. Theodosiou A.A., Houghton R., Shepherd N., Lillie P. Painful lymphadenopathy due to silicone breast implant rupture following extensive global air travel. *Acute Med* 2017;16(4):192–5.
  14. Banerdt J., Johnson J., Sandler K. et al. Silicone lymphadenopathy after rupture of breast implant. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(11):e77–e78. DOI: 10.1164/rccm.201908-1524IM
  15. Chae R.P., Tsao S.C., Baker C.B., Lippey J. Progressive silicone lymphadenopathy post mastectomy and implant reconstruction for breast cancer. *BMJ Case Rep* 2021;14(2):e237711. DOI: 10.1136/bcr-2020-237711
  16. Cucoreanu C., Andras D., Caziuc A. et al. Silicone adenopathy and intractable axillary pain after breast implant augmentation – case report. *Chirurgia (Bucur)* 2021;116(2):248–53. DOI: 10.21614/chirurgia.116.2.248
  17. Rajgor A.D., Mentias Y., Stafford F. Silicone granuloma: a cause of cervical lymphadenopathy following breast implantation. *BMJ Case Rep* 2021;14(3):e239395. DOI: 10.1136/bcr-2020-239395
  18. Avgeri C.T., Sideris G., Margaris I., Tapponi L. Silicone cervical lymphadenopathy: a rare complication after breast augmentation. *Cureus* 2023;15(12):e50453. DOI: 10.7759/cureus.50453

**Вклад авторов**

Бадлаева А. С., Мельченко Д. С.: разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

Пресняков Е. В.: обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

Кудаев С. В., Болдырев Д. В., Колдаева М. С., Буланов Д. В.: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

Badlaeva A. S., Melchenko D. S.: research concept and design, obtaining data for analysis, data analysis, review of publications on the topic of the article, article writing;

Presnyakov E. V.: review of publications on the topic of the article, article writing;

Kudaev S. V., Boldyrev D. V., Koldaeva M. S., Bulanov D. V.: obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

Пресняков Е. В. / Presnyakov E. V.: <https://orcid.org/0000-0003-1546-5129>

Кудаев С. В. / Kudaev S. V.: <https://orcid.org/0000-0002-7637-3394>

Болдырев Д. В. / Boldyrev D. V.: <https://orcid.org/0000-0002-4548-5430>

Колдаева М. С. / Koldaeva M. S.: <https://orcid.org/0009-0006-8955-414X>

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

Мельченко Д. С. / Melchenko D. S.: <https://orcid.org/0000-0003-1394-8004>

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

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

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

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

**Соблюдение прав пациентов.** Согласие пациента не представлено ввиду анонимизации данных.

**Compliance with patient rights.** Patient consent was waived due to anonymized data.

**Статья поступила:** 14.01.2025. **Принята к публикации:** 17.02.2025. **Опубликована онлайн:** 10.04.2025.

**Article submitted:** 14.01.2025. **Accepted for publication:** 17.02.2025. **Published online:** 10.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-36-44> CC BY 4.0

# МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПРОТОВОКО-ДОЛЬКОВОЙ ЕДИНИЦЫ В НОРМЕ: МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Михаськова Н. С., Кудайбергенова А. Г.***ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия,  
197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68***Контакты:** Надежда Сергеевна Михаськова [iodiosono@mail.ru](mailto:iodiosono@mail.ru)

Терминальная протоково-дольковая единица (ТПДЕ) – структурно-функциональная единица молочной железы, являющаяся источником многих злокачественных эпителиальных новообразований, включая такие предопухолевые состояния, как протоковая и дольковая карциномы *in situ*. Изучение нормальной морфологии ТПДЕ важно для понимания механизмов развития новообразований. С 2000-х годов крупных исследований нормальной долики не проводилось. Данный обзор суммирует современные и ранее представленные данные о нормальном строении ТПДЕ.

**Ключевые слова:** нормальная морфология, терминальная протоково-дольковая единица, молочная железа

**Для цитирования:** Михаськова Н. С., Кудайбергенова А. Г. Морфологическая характеристика терминальной протоково-дольковой единицы в норме: морфометрические и иммуногистохимические параметры. Обзор литературы. Онкопатология 2025;8(1):36–44.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-36-44>

---

## Morphological characteristics of the terminal duct-lobular unit in normal conditions: morphometric and immunohistochemical parameters. A literature review

**Mikhaskova N. S., Kudaybergenova A. G.***N. N. Petrov National Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny vill., Saint Petersburg 197758, Russia***Contacts:** Nadezhda Sergeevna Mikhaskova [iodiosono@mail.ru](mailto:iodiosono@mail.ru)

The terminal duct-lobular unit (TDLU) is the structural and functional unit of the mammary gland that serves as the origin of many malignant epithelial neoplasms, including precancerous conditions such as ductal and lobular carcinoma *in situ*. Studying the normal morphology of TDLU is crucial for understanding the mechanisms of tumor development. Since the 2000s, no large-scale studies on the normal lobule structure have been conducted. This review summarizes current and previously presented data on the normal structure of TDLU.

**Keywords:** normal morphology, terminal duct-lobular unit, mammary gland

**For citation:** Mikhaskova N. S., Kudaybergenova A. G. Morphological characteristics of the terminal duct-lobular unit in normal conditions: morphometric and immunohistochemical parameters. A literature review. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2025;8(1):36–44. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-36-44>

## ВВЕДЕНИЕ

Классификация опухолей молочной железы (МЖ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 г. демонстрирует значительное преобладание среди злокачественных новообразований МЖ опухолей эпителиальной природы [1]. «Колыбелью» большинства таких новообразований принято считать терминальную протоково-дольковую единицу (ТПДЕ), которая является структурно-функциональной единицей МЖ и состоит из 2 видов эпителия: люминального, или железистого, и базального, или миоэпителиального. Считается, что именно ТПДЕ – источник значительного количества опухолей МЖ, начиная от таких предопухолевых состояний, как протоковая карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS), дольковая карцинома *in situ* (lobular carcinoma *in situ*, LCIS), и заканчивая инвазивной карциномой [2, 3]. Именно поэтому изучение морфологии нормальной ТПДЕ формирует представления об особенностях развития новообразований МЖ эпителиальной природы.

Однако в течение последних 20 лет данные о строении нормальной дольки практически не обновлялись. Большая часть изученных характеристик датируется началом 2000-х годов, а некоторые параметры не изучались с 70-х и 80-х годов прошлого века. Так, например, в литературе не встречается информация относительно размеров ТПДЕ в норме, хотя классификация ВОЗ 2019 г. определяет морфометрические параметры для дифференциальной диагностики некоторых предопухолевых состояний [1].

## ЗНАЧЕНИЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПРОТОВОКО-ДОЛЬКОВОЙ ЕДИНИЦЫ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Изучение гистологического строения МЖ началось еще во 2-й половине XX в. Уже тогда выдвигались предположения об иерархичности структур железы и их роли в развитии патологических изменений [4, 5].

Впервые были выдвинуты предположения о том, что практически любой патологический процесс возникает в ТПДЕ, за исключением лишь протоковых папиллом центрального типа и некоторых других новообразований. Так, в исследовании 1975 г. при анализе гистологического материала 119 женщин было выявлено, что такие изменения, как фиброаденома, апокриновые кисты, склерозирующий аденоз, различные дольковые преобразования (аплазия, гиперплазия, склероз, дилатационная гиперсекреция), а также DCIS и дольковая карцинома *in situ* возникали либо в дольке, либо в ТПДЕ [6].

Эти выводы о роли ТПДЕ как первичного очага в развитии патологических изменений в дальнейшем позволили углубиться в изучение морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) особенностей, что укрепило теорию о том, что ТПДЕ является источником многих опухолей и должна быть отправной точкой для диагностики новообразований МЖ.

## СТРОЕНИЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПРОТОВОКО-ДОЛЬКОВОЙ ЕДИНИЦЫ

Согласно данным литературы МЖ состоит из 15–20 долей, которые, в свою очередь, образованы 20–40 дольками, включающими от 20 до 100 альвеол [7]. Предполагается, что количество долей соответствует количеству протоков в железе и равняется 15–20, однако ряд исследований, использовавших рентгеноконтрастную дуктографию, показал, что число долей может варьироваться от 5 до 15. Это расхождение может быть связано с тем, что некоторые протоки в соске либо слепо замкнуты, либо являются отверстиями выхода сальных желез [7–9].

Секреция МЖ осуществляется на уровне дольки, состоящей из альвеолярных желез, окруженных специализированной внутридольковой стромой.

Альвеолярные железы – ацинусы – дренируются во внутридольковый проток, который покидает дольку в виде внедолькового и продолжается в проток мелкого порядка, через несколько ступеней соединяясь с крупными протоками из соседних долей МЖ и открываясь на поверхность соска (рис. 1).

Ацинусы окружены рыхло-волокнуистой соединительнотканной внутридольковой стромой с различным количеством лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и тучных клеток [10].

Размер долек и количество ацинусов в них крайне различно. J. Russo и I.H. Russo описали 4 типа долек [11]. Дольки 1-го типа наиболее распространены у препубертатных и нерожавших женщин и состоят из протоков с развивающимися структурами альвеол. Дольки 1-го типа постепенно эволюционируют в более зрелые

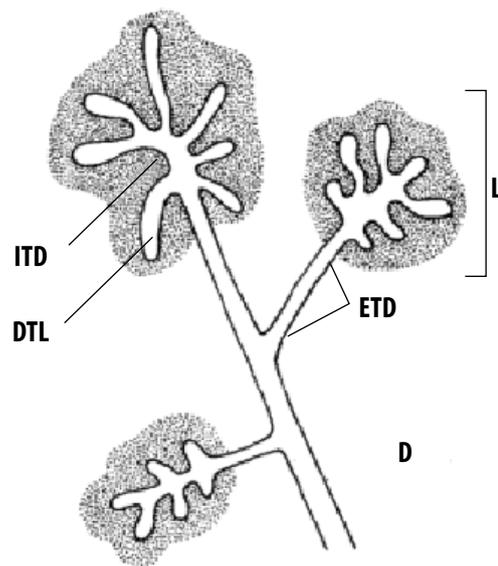


Рис. 1. Терминальная протоково-дольковая единица [4]: L – долька, DTL – слепой концевой проток, проточек, ацинус, ITD – внутридольковый проток, ETD – внедольковый проток, D – проток

Fig. 1. Terminal duct-lobular unit [4]: L – lobule, DTL – ductile, ITD – intralobular terminal duct, ETD – extralobular terminal duct, D – duct

структуры (дольки 2-го и 3-го типов) за счет развития дополнительных альвеол. Количество альвеол на дольку увеличивается примерно с 11 в дольках 1-го типа до 47 и 80 в дольках 2-го и 3-го типов соответственно.

У рожавших женщин в пременопаузе наиболее распространены дольки 3-го типа, составляющие 70–90 % от общего числа. Дольки 4-го типа — это дольки во время беременности и кормления грудью. Следует, однако, отметить, что дольки 1–3-го типов присутствуют в МЖ одновременно и что польза их различения в клинической практике еще не определена.

### КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПРОТОВО-ДОЛЬКОВОЙ ЕДИНИЦЫ

И ацинусы в дольке, и все виды протоков и проточков выстланы двуслойным эпителием [9, 10, 12, 13]. Слой, обращенный внутрь просвета, носит название железистого, или люминального, эпителия, слой, обращенный к базальной мембране, — миоэпителиального, или базального.

Железистый слой эпителия обращен внутрь протока и имеет кубовидную или столбчатую форму, светло-зернистую цитоплазму; клетки расположены относительно просвета протока длинной осью и экспрессируют различные низкомолекулярные цитокератины, включая цитокератины 7, 8, 18 и 19 [14–16].

Экспрессия маркеров в клетках этого слоя является неравномерной и неплотной в отличие от экспрессии в карциноме МЖ. Так, люминальные клетки демонстрируют присутствие маркеров ER, PR, GATA3 и других в норме, однако в небольшом количестве, при этом в опухолевых клетках их экспрессия ярко выражена, что может свидетельствовать в том числе о злокачественной трансформации клеток.

Чувствительность и специфичность к различным маркерам для нормальных люминальных клеток и клеток карциномы МЖ продемонстрированы в табл. 1.

GATA3 является одним из факторов транскрипции и отвечает за спецификацию и дифференцировку тка-

ней. В нормальных тканях МЖ этот маркер присутствует в люминальных клетках протокового эпителия, однако экспрессируется неоднородно, в то время как миоэпителиальные клетки к нему неактивны. Также показано, что GATA3 активно экспрессируется в опухолях МЖ и явно коррелирует с экспрессией ER в люминальных клетках, что было отмечено в опухолях люминального А подтипа [26].

GCDFP-15 и mammaglobin A входят в число наиболее специфичных маркеров, но обладают низкой чувствительностью, поэтому отсутствие окрашивания неинформативно. Напротив, позитивная ИГХ-реакция является весомым подтверждением наличия опухоли из эпителия МЖ.

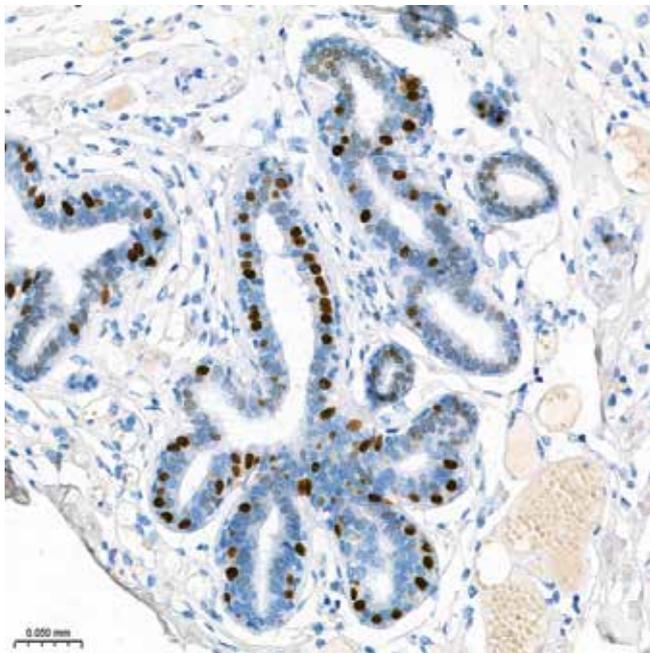
Таким образом, предполагается, что некоторые маркеры, такие как GCDFP-15, mammaglobin A, GATA3, ER, наиболее активно экспрессируются в опухолевых клетках, в то время как нормальный люминальный эпителий не дает тотального окрашивания.

ER и PR — наиболее часто используемые маркеры в диагностической панели при патологии МЖ. В нормальной ТПДЕ окрашивание мозаичное, люминальные клетки могут иметь как слабое, так умеренное или выраженное окрашивание либо не окрашиваться (как ER, так и PR). Смешанный характер окраски клеточного состава нормальной ТПДЕ используется в качестве внутреннего положительного контроля адекватности ИГХ-реакции (рис. 2, 3).

Наружный, или миоэпителиальный, базальный клеточный слой, хотя и присутствует всегда, может быть весьма различен по структуре. Он довольно прерывисто окаймляет люминальный эпителий. Как правило, эти клетки имеют неправильную форму, иногда кубическую, реже — столбчатую, в некоторых случаях отмечается веретенообразная форма с эозинофильной цитоплазмой, напоминающей гладкомышечные клетки. Трехмерная структура миоэпителиальных клеток похожа на звездчатую или коническую, они имеют цитоплазматические выросты, которые не достигают

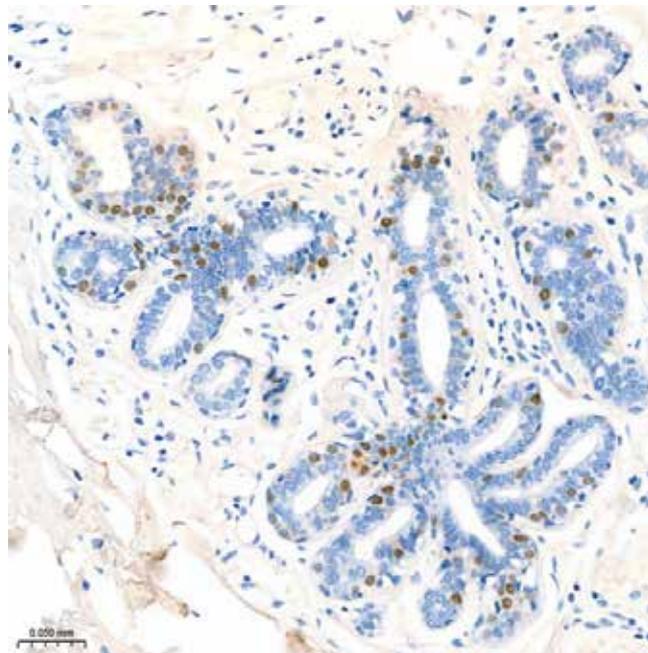
Таблица 1. Чувствительность и специфичность (%) люминальных клеток к различным маркерам в норме и при карциноме молочной железы [17–25]  
Table 1. Sensitivity and specificity (%) of luminal cells to various markers in normal conditions and in breast carcinoma [17–25]

Маркер Marker	Рак молочной железы Breast cancer		Норма Normal cells	
	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
GATA3	65	84–97	50	—
ER	67,0–99,7	95,4	—	—
CK7/CK8	—	—	100	96–100
GCDFP-15	45–74	98–100	—	—
Mammaglobin A	45–78	100	—	—
EMA	—	—	100	100



**Рис. 2.** Мозаичность и различная интенсивность окрашивания на ER в ядрах нормального люминального эпителия терминальной протоково-дольковой единицы, ×20

Fig. 2. Mosaic, different intensity of staining for ER in the nuclei of normal luminal epithelium of terminal duct-lobular unit, ×20



**Рис. 3.** Мозаичность и различная интенсивность окрашивания на PR в ядрах нормального люминального эпителия терминальной протоково-дольковой единицы, ×20

Fig. 3. Mosaic, different intensity of staining for PR in the nuclei of normal luminal epithelium of terminal duct-lobular unit, ×20

просвета протока. На всех поверхностях, кроме той, что контактирует с базальной мембраной, электронная микроскопия также выявила наличие микроворсинок [27]. Благодаря тому, что миоэпителий окружает люминальный эпителий, во время лактации он участвует в продвижении и выведении секрета из ацинусов в проточки и далее за счет сокращения мышечных волокон [7, 15, 27].

Отмечено, что степень выраженности признаков миоэпителиальных клеток сильно зависит от их расположения в МЖ. Так, клетки, окружающие ацинусы и мелкие протоки, имеют более низкую выраженность признаков в сравнении с миоэпителиальными клетками междольковых протоков. За счет слабого развития

мышечных филаментов миоэпителиальные клетки мелких протоков слабо отличимы от люминальных на гистологических срезах [4].

Миоэпителиальные клетки экспрессируют протеин S100, гладкомышечный актин, кальпонин, тяжелые цепи миозина SMM, p63, CD10 и p75, а также цитоцератин 5/6, 14, 17 [14, 16, 19, 28]. Чувствительность и специфичность миоэпителия в нормальной МЖ представлены в табл. 2.

Одним из лучших маркеров для миоэпителиальных клеток является p63. Это ядерный маркер, обладающий практически идеальными чувствительностью и специфичностью, в особенности для дифференцировки между собой миоэпителиальных клеток и миофибробластов.

**Таблица 2.** Чувствительность и специфичность (%) нормальных миоэпителиальных клеток к наиболее часто используемым маркерам [27, 29–31]

Table 2. Sensitivity and specificity (%) of normal myoepithelial cells to the most commonly used markers [27, 29–31]

Маркер Marker	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity
Кальпонин Calponin	59,1–100,0	26–100
P63	90–100	100
SM-МНС	93	92–100
S100	94,6	51,4
SMA	81	100

В отличие от SMA или SM-МНС, p63 не экспрессируется в стромальных фибробластах, перицитах, гладкомышечных клетках сосудов [27, 29, 32, 33].

S100 одним из первых начали использовать для обнаружения миоэпителиальных клеток, однако из-за средней чувствительности и достаточно высокой реактивности относительно нормальных и патологически измененных клеток люминального эпителия в настоящее время данный ИГХ-маркер для этих целей не применяется [29, 34].

CD10 также экспрессируется базальными клетками и, в отличие от SMA, не окрашивает клетки сосудов и фибробластов, но в целом обладает довольно низкой чувствительностью [29].

Также базальная мембрана в том или ином количестве содержит макрофагальные и лимфоцитарные клетки. Первые обычно неправильной формы, с многочисленными цитоплазматическими выростами, проникающими между соседними миоэпителиальными и железистыми клетками. Ядра у макрофагальных клеток овальной или вытянутой формы, с гетерохроматином, распределенным по периферии. Лимфоцитарные клетки тоже имеют бледную цитоплазму, но она, в отличие от цитоплазмы макрофагов, практически не содержит органелл. Ядра лимфоцитарных клеток однородные, овальной формы, темного цвета из-за плотного распределения гетерохроматина по периферии [4, 13].

#### СТРОЕНИЕ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПРОТОВО- ДОЛЬКОВОЙ ЕДИНИЦЫ И СОСТАВ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Ацинусы, проточки и протоки окружены базальной мембраной, состоящей преимущественно из коллагена IV типа и ламинина [35, 36]. Мембрана наиболее тонкая у терминальных проточков, с ростом категории протока она утолщается и становится многослойной [4].

За базальной мембраной располагается межклеточная строма, состоящая из адипоцитов, фибробластов, эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов, окруженных экстрацеллюлярным матриксом. Последний, в свою очередь, образован эластическими волокнами, коллагеном, протеогликанами, гиалуроновой кислотой, фибронектином, тенасцином [3]. Однако точный состав зависит от стадии развития МЖ и репродуктивного статуса женщины. Примечательно, что количество эластических волокон в строме МЖ прямо пропорционально возрасту женщины, и в большем объеме они определяются именно в постменопаузе [37].

#### HER2. ИММУНОГИСТОХИМИЯ И ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ IN SITU ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПРОТОВО- ДОЛЬКОВОЙ ЕДИНИЦЫ

Совокупное количество ИГХ-тестирований HER2 многократно превышает любые другие проводимые

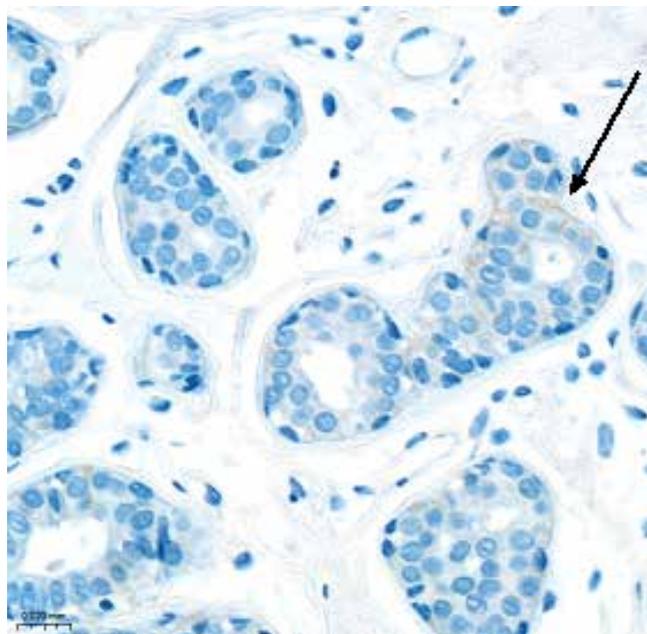


Рис. 4. Слабое, едва заметное окрашивание мембран на HER2 нормального люминального эпителия терминальной протоково-дольковой единицы,  $\times 20$

Fig. 4. Weak, barely noticeable staining of membranes for HER2 in normal luminal epithelium of terminal duct-lobular unit,  $\times 20$

ИГХ-реакции как в конкретной лаборатории, так и глобально, по всему миру. Рецептор к белку ERBB2 (HER2) представляет собой трансмембранный белок, кодируемый геном *HER2* (*Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2*), который расположен на длинном плече 17-й хромосомы [38]. ERBB2 (HER2) экспрессируется на клеточных мембранах эпителиальных клеток таких органов, как МЖ и кожа, а также в эпителии желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, репродуктивных и мочевыводящих путей и является мишенью для таргетной терапии [39]. В нормальных эпителиальных клетках МЖ экспрессия HER2 находится на низком уровне — до 20 тыс. рецепторов [40], что выражается при ИГХ-исследовании в нормальных протоках в виде отсутствия окрашивания или едва заметного, частичного и неполного мембранного окрашивания, и оценивается как негативная (0), сверхнизкая (*ultra-low*) или, при определенной калибровке ИГХ-протокола, — до 1+ (рис. 4).

В нормальных эпителиальных клетках МЖ экспрессия гена *HER2*, определяемая методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*), находится на низком уровне (2 копии гена *HER2* и 2 участка центromеры 17-й хромосомы), тогда как в HER2-положительных клетках карциномы МЖ может наблюдаться увеличение количества копий генов (до 25–50, так называемая амплификация гена), в результате чего на поверхности опухолевых клеток появляется до 2 млн рецепторов к ERBB2 (HER2) — так называемая сверхэкспрессия белка. Участки центromеры 17-й хромосомы и гена *HER2* помечают специальными

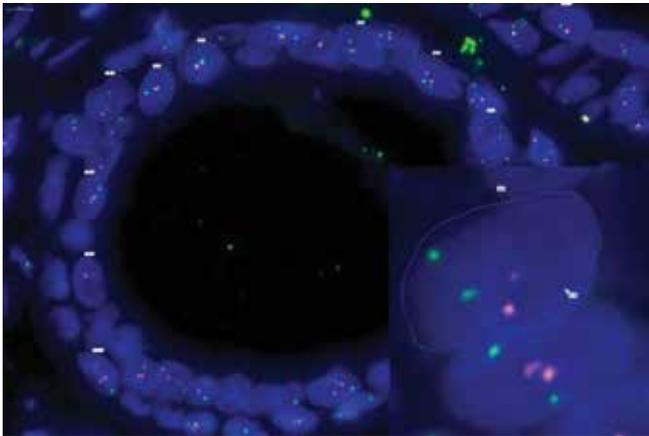


Рис. 5. Распределение красных (участок гена *HER2*) и зеленых сигналов (участок центромеры 17-й хромосомы) в нормальном люминальном эпителии терминальной протоково-дольковой единицы

Fig. 5. Distribution of red (*HER2* gene region) and green signals (centromere region of chromosome 17) in normal luminal epithelium of terminal duct-lobular unit

зондами, что при исследовании с флуоресцентными фильтрами в нормальном эпителии позволяет увидеть 2 красных (участки гена *HER2*) и 2 зеленых сигнала (участки центромеры 17-й хромосомы) (рис. 5).

### РОЛЬ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПРОТОВОКО-ДОЛЬКОВОЙ ЕДИНИЦЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Морфологические исследования показали, что большинство поражений, первоначально названных «протоковыми» (например, кисты, гиперплазия протокового эпителия и DCIS), на самом деле возникают из ТПДЕ. Считают, что эта единица является источником большинства патологических изменений в МЖ, в том числе карциномы *in situ* и инвазивных карцином [2, 3, 6, 41, 42].

Согласно классификации ВОЗ 2019 г. для гистологической дифференциальной диагностики DCIS низкой ядерной градации (low-grade DCIS) от атипичной протоковой гиперплазии используется морфометрический критерий, предложенный Ф.А. Tavassoli и Н.Ж. Norris [12, 43]. В ходе исследований эти авторы подвергли сомнению существующий на тот момент подход к диагностике DCIS низкой ядерной градации, предложенный D.L. Page и соавт. [44].

Последние предлагали концепцию, при которой помимо цитологических особенностей опухоли критерием диагностики DCIS низкой ядерной градации становилось обязательное вовлечение в патологический процесс не менее 2 отдельных протоков. Если образование затрагивало 2 и более протока, оно вне зависимости от размеров классифицировалось как DCIS. Ф.А. Tavassoli и Н.Ж. Norris, в свою очередь, выразили мнение о том, что образование, которое затрагивает лишь 1 проток, но имеет большие размеры, все же стоит диагностировать как

DCIS, несмотря на то что оно не удовлетворяет критерию вовлечения в патологический процесс 2 отдельных протоков по D.L. Page и соавт.

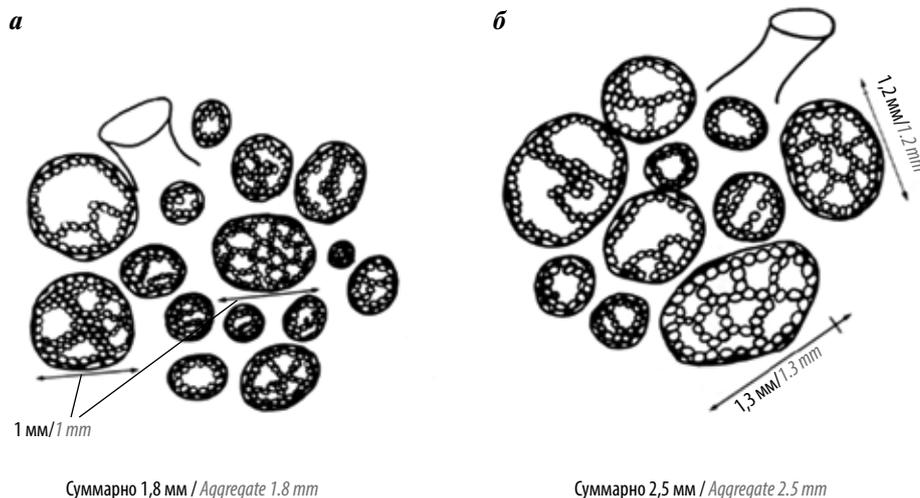
Ф.А. Tavassoli и Н.Ж. Norris предложили концепцию, при которой образование должно классифицироваться как DCIS в том случае, если оно имеет все цитологические признаки DCIS низкой ядерной градации и размеры  $>2$  мм. При этом авторы говорят о том, что этот критерий применим только тогда, когда в исследуемом препарате наблюдаются высокая клеточная дифференциация без некроза и похожая на DCIS архитектура новообразования – крибозная или микропапиллярная структура. Если размер образования  $>2$  мм, оно определяется как DCIS, если  $\leq 2$  мм – классифицируется как атипичная протоковая гиперплазия. При этом все образования, имеющие низкую клеточную дифференцировку или высокую ядерную градацию, вне зависимости от наличия некроза, а также размера и архитектуры будут определены как DCIS.

Ф.А. Tavassoli и Н.Ж. Norris ссылаются на то, что в свое время такой диагноз, как DCIS, неизменно приводил к мастэктомии, хотя, по их мнению, образования незначительного размера с характеристиками DCIS, которые случайно обнаружены при биопсии доброкачественных опухолей, не должны вести к радикальной операции; напротив, если они не превышают 2 мм, их следует классифицировать как атипичную протоковую гиперплазию.

Авторы предложили собственную методику определения размера. Измеряли проточки в пределах 1 ТПДЕ, при этом не учитывали продольный размер протока. Диагноз DCIS выставляли в том случае, если суммарный поперечный диаметр нескольких вовлеченных в патологический процесс проточков составлял  $>2$  мм (рис. 6).

По словам авторов, данный размер был выбран произвольно, так как именно при такой величине большинство патологов сомневались при выставлении диагноза DCIS. Необходимость использования указанного значения подтверждается теорией J. Folkman, согласно которой опухолевые клетки *in vivo* могут сохранять жизнеспособность до 2 мм, при этом, чтобы сохранить потенциал роста, они должны преодолеть критически важный этап и суметь организовать неоангиогенез. Неоваскуляризация – это событие, которое разделяет развитие любой опухоли на 2 стадии – бессосудистую и сосудистую. В экспериментальных условиях эти стадии можно разделить, и как только это удастся выполнить, капилляры больше не могут проникнуть в опухоль, и она становится покоящейся [45].

Отметим, что в настоящее время в критериях для установки диагноза DCIS информация о необходимости измерять отдельные проточки, используя именно поперечный суммарный диаметр, как предложили Ф.А. Tavassoli и Н.Ж. Norris, была утеряна, и нет единого представления о том, каким способом измерять проточки.



**Рис. 6.** Методика измерения протоков по методу F.A. Tavassoli и H.J. Norris [12]: а – суммарный поперечный размер протоков с криброзной структурой  $\leq 2$  мм, образование классифицируется как атипичная протоковая гиперплазия; б – суммарный поперечный размер протоков с криброзной структурой  $> 2$  мм, образование классифицируется как протоковая карцинома *in situ*

**Fig. 6.** Method of measuring ducts according to F.A. Tavassoli and H.J. Norris [12]: а – the total transverse size of the ducts with a cribriform structure  $\leq 2$  mm, the formation is classified as atypical ductal hyperplasia; б – the total transverse size of the ducts with a cribriform structure  $> 2$  mm, the formation is classified as ductal carcinoma *in situ*

Вероятно, большинство патологов измеряют ТПДЕ произвольно, предположительно – в наибольшем измерении, не руководствуясь правилом отдельного замера измененных ацинусов в пределах ТПДЕ, тем более не руководствуясь продольным или поперечным диаметром протока.

В классификации ВОЗ 2019 г. данные критерии диагностики вновь обсуждаются и подвергаются сомнению, предлагается использовать метод с осторожностью и лишь в некоторых случаях, например в материале трепанобиопсии, когда невозможно определить реальный размер опухоли. В остальных случаях критерии носят рекомендательный характер, ожидаются клинические исследования по этой теме.

Таким образом, на данный момент нет единого представления о том, как правильно измерять измененные протоки, поскольку в современной классификации ВОЗ, на которой основываются все руководства

и клинические рекомендации, отсутствует информация о методе суммарного замера протоков, предложенном F.A. Tavassoli и H.J. Norris.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терминальная протоково-дольковая единица является ключевой структурой, вовлеченной в развитие злокачественных эпителиальных новообразований МЖ. Изучение ее нормальной морфологии способствует более глубокому пониманию механизмов опухолевой трансформации. Настоящий обзор систематизирует современные и ранее опубликованные данные, акцентируя внимание на необходимости дальнейших исследований для уточнения морфологических и молекулярных характеристик ТПДЕ. В частности, остаются нерешенными вопросы, касающиеся нормальных размеров долики и стандартизации методологии ее измерений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Breast tumours: WHO classification of tumours. 5<sup>th</sup> ed. Vol. 2. International Agency for Research on Cancer, 2019. 356 p.
- Tabár L., Dean P.B., Tucker F.L. et al. Breast cancers originating from the terminal ductal lobular units: *In situ* and invasive acinar adenocarcinoma of the breast, AAB. Eur J Radiol 2022;152:110323. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110323
- Schedin P., Mitrenga T., McDaniel S., Kaeck M. Mammary ECM composition and function are altered by reproductive state. Mol Carcinog 2004;41(4):207–20. DOI: 10.1002/mc.20058
- Stirling J.W., Chandler J.A. The fine structure of the normal, resting terminal ductal-lobular unit of the female breast. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1976;372(3):205–26. DOI: 10.1007/BF00433280
- Wellings S.R., Jensen H.M., Marcum R.G. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. J Natl Cancer Inst 1975;55(2):231–73.
- Wellings S.R. A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. Pathol Res Pract 1980;166(4):515–35. DOI: 10.1016/S0344-0338(80)80248-2
- Rosen P.P. Rosen's breast pathology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Pp. 5–6.

8. Love S.M., Barsky S.H. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer* 2004;101(9):1947–57. DOI: 10.1002/cncr.20559
9. Ramsay D.T., Kent J.C., Hartmann R.A., Hartmann P.E. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat* 2005;206(6):525–34. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2005.00417.x
10. Hoda S.A., Brogi E., Koerner F.C., Rosen P.P. Rosen's breast pathology. 5<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer, 2020. 1795 p.
11. Russo J., Russo I.H. Development of the human breast. *Maturitas* 2004;49(1):2–15. DOI: 10.1016/j.maturitas.2004.04.011
12. Tavassoli F.A. Pathology of the breast. 2<sup>nd</sup> ed. McGraw-Hill Professional, 1999. 669 p.
13. Stirling J.W., Chandler J.A. The fine structure of ducts and subareolar ducts in the resting gland of the female breast. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977;373(2):119–32. DOI: 10.1007/BF00432157
14. Carter E.P., Gopsill J.A., Gomm J.J. A 3D *in vitro* model of the human breast duct: a method to unravel myoepithelial-luminal interactions in the progression of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2017;19(1):50. DOI: 10.1186/s13058-017-0843-4
15. Boecker W., Buerger H. Evidence of progenitor cells of glandular and myoepithelial cell lineages in the human adult female breast epithelium: a new progenitor (adult stem) cell concept. *Cell Prolif* 2003;36(Suppl 1):73–84. DOI: 10.1046/j.1365-2184.36.s.1.7.x
16. Boecker W., van Horn L., Stenman G. Spatially correlated phenotyping reveals K5-positive luminal progenitor cells and p63-K5/14-positive stem cell-like cells in human breast epithelium. *Lab Invest* 2018;98(8):1065–75. DOI: 10.1038/s41374-018-0054-3
17. Bhargava R., Beriwal S., Dabbs D.J. Mammaglobin vs GCDFP-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol* 2007;127(1):103–13. DOI: 10.1309/TDP92PQLDE2HLEET
18. Chia S.Y., Thihe A.A., Cheok P.Y., Tan P.H. Utility of mammaglobin and gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15) in confirming a breast origin for recurrent tumors. *Breast* 2010;19(5):355–9. DOI: 10.1016/j.breast.2010.02.007
19. Dekker T.J.A., Ter Borg S., Hooijer G.K.J. et al. Quality assessment of estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer using a tissue microarray-based approach. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2):247–52. DOI: 10.1007/s10549-015-3444-x
20. Kandalaf P.L., Simon R.A., Isacson C., Gown A.M. Comparative sensitivities and specificities of antibodies to breast markers GCDFP-15, Mammaglobin A, and different clones of antibodies to GATA-3: a study of 338 tumors using whole sections. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016;24(9):609–14. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000237
21. Liu H., Shi J., Wilkerson M.L., Lin F. Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2012;138(1):57–64. DOI: 10.1309/AJCP5UAFMSA9ZQBZ
22. Mazoujian G., Pinkus G.S., Davis S., Haagensen Jr D.E. Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) of the breast. A marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features. *Am J Pathol* 1983;110(2):105–12.
23. Nakai T., Ichihara S., Kada A. et al. The unique luminal staining pattern of cytokeratin 5/6 in adenoid cystic carcinoma of the breast may aid in differentiating it from its mimickers. *Virchows Arch* 2016;469(2):213–22. DOI: 10.1007/s00428-016-1963-4
24. Reisenbichler E.S., Balmer N.N., Adams A.L. et al. Luminal cytokeratin expression profiles of breast papillomas and papillary carcinomas and the utility of a cytokeratin 5/p63/cytokeratin 8/18 antibody cocktail in their distinction. *Mod Pathol* 2011;24(2):185–93. DOI: 10.1038/modpathol.2010.197
25. Wick M.R., Lillemo T.J., Copland G.T. et al. Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer: immunohistochemical analysis of 690 human neoplasms and comparison with alpha-lactalbumin. *Hum Pathol* 1989;20(3):281–7. DOI: 10.1016/0046-8177(89)90137-8
26. Liu H. Application of immunohistochemistry in breast pathology: a review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(12):1629–42. DOI: 10.5858/arpa.2014-0094-RA
27. Pavlakis K., Zoubouli C., Liakakos T. et al. Myoepithelial cell cocktail (p63+SMA) for the evaluation of sclerosing breast lesions. *Breast* 2006;15(6):705–12. DOI: 10.1016/j.breast.2005.11.005
28. Li A., Ruan M., Fei X. et al. Altered cytokeratin 5 expression in breast lobular myoepithelial cells. *J Clin Pathol* 2024;77(8):536–43. DOI: 10.1136/jcp-2023-208835
29. Lerwill M.F. Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology. *Am J Surg Pathol* 2004;28(8):1076–91. DOI: 10.1097/01.pas.0000126780.10029.f0
30. Wang X., Mori I., Tang W. et al. P63 expression in normal, hyperplastic and malignant breast tissues. *Breast Cancer* 2002;9(3):216–9. DOI: 10.1007/BF02967592
31. Seethala R.R., Barnes E.L., Hunt J.L. Epithelial-myoepithelial carcinoma: a review of the clinicopathologic spectrum and immunophenotypic characteristics in 61 tumors of the salivary glands and upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 2007;31(1):44–57. DOI: 10.1097/01.pas.0000213314.74423.d8
32. Alkhayyat R., Abbas A., Quinn C.M., Rakha E.A. Tumour 63 protein (p63) in breast pathology: biology, immunohistochemistry, diagnostic applications, and pitfalls. *Histopathology* 2024;84(5):723–41. DOI: 10.1111/his.15101
33. Batistatou A., Stefanou D., Arkoumani E., Agnantis N.J. The usefulness of p63 as a marker of breast myoepithelial cells. *In Vivo* 2003;17(6):573–6.
34. Gillett C.E., Bobrow L.G., Millis R.R. S100 protein in human mammary tissue – immunoreactivity in breast carcinoma, including Paget's disease of the nipple, and value as a marker of myoepithelial cells. *J Pathol* 1990;160(1):19–24. DOI: 10.1002/path.1711600106
35. Fabris G., Lucantonio A., Hampeet N. et al. Nanoscale topography and poroelastic properties of model tissue breast gland basement membranes. *Biophys J* 2018;115(9):1770–82. DOI: 10.1016/j.bpj.2018.09.020
36. Yurchenco P.D., Patton B.L. Developmental and pathogenic mechanisms of basement membrane assembly. *Curr Pharm Des* 2009;15(12):1277–94. DOI: 10.2174/138161209787846766
37. Farahmand S., Cowan D.F. Elastosis in the normal aging breast. A histopathologic study of 140 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115(12):1241–6.
38. Popescu N.C., King C.R., Kraus M.H. Localization of the human *erbB-2* gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics* 1989;4(3):362–6. DOI: 10.1016/0888-7543(89)90343-1
39. Press M.F., Cordon-Cardo C., Slamon D.J. Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene* 1990;5(7):953–62.
40. Ross J.S., Fletcher J.A., Bloom K.J. et al. HER-2/neu testing in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2003;120(Suppl 1):S53–71. DOI: 10.1309/949FPQ1AQ3P0RLC0
41. Ohuchi N. Morphological and immunohistochemical studies of intraductal proliferations of the breast, especially on the carcinogenesis of papilloma and structural atypism of carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85(11):1393–404.
42. Ohuchi N., Abe R., Kasai M. Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast. A 3D-reconstruction study of 25 cases. *Cancer* 1984;54(4):605–11. DOI: 10.1002/1097-0142(1984)54:4<605::aid-cncr2820540402>3.0.co;2-6
43. Tavassoli F.A., Norris H.J. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990;65(3):518–29. DOI: 10.1002/1097-0142(19900201)65:3<518::aid-cncr2820650324>3.0.co;2-o
44. Page D.L., Dupont W.D., Rogers L.W., Rados M.S. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer* 1985;55(11):2698–708. DOI: 10.1002/1097-0142(19850601)55:11<2698::aid-cncr2820551127>3.0.co;2-a
45. Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1974;19(0):331–58. DOI: 10.1016/s0065-230x(08)60058-5

**Вклад авторов**

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

**Authors' contributions**

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

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Михаськова Н. С. / Mikhaskova N. S.: <https://orcid.org/0009-0000-7635-2502>  
Кудайбергенова А. Г. / Kudaybergenova A. G.: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>

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

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

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-45-55>

## ЦИТОПАТОЛОГИЯ КОЖИ. КОНТРАВЕРСИИ И ПОПЫТКИ КЛАССИФИКАЦИИ

Федосеева Е. С.<sup>1</sup>, Воробьев С. Л.<sup>2</sup>, Фурминская Е. Ю.<sup>1</sup>, Русак Н. Б.<sup>1</sup>, Гриневич В. Н.<sup>1,3</sup>, Брынова О. В.<sup>4</sup>, Муращенко Е. М.<sup>5</sup>, Зайцева Л. П.<sup>5</sup>, Бодарева Н. В.<sup>6</sup>, Газизов Р. Р.<sup>7</sup>, Дидора Л. З.<sup>7</sup>

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

<sup>2</sup>ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; Россия, 192071 Санкт-Петербург, пр-кт Славы, 32;

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>4</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

<sup>5</sup>Гомельский областной клинический онкологический диспансер; Беларусь, 246041 Гомель, ул. Медицинская, 2;

<sup>6</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, ул. Борисова, 9А;

<sup>7</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М. З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский Тракт, 31

**Контакты:** Евгения Сергеевна Федосеева [fedoseevaes87@gmail.com](mailto:fedoseevaes87@gmail.com)

В статье представлена оценка возможностей цитологической диагностики новообразований кожи: проведен анализ данных из 4 учреждений за 2020–2023 гг., отражены противоречия, существующие в повседневной клинической практике и затрудняющие работу цитолога. Предложены два варианта классификации цитопатологии кожи, потенциально повышающих диагностическую эффективность работы лабораторного звена и способствующих развитию междисциплинарного взаимодействия.

**Ключевые слова:** цитологическое исследование, классификация, соскоб, дерматоскопия, рак кожи, меланома

**Для цитирования:** Федосеева Е. С., Воробьев С. Л., Фурминская Е. Ю. и др. Цитопатология кожи. Контраверсии и попытки классификации. Онкопатология 2025;8(1):45–55.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-45-55>

### Cytopathology of the skin. Controversies and classification attempts

Fedoseeva E. S.<sup>1</sup>, Vorobyev S. L.<sup>2</sup>, Furminskaya E. Yu.<sup>1</sup>, Rusak N. B.<sup>1</sup>, Grinevich V. N.<sup>1,3</sup>, Brynova O. V.<sup>4</sup>, Murashchenko E. M.<sup>5</sup>, Zaitseva L. P.<sup>5</sup>, Bodareva N. V.<sup>6</sup>, Gazizov R. R.<sup>7</sup>, Didora L. Z.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

<sup>2</sup>National Center for Morphological Diagnostics; 32 Prospekt Slavy, Saint Petersburg 192071, Russia;

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

<sup>4</sup>Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation; 15 Marshal Tymoshenko St., Moscow 121359, Russia;

<sup>5</sup>Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Meditsinskaya St., Gomel 246041, Belarus;

<sup>6</sup>City Hospital No. 40 of the Kurortny District; 9A Borisova St., Saint Petersburg 197706, Russia;

<sup>7</sup>Prof. M. Z. Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 31 Sibirsky Tract St., Kazan 420029, Russia

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

This article presents an assessment of the capabilities of cytological diagnostics for skin neoplasms. An analysis of data from four institutions for the period 2020–2023 is conducted, highlighting controversies that exist in routine clinical

practice and complicate the work of cytologists. Two classification options for skin cytopathology are proposed, potentially enhancing the diagnostic efficiency of laboratory services and promoting interdisciplinary collaboration.

**Keywords:** cytological examination, classification, scraping, dermatoscopy, skin cancer, melanoma

**For citation:** Fedoseeva E. S., Vorobyev S. L., Furminskaya E. Yu. et al. Cytopathology of the skin. Controversies and classification attempts. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2025;8(1):45–55. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-45-55>

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи в России на протяжении как минимум последнего десятилетия удерживают лидерство по распространенности наравне с карциномой молочной железы, а у пациентов обоих полов рак кожи (кроме меланомы) занимает первое ранговое место в структуре общей онкологической заболеваемости — 12,7 %. В отношении меланомы статистика также неутешительна: доля новообразований, выявляемых в запущенной (IV) стадии, не снижается и на 2022 г. составляет 19,6 % от всех меланом [1, 2]. При этом, несмотря на незначительные показатели заболеваемости по сравнению с другими немеланоцитарными ЗНО, меланома является причиной почти 90 % смертей от опухолей кожи [3].

Дерматологи и дерматоонкологи во всем мире видят современное решение проблемы раннего выявления меланомы в расширении применения визуальных методов исследования, в первую очередь дерматоскопии — высокоточного диагностического метода, позволяющего снизить количество неоправданных биопсий, однако не лишённого определенных недостатков, прежде всего субъективизма оценки ЗНО [4–7]. Тем не менее этот метод неуклонно совершенствуется и все больше используется для диагностики и мониторингования не только меланом, но немеланоцитарных опухолевых поражений кожи [8]. Кроме того, обнадеживающим выглядит внедрение в клиническую практику новейших технологий, связанных с искусственным интеллектом (обработка цифровых изображений, картирование кожи и т. д.) [9].

В соответствии с последними клиническими рекомендациями, одобренными Министерством здравоохранения РФ в 2023 г., диагностика опухолей кожи (как меланом, так и злокачественных немеланоцитарных новообразований) должна основываться:

- 1) на сборе анамнестических данных;
- 2) физикальном обследовании (полном осмотре кожных покровов и видимых слизистых оболочек) и в ряде случаев дерматоскопии;
- 3) патологоанатомическом исследовании биопсийного и операционного материала.

Действительно, по официальным данным, удельный вес пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО кожи в России на сегодняшний день превышает 99 % [2].

При этом цитологическому методу отводится скромная роль в качестве дополняющего: исследование материала, полученного при тонкоигольной пункции подкожных и мягкотканых новообразований, очагов, подозрительных на метастатические, или мазков-отпечатков и соскобов в тех редких случаях, когда адекватную тканевую биопсию выполнить затруднительно или невозможно [10, 11]. Такой подход выглядит совершенно оправданным, если учесть данные о провоцировании агрессивного роста меланомы в результате скарификации кожи и об известной недостаточной эффективности цитологического метода при диагностике меланоцитарных неоплазий в целом [12, 13]. К тому же оценить глубину инвазии и другие значимые морфологические характеристики меланомы, критичные для ее успешного излечения, по цитологическому материалу невозможно.

В мировой дерматологической практике применение цитологического метода также лимитировано: в странах с развитой системой здравоохранения он в основном используется для диагностики инфекционно-воспалительных и паразитарных поражений кожи. Вместе с тем интерес к цитопатологии кожи сохраняется благодаря ее экономической доступности и скорости выполнения исследования [14].

Несмотря на все ограничения, в ежедневной практике российского цитолога материал с различных участков кожи — один из наиболее часто встречающихся. Особенно актуальна эта ситуация для учреждений онкологического профиля, областных и краевых диспансеров, крупных городских больниц и специализированных дерматологических клиник. Опыт общения с клиническими специалистами позволил выявить ряд причин, способствующих подобной парадоксальной ситуации. К ним относятся как **объективные**: экономические (панч-биопсия является существенно более дорогой и нередко недоступной процедурой, чем соскоб), кадровые (дефицит квалифицированных специалистов, владеющих дерматоскопией, и, как следствие, ограниченный набор диагностических инструментов), так и **субъективные**: от особенностей маршрутизации пациентов внутри учреждения, не позволяющих хирургу направить их к онкологу без выполнения цитологического исследования, до личной приверженности врача клинического отделения «привычной» тактике. Примером последней служит

распространенная практика постановки клинического диагноза «базальноклеточный рак» на основании клинической картины, подтвержденной только на цитологическом уровне. В дальнейшем такой пациент зачастую направляется на фотодинамическую терапию или криотерапию без гистологической верификации.

Таким образом, специалист, вовлеченный в цитоморфологическую диагностику заболеваний кожи, оказывается в двойственном положении: с одной стороны, формально он не должен ею заниматься, а с другой — востребован коллегами-хирургами и онкологами, что обязывает его иметь высокий уровень компетенции в данном разделе патологии. Кроме того, существует еще одно препятствие: отсутствие международно признанной цитологической классификации, которая позволила бы выработать единый терминологический подход для междисциплинарной коммуникации и принятия терапевтических решений.

В настоящее время для всех основных локализаций, являющихся источниками материала для цитологического исследования (эндометрий, молочная железа, слюнная железа, легкие, щитовидная железа, поджелудочная железа, выпотные жидкости и уринарный тракт), созданы классификации, аналогичные системе оценки вагинальных и цервикальных поражений «Бетесда» (The Bethesda System) [15–25], с выделением определенных групповых категорий цитологических заключений. Все они, с несущественными вариациями, имеют сходную структуру и при этом демонстрируют свою эффективность как с точки зрения цитологии, так и со стороны клиники: каждая из категорий заключений имеет свои риски выявления злокачественного новообразования (ROM, risk of malignancy) и рекомендации по тактике ведения пациента, что облегчает лечащему врачу принятие решений.

Описанная выше ситуация, сложившаяся в России и ряде стран постсоветского пространства, побудила нас к созданию классификации цитопатологии кожи, которая имела бы привычную «Бетесда-подобную» структуру и отражала бы современный клинико-морфологический подход в оценке новообразований кожи. При ее формировании были учтены положения последнего пересмотра Классификации опухолей кожи Всемирной организации здравоохранения 2018 г. [26]:

#### 1. Кератиноцитарные/эпидермальные опухоли:

##### а) карциномы:

- базальноклеточный рак;
- плоскоклеточный рак;
- плоскоклеточный рак *in situ* (болезнь Боуэна);
- Меркель-клеточный рак;

##### а) предраковые и доброкачественные опухолеподобные поражения:

- предзлокачественные кератозы;
- бородавки;
- доброкачественные акантомы/кератозы.

#### 2. Меланоцитарные опухоли.

#### 3. Опухоли придатков кожи.

#### 4. Опухоли гематопоезического и лимфоидного происхождения.

#### 5. Опухоли мягких тканей.

#### 6. Опухоли области ногтя.

#### 7. Метастатические поражения кожи.

#### 8. Врожденные опухолевые синдромы, ассоциированные со злокачественными опухолями кожи.

Также учитывался опыт российских коллег Н. А. Шапиро и соавт., предложивших оригинальную цитологическую классификацию в 2015 г. [27] (табл. 1). Кроме того, работа в значительной степени была вдохновлена успехами применения цитологического метода (пробы Цанка) за рубежом [28].

Как следует из приведенных классификаций, в патологии кожи можно выделить разделы, отражающие, с одной стороны, гистогенез новообразований, а с другой — частоту их встречаемости в рутинной практике морфолога. Это три основные группы опухолевых поражений: эпидермальные, меланоцитарные и все прочие, первичные и вторичные/метастатические. Кроме того, для создания релевантной цитологической классификации необходимо было бы учесть такие субъективные факторы, как уровень подготовки и опыт специалиста, при условии, что слишком детальная и громоздкая структура цитологических заключений была бы не только сложно воспроизводима, но и не всегда точна в силу известных диагностических сложностей в морфологии опухолей кожи и ее придатков. В связи с этим «Бетесда-подобная» система категоризации нам кажется наиболее подходящей: она базируется на фактической микроскопической картине (наличии или отсутствии типичных признаков ЗНО), может быть использована цитопатологами с разным уровнем квалификации и практически не будет зависеть от изменений в будущих пересмотрах гистологической классификации.

Учитывая обозначенные предпосылки и опыт применения подобных цитологических классификаций для других локализаций, в отношении микроскопической оценки препаратов кожи (соскобов, мазков-отпечатков) была разработана цитологическая классификация опухолей кожи, первоначальный вариант которой был представлен на VI ежегодном конгрессе Российского общества онкопатологов 23 апреля 2022 г. [29]:

#### 1. Неинформативный материал.

#### 2. Доброкачественное неопухолевое поражение.

#### 3. Атипия неясного значения / опухолевое поражение неясного потенциала злокачественности.

#### 4. Доброкачественное новообразование.

#### 5. Подозрение на ЗНО:

##### а) эпидермальные опухоли:

- подозрение на базальноклеточный рак;
- подозрение на плоскоклеточный рак / актинический кератоз;

- б) меланоцитарные опухоли:
- подозрение на меланому / диспластический невус;
- в) опухоли другого гистогенеза (из придатков кожи, неэпителиальные).
6. Злокачественное новообразование:
- а) эпидермальные опухоли:
- базальноклеточный рак;
  - плоскоклеточный рак;
- б) меланоцитарные опухоли:
- меланома;
- в) другие злокачественные новообразования, первичные и вторичные.

В дальнейшем, по мере накопления, анализа и систематизации данных, был предложен второй вариант классификации, состоящий из 5 категорий вместо 6: категория «отсутствие признаков ЗНО» объединила категории «доброкачественное неопухоловое поражение» и «доброкачественное новообразование»:

1. Неинформативный материал.
2. Отсутствие признаков ЗНО.
3. Атипия неясного значения / опухолевое поражение неясного потенциала злокачественности.
4. Подозрение на ЗНО:
  - а) эпидермальные опухоли:
    - подозрение на базальноклеточный рак;
    - подозрение на плоскоклеточный рак / актинический кератоз;

- б) меланоцитарные опухоли:
- подозрение на меланому / диспластический невус;
- в) опухоли другого гистогенеза (из придатков кожи, неэпителиальные).
5. Злокачественное новообразование:
- а) эпидермальные опухоли:
- базальноклеточный рак;
  - плоскоклеточный рак;
- б) меланоцитарные опухоли:
- меланома;
- в) другие злокачественные новообразования, первичные и вторичные.

В нашей работе использованы оба варианта классификации.

#### Цели и задачи:

1. Оценить значимость цитологического метода в диагностике новообразований кожи на материале нескольких учреждений, имеющих большой практический опыт работы с подобным материалом, а также оценить возможность сопоставления данных, полученных с помощью этого метода, с биопсийным (операционным) материалом.
2. Оценить целесообразность внедрения и удобство использования предложенной классификации цитопатологии кожи.
3. Сравнить два варианта классификации путем сопоставления ROM для каждой категории.

**Таблица 1.** Оригинальная цитологическая классификация опухолей кожи Н. А. Шапиро и соавт.

**Table 1.** The original cytological classification of skin tumors by N. A. Shapiro et al.

Вид опухоли Type of tumor	Код Международной классификации болезней International Classification of Diseases code	Форма цитологического ответа Cytological response form
<b>Эпидермальные (кератиноцитарные)</b> Epidermal (keratinocyte)		
Базальноклеточный рак: Basal cell carcinoma:		Утвердительно Positive
фиброэпителиальный базальноклеточный рак fibroepithelial basal cell carcinoma	8090/3	Предположительно Presumably
базально-плоскоклеточный рак basal squamous cell carcinoma	8093/3	Предположительно Presumably
ороговевающий базальноклеточный рак keratinizing basal cell carcinoma	8094/3	Предположительно Presumably
железистый, склерозирующий/морфеа, пигментированный, светлоклеточный, перстневидноклеточный, гигантоклеточный glandular, sclerosing/morphea, pigmented, clear cell, signet ring cell, giant cell type	8090/3	Предположительно Presumably
Плоскоклеточный рак: Squamous cell carcinoma:	8070/3	Утвердительно Positive
веретенноклеточный плоскоклеточный рак spindle cell squamous carcinoma	8074/3	Предположительно Presumably
железисто-плоскоклеточный рак adenosquamous carcinoma	8560/3	Предположительно Presumably
болезнь Боуэна Bowen's disease	8081/3	Предположительно, как рак <i>in situ</i> Presumably as carcinoma <i>in situ</i>

Продолжение табл. 1  
Continuation of table 1

Вид опухоли Type of tumor	Код Международной классификации болезней International Classification of Diseases code	Форма цитологического ответа Cytological response form
<b>Меланоцитарные</b> Melanocytic		
Злокачественные: Malignant: злокачественная меланома malignant melanoma	8720/3	Утвердительно Positive
Доброкачественные: Benign: меланоцитарный невус melanocytic nevus пролиферирующий меланоцитарный невус proliferating melanocytic nevus диспластический (атипический) невус dysplastic (atypical) nevus		Утвердительно Positive Утвердительно Positive Утвердительно Positive
<b>Опухоли придатков кожи</b> Tumors of the skin appendages		
<b>Опухоли с признаками апокринной и эккринной дифференцировки</b> Tumors with signs of apocrine and eccrine differentiation		
Злокачественные: Malignant: тубулярный рак tubular cancer спираденокарцинома spiradenocarcinoma злокачественная смешанная опухоль mixed malignant tumor слизистый рак mucous cancer аденокистозный рак adenoid cystic cancer апокринный рак apocrine cancer болезнь Педжета молочной железы Paget's disease of the breast	8211/3 8403/3 8940/3 8480/3 8200/3 8401/3 8540/3	Предположительно Presumably Предположительно Presumably Утвердительно Positive Утвердительно Positive Утвердительно Positive Утвердительно Positive Утвердительно Positive
Доброкачественные: Benign: сирингома syringoma спираденома spiradenoma цилиндрома cylindroma тубулярная аденома tubular adenoma тубулярная сосочковая аденома tubular papillary adenoma сосочкоподобная сириногоцистаденома papillary syringocystadenoma смешанная опухоль (хондроида сирингома) mixed tumor (chondroid syringoma)	8407/0 8403/0 8200/0 8211/0 8363/0 8406/0 8940/0	Предположительно Presumably Предположительно Presumably Утвердительно Positive Утвердительно Positive Предположительно Presumably Предположительно Presumably Утвердительно Positive
<b>Опухоли с признаками фолликулярной дифференцировки</b> Tumors with signs of follicular differentiation		
Злокачественные: Malignant: пиломатриальный рак pilomatric cancer	8110/3	Утвердительно Positive
Доброкачественные: Benign: пиломатриксомы pilomatricoma	8110/0	Утвердительно Positive

Окончание табл. 1  
End of table 1

Вид опухоли Type of tumor	Код Международной классификации болезней International Classification of Diseases code	Форма цитологического ответа Cytological response form
<b>Опухоли с признаками сальной дифференцировки</b> Tumors with signs of sebaceous differentiation		
Злокачественные: Malignant: сальный рак sebaceous cancer	8410/3	Утвердительно Positive
Доброкачественные: Benign: сальная аденома sebaceous adenoma	8410/0	Утвердительно Positive

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе ретроспективно оценивали результаты цитологических исследований материала соскобов и мазков-отпечатков с патологически измененных участков кожи различных локализаций, проведенных в 2020–2023 гг. в следующих медицинских учреждениях: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, г. Москва, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», г. Санкт-Петербург, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М. З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель (Беларусь). Совокупно проанализировали 1401 цитологическое заключение от 1238 пациентов (780 женщин, 458 мужчин). Средний возраст пациентов составил  $69,1 \pm 12,7$  года.

Во всех случаях цитологические препараты были приготовлены традиционным способом: материал был нанесен на предметное стекло, зафиксирован (высушен при комнатной температуре) и направлен в лабораторию, где был окрашен по Романовскому. Оценка цитологических препаратов проводилась методом световой микроскопии цитологами, имеющими опыт в кожной патологии не менее 5 лет.

Для обработки данных цитологических заключений использовали следующий алгоритм:

1. Все данные, сопоставленные с результатами последующих гистологических исследований, градируют в соответствии с двумя предложенными вариантами классификации опухолей кожи.
2. Во всех случаях расхождения результатов цитологических и гистологических заключений данные подвергали слепому (анонимному, неиндуцированному) пересмотру двумя цитологами, имеющими опыт просмотра материала из данной локализации не менее 5 лет. Консенсусное заключение специалистов считали окончательным.
3. В зависимости от итогов сопоставления с гистологическими данными результаты цитологических заклю-

чений были рассортированы на истинно положительные, истинно отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные.

4. Результат цитологического заключения считали истинно положительным, если при формулировке «атипия неясного значения», «подозрение на ЗНО», «ЗНО» он подтверждался гистологическим исследованием.
5. Расхождение по гистологической форме ЗНО (например, цитологическое заключение «плоскоклеточный рак» при гистологическом заключении «базальноклеточный рак») также оценивали как истинно положительный результат, так как цитологическое заключение оставалось в пределах той же диагностической категории.
6. Результат цитологического заключения считали истинно отрицательным, если при формулировке «доброкачественное неопухоловое поражение» или «отсутствие ЗНО» он подтверждался гистологическим исследованием.
7. Результат цитологического заключения «атипия неясного значения» расценивали как истинно отрицательный, если гистологически выявлялось доброкачественное новообразование.

На основе итоговой оценки данных цитологических заключений рассчитывали диагностическую чувствительность, специфичность, точность, позитивную и негативную предсказательные значимости цитологического метода. Внутри каждой диагностической категории для обоих вариантов классификации опухолей кожи рассчитывали ROM, была предложена возможная клиническая тактика.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С гистологическими удалось сопоставить результаты 672 цитологических исследований (рис. 1).

В рамках двух описанных выше вариантов классификации опухолей кожи все гистологически верифицированные цитологические заключения были

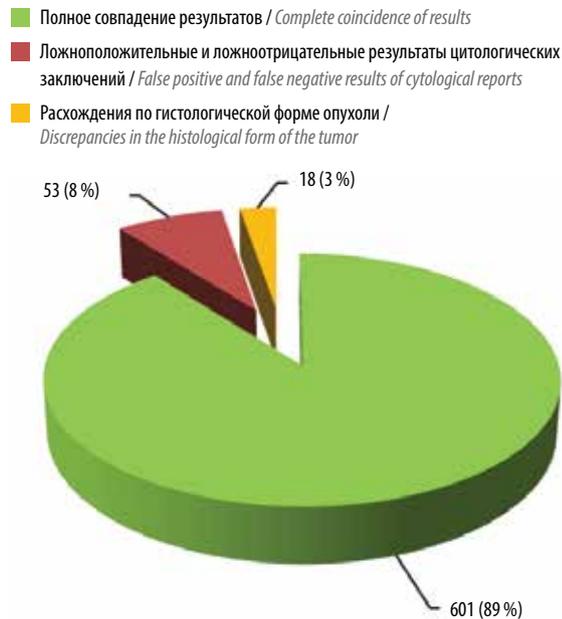


Рис. 1. Результаты сопоставления данных 672 цитологических и гистологических заключений, n (%)

Fig. 1. Results of comparison of 672 cytological and histological reports, n (%)

распределены по соответствующим категориям (табл. 2). При этом необходимо дать пояснения, в чем заключаются различия между этими двумя вариантами классификации.

Таблица 2. Итоговое распределение результатов цитологических заключений, сопоставленных с гистологическими, по категориям двух предложенных вариантов классификации опухолей кожи

Table 2. Final distribution of cytological findings compared with histological results by categories in two versions of the classification of skin tumors

Первый вариант классификации First variant of classification		Второй вариант классификации Second variant of classification	
Категория Category	Количество сопоставленных заключений Number of compared reports		Категория Category
Неинформативный материал Uninformative material	8	8	Неинформативный материал Uninformative material
Доброкачественное неопухоловое поражение Benign non-neoplastic lesion	50	174	Отсутствие признаков ЗНО No signs of malignant neoplasms
Доброкачественное новообразование Benign neoplasm	124		
Атипия неясного значения Atypia of unclear significance	8	8	Атипия неясного значения Atypia of unclear significance
Подозрение на ЗНО Suspected malignancy	41	41	Подозрение на ЗНО Suspected malignancy
ЗНО Malignant neoplasm	441	441	ЗНО Malignant neoplasm
<b>Итого</b> Total	672	672	<b>Итого</b> Total

Примечание. ЗНО – злокачественное новообразование.

*Первый вариант*, более развернутый, имеет в своем составе категории «доброкачественное неопухоловое поражение» и «доброкачественное новообразование», подразумевающие отсутствие убедительных признаков ЗНО. При этом к категории «доброкачественное неопухоловое поражение» в процессе градирования заключений были отнесены изменения, обычно соответствующие клинически пустулезным и везикулобуллезным поражениям кожи различной этиологии (инфекционно-воспалительные поражения бактериальной, вирусной, грибковой или паразитарной природы либо неинфекционные: гранулематозные заболевания и аутоиммунные поражения). К категории «доброкачественное новообразование» при соответствующей клинической картине были отнесены изменения, характерные для доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений различного гистогенеза: себорейного кератоза, папиллом и бородавок, невуса (без признаков атипии) и др.

*Второй вариант классификации* был разработан в связи с запросом от коллег, участвующих в исследовании, на наличие универсальной диагностической категории, описывающей отсутствие признаков злокачественного поражения независимо от деталей цитологической картины. Это, в частности, оправдано, когда материал на цитологическое исследование взят поверхностно (например, представлен исключительно чешуйками плоского эпителия) и не позволяет

подробно оценить патологический процесс. Таким образом, во втором варианте классификации присутствует категория «отсутствие признаков ЗНО», упрощающая принятие решения цитологом при невозможности получения полноценных клинических данных или невыраженных специфических признаках поражения.

Остальные категории идентичны для обоих вариантов классификации:

- «неинформативный материал»: недостаточное количество сохранных клеточных элементов и/или неудовлетворительное качество препарата, не позволяющее судить о характере процесса;
- «атипия неясного значения»: недостаточное количество клеток с признаками атипии (плоскоэпителиальной, меланоцитарной или иной природы), не позволяющее уверенно высказаться об отсутствии или наличии ЗНО либо определить степень злокачественности новообразования;
- «подозрение на ЗНО»: для утвердительного заключения признаков злокачественности недостаточно количественно, либо они выражены неявно; по возможности уточняется гистогенез образования;
- «злокачественное новообразование»: материал обычно клеточный, признаки злокачественности выражены отчетливо; по возможности уточняется гистогенез образования.

Окончательное распределение цитологических заключений, сопоставленных с гистологическими, проводили после слепого пересмотра расхождений между ними. Истинно положительными были признаны результаты 473 заключений из 672, истинно отрицательными – 146, ложноположительными – 15, ложноотрицательными – 38. С учетом этих результатов совокупная диагностическая чувствительность цитологического метода составила  $94,1 \pm 2,3$  %, специфичность –  $89,3 \pm 4,9$  %, точность –  $92,4 \pm 2,1$  %, позитивная и негативная предсказательные значимости –  $96,5 \pm 0,9$  % и  $76 \pm 13,9$  % соответственно (табл. 3). Наилучший результат был отмечен в тех учреждениях, где опыт цитологов в просмотре патологии кожи был наибольшим (более 15 лет) и доля цитологических заключений, сопоставленных с гистологическими, была выше. Феномен отсутствия гистологической верификации во многом объясняется уже упомянутой проблемой логистического характера: пациенту проводится лечение на основе клинического и цитологического диагнозов (электроэксцизия, криодеструкция, фотодинамическая терапия, лазерная фотодеструкция новообразования и т. д.), что идет вразрез с существующими мировыми и российскими рекомендациями.

Для каждой диагностической категории обоих вариантов предложенной классификации был рассчитан

**Таблица 3.** Основные показатели диагностической значимости цитологического метода (по учреждениям и итоговые)

**Table 3.** Main indicators of diagnostic significance of the cytological method (by institutions and total)

Показатель Indicator	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	Итого Total
Количество рассмотренных цитологических заключений, <i>n</i> Number of cytological reports reviewed, <i>n</i>	577	231	93	500	1401
Количество цитологических заключений, сопоставленных с гистологическими, <i>n</i> Number of cytological reports compared with histological, <i>n</i>	144	227	54	247	672
Чувствительность, % ( $\pm$ SE) Sensitivity, % ( $\pm$ SE)	93,3	97,1	98	88	$94,1 \pm 2,3$
Специфичность, % ( $\pm$ SE) Specificity, % ( $\pm$ SE)	89,7	97,7	NA	80,6	$89,3 \pm 4,9$
Точность, % ( $\pm$ SE) Accuracy, % ( $\pm$ SE)	92,4	97,4	92,6	87	$92,4 \pm 2,1$
Позитивная предсказательная значимость, % ( $\pm$ SE) Positive predictive value, % ( $\pm$ SE)	96,1	98,5	94,3	96,9	$96,5 \pm 0,9$
Негативная предсказательная значимость, % ( $\pm$ SE) Negative predictive value, % ( $\pm$ SE)	83,3	95,6	NA	49	$76 \pm 13,9$

**Примечание.** NA – неприменимо, отражает невозможность достоверной оценки показателя ввиду отсутствия истинно отрицательных результатов цитологических заключений; SE – стандартная ошибка; № 1 – ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, г. Москва; № 2 – СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», г. Санкт-Петербург; № 3 – ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М. З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань; № 4 – Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель (Беларусь).

**Note.** NA – not applicable, reflects the impossibility of a reliable assessment of the indicator due to the absence of true negative results of cytological conclusions; SE – standard error; № 1 – Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow; № 2 – St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Hospital No. 40 of the Kurortny District”, Saint Petersburg; № 3 – Prof. M. Z. Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; № 4 – Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Gomel (Belarus).

ROM (табл. 4), который показывает вероятность наличия ЗНО при том или ином цитологическом заключении. Математически ROM выражается как отношение суммы истинно положительных и ложноотрицательных результатов цитологических заключений (тех случаев, где гистологически верифицировано ЗНО) к общему числу случаев в данной категории. Кроме того, была рассчитана величина стандартной ошибки, показывающая, насколько надежно среднее значение ROM в нашей выборке можно экстраполировать на популяцию в целом.

Как видно из расчетов ROM, существенной разницы в применении любого из вариантов классификации нет, поскольку их значения для категорий «доброкачественное неопухоловое поражение» и «доброкачественное новообразование» (первый вариант классификации) и «отсутствие признаков ЗНО» (второй вариант) различаются несущественно, а следовательно, вероятность выявления ЗНО при любом подходе сравнительно невелика. Также необходимо отметить, что к значениям ROM для категорий «неинформативный материал» и «атипия неясного значения» следует относиться с осторожностью ввиду небольшого количества цитологических заключений в этих категориях; это в большой степени объясняет и разброс величин стандартной ошибки для нашей выборки.

Для каждой диагностической категории, исходя из значения ROM и существующих клинических рекомендаций, был предложен вариант тактики ведения пациента:

- «неинформативный материал»: повторное исследование (по клиническим показаниям);
- «отсутствие признаков ЗНО» (применимо также к категориям «доброкачественное неопухоловое поражение» и «доброкачественное новообразование» из первого варианта классификации): возможно применение дополнительных методов исследования для определения специфических инфекционных агентов; динамическое наблюдение, консервативное лечение либо биопсия по клиническим показаниям;
- «атипия неясного значения»: сопоставление с данными других исследований, тщательный сбор анамнеза; при клинических показаниях — повторное исследование либо биопсия;
- «подозрение на ЗНО» либо «ЗНО»: биопсия или иссечение новообразования (по клиническим показаниям).

### ВЫВОДЫ

В нашей работе продемонстрирована довольно высокая эффективность цитологического метода в выявлении ЗНО кожи и освещены его ограничения, создающие предпосылки к сложившейся клинической практике в России.

Предложенные варианты классификации цитологических заключений, по отзывам коллег-цитологов, показали себя удобным инструментом в повседневной работе и могут использоваться для коммуникации с клиническими специалистами. Классификация имеет

**Таблица 4.** Риски злокачественного новообразования для диагностических категорий в двух предложенных вариантах классификации опухолей кожи

**Table 4.** Risks of malignancy for diagnostic categories in two proposed classifications of skin tumors

Первый вариант классификации First variant of classification		Второй вариант классификации Second variant of classification	
Категория (количество заключений, n) Category (number of reports, n)	Средний ROM, % ± SE Mean ROM, % ± SE	Категория (количество заключений, n) Category (number of reports, n)	Средний ROM, % ± SE Mean ROM, % ± SE
Неинформативный материал (8) Nondiagnostic material (8)	50 ± 28,9	Неинформативный материал (8) Nondiagnostic material (8)	50 ± 28,9
Доброкачественное неопухоловое поражение (50) Benign non-neoplastic lesion (50)	15,3 ± 9,9	Отсутствие признаков ЗНО (174) Negative for malignancy (174)	18 ± 11,3
Доброкачественное новообразование (124) Benign neoplasm (124)	17,2 ± 12,1		
Атипия неясного значения (8) Atypia of undetermined significance (8)	60 ± 28,5	Атипия неясного значения (8) Atypia of undetermined significance (8)	60 ± 28,5
Подозрение на ЗНО (41) Suspected malignancy (41)	74,9 ± 10,2	Подозрение на ЗНО (41) Suspected malignancy (41)	74,9 ± 10,2
ЗНО (441) Malignant neoplasm (441)	97,5 ± 0,7	ЗНО (441) Malignant neoplasm (441)	97,5 ± 0,7
<b>Всего (672)</b> <i>Total (672)</i>		<b>Всего (672)</b> <i>Total (672)</i>	

**Примечание.** ROM — риск злокачественного новообразования; SE — стандартная ошибка; ЗНО — злокачественное новообразование.

**Note.** ROM — risk of malignancy; SE — standard error.

привычную цитологу структуру диагностических категорий, которые при достаточности морфологических признаков могут использоваться как для «уверенных» заключений, так и в сомнительных случаях. Рассчитанные ROM позволяют говорить о достаточной надежности результата цитологического исследования для категорий заключений, в которых отмечена даже минимальная цитологическая атипия. Вместе с тем требуются дальнейшие исследования на более репрезентативных выборках, особенно с учетом того, что в представленном исследовании приняли участие 4 лаборатории с заведомо высоким уровнем цитологической компетенции.

Проведенная нами исследовательская работа рассчитана в первую очередь на отклик профессионального сообщества и поиск решения в отношении сложившейся в России реальной ситуации с использованием цитологического метода в диагностике опухолевой кожной патологии: либо полный отказ от цитологических исследований, либо принятие мер,

направленных на совершенствование цитологической диагностики и улучшение междисциплинарного взаимодействия в данном направлении оказания медицинской помощи. Вопрос о необходимости внедрения подобной классификации пока остается открытым. При сохранении статус-кво в этом вопросе внедрение и использование цитологической классификации делает возможным сопоставление данных лабораторий разных учреждений, а также облегчит работу специалистов клинических отделений в интерпретации цитологических заключений и выборе оптимальной тактики ведения пациентов. Необходимым является и повышение компетенций врачей-цитологов, совершенствование системы последипломного образования и системы контроля качества подобных исследований. Представляется, что наиболее существенное значение для будущего предложенной классификации могут иметь результаты ее обсуждения в среде дерматологов (онкодерматологов).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Siegel R.L., Miller K., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V. V. Starinskiy, A.O. Shahzadova. Moscow: MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
- Cutaneous melanoma. NCCN clinical practice guidelines in oncology [Internet]. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
- Weber P., Tschandl P., Sinz C., Kittler H. Dermatoscopy of neoplastic skin lesions: recent advances, updates, and revisions. *Curr Treat Options Oncol* 2018;19(11):56. DOI: 10.1007/s11864-018-0573-6
- Dinnes J., Deeks J. J., Chuchu N. et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD011902. DOI: 10.1002/14651858.CD011902.pub2
- Berglund S., Bogren L., Paoli J. Diagnostic accuracy and safety of short-term teledermoscopic monitoring of atypical melanocytic lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(6):1233–9. DOI: 10.1111/jdv.16144
- Forsea A. M., Tschandl P., Del Marmol V. et al. Factors driving the use of dermoscopy in Europe: a paneuropean survey. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1329–37. DOI: 10.1111/bjd.14895
- Grajdeanu I.A., Vata D., Statescu L. et al. Use of imaging techniques for melanocytic naevi and basal cell carcinoma in integrative analysis (Review). *Exp Ther Med* 2020;20(1):78–86. DOI: 10.3892/etm.2020.8620
- Codella N., Cai J., Abedini M. et al. Deep learning, sparse coding, and SVM for melanoma recognition in dermoscopy images. In: *Machine Learning in Medical Imaging*. Editors: L. Zhou, Li Wang, Q. Wang, Y. Shi. New York (NY): Springer, 2015. Pp. 118–126.
- Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В. и др. Меланома кожи. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2-1):291–310. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-291-310
- Stroyakovskiy D.L., Abduloeva N.H., Demidov L.V. et al. Melanoma of the skin. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumours* 2023;13(3s2-1):291–310. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-291-310
- Утяшев И.А., Орлова К.В., Зиновьев Г.В. и др. Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома Меркеля). *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2-1):311–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-311-334
- Utyashev I. A., Orlova K. V., Zinov'ev G. V. et al. Malignant non-melanocytic skin tumors (basal cell skin cancer, squamous cell skin cancer, Merkel cell carcinoma). *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumours* 2023;13(3s2-1):311–34. (In Russ.) DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-311-334
- Lee J.H., Choi Y.D., Hwang J.H. et al. Frequency of trauma, physical stress, and occupation in acral melanoma: analysis of 313 acral melanoma patients in Korea. *Ann Dermatol* 2021;33(3):228–36. DOI: 10.5021/ad.2021.33.3.228
- Ferrante di Ruffano L., Dinnes J., Chuchu N. et al. Exfoliative cytology for diagnosing basal cell carcinoma and other skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12(12):CD013187. DOI: 10.1002/14651858.CD013187
- Durdu M., Errichetti E., Eskioçak A. H., Ilkit M. High accuracy of recognition of common forms of folliculitis by dermoscopy: An observational study. *J Am Acad Dermatol* 2019;81(2):463–71. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.054
- The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989;262(7):931–4.
- Nayar R., Solomon D. Second edition of “The Bethesda System for reporting cervical cytology” – atlas, website, and Bethesda interobserver reproducibility project. *Cytojournal* 2004;1(1):4. DOI: 10.1186/1742-6413-1-4
- Nayar R., Wilbur D.C. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 2015;123(5):271–81. DOI: 10.1002/cncy.21521
- Fulcinitti F., Yanoh K., Karakitsos P. et al. The Yokohama system for reporting directly sampled endometrial cytology: the quest to develop a standardized terminology. *Diagn Cytopathol* 2018;46(5):400–12. DOI: 10.1002/dc.23916

19. Field A. S., Raymond W. A., Rickard M. et al. The International Academy of Cytology Yokohama System for reporting breast fine-needle aspiration biopsy cytopathology. *Acta Cytol* 2019;63(4): 257–73. DOI: 10.1159/000499509
20. Rossi E. D., Faquin W. C. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC): an international effort toward improved patient care—when the roots might be inspired by Leonardo da Vinci. *Cancer Cytopathol* 2018;126(9):756–66. DOI: 10.1002/cncy.22040
21. Schmitt F.C., Bubendorf L., Canberk S. et al. The World Health Organization Reporting System for lung cytopathology. *Acta Cytol* 2023;67(1):80–91. DOI: 10.1159/000527580
22. Ali S.Z., Baloch Z.W., Cochand-Priollet B. et al. The 2023 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2023;33(9):1039–44. DOI: 10.1089/thy.2023.0141
23. Pitman M.B., Centeno B.A., Reid M.D. et al. The World Health Organization Reporting System for pancreaticobiliary cytopathology. *Acta Cytol* 2023;67(3):304–20. DOI: 10.1159/000527912. Erratum in: *Acta Cytol* 2024;68(1):80. DOI: 10.1159/000535800
24. Pinto D., Chandra A., Crothers B.A. et al. The international system for reporting serous fluid cytopathology – diagnostic categories and clinical management. *J Am Soc Cytopathol*;9(6):469–77. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.05.015
25. Wojcik E.M., Kurtycz D.F.I., Rosenthal D.L. “We’ll always have Paris.” The Paris System for reporting urinary cytology 2022. *J Am Soc Cytopathol* 2022;11(2):62–6. DOI: 10.1016/j.jasc.2021.12.003
26. WHO classification of skin tumours. Editors: D.E. Elder, D. Massi, R. Scolyer, R. Willemze. 4<sup>th</sup> ed. WHO, 2018. 600 p.
27. Шапиро Н. А., Батороев Н. А., Дворниченко В. В. Цитологическая диагностика заболеваний кожи. Иркутск: Репроцентр М, 2015. 116 с.  
Shapiro N. A., Batoroev N. A., Dvornichenko V. V. Cytological diagnostics of skin diseases. Irkutsk: Reprintsentr M, 2015. 116 p. (In Russ.).
28. Дурду М. Цитопатология кожи. Проба Цанка. Перевод с англ. под ред. И. А. Кузьмичевой и Е.С. Федосеевой. М.: Практическая медицина, 2021. 280 с.  
Durdu M. Skin cytopathology. Tsank test. Translated from English, edited by I. A. Kuzmicheva and E.S. Fedoseeva. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2021. 280 p. (In Russ.).
29. Федосеева Е. С. Цитологическая диагностика новообразований кожи [Электронный ресурс]. Доступно по: <https://www.oncopathology.ru/sobytiya/event/49-fedoseeva-e-s-tsitologicheskaya-diagnostika-novoobrazovaniy-kozhi.pdf>.  
Fedoseeva E. S. Cytological diagnostics of skin neoplasms [Internet]. Available from: <https://www.oncopathology.ru/sobytiya/event/49-fedoseeva-e-s-tsitologicheskaya-diagnostika-novoobrazovaniy-kozhi.pdf>

**Вклад авторов**

Федосеева Е. С.: обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;  
 Воробьев С. Л., Фурминская Е. Ю., Гриневич В. Н.: рецензирование, редактирование рукописи;  
 Русак Н. Б., Брынова О. В., Мурашенко Е. М., Зайцева Л. П., Бодарева Н. В., Газизов Р. Р., Дидора Л. З.: получение данных для анализа.

**Authors' contributions**

Fedoseeva E. S.: review of publications on the topic of the article, article writing;  
 Vorobyev S. L., Furminskaya E. Yu., Grinevich V. N.: reviewing, editing the article;  
 Rusak N. B., Brynova O. V., Murashchenko E. M., Zaitseva L. P., Bodareva N. V., Gazizov R. R., Didora L. Z.: obtaining data for analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Федосеева Е. С. / Fedoseeva E. S.: <https://orcid.org/0000-0003-0812-5601>  
 Воробьев С. Л. / Vorobyev S. L.: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>  
 Фурминская Е. Ю. / Furminskaya E. Yu.: <https://orcid.org/0000-0003-3705-6094>  
 Гриневич В. Н. / Grinevich V. N.: <https://orcid.org/0000-0003-1908-2256>  
 Русак Н. Б. / Rusak N. B.: <https://orcid.org/0009-0000-7630-4121>  
 Брынова О. В. / Brynova O. V.: <https://orcid.org/0000-0003-3095-2216>  
 Мурашенко Е. М. / Murashchenko E. M.: <https://orcid.org/0009-0004-7464-0876>  
 Зайцева Л. П. / Zaitseva L. P.: <https://orcid.org/0000-0001-7638-9364>  
 Бодарева Н. В. / Bodareva N. V.: <https://orcid.org/0000-0001-7457-5518>  
 Газизов Р. Р. / Gazizov R. R.: <https://orcid.org/0000-0003-3559-4809>  
 Дидора Л. З. / Didora L. Z.: <https://orcid.org/0009-0005-4471-6304>

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

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

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-56-62> CC BY 4.0

# МЕНЕДЖМЕНТ ЛАБОРАТОРНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И КАЧЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ В НЕЙРОМОРФОЛОГИИ

**Жетписбаев Б. Б., Муратов Р. М., Мукалыкова Л. Е., Сыдыкова К. Т., Калиева Л. М.**

*АО «Национальный центр нейрохирургии»; Республика Казахстан, 010000 Астана, пр-кт Туран, 34/1*

**Контакты:** Берик Барлыбаевич Жетписбаев [zhetpisbaev@list.ru](mailto:zhetpisbaev@list.ru)

**Введение.** В современной патологической анатомии доминирующая прижизненная патогистологическая диагностика требует со стороны менеджеров здравоохранения и специалистов патологоанатомической службы правильной организации работы лаборатории и особого внимания к вопросам лабораторной безопасности и качества исследований.

**Цель исследования** – проанализировать вопросы лабораторной безопасности и качества исследований патологоанатомического отделения (ПАО) АО «Национальный центр нейрохирургии» (АО «НЦН»).

**Материалы и методы.** Были изучены структура ПАО АО «НЦН», его стандартные операционные процедуры, отчеты по безопасности зданий АО «НЦН». Основные методы исследования: информационно-аналитический, функциональный и экспертный анализы.

**Результаты.** Вопросы лабораторной безопасности и качества исследований осуществляются в ПАО АО «НЦН» постоянно и на всех этапах исследований (преаналитическом, аналитическом и постаналитическом) согласно разработанной программе лабораторной безопасности, стандартным операционным процедурам и индикаторам качества. Безопасность и контроль качества в патоморфологии являются составной частью контроля в сфере охраны здоровья.

**Выводы.** Деятельность лаборатории осуществляется согласно законодательству Республики Казахстан, разработанной программе лабораторной безопасности, стандартным операционным процедурам и индикаторам качества. Для качественной работы лаборатории весь процесс приготовления гистологических препаратов автоматизирован и стандартизирован. Индикаторы качества патогистологической диагностики необходимо рассматривать как реальный вклад клинической патологии в дело охраны здоровья граждан. Необходимо осуществлять как внутренний, так и внешний аудит качества гистологических препаратов и заключений. Несоблюдение правил лабораторной безопасности и стандартов качества исследований влияет на качество патогистологического диагноза с серьезными последствиями для здоровья пациента.

**Ключевые слова:** лабораторная безопасность, безопасность исследований, патоморфология, патологическая анатомия, иммуногистохимия, молекулярно-генетические исследования, контроль качества лабораторных исследований

**Для цитирования:** Жетписбаев Б. Б., Муратов Р. М., Мукалыкова Л. Е. и др. Менеджмент лабораторной безопасности и качества исследований в нейроморфологии. Онкопатология 2025;8(1):56–62.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-56-62>

## Management of laboratory safety and quality of research in neuromorphology

**Zhetpisbaev B. B., Muratov R. M., Mukalykova L. E., Sydykova K. T., Kalieva L. M.**

*National Center for Neurosurgery; 34/1 Turan Avenue, Astana 010000, Republic of Kazakhstan*

**Contacts:** Berik Barlybaevich Zhetpisbaev [zhetpisbaev@list.ru](mailto:zhetpisbaev@list.ru)

**Introduction.** In modern pathological anatomy, the dominant pre-mortem histopathological diagnosis requires health management professionals and specialists in the Pathological Anatomy Service to ensure proper laboratory organization, with particular attention paid to laboratory safety and research quality.

**Aim.** To analyze laboratory safety and research quality issues at Pathology Department (PD) of National Center for Neurosurgery (NCN).

**Materials and methods.** The structure of PD of NCN, standard operating procedures of PD, and safety reports for the buildings of NCN were examined. The main research methods include informational-analytical, functional, and expert analyses.

**Results.** Issues of laboratory safety and research quality at PD of NCN are addressed on an ongoing basis at all stages of the research process (pre-analytical, analytical, and post-analytical phases), in accordance with the developed laboratory safety program, standard operating procedures, and quality indicators. Safety and quality control in laboratory diagnostics in pathology are integral parts of healthcare control.

**Conclusion.** The laboratory operates in compliance with the legislation of the Republic of Kazakhstan, the developed laboratory safety program, standard operating procedures, and quality indicators. To ensure the quality of laboratory work, the entire process of preparing histological specimens has been automated and standardized. Quality indicators for histopathological diagnosis should be viewed as a tangible contribution of clinical pathology to the protection of public health. Both internal and external audits of histological specimens and reports should be carried out. Non-compliance with laboratory safety rules and research quality standards directly affects the quality of histopathological diagnosis, with serious consequences for patient health.

**Keywords:** laboratory safety, research safety, pathology, pathological anatomy, immunohistochemistry, molecular genetic studies, quality control of laboratory research

**For citation:** Zhetpisbaev B. B., Muratov R. M., Mukalykova L. E. et al. Management of laboratory safety and quality of research in neuromorphology. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2025;8(1):56–62. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-1-56-62>

## ВВЕДЕНИЕ

Прижизненная патоморфологическая диагностика операционно-биопсийного материала – важнейший научный и практический инструментарий, решающий диагностические проблемы многих специалистов [1]. Выполняя одновременно социальные, профилактические и многие другие задачи охраны общественного здоровья населения, прижизненная патогистологическая диагностика на сегодняшний день по-прежнему остается едва ли не решающей в клинической диагностике заболеваний, в частности онкологических [2].

В современной патологической анатомии доминирующая прижизненная патогистологическая диагностика требует со стороны менеджеров здравоохранения и специалистов патологоанатомической службы правильной организации работы лаборатории и особого внимания к вопросам лабораторной безопасности и качества исследований [3]. Безопасность и контроль качества медицинской деятельности являются составной частью контроля в сфере охраны здоровья. Организация контрольной деятельности осуществляется в следующих формах: государственный контроль, ведомственный контроль, внутренний и внешний контроль качества и безопасности медицинской деятельности. В процессе работы в патологоанатомическом отделении (ПАО) Национального центра нейрохирургии (НЦН) (Республика Казахстан) на организм работника воздействуют многочисленные неблагоприятные факторы, существует опасность поражения глаз, кожных покровов и слизистых оболочек, вызванного механическими, химическими и биологическими факторами. С целью профилактики этих воздействий лаборатории ПАО соответствуют всем санитарным нормам, оборудованы промывочными станциями (фонтан) для глаз, всеми необходимыми средствами индивидуальной защиты. Предусмотрены меры устранения последствий разлива химических веществ, есть перечень опасных веществ,

для безопасного сбора которых используется набор «Код желтый».

Безопасность лаборатории обеспечивается мерами и средствами контроля и защиты, которые снижают риск непреднамеренного воздействия или выделения опасных материалов (веществ), а также риск их потери, кражи, неправильного использования, утечки или преднамеренного несанкционированного использования [4].

Вопросы лабораторной безопасности при патоморфологических исследованиях – важный индикатор международных стандартов, так как патогистологическому исследованию подлежат любые ткани, получаемые при диагностических или лечебных манипуляциях (операциях). Эти вопросы важны на всех этапах исследования – преаналитическом, аналитическом и постаналитическом [5].

**Цель исследования** – проанализировать вопросы лабораторной безопасности и качества исследований ПАО НЦН (Республика Казахстан).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для качественного синтеза научной информации были изучены структура ПАО НЦН, его стандартные операционные процедуры, отчеты по безопасности зданий. Основные методы исследования: информационно-аналитический, функциональный и экспертный анализы. Стратегия поиска охватывала базы данных Всемирной организации здравоохранения, платформ PubMed и Web of Science, издательств Elsevier и Wiley. Критериями включения являлись слова и сочетания: лабораторная безопасность, безопасность исследований, патоморфология, патологическая анатомия, иммуногистохимия, молекулярно-генетические исследования, контроль качества лабораторных исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Патологоанатомическое отделение НЦН, осуществляющее прижизненное патогистологическое

исследование операционно-биопсийного материала, отвечает всем международным требованиям лабораторной безопасности и качеству исследований [4, 5]. Основными задачами в вопросах лабораторной безопасности ПАО НЦН являются безопасность при работе с химическими веществами и биологическими материалами, качество и безопасность исследований, обеспечение сохранности данных заключений [2, 6, 7].

Операционно-биопсийный материал на патогистологическое исследование в ПАО направляет врач, взявший материал, с приложением направления. Биоматериал доставляют в лабораторию в 10 % растворе забуференного формалина в плотно закрытом пластиковом контейнере с наличием маркировки, где указываются идентификационные данные пациента. При заборе материала следует минимизировать повреждения ткани: механические (сжатие, сдавление, порывы, порезы), термические (тепловые и холодовые), химические (воздействие любых посторонних веществ). Таким образом часть ответственности за безопасность преаналитического этапа ложится на оперирующего нейрохирурга и сотрудников операционного блока, что прописано в соответствующих стандартных операционных процедурах АО «НЦН».

Вырезку, макроскопическое исследование и описание биоматериала проводит врач-патологоанатом при участии лаборанта. При необходимости получения дополнительной клинической информации на этапе макроскопического изучения биоматериала привлекается врач-специалист, направивший материал на исследование. Лабораторную обработку биоматериала (окончательную фиксацию, гистологическую проводку, заливку, микротомию, окраску и заключение микропрепаратов, сортировку микропрепаратов) выполняет лаборант. Контроль за организацией лабораторного технологического процесса в ПАО и качеством микроскопических препаратов осуществляют руководитель отделения и старший лаборант. То есть контроль качества микропрепаратов в ПАО обеспечивается не менее чем на 3 уровнях: лаборантом, врачом-патологоанатомом и руководителем отделения [8–10].

Обработку биоматериала, приготовление и исследование гистологических препаратов выполняют на современном оборудовании фирм Microm UK Limited, Carl Zeiss AG и др. Ежегодно оборудование проходит техническое обслуживание инженерами соответствующего отдела НЦН. На оборудование наносится наклейка с отметкой о проведенном техническом обслуживании и дате следующего. Без заключения о проведенном техническом обслуживании оборудования специалисты лаборатории не имеют права на нем работать. Часть аппаратуры, без которой может остановиться лабораторный технологический процесс, имеется в 2 экземплярах (резерв). Загруженность всего оборудования составляет 95 %.

В связи с возможностью воздействия химических веществ, риском заражения биологическими агентами

и наличием механических факторов в процессе работы с оборудованием необходимо соблюдать меры безопасности (табл. 1).

Исследования гистологических препаратов проводятся врачом-патологоанатомом. Помимо обычного гистологического исследования, в частности при диагностике онкологических заболеваний, проводятся дополнительные уточняющие исследования – иммуногистохимические и молекулярно-генетические. Формулировка заключения должна соответствовать требованиям классификаций патологических процессов и состояний Международной классификации болезней и Всемирной организации здравоохранения. Обеспечение безопасности и качества оказываемых услуг рассматривается многими авторами как основная цель процесса организации медицинской помощи [11–14]. Заключение гистологического исследования в нашей лаборатории выдается в течение 5 рабочих дней, в среднем – 3 рабочих дней. Если требуется иммуногистохимическое исследование, то заключение выдается в течение 10 рабочих дней, в среднем – 7 рабочих дней. Во всех случаях диагностики глиом проводится молекулярно-генетическое исследование, в этих случаях окончательное заключение выдается в течение 20 рабочих дней.

Для безопасного и качественного выполнения исследования, в том числе прижизненного патогистологического, необходимо соблюдение индикаторов качества [14, 15]. Ошибки, снижающие качество прижизненной патогистологической диагностики, возможны на всех этапах исследования, но гораздо чаще они возникают на преаналитическом (до 84 %) и постаналитическом этапах [15–17].

Для качественной работы в ПАО разработаны и внедрены следующие программы и индикаторы качества: программа лабораторной безопасности, внутренний и внешний контроль качества, контроль качества гистологических препаратов, мониторинг расхождений клинического и патогистологического диагнозов по операционному материалу (оценивается клиническая эффективность).

Сотрудниками отдела охраны труда и техники безопасности совместно с отделом по управлению человеческими ресурсами и заведующим ПАО была разработана программа лабораторной безопасности, аналогов которой нет в медицинских организациях страны. В программе лабораторной безопасности подробно рассматриваются следующие вопросы: требования к производственным помещениям патогистологических лабораторий, обеспечение лабораторной безопасности в патогистологической лаборатории с профилактикой аварийных ситуаций и правилами работы с биоматериалом, оценка рисков при работе в лаборатории, требования к безопасности использования реагентов и реактивов, изделий медицинского назначения.

**Таблица 1.** Вредные вещества и опасные производственные факторы, присутствующие в процессе работы с оборудованием патологоанатомического отделения

**Table 1.** Harmful substances and hazardous production factors present in the process of working with the equipment of the Pathology department

Оборудование Equipment	Назначение оборудования Purpose of equipment	Вредные вещества и опасные производственные факторы Harmful substances and hazardous production factors	Меры безопасности Safety precautions
Аппарат карусельного типа для гистологической обработки тканей Carousel-type tissue processor	Проводка образцов тканей по реагентам Wiring of tissue samples by reagents	Испарение формалина, ксилола и спирта Evaporation of formalin, xylene and alcohol	Контейнеры для реагентов с плотно закрытыми крышками Reagent containers with tightly closed lids
Станция для заливки парафином Paraffin filling station	Формирование парафинового блока Formation of a paraffin block	Испарение парафина Evaporation of paraffin	Емкость для парафина с плотно закрытой крышкой A container for paraffin with a tightly closed lid
Ротационный микротом Rotary microtome	Приготовление гистологических срезов Histological sections preparation	Порез лезвием Blade cut	Бережная работа с парафиновым блоком, правильная его установка. После завершения работы поверхность лезвия закрывается откидной скобой Careful work with the paraffin block, its correct installation. After finishing the work, the blade surface is closed with a folding bracket
Окрашивающая станция Staining station	Окраска гистологических препаратов Staining of histological preparations	Испарение ксилола, спирта, красителей (гемаксилин и эозин) Evaporation of xylene, alcohol, dyes (hematoxylin and eosin)	Емкости для реагентов оснащены крышками The reagent containers are equipped with lids
Станция для окрашивания гистологических и цитологических препаратов (иммуностейнер) Station for staining histological and cytological preparations (immunosteiner)	Окраска гистологических препаратов иммуногистохимическим методом Staining of histological preparations by immunohistochemical method	Испарение реагентов Evaporation of reagents	Система полностью закрытая, реагенты разлиты в герметично закрытых емкостях The system is completely closed, the reagents are poured into hermetically sealed containers
Микроскоп с двумя окулярами Dual-head microscope	Микроскопическое исследование гистологических препаратов Microscopic examination of histological preparations	Влияние увеличительных систем и яркого света на глаза The effect of magnifying systems and bright light on the eyes	Применение светофильтра Using a light filter
Центрифуга* Centrifuge*	Разделение крови посредством центробежной силы на отдельные компоненты Separation of blood by centrifugal force into individual components	Разбрызгивание крови и ее компонентов Spattering of blood and its components	Оснащена плотно закрывающейся крышкой Equipped with a tightly closing lid

\*Присутствует также в отделении трансфузиологии.

\*Also present in the transfusion department.

В ПАО на постоянной основе ведется внутренний и внешний лабораторный контроль качества гистологических препаратов и заключений. Внутренний контроль качества осуществляет заведующий ПАО, который пересматривает не более чем 5 % всех исследованных гистологических препаратов не реже, чем 1 раз в неде-

лю. Препараты для проверки отбираются методом случайной выборки. Если имеются неверно установленные врачами диагнозы, заведующий ПАО выдает повторное заключение [18, 19].

Внешний контроль качества на предмет правильности установления патологического процесса (второе

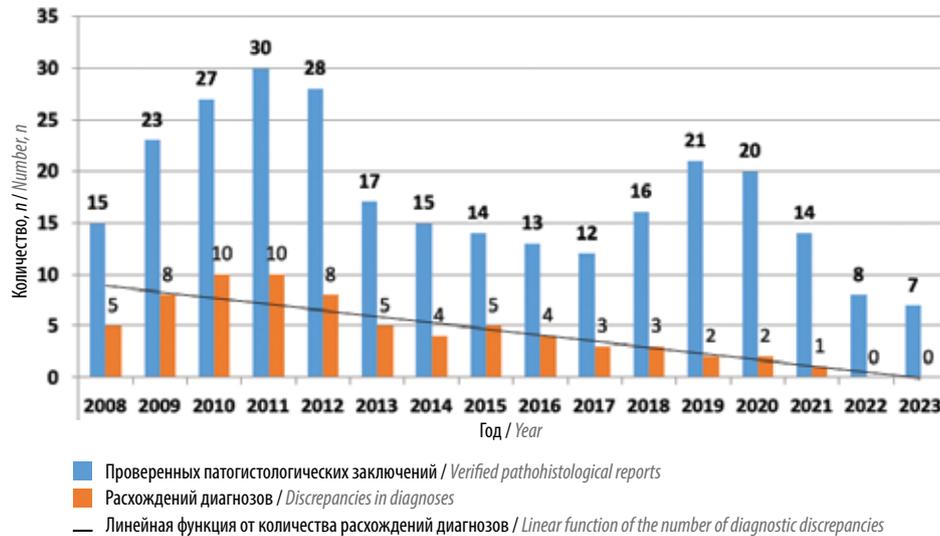


Рис. 1. Расхождение диагнозов в патогистологических заключениях при внешнем контроле качества за 2008–2023 гг.

Fig. 1. Discrepancies in diagnoses in pathohistological reports during external quality control for 2008–2023

мнение) осуществляется в отделении нейроморфологии и молекулярной биологии НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, г. Москва (рис. 1).

В ПАО на постоянной основе в течение всего времени его существования ведется мониторинг основных индикаторов лабораторной безопасности (табл. 2). Среди них обеспеченность лаборатории средствами индивидуальной защиты при проведении патологоанато-

мических исследований (перчатками, фартуками, резиновой обувью, медицинскими защитными экранами для лица и медицинскими защитными очками), которая в 2021–2023 гг. в ПАО составила 100 %.

Таким образом, за 3 года в ПАО чаще имели место нарушения безопасности, связанные со зданием лаборатории (30 случаев), нежели с процессом проведения патогистологических исследований (4 случая).

Таблица 2. Частота случаев нарушения лабораторной безопасности в патологоанатомическом отделении за 2021–2023 гг. Целевой уровень:  $n = 0$

Table 2. Frequency of laboratory safety violations in the pathology department for 2021–2023. Target level:  $n = 0$

Индикатор Indicator	Фактический уровень (количество случаев), $n$ Actual level (number of cases), $n$
Безопасность здания: Building safety:	30
пожар fire	0
протекание кровли лаборатории laboratory roof leak	6
подтопление подвальных помещений грунтовыми водами flooding of basements with groundwater	3
сбой системы электроснабжения power failure	7
сбой системы водоснабжения water supply system failure	0
сбой системы вентиляции ventilation system failure	3
сбой системы отопления heating system failure	9
сбой системы канализации sewer system failure	0
сбой системы утилизации опасных отходов hazardous waste disposal system failure	2
Опасные ситуации при проведении патогистологических исследований (порез, укол) Dangerous situations during pathohistological examinations (cut, prick)	4

В ПАО разработана карта рисков воздействия на организм неблагоприятных факторов: химических веществ, контакта с потенциально инфицированным биологическим материалом пациентов, разбрызгивания патологического биологического материала (на кожные покровы и слизистые оболочки), ранений или других нарушений целостности кожных покровов.

## ВЫВОДЫ

Прижизненная патогистологическая диагностика является решающим методом в постановке клинического диагноза нейроонкологическим больным. В процессе всех этапов патогистологического исследования необходимо соблюдать требования Международной объединенной

комиссии [14], СТ РК ISO 15189–2023 «Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетентности» [3]. Деятельность лаборатории ПАО НЦН осуществляется согласно законодательству Республики Казахстан, разработанной программе лабораторной безопасности, стандартным операционным процедурам и индикаторам качества. Для качественной работы лаборатории весь процесс приготовления гистологических препаратов был автоматизирован и стандартизирован. Индикаторы качества патогистологической диагностики необходимо рассматривать как реальный вклад клинической патологии в дело охраны здоровья граждан. Необходимо осуществлять как внутренний, так и внешний аудит качества гистологических препаратов и заключений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мальков П.Г. Прижизненная морфологическая диагностика и эффективность использования ресурсной базы практической патологической анатомии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 450 с. Malkov P. G. Lifetime morphological diagnostics and efficiency of using the resource base of practical pathological anatomy. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2012. 450 p. (In Russ.).
2. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство. 2-е изд. Под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Франк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 176 с. Fundamentals of quality assurance in histological laboratory technology: manual. 2<sup>nd</sup> edition. Ed. by P.G. Malkov, G.A. Frank. M.: GEOTAR-Media, 2014. 176 p. (In Russ.).
3. СТ РК ISO 15189-2023. «Лаборатории медицинские. Требования к качеству и компетентности». Алматы, 2015. ST RK ISO 15189-2023. "Medical laboratories. Quality and competence requirements". Almaty, 2015. (In Russ., in Kaz.).
4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 декабря 2020 г. № ҚР ДСМ-259/2020 «Об утверждении стандарта организации оказания патологоанатомической диагностики в Республике Казахстан». Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 14, 2020 No. ҚР ДСМ-259/2020 "On approval of the standard for organizing the provision of pathological diagnostics in the Republic of Kazakhstan". (In Russ., in Kaz.).
5. Приказ о внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 апреля 2010 г. № 238 «Об утверждении типовых штатов и штатных нормативов организаций здравоохранения». Order on amendments and additions to the order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated April 7, 2010 No. 238 "On approval of standard staffing levels and staffing standards for healthcare organizations". (In Russ., in Kaz.).
6. Тимофеев И.В. Качество медицинской помощи и безопасность пациентов. Медико-организационные, правовые и деонтологические аспекты. СПб.: ДНК, 2014. 211 с. Timofeev I.V. Quality of medical care and patient safety. Medical-organizational, legal and deontological aspects. St. Petersburg: DNK, 2014. 211 p. (In Russ.).
7. Тимофеев И.В. Роль патологоанатомической службы в обеспечении и улучшении качества медицинской помощи (организационно-правовые аспекты). Архив патологии 2015;77(2):61–6. DOI: 10.17116/patol201577261-66 Timofeev I.V. The role of the pathological service in ensuring and improving the quality of medical care (organizational and legal aspects). *Arkhiv patologii = Archives of Pathology* 2015;77(2):61–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201577261-66
8. Завалишина Л.Э. Внешний контроль качества иммуногистохимических исследований в Российской Федерации. Отчет о проведении пилотных раундов. Архив патологии 2018;80(2):66–8. DOI: 10.17116/patol201880266-68 Zavalishina L.E. External quality control of immunohistochemical studies in the Russian Federation. Report on the pilot rounds. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology* 2018;80(2):66–8. (In Russ.).
9. Жарков Н.В., Хайдукова И.Л., Малахов В.Н. Проблемы внешней оценки качества гистологических и иммуногистохимических исследований. Справочник заведующего КДЛ 2015;8:4–12. Zharkov N.V., Khaidukova I.L., Malakhov V.N. Problems of external quality assessment of histological and immunohistochemical studies. *Spravochnik zaveduyushchego KDL = Handbook of the Head of the Clinical Diagnostic Laboratory* 2015;8:4–12. (In Russ.).
10. Гринберг В.Б. Проблемы оценки качества патолого-анатомической диагностики в Республике Казахстан. *World science* 2016;10(14):18–9. Grinberg V.B. Problems of assessing the quality of pathological diagnostics in the Republic of Kazakhstan. *World science* 2016;10(14):18–9. (In Russ., in Kaz.).
11. Автандилов Г.Г., Казанцева И.А., Круглова И.С. Инструкция по унификации гистологических и гистохимических методов исследования биопсийного и секционного материала. М.: Минздрав СССР, 1976. 51 с. Avtandilov G. G., Kazantseva I. A., Kruglova I. S. Instructions for the unification of histological and histochemical methods for studying biopsy and sectional material. Moscow: Minzdrav SSSR, 1976. 51 p. (In Russ.).
12. Водорезов Д.П., Светашев М.Г., Манукян Л.М. Управление рисками проекта автоматизации клинической лаборатории. Справочник заведующего КДЛ 2007;5:10–22. Vodorezov D.P., Svetashev M.G., Manukyan L.M. Risk management of the clinical laboratory automation project. *Spravochnik zaveduyushchego KDL = Handbook of the head of the clinical laboratory* 2007;5:10–22. (In Russ.).
13. Саркисов Д.С., Сапрыкин В.П., Милованов А.П. Патолого-анатомическая служба на современном этапе. Архив патологии 1999;61(1):48–52. Sarkisov D.S., Saprykin V.P., Milovanov A.P. Pathological service at the present stage. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology* 1999;61(1):48–52. (In Russ.).

14. Стандарты аккредитации Joint Commission International для стационаров, включая стандарты для медицинских организаций, осуществляющих научную деятельность и практическую подготовку обучающихся. 7-е изд. Пер. с англ. под ред. И.В. Иванова и др. М., 2020. 535 с. Joint Commission International accreditation standards for hospitals, including standards for medical organizations carrying out scientific activities and practical training of students. 7<sup>th</sup> ed. Translated from English by Ivanov I. V. et al. Moscow, 2020. 535 p. (In Russ.).
15. Плебани М. Безопасность пациентов и качество в лабораторной медицине. Лабораторная служба 2016;5(3):20–2. Plebani M. Quality and patient safety in laboratory medicine. Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service 2016;5(3):20–2. (In Russ.).
16. Кузьменко В.В., Скворцова Р.Г. Управление качеством лабораторных исследований в клинических лабораториях: Учебное пособие. Иркутск, 2008. 123 с. Kuzmenko V. V., Skvortsova R. G. Quality management of laboratory research in clinical laboratories: textbook. Irkutsk, 2008. 123 p. (In Russ.).
17. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. Практическое руководство. М.: СпецЛит, 2010. 236 с. Korzhevsky D.E., Gilyarov A.V. Fundamentals of histological technique. Practical guide. Moscow: SpetsLit, 2010. 236 p. (In Russ.).
18. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. Казань, 2012. 623 с. Petrov S.V. Guide to immunohistochemical diagnostics of human tumors. 4<sup>th</sup> edition. Kazan, 2012. 623 p. (In Russ.).
19. Jennette M.C. Immunohistology in diagnostic pathology. Boca Raton (FL): CRC Press, 1988. 307 p.

**Вклад авторов**

Жетписбаев Б. Б.: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, написание рукописи;  
 Муратов Р. М.: получение данных для анализа, анализ данных, написание рукописи;  
 Мукалыкова Л. Е.: получение данных для анализа, написание рукописи  
 Сыдыкова К. Т., Калиева Л. М.: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание рукописи.

**Authors' contributions**

Zhetpisbaev B. B.: concept and design development, data analysis, article writing;  
 Muratov R. M.: obtaining data for analysis, data analysis, article writing;  
 Mukalykova L. E.: obtaining data for analysis, article writing;  
 Sydykova K. T., Kalieva L. M.: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Жетписбаев Б. Б. / Zhetpisbaev B. B.: <https://orcid.org/0000-0002-7068-7827>

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

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

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

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

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

## 1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

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

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

## 4. Объем статей

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

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

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

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

## 5. Резюме

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

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

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

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

## 7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными 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 подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

## 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

### Общие положения:

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

**Материалы для публикации принимаются по адресу** [perovanina@mail.ru](mailto:perovanina@mail.ru) с обязательным указанием названия журнала.

# ОНКОПАТОЛОГИЯ

