

# ОНКО ПАТОЛОГИЯ

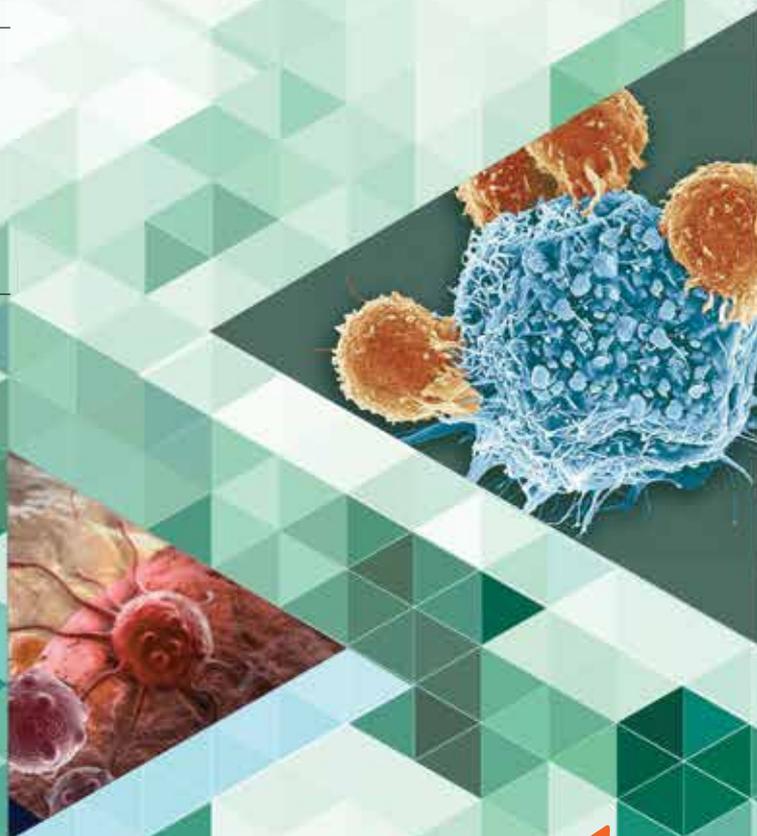
НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Опухоли с герминальными мутациями  
в генах сукцинатдегидрогеназы*

*Возможности современной  
цитологической лаборатории  
в исследовании злокачественных  
серозных выпотов*

*Эндоцервикальная аденокарцинома  
желудочного типа: трудности  
клинической и морфологической  
диагностики*

*Иммунный ландшафт  
аденокортикального рака: новые  
перспективы прогноза и терапии*



ONCOPATHOLOGY

ТОМ 7

1

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), начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

**Петров Семен Венидиктович**, 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)

**Адрес редакции:**  
115522, Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Статьи направлять главному редактору Н.А. Горбань**  
e-mail: [perovanina@mail.ru](mailto:perovanina@mail.ru)  
**Редакторы:** Л.К. Мусатова,  
М.В. Игнатенко  
**Корректоры:** Р.В. Журавлева,  
Т.Н. Помилуйко  
**Дизайн:** Е.В. Степанова  
**Верстка:** О.В. Гончарук  
**Служба подписки и распространения**  
**И.В. Шургаева,**  
+7 (499) 929-96-19,  
e-mail: [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

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

**При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкопатология» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 2618-7019 (Print)  
Онкопатология. 2024.  
Том 7. № 1. 1–64.

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

Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор». 127273,  
Москва, Сигнальный проезд, 19

Тираж 500 экз. Бесплатно.

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

1 '24 **ТОМ 7**

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

**Забозлаев Федор Георгиевич**, д.м.н., профессор, член правления РООП, заведующий патологоанатомическим отделением Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России (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., 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 патологоанатомической анатомии Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Кудайбергенова Асель Галимовна**, к.м.н., ученый секретарь РООП, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения 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 РАН» (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, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии централизованного патологоанатомического отделения ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

## ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

**Сунил Бадве**, профессор, заместитель председателя, Pathology Cancer Program Department of Pathology and Laboratory Medicine Emory University School of Medicine (Атланта, США)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

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

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

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

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

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

**Фурминская Елена Юрьевна**, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории онкоцитологии Центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, врач клинической лабораторной диагностики патологоанатомического отделения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

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

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

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

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



# ONCO PATHOLOGY

Quarterly peer-reviewed scientific and practical journal

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

## CHIEF EDITOR

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

## DEPUTY CHIEF EDITORS

**Asaturova Aleksandra V., MD, PhD, Board Member of the RSOP, Head of the 1st Pathological Anatomical Department 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, PhD, Professor, Vice-President of the RSOP, Winner of the Russian Government Award in Science and Technology, Head of the Laboratory of Immunohistochemical Diagnostics at the Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)**

FOUNDED IN 2017

### Founder:

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

### Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe  
Shosse, Moscow 115522.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19,  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

### Articles should be sent

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

**Editors: L.K. Musatova,  
M.V. Ignatenko**  
**Proofreaders: R.V. Zhuravleva,  
T.N. Pomiluyko**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up O.V. Goncharuk**

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

### Contacts for advertisers

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

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

**The editorial board is not responsible  
for advertising content.**

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

1 VOL. 7  
'24

ISSN 2618-7019 (Print)

Onkopatologiya. 2024.

Volume 7. No. 1. 1–64.

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

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

500 copies. Free distribution.

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

## EXECUTIVE SECRETARY

**Priluchniy Sergei V., MD**, Head of the Department of Oncological Cytology of the Center of Pathological Morphology and Molecular-Genetic Diagnostics of the Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

**Bulycheva Irina V.**, anatomical pathologist of the Anatomical Pathology Division of the N.N. Blokhin. National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

**Grinevich Vyacheslav H., MD, PhD**, President of the RSOP, Head of the Oncological Pathology Division of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Head of the Pathological Anatomy Division of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center (Moscow, Russia)

**Zabozlaev Fedor G., MD, DSc**, Professor, Member of the Board of the RSOP, Head of the Pathological Anatomy Division of the Federal Scientific Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**Zabrodskaya Yuliya M., MD, DSc**, Head Researcher, Head of the Scientific Research Laboratory of Pathological Morphology of the Nervous System of the 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, PhD**, 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 – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

**Kovrigina Alla M., MD, PhD**, Head of the Department of Anatomic Pathology at the National Medical Research Center for Hematology, 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 the Russian Federation (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 A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Kudaybergenova Asel G., MD, PhD**, Scientific Secretary of the RSOP, anatomical pathologist of the Anatomical Pathology Division of the 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 Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

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

**Vorobyev Sergei L., MD, PhD**, Vice President of the Russian Society of Oncological Pathologists, Director of the National Center of Clinical Morphological Diagnostics LLC (Saint Petersburg, Russia)

**Tertychnyy Aleksandr S., MD, PhD**, Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry of the Centralized Pathological Anatomical Department of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

## FOREIGN EDITORS

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

**Sunil Badve, MD**, Professor and Vice Chair, Pathology Cancer Program Department of Pathology and Laboratory Medicine Emory University School of Medicine (Atlanta, USA)

**EDITORIAL COUNCIL**

**Vorobyev Sergei L., MD, PhD,** Vice President of the Russian Society of Oncological Pathologists, Director of the National Center of Clinical Morphological Diagnostics LLC (Saint Petersburg, Russia)

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

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

**Maynovskaya Olga A., MD, PhD,** Head of the Laboratory of Pathomorphology at the A.N. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia) **Ponkina Olga N., MD, PhD,** Head of Anatomic Pathology Counseling in the Ministry of Health of Krasnodar Region, 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 Anatomical Pathology Division of the City Clinical Hospital named after S.I. Spasokukotsky, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

**Fedorov Dmitry N., MD, PhD,** Head of the Anatomical Pathology Division of the Petrovsky National Research Center of Surgery (Moscow, Russia)

**Furminskaya Elena Yu.,** doctor of clinical laboratory diagnostics of the Oncological Cytology Laboratory of the Center of Pathological Morphology and Molecular-Genetic Diagnostics of the Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; doctor of clinical laboratory diagnostics of the Pathological Anatomy Division of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center (Obninsk, Russia)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*Д.С. Михайленко, А.В. Семьянихина, С.Р. Загидуллина***Опухоли с герминальными мутациями в генах сукцинатдегидрогеназы . . . . . 10***Н.В. Пачуашвили, А.С. Тertyчный, Т.А. Демура, Э.Э. Порубаева, Л.С. Урусова***Иммунный ландшафт аденокарциномы: новые перспективы прогноза и терапии . . . . . 19**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*А.С. Бадлаева, А.В. Асатурова, А.В. Козаченко, А.В. Трегубова***Эндоцервикальная аденокарцинома желудка: трудности клинической и морфологической диагностики. . . . . 31**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ  
И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ*Е.С. Федосеева, О.Л. Василева, С.Л. Воробьев, Е.С. Козорезова, Е.Ю. Фурминская,  
С.В. Прилучный, Я.В. Василев, В.Н. Гриневич***Возможности современной цитологической лаборатории в исследовании злокачественных серозных выпотов. . . . . 37***Н.А. Горбань, А.Г. Кудайбергенова, А.А. Родина, Д.С. Куш,  
Е.Е. Меньшикова, М.С. Колдаева***Макроскопическое исследование операционного материала при инвазивном раке молочной железы без дооперационного лечения . . . . . 52****ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 63**

## CONTENTS

### REVIEWS AND LECTURES

- D.S. Mikhaylenko, A.V. Semyanikhina, S.R. Zagidullina*  
**Tumors with germline mutations in succinate dehydrogenase genes . . . . . 10**
- N.V. Pachuashvili, A.S. Tertychnyy, T.A. Demura, E.E. Porubaeva, L.S. Urusova*  
**Immune landscape of adrenocortical cancer: new perspectives of prognosis and therapy . . . . . 19**

### ORIGINAL REPORTS

- A.S. Badlaeva, A.V. Asaturova, A.V. Kozachenko, A.V. Tregubova*  
**Endocervical gastric adenocarcinoma: difficulties of clinical and morphological diagnosis. . . . . 31**

### METHODOLOGICAL MATERIALS AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS

- E.S. Fedoseeva, O.L. Vasileva, S.L. Vorobyev, E.S. Kozorezova, E.Yu. Furminskaya, S.V. Priluchny,  
Ya.V. Vasilev, V.N. Grinevich*  
**Capabilities of contemporary cytology laboratories in the examination  
of malignant serous effusions . . . . . 37**
- N.A. Gorban, A.G. Qudaibergenova, A.A. Rodina, D.S. Kushch,  
Ye.Ye. Menshikova, M.S. Koldayeva*  
**Gross examination of surgical material in invasive breast cancer with no treatment received  
prior to surgery . . . . . 52**

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-10-18> CC BY 4.0

# ОПУХОЛИ С ГЕРМИНАЛЬНЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Д.С. Михайленко<sup>1,2</sup>, А.В. Семьянихина<sup>1</sup>, С.Р. Загидуллина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24

**Контакты:** Дмитрий Сергеевич Михайленко [dimserg@mail.ru](mailto:dimserg@mail.ru)

Сукцинатдегидрогеназа (Succinate DeHydrogenase, SDH) – фермент, участвующий в цикле Кребса и конвертирующий сукцинат в фумарат. SDH представляет сложный белковый комплекс, субъединицы которого кодируются генами *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, а также *SDHAF2*. В случае герминальной инактивирующей мутации в каком-либо из перечисленных выше генов у пациента возникает наследственный онкологический синдром, характеризующийся повышенным риском развития феохромоцитомы/параганглиомы, гастроинтестинальной стромальной опухоли и/или почечно-клеточной карциномы. Биаллельная инактивация гена, в соответствии с двухударной моделью Кнудсона, становится причиной прекращения синтеза соответствующей субъединицы в опухоли, что запускает цепь событий, приводящих к накоплению в клетке фактора HIF1, созданию псевдогипоксии и неконтролируемой пролиферации. В обзоре описаны молекулярный патогенез и патоморфологическая диагностика SDH-дефицитных опухолей, детально рассмотрены варианты наследственных онкологических синдромов, обусловленных герминальными мутациями в генах *SDH*: клинико-генетическая характеристика, диагностика, динамическое наблюдение за носителями герминальных мутаций.

**Ключевые слова:** гены сукцинатдегидрогеназы, спорадическая опухоль, мутация, наследственный онкологический синдром

**Для цитирования:** Михайленко Д.С., Семьянихина А.В., Загидуллина С.Р. Опухоли с герминальными мутациями в генах сукцинатдегидрогеназы. Онкопатология 2024;7(1):10–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-10-18>

## Tumors with germline mutations in succinate dehydrogenase genes

*D.S. Mikhaylenko<sup>1,2</sup>, A.V. Semyanikhina<sup>1</sup>, S.R. Zagidullina<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); build. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Dmitry Sergeevich Mikhaylenko [dimserg@mail.ru](mailto:dimserg@mail.ru)

Succinate Dehydrogenase (SDH) is an enzyme involved in the Krebs cycle that converts succinate to fumarate. SDH represents a multiple protein complex, the subunits of which are encoded by the *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, and *SDHAF2* genes. Hereditary cancer syndrome develops due to a germline inactivating mutation in any of the above genes and is characterized by an increased risk of pheochromocytoma/paraganglioma, gastrointestinal stromal tumor and/or renal cell carcinoma. Biallelic inactivation of the gene in accordance with the Knudson two-hit model leads to the loss of the corresponding subunit in the tumor, which leading to the HIF1 factor accumulation in the cell, pseudohypoxia and uncontrolled proliferation. We have described in this review the molecular pathogenesis and pathomorphological diagnostics of SDH-deficient tumors, as well as the variants of hereditary cancer syndromes caused by *SDH* germline mutations in detail: clinical and genetic characteristics, diagnostics, management and genetic counseling of the germline mutations carriers. The review is interest for geneticists, oncologists, pathologists and other specialists.

**Keywords:** succinate dehydrogenase genes, sporadic tumor, mutation, hereditary cancer syndrome

**For citation:** Mikhaylenko D.S., Semyanikhina A.V., Zagidullina S.R. Tumors with germline mutations in succinate dehydrogenase genes. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(1):10–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-2-10-18>

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания сегодня являются одной из основных составляющих в структуре заболеваемости и смертности у человека. В России только в 2022 г. впервые выявлено более 624 тыс. случаев злокачественных новообразований, прирост по сравнению с прошлым годом составил 7,6 % [1]. Большинство случаев онкологических заболеваний — одиночные спорадические опухоли, которые развиваются в основном у пожилых пациентов и обусловлены соматическими мутациями. Однако до 10 % опухолей представлены как часть клинической картины наследственного онкологического синдрома — заболевания, обусловленного герминальной мутацией в онкогене или гене супрессоре и характеризующегося повышенным риском развития определенных типов опухолей. Некоторые наследственные онкосиндромы относят к частым наследственным заболеваниям (синдром Линча, наследственный рак молочной железы и яичников), другие встречаются на порядки реже [2]. В связи с этим для некоторых наследственных онкосиндромов недостаточно систематизированы данные о молекулярно-генетических особенностях и гено-фенотипических корреляциях, в частности, с патоморфологическими признаками и клинической картиной синдрома. В настоящем обзоре рассмотрены редкие онкологические заболевания, которые развиваются вследствие герминальных мутаций в генах SDH, кодирующих сукцинатдегидрогеназу.

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В НОРМЕ И КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Сукцинатдегидрогеназа (Succinate DeHydrogenase, SDH) — это фермент, представляющий гетеродимерный комплекс, участвующий в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). SDH катализирует окисление сукцината до fumarата. Комплекс SDH локализован на внутренней мембране митохондрий, его субъединицы кодируются генами *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, а также *SDHAF2* — геном вспомогательного фактора для *SDHA* (табл. 1). Инактивация SDH вовлечена в канцерогенез при гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО), феохромоцитоме/параганглиоме, раке почки, щитовидной железы, нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, аденоме гипофиза и некоторых других новообразованиях [3].

Потеря экспрессии одной из субъединиц SDH вследствие биаллельной инактивации кодирующего ее гена приводит к нестабильности всего комплекса

и неспособности реализовать им свою функцию — окисление сукцината до fumarата. Сукцинат накапливается в клетке и реализует канцерогенное действие через 2 механизма. Во-первых, сукцинат ингибирует пролил-гидроксилазу, которая более не может присоединять OH-группы к индуцируемому гипоксией фактору 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF1). HIF1 без такого гидроксирования не может быть мишенью для узнавания VHL-ассоциированным комплексом, который в норме после связывания с элонгином C и HIF1 запускает убиквитин-зависимый протеолиз последнего (см. рисунок). HIF1 накапливается в клетке, в которой имитируются условия псевдогипоксии, и запускается экспрессия его генов-мишеней, кодирующих факторы роста VEGF, PDGF, IGF и их рецепторы, что способствует неконтролируемой клеточной пролиферации. Во-вторых, накапливающийся сукцинат имеет схожую структуру с альфа-кетоглутаратом и тоже начинает ингибировать ферменты, играющие важную роль в эпигенетической регуляции экспрессии генов: деметилазу лизинов в гистонах (KDM) и ДНК-гидроксилазу ТЕТ (необходима для деметилирования ДНК путем конверсии 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин). Эту ветвь молекулярного патогенеза рассматривают как основную цепочку событий нарушения метилирования в SDH-дефицитных опухолях и приобретение ими гиперметилированного фенотипа [4].

**Таблица 1.** Характеристика генов SDH

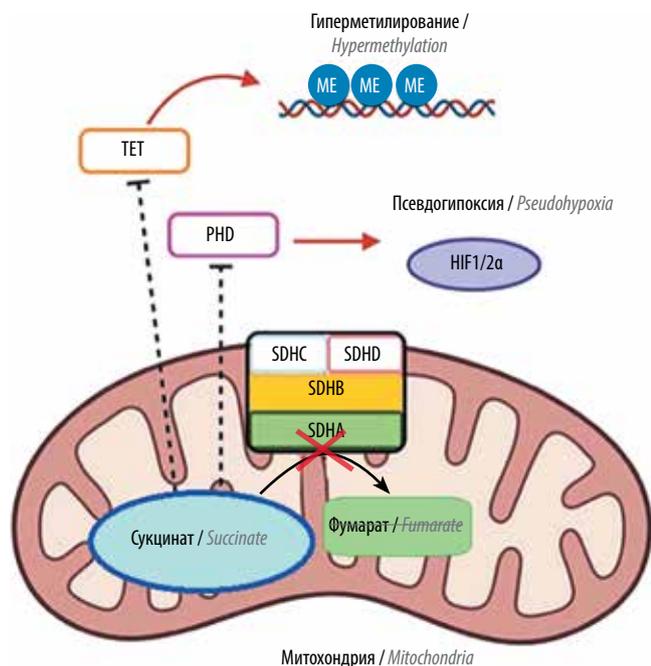
Table 1. Characteristics of SDH genes

Ген Gene	Локализация Localization	Количество экзонов Number of exons
<i>SDHA</i>	5p15	16
<i>SDHB</i>	1p36	8
<i>SDHC</i>	1q21	6
<i>SDHD</i>	11q23	4
<i>SDHAF2</i>	11q12	4

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ SDH

### Синдром Карнея—Стратакиса

Синдром Карнея—Стратакиса (СКС) — наследственное аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, характеризующееся развитием параганглиом и ГИСО. Заболевание названо по именам авторов, которые в 2002 г. впервые описали синдром. Параганглиома — это нейроэндокринная опухоль,



*Патогенетический механизм действия мутаций в генах SDH (по [5], с изменениями). HIF1/2α – индуцируемый гипоксией фактор HIF1; Me – метилированные цитозины в ДНК; PHD – пролил-гидроксилаза; SDHA/B/C/D – субъединицы сукцинатдегидрогеназы; TET – ДНК-метилцитозин-гидроксилаза.*

*Pathogenetic mechanism of action of mutations in SDH genes (according to [5], with changes). HIF1/2α – hypoxia-induced factor HIF1; Me – methylated cytosines in DNA; PHD – prolyl hydroxylase; SDHA/B/C/D – succinate dehydrogenase subunits; TET – DNA-methylcytosine hydroxylase.*

происходящая из нервного гребня. Около 30–35 % параганглиом связаны с герминальными мутациями и рассматриваются в качестве проявления наследственного онкологического синдрома, тем самым являясь клиническими проявлениями не только СКС, но и синдрома Хиппеля–Линдау [6], синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, изолированной семейной феохромоцитомы/параганглиомы и иногда нейрофиброматоза 1-го типа, которые вызваны мутациями в генах *VHL*, *RET*, *SDHA/B/C/D/AF2* и *NFI* соответственно. Вторая характерная для СКС опухоль – ГИСО – наиболее частая мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта. ГИСО развивается из интерстициальных клеток Кахала. Локализованы ГИСО чаще в желудке (60 %), тонкой кишке (20 % случаев), реже – в толстой кишке, пищеводе и других органах.

В 56 % случаев СКС прослеживается семейная история заболевания, пробанды имеют множественные параганглиомы. Анализ клинических случаев СКС с 2002 по 2022 г. показал, что в основном они связаны с герминальными мутациями генов *SDHB* и *SDHD* [7]. Как правило, биаллельная инактивация какого-либо из генов *SDH* и полная потеря его функции бывают при герминальной мутации в одном аллеле и соматической точковой мутации, протяженной

делеции (потери гетерозиготности) или aberrантного гиперметилирования – в другом аллеле в соответствии с двухударной моделью Кнудсона [8]. Отдельного внимания заслуживают герминальные мутации в гене *SDHA*, так как они преобладают по частоте в СКС без параганглиом, но с ГИСО.

Профилирование соматических мутаций ГИСО показало, что чаще всего в них встречаются активирующие мутации генов *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA* и инактивирующие – генов *SDH*. Тестирование указанных выше мутаций имеет клиническое значение. Во-первых, прогностическое: делеции в 11-м экзоне или дупликации в 9-м экзоне *KIT* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, тогда как приводящие к миссенс-мутациям однонуклеотидные замены или дупликации в 11-м экзоне гена *KIT* – с относительно благоприятным. Во-вторых, терапевтическое: мутации в 9-м и 11-м экзонах гена *KIT* связаны с чувствительностью опухоли к таргетному ингибитору иматинибу, как и мутации 12, 14, 18-го экзонов гена *PDGFRA*. С учетом наличия других соматических мутаций в генах, обуславливающих чувствительность к таргетной терапии (*BRAF*, генов *RAS*, перестроек генов *NTRK*) возможно расширение терапевтических возможностей при лечении ГИСО [9, 10]. Герминальные мутации генов *SDH* чаще обнаруживают в ГИСО желудка у детей и подростков. Эти опухоли часто имеют мультифокальный рост и характеризуются неблагоприятным прогнозом. Примечательно, что при нейрофиброматозе 1-го типа в 7 % наблюдений развиваются ГИСО. В этом случае, как и при герминальных мутациях *SDH*, 1 аллель гена *NFI* инактивирован вследствие герминальной мутации, а 2-й – в результате соматической мутации или протяженной делеции (потери гетерозиготности) в соответствии с двухударной моделью Кнудсона. Однако ГИСО при нейрофиброматозе 1-го типа чаще локализованы в тонкой кишке и имеют более благоприятный прогноз в сравнении с ГИСО при мутациях генов *SDH* [11].

Около 10–15 % ГИСО у взрослых и почти все ГИСО у детей не несут драйверных мутаций *KIT* или *PDGFRA* и ранее назывались ГИСО «дикого типа». Среди них 15 % имеют мутации *KRAS*, *BRAF* или *NFI*. В то же время 20–40 % ГИСО условно «дикого типа» характеризуются дефицитом *SDH*. Лишь оставшиеся 50 % случаев сейчас называют истинными ГИСО «дикого типа». *SDH*-дефицитные ГИСО у детей и молодых взрослых могут быть спорадическими либо ассоциированными с СКС.

*SDH*-дефицитные ГИСО характеризуются следующими особенностями: преимущественная локализация в желудке, мультифокальный рост, эпителиоидный фенотип, лимфоваскулярная инвазия и метастазирование в регионарные лимфоузлы. Чаще всего в качестве рутинного метода выявления *SDH*-дефицитных опухолей используют иммуногистохимическое (ИГХ)

окрашивание на SDHB, которое отсутствует при нарушении сборки комплекса SDH из-за тех или иных причин. Возможно, ИГХ-тестирование непосредственно на SDHA. Комплексный ИГХ-анализ этих опухолей, как правило, показывает также положительную экспрессию KIT, DOG1/Apo1 [12]. Экспрессионные профили SDH-дефицитных ГИСО и чувствительных к иматинибу KIT-мутированных ГИСО существенно различаются.

Как уже отмечалось, инактивация генов SDH в опухолевой клетке происходит в соответствии с двухударной моделью Кнудсона. В целом около половины случаев SDH-дефицитных ГИСО связаны с гиперметилированием промотора *SDHC*, что приводит к прекращению его экспрессии и отсутствию соответствующего белка в силу эпигенетических механизмов. Другая половина случаев имеет комбинацию герминальной и соматической мутаций генов SDH. Среди них чаще всего мутации выявляют в гене *SDHA* (до 30 % суммарно в структуре мутаций генов SDH при ГИСО), что приводит к потере окрашивания на SDHA и SDHB при ИГХ-анализе. Остальные случаи мутантных

*SDH*-дефицитных ГИСО связаны с генами *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, среди которых выявляют герминальные мутации в 20–30 % случаев. В подавляющем большинстве из-за мутаций потеряна только 1 субъединица SDH, хотя описаны редкие случаи мутаций и в нескольких ее генах. В настоящее время публикуют работы, систематизирующие разрозненные данные о герминальных мутациях SDH по отдельным субъединицам. Например, обобщены сведения о герминальных мутациях в гене *SDHA* (табл. 2).

Обращает внимание тот факт, что все ГИСО с герминальными мутациями *SDHA* были выявлены в желудке и редко сочетались с другими SDH-дефицитными опухолями: лишь в 2 случаях – с хондромой легкого, в 1 – с параганглиомой, еще в 1 – полная триада Карнея.

Это еще раз подчеркивает превалирование ГИСО у пациентов с герминальными мутациями *SDHA*. Если сравнить частоты и распределение мутаций в *SDHA*, то очевидно, что конкретные мутации встречаются в единичных случаях и относительно равномерно распределены почти по всей кодирующей части гена за одним исключением – частота нонсенс-мутации

Таблица 2. Герминальные точечные мутации *SDHA* у пациентов с ГИСО [13]

Table 2. Germinal point mutations of *SDHA* in patients with GIST [13]

Мутация Mutation	Экзон Exon	Количество случаев Number of cases	Мутация Mutation	Экзон Exon	Количество случаев Number of cases
c.2T>C; p.Met1Thr	1	1	c.923C>T; p.Thr308Met	8	1
<b>c.91C&gt;T; p.Arg31*</b>	<b>2</b>	<b>22</b>	c.1151 C>G; p.Ser384*	9	2
c.160C>T; p.Gln54*	3	1	c.1340A>G; p.His447Arg	10	1
c.295C>T; p.His99Tyr	3	1	c.1367C>T; p.Ser456Leu	10	1
c.356G>A; p.Trp119*	4	1	c.1432_1432del; p.478_478del	10	1
c.457-3_457-1delCAG; мутация сплайсинга splicing mutation	5 (5')	1	c.1513delA; сдвиг рамки считывания frameshift mutation	11	1
c.457-2_c457delAGC; p.L153Kfs*71	5/5 (5')	1	c.1532T>C; p.Leu511Pro	11	1
c.512G>A; p.Arg171His	5	1	c.1534C>T; p.Arg512*	11	1
c.553C>T; p.Gln185*	5	1	c.1633+3G>C; мутация сплайсинга splicing mutation	12	2
c.562C>T; p.Arg188Trp	5	2	c.1753C>T; p.Arg585Trp	13	1
c.628C>T; p.Arg210*	6	1	c.1754G>A; p.Arg585Gln	13	1
c.698G>T; p.Gly233Val	6	1	c.1766G>A; p.Arg589Gln	13	1
c.767C>T; p.Thr256Ile	6	1	c.1794G>C; p.Lys598Asn	13	2
c.768G>C; p.Gly257Ala	6	1	c.1795-1G>T; мутация сплайсинга splicing mutation	14 (5»)	2
c.818C>T; p.Thr273Ile	7	2	c.1799G>A; p.Arg600Gln	14	2
c.688delG; сдвиг рамки считывания frameshift mutation	8	1	c.1969G>A; p.Val657Ile	15	1

c.91C>T (p.Arg31\*) более чем на порядок превышает частоту любой другой из 32 точковых мутаций в табл. 2. Было выдвинуто предположение, что мутация c.91C>T (p.Arg31\*) может преобладать за счет «эффекта основателя», однако ее обнаружение в разных не связанных между собой популяциях может свидетельствовать в пользу другой гипотезы – наличия «горячей точки» мутагенеза, что и приводит к ее повышенной частоте в случаях *de novo* врожденного онкологического синдрома с мутациями *SDHA*. Герминальные мутации *SDHA* относятся к разным типам событий, инактивирующих ген-супрессор: нонсенс-вариантам, сдвигу рамки считывания, мутациям сплайсинга, миссенс-вариантам. Однако в последнем случае не было исключено включение в публикации вариантов с неопределенной клинической значимостью (variant of uncertain significance, VUS) [13]. Отметим, что согласно ведущему зарубежному (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и отечественному (консенсус 2019 г.) руководствам профессиональных медицинских ассоциаций репортирование VUS в генетическом заключении врачом – лабораторным генетиком по результатам высокопроизводительного секвенирования (ВПС) допускается только в соответствующей табл. 3 с рекомендациями по дальнейшей верификации этого VUS (например, функциональный анализ, сегрегационный анализ). Термин «мутация» также в заключениях по результатам анализа не употребляют, а пишут о герминальном «генетическом варианте», который врач – лабораторный генетик должен отнести к одному из 5 классов: патогенному, вероятно патогенному, VUS, вероятно доброкачественному или доброкачественному (последние 2 не указывают в заключении) [14, 15].

Необходимо еще отметить различия между СКС и триадой Карнея. СКС – редкое наследственное за-

болевание, проявляющееся множественными параганглиомами и ГИСО (при СКС не описана хондрома легкого), оно обусловлено герминальными мутациями генов *SDH*. Триада Карнея относится к спорадическим заболеваниям, не наследуется и представляет сочетание ГИСО желудка, хондромы легкого и функционирующей экстраадренальной параганглиомы. Отчасти развитие опухолей при триаде Карнея может быть связано с эпигенетическими модификациями, что описано выше для инактивации гена *SDHC*, отчасти – с микрочромосомными абберациями [16].

#### Наследственная феохромоцитома/параганглиома

За исключением параганглиом, которые развиваются как часть клинической картины описанной нозологической единицы – СКС, остальные случаи этих опухолей с герминальными мутациями можно отнести к наследственному онкологическому синдрому, который называется наследственной феохромоцитомой/параганглиомой. При нем повышен риск развития феохромоцитомы надпочечника, других параганглиом, SDH-дефицитного рака почки. Параганглиома – опухоль нейроэндокринного происхождения, развивающаяся из хромоаффинных клеток. Около трети из них связаны с герминальными мутациями генов SDH [17, 18]. Для наследственной феохромоцитомы/параганглиомы показаны гено-фенотипические корреляции, и в литературе есть деление этого синдрома на типы в зависимости от того, какой из генов SDH инактивирован (см. табл. 3).

Из представленной таблицы видно, что в дифференциальной диагностике на этапе клинического обследования может помочь наличие определенного типа опухоли, например, SDH-дефицитного рака почки или параганглиомы каротидного тела. Однако

Таблица 3. Типы наследственной феохромоцитомы/параганглиомы [19]

Table 3. Types of hereditary pheochromocytoma/paraganglioma [19]

Тип синдрома Type of syndrome	Ген Gene	Импринтинг Imprinting	Клинические особенности Clinical features
PGL1	<i>SDHD</i>	Материнский Maternal	Чаще параганглиомы головы и шеи, пенетрантность 75 % к 40 годам Paragangliomas of the head and neck are more common, penetrance is 75 % by the age of 40
PGL2	<i>SDHAF2</i>	Материнский Maternal	Редкий онкосиндром, параганглиомы головы и шеи Rare cancer syndrome, paragangliomas of the head and neck
PGL3	<i>SDHC</i>	Нет No	Параганглиомы головы и шеи, каротидного тела, SDH-дефицитный рак почки Paragangliomas of the head and neck, carotid body, SDH-deficient kidney cancer
PGL4	<i>SDHB</i>	Нет No	Параганглиомы органов брюшной полости, SDH-дефицитный рак почки, высокий риск метастазирования опухолей, пенетрантность 40 % к 40 годам Abdominal paragangliomas, SDH-deficient renal cancer, high risk of tumor metastasis, penetrance of 40 % by the age of 40
PGL5	<i>SDHA</i>	Нет No	Основное проявление – ГИСО The main manifestation is GIST

**Примечание.** ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль, *SDHA/B/C/D* – субъединицы сукцинатдегидрогеназы, *SDH* (Succinate DeHydrogenase) – сукцинатдегидрогеназа, PGL (Paraganglioma) – параганглиома.

Note. GIST – gastrointestinal stromal tumor, *SDHA/B/C/D* – succinate dehydrogenase subunits, *SDH* (Succinate DeHydrogenase) – succinate dehydrogenase, PGL (Paraganglioma) – paraganglioma.

при сборе семейного онкологического анамнеза и построении родословной следует учитывать, что наследственная феохромоцитома/параганглиома — это клинически гетерогенное заболевание с неполной пенетрантностью, а при PGL1 и PGL2 может быть импринтирован материнский аллель. Например, мутации *SDHC* встречаются при параганглиомах головы и шеи, вненадпочечниковых параганглиомах, феохромоцитоме. Параганглиомы головы и шеи, в основном, солитарные и доброкачественные. Описан случай катехоламин-продуцирующей метастатической параганглиомы, связанный с мутацией сплайсинга и утратой последовательности 5-го экзона в матричной РНК, которая кодировала трансмембранный сегмент *SDHC*, и ее отсутствие могло привести к невозможности локализации комплекса SDH на митохондриальной мембране и выполнения им своей функции [20].

Опухоль каротидного тела, или нехромоаффинная параганглиома — это редкое нейроэндокринное новообразование с частотой 1–2 на 100 тыс. населения. Опухоль может никак себя не проявлять клинически, пока не увеличится в размерах настолько, что начнет сдавливать гортанный нерв, пищевод или другие анатомические структуры рядом. Впервые мутация была описана при нехромоаффинной параганглиоме в гене *SDHD* в 2000 г., впоследствии герминальные мутации выявляли и в других генах *SDH* в опухолях каротидного тела с преобладанием мутаций *SDHC* [3, 19]. Все сказанное выше подчеркивает необходимость квалифицированного медико-генетического консультирования пациентов с подозрением на наследственную феохромоцитому/параганглиому, в частности, для того чтобы обоснованно назначить ВПС мультигенной панели, включающей все гены *SDH*, на этапе дорогостоящей молекулярно-генетической диагностики [21]. В настоящее время гены SDH входят в готовые онкологические панели нескольких мировых производителей ВПС-платформ.

### SDH-ДЕФИЦИТНЫЙ РАК ПОЧКИ

SDH-дефицитная почечно-клеточная карцинома впервые определена как отдельный тип опухолей почки в 2004 г. и составляет лишь 0,05–2 % случаев рака почки [22]. В 2013 г. SDH-дефицитный рак почки был введен в Ванкуверскую классификацию опухолей этого органа Международным обществом уропатологов, а в 2016 г. — в классификацию опухолей Всемирной организации здравоохранения. SDH-дефицитная почечно-клеточная карцинома характеризуется эозинофильной вакуолизированной цитоплазмой и наличием включений. Иногда в патоморфологической лаборатории возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики этой опухоли с онкоцитомой, гибридной онкоцитарно-хромофобной карциномой, светлоклеточной карциномой, раком почки, с дефицитом фумарат-гидротазы (FH) в том числе с помо-

щью ИГХ-панели, включающей антитела к SDHB [23]. Если рассматривать структуру герминальных мутаций при этом заболевании, то в подавляющем большинстве случаев у пациентов обнаруживают мутации *SDHB*, реже — других генов SDH [4, 20]. Второй аллель *SDHB* инактивируется в опухоли за счет соматического события по двухударной модели Кнудсона, поэтому рутинным методом выявления SDH-дефицитного рака почки является ИГХ-анализ на потерю экспрессии субъединицы SDHB. Однако для того чтобы поставить диагноз наследственного онкологического синдрома, необходимо секвенировать гены-кандидаты и идентифицировать патогенный/вероятно патогенный герминальный генетический вариант.

Показано, что самая частая мутация в гене *SDHB* — с.137G>A (p.Arg46Gln), за ней по частоте идут нонсенс-мутация с.268C>T (p.Arg90\*), миссенс-мутации с.286G>A (p.Gly96Ser), с.379A>C (p.Ile127Leu), с.689G>A (p.Arg230His) и 4 мутации сплайсинга. Среди мутаций *SDHC* превалировала с.380A>G (p.His127Arg), а в случаях сочетанной патологии с параганглиомами — с.380T>G (p.Ile127Ser) [24]. Вместе с тем, по нашему мнению, наиболее информативный метод поиска точковых мутаций в генах *SDH* — это ВПС мультигенной панели, дополненное при необходимости поиском протяженных делеций методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification). Интересно, что как минимум 3 формы наследственного рака почки, несмотря на мутации в различных генах и образование разных типов опухолей, имеют одно и то же главное конечное звено патогенеза — увеличение концентрации HIF1 и создание условий псевдогипоксии. Во втором разделе настоящего обзора этот механизм описан для генов *SDH*.

При синдроме Хиппеля–Линдау (VHL-синдроме) герминальная мутация локализована в гене *VHL*, который как ген-супрессор инактивируется в опухоли по двухударной модели Кнудсона. Из-за отсутствия белка VHL в клетке не может собраться мультипротеиновый комплекс, в котором осуществляется убиквитин-зависимая деградация HIF1, и его концентрация возрастает. При VHL-синдроме в почке развивается только светлоклеточная карцинома, другие типы опухолей почки при этом синдроме не описаны. Третий онкосиндром — наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer) — выражается в развитии множественных лейомиом кожи, матки и особого типа рака почки — FH-дефицитной карциномы. Молекулярный патогенез связан с герминальной мутацией в гене *FH*, кодирующем FH — фермент цикла Кребса, и инактивацией оставшегося аллеля в опухоли вследствие соматического нарушения. При дефиците FH в клетке возрастает концентрация фумарата и реализуется тот же сценарий, что и в SDH-дефицитных опухолях:

ингибирование пролил-гидроксилазы, невозможность гидроксировать HIF1 для его узнавания VHL-ассоциированным комплексом с последующей деградацией и, как следствие, накопление HIF1 в клетке [25, 26].

В конце 2022 г. была введена новая классификация опухолей почки Всемирной организации здравоохранения, в которой выделены в отдельную главу и существенно расширены в описании молекулярно-определяемые типы почечно-клеточного рака [27]. Это означает, что на современном уровне при проведении патоморфологической диагностики обязательно определение опухолей почки с характерным генетическим нарушением, в том числе SDH-дефицитного рака почки.

### ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ МУТАЦИЯХ В ГЕНАХ SDH

Определение герминальной мутации при наследственном онкологическом синдроме позволяет не только поставить окончательный диагноз, но и предложить схему динамического наблюдения пробанду и его родственникам — носителям патогенного варианта. В отечественные руководства генетических ассоциаций консультирование пациентов и их родственников — носителей патогенных герминальных вариантов в генах SDH либо пока не входит [28], либо отражено в очень сжатом виде [29]. Вместе с тем следует иметь в виду, что, например, параганглиомы/феохромцитомы у носителей герминальных мутаций *SDHB* чаще рецидивируют и метастазируют, чем при герминальных мутациях в других генах SDH, что сказывается на выживаемости носителей патогенных мутаций в этом гене. Кроме того, нередко такие опухоли менее дифференцированы и продуцируют меньше катехоламинов, чем другие параганглиомы, что затрудняет их раннее выявление по клиническим признакам. Все это в совокупности диктует необходимость радикальных операций у пациентов с герминальными мутациями *SDHB*.

В начале 2024 г. опубликован международный консенсус по показаниям и способам лечения SDHB-дефицитных параганглиом [30]. Если же говорить об аналогичном международном консенсусе для всех бессимптомных носителей мутаций в генах SDH, то он был опубликован в 2021 г. и содержит подробное описание сроков, методов и показаний к выполнению диагностических манипуляций как для детей, так и для взрослых. В упрощенном виде он выглядит следующим образом:

- 1) детям в возрасте 6 лет выполняют начальное обследование, включающее осмотр, опрос, измерение давления, анализ метанефринов в крови/моче, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головы, шеи, груди, органов брюшной полости и таза; далее, до достижения 18 лет, ежегодно проводят

осмотр с измерением давления, каждые 2 года — анализ метанефринов, каждые 3 года — МРТ органов-мишеней, как указано выше;

- 2) после 18 лет взрослым ежегодно проводят осмотр, измерение давления, анализ метанефринов в плазме, каждые 3 года — МРТ головы, шеи, груди, органов брюшной полости и таза; если начальное обследование проводят взрослому пациенту, то выполняют весь указанный в этом пункте комплекс мероприятий, заменяя МРТ органов грудной клетки методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией [31].

Вместе с тем врачи при проведении диагностических обследований обязаны руководствоваться в первую очередь клиническими рекомендациями. Если рассматривать наиболее актуальные мутации, приводящие к высокому риску метастазирующих опухолей и SDH-дефицитному раку почки, то синдром наследственной феохромоцитомы/параганглиомы и динамическое наблюдение за носителями мутаций генов SDH должным образом прописаны, в частности, в рекомендациях по раку почки Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) [32]. В отечественные клинические рекомендации по раку почки, одобренные научно-практическим советом Минздрава России и применяемые в настоящее время, также введены необходимые сведения о диагностике у пациентов с герминальными мутациями в генах SDH, динамическом наблюдении носителей мутации [33]. Процесс обновления клинических рекомендаций продолжается.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, герминальные мутации генов SDH ответственны за наследственные онкологические синдромы Карнея—Стратакиса и в более общем виде — за синдром наследственной феохромоцитомы/параганглиомы. Последний подразделяется на типы соответственно гену-кандидату и демонстрирует гено-фенотипические корреляции по типу и локализации опухолей. Основным методом дифференциальной диагностики SDH-дефицитных опухолей обоснованно является ИГХ-тестирование на потерю экспрессии *SDHB*, в некоторых случаях дополненное анализом на экспрессию *SDHA*. В силу большой суммарной протяженности кодирующих частей генов SDH для выявления герминальной точечной мутации удобно использовать ВПС мультигенной панели с этими генами. Медико-генетическое консультирование и динамическое наблюдение за носителями герминальных мутаций в генах SDH имеют важное значение для своевременной диагностики и лечения SDH-дефицитных опухолей, особенно у молодых пациентов, и внесены в актуальные версии международных консенсусов, зарубежные и отечественные клинические рекомендации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.  
The cancer care in Russia in 2022. Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. Moscow: PA Hertenzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the NMRC of radiology at Ministry of Health of Russian Federation, 2022. 239 p. (In Russ.)
- Шикеева А.А., Исаева Н.И., Васильева Е.Н. и др. Наследственные онкологические синдромы: клинические и генетические аспекты, диагностика. Москва: Лайвбук, 2022. 108 с. Shikeeva A.A., Isaeva N.I., Vasilyeva E.N. et al. Hereditary tumor syndromes: clinical and genetic aspects, diagnostics. Moscow: Livebook, 2022. 108 p. (In Russ.)
  - Cao K., Yuan W., Hou C. et al. Hypoxic signaling pathways in carotid body tumors. *Cancers (Basel)* 2024;16(3):584. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16030584>
  - Nazar E., Khatami F., Saffar H., Tavangar S.M. The emerging role of succinate dehydrogenase genes (SDHx) in tumorigenesis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2019;13(2):72–82.
  - Nannini M., Rizzo A., Indio V. et al. Targeted therapy in SDH-deficient GIST. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211023278. DOI: <https://doi.org/10.1177/17588359211023278>
  - Михайленко Д.С., Шагина О.А., Тюльпаков А.Н. и др. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Хиппеля–Линдау: учебно-методическое пособие. Москва Триумф, 2021. 44 с. Mikhaylenko D.S., Shchagina O.A., Tyulpakov A.N. et al. Molecular genetic diagnostics of the von Hippel-Lindau syndrome: educational manual. Moscow: Triumph Publishing House, 2021. 44 p. (In Russ.)
  - Shi Y., Ding L., Mo C. et al. Bladder paraganglioma, gastrointestinal stromal tumor, and SDHB germline mutation in a patient with Carney-Stratakis syndrome: a case report and literature review. *Front Oncol* 2022;12:1030092. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1030092>
  - Rogala J., Zhou M. Hereditary succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2024;41(1):32–41. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2023.11.001>
  - Mathias-Machado M.C., de Jesus V.H.F., de Carvalho Oliveira L.J. et al. Current molecular profile of gastrointestinal stromal tumors and systemic therapeutic implications. *Cancers (Basel)* 2022;14(21):5330. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14215330>
  - Andrzejewska M., Czarny J., Derwich K. Latest advances in the management of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Cancers (Basel)* 2022;14(20):4989. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14204989>
  - Calderillo–Ruiz G., Perez–Yépez E.A., Garcia-Gamez M.A. et al. Genomic profiling in GIST: Implications in clinical outcome and future challenges. *Neoplasia* 2024;48:100959. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100959>
  - Brčić I., Argyropoulos A., Liegl–Atzwanger B. Update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(2):194. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020194>
  - Schipani A., Nannini M., Astolfi A., Pantaleo M.A. SDHA germline mutations in SDH-deficient GISTs: a current update. *Genes (Basel)* 2023;14(3):646. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14030646>
  - Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
  - Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019;18(2):3–23. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Meditsinskaya Genetika = Medical Genetics* 2019;18(2):3–24. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-24>. (In Russ.)
  - Пищик В.Г., Оборнев А.Д., Гарапач И.А. и др. Гигантские хондромы легкого как проявление триады Карнея. Лучевая диагностика и терапия 2020;11(3):97–103. Pischik V.G., Obornev A.D., Garapach I.A. et al. Giant pulmonary chondromas as a component of Carney's triad. *Lychevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2020;11(3):97–103. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-97-103>
  - Strauss D., Correa A., Gong Y. et al. Management of SHDB positive patient with metastatic bilateral giant retroperitoneal paragangliomas. *Urol Case Rep* 2021;40:101950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurcr.2021.101950>
  - Sesti F., Feola T., Puliani G. et al. Sunitinib treatment for advanced paraganglioma: case report of a novel SDHD gene mutation variant and systematic review of the literature. *Front Oncol* 2021;11:677983. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.677983>
  - Pitsava G., Settas N., Faucz F.R., Stratakis C.A. Carney triad, Carney-Stratakis syndrome, 3PAS and other tumors due to SDH deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:680609. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.680609>
  - Wang Q., Li M., Zeng N. et al. Succinate dehydrogenase complex subunit C: role in cellular physiology and disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2023;248(3):263–70. DOI: <https://doi.org/10.1177/15353702221147567>
  - Paraganglioma: a multidisciplinary approach. Ed. Mariani-Costantini R. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019.
  - Wilczek Y., Sachdeva A., Turner H., Veeratterapillay R. SDH-deficient renal cell carcinoma: a clinicopathological analysis highlighting the role of genetic counselling. *Ann R Coll Surg Engl* 2021;103(1):e20–22. DOI: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0196>
  - Tsai T.H., Lee W.Y. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(5):643–47. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0024-RS>
  - Aghamir S.M.K., Heshmat R., Ebrahimi M. et al. The impact of succinate dehydrogenase gene (SDH) mutations in renal cell carcinoma (RCC): a systematic review. *Onco Targets Ther* 2019;12:7929–40. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S207460>
  - Под ред. Кушлинского Н.Е., Матвеева В.Б., Огнерубова Н.А., Давыдова М.И. Рак почки: клинические и экспериментальные исследования. Москва: РАМН, 2019. 752 с. Ed. by Kushlinskii N.E., Matveev V.B., Ognerubov N.A., Davydov M.I. Kidney cancer: clinical and experimental research. Moscow: 2019. RAMS Publishing. 752 p. (In Russ.)
  - Михайленко Д.С., Горбань Н.А., Залетаев Д.В. Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки. *Онкоурология* 2023;19(3):133–45. Mikhaylenko D.S., Gorban N.A., Zaltaev D.V. Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer. *Cancer Urology* 2023;19(3):133–45. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145>
  - Moch H., Amin M.B., Berney D.M. et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;82(5):458–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.016>

27. Хатьков И.Е., Жукова Л.Г., Данишевич А.М. и др. Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний. М.: ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, 2022. 27 с. Khatkov I.E., Zhukova L.G., Danishevich A.M. et al. Recommendations for medical counseling of patients with verified (confirmed) hereditary tumor syndromes and their relatives with an identified predisposition to the development of cancer. М.: A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 2022, 27 p. (In Russ.)
28. Макарова М.В., Немцова М.В., Черневский Д.К. и др. Медико-генетическое консультирование пациентов с выявленными клинически значимыми генетическими вариантами, ассоциированными с наследственными опухолевыми синдромами, и их родственников. Учебно-методическое пособие. М.: Триумф, 2023. 71 с. Makarova M.V., Nemtsova M.V., Chernenovsky D.K. et al. Medical genetic counseling of patients with identified clinically significant genetic variants associated with hereditary tumor syndromes and their relatives. Moscow: Triumph Publishing House, 2023. 71 p. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.29039/978-5-94472-150-1-08-2023>
29. Taieb D., Nolting S., Perrier N.D. et al. Management of pheochromocytoma and paraganglioma in patients with germline SDHB pathogenic variants: an international expert Consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2024;20(3):168–84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00926-0>
30. Amar L., Pacak K., Steichen O. et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(7):435–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3>
31. NCCN Guidelines® Insights: Kidney Cancer, v. 2.2024 / Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(1):4–16. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0008
32. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки. ID:10. Год утверждения: 2023. Cancer of the kidney parenchyma. Clinical recommendations. ID:10 / Ministry of Health of Russia, 2023. Available on: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4). (In Russ.)

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.С. Михайленко / D.S. Mikhaylenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>

А.В. Семьянихина / A.V. Semyanikhina: <https://orcid.org/0000-0001-8783-8874>

С.Р. Загидуллина / S.R. Zagidullina: <https://orcid.org/0000-0002-6606-3106>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на 2024 г.

**Funding.** The work was carried out in accordance with the state assignment of the Ministry of Science and High Education of Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics in 2024.

**Статья поступила:** 31.01.2024. **Принята к публикации:** 26.02.2024.

**Article submitted:** 31.01.2024. **Accepted for publication:** 26.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-19-30>

# ИММУННЫЙ ЛАНДШАФТ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОГНОЗА И ТЕРАПИИ

Н.В. Пачуашвили<sup>1,2</sup>, А.С. Тертычный<sup>2</sup>, Т.А. Демура<sup>2</sup>, Э.Э. Порубаева<sup>1</sup>, Л.С. Урусова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Нано Владимировна Пачуашвили [npachuashvili@bk.ru](mailto:npachuashvili@bk.ru)

**Цель обзора** – описание эпидемиологических, клинических, патологических характеристик и прогноза аденокортикального рака (АКР) с фокусом на последних опубликованных данных, касающихся иммунного микроокружения опухоли.

Аденокортикальный рак – это редкая злокачественная эндокринная опухоль коры надпочечника с частотой встречаемости 0,7–2,0 случая на 1 млн населения в год. Из-за трудностей диагностики часто АКР обнаруживается уже на стадии метастазирования, что ограничивает возможности хирургического вмешательства, и сопровождается неблагоприятным прогнозом. Состав микроокружения опухоли имеет решающее значение для разработки стратегии иммунотерапевтического лечения рака. Одним из компонентов микроокружения опухоли являются иммунные клетки, наличие которых нередко ассоциируется с лучшим прогнозом для пациентов. Различные субпопуляции иммуноцитов могут оказывать разнонаправленное действие на опухолевый рост: они могут как стимулировать, так и подавлять прогрессию опухолей в зависимости от спектра вырабатываемых ими цитокинов.

**Заключение.** Применение single-cell анализа для оценки иммунного микроокружения открывает новые перспективы для понимания механизмов развития и прогрессирования заболеваний, а также для разработки более эффективных иммунотерапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** аденокортикальный рак, иммунное микроокружение, прогноз, терапия

**Для цитирования:** Пачуашвили Н.В., Тертычный А.С., Демура Т.А. и др. Иммунный ландшафт аденокортикального рака: новые перспективы прогноза и терапии. Онкопатология 2024;7(1):19–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-19-30>

## Immune landscape of adrenocortical cancer: new perspectives of prognosis and therapy

N.V. Pachuashvili<sup>1,2</sup>, A.S. Tertychnyy<sup>2</sup>, T.A. Demura<sup>2</sup>, E.E. Porubaeva<sup>1</sup>, L.S. Urusova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulianova St., Moscow 117292, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

**Contacts:** Nano Vladimerovna Pachuashvili [npachuashvili@bk.ru](mailto:npachuashvili@bk.ru)

**Aim.** This review is to describe the epidemiological, clinical, pathological characteristics and prognosis of adrenocortical cancer (ACC) and to focus on recent published data on the tumor immune microenvironment.

ACC is a rare malignant endocrine tumor from cells of the adrenal cortex with an incidence of 0.7–2 cases per 1 million population per year. Due to difficulties in diagnosis, ACC is detected already at the stage of metastasis, which limits the possibilities of surgical intervention and implies an unfavorable prognosis. The composition of the tumor microenvironment is crucial for the development of strategies for immunotherapeutic treatment of cancer. One component of the tumor microenvironment is immune cells, the presence of which is often associated with a better prognosis for patients. Different subpopulations of immunocytes may have different effects on tumor growth: they can both stimulate and suppress tumor progression depending on the spectrum of cytokines they produce.

**Conclusion.** The use of single-cell analysis to assess the immune microenvironment opens up new prospects for understanding the mechanisms of disease development and progression, as well as for developing more effective immunotherapy strategies.

**Keywords:** adrenocortical cancer, immune microenvironment, single-cell analysis, prognosis, therapy

**For citation:** Pachuaishvili N.V., Tertychnyy A.S., Demura T.A. et al. Immune landscape of adrenocortical cancer: new perspectives of prognosis and therapy. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(1):19–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-19-30>

## ВВЕДЕНИЕ

Опухолевые клетки стимулируют значительные молекулярные, клеточные и физические изменения в прилегающих тканях. Формирующееся опухолевое микроокружение (tumor microenvironment, ТМЕ) — это сложная и динамическая среда, в которой опухолевые и неопухолевые клетки активно взаимодействуют. На ранних стадиях роста опухоли между раковыми клетками и компонентами ТМЕ развиваются динамичные и взаимовыгодные отношения, способствующие выживанию раковых клеток, локальной инвазии и распространению метастазов [1].

Состав микроокружения опухоли имеет решающее значение для разработки стратегии иммунотерапевтического лечения рака. Наличие иммунных клеток среди компонентов микроокружения опухоли нередко ассоциируется с лучшим прогнозом для пациентов [2]. Различные субпопуляции иммуноцитов могут оказывать разнонаправленное действие на опухолевый рост, как стимулируя, так и подавляя прогрессию опухолей в зависимости от спектра вырабатываемых ими цитокинов.

Цель данного обзора — описание эпидемиологических, клинических, патологических характеристик и прогноза адренокортикального рака (АКР) с фокусом на последних опубликованных данных, касающихся иммунного микроокружения опухоли, чтобы дать некоторые представления о перспективах использования иммунного микроокружения для прогноза течения заболевания и разработки новых терапевтических методов его лечения.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Адренокортикальный рак — редкая злокачественная эндокринная опухоль, развивающаяся из клеток коры надпочечников. Встречается с частотой 0,7–2 случая на 1 млн населения в год [3]. АКР может обнаруживаться в любом возрасте, однако в некоторых исследованиях описано бимодальное распределение с пиками заболеваемости в 1-й и 4-й или 5-й декадах жизни, в других же исследованиях описан 1 пик заболеваемости при среднем возрасте 50–56 лет [4].

АКР носит преимущественно спорадический характер, реже наблюдается в составе наследственных синдромов Ли–Фраумени, Беквита–Видеманна, Карнея и множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Фактически АКР может составлять до 14 % всех инцидентов надпочечников. Является одним из наиболее частых показаний к адреналэктомии при случайном выявленных опухолях [5].

Из-за трудностей диагностики АКР обнаруживается уже на стадии метастазирования, что ограничивает возможности хирургического вмешательства, и предполагает крайне неблагоприятный прогноз, который весьма неоднороден и трудно предсказуем в клинической практике. Наблюдается большая вариабельность клинических проявлений, встречаются как вялотекущие, так и агрессивные опухоли [6].

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Клиническое проявление АКР в 40–60 % случаев обусловлено симптомами гормональной гиперсекреции (кортизола, андрогенов, альдостерона), в 30 % — неспецифическими симптомами (например, болью в брюшной и/или поясничной областях и ощущением полноты в животе, что обусловлено компрессионным сдавлением прилежащих внутренних органов большой опухолевой массой) или конституциональными симптомами злокачественного новообразования, в 20–30 % АКР протекает бессимптомно [7].

Наиболее распространенным симптомом избыточной секреции гормонов является синдром Кушинга, который отмечается примерно у 45 % пациентов с АКР [8]. Смешанная клиническая картина синдрома Кушинга и вирилизация вследствие сопутствующей гиперсекреции кортизола и андрогенов также могут наблюдаться у 20–30 % больных [9]. Автономная гиперсекреция альдостерона при АКР наблюдается редко, а артериальная гипертензия и мышечная слабость вследствие гипогликемии чаще всего обусловлены вторичной глюкокортикоид-индуцированной активацией минералокортикоидных рецепторов у пациентов с гиперкотицизмом [10].

## ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Патологоанатомическое исследование послеоперационного материала — «золотой стандарт» диагностики АКР, в то время как биопсия опухолей коры надпочечников, как правило, противопоказана ввиду высоких рисков осложнений и малой информативности.

При макроскопическом исследовании АКР обычно представлен крупной солидной опухолью максимальным размером от 1 до 12 см (иногда может достигать 25 см и иметь массу более 2 кг) желтовато-коричневатого цвета, на разрезе часто отмечаются множественные узелки, имеющие пестрый вид за счет участков некроза и кровоизлияний (рис. 1) [11].

При микроскопическом исследовании определяется толстая фиброзная капсула, нередко с инвазией



**Рис. 1.** Макропрепарат (адренокортикальный рак): опухоль на разрезе серовато-коричневого цвета с участками желтоватого цвета и очагами некроза и кровоизлияний

**Fig. 1.** A macropreparation (adrenocortical cancer): the tumor on section is grayish-brown with areas of yellowish color and foci of necrosis and hemorrhage

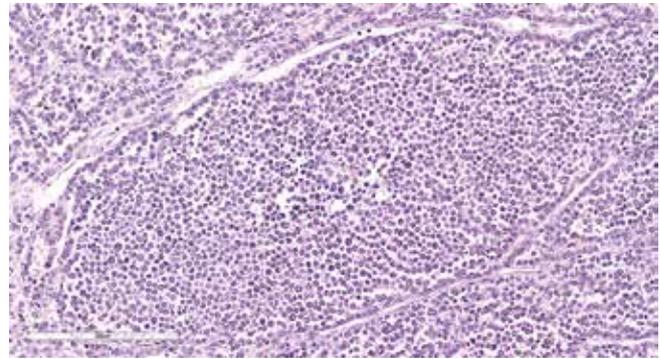
опухоли в капсулу и прилежащие кровеносные сосуды. Как правило, опухоль имеет солидный характер роста, может расти в виде компактных гнезд и тяжей. Часто отмечаются участки некрозов и кровоизлияний, также могут присутствовать множественные фиброзные тяжи. Некроз, как правило, выявляют при карциномах коры надпочечников высокой степени злокачественности [12, 13].

На основе цитоморфологических особенностей опухолевой ткани выделяют следующие гистологические варианты АКР: классический, онкоцитарный, миксоидный и саркоматоидный [14].

*Классический вариант АКР* является преобладающим и, согласно исследованию А. В. Ткачук и др., составляет 68 % (51 из 75) случаев. Отмечаются опухоли с преобладанием крупных полиморфных или монорморфных клеток различного размера (рис. 2) [15].

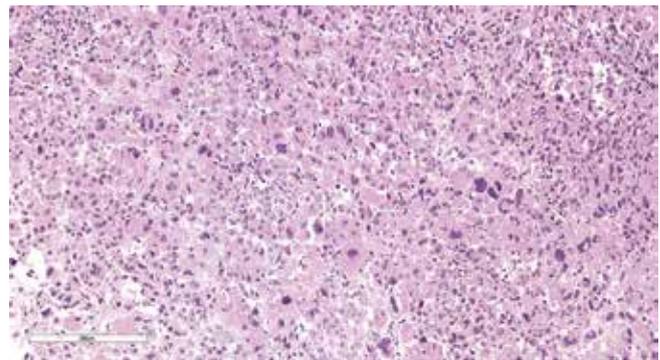
Второй по распространенности *онкоцитарный вариант АКР* (11–22 % случаев по данным литературы [16]) представлен преимущественно онкоцитами, которые почти в 2 раза крупнее нормальных клеток надпочечников. Важно отметить, что онкоциты должны составлять более 90 % объема опухолевой ткани, чтобы ее можно было рассматривать как полностью онкоцитарное новообразование коры надпочечников [17]. Онкоцитарные клетки имеют характерную зернистую ярко-эозинофильную цитоплазму за счет накопления большого количества митохондрий, занимающих больше половины объема клетки (рис. 3).

*Миксоидный вариант АКР* встречается в 10 % случаев и характеризуется большим количеством внеклеточного миксоидного компонента (5–90 %). Отлич-



**Рис. 2.** Классический вариант аденокортикального рака: опухоль преимущественно солидно-альвеолярного строения из относительно монорморфных мелких и средних клеток с умеренной цитоплазмой и гиперхромными ядрами. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 2.** The conventional variant of adrenocortical cancer: tumor of predominantly solid-alveolar structure of relatively monomorphic small and medium-sized cells with moderate cytoplasm and hyperchromic nuclei. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$



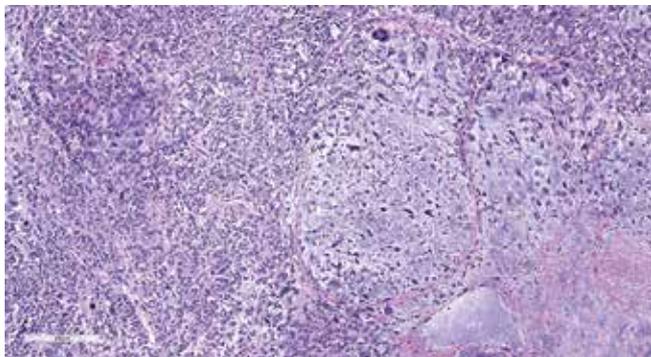
**Рис. 3.** Онкоцитарный вариант аденокортикального рака: опухоль солидного строения, состоящая из крупных полиморфных клеток с обильной эозинофильной зернистой цитоплазмой и крупными гиперхромными ядрами. Онкоциты в 1–2 раза превышают размер обычных ацинарных клеток, гранулярный вид цитоплазмы обусловлен накоплением митохондрий, которые могут занимать до 60 % цитоплазмы. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 3.** The oncocytic variant of adrenocortical cancer: solid tumor consisting of large polymorphic cells with abundant eosinophilic granular cytoplasm and large hyperchromic nuclei. Oncocytes are 1–2 times the size of normal acinar cells, the granular appearance of the cytoplasm is due to the accumulation of mitochondria, which can occupy up to 60 % of the cytoplasm. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$

тельным признаком миксоидных опухолей также является наличие относительно монорморфных клеток со слабой/умеренной ядерной атипией (рис. 4) [15].

*Саркоматоидный вариант* является самым редким (зарегистрировано всего около 30 случаев) и крайне агрессивным подтипом АКР.

Несмотря на то что АКР часто имеет клинически агрессивное течение, его дифференциальная диагностика может вызывать трудности, особенно у пациентов на ранней стадии с высокодифференцированной опухолью. Наиболее чувствительным (98 %) и специфичным (100 %) маркером АКР является ядерный



**Рис. 4.** Миксоидный вариант адренокортикального рака: опухоль преимущественно солидного строения из клеток небольшого и среднего размеров с выраженной ядерной атипией и скудной светлой эозинофильной цитоплазмой, имеются участки гиалиново-миксоидного вида со «сдавленными» тонкими тяжами опухолевых клеток в слабоокрашенной строме. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 4.** The myxoid variant of adrenocortical cancer: the tumor is predominantly solid consisting of small and medium-sized cells with marked nuclear atypia and scant light eosinophilic cytoplasm; there are areas of hyaline-myxoid appearance with «squeezed» thin strands of tumor cells in weakly stained stroma. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$

транскрипционный фактор (Steroidogenic Factor-1, SF-1), регулирующий выработку стероидных гормонов в коре надпочечников. При подозрении на АКР в обязательном порядке необходимо провести серию иммуногистохимических исследований. В основную панель маркеров, позволяющих исключить или подтвердить диагноз АКР, на сегодняшний день также принято включать Melan A и Inhibin A, однако их использование не столь специфично, по данным литературы [15].

В настоящее время не существует единого гистологического критерия, позволяющего установить злокачественный характер адренокортикальной опухоли. В последних клинических рекомендациях, разработанных совместно Европейским обществом эндокринологии (European Society of Endocrinology, ESE) и Европейской рабочей группой по изучению опухолей надпочечников (European Network for the Study of Adrenal Tumors, ENSAT), система оценки Weiss (1984 г.) рекомендуется в качестве предпочтительной для определения злокачественного потенциала АКР у взрослых [18, 19]. Однако есть исследования, данные которых убедительно доказывают, что система Weiss не может считаться универсальной для всех гистологических вариантов АКР. Некоторые параметры системы Weiss (например, отсутствие диффузного роста, ядерная атипия или инвазия в лимфатические сосуды) трудно оценить в случае миксоидного гистологического подтипа, т. к. большое количество миксоидного вещества затрудняет оценку стромальных элементов опухоли. Применение системы Weiss для онкоцитарных опухолей также не рекомендуется, так как онкоцитарные новообразования состоят из клеток с эозинофильной цитоплазмой, высоким ядерным полиморфизмом и диффузным характером роста, что неизбежно при-

ведет к ошибочному диагнозу АКР, что в свою очередь противоречит более частому доброкачественному биологическому поведению онкоцитарных опухолей [12]. В связи с этим для оценки злокачественности онкоцитарных вариантов новообразований коры надпочечников разработана система Lin–Weiss–Bisceglia [20].

Диагностическую ценность шкалы Weiss также снижают проблема субъективности и сложности в интерпретации некоторых критериев. Более того, неравнозначная диагностическая ценность, субъективизм оценки и интерпретации некоторых критериев шкалы Weiss обуславливают существование серой зоны, когда достоверно оценить злокачественный потенциал опухоли не представляется возможным. Так, известно, что адренокортикальные опухоли, набирающие 2 или 3 балла по шкале Weiss, могут иметь как доброкачественное, так и злокачественное клиническое течение.

В 2023 г. в НМИЦ эндокринологии Минздрава России (Москва) разработан способ гистологической диагностики АКР, включающий комплекс 8 диагностически значимых показателей: размер (см) и масса (г) опухоли, индекс пролиферативной активности Ki-67 (%), наличие/отсутствие митозов, ядерного полиморфизма, патологических митозов, инвазии в капсулу, некрозов. На основании полученных данных вычисляют в 3 этапа по формулам вероятность развития АКР. Разработанная система представляет собой диагностически значимый комплекс показателей, учитывающий меньшее число критериев из используемой в настоящее время шкалы Weiss. Данный диагностический алгоритм высокоточен (общая точность 100 %, 95 % доверительный интервал (ДИ) 96–100) и универсален для всех морфологических вариантов АКР у взрослых пациентов [21].

### ПРОГНОЗ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫМ РАКОМ

В недавно опубликованном датском исследовании с участием 160 пациентов с АКР медиана выживаемости пациентов составила 35 мес [22], 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость – 38 %. Стоит отметить, что резекция первичной опухоли даже в случаях с отдаленными метастазами демонстрировала лучшую общую выживаемость (ОВ) и опухоль-специфическую выживаемость. Пятилетняя послеоперационная выживаемость пациентов с АКР из нескольких наборов данных колеблется от 40 до 70 % [23, 24]. Также предполагаемая 5-летняя ОВ пациентов с АКР в недавних исследованиях составляет чуть менее 50 %.

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Стадия опухоли признана независимым предиктором выживаемости при АКР и на сегодняшний день представляет собой основной прогностический фактор. Стадирование АКР, как и при других злокачественных

новообразованиях, производится по международной классификации TNM (Tumor, Nodus и Metastasis).

ENSAT оценила прогностическую значимость классификации АКР и продемонстрировала, что наличие отдаленных метастазов связано с худшей безрецидивной выживаемостью (БРВ) по сравнению с выживаемостью пациентов с другими распространенными стадиями злокачественных новообразований без признаков метастазирования [25]. В результате была предложена модифицированная система стадирования ENSAT, согласно которой к III стадии были отнесены все местно-распространенные опухоли (T3–4N0M0 или T1–4N1M0), а к IV стадии – только опухоли с наличием отдаленных метастазов (T1–4N0–1M1) [26].

Влияние функционального статуса опухоли на выживаемость пациентов с АКР спорно, однако в некоторых исследованиях показано, что гормональная гиперсекреция является независимым фактором риска снижения ОБ и БРВ [23]. T. Vanbrabant и соавт. в своем метаанализе продемонстрировали повышенный риск смертности и рецидива при опухолях коры надпочечника, секретирующих кортизол, но не андроген [27]. Однако неясно, были ли данные результаты связаны с эффектами гиперсекреции кортизола, а не с биологией и агрессивностью опухоли. В то же время у пациентов с нефункциональными опухолями заболевание диагностируется на более поздних стадиях, чем у пациентов с гормональной гиперсекрецией, в связи с чем выдвигается несколько гипотез о плохой прогностической ценности кортизол-секретирующих опухолей. Во-первых, у пациентов с опухолями, секретирующими кортизол, как правило, наблюдается тяжелый синдром Кушинга, что, возможно, приводит к более тяжелым послеоперационным осложнениям по сравнению с пациентами с нефункциональными опухолями. А во-вторых, гиперсекреция кортизола может способствовать уклонению опухоли от иммунного ответа, что, вероятно, приводит к росту, прогрессированию и рецидиву опухоли [28].

Число митотических фигур является фундаментальным критерием диагностики АКР. Однако существуют некоторые ограничения для использования числа митозов при прогнозировании клинического течения: подсчет митотических фигур требует значительных временных затрат и характеризуется значительной вариабельностью между различными специалистами. Крупное исследование более 500 случаев локализованной карциномы коры надпочечников выявило, что Ki-67 является наиболее мощным прогностическим фактором БРВ после радикальной адреналэктомии, в связи с чем было предложено классифицировать АКР на основании следующих значений индекса Ki-67: менее 10 % – 1-я степень, 10–19 % – 2-я степень, 20 % и более – 3-я степень [25].

Согласно результатам наших предыдущих исследований, при независимом регрессионном анализе

факторами, статистически достоверно влияющими на БРВ, выступают морфологический вариант ( $p = 0,02$ ), индекс Ki-67 ( $p = 0,005$ ), митотическая активность ( $p < 0,001$ ) и наличие атипических митозов ( $p < 0,05$ ). Переменными, ассоциирующимися с ОБ, являются стадия по классификации ENSAT, морфологический вариант, индекс Ki-67 и митотическая активность ( $p < 0,001$ ). В соответствии с методом Каплана–Мейера с повышенным риском рецидива ассоциируется наличие патологических митозов, смерти (IV стадия по ENSAT), рецидива и смерти (значение митотической активности более 20), индекс Ki-67 более 12, классический гистологический вариант [29].

### СОВРЕМЕННЫЙ СТАТУС ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Хирургическое лечение пациентов с АКР является единственным возможным вариантом полного излечения [30], однако в виду трудностей диагностики опухоль часто обнаруживается уже на стадии метастазирования, что ограничивает возможности хирургического вмешательства. На сегодняшний день митотан – единственный препарат, зарегистрированный и одобренный для лечения АКР [31]. По одной из точек зрения, цитотоксическое действие митотана объясняется блокированием стерол-О-ацилтрансферазой 1 (SOAT1), широко экспрессирующейся в клетках надпочечников. Блокирование SOAT1 в итоге приводит к внутриклеточному накоплению свободных холестерина, оксистеролов, жирных кислот, что индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума и вызывает апоптоз клеток [32].

Применение митотана ассоциировано с большим числом побочных эффектов. У 40–60 % пациентов препарат демонстрирует значительную нейротоксичность [33]. Согласно данным проведенных исследований, побочные эффекты препарата дозозависимы и наблюдаются у пациентов при превышении необходимой дозы. Также установлено, что митотан обладает довольно узким коридором концентраций (14–20 мг/л), при которых эффективность препарата высокая, а токсическое воздействие приемлемо [34, 35].

В Руководстве ESE 2018 г. рекомендуется использование митотана у пациентов с АКР, особенно при наличии у них по крайней мере 1 из следующих 3 признаков: 1) заболевание III стадии, 2) R1-хирургический край резекции или 3) индекс Ki-67 более 10 % [31]. Таким образом, митотан показан пациентам с высоким риском рецидива, однако данный подход остается предметом дискуссий из-за неоднозначности и противоречивости ретроспективных данных об эффективности лечения, а также разнообразия результатов среди пациентов. В проспективном рандомизированном исследовании ADIUVO (2008–2021 г.), включавшем 91 пациента с АКР, не выявлено статистически значимых различий в выживаемости между группой,

получавшей митотан, и контрольной. Тем не менее в последующих метаанализах показана тенденция к повышению БРВ и ОВ при использовании митотана в качестве адъювантной терапии [36, 37]. В настоящее время иницировано новое исследование ADIUVO-2 по сравнению эффективности митотана как в монотерапии, так и в комбинации с цисплатином и этопозином у пациентов высокого риска [38, 39].

В случаях нерезектабельного или метастатического заболевания часто применяется либо монотерапия митотаном, либо его сочетание с химиотерапевтическими агентами, включая этопозид, доксорубин и цисплатин (схема EDP-M) [39]. Данные рекомендации опираются на результаты исследования FIRM-АСТ, охватившего 304 пациента с продвинутой стадией болезни. В исследовании наблюдалась лучшая беспродвиженная выживаемость в группе с терапией по схеме EDP-M по сравнению с теми, кто получал митотан в комбинации со стрептозоцином (5 мес против 2,1 мес). Однако разница в ОВ не была статистически значимой (14,8 мес против 12 мес), что может быть связано с возможностью перехода пациентов на схему EDP-M после прогрессирования заболевания при предыдущей терапии [40].

#### ИММУННОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ ПРИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ

АКР традиционно описывается как опухоль у людей с истощенным иммунитетом, что часто связывают с биосинтезом стероидных гормонов опухолью, которые играют иммуносупрессивную роль [41]. Хорошо известно, что глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное и проапоптотическое действие, т.е. оказывают значительное влияние на множество физиологических процессов. Кроме того, гиперсекреция глюкокортикоидов усиливает пролиферацию опухолевых клеток, а также нарушает функцию периферических Т-лимфоцитов, что снижает их способность уничтожать опухолевые клетки и способствует ускользанию опухоли от иммунного ответа [42].

Фактически АКР является эндокринной злокачественной опухолью, часто сопровождающейся спонтанной секрецией стероидных гормонов, включая кортизол, половые гормоны и предшественники стероидов или альдостерон. L.S. Landwehr с коллегами провел иммунофлуоресцентный анализ для визуализации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в 146 образцах АКР, включая 107 первичных опухолей, 16 локальных рецидивов и 23 метастатических образца [43]. В 86,3 % образцов АКР обнаружены CD3<sup>+</sup> Т-лимфоциты (7,7 клетки на 1 поле зрения) при большом увеличении (high-power field, HPF), включая CD4<sup>+</sup> Т-хелперы (74,0 %, 6,7 клетки/HPF), CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты (84,3 %, 5,7 клетки/HPF) и FoxP3<sup>+</sup> Т-регуляторные клетки (49,3 %, 0,8 клетки/HPF). Согласно проведенному анализу наличие CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>

опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) связано с лучшей ОВ (отношение рисков (ОР) 0,47, 95 % ДИ 0,25–0,87). Авторы отмечают отрицательную корреляцию CD4<sup>+</sup> Т-хелперов с гиперсекрецией глюкокортикоидов ( $r = -0,290$ ,  $p = 0,009$ ), а также, что интересно, низкую лимфоцитарную инфильтрацию у пациентов с гормонально активными опухолями и, следовательно, плохую ОВ (27 мес против 121 мес у пациентов с опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами без избытка глюкокортикоидов).

В недавнем клиническом исследовании иммунотерапии выявлено, что среди пациентов с секретирующим кортизол АКР наблюдалась более высокая частота резистентности к иммунотерапии по сравнению с пациентами без гиперсекреции. В то же время опухолевые клетки способны тормозить активность Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) путем экспрессии коингибирующих молекул, таких как CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4) и PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1 – лиганд 1 программируемой клеточной гибели), что вызывает анергию опухоль-специфических клонов и подавление противоопухолевого иммунного ответа.

Детальный анализ состава опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток при АКР не проводился. Тем не менее существуют несколько работ, демонстрирующих присутствие иммунных клеток в АКР. Так, в 2018 г. опубликована работа V. Thorsson и соавт., в которой были проанализированы опухоли из базы данных Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA) и затем разделены на 6 кластеров на основе экспрессионных профилей опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток, относящихся к различным субпопуляциям [41]. Кластер С1 имел повышенную экспрессию ангиогенных генов, высокую скорость пролиферации клеток и характеризовался сдвигом иммунного инфильтрата в сторону Т-хелперов 2-го типа. Кластер С2 характеризовался наибольшим соотношением М1/М2 макрофагов, сильной CD8-опосредованной передачей сигнала. Кластер С3 (воспалительный) определялся повышенной экспрессией Т-хелперов 17 типов и генов, ассоциированных с Т-хелперами 1-го типа, а также низким уровнем пролиферации опухолевых клеток. Кластер С4 (с истощенными лимфоцитами) демонстрировал более выраженную М2-макрофагальную сигнатуру. Кластер С5 демонстрировал самый низкий ответ лимфоцитов и самый высокий ответ макрофагов, в котором также преобладали макрофаги М2. И наконец, кластер С6, который представлял собой небольшую группу смешанных опухолей, не доминировавших ни в одном подтипе TCGA и демонстрировавших самую высокую экспрессию генов, ассоциированных с трансформирующим фактором роста бета, и высокую лимфоцитарную инфильтрацию

с равномерным распределением Т-хелперов 1-го и 2-го типов. Среди проанализированных авторами опухолей было детально охарактеризовано 78 случаев АКР, среди которых 63 % случаев (49 из 78) были отнесены к С4 кластеру и, что самое интересное, 29 % случаев (23 из 78) – к кластеру С3. Следовательно, рассматривая АКР с точки зрения иммунного микроокружения, можно утверждать, что АКР действительно является гетерогенной группой опухолей.

Во все большем числе исследований в последние годы отмечается значение опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, а также других типов иммунных клеток в прогнозе пациентов с АКР. В недавнем исследовании с использованием иммунофлуоресценции для количественной оценки инфильтрирующих клеточных популяций в образцах АКР продемонстрировано, что более 80 % образцов были инфильтрированы лимфоцитами с преобладающим CD8<sup>+</sup> типом клеток [43].

В работе R. Huang и соавт. выполнен анализ 92 образцов АКР из базы данных TCGA путем использования алгоритма CIBERSORT. Авторы пришли к выводу, что иммунные клетки могут быть потенциально использованы в качестве маркеров для прогноза метастазирования у пациентов с АКР [44]. X. Li и соавт. (2020) проанализировали образцы 79 пациентов с АКР, используя алгоритм ESTIMATE, который оценивает стромальные и иммунные показатели для прогнозирования уровня инфильтрации стромальных и иммунных клеток на основе специфических сигнатур экспрессии генов [45]. Согласно полученным данным, низкий показатель иммунной инфильтрации был тесно связан с худшей ОВ.

В другом исследовании (X. Tian и соавт.) 79 случаев АКР из базы данных TCGA были рассмотрены с использованием алгоритмов CIBERSORT. Установлено, что иммунный инфильтрат АКР в основном состоит из Т-клеток, естественных киллеров, тучных клеток и макрофагов, в то время как уровни инфильтрации по каждому подтипу показали сильную корреляцию с остальными подтипами [46]. При этом большее число инфильтрирующих опухоль тучных клеток у пациентов с АКР положительно коррелирует с исходом. Повышенные уровни опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов были связаны с более низкой стадией pTNM, и, что особенно важно, метастатические очаги были относительно ослабленными по сравнению с первичными опухолями. Это говорит о том, что уклонение опухоли от иммунного ответа играет решающую роль в прогрессировании данного заболевания.

Помимо уровня инфильтрации существенное значение в оценке микроокружения потенциально может иметь характер распределения инфильтрирующих лимфоцитов внутри опухоли. Диффузный характер CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, по-видимому, преобладает при АКР по сравнению с мультифокальным, который отмечается при доброкачественных аденомах [47].

### ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ТЕРАПИИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Согласно существующим данным PD-L1 экспрессирует только небольшой процент случаев АКР. A. P. Fay с коллегами провел иммуногистохимическое исследование 28 образцов АКР (включая 20 первичных опухолей и 8 метастазов) антителами против кластера дифференцировки CD45 (cluster of differentiation 45) и PD-L1 [48]. Экспрессия PD-L1 была проанализирована как на опухолевых, так и на опухоль-инфильтрирующих иммунных клетках. Окрашивание PD-L1 оценивали на мембране клеток с порогом положительности, равным 5 % в опухолевых клетках и 1 % в опухоль-инфильтрирующих иммунных клетках. В 3 (10,7 %) случаях из 28 наблюдалось положительное окрашивание опухолевых клеток на PD-L1, в то же время в 19 (67,8 %) образцах опухоли наблюдалось положительное окрашивание иммунных клеток как антителами PD-L1, так и антигеном CD45. Значительной корреляции между экспрессией PD-L1, стадией заболевания и выживаемостью выявлено не было.

Позднее E. Billon с коллегами провел ретроспективный анализ мРНК в 146 образцах АКР и выявил гетерогенную экспрессию PD-L1 [49]. Согласно результатам исследования, высокий уровень PD-L1 связан с наличием цитотоксического иммунного ответа и более длительной БРВ независимо от других прогностических факторов. Данное исследование демонстрирует положительное прогностическое значение PD-L1, несмотря на его иммуносупрессивную роль. Авторы утверждают, что, учитывая предполагаемую связь между экспрессией PD-L1 и реакцией опухоли на ингибиторы PD-L1, терапевтическое воздействие на PD-L1 при АКР может усиливать локальный иммунный ответ, обеспечивая тем самым противоопухолевый эффект.

Основываясь на молекулярных механизмах PD-1- (programmed death receptor 1 – рецептор 1 программируемой гибели)/PD-L1-сигнального пути, для лечения злокачественных опухолей изучались различные типы антител, однако на сегодняшний день известно, что иммунотерапия приводит к успешным, устойчивым и продолжительным ответам лишь у части больных.

Пембролизумаб представляет собой гуманизованное рекомбинантное моноклональное антитело IgG4 к PD-1. M. A. Nabra и соавт. сообщили об исследовании, включавшем 16 пациентов с АКР. По результатам монотерапии пембролизумабом у 2 пациентов наблюдался частичный ответ, а у 7 отмечались признаки стабилизации заболевания [50]. В другом исследовании, включавшем 39 пациентов с распространенным АКР, частота объективных ответов составила 23 % (95 % ДИ 11–39), а частота достижения стабилизации заболевания – 52 % (95 % ДИ 33–69). Однако медиана БРВ составила всего 2,1 мес, ОВ – 24,9 мес [51]. В 2 вышеупомянутых исследованиях не обнаружена

корреляция с известными биомаркерами эффективности иммунотерапии, такими как статус микросателлитной нестабильности (Microsatellite instability, MSI) и PD-L1.

В исследовании II фазы ниволумаб, блокатор PD-1, продемонстрировал умеренную противоопухолевую активность у пациентов с распространенным АКР [52]. Препарат был использован у 10 пациентов с метастатическим АКР, у которых другие методы лечения оказались неэффективными. При терапии ниволумабом среднее время до прогрессирования заболевания составляло 1,8 мес, медиана наблюдения — 4,5 мес (от 0,1 до 25,6 мес). У 2 пациентов заболевание было стабильным в течение 48 и 11 нед соответственно. Профиль безопасности ниволумаба соответствовал предыдущему клиническому опыту без каких-либо непредвиденных побочных эффектов.

Авелумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело (иммуноглобулин G1, IgG1) к лиганду PD-L1. В когортном исследовании фазы 50 пациентов с метастатическим АКР, ранее получавшие терапию на основе платины, принимали авелумаб каждые 2 нед., при этом у 10 % участников исследования в сопутствующую терапию входил митотан. Частичный ответ наблюдался у 3 (6 %) из 50 пациентов, но, что более важно, у 21 (42,0 %) пациента наблюдалась длительная стабилизация заболевания, при этом средняя БРВ составила 2,6 мес, а средняя ОВ — 10,6 мес. [53]. Авелумаб также показал клиническую активность и приемлемый профиль безопасности.

### SINGLE-CELL АНАЛИЗ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ

Современные технологии single-cell (одноклеточного) анализа охватывают широкий спектр быстро развивающихся методик, среди них наиболее распространены одноклеточное секвенирование ПНК (Single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) для транскрипционного профилирования, масс-цитометрия (Cytometry by time of flight, CyTOF) для протеомного профилирования и пространственное молекулярное профилирование. В контексте современных исследований опухолевого микроокружения single-cell анализ представляет собой инструмент, обладающий значительным потенциалом для генерации новых гипотез относительно опухолевого микроокружения, мишеней терапии, механизмов развития опухолей и предикторов ответа на терапию. Данный метод позволяет провести глубокое и всестороннее профилирование на молекулярном уровне, выявляя гетерогенность клеточных популяций в иммунном микроокружении опухоли [54]. Его активно используют для профилирования микроокружения многих других типов новообразований, включая меланому, лейкозы, рак молочной железы, рак легких, ЖКТ и др.

Классические технологии анализа часто ограничены обработкой усредненных сигналов, отражающих состояние самых многочисленных клеточных популяций, в то время как методы single-cell анализа позволяют более точно идентифицировать клеточный состав ТМЕ. Эта возможность особенно значима в контексте разработки новых методов иммунотерапии опухолей, поскольку дает возможность детально изучать различные типы клеток и их роль в противоопухолевых механизмах и механизмах уклонения опухоли от иммунного ответа. Кроме того, современные подходы пространственной транскриптомики и протеомики, сохраняя структуру ткани, позволяют анализировать межклеточные взаимодействия и расположение клеток, что важно для понимания их взаимодействия во время иммунного ответа. Детальный анализ и понимание состава иммунных клеток и молекулярных путей, связанных с переходами клеточных состояний во время лечения, потенциально могут выявить новые мишени для преодоления иммунорезистентности опухолей, а также выявить предикторы ответа на терапию [55].

Методы scRNA-seq не ограничены заранее определенными маркерами и могут применяться для общей характеристики транскрипционных профилей. В отличие от других технологий профилирование с помощью scRNA-seq не требует экспериментальных протоколов для предварительной сортировки клеток перед секвенированием [56]. Всестороннее транскриптомное профилирование типов клеток с помощью scRNA-seq позволяет делать выводы о переходах клеточных состояний, дифференциальной экспрессии генов и функциональном анализе онкогенных и иммунологических путей. Такие анализы могут быть выполнены на основе данных scRNA-seq с использованием вычислительных подходов. Для scRNA-seq разработаны различные технологии, и выбор платформы зависит от вопросов, которые ставят перед исследованием [57].

Поскольку гетерогенность имеет решающее значение для понимания эволюции опухоли и противоопухолевого иммунного ответа, scRNA-seq широко применяется при исследовании инфильтрирующих опухоль лимфоцитов для определения иммуносупрессивных и эффекторных типов клеток и типов клеток со специфическими транскрипционными подписями, что дает понимание иммунной модуляции.

Таким образом, в контексте современных исследований опухолевого микроокружения single-cell анализ представляет собой инструмент, обладающий значительным потенциалом для генерации новых гипотез относительно опухолевого микроокружения, мишеней терапии, механизмов развития опухолей и предикторов ответа на терапию. Данный метод позволяет провести глубокое и всестороннее профилирование на молекулярном уровне, выявляя гетерогенность клеточных популяций в иммунном микроокружении

опухоли. Тем не менее, несмотря на перспективность данного метода, полученные данные часто содержат высокий уровень шума из-за ряда факторов, таких как эффективность амплификации РНК, погрешности секвенирования и вариабельность в изоляции и обработке клеток, что вызывает значительные трудности для исследований [58].

Для достижения более полного понимания иммунного микроокружения опухоли и повышения эффективности лечебных стратегий крайне важно комбинировать single-cell анализ с традиционными методами, такими как иммуногистохимическое исследование. Совместное использование этих 2 подходов обеспечивает комплексное изучение опухолевого микроокружения, где single-cell анализ предоставляет детальное молекулярное профилирование на уровне отдельных клеток, в то время как иммуногистохимический анализ предлагает контекстуальное понимание распределения и взаимодействия клеток в тканях [59].

В настоящее время нами обнаружено лишь одно исследование, касающееся изучения иммунного микроокружения в опухолях коры надпочечников. J. Huang и соавт. провели исследование гетерогенности опухолевого микроокружения в альдостерон-продуцирующей аденоме и выявили наличие большого количества опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток, причем наиболее распространенными были макрофаги и Т-лимфоциты [60]. Также в исследовании проведен сравнительный анализ инфильтрирующих клеток в зависимости от пола пациентов, в ходе чего было установлено, что у женщин CD8<sup>+</sup> Т-клетки обладают более сильными цитотоксическими функциями и функциями, связанными с воспалением, в то время как женские миелоидные клетки имеют большее количество воспалительных путей. Исследований, затрагивающих проблематику иммунного ландшафта АКР, в литературе обнаружено не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адренокортикальный рак — редкая злокачественная опухоль коры надпочечников с неблагоприятным прогнозом. Митотан — препарат с адренолитическими свойствами, является основным препаратом для лечения АКР, но он, к сожалению, зачастую плохо переносится, в связи с чем его применение ограничено. За последние годы стратегия терапии АКР не изменилась, используемая в настоящее время цитотоксическая химиотерапия включает в себя препараты, которые демонстрируют ограниченную эффективность и высокую токсичность, что свидетельствует о необходимости поиска новых мишеней для таргетной терапии АКР.

В последние годы АКР рассматривается как гетерогенная группа заболеваний с различными патоморфологическими и геномными особенностями, что обуславливает вариабельность клинической картины

и прогноза для пациентов. Несмотря на высокую агрессивность АКР, в ряде случаев заболевание демонстрирует длительную безрецидивную и общую выживаемость пациентов. И несмотря на то, что на протяжении многих лет с целью выявления новых прогностических маркеров проводилось множество исследований, основанных на иммуногистохимии, большинство из них включали лишь небольшие ретроспективные выборки, в основном без валидации полученных результатов. Таким образом, необходимость определения прогностических параметров для выбора наиболее эффективной тактики ведения пациентов остается одной из главных и нерешенных проблем.

Хотя ингибиторы контрольных точек иммунного ответа продемонстрировали впечатляющую клиническую эффективность при ряде злокачественных новообразований, у большинства пациентов по-прежнему обнаруживалась резистентность к иммунотерапии. Данные клинических испытаний демонстрируют, что экспрессия PD-L1 не всегда является надежным предиктором ответа пациента на иммунотерапию. Таким образом, в настоящее время остается нерешенным вопрос поиска для выбора соответствующих биомаркеров при АКР у пациентов, которые потенциально могут получать пользу от назначения иммунотерапевтических препаратов, а также от комбинированной терапии для преодоления резистентности. Устойчивость рака к ингибиторам иммунных контрольных точек может быть обусловлена как внутренними опухолевыми клетками (например, экспрессией PD-L1), так и внешними факторами (например, опухоль-инфильтрирующими иммунными клетками), которые способствуют уклонению от иммунного ответа.

При сравнительно небольшом количестве исследований в отношении иммунного микроокружения при АКР нужно отметить, что в настоящее время детальный анализ состава опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток при АКР, особенно в различных гистологических вариантах, не проводился. При этом в большинстве исследований состава иммунного микроокружения опухоли рассматривают либо весь набор данных TCGA, либо сосредотачиваются на одном из типов рака. Однако стоит помнить, что внутри каждой опухоли существует несколько морфологических подтипов, которые часто различаются не только цитологическими характеристиками самой опухолевой клетки, но и количеством опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток. Следовательно, при рассмотрении всех опухолей одной и той же локализации в одном наборе данных взаимосвязь между иммунным микроокружением и, например, прогнозом выживаемости пациентов может быть неверно интерпретирована.

Применение single cell анализа для оценки иммунного микроокружения открывает новые перспективы для понимания механизмов развития и прогрессирования заболеваний, а также для разработки более

эффективных иммунотерапевтических стратегий. Он позволяет идентифицировать уникальные субпопуляции иммунных клеток, их функциональное состояние

и взаимодействие с другими клетками в микроокружении, что особенно важно для понимания механизмов уклонения АКР от иммунного ответа.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang A., Miao K., Sun H. et al. Tumor heterogeneity reshapes the tumor microenvironment to influence drug resistance. *Int J Biol Sci* 2022;18:3019–33. DOI: 10.7150/ijbs.72534
- de Visser K.E., Joyce J.A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell* 2023;41:374–403. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.02.016
- Dasiewicz P., Moszczyńska E., Perek D. et al. Adrenocortical carcinoma – 12-year observation period in a single centre. Case report with literature review. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2023;29:202–8. DOI: 10.5114/pedm.2023.132131
- Gagnon N., Boily P., Alguire C. et al. Small adrenal incidentaloma becoming an aggressive adrenocortical carcinoma in a patient carrying a germline APC variant. *Endocrine* 2020;68:203–9. DOI: 10.1007/s12020-020-02209-4
- Habra M.A., Sukkari M.A., Hasan A. et al. Epidemiological risk factors for adrenocortical carcinoma: A hospital-based case-control study. *Int J Cancer* 2020;146:1836–40. DOI: 10.1002/ijc.32534
- Cheng Y., Kou W., Zhu D. et al. Future directions in diagnosis, prognosis and disease monitoring of adrenocortical carcinoma: novel non-invasive biomarkers. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;12:811293. DOI: 10.3389/fendo.2021.811293
- Else T., Kim A.C., Sabolch A. et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014;35:282–326. DOI: 10.1210/er.2013-1029
- Jasim S., Habra M.A. Management of Adrenocortical Carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21(3):20. DOI: 10.1007/s11912-019-0773-7
- Kostiainen I., Hakaste L., Kejo P. et al. Adrenocortical carcinoma: presentation and outcome of a contemporary patient series. *Endocrine* 2019;65:166–74. DOI: 10.1007/s12020-019-01918-9
- Iguez-Ariza N.M., Kohlenberg J.D., Delivanis D.A. et al. Clinical, biochemical, and radiological characteristics of a single-center retrospective cohort of 705 large adrenal tumors. *Mayo Clin Proceedings Innov Qual Outcomes* 2018;2:30–9. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2017.11.002
- Pearlstein S.S., Conroy P.C., Menut K.C. et al. Evaluation of necrosis as a diagnostic and prognostic indicator in adrenocortical carcinoma. *JAMA Surg* 2021;156:1173–4. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.3646
- Selivanova L.S., Roslyakova A.A., Kovalenko Y.A. et al. Current criteria for the diagnosis of adrenocortical carcinoma. *Arkh Patol* 2019;81:66–73. DOI: 10.17116/patol20198103166
- Nosé V., Gill A., Teijeiro J.M.C. et al. Overview of the 2022 WHO classification of familial endocrine tumor syndromes. *Endocr Pathol* 2022;33:197–227. DOI: 10.1007/s12022-022-09705-5
- Kanjilal B., Ghosh M., Mitra A. et al. Cytological diagnosis of adrenocortical carcinoma: A report of 2 cases in children. *Diagn Cytopathol* 2018;46:1064–7. DOI: 10.1002/dc.24056
- Tkachuk A.V., Tertychnyi A.S., Beltsevich D.G. et al. Adrenocortical cancer: Morphological variants, immunohistochemical characteristics. *Arkh Patol* 2021;83:10–8. DOI: 10.17116/patol20218302110
- Mills J.K., Khalil M., Pasiaka J. et al. Oncocytic subtypes of adrenal cortical carcinoma: Aggressive in appearance yet more indolent in behavior? *Surgery* 2019;166:524–33. DOI: 10.1016/j.surg.2019.05.049
- Mete O., Erickson L.A., Juhlin C.C. et al. Overview of the 2022 WHO classification of adrenal cortical tumors. *Endocr Pathol* 2022;33:155–96. DOI: 10.1007/s12022-022-09710-8
- Weiss L.M., Medeiros L.J., Vickery A.L.J. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:202–6. DOI: 10.1097/00000478-198903000-00004
- Weiss L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 1984;8:163–9. DOI: 10.1097/00000478-198403000-00001
- Bisceglia M., Ludovico O., Di Mattia A. et al. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2004;12:231–43. DOI: 10.1177/106689690401200304
- Urusova L., Porubayeva E., Pachuashvili N. et al. The new histological system for the diagnosis of adrenocortical cancer. *Front Endocrinol* 2023;14:1218686. DOI: 10.3389/fendo.2023.1218686
- Ettaiieb M.H.T., van Kuijk S.M.J., de Wit-Pastors A. et al. Development and internal validation of a multivariable prediction model for adrenocortical-carcinoma-specific mortality. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):2720. DOI: 10.3390/cancers12092720
- Lim J.S., Lee S-E., Kim J.H. et al. Characteristics of adrenocortical carcinoma in South Korea: a registry-based nationwide survey. *Endocr Connect* 2020;9:519–29. DOI: 10.1530/EC-20-0196
- Kong J., Zheng J., Cai J. et al. A nomogram for individualized estimation of survival among adult patients with adrenocortical carcinoma after surgery: a retrospective analysis and multicenter validation study. *Cancer Commun (Lond)* 2019;39(1):80. DOI: 10.1186/s40880-019-0426-0
- Duregon E., Molinaro L., Volante M. et al. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma. *Mod Pathol* 2014;27:1246–54. DOI: 10.1038/modpathol.2013.230
- Fassnacht M., Johanssen S., Quinkler M. et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer* 2009;115:243–50. DOI: 10.1002/cncr.24030
- Vanbrabant T., Fassnacht M., Assie G. et al. Influence of hormonal functional status on survival in adrenocortical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2018;179:429–36. DOI: 10.1530/EJE-18-0450
- Cain D.W., Cidowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 2017;17:233–47. DOI: 10.1038/nri.2017.1
- Порубаева Э.Э., Пачуашвили Н.В., Урусова Л.С. Мультифакторная оценка прогностических особенностей аденокортикального рака. *Архив патологии* 2022;84(5):20–7. DOI: 10.17116/patol20228405120
- Porubaeva E.E., Pachuashvili N.V., Urusova L.S. Multifactorial assessment of prognostic features of adrenocortical cancer. *Arkhiv patologii = Archive of pathology* 2022;84(5):20–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20228405120
- Delman A.M., Turner K.M., Griffith A. et al. Minimally invasive surgery for resectable adrenocortical carcinoma: A nationwide analysis. *J Surg Res* 2022;279:200–7. DOI: 10.1016/j.jss.2022.04.078
- Basile V., Puglisi S., Calabrese A. et al. Unwanted hormonal and metabolic effects of postoperative adjuvant mitotane treatment for adrenocortical cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):2615. DOI: 10.3390/cancers12092615
- van Koetsveld P.M., Creemers S.G., Dogan F. et al. The efficacy of mitotane in human primary adrenocortical carcinoma cultures. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:407–17. DOI: 10.1210/clinem/dgz001
- Fassnacht M., Assie G., Baudin E. et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1476–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099

34. Terzolo M., Zaggia B., Allasino B. et al. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:159–65. DOI: 10.1097/MED.000000000000056
35. Puglisi S., Calabrese A., Basile V. et al. Mitotane concentrations influence outcome in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):740. DOI: 10.3390/cancers12030740
36. Fassnacht M., Dekkers O., Else T. et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2018;179:G1–46. DOI: 10.1530/EJE-18-0608
37. Tang Y., Liu Z., Zou Z. et al. Benefits of adjuvant mitotane after resection of adrenocortical carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:9362108. DOI: 10.1155/2018/9362108
38. Terzolo M., Fassnacht M., Perotti P. et al. Results of the ADIUVO Study, the first randomized trial on adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma patients. *J Endocr Soc* 2021;5:A166–7. DOI: 10.1210/endo/bvab048.336
39. Terzolo M., Fassnacht M. Endocrine tumours: our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2022;187:R27–40. DOI: 10.1530/EJE-22-0260
40. Fassnacht M., Terzolo M., Allolio B. et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1200966
41. Thorsson V., Gibbs D.L., Brown S.D. et al. The immune landscape of cancer. *Immunity* 2018;48:812–30.e14. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.023
42. Gndisch S., Boeckeler E., Behrends U. et al. Glucocorticoids augment survival and proliferation of tumor cells. *Anticancer Res* 2012;32:4251–61. PMID: 23060545
43. Landwehr L.-S., Altieri B., Schreiner J. et al. Interplay between glucocorticoids and tumor-infiltrating lymphocytes on the prognosis of adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000469. DOI: 10.1136/jitc-2019-000469
44. Huang R., Liu Z., Tian T. et al. The construction and analysis of tumor-infiltrating immune cells and ceRNA networks in metastatic adrenal cortical carcinoma. *Biosci Rep* 2020;40(3):BSR20200049. DOI: 10.1042/BSR20200049
45. Li X., Gao Y., Xu Z. et al. Identification of prognostic genes in adrenocortical carcinoma microenvironment based on bioinformatic methods. *Cancer Med* 2020;9:1161–72. DOI: 10.1002/cam4.2774
46. Tian X., Xu W., Wang Y. Identification of tumor-infiltrating immune cells and prognostic validation of tumor-infiltrating mast cells in adrenocortical carcinoma: results from bioinformatics and real-world data. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1784529. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1784529
47. Parise I.Z.S., Parise G.A., Noronha L. et al. The prognostic role of CD8+ T lymphocytes in childhood adrenocortical carcinomas compared to Ki-67, PD-1, PD-L1, and the Weiss score. *Cancers (Basel)* 2019;11(11):1730. DOI: 10.3390/cancers11111730
48. Bondy S., Tajzler C., Hotte S.J. et al. Genomic and clinical correlates of adrenocortical carcinoma in an adult patient with Li–Fraumeni syndrome: a case report. *Curr Oncol* 2020;28(1):226–32. DOI: 10.3390/curroncol28010025
49. Billon E., Finetti P., Bertucci A. et al. *PDL1* expression is associated with longer postoperative, survival in adrenocortical carcinoma. *Oncoimmunology* 2019;8(11):e1655362. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1655362
50. Habra M.A., Stephen B., Campbell M. et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):253. DOI: 10.1186/s40425-019-0722-x
51. Raj N.P., Zheng Y., Kelly V. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:4112. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4112
52. Carneiro B.A., Konda B., Costa R.B. et al. Nivolumab in metastatic adrenocortical carcinoma: results of a phase 2 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:6193–200. DOI: 10.1210/jc.2019-00600
53. Le Tourneau C., Hoimes C., Zarwan C. et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIn solid tumor trial. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9
54. Azizi E., Carr A.J., Plitas G. et al. Single-cell map of diverse immune phenotypes in the breast tumor microenvironment. *Cell* 2018;174(5):1293–308.e36. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.060
55. Shen C., Wang Y. Ferroptosis Biomarkers for predicting prognosis and immunotherapy efficacy in adrenocortical carcinoma. *Arch Med Res* 2023;1:45–55. DOI: 10.1016/j.armed.2022.12.003
56. Avila Cobos F., Alquicira-Hernandez J., Powell J.E. et al. Benchmarking of cell type deconvolution pipelines for transcriptomics data. *Nat Commun* 2020;11(1):5650. DOI: 10.1038/s41467-020-19015-1
57. Lim B., Lin Y., Navin N. Advancing cancer research and medicine with single-cell genomics. *Cancer cell* 2020;37(4):456–70. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.008
58. Xu F., Guan Y., Ma Y. et al. Bioinformatic analyses and experimental validation of the role of m6A RNA methylation regulators in progression and prognosis of adrenocortical carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2021;13(8):11919–41. DOI: 10.18632/aging.202896
59. Giesen C., Wang H.A., Schapiro D. et al. Highly multiplexed imaging of tumor tissues with subcellular resolution by mass cytometry. *Nat Methods* 2014;11(4):417–22. DOI: 10.1038/nmeth.2869
60. Huang J., Qin F., Lai X. et al. Exploring heterogeneity of tumor immune cells and adrenal cells in aldosterone-producing adenomas using single-cell RNA-seq and investigating differences by sex. *Heliyon* 2023;9(3):e14357. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14357

**Вклад авторов**

Н.В. Пачуашвили, Л.С. Урусова: концепция и дизайн статьи;  
Н.В. Пачуашвили, Э.Э. Порубаева: написание текста;  
А.С. Тertychnyy, Т.А. Демюра: редактирование статьи.

**Contribution of the authors**

N.V. Pachuashvili, L.S. Urusova: concept and design of the article;  
N.V. Pachuashvili, E.E. Porubaeva: writing a text;  
A.S. Tertychnyy, T.A. Demura: editing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.В. Пачуашвили / N.V. Pachuashvili: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

А.С. Тертычный / A.S. Tertychnyy: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Т.А. Демура / T.A. Demura: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Э.Э. Порубаева / E.E. Porubaeva: <https://orcid.org/0000-0002-2611-9320>

Л.С. Урусова / L.S. Urusova: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

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

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

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

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

**Статья поступила:** 01.02.2024. **Принята к публикации:** 26.02.2024.

**Article submitted:** 01.02.2024. **Accepted for publication:** 26.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-31-36>

# ЭНДОЦЕРВИКАЛЬНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ЖЕЛУДОЧНОГО ТИПА: ТРУДНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

**А. С. Бадлаева, А. В. Асатурова, А. В. Козаченко, А. В. Трегубова***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117998 Москва, ул. Академика Опарина, 4***Контакты:** Александра Вячеславовна Асатурова [a.asaturova@gmail.com](mailto:a.asaturova@gmail.com)

Эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа является самым распространенным подтипом независимых от вируса папилломы человека (ВПЧ) аденокарцином шейки матки. В отличие от ВПЧ-ассоциированной аденокарциномы, которая даже на поздних стадиях заболевания обычно ограничена малым тазом и метастазами в регионарные лимфатические узлы, эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа часто метастазирует в яичники, брюшину и сальник уже на ранних стадиях заболевания. В статье представлен клинический случай ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы желудочного типа с манифестацией двусторонними кистозно-солидными образованиями яичников.

**Ключевые слова:** эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа, вирус папилломы человека, независимая от вируса папилломы человека эндоцервикальная аденокарцинома, муцинозные опухоли яичников

**Для цитирования:** Бадлаева А. С., Асатурова А. В., Козаченко А. В., Трегубова А. В. Эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа: трудности клинической и морфологической диагностики. Онкопатология 2024;7(1):31–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-31-36>

## Endocervical gastric adenocarcinoma: difficulties of clinical and morphological diagnosis

**A. S. Badlaeva, A. V. Asaturova, A. V. Kozachenko, A. V. Tregubova***National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4 Akademika Oparina St., 117998, Moscow, Russia***Contacts:** Alexandra Vyacheslavovna Asaturova [a.asaturova@gmail.com](mailto:a.asaturova@gmail.com)

Endocervical adenocarcinoma, gastric type, is the most common subtype of adenocarcinoma of the cervix. Unlike HPV-associated endocervical adenocarcinoma, usual type, which remains localized to the pelvis and regional lymph nodes until late stage, usually gastric-type endocervical adenocarcinoma metastasizes to ovaries, peritoneum, and omentum in the early disease course. The article presents a clinical case of HPV-independent gastric-type endocervical adenocarcinoma with manifestation of bilateral cystic-solid ovarian mass.

**Keywords:** gastric-type endocervical adenocarcinoma, human papillomavirus, endocervical adenocarcinoma independent of human papillomavirus, ovarian mucinous tumors

**For citation:** Badlaeva A. S., Kozachenko A. V., Asaturova A. V., Tregubova A. V. Endocervical gastric adenocarcinoma: difficulties of clinical and morphological diagnosis. Onkopatologiya = Oncopathology 2023;7(1):31–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-31-36>

### ВВЕДЕНИЕ

Эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа является самым распространенным подтипом независимых от вируса папилломы человека (ВПЧ) аденокарцином шейки матки, заболеваемость которой

в популяции достигает 10 %, а в Японии – до 29 %. Средний возраст больных составляет 50–55 лет [1–3].

Средняя общая выживаемость при данной нозологии для всех стадий заболевания – менее 5 лет. Для I стадии 5-летняя выживаемость имеет показатель 60 %,

в то время как у ВПЧ-ассоциированных аденокарцином – около 90 % [1].

К морфологическим признакам ВПЧ-независимой аденокарциномы с желудочной дифференцировкой относят наличие клеток с обильной просветленной/эозинофильной цитоплазмой, четкими границами, базально ориентированными ядрами. По данным литературы, в таких опухолях могут быть обнаружены спорадические мутации в генах *p53* и *CDKN2A*, а также герминальная мутация в гене *STK11*, ассоциированная с синдромом Пейтца–Егерса [1–4].

Ряд особенностей затрудняют раннюю диагностику этих опухолей. Так, расположение опухоли в верхней трети цервикального канала, нормальная кольпоскопическая картина в совокупности с отрицательным ВПЧ-тестом делают скрининг малоэффективным, а инфильтративный тип роста и минимальные признаки атипии могут усложнять морфологическую диагностику.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**У пациентки, 37 лет, с жалобами на ноющие боли в нижних отделах живота при ультразвуковом исследовании и последующей магнитно-резонансной томографии были обнаружены объемные образования обоих яичников O-RADS4. Выполнены правосторонняя аднексэктомия, левосторонняя овариоэктомия, резекция большого сальника и аппендэктомия, а также выскабливание полости матки и цервикального канала.**

Для срочного гистологического исследования были направлены увеличенные в объеме яичники, которые представляли многокамерные кистозно-солидные образования с наличием в просвете слизи, гноевидного содержимого и геморрагической жидкости (рис. 1). На основании

оценки замороженных срезов поставлен диагноз: пограничная муцинозная опухоль яичников.

При плановом исследовании опухолевая ткань яичников была представлена разнокалиберными кистами, выстланными атипичным муцинозным эпителием (рис. 2, а). В материале соскоба из полости матки в эндометрии обращали внимание плохо сформированные железистые структуры из аналогичного эпителия (рис. 2, б). Кроме того, в объеме исследованного материала обнаружено метастатическое поражение сальника: среди жировой ткани выявлены железистые структуры, выстланные муцинозным эпителием (рис. 2, в). В мышечном слое червеобразного отростка также были обнаружены единичные мелкие железы, выстилка которых представлена аналогичным эпителием, однако слизистая оболочка аппендикса была интактна на всем протяжении (рис. 2, г).

В то же время в соскобе из цервикального канала опухолевого роста не обнаружено. На дооперационном этапе при цитологическом исследовании шейки матки атипических клеток не выявлено, ВПЧ-тест отрицательный.

При проведении иммуногистохимического исследования ткани опухолей яичника в процессе плановой диагностики клеток опухоли яичников очагово экспрессировали цитокератин 7 и цитокератин 20, были негативны к *CDX2* и рецепторам половых гормонов. В цитоплазме опухолевых клеток отмечалась гетерогенная экспрессия *CEA* при отрицательной экспрессии *PAX8*, виментина и *p16* (рис. 3). При исследовании опухолевой ткани в эндометрии, сальнике и червеобразном отростке были получены сходные результаты.

Поражение яичников, сальника, эндометрия и аппендикса могло носить вторичный характер с локализацией

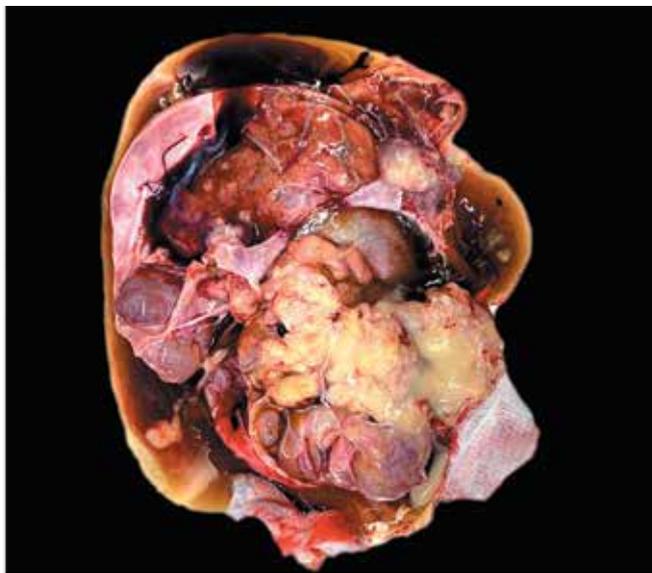
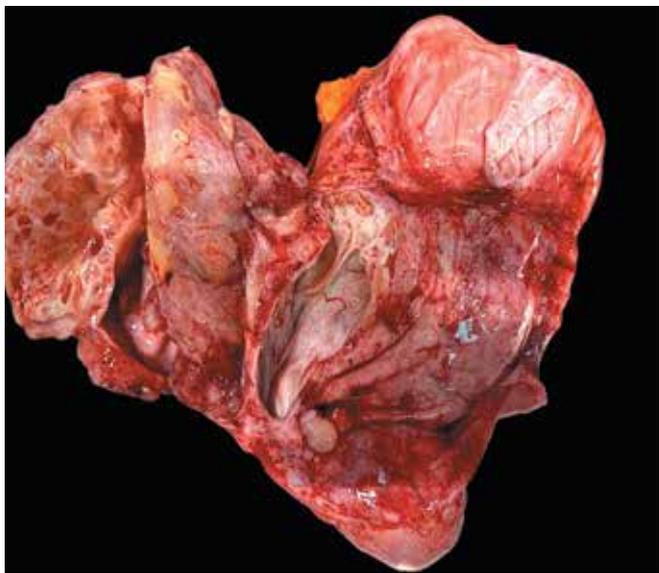
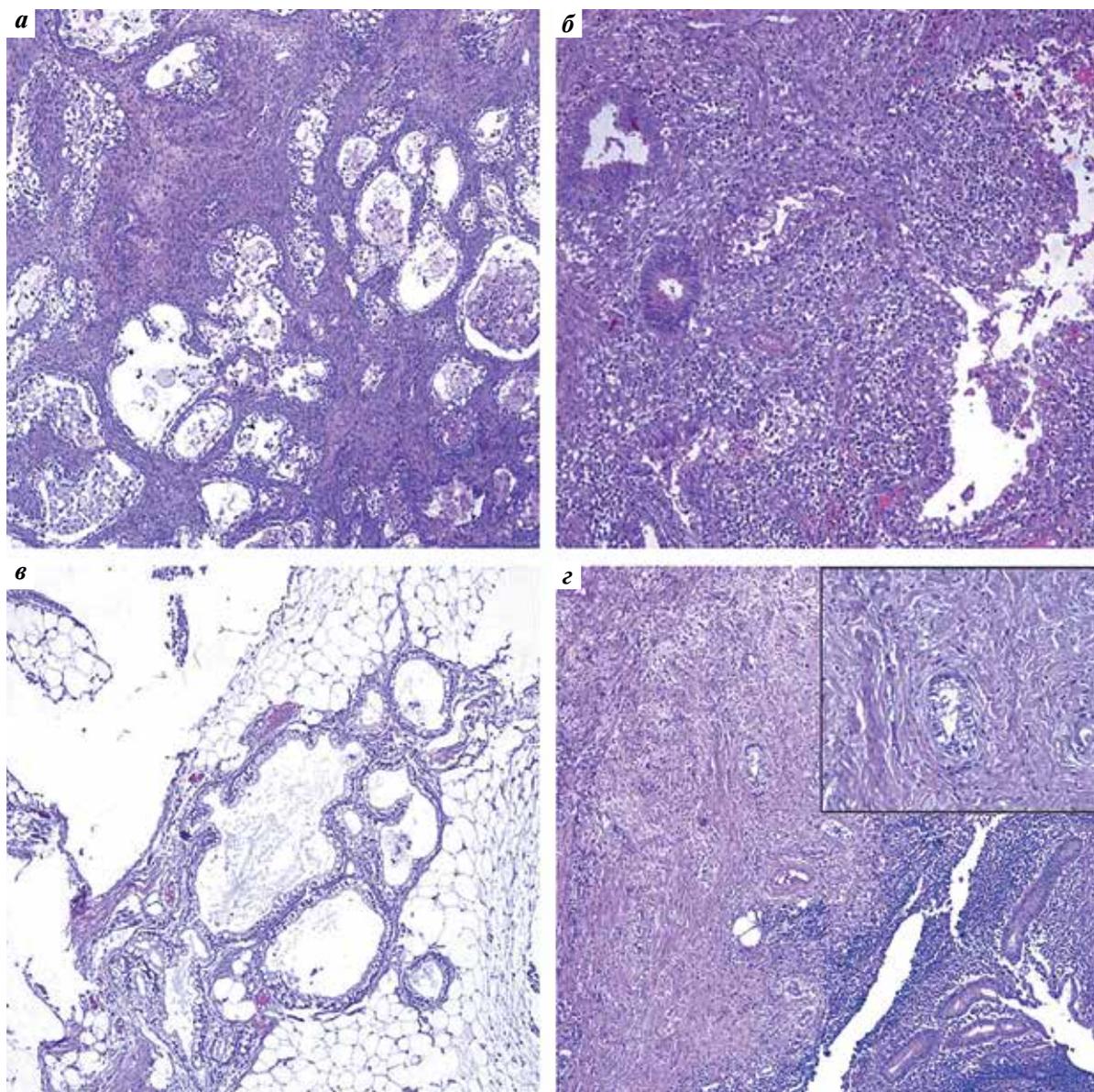


Рис. 1. Макроскопическая картина опухолей яичников

Fig. 1. Macroscopic picture of ovarian tumors



**Рис. 2.** Микроскопическая картина опухолевого поражения: а – опухолевые структуры из муцинозного эпителия в ткани яичника; б – атипичные железистые структуры, расположенные в строме эндометрия; в – метастатическое поражение большого сальника; г – атипичная железистая структура в мышечном слое червеобразного отростка при неизменной слизистой оболочке. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$  (на врезке –  $\times 200$ )

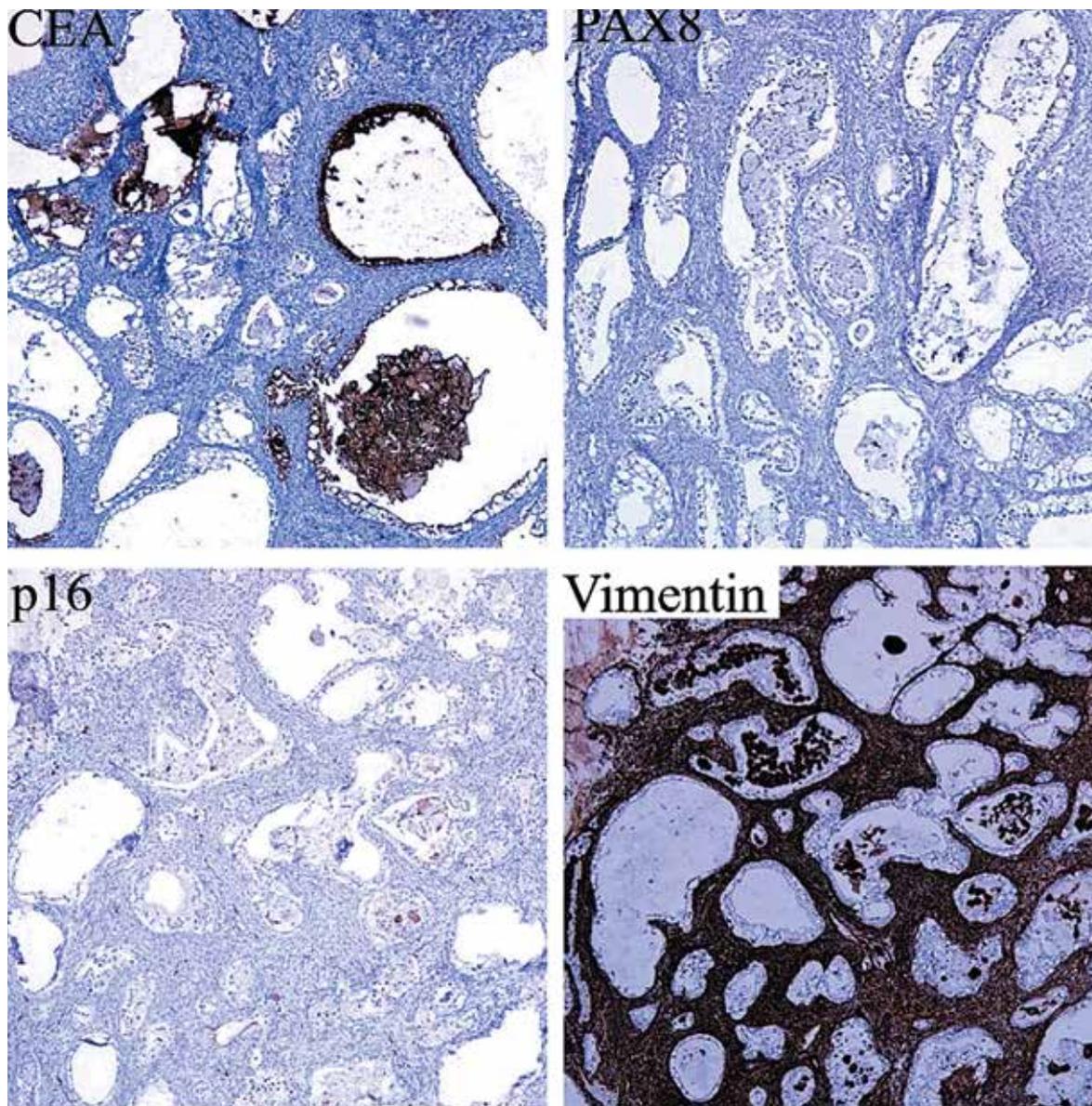
**Fig. 2.** Microscopic picture of the tumor lesion: а – tumor structures from the mucinous epithelium in the ovarian tissue; б – atypical glandular structures located in the stroma of the endometrium; в – metastatic lesion of the great omentum; г – atypical glandular structure in the muscular layer of the vermiform appendix with unchanged mucous membrane. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 100$  (in the inset –  $\times 200$ )

первоисточника в панкреатобилиарной зоне или толстой кишке, но убедительных клинических данных о наличии опухоли вышеуказанных локализаций не получено. Морфология опухоли также могла соответствовать эндоцервикальной аденокарциноме. Однако результаты цитологического исследования шейки матки, отрицательные результаты ВПЧ-теста, как и отрицательная иммуногистохимическая реакция опухоли с p16, а также отсутствие объемного образования шейки матки при инструментальных методах исследований противоречили этому предположению. Диагноз муцинозной карциномы

яичников с метастатическим поражением сальника, червеобразного отростка и эндометрия представлялся наиболее вероятным, однако крайне настораживало двустороннее поражение яичников, отсутствие экспрессии в опухоли PAX8.

При проведении комплексного геномного профилирования FoundationOne в опухоли была обнаружена делеция экзона 2 гена CDKN2A, мутация R175H (замена аргинина на гистидин в 175-м положении) в гене TP53.

Через 2 мес после первичной операции в стороннем учреждении пациентке выполнены гистерэктомия,



**Рис. 3.** Иммуногистохимическое исследование опухоли яичников. Очаговая цитоплазматическая экспрессия CEA, отрицательная реакция железистых структур опухоли с PAX8, p16, виментином

**Fig. 3.** Immunohistochemical examination of ovarian tumors. Focal cytoplasmic expression of STRENGTH, negative reaction of glandular tumor structures with PAX8, p16, vimentin

перитонэктомия, резекция сальника и культи червеобразного отростка, резекция мочевого пузыря и прямой кишки, холецистэктомия, а также гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (HIPEC). При гистологическом исследовании операционного материала в шейке матки был обнаружен рост ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы желудочного типа с поражением тела матки и левой маточной трубы. Пациентке было проведено 11 курсов адъювантной химиотерапии препаратами платины. Через 9 мес после начала заболевания отмечались прогрессирование в виде появления новых перитонеальных очагов и локальный рецидив опухоли.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа – гистологический подтип ВПЧ-независимой аденокарциномы шейки матки, характеризующийся опухолевыми клетками с четкими границами, обильной просветленной или эозинофильной цитоплазмой с наличием в ней нейтрального муцина и базально ориентированными ядрами. Согласно данным последних исследований аденокарцинома *in situ* желудочного типа (gAIS) и дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия относятся к заболеваниям, предшествующим аденокарциноме шейки матки желудочного типа [1–5].

Экспрессия иммуногистохимических маркеров в муцинозных опухолях разных локализаций  
Expression of immunohistochemical markers in mucinous tumors of different localizations

Локализация Localization	Маркер Marker				
	СК 7 SK 7	СК 20 SK 20	p16	PAX8	ER/PrR
Яичник The ovary	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	+ / - (обычно фокально) + / - (usually focal)	- / + (обычно фокально) - / + (usually focal)	+ / -	+
Толстая кишка The large intestine	- (90 %) + (10 %)	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	- / + (обычно фокально) - / + (usually focal)	-	-
Аппендикс Appendix	- (80 %) + (20 %)	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	- / + (обычно фокально) - / + (usually focal)	-	-
Панкреатобилиарная зона Pancreatobiliary zone	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	+ / - (обычно фокально) + / - (usually focal)	- / + (обычно фокально) - / + (usually focal)	-	-
Эндоцервикс Endocervix	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	- (большинство) - (most)	+ (ВПЧ-зависимые) + (HPV-dependent) - (ВПЧ-независимые) - (HPV-independent)	+ / -	- (большинство) - (most)

**Примечание.** ВПЧ – вирус папилломы человека.  
*Note.* HPV – human papillomavirus.

Цитологический скрининг имеет ограниченные возможности, так как эти опухоли часто расположены в верхней трети цервикального канала и демонстрируют минимальные признаки клеточной и ядерной атипии [1–5]. Учитывая сложность диагностики, более 50 % пациентов на момент обращения имеют II–IV стадию заболевания [1, 4].

Кроме того, в отличие от ВПЧ-ассоциированной аденокарциномы, ограниченной даже на поздних стадиях малым тазом и метастазами в регионарные лимфатические узлы, эндоцервикальная аденокарцинома желудка типа часто метастазирует в яичники, брюшину, сальник уже на ранних стадиях заболевания [1, 6–8].

В представленном клиническом случае первичная опухоль шейки матки, диагностированная лишь на этапе исследования операционного материала экстирпации матки, манифестировала метастазами в яичники и сальник. При наличии в яичниках муцинозной опухоли иммуногистохимический метод может помочь в уточнении характера их поражения (см. таблицу). Так, например, первичные муцинозные карциномы яичников чаще экспрессируют цитокераин 7 и PAX8; метастазы колоректальной карциномы позитивны к цитокератину 20 и негативны к PAX8; метастазы эндоцервикальной аденокарциномы обычно позитивны к цитокератину 7 и PAX8 и негативны к рецепторам эстрогена и прогестерона, в то время как экспрессия p16 может отличаться в зависимости от ВПЧ-статуса опухоли [9]. Однако часть муцинсодержащих опухолей вышеперечисленных локализаций может демонстри-

ровать экспрессию одних и тех же иммуногистохимических маркеров.

Для подтверждения желудочного фенотипа возможно применение гистохимического метода в виде окраски альциановым синим или PAS, так как желудочная дифференцировка характеризуется наличием в цитоплазме нейтрального (пилорического), а не кислого муцина. Нейтральный муцин окрашивается преимущественно в красный/пурпурный цвет, в отличие от кислых муцинов, которые окрашиваются в темно-синий или фиолетовый цвет. Нейтральный муцин также можно распознать методом иммуногистохимии с использованием антитела НК1083. Однако НК1083 недоступен в большинстве лабораторий и не всегда дает положительное окрашивание, особенно когда опухоли становятся менее дифференцированными [10].

Следовательно, для постановки диагноза требуются комплексный подход и сопоставление клинических данных, результатов инструментальных методов обследования, гистологической картины и иммунофенотипа опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании всего вышеперечисленного можно сделать вывод о том, что желудочный тип аденокарцином шейки матки при относительно доброкачественной морфологии является агрессивной хеморефрактерной опухолью с тенденцией к ранней перитонеальной диссеминации и метастазированию, что обуславливает неблагоприятный прогноз для таких пациенток.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Karamurzin Y.S., Kiyokawa T., Parkash V. et al. Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015;39(11):1449–57. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000532>
2. Kojima A., Shimada M., Mikami Y. et al. Sankai Gynecology Study Group. Chemoresistance of Gastric-Type Mucinous Carcinoma of the Uterine Cervix: A Study of the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(1):99–106. DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001145>
3. Yagi A., Ueda Y., Kakuda M. et al. Epidemiologic and Clinical Analysis of Cervical Cancer Using Data from the Population-Based Osaka Cancer Registry. *Cancer Res* 2019;79(6):1252–9. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3109>
4. Ehmann S., Sassine D., Straubhar A.M. et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: Clinical outcomes and genomic drivers. *Gynecol Oncol* 2022;167(3):458–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.10.003>
5. Ronnett B.M. Endocervical adenocarcinoma: selected diagnostic challenges. *Mod Pathol* 2016;29Suppl 1:S12–28. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.131>
6. Kuruma A., Kodama M., Hori Y. et al. Gastric-Type Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Associated with Poor Response to Definitive Radiotherapy. *Cancers (Basel)* 2022;15(1):170. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15010170>
7. Radomska A., Lee D., Neufeld H. et al. A retrospective study on incidence, diagnosis, and clinical outcome of gastric-type endocervical adenocarcinoma in a single institution. *Diagn Pathol* 2021;16(1):68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01129-9>
8. Tremblay E., Samouëlian V., Carmant L. et al. Gastric-type adenocarcinoma of the endocervix: Potentially overcoming resistant behavior with surgery. *Gynecol Oncol Rep* 2023;50:101282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101282>
9. Seidman J.D., Ronnett B.M., Shi I.M. et al. Epithelial Tumors of the Ovary. In: Kurman R., Hedrick Ellenson L., Ronnett B. (eds). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 2019 Springer, Cham. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-46334-6\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-46334-6_14)
10. Turashvili G., Morency E.G., Kracun M. et al. Morphologic Features of Gastric-type Cervical Adenocarcinoma in Small Surgical and Cytology Specimens. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(3):263–75. DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000519>

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.С. Бадлаева / A.S. Badlaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5223-9767>  
А.В. Асатурова / A.V. Asaturova: <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>  
А.В. Козаченко / A.V. Kozachenko: <https://orcid.org/0000-0002-5573-6694>  
А.В. Трегубова / A.V. Tregubova: <https://orcid.org/0000-0003-4601-1330>

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-37-51>



# ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ В ИССЛЕДОВАНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ СЕРОЗНЫХ ВЫПОТОВ

Е.С. Федосеева<sup>1</sup>, О.Л. Василева<sup>2</sup>, С.Л. Воробьев<sup>2</sup>, Е.С. Козорезова<sup>2</sup>, Е.Ю. Фурминская<sup>3</sup>,  
С.В. Прилучный<sup>3</sup>, Я.В. Василев<sup>4</sup>, В.Н. Гриневич<sup>1,5</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, проспект Славы, 32;

<sup>3</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

<sup>4</sup>ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Культуры, 4;

<sup>5</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

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

В обзоре представлены возможности современной цитопатологической диагностики выпотных жидкостей, включая иммуноцитохимию и иммуногистохимию, молекулярную генетику и цитогенетику. Отражены возможности и особенности работы с разными вариантами клеточных блоков, полученных из цитологического материала.

**Ключевые слова:** цитологическая диагностика, выпотные жидкости, клеточный блок, иммунохимия, молекулярная генетика

**Для цитирования:** Федосеева Е.С., Василева О.Л., Воробьев С.Л. и др. Возможности современной цитологической лаборатории в исследовании злокачественных серозных выпотов. Онкопатология 2024;7(1):37–51. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-37-51>

## Capabilities of contemporary cytology laboratories in the examination of malignant serous effusions

E.S. Fedoseeva<sup>1</sup>, O.L. Vasileva<sup>2</sup>, S.L. Vorobyev<sup>2</sup>, E.S. Kozorezova<sup>2</sup>, E. Yu. Furminskaya<sup>3</sup>, S.V. Priluchny<sup>3</sup>,  
Ya. V. Vasilev<sup>4</sup>, V.N. Grinevich<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology 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>Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

<sup>4</sup>L.G. Sokolov North-Western district scientific and clinical center, Federal Medical and Biological Agency; 4 Prospekt Kul'tury, Saint Petersburg 194291, Russia;

<sup>5</sup>P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia

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

This review presents a modern vision of serous effusion cytopathology, including immunocytochemistry, immunohistochemistry, molecular genetics, and cytogenetics. The features of working with various types of cell blocks obtained from cytological material are also reflected.

**Keywords:** cytological diagnostics, serous effusions, cell block, immunochemistry, molecular genetics

**For citation:** Fedoseeva E.S., Vasileva O.L. Vorobyev S.L., et al. Capabilities of contemporary cytology laboratories in the examination of malignant serous effusions. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2023;7(1):37–51. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-37-51>

## ВВЕДЕНИЕ

Цитологическая лаборатория может предложить клиническому специалисту и пациенту гораздо больше, чем традиционная цитоморфологическая диагностика. И это не только жидкостная цитология, постепенно занимающая в России свою нишу как скрининговый (для рака шейки матки) и вспомогательный диагностический метод, но и связанные с ее применением дополнительные возможности: в первую очередь иммунохимия и молекулярные исследования. Это также и технология клеточных блоков, существующая в разных модификациях и активно осваиваемая как цитологами, так и патологоанатомами. Злокачественные серозные выпоты — поистине неисчерпаемый ресурс для изучения индивидуального фенотипического портрета опухоли, определения предиктивных биомаркеров, создания биобанков и клеточных культур.

Цель обзора — систематизация актуальной информации о возможностях рутинной цитологической деятельности и освещение перспективных методов работы с выпотными жидкостями в онкологической практике.

Цитологический материал является не только основой морфологической диагностики на клеточном уровне, но и бесценным источником для изучения разных биомаркеров [1]. При выявлении злокачественной опухоли применение дополнительных методов исследования для уточнения ее фенотипического портрета, факторов предикции и прогноза уже стало повседневной практикой в крупных онкологических учреждениях. Причем, в зависимости от задачи, можно использовать и приготовленный традиционными методами материал в виде мазков или цитоспиновых препаратов, и материал жидкостной цитологии (ЖЦ), и срезы клеточных блоков (КБ). Все эти методы дополняют друг друга и расширяют возможности цитологической лаборатории [2]. Так, виалы для ЖЦ за счет спиртосодержащей консервирующей среды позволяют сохранять материал в холодильнике до нескольких месяцев. А КБ, которые могут быть приготовлены как из свежего образца (пунктата, аспирата и т.д.), так и из осадочного содержимого виалы для ЖЦ, позволяют обеспечить бессрочное хранение, что бесценно для проспективного и ретроспективного изучения индивидуальных характеристик опухоли [3].

При работе с клеточными суспензиями в лаборатории должна быть предусмотрена возможность гибкого подхода к их обработке, так как, с одной стороны, разнообразие преаналитических факторов (методик приготовления, фиксации и окрашивания препаратов)

ограничивает возможности стандартизации протоколов для вспомогательных методов исследования на цитологическом материале [4], а с другой, материал имеет переменный объем и клеточность, что делает изготовление тех же КБ не всегда выполнимым.

## КЛЕТОЧНЫЕ БЛОКИ

О достоинствах КБ в отечественной и зарубежной научной литературе уже сказано немало, и если кратко резюмировать основные, то это:

- возможность бессрочного архивирования цитологического материала;
- применение дополнительных методов диагностики [иммунохимия, флуоресцентная гибридизация (*fluorescence in situ* hybridization, FISH), полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование и др.).

В России эта методика приобретает все большую популярность, особенно в последнее десятилетие [5–7]. Эволюция цитологической диагностики и постоянный поиск оптимальных вариантов взаимодействия с «капризным» материалом способствовали появлению множества разных сред для КБ — от «подручных» желатина, агара и плазмы-тромбина до готовых решений, в том числе автоматизированных (AgarCyto, HistoGel™, Shandon Cytoblock Kit™, Cellient™ Cell Block System и др.) [7–16].

Однако коммерческие наборы для приготовления КБ не всегда доступны, некоторые из таких методик трудоемки и в итоге оказываются экономически неэффективны. Кроме того, наиболее конкордантные результаты для иммунохимических (ИХ) и молекулярно-генетических исследований можно получить на тех КБ, протоколы приготовления которых максимально приближены к гистологическим (FFPE — formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks, фиксированные формалином и заключенные в парафин образцы). То есть с точки зрения стандартизации идеальный КБ — тот, который приготовлен методом фиксации клеточного осадка в 10 % забуференном формалине. Но на практике добиться формирования сгустка таким методом не всегда удается.

Решить эту проблему, помимо желирующих агентов, может спиртоформалиновая смесь (СФС), которая готовится из расчета: на 9 частей 90 % этилового спирта 1 часть 10 % забуференного формалина (рис. 1, а). Для приготовления КБ образец выпотной жидкости необходимо осадить в центрифужной пробирке (на скорости 1500 об/мин в течение 10 мин, либо 2400 об/мин в течение 5 мин), затем удалить супернатант (рис. 1, б, в). К осадку объемом не менее 200 мкл добавить СФС

из расчета: на 4 части СФС 1 часть осадка. Тщательно перемешать, оставить на 1 ч (рис. 1, а). Пробирку повторно центрифугировать на скорости 1500 об/мин в течение 10 мин, удалить супернатант (рис. 1, б, в). К осадку добавить забуференный 10 % формалин.

Оставить фиксироваться минимум на 6 ч для формирования плотного сгустка (рис. 1, ж). В оригинальной статье К.М. Desai и соавт. [17] предлагаемое время фиксации в формалине — 12 ч, после чего осуществляется протокол гистологической проводки. Однако в случае, если к моменту добавления формалина сгусток уже сформировался, это время можно сократить при условии, что КБ будет фиксироваться в формалине не менее 6 ч. Далее поместить сгусток в кассету для гистологической проводки (по протоколу малых биопсий (рис. 1, з). При необходимости использовать специальные прокладки.

Протокол гистологической проводки КБ, рекомендованный в оригинальной статье (каждый этап — 45 мин):

- 90 % метанол;
- 100 % метанол (×2);
- ацетон;
- ксилол (×2);
- залить материал в парафин;
- выполнить серийные срезы толщиной 4 мкм;
- окрасить срезы гематоксилином и эозином.

Воздействие спирта на цитологический материал, как отмечено в некоторых публикациях, может повлиять на качество ИХ-реакций, что требует валидации протокола КБ в каждой конкретной лаборатории [18].

### ИММУНОХИМИЯ

Серозный выпот при диссеминированной злокачественной опухоли, как правило, — богатый материал для уточнения ее гистогенеза, определения гормонального статуса (например, при раке молочной железы, тела и придатков матки) и предиктивных маркеров, актуальность анализа которых очевидна по мере

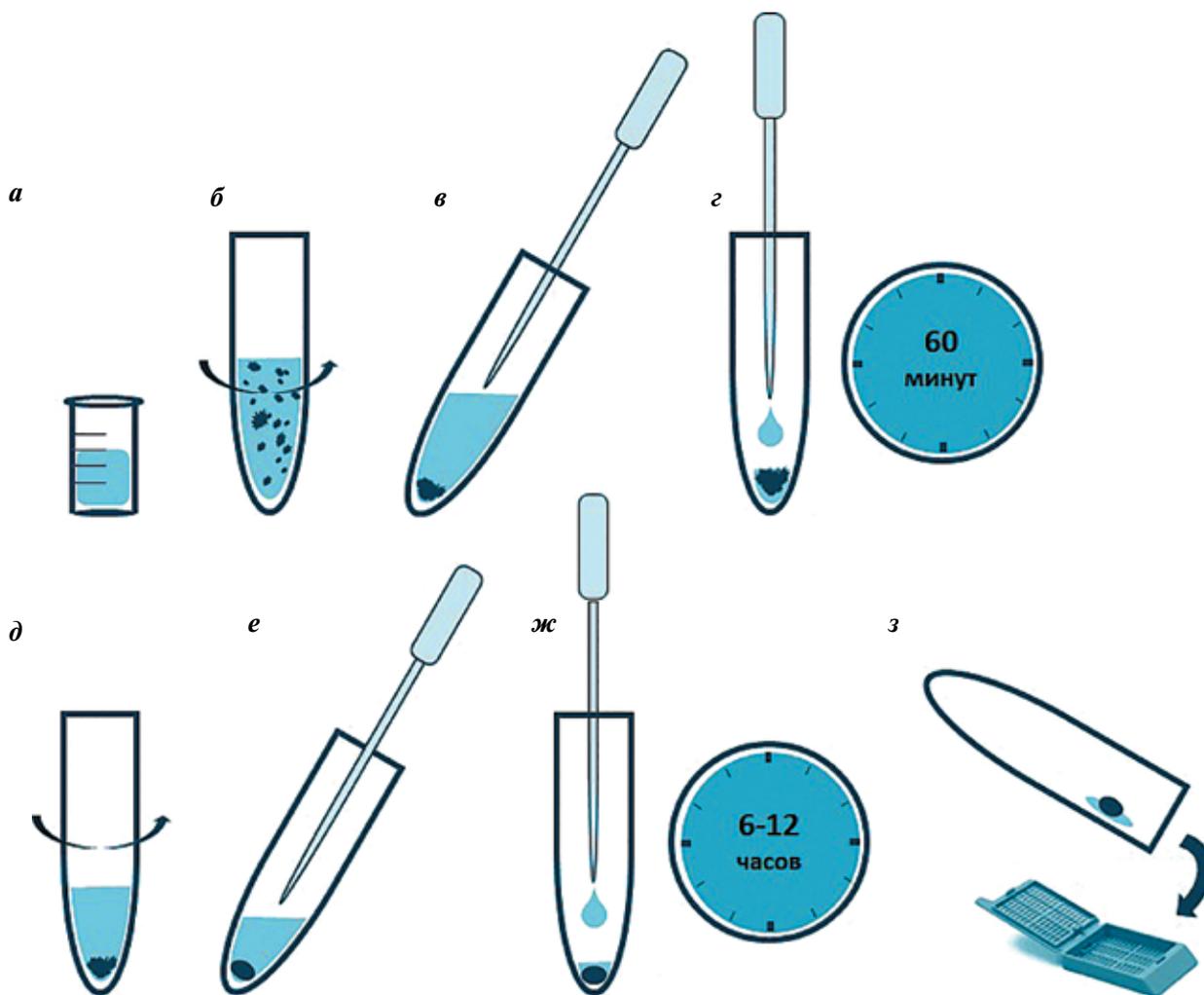


Рис. 1. Подготовка клеточного блока с помощью спиртоформалиновой фиксации. Подробное описание см. в тексте

Fig. 1. Preparation of a cell block by means of formalin-alcohol fixation. See text for detailed description

появления новых таргетных препаратов и развития иммунотерапии.

В частности, для некоторых вариантов карцином, например, рака легкого, терапией первой линии являются селективные ингибиторы тирозинкиназы или ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (чекпойнт-ингибиторы), успешно определяемые иммуногистохимически. Таким образом, изучение иммунохимического профиля метастатической опухоли позволяет клиницисту скорректировать прогноз и лечение, а пациенту дает перспективу получения эффективной терапии либо включения в клинические исследования.

Рассмотрим несколько наиболее актуальных для цитолога ситуаций на практических примерах.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТИВНЫХ БИОМАРКЕРОВ НА МАТЕРИАЛЕ КБ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

В лабораторию поступает плевральная жидкость от *пациентки*, 84 лет, с подозрением на карциному яичников, множественными образованиями в легких, правосторонним гидротораксом. В цитологическом материале выявлены клетки метастатической аденокарциномы (рис. 2, а). Препараты клеточные, объем выпота составляет 800 мл, что позволяет приготовить КБ (рис. 2, б). На материале КБ выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, демонстрирующее в клетках опухоли следующие реакции: CK7+, PAX8-, GATA-3-, ER-, TTF-1-, Napsin A+ (рис. 2, в–з), что дает возможность диагностировать метастаз аденокарциномы легкого.

Поскольку у пациентки выявлен распространенный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), следующим этапом материал КБ отправляется на молекулярно-генетическое исследование для тестирования на наиболее распространенные мутации в генах *EGFR*, *BRAF*, *KRAS* и *HER2* методом ПЦР (в данном клиническом наблюдении патологических aberrаций не обнаружено).

Также параллельно ИГХ-методом был оценен уровень экспрессии PD-L1 для определения перспектив иммунной терапии (рис. 3).

Трансмембранный белок PD-L1 в норме экспрессируется многими типами клеток и связывается с соответствующим рецептором иммунокомпетентных клеток (PD-1), подавляя иммунный ответ и ошибочное разрушение клеток организма-хозяина. Опухолевые клетки используют этот механизм для ускользания от иммунного ответа. Уровень экспрессии PD-L1 в клетках опухоли во многом определяет успешность ответа на иммунотерапию, блокирующую образование комплекса PD-1/PD-L1. В настоящее время существует несколько валидированных клонов антител к PD-L1 для ИГХ-тестирования; оценка экспрессии PD-L1 мо-

жет проводиться на опухолевых клетках и/или окружающих иммунных клетках. Выбор тест-системы и алгоритм подсчета зависит от типа опухоли и таргетного препарата, который планируется назначить пациенту.

В отношении НМРЛ эффективность иммунотерапии определяется экспрессией PD-L1 именно в опухолевых клетках, что делает возможной оценку маркера на цитологическом материале. Подсчитывается Tumor proportion score (TPS) – отношение позитивно окрашенных опухолевых клеток к их общему числу (для подсчета необходимо не менее 100 опухолевых клеток). Результат иммунохимического тестирования считается позитивным при наличии полного или частичного мембранного окрашивания любой степени интенсивности. Например, для назначения пациенту иммунопрепарата пембролизумаба (Китруда®) в качестве монотерапии первой линии пороговое значение TPS должно составлять не менее 50 %.

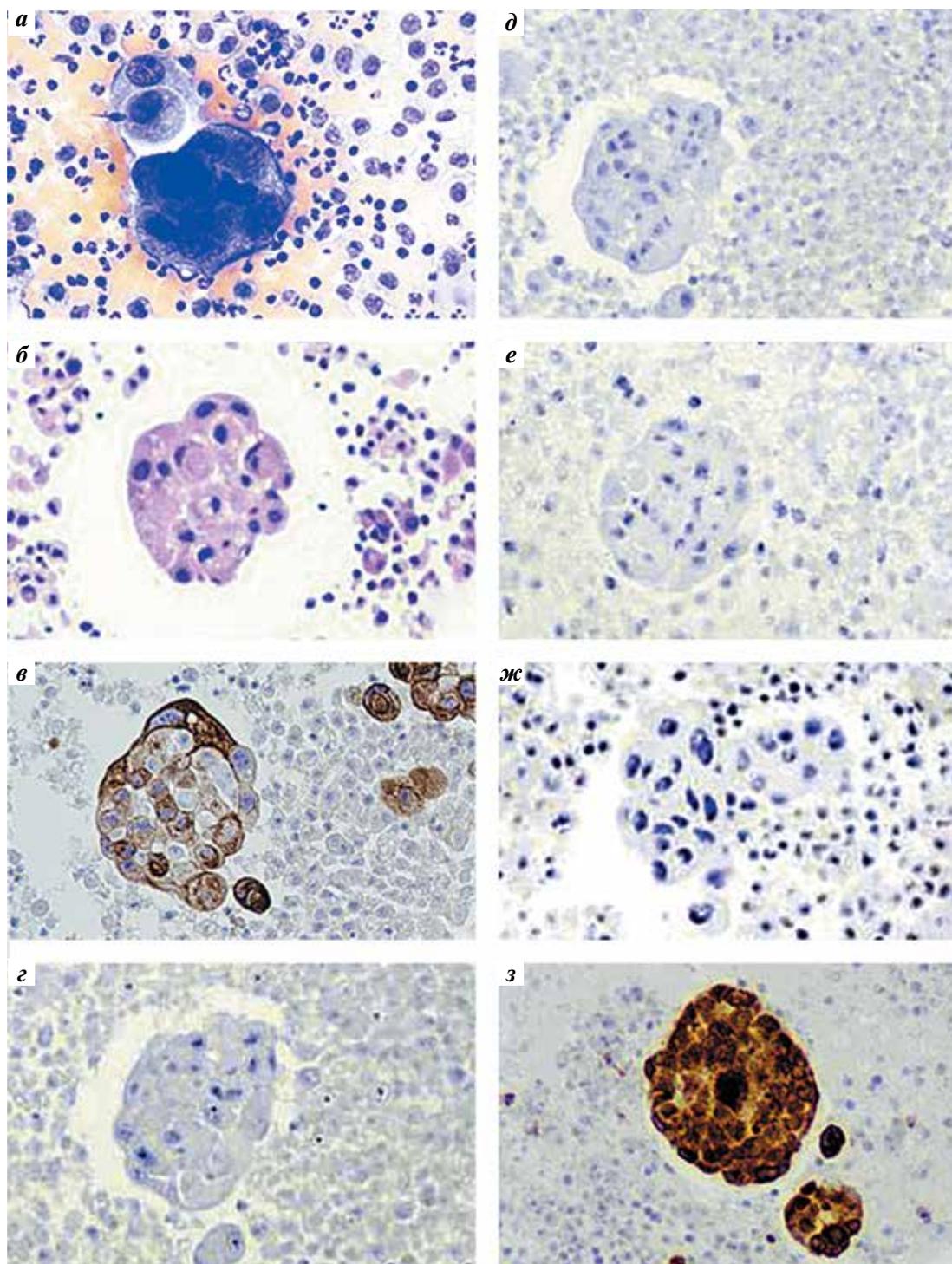
Также необходимо помнить, что в выпотных жидкостях зачастую присутствуют физиологически PD-L1-позитивные макрофаги, поэтому интерпретировать экспрессию этого белка следует с осторожностью.

Вместе с тем пока немногочисленные публикации показывают высокую сопоставимость в оценке результатов PD-L1-тестирования на гистологическом материале и КБ [19–21]. Цитологические препараты (традиционные и жидкостные) также могут использоваться в этих целях, что, однако, требует дальнейшей валидации ввиду менее отчетливого окрашивания мембран опухолевых клеток [22–24].

Наряду с результатами ПЦР-тестирования, иммуногистохимически также были определены ALK- и ROS1-статус опухоли (в данном наблюдении ALK-статус оказался негативным, а ROS1-статус – позитивным, ввиду чего назначена терапия кризотинибом).

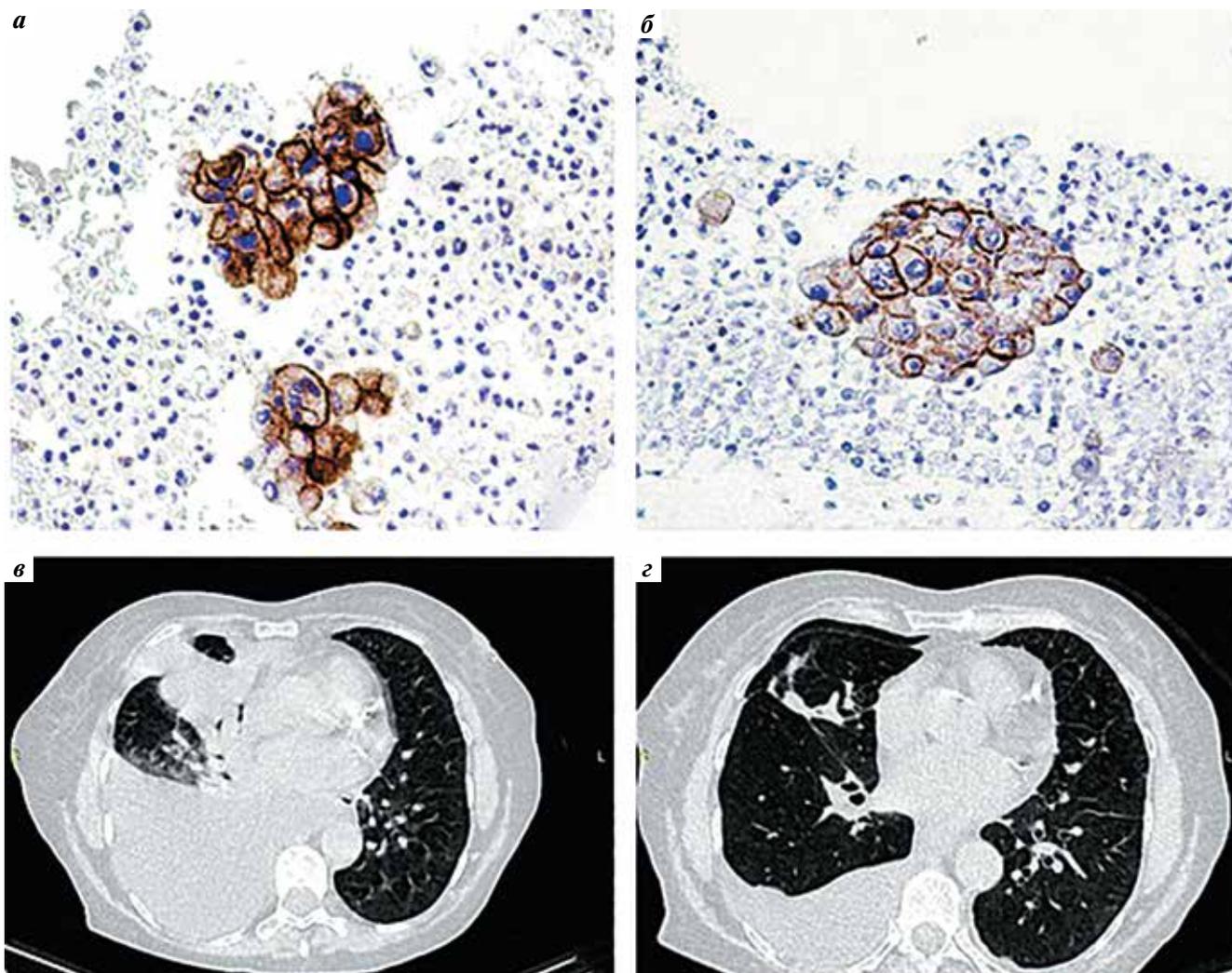
Рецепторные тирозинкиназы ROS1 и ALK активируются при разных карциномах, в том числе и при НМРЛ (частота выявления транслокаций с участием гена *ROS1* составляет 1–2 %, с участием гена *ALK* – 5 %) [25–27]. Показана высокая эффективность таргетных препаратов-ингибиторов тирозинкиназ, поэтому тестирование на перестройки *ROS1* и *ALK* для таких пациентов является обязательным [28].

Для ROS1-тестирования ИГХ-исследование считается экономически более предпочтительным, однако рекомендовано только в качестве скринингового теста, требующего при положительном результате подтверждения с помощью «золотого стандарта» (FISH, real-time ПЦР или РНК-секвенирования нового поколения). Такой подход обусловлен гетерогенностью экспрессии ROS1 в опухолевых клетках с данной транслокацией и высокой частотой ложноположительных результатов [26, 29, 30]. Однако есть немало публикаций, сообщающих о 100 % сопоставимости результатов ROS1-тестирования, проведенного иммуногистохимическим



**Рис. 2.** Плевральная жидкость пациентки, 84 лет, с подозрением на карциному яичников, множественные образования в легких, правосторонний гидроторакс: а – традиционный цитологический препарат, окраска по Маю–Грюнвальду–Гимзе,  $\times 400$ : комплекс клеток метастатической аденокарциномы; б – клеточный блок (КБ), приготовленный на основе агара, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ : комплекс клеток метастатической аденокарциномы; в – иммуногистохимическое (ИГХ) исследование на материале КБ: умеренно выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия CK7 в клетках опухоли,  $\times 400$ ; г–ж – ИГХ-исследование на материале КБ: отсутствие экспрессии PAX8, GATA-3, ER и TTF-1 в клетках опухоли,  $\times 400$ ; з – ИГХ исследование на материале КБ: выраженная цитоплазматическая экспрессия Napsin A в клетках опухоли,  $\times 400$

**Fig. 2.** Pleural fluid of an 84-year-old patient with a suspected ovarian carcinoma; multiple lesions in the lungs, right-sided hydrothorax: a – conventional cytology preparation, May–Grünwald–Giemsa stain,  $\times 400$ : metastatic adenocarcinoma cell complex; б – agar-based cell block, hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$ : metastatic adenocarcinoma cell complex; в – cell block (CB) immunohistochemistry (IHC): moderate membrane-cytoplasmic expression of CK7 in tumor cells,  $\times 400$ ; г–ж – CB IHC: absence of PAX8, GATA 3, ER and TTF 1 expression in tumor cells,  $\times 400$ ; з – CB IHC: marked cytoplasmic expression of Napsin A in tumor cells,  $\times 400$



**Рис. 3.** Определение уровня экспрессии PD-L1 и ROS-1 при распространенном немелкоклеточном раке легкого в плевральной жидкости. Результаты таргетной терапии кризотинибом: а – ИГХ-исследование на материале КБ: позитивная мембранная экспрессия PD-L1 (тест-система SP263, Ventana) более чем в 50 % опухолевых клеток; б – ИГХ-исследование на материале КБ: позитивная экспрессия ROS-1 (клон D4D6, Cell Signaling Technology); в, з – результаты компьютерной томографии с разницей в 5 мес: положительная динамика на фоне терапии кризотинибом, назначенным в связи с позитивным ROS-1 статусом

**Fig. 3.** Determination of the level of PD L1 and ROS 1 expression in advanced non-small cell lung cancer in pleural fluid. Results of target therapy with crizotinib: а – CB IHC: positive membrane expression of PD L1 (SP263 test system, Ventana) in more than 50 % of tumor cells; б – CB IHC: positive expression of ROS 1 (clone D4D6, Cell Signaling Technology); в, з – results of computed tomography 5 months apart: positive response to treatment with crizotinib prescribed due to positive ROS 1 status

и другими молекулярно-генетическими методами как на цитологическом материале, так и на КБ [31–33].

При оценке экспрессии ROS1, как и в случае с PD-L1, важно учитывать возможную физиологическую экспрессию, в частности, в активированных альвеоцитах II типа и макрофагах.

В отношении ALK-тестирования, напротив, стандартом является именно иммунохимия (и, в частности, тест-система Ventana ALK, клон D5F3), поскольку доказана высокая сопоставимость ее результатов с FISH, ранее считавшимся эталонным методом [28]. Но поскольку и тот, и другой методы могут давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты, по возможности рекомендуется использовать оба

варианта тестирования. Многочисленные исследования показывают, что для ALK-тестирования наравне с гистологическим материалом могут использоваться и КБ, и цитологические препараты – конкордантность в выявлении транслокаций *ALK* достигает 100 % [34–37].

Среди мишеней для таргетной терапии, вызывающих научный и практический интерес, можно также выделить опухоли с мутациями изоформ гена *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*), кодирующего тропомиозиновый киназный рецептор (TRK). Перестройки *NTRK* встречаются и в НМПЛ, и в колоректальных карциномах с *KRAS*-мутациями; кроме того, уже существует одобренный FDA (Food and Drug Administration,

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США) препарат, воздействующий на любые варианты TRK-позитивных карцином [38]. Как и в случае с ROS1, ИГХ-тестирование с антителом рап-TRK следует использовать лишь на скрининговом этапе [39, 40]. Поскольку есть данные о ложноотрицательных результатах, ИГХ-реакции следует подтверждать с помощью ПНК-секвенирования нового поколения (NGS) [41]. А вот эффективность иммунохимического окрашивания с помощью рап-TRK на цитологическом материале в настоящее время изучена недостаточно.

Наряду с уровнем экспрессии PD-L1, особенно для колоректального рака и других аденокарцином, отбор пациентов для иммунотерапии определяется микросателлитной нестабильностью опухоли (MSI), которая является следствием потери белков репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR): PMS2, MLH1, MSH2, MSH6 [42, 43].

Наиболее удобным и экономически оптимальным вариантом тестирования является ИГХ-тестирование, однако «золотым стандартом» принято считать прямое секвенирование или мультиплексную ПЦР. О микросателлитной нестабильности опухоли свидетельствует одновременная потеря пары белков PMS2 и MLH1 либо пары MSH2 и MSH6 [44]. В отношении КБ и цитологического материала в данный момент по MMR-тестированию надежных рекомендаций нет.

По мере накопления научных знаний о механизмах развития онкологических заболеваний неуклонно растет и список потенциально предиктивных иммунохимических маркеров. К ним можно отнести, например, ARID1A [45], кодируемый одноименным геном-опухолевым супрессором – мутации ARID1A особенно распространены при уротелиальной карциноме (до 20 %) и светлоклеточной карциноме яичников (50 %).

Недостаточность ARID1A является перспективной мишенью для противоопухолевой терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и коррелирует с лучшим ответом в комплексе, например, с химиотерапией гемцитабином или с антиоксидантом глутатионом [46, 47].

В отдельных публикациях при изучении потери экспрессии ARID1A была показана высокая сопоставимость ИХ-реакций на цитологическом и гистологическом материале, поэтому он может служить полезным предиктивным маркером, особенно для метастатических выпотов при карциномах яичников [48].

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ HER-2 И РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА НА МАТЕРИАЛЕ КБ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

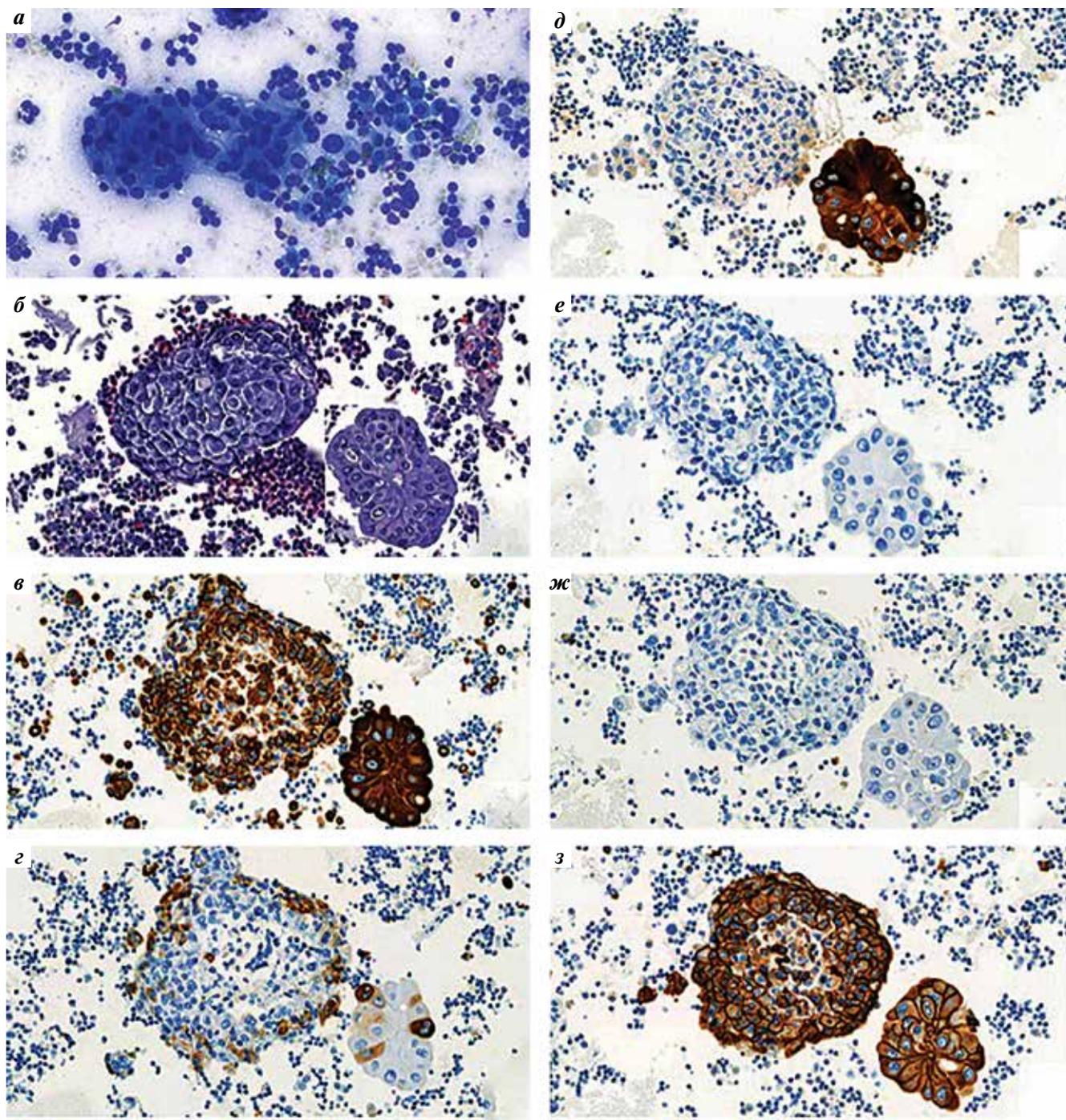
В лабораторию поступает плевральная жидкость от *пациентки*, 56 лет, получавшей комбинированное лечение по поводу карциномы правой молочной же-

лезы (люминальный тип В). Совокупно с богатым цитологическим материалом (рис. 4, а) получен и запрос от онколога: установить гормональный и HER2-статус метастатической опухоли для определения дальнейшей тактики лечения.

На материале КБ (рис. 4, б) выполнено ИГХ-исследование, подтверждающее диссеминацию рака молочной железы по плевре: CK7+, маммаглобин+, GCDFFP-15+ (рис. 4, в–д). Вторым этапом проводится оценка экспрессии рецепторов к эстрогену (ER), рецепторов к прогестерону (PR) и онкопротеина c-erbB-2 (HER2/neu) (рис. 4, е, з), демонстрирующая тот же иммунофенотипический портрет опухоли, что и в первичном очаге.

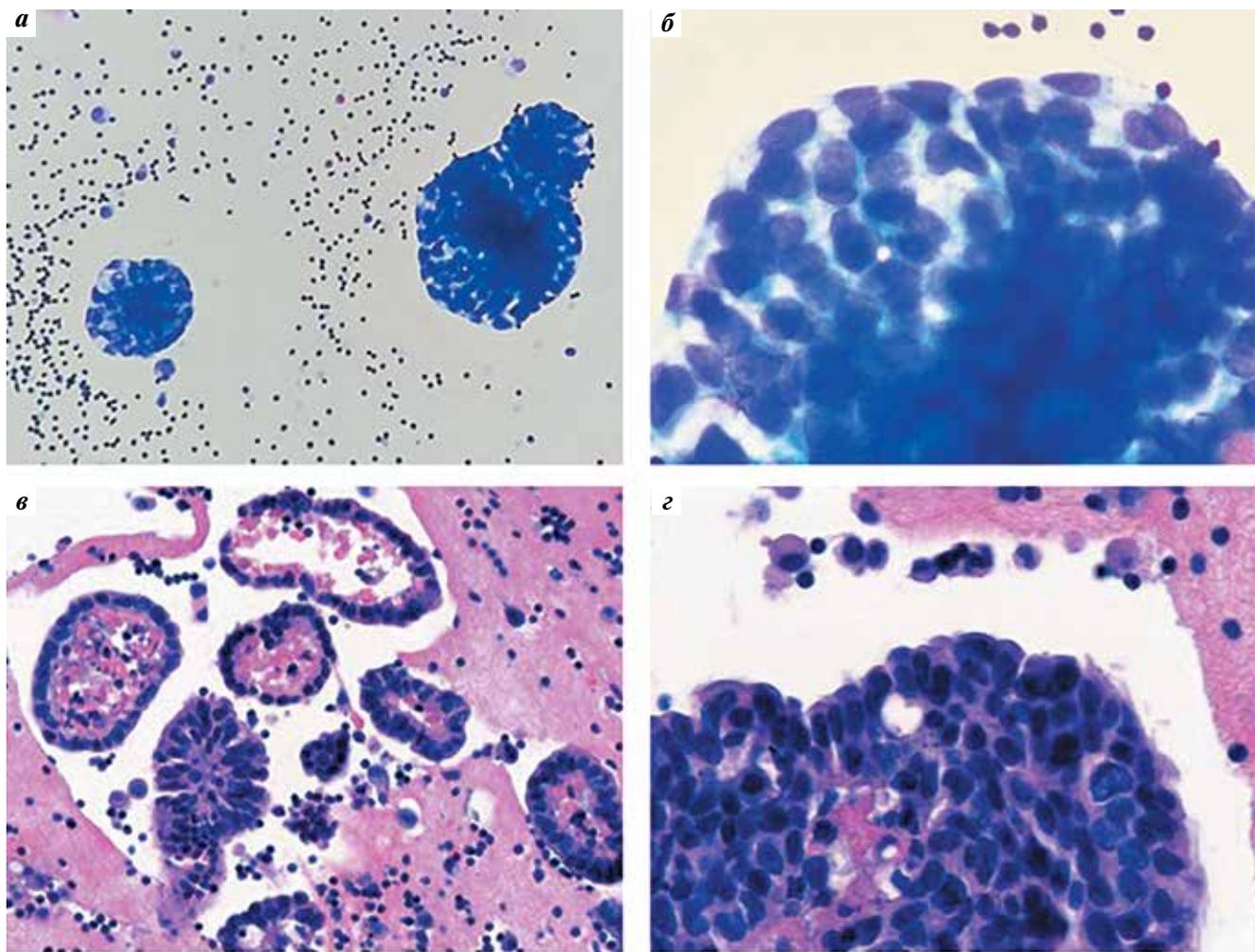
Выраженная экспрессия белка c-erbB-2, как в данном примере, связана с амплификацией одноименного гена *HER2/neu* в клетках опухоли, отмечается примерно в 20 % случаев карциномы молочной железы и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [49]. Таргетная анти-HER2 терапия применяется не только при раке молочной железы. Ее эффективность исследуется, например, при раке желудка, желчных протоков, колоректальном раке, НМРЛ, раке мочевого пузыря [50]. «Золотым стандартом» в определении HER2-статуса опухоли является FISH-исследование на гистологическом материале, однако для ИГХ была показана высокая сопоставимость результатов, что с учетом наличия четких критериев оценки реакций позволяет использовать этот метод в первичном звене диагностики [51, 52].

Для цитолога особенно важно знать, что успешное определение HER2-статуса метастатической карциномы молочной железы возможно и на материале КБ [53, 54], что подтверждает и наш собственный опыт. При этом обязательным требованием к объекту исследования является фиксация материала в 10 % забуференном формалине [52]. На цитологических препаратах (традиционных или жидкостных) оценить экспрессию HER2/neu иммунохимически сложнее ввиду отсутствия стандартизации и различий в условиях пробоподготовки; однако в отечественной и зарубежной литературе есть публикации, показывающие высокий уровень конкордантности иммуноцитохимических (ИЦХ) и ИГХ-реакций [55, 56]. Тем не менее, ввиду недостаточной изученности вопроса и низкой воспроизводимости результатов, в рутинной практике прибегать к ИЦХ-исследованию не рекомендуется, а в отсутствие доступного гистологического материала предпочтение отдается FISH-исследованию на цитологическом материале [52]. В метастатических опухолевых очагах HER2-статус, как правило, остается неизменным, однако, по данным литературы, варибельность результатов FISH-исследования отмечается почти в 8 % случаев, что может быть связано как с трудностями в интерпретации амплификации на цитологических препаратах, так и с гетерогенностью опухоли [57].



**Рис. 4.** Плевральная жидкость **пациентки**, 56 лет. В анамнезе: рак правой молочной железы T2N0M0, люминальный тип B (Her2-статус 3+), состояние после химио-, таргетной и гормональной терапии: а – цитологический препарат, приготовленный с помощью цитоцентрифуги, окраска по Романовскому,  $\times 200$ ; клетки метастатической карциномы; б – КБ, приготовленный с помощью спиртоформалиновой фиксации, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; комплексы клеток метастатической карциномы; в – ИГХ-исследование на материале КБ: умеренная и выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия CK7 в клетках опухоли,  $\times 200$ ; г – ИГХ-исследование на материале КБ: умеренная цитоплазматическая экспрессия маммаглобина в части опухолевых клеток,  $\times 200$ ; д – ИГХ-исследование на материале КБ: выраженная цитоплазматическая экспрессия GCDFP-15 в части опухолевых клеток,  $\times 200$ ; е, ж – ИГХ-исследование на материале КБ: отсутствие экспрессии ER и PR в клетках опухоли,  $\times 200$ ; з – ИГХ-исследование на материале КБ: выраженная мембранная экспрессия HER2 (3+) в клетках опухоли  $\times 200$

**Fig. 4.** Pleural fluid of a 56-year-old patient. Medical history: right breast T2N0M0 cancer, luminal type B (HER2 status 3+), status post chemo-, target and hormone therapy: а – cytology preparation made by means of cytocentrifugation, Romanovsky stain,  $\times 200$ ; metastatic carcinoma cells; б – cell block prepared by means of formalin-alcohol fixation, hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$ ; metastatic carcinoma cell complexes; в – CB IHC: moderate and marked membrane-cytoplasmic expression of CK7 in tumor cells,  $\times 200$ ; г – CB IHC: moderate cytoplasmic expression of mammaglobin in some tumor cells,  $\times 200$ ; д – CB IHC: marked cytoplasmic expression of GCDFP 15 in some tumor cells,  $\times 200$ ; е, ж – CB IHC: absence of ER or PR expression in tumor cells,  $\times 200$ ; з – CB IHC: marked membrane expression of HER2 (3+) in tumor cells,  $\times 200$



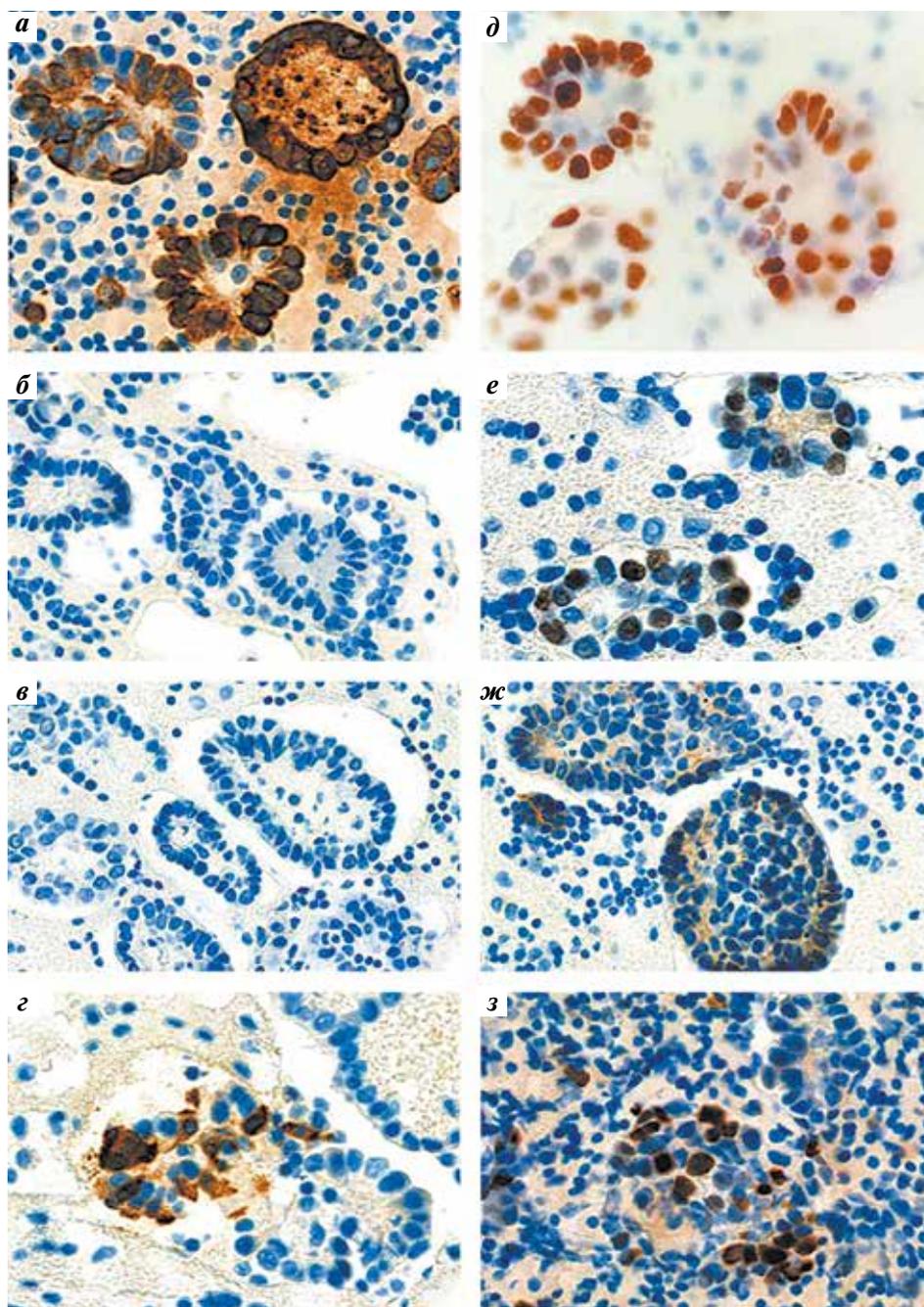
**Рис. 5.** Плевральная жидкость **пациентки**, 69 лет, с канцероматозом плевры в анамнезе: гистологически верифицированный инвазивный рак левой молочной железы неспецифицированного типа, 1 степени злокачественности (2+2+1) по Ноттингемской системе. При ИГХ-исследовании: ER: TS=8 баллов, PR: TS=5 баллов (по системе Allred), Her-2/neu: отсутствие четкой мембранной экспрессии (0), Ki-67≈35 %: а, б – цитологический препарат, приготовленный с помощью цитоцентрифуги, окраска по Романовскому, ×100–400: комплексы клеток метастатической карциномы; в, з – КБ, приготовленный на основе желатина, окраска гематоксилином и эозином, ×100–400: комплексы клеток метастатической карциномы

**Fig. 5.** Pleural fluid of a 69-year-old patient with pleural carcinomatosis. Medical history: histologically verified invasive left breast cancer of an unspecified type, Nottingham grade 1 malignancy (2+2+1). IHC findings: ER: TS = 8 points, PR: TS = 5 points (as per Allred score); HER2/neu: absence of clear membrane expression (0), Ki 67 ≈ 35 %: а, б – cytology preparation made by means of cytocentrifugation, Romanovsky stain, ×100–400: metastatic carcinoma cell complexes; в, з – gelatin foam cell block, hematoxylin and eosin stain, ×100–400: metastatic carcinoma cell complexes

В еще одном клиническом наблюдении с диссеминацией опухолевого процесса по плевре была исследована плевральная жидкость от **пациентки**, 69 лет, с инвазивным раком левой молочной железы G1 в анамнезе. Онкологом был поставлен вопрос: действительно ли это метастаз рака молочной железы и если да, то отличается ли он от первичной опухоли по рецепторному и HER2 статусам? И материал цитоспиновых препаратов (рис. 5, а, б), и срезы КБ (рис. 5, в, з) продемонстрировали высокую клеточность, с характерными для метастатического поражения серозных оболочек рака молочной железы шаровидными структурами.

По нашему опыту, в подобной ситуации (при отсутствии уверенности в источнике метастатической

карциномы) в выпотной жидкости оптимально проводить иммунохимическое исследование в два этапа. Таким образом, на первом этапе подтверждается гистогенез опухоли: CK7+, CK20-, TTF-1-, маммаглобин+, что соответствует карциноме молочной железы (рис. 6, а–з). Затем определяется уровень экспрессии ER, PR, HER2. Опционально возможно определение и маркера пролиферативной активности Ki-67 [56, 58] с прогностической целью (подобный запрос также может поступить от лечащего врача), однако количественный подсчет следует проводить только при наличии четкого структурообразования в препарате во избежание некорректной трактовки физиологически позитивных ядер доброкачественных клеток (элементов воспаления и мезотелия). В данном



**Рис. 6.** Плевральная жидкость пациентки, 69 лет, с канцероматозом плевры. В анамнезе: гистологически верифицированный инвазивный рак левой молочной железы неспецифицированного типа, I степени злокачественности (2+2+1) по Ноттингемской системе. При ИГХ-исследовании экспрессия ER: TS=8 баллов, PR: TS=5 баллов (по системе Allred), Her-2/neu: отсутствие четкой мембранной экспрессии (0), Ki-67≈35 %: а – ИГХ-исследование на материале КБ: выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия СК7 в клетках опухоли, ×400; б, в – ИГХ-исследование на материале КБ: отсутствие экспрессии СК20 и TTF-1 в клетках опухоли, ×200; г – ИГХ-исследование на материале КБ: умеренная цитоплазматическая экспрессия маммаглобина в части опухолевых клеток, ×400; д – ИГХ-исследование на материале КБ: ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену ER: TS=8 баллов (по системе Allred), ×400; е – ИГХ-исследование на материале КБ: ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону PR: TS=5 баллов (по системе Allred), ×400; ж – ИГХ-исследование на материале КБ: отсутствие четкой мембранной экспрессии HER2 (0) в клетках опухоли, ×200; з – ИГХ-исследование на материале КБ: экспрессия маркера пролиферативной активности Ki-67 в ядрах от 5 до 30 % клеток опухоли, ×400

**Fig. 6.** Pleural fluid of a 69-year-old patient with pleural carcinomatosis. Medical history: histologically verified invasive left breast cancer of an unspecified type, Nottingham grade I malignancy (2+2+1). IHC findings: ER: TS = 8 points, PR: TS = 5 points (as per Allred score); HER2/neu: absence of clear membrane expression (0), Ki 67 ≈ 35 %: a – CB IHC: marked membrane-cytoplasmic expression of CK7 in tumor cells, ×400; б, в – CB IHC: absence of CK20 or TTF 1 expression in tumor cells, ×200; г – CB IHC: moderate cytoplasmic expression of mammaglobin in some tumor cells, ×400; д – nuclear estrogen receptor (ER) expression: TS = 8 points (as per Allred score), ×400; е – CB IHC: nuclear progesteron receptor (PR) expression: TS = 5 points (as per Allred score), ×400; ж – CB IHC: absence of clear membrane expression of HER2 (0) in tumor cells, ×200; з – CB IHC: nuclear expression of Ki 67 proliferation marker in 5 to 30 % of tumor cells, ×400

клиническом примере результаты оценки иммунофенотипа метастатической опухоли на материале КБ (рис. 6, д–з) практически полностью совпали с результатами, полученными ранее на гистологическом материале из первичного очага.

При распространении рака молочной железы по серозным оболочкам, в отсутствие доступного гистологического образца, иммунохимическое исследование на цитологическом материале может стать единственным способом установить, является ли пациент кандидатом на гормонотерапию. И хотя высокая степень корреляции данных показана для любого варианта цитологического материала, тонкоигольных аспирационных биопсий и выпотов, на предметных стеклах и срезах КБ [55, 56, 58–61], определять уровень экспрессии ER и PR предпочтительнее на материале КБ, поскольку протокол его изготовления максимально приближен к гистологическому, что повышает валидность полученных результатов.

### FISH

Роль FISH-исследования в диагностике злокачественных новообразований сложно переоценить. Однако в силу трудоемкости процедуры и высокой стоимости расходных материалов и оборудования данный метод едва ли можно назвать рутинным. Тем не менее мы считаем важным осветить современный взгляд на возможности этого метода в оценке предиктивных биомаркеров.

Многие зарубежные лаборатории адаптировали дополнительные методы исследования к материалу, фиксированному в формалине и заключенному в парафин (FFPE) [3], поэтому в большинстве случаев молекулярные, ИХ и FISH-исследования проводятся и на КБ. Тем не менее для FISH более предпочтительны цитологические препараты как традиционные, так и жидкостные – ДНК опухолевых клеток, в силу отсутствия воздействия формалина, сохраняется лучше, позволяя более достоверно оценить количество флуоресцентных сигналов [62]. FISH-исследование можно проводить на любом материале, в том числе окрашенном и использованном для ИЦХ. Если же количество материала ограничено, целесообразно прибегнуть к первоначальной оцифровке цитологического препарата с последующей прицельной (таргетной) FISH на том же стекле: такой подход обеспечивает наибольшую эффективность метода [63].

Актуальность FISH при исследовании выпотных жидкостей особенно возрастает при подозрении на мезотелиому: гомозиготная делеция *p16/CDKN2A* (9p21) определяется в 56–79 % случаев мезотелиом, диагностируемых в плевральных выпотах цитологически [64]; реакция проводится с помощью того же набора, который применяется для диагностики уротелиальных карцином (UroVysion®, Abbot Laboratories, США). Хотя делеция 9p21 специфична для мезотелиом, она также

часто обнаруживается при других типах карцином, например, при НМРЛ [65]. Поэтому вначале следует удостовериться в мезотелиальной природе опухолевых клеток с помощью ИХ-реакций.

Современная диагностика мезотелиомы подразумевает цитологическое или гистологическое заключение, подтвержденное иммунохимически потерей экспрессии BRCA1-ассоциированного белка 1 (BAP1), обнаруживаемой в 60–70 % мезотелиом плевры [66], либо упомянутой выше гомозиготной делецией 9p21 при соответствующей клинико-рентгенологической картине [64, 67]. В качестве альтернативы FISH-исследованию большой перспективой обладает иммунохимический тест на метилтиоаденозин-фосфорилазу (МТАФ), потеря экспрессии которой является индикатором делеции 9p21 (и, соответственно, малигнизации процесса) в 91–100 % случаев [68–70].

Помимо мезотелиомы, FISH также может быть использована в диагностике неходжкинских лимфом, протекающих с вовлечением плевры: исследование на транслокации *MYC*, *BCL2* и *BCL6* – для В-клеточных лимфом, перестройки *ALK* – для анапластической крупноклеточной лимфомы, мутация *TCL1* – для Т-пролимфоцитарной лимфомы [71]. Кроме того, в силу ограниченных возможностей ИХ, в диагностике лимфопролиферативных поражений серозных оболочек на материале выпотных жидкостей наиболее целесообразно прибегнуть к проточной цитометрии [72].

По сравнению с другими молекулярно-генетическими методами FISH обладает преимуществом в изучении малоклеточных образцов (менее 100 клеток). И, как уже упоминалось ранее, FISH-исследование имеет большое значение в оценке предиктивных генных реаранжировок: *ALK*, *ROS1*, *RET* и *NTRK1-3*; амплификации *HER2*, *MET*. В отношении HER2-статуса FISH-исследование является диагностическим стандартом и обязательно проводится при неопределенных результатах ИГХ-реакций (2+). При невозможности технического проведения FISH допустимо использовать методику хромосомной гибридизацией *in situ* (CISH) [54].

### МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

Современная молекулярная генетика в приложении к исследованию выпотных жидкостей предлагает цитологу множество опций: это секвенирование нового поколения (NGS), секвенирование по Сэнгеру, пиросеквенирование, различные их подвиды и модификации. Все эти методы применимы в диагностике метастатических выпотов и оценке предиктивных биомаркеров (например, минимально необходимая панель при НМРЛ включает *EGFR*, *ALK*, *ROS1* и *BRAF*) [28, 73]. Основное их ограничение – необходимость в достаточном количестве опухолевых клеток. Решить эту задачу можно с помощью методов обогащения образцов, например, одноклеточного секвенирования

или лазерной захватывающей микродиссекции (LCM), позволяющей как отбирать опухолевые клетки, так и удалять контаминирующие элементы [74].

Также к перспективным методам молекулярной диагностики относятся эпигенетические исследования (определение уровня метилирования ДНК), цифровая ПЦР, определение РНК злокачественных клеток и др., позволяющие выявлять те же предиктивные биомаркеры в материале выпотных жидкостей с сопоставимой и иногда даже более высокой чувствительностью [75–78]. Причем для исследования подходят не только клеточные осадки, но и супернатант – важный источник информации о разрушенных клетках опухоли.

Еще одной интенсивно развивающейся технологией в онкопатологии является определение микроРНК, являющихся важнейшими регуляторами экспрессии генов. Так, помимо рака легкого, исследование микроРНК может помочь в диагностировании мезотелиомы – их экспрессия выявляется и во внеклеточных везикулах, экзосомах [79–81].

### БИОБАНКИНГ, ОРГАНОИДЫ И КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ

Серозный выпот является питательной средой, что позволяет успешно культивировать из образцов метастатических выпотов линии опухолевых клеток. Такой подход может обеспечить всестороннее изучение молекулярно-генетического портрета опухоли и использовать клеточные линии в качестве объекта доклинических испытаний противоопухолевых препаратов *in vitro* [82–84]. Осажденные клетки без потери их жизнеспособности можно хранить в холодильнике в течение 1–2 дней, а также замораживать или сохранять в виде КБ.

Культивирование клеток *ex vivo* можно также ускорить с помощью условного репрограммирования (CR): совместного высевания раковых клеток с питающими облученными фибробластами мыши в присутствии

ингибитора Rho-киназы – его можно использовать и для обогащения раковыми клетками образцов мочи и плевральных выпотов [85–88]. Подобные технологии позволяют создать неисчерпаемую базу для фундаментальных научных и прикладных исследований.

Среди культивируемых культур особенно выделяются органоиды, или сфероиды (трехмерные модели раковых клеток *ex vivo*), которые воспроизводят особенности опухолей человека, в том числе их генетическую и фенотипическую гетерогенность [89]. Это чрезвычайно перспективная, но пока недостаточно разработанная методика, призванная обеспечить персонализированную терапию онкологических больных [90–92].

Более подробно методы, освещенные в этом обзоре и не вошедшие в него, представлены в недавно опубликованной книге, приуроченной к выходу Международной классификации цитопатологии выпотных жидкостей 2019 г. [93].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выпотные жидкости – одна из редких разновидностей биоматериала, которую цитолог может исследовать всесторонне, не ограничиваясь морфологическим заключением. Знание о современных возможностях иммунохимии, молекулярной генетики и рекомендованных протоколах преаналитики позволяет грамотно распорядиться биологическим материалом, выбрать из дополнительных диагностических методов наиболее оптимальный с учетом объема и точности серозного выпота, технологических и технических возможностей лаборатории. Злокачественные выпоты являются важнейшим субстратом для тестирования предиктивных биомаркеров при распространенном опухолевом процессе, что дает возможность клиницисту получить максимум разнообразной полезной информации и оптимизировать тактику лечения пациента.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rekhman N., Roy-Chowdhuri S. Cytology specimens: a goldmine for molecular testing. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(11):1189–90. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0379-ED>
2. da Cunha Santos G., Saieg M.A. Preanalytical specimen triage: smears, cell blocks, cytospin preparations, transplant media and cytobanking. *Cancer Cytopathol* 2017;125(S6):455–64. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.21850>
3. Nambirajan A., Jain D. Cell blocks in cytopathology: an update. *Cytopathology* 2018;29(6):505–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/cyt.12627>
4. Engels M., Michael C., Dobra K. et al. Management of cytological material, pre-analytical procedures and bio-banking in effusion cytopathology. *Cytopathology* 2019;30(1):31–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/cyt.12654>
5. Савостикова М.В., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю., Горбань Н.А. Клеточные блоки на основе желатина: опыт применения в цитологической лаборатории. *Онкопатология* 2021;4(1–2):10–7. [Savostikova M.V., Fedoseeva E.S., Furminskaya E.Yu., Gorban N.A. Gelatin cell blocks: experience of use in a cytology laboratory. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2021;4(1–2):10–7. (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2021-4-1-2-10-17>
6. Сметанина С.В., Славнова Е.Н. Возможности цитологической диагностики карцином печени. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2020;9(2):68–73. [Smetanina SV, Slavnova EN. Possibilities of cytological diagnosis of liver carcinomas. *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2020;9(2):68–73. (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog2020902168>
7. Волченко Н.Н., Борисова О.В., Баранова И.Б. Технология «клеточный блок» в цитологической практике. *Клиническая лабораторная диагностика* 2015;60(8):37–39. [Volchenko N.N., Borisova O.V., Baranova I.B. The technology “cell block”

- in cytological practice. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(8):37–39. (In Russ.).
8. Balassanian R., Woo G.D., Olejnik-Nave J. et al. A superior method for cell block preparation for fine-needle aspiration biopsies. *Cancer Cytopathol* 2016;124:508–18. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.21722>
  9. Kerstens H.M., Robben J.C., Poddighe P.J. et al. AgarCyto: a novel cell-processing method for multiple molecular diagnostic analyses of the uterine cervix. *J Histochem Cytochem* 2000;48(5):709–18. DOI: <https://doi.org/10.1177/002215540004800515>
  10. Khan S., Omar T., Michelou P. Effectiveness of the cell block technique in diagnostic cytopathology. *J Cytol* 2012;29(3):177–182. DOI: <https://doi.org/10.4103/0970-9371.101167>
  11. Benkovich V., Cuda J., Khalbuss W. et al. Comparison of Cell Block Preparation Using HistoGel and Plasma Thrombin Techniques 2012;1(1):S114–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2012.08.249>
  12. Rekhtman N., Buonocore D.J., Rudomina D. et al. Novel Modification of HistoGel-Based Cell Block Preparation Method: Improved Sufficiency for Molecular Studies. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(4):529–35. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0030-OA>
  13. van Hemel B.M., Suurmeijer A.J. Effective application of the methanol-based PreservCyt™ fixative and the Cellient™ automated cell block processor to diagnostic cytopathology, immunocytochemistry, and molecular biology. *Diagn Cytopathol* 2013;41(8):734–41. DOI: <https://doi.org/10.1002/dc.22963>
  14. Kruger A.M., Stevens M.W., Kerley K.J., Carter C.D. Comparison of the Cellient™ automated cell block system and agar cell block method. *Cytopathology* 2014;25(6):381–88. DOI: <https://doi.org/10.1111/cyt.12216>
  15. Xing W., Hou A.Y., Fischer A. et al. The Cellient automated cell block system is useful in the differential diagnosis of atypical glandular cells in Papanicolaou tests. *Cancer Cytopathol* 2014;122(1):8–14. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.21343>
  16. Michael C.W., Davidson B. Pre-analytical issues in effusion cytology. *Pleura Peritoneum* 2016;1(1):45–56. DOI: <https://doi.org/10.1515/pp-2016-0001>
  17. Desai K.M., Angadi P.V., Kale A.D., Hallikerimath S. Modified Alcohol-Formalin Cell Block Technique in Head and Neck Pathology Diagnosis. *Acta Cytologica* 2018;62:39–43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000484195>
  18. Jain D., Nambirajan A., Borczuk A. et al. Immunocytochemistry for predictive biomarker testing in lung cancer cytology. *Cancer Cytopathol* 2019;127(5):325–39. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.22137>
  19. Wang G., Ionescu D.N., Lee C.H. et al. PD-L1 testing on the EBUS-FNA cytology specimens of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019;136:1–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.07.033>
  20. Torous V.F., Rangachari D., Gallant B.P. et al. PD-L1 testing using the clone 22C3 pharmDx kit for selection of patients with non-small cell lung cancer to receive immune checkpoint inhibitor therapy: are cytology cell blocks a viable option? *J Am Soc Cytopathol* 2018;7(3):133–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2018.02.003>
  21. Heymann J.J., Bulman W.A., Swinarski D. et al. PD-L1 expression in non-small cell lung carcinoma: comparison among cytology, small biopsy, and surgical resection specimens. *Cancer Cytopathol* 2017;125(12):896–907. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.21937>
  22. Prince S.S., Bubendorf L. Predictive potential and need for standardization of PD-L1 immunohistochemistry. *Virchows Arch* 2019; 474(4):475–84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2445-7>
  23. Munari E., Zamboni G., Sighele G. et al. Expression of programmed cell death ligand 1 in non-small cell lung cancer: comparison between cytologic smears, core biopsies, and whole sections using the SP263 assay. *Cancer Cytopathol* 2019;127(1): 52–61. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.22083>
  24. Bubendorf L., Lantuejoul S., de Langen A.J., Thunnissen E. Nonsmall cell lung carcinoma: diagnostic difficulties in small biopsies and cytological specimens: number 2 in the series “pathology for the clinician” edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. *Eur Respir Rev* 2017;26(144):170007. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0007-2017>
  25. Sholl L.M., Sun H., Butaney M. et al. ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1- rearranged lung adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37(9):1441–49. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182960fa7>
  26. Davies K.D., Le A.T., Theodoro M.F. et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(17):4570–79. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0550>
  27. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(18):1693–703. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>
  28. Lindeman N.I., Cagle P.T., Aisner D.L. et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2018;13(3):323–58. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-CP>
  29. Shan L., Lian F., Guo L. et al. Detection of ROS1 gene rearrangement in lung adenocarcinoma: comparison of IHC, FISH and real-time RT-PCR. *PLoS One* 2015;10(3):e0120422. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120422>
  30. Yoshida A., Tsuta K., Wakai S. et al. Immunohistochemical detection of ROS1 is useful for identifying ROS1 rearrangements in lung cancers. *Mod Pathol* 2014;27(5):711–20. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.192>
  31. Vlainic T., Savic S., Barascud A. et al. Detection of ROS1-positive non-small cell lung cancer on cytological specimens using immunocytochemistry. *Cancer Cytopathol* 2018;126(6):421–29. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.21983>
  32. Boyle T.A., Masago K., Ellison K.E. et al. ROS1 immunohistochemistry among major genotypes of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2015;16(2):106–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clc.2014.10.003>
  33. Bubendorf L., Buttner R., Al-Dayel F. et al. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Arch* 2016;469(5):489–503. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2000-3>
  34. Liu L., Zhan P., Zhou X. et al. Detection of EML4-ALK in lung adenocarcinoma using pleural effusion with FISH, IHC, and RT-PCR methods. *PLoS One* 2015;10(3):e0117032. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117032>
  35. Zhou J., Yao H., Zhao J. et al. Cell block samples from malignant pleural effusion might be valid alternative samples for anaplastic lymphoma kinase detection in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Histopathology* 2015;66(7):949–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.12560>
  36. Wang Z., Wu X., Han H. et al. ALK gene expression status in pleural effusion predicts tumor responsiveness to crizotinib in Chinese patients with lung adenocarcinoma. *Chin J Cancer Res* 2016;28(6):606–16. DOI: <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.07>
  37. Wang W., Tang Y., Li J., et al. Detection of ALK rearrangements in malignant pleural effusion cell blocks from patients with advanced non-small cell lung cancer: a comparison of Ventana immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization. *Cancer Cytopathol* 2015;123(2):117–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.21510>
  38. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S. et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731–39. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>

39. Hechtman J.F., Benayed R., Hyman D.M. et al. Pan-Trk immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. *Am J Surg Pathol* 2017;41(11):1547–51. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000911>
40. Bourhis A., Redoulez G., Quintin-Roue I. et al. Screening for NTRK- rearranged tumors using immunohistochemistry: comparison of 2 different pan-TRK clones in melanoma samples. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2020;28(3):194–96. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000708>
41. Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32(1):147–53. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0118-3>
42. Zhao P., Li L., Jiang X., Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0738-1>
43. Chang L., Chang M., Chang H.M., Chang F. Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26(2):e15–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000575>
44. Longacre T.A., Broadus R., Chuang L.T. et al. for the C.o.A.P. members of the Cancer Biomarker Reporting Committee. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the endometrium. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(11):1508–12. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0450-CP>
45. Hu G., Tu W., Yang L. et al. ARID1A deficiency and immune checkpoint blockade therapy: from mechanisms to clinical application. *Cancer Lett* 2020;473:148–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.01.001>
46. Shen J., Ju Z., Zhao W. et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade. *Nat Med* 2018;24:556–62.
47. Sasaki M., Chiwaki F., Kuroda T. et al. Efficacy of glutathione inhibitors for the treatment of ARID1A-deficient diffuse-type gastric cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;522(2):342–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.078>
48. Khalique S., Naidoo K., Attygalle A.D. et al. Optimised ARID1A immunohistochemistry is an accurate predictor of ARID1A mutational status in gynaecological cancers. *J Pathol Clin Res* 2018;4(3):154–66. DOI: <https://doi.org/10.1002/cjp2.103>
49. Meric-Bernstam F., Johnson A.M., Dumbra E.E.I. et al. Advances in HER2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(7):2033–41. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2275>
50. Oh D.Y., Bang Y.J. HER2-targeted therapies – a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(1):33–48. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0268-3>
51. Bahreini F., Soltanian A.R., Mehdipour P. A meta-analysis on concordance between immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect *HER2* gene overexpression in breast cancer. *Breast Cancer* 2015;22(6):615–25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12282-014-0528-0>
52. 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. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2105–22. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>
53. Shabaik A., Lin G., Peterson M. et al. Reliability of Her2/neu, estrogen receptor, and progesterone receptor testing by immunohistochemistry on cell block of FNA and serous effusions from patients with primary and metastatic breast carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2011;39(5):328–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/dc.21389>
54. Edelweiss M., Sebastiao A.P.M., Oen H. et al. HER2 assessment by bright-field dual in situ hybridization in cell blocks of recurrent and metastatic breast carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2019;127(11):684–90. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.22184>
55. Pareja F., Murray M.P., Jean R.D. et al. Cytologic assessment of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status in metastatic breast carcinoma. *J Am Soc Cytopathol* 2017;6(1):33–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2016.10.001>
56. Савостикова М.В., Коротких И.Ю., Лактионов К.П. Иммуноцитохимическое определение важнейших факторов прогноза у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;3(1):33–36. [Savostikova MV, Korotkikh IYu, Laktionov KP. Immunocytochemical determination of the most important prognostic factors in patients with breast cancer. *PA. Herzen Journal of Oncology* 2014;3(1):33–36. (In Russ.).]
57. Tapia C., Savic S., Wagner U. et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res* 2007;9(3):R31. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr1676>
58. Pinto D., Schmitt F.C. Immunohistochemistry Applied to Breast Cytological Material. *Pathobiology*. 2022;89(5):343–358. DOI: <https://doi.org/10.1159/000522542>
59. Kirbis S.I., Krasovec U.M., Pogacnik A., Strojjan F.M. Optimization and validation of immunocytochemical detection of oestrogen receptors on cytopspins prepared from fine needle aspiration (FNA) samples of breast cancer. *Cytopathology* 2015;26(2):88–98. DOI: <https://doi.org/10.1111/cyt.12143>
60. Pu R.T., Giordano T.J., Michael C.W. Utility of cytology microarray constructed from effusion cell blocks for immunomarker validation. *Cancer* 2008;114(5):300–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23797>
61. Mossler J.A., McCarty K.S. Jr., Johnston W.W. The correlation of cytologic grade and steroid receptor content in effusions of metastatic breast carcinoma. *Acta Cytol* 1981;25(6):653–58.
62. Srinivasan M., Sedmak D., Jewell S. Effect of fixatives and tissue processing on the content and integrity of nucleic acids. *Am J Pathol* 2002;161(6):1961–71. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64472-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64472-0)
63. Vlainic T., Somaini G., Savic S. et al. Targeted multiprobe fluorescence in situ hybridization analysis for elucidation of inconclusive pancreatobiliary cytology. *Cancer Cytopathol* 2014;122(8):627–34. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.21429>
64. Husain A.N., Colby T.V., Ordonez N.G. et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(1):89–108. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0124-RA>
65. Savic S., Franco N., Grilli B. et al. Fluorescence in situ hybridization in the definitive diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology. *Chest* 2010;138(1):137–44. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.09-1951>
66. Cigognetti M., Lonardi S., Fisogni S. et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol* 2015;28(8):1043–57. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.65>
67. Siddiqui M.T., Schmitt F., Churg A. Proceedings of the American Society of Cytopathology companion session at the 2019 United States and Canadian Academy of Pathology Annual meeting, part 2: effusion cytology with focus on theranostics and diagnosis of malignant mesothelioma. *J Am Soc Cytopathol* 2019;8(6):352–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2019.07.005>
68. Berg K.B., Churg A.M., Cheung S., Dacic S. Usefulness of methylthioadenosine phosphorylase and BRCA-associated protein 1 immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma in effusion cytology specimens. *Cancer Cytopathol* 2020;128(2):126–32. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.22221>
69. Berg K.B., Dacic S., Miller C. et al. Utility of methylthioadenosine phosphorylase compared with BAP1 immunohistochemistry, and CDKN2A and NF2 fluorescence in situ hybridization in separating reactive mesothelial proliferations from epithelioid malignant mesotheliomas. *Arch Pathol Lab Med*

- 2018;142(12):1549–53.  
DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0273-OA>
70. Ma G.Y., Shi S., Wang P. et al. Clinical significance of 9P21 gene combined with BAP1 and MTAP protein expression in diagnosis and prognosis of mesothelioma serous effusion. *Biomed Rep* 2022;17(2):66.  
DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2022.1549>
71. Patel T., Patel P., Mehta S. et al. The value of cytology in diagnosis of serous effusions in malignant lymphomas: an experience of a tertiary care center. *Diagn Cytopathol* 2019;47(8):776–82.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/dc.24197>
72. Bode-Lesniewska B. Flow Cytometry and Effusions in Lymphoproliferative Processes and Other Hematologic Neoplasias. *Acta Cytologica* 2016;60(4):354–364.  
DOI: <https://doi.org/10.1159/000448325>
73. Kalemkerian G.P., Narula N., Kennedy E.B. et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(9):911–19.  
DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7293>
74. Ellison G., Zhu G., Moulis A. et al. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol* 2013;66(2):79–89.  
DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201194>
75. Moran S., Martinez-Cardus A., Sayols S. et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1386–95.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30297-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30297-2)
76. Botana-Rial M., De Chiara L., Valverde D. et al. Prognostic value of aberrant hypermethylation in pleural effusion of lung adenocarcinoma. *Cancer Bio Ther* 2012;13(14):1436–42.  
DOI: <https://doi.org/10.4161/cbt.22004>
77. Li X., Liu Y., Shi W. et al. Droplet digital PCR improved the EGFR mutation diagnosis with pleural fluid samples in non-small-cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta* 2017;471:177–84.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.06.007>
78. Tsai T.H., Su K.Y., Wu S.G. et al. RNA is favourable for analysing EGFR mutations in malignant pleural effusion of lung cancer. *Eur Respir J* 2012;39(3):677–84.  
DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00043511>
79. Cappellesso R., Nicole L., Caroccia B. et al. Young investigator challenge: MicroRNA-21/microRNA-126 profiling as a novel tool for the diagnosis of malignant mesothelioma in pleural effusion cytology. *Cancer Cytopathol* 2016;124(1):28–37.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/cncy.21646>
80. Lin J., Wang Y., Zou Y.Q. et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia. *Tumour Biol* 2016; DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5410-6>
81. Wang Y., Xu Y.M., Zou Y.Q. et al. Identification of differential expressed PE exosomal miRNA in lung adenocarcinoma, tuberculosis, and other benign lesions. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(44):e8361.  
DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008361>
82. Roscilli G., De Vitis C., Ferrara F.F. et al. Human lung adenocarcinoma cell cultures derived from malignant pleural effusions as model system to predict patients chemosensitivity. *J Transl Med* 2016;14:61.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0816-x>
83. Vinayanuwattikun C., Prakhongcheep O., Tungsukruthai S. et al. Feasibility technique of low-passage in vitro drug sensitivity testing of malignant pleural effusion from advanced-stage non-small cell lung cancer for prediction of clinical outcome. *Anticancer Res* 2019;39(12):6981–88. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13920>
84. Cailleau R., Mackay B., Young R.K., Reeves W.J. Jr. Tissue culture studies on pleural effusions from breast carcinoma patients. *Cancer Res* 1974;34(4):801–9.
85. Ruiz C., Kustermann S., Pietilae E. et al. Culture and drug profiling of patient derived malignant pleural effusions for personalized cancer medicine. *PLoS One* 2016;11(8):e0160807.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160807>
86. Liu X., Krawczyk E., Supryniewicz F.A. et al. Conditional reprogramming and long-term expansion of normal and tumor cells from human biospecimens. *Nat Protoc* 2017;12(2):439–51.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.174>
87. Jiang S., Wang J., Yang C. et al. Continuous culture of urine-derived bladder cancer cells for precision medicine. *Protein Cell* 2019;10(12):902–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-019-0649-5>
88. Palechor-Ceron N., Krawczyk E., Dakic A. et al. Conditional reprogramming for patient-derived cancer models and next-generation living biobanks. *Cell* 2019;8(11).  
DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8111327>
89. Schutgens F., Clevers H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases. *Ann Rev Pathol* 2020;15:211–34.  
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032611>
90. Bleijs M., van de Wetering M., Clevers H., Drost J. Xenograft and organoid model systems in cancer research. *EMBO J* 2019;38(15):e101654. DOI: <https://doi.org/10.15252/embj.2019101654>
91. Tuveson D., Clevers H. Cancer modeling meets human organoid technology. *Science* 2019;364(6444):952–55.  
DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw6985>
92. Onder C.E., Ziegler T.J., Becker R. et al. Advancing Cancer Therapy Predictions with Patient-Derived Organoid Models of Metastatic Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15(14):3602.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15143602>
93. Chandra A., Crothers B., Kurtycz D., Schmitt F. *The International System for Serous Fluid Cytopathology*. Springer International Publishing, 2020.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Федосеева / E.S. Fedoseeva: <https://orcid.org/0000-0003-0812-5601>  
О.Л. Василева / O.L. Vasileva: <https://orcid.org/0000-0002-6789-8527>  
С.Л. Воробьев / S.L. Vorobyev: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>  
Е.С. Козорезова / E.S. Kozorezova: <https://orcid.org/0000-0002-3659-7510>  
Е.Ю. Фурминская / E.Yu. Furminskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3705-60>  
С.В. Прилучный / S.V. Priluchny: <https://orcid.org/0009-0004-2306-1663>  
Я.В. Василев / Ya.V. Vasilev: <https://orcid.org/0009-0001-0979-6004>  
В.Н. Гриневич / V. N. Grinevich: <https://orcid.org/0000-0003-1908-2256>

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

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

**Статья поступила:** 30.01.2024. **Принята к публикации:** 26.02.2024.  
**Article submitted:** 30.01.2024. **Accepted for publication:** 26.02.2024.

# МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ ДООПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.А. Горбань<sup>1</sup>, А.Г. Кудайбергенова<sup>2</sup>, А.А. Родина<sup>1</sup>, Д.С. Куш<sup>3,4</sup>, Е.Е. Меньшикова<sup>5</sup>, М.С. Колдаева<sup>6</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>4</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

<sup>5</sup>Медицинский факультет Университета Эмори; США, 30322 Атланта, Корпус медицинского образования им. Джеймса Б. Уильямса, круг Вудраффа, 100;

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

**Контакты:** Нина Андреевна Горбань [perovanina@mail.ru](mailto:perovanina@mail.ru)

Одним из самых частых онкологических заболеваний у женщин во всем мире является рак молочной железы. Хирургическое вмешательство до сих пор остается основным методом лечения этого заболевания, в связи с чем информация, которую патологоанатом может предоставить лечащим врачам, критически важна для оценки качества проведенного хирургического лечения и выбора дальнейшей терапевтической тактики. В рамках исследования операционного материала наиболее существенными критериями в заключении патологоанатома выступают стадия по международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM) и радикальность оперативного вмешательства. Правильность оценки этих критериев, в свою очередь, всецело зависит от качества макроскопического исследования и выбора фрагментов для микроскопии. В статье рассмотрены ключевые моменты, правила и особенности вырезки операционного материала молочной железы без неоадьювантного лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, стадия, TNM, макроскопическая диагностика, операционный материал

**Для цитирования:** Горбань Н.А., Кудайбергенова А.Г., Родина А.А. и др. Макроскопическое исследование операционного материала при инвазивном раке молочной железы без дооперационного лечения. Онкопатология 2024; 7(1):52–62. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-52-62>

## Gross examination of surgical material in invasive breast cancer with no treatment received prior to surgery

N.A. Gorban<sup>1</sup>, A.G. Qudaibergenova<sup>2</sup>, A.A. Rodina<sup>1</sup>, D.S. Kushch<sup>3,4</sup>, Ye. Ye. Menshikova<sup>5</sup>, M.S. Koldayeva<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital and Outpatient Clinic, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; Russia, 121359 Moscow, 15 Marshal Timoshenko St.;

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

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Russia, 117997 Moscow, 1 Ostrovityanova St.;

<sup>4</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute; Russia, 129110 Moscow, 61/2 Shchepkina St.;

<sup>5</sup>Emory University School of Medicine; USA, 30322 Atlanta, James B. Williams Medical Education Building 100 Woodruff Circle;

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

**Contacts:** Nina Andreevna Gorban [perovanina@mail.ru](mailto:perovanina@mail.ru)

Breast cancer is one of the most common oncological diseases among women around the world. So far, surgical intervention has been the primary method of treating it. Therefore, the information obtained by a pathology surgeon is of critical importance for treating physicians for assessment of the surgical treatment performed and establishing the further treatment plan. The most essential criteria to be reported in the summary of the findings by the pathology surgeon are the stage as per the TNM Classification of Malignant Tumors and the radicality of the surgical intervention. The correctness of the assessment of these criteria depends entirely on the quality of the gross examination and selection of items for microscopic examination. This article discusses the key points, rules and particularities of surgical material removal from the mammary gland without neoadjuvant treatment.

**Keywords:** breast cancer, stage, TNM, gross examination, surgical material

**For citation:** Gorban N.A., Kudaibergenova A.G., Rodina A.A. et al. Macroscopic examination of surgical material in invasive breast cancer without preoperative treatment. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(1):52–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-52-62>

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее частое онкологическое заболевание у женщин во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2024), в 2022 г. у 2,3 млн женщин диагностирован РМЖ, который стал причиной 670 тыс. смертей. Эти статистические данные свидетельствуют о высокой социальной значимости заболевания и, соответственно, принципиальности адекватного подхода к терапии. Становится понятным, как критически важна информация, которую патологоанатом предоставляет хирургу для оценки радикальности проведенной операции, а лучевому и химиотерапевту — для выбора тактики дальнейшего лечения. Ключевыми моментами патологоанатомического исследования прежде всего являются оценка опухоли по международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM) (см. табл. 1 и 2) и качество проведенного хирургического вмешательства [1].

Предложенные нами рекомендации — это синтез изучения международных протоколов исследования молочной железы при РМЖ и анализа многолетнего опыта работы как с собственным операционным материалом, так и с готовыми гистологическими препаратами [2–4]. В статье мы умышленно отошли от обсуждения вырезки операционного материала после неoadъювантной терапии, так как эта тема требует отдельного рассмотрения.

### ВИДЫ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время операционный материал при РМЖ делят на 2 большие группы: препараты после радикальной операции (мастэктомия) и препараты после органосохраняющей операции (резекция ткани молочной железы различного объема). Оба типа оперативного вмешательства могут выполняться как без предшествующего неoadъювантного лечения, так и после него [5].

Секторальная резекция — частичное иссечение ткани молочной железы, обычно с сохранением соска («частичная мастэктомия», «лампэктомия» и «квад-

рантэктомия»), выполняется практически в половине операций на молочной железе. Такой тип операции применяют при первично операбельных опухолях, т. е. при наличии узла размером до 2 см (стадии cT1a–cN0), а также в некоторых случаях при cT2N0, если опухолевый узел размером менее 2,5 см [5].

Тотальная мастэктомия — удаление всей ткани молочной железы, как правило с сосково-ареолярным комплексом. Эту операцию проводят при более распространенных первично операбельных опухолях молочной железы (стадии cT1–3N1) или при наличии противопоказаний к органосохраняющей операции [5]. В зависимости от клинической ситуации применяют один из вариантов тотальной мастэктомии:

- простую: без удаления подмышечных лимфатических узлов (ЛУ);
- подкожную: с удалением соска и только узкого окружающего края кожи;
- подкожную: без удаления соска;
- модифицированную радикальную: с подмышечной лимфодиссекцией (иногда удаляют и небольшую часть грудной мышцы);
- радикальную: с удалением большой и малой грудных мышц, а также аксиллярной жировой клетчатки.

### ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЫРЕЗКИ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Перед тем как приступить к макроскопическому описанию и вырезке операционного материала, необходимо:

- ознакомиться с направляющим документом и убедиться, что материал имеет маркировку, соответствующую направлению;
- уточнить, проводили ли предоперационное лечение (от этого зависит выбор протокола вырезки);
- выяснить повод для операции: первичная опухоль, рецидив, материал после онкопластической или редуцирующей симметризирующей операции;
- изучить описания проведенных визуализирующих методов исследования молочной железы.

**Таблица 1. Патологоанатомическая (p) международная классификация стадий злокачественных новообразований (TNM): оценка первичной опухоли (T)**

**Table 1. Pathoanatomical (p) TNM Classification of Malignant Tumors: assessment of primary tumor (T)**

Распространенность (стадия) опухоли (pT) Advancement (stage) of the tumor (pT)	Значение Meaning
pTis	Карцинома <i>in situ</i> : <i>In situ carcinoma:</i>
pTis (DCIS)	Протоковый рак <i>in situ</i> <i>In situ duct carcinoma</i>
pTis (LCIS)	Дольковый рак <i>in situ</i> <i>In situ lobular carcinoma</i>
pTis (Paget)	Рак соска (рак Педжета) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по ее размеру) Nipple carcinoma (Paget's disease) with no signs of a tumor (if a tumor exists, it is assessed by the measured size)
pT1	Опухоль размером 2 см или меньше*: A tumor of 2 cm in size or larger:*
pT1mic	Микроинвазия (до 0,1 см) * Microinvasive (up to 0.1 cm) *
pT1a	Опухоль до 0,5 см* A tumor of up to 0.5 cm*
pT1b	Опухоль до 1 см* A tumor of up to 1 cm*
pT1c	Опухоль до 2 см* A tumor of up to 2 cm*
pT2	Опухоль до 5 см* A tumor of up to 5 cm*
pT3	Опухоль более 5 см* A tumor larger than 5 cm*
pT4	Опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку или кожу: A tumor of any size with direct advancement into the chest wall or skin:
T4a	Распространение на грудную стенку Advancement into the chest wall
T4b	Отек (включая симптом «лимонной корки»), или изъязвление кожи молочной железы, или сателлиты в коже железы Edema (including the symptom of a peau d'orange lesion) or ulceration of the breast skin, or satellites in the breast skin
T4c	Сочетание признаков 4a и 4b A combination of signs 4a and 4b
T4d	Воспалительная форма рака Inflammatory form of cancer

\*В наибольшем измерении.

\*In the largest dimension.

В зависимости от клинической ситуации это могут быть маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография или их сочетание. Этот шаг позволяет узнать о локализации, количестве и характере новообразований, их размере, а также о наличии или отсутствии кальцификатов и/или биопсийных клипс;

- сопоставить количество единиц материала, указанных в направлении, с фактическим их наличием;
- оценить объем операции и сопоставить его с указанным в направлении.

На следующем этапе необходимо сориентировать материал, определить сторону (правая или левая) и сопоставить с направлением. Наличие аксиллярной клетчатки позволяет легко сориентировать материал. Если материал доставлен без клетчатки или клетчатка доставлена отдельно, то ориентироваться следует на маркировку хирургов: это могут быть лигатуры разной длины или гистологическая краска.

Затем следует внимательно осмотреть присланный материал и описать его, указав:

- число фрагментов;
- характер операционного материала (мастэктомия или секторальная резекция);
- наличие рассечения материала хирургом (обязательно);
- характер маркировки краев резекции или ее отсутствие;
- размер присланного материала в 3 измерениях (ширина, длина, высота, см);
- при наличии сосково-ареолярного комплекса и лоскута кожи их цвет, размер (см) и состояние, а также наличие или отсутствие на поверхности патологических изменений;
- наличие аксиллярной клетчатки, если она имеется (прислана единым блоком с молочной железой или отдельно, указать размер в 3 измерениях).

Следующим этапом необходимо пальпаторно определить наличие опухолевого узла и его ориентировочную локализацию, обозначив на схеме (рис. 1). Затем можно приступить к окрашиванию всей поверхности препарата, делая это чрезвычайно деликатно, чтобы избежать затеков краски, которые приводят к затруднению оценки края резекции. Перед окрашиванием, а также после нанесения краски материал промакивают тканью или бумагой. Оставшиеся неокрашенные участки покрывают еще одним слоем краски. Для ускорения высыхания можно дополнительно нанести на поверхность 9 %-й раствор уксусной кислоты. Подсушивать препарат феном нельзя из-за возникновения артефактных изменений, затрудняющих интерпретацию при микроскопическом исследовании.

Как показывает практика большинства ведущих онкологических учреждений, окраска краев в разные цвета не является обязательной при условии четкого

**Таблица 2.** Патологоанатомическая (p) международная классификация стадий злокачественных новообразований (TNM): оценка статуса регионарных лимфатических узлов (N)

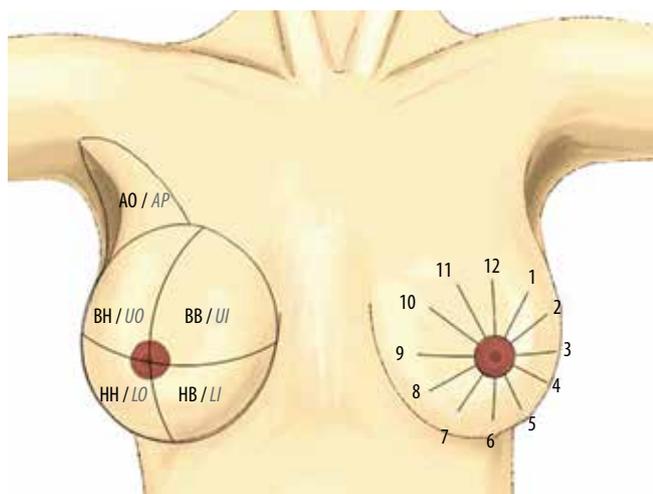
**Table 2.** Pathoanatomical (p) TNM Classification of Malignant Tumors: assessment of regional lymph node status (N)

Распростра- ненность (стадия) в pN Advancement (stage) into the pN	Значение Meaning
pNX	Регионарные лимфатические узлы (ЛУ) не могут быть оценены: Regional lymph nodes (LN) not assessable:
pN0	Отсутствие признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились No signs of metastatic lesions of the regional LNs in the histology examination; no additional methods were used to determine isolated tumor cells
pN0 (I–)	Отсутствие признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях No signs of metastatic lesions of the regional LNs in the histology examination or immunohistochemistry
pN0 (I+)	Отсутствие признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом исследовании, но они определяются иммуногистохимическими методами (кластеры — не более 0,2 мм) No signs of metastatic lesions of the regional LNs in the histology examination, but they are detected by immunohistochemical methods (clusters of up to 0.2 mm)
pN0 (mol–)	Отсутствие признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом и молекулярных исследованиях (RT–PCR*) No signs of metastatic lesions of the regional LNs in the histology or molecular examination (RT–PCR*)
pN0 (mol+)	Отсутствие признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом исследовании, но они определяются молекулярными методами (RT–PCR*) No signs of metastatic lesions of the regional LNs in the histology, but they are determined by methods of molecular examination (RT–PCR*)
pN1mic	Микрометастазы (более 0,2 мм, но менее 2,0 мм): Micrometastases (larger than 0.2 mm but less than 2.0 mm)
pN1	Метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ и/или микроскопическое поражение внутригрудных ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически неопределяемых) «сторожевых» ЛУ Metastases in 1–3 axillary LNs and/or microscopic lesions of the intrathoracic LNs detected by methods of sentinel lymph mode examination (clinically undetectable)
pN1a	Метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ Metastases in 1–3 axillary LNs
pN1b	Микроскопическое поражение внутригрудных ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически неопределяемых) «сторожевых» ЛУ Microscopic lesions of the intrathoracic LNs detected by methods of sentinel lymph mode examination (clinically undetectable)
pN1c	Метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ и микроскопическое поражение внутригрудных ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически неопределяемых) «сторожевых» ЛУ Metastases in 1–3 axillary LNs and microscopic lesions of the intrathoracic LNs detected by methods of sentinel lymph mode examination (clinically undetectable)
pN2	Метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ или клинически определяемое поражение внутригрудных ЛУ при отсутствии поражения подмышечных ЛУ: Metastases in 4–9 axillary LNs or clinically detectable lesions of the intrathoracic LNs in absence of axillary LN lesions:
pN2a	Метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ (как минимум 1 скопление более 2 мм) Metastases in 4–9 axillary LNs (at least one accumulation of over 2 mm)
pN2b	Клинически определяемое поражение внутригрудных ЛУ при отсутствии поражения подмышечных ЛУ Clinically detectable lesions of the intrathoracic LNs in absence of axillary LN lesions
pN3	Метастазы в 10 и более подмышечных ЛУ или подключичные ЛУ, либо клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных ЛУ, либо поражение более 3 подмышечных ЛУ с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных ЛУ, либо поражение надключичных ЛУ: Metastases in 10 or more axillary LNs or in subclavicular lymph nodes, or clinically detectable lesions of intrathoracic and axillary LNs, or lesions of more than 3 axillary LNs with microscopic lesions of clinically intact intrathoracic LNs, or lesions of supraclavicular LNs:

Распространенность (стадия) в pN Advancement (stage) into the pN	Значение Meaning
pN3a	Метаастазы в 10 и более подмышечных ЛУ или подключичные ЛУ Metastases in 10 or more axillary LNs or in subclavicular LNs
pN3b	Клинически определяемое поражение внутригрудных и подмышечных ЛУ, или поражение более 3 подмышечных ЛУ с микроскопическим поражением клинически интактных внутригрудных ЛУ Clinically detectable lesions of intrathoracic and axillary LNs, or lesions of more than 3 axillary LNs with microscopic lesions of clinically intact intrathoracic LNs
pN3c	Метаастазы в надключичные ЛУ на стороне поражения Metastases in supraclavicular LNs on the side of the lesions

\*Обратно-транскриптазная полимеразная цепная реакция.

\*Reverse transcriptase polymerase chain reaction.



**Рис. 1.** Анатомические зоны молочной железы (разделение молочной железы на квадранты и часы, что нередко встречается в направлениях от хирургов): аксиллярный отросток (АО); квадранты: верхне-внутренний (ВВ), верхне-наружный (ВН), нижне-внутренний (НВ), нижне-наружный (НН), сосок и ткань молочной железы под ним часто обозначают как центральную зону

**Fig. 1.** Anatomical zones of the mammary gland. The gland is divided into quadrants, and «o»clock» designations are also used, which is common in referrals from surgeons: axillary process (AP); quadrants: upper inner (UI), upper outer (UI), lower inner (LI), lower outer (LO) (the nipple and the mammary gland tissue underneath are often designated as the central zone)

обозначения взятых фрагментов в макроописании: во-первых, невозможно достоверно определить границу между краями резекции, и вероятен затек краски из одной зоны в другую; во-вторых, при определении любого из этих краев как «позитивного» операция расширится до мастэктомии, где зона прилегания опухоли к краю не играет никакой роли, либо будет проведена лучевая терапия с захватом широкой зоны вокруг удаленных тканей [6]. Если детальная оценка краев резекции необходима для врача-хирурга и об этом

написано в направлении, а в препарате хирургом отмечены интересующие его края, например с помощью лигатур, то следует выполнить раздельное окрашивание поверхностей или маркировать фрагменты операционного препарата.

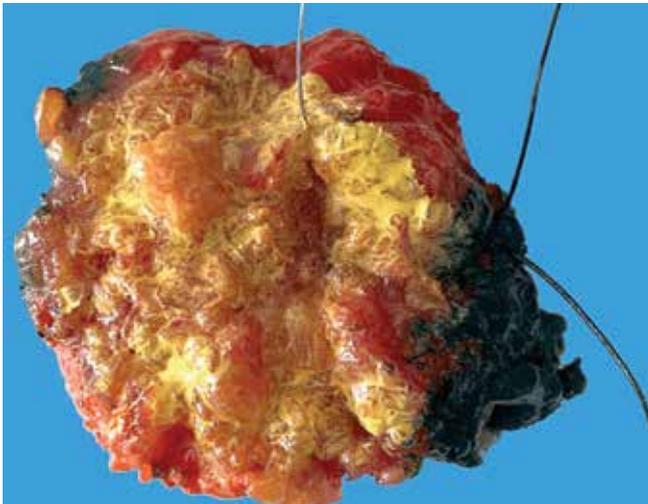
Поскольку при мастэктомии объем оперативного вмешательства является радикальным, окрашивать гистологической краской фасциальный край железы необязательно. В случае близкого расположения опухоли от фасциального края или при подозрении на врастание опухоли в грудную мышцу рекомендуется окрасить гистологической краской подозрительную зону в проекции опухоли.

Дальнейшие действия зависят от вида операционного материала, поэтому ниже отдельно рассмотрены протоколы вырезки при резекции молочной железы и мастэктомии.

### РАБОТА С МАТЕРИАЛОМ СЕКТОРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

Доставленный материал после секторальной резекции осмотреть, если препарат маркирован, ориентировать его. Указать размеры фрагмента в 3 измерениях (см), при наличии кожного лоскута определить его размеры и состояние. Описать все отдельно присланные фрагменты. Далее необходимо выполнить следующее:

1. Пальпаторно определить локализацию и ориентировочные размеры опухоли.
2. Провести окрашивание краев резекции гистологической тушью (рис. 2).
3. Разрезать препарат на параллельные пластины толщиной не более 5 мм (рис. 3) таким образом, чтобы каждая пластина имела 4 окрашенных края. Первый разрез необходимо провести по наибольшему размеру опухолевого узла. Если препарат ориентирован, указать направление, в котором

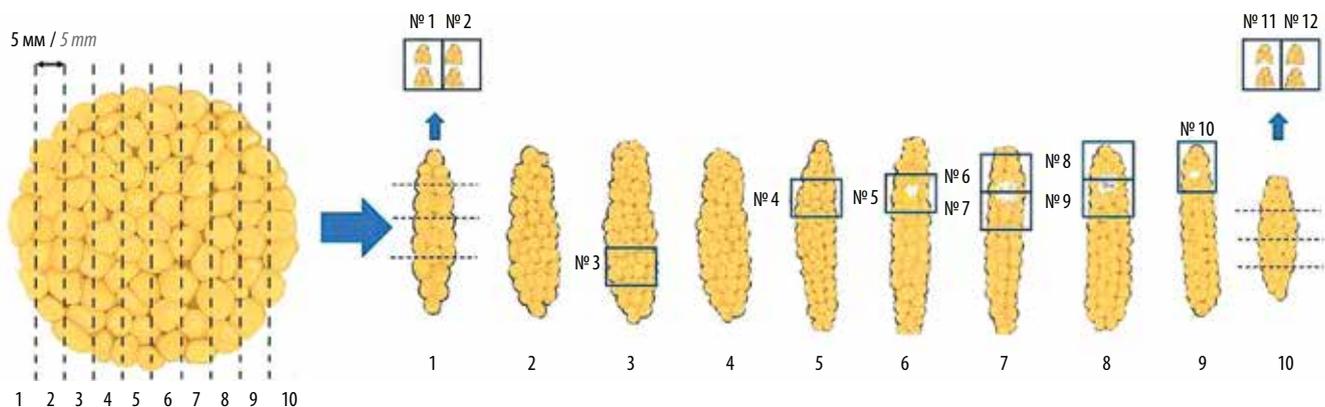


**Рис. 2.** Окрашенный сектор молочной железы, края резекции маркированы лигатурами, опухоль — гарпуном

*Fig. 2. Stained sector of the mammary gland with resection margins marked by ligatures and the tumor marked by a harpoon*

производились сечения (например, от медиального края к латеральному). Важно раскладывать пластины в порядке, в котором они были получены.

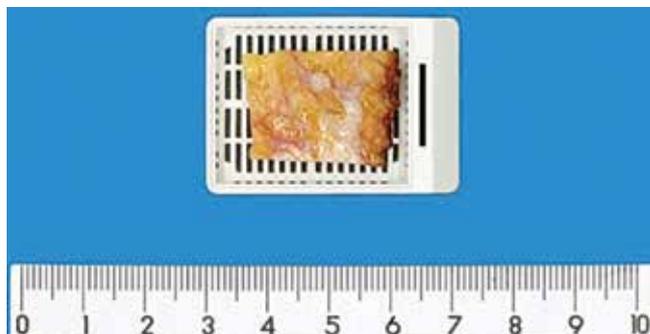
4. Если пальпаторно опухоль находится на расстоянии более 1,5 см от края резекции, следует взять этот край отдельно и отметить это в протоколе макроскопического описания [7] (см. рис. 3).



**Рис. 3.** Схема вырезки при секторальной резекции: кассеты № 1 и 2 — параллельная пластина 1, медиальный край резекции (перпендикулярно) взят полностью; кассета № 3 — параллельная пластина 3, фон молочной железы — репрезентативный фрагмент; кассета № 4 — параллельная пластина 4, ткань молочной железы — непосредственно медиально к опухоли; кассета № 5 — параллельная пластина 5, опухоль с передним и задним краями резекции; кассеты № 6 и 7 — параллельная пластина 6, опухоль с ближайшими передним и задним краями резекции; кассеты № 8 и 9 — параллельная пластина 7, опухоль с ближайшим передним и задним краями резекции; кассета № 10 — параллельная пластина 8, опухоль с верхним, передним и задним краями резекции; кассеты № 11 и 12 — параллельная пластина 10, латеральный край резекции (перпендикулярно) взят полностью. Нижний край резекции находится на расстоянии более 1,5 см от опухоли, поэтому достаточно отметить расстояние от опухоли до данного края резекции в макроскопическом описании

*Fig. 3. Diagram of incision during sectoral resection. Cassettes No. 1 and 2: parallel plate 1, medial resection margin (perpendicularly) captured in full; cassette No. 3: parallel plate 3, background of mammary gland — representative fragment; cassette No. 4: parallel plate 4, tissue of mammary gland, just medially to the tumor; cassette No. 5: parallel plate 5, tumor with anterior and posterior resection margins; cassettes No. 6 and 7: parallel plate 6, tumor with nearest anterior and posterior resection margins; cassettes No. 8 and 9: parallel plate 7, tumor with nearest anterior and posterior resection margins; cassette No. 10: parallel plate 8, tumor with upper, anterior, and posterior resection margins; cassettes No. 11 and 12: parallel plate 10, lateral resection margin (perpendicularly) captured in full. Lower resection margin is over 1.5 cm away from tumor, therefore it is sufficient to specify the distance from tumor to this resection margin in macrodescription*

5. На параллельных пластинах определить размеры опухолевого узла и расстояние до всех краев резекции. Помимо размеров описать цвет опухоли, консистенцию, края (четкие, неотчетливые, звездчатые, фестончатые, инкапсулированная опухоль) и отметить неоднородные участки. При небольшом расстоянии до края резекции необходимо провести вырезку опухоли таким образом, чтобы она оказалась в одном фрагменте с окрашенным краем резекции.
6. Если опухоль небольшая, ее нужно взять в кассету единым фрагментом с ободком окружающей ткани примерно 2–3 мм.
7. Если опухоль не одна, следует определить размеры и расстояние до краев резекции каждой из них (см. п. 5), а также расстояние между опухолями. Необходимо внимательно осмотреть и пропальпировать ткань молочной железы между опухолевыми узлами, взять как минимум один фрагмент для микроскопического исследования, чтобы определить или исключить связь между узлами.
8. Для исследования фоновых процессов необходимо взять в кассеты несколько фрагментов ткани молочной железы, отдавая предпочтение зонам фиброза, уплотнениям и участкам, имеющим визуальные отличия, «биопсийному ходу», если он есть. Количество фрагментов зависит от размера сектора и обнаруженных изменений [8].



**Рис. 4.** Максимально допустимый размер фрагмента для стандартной кассеты

**Fig. 4.** Maximum allowed fragment size for a standard cassette

9. Фрагмент, взятый в кассету, должен быть адекватного размера (толщиной 3 мм) и свободно размещаться в кассете (рис. 4).

Параллельные пластины требуется подписать и завернуть в марлю или специальную салфетку для хранения таким образом, чтобы было возможно восстановить ориентацию при доборе материала из влажного архива.

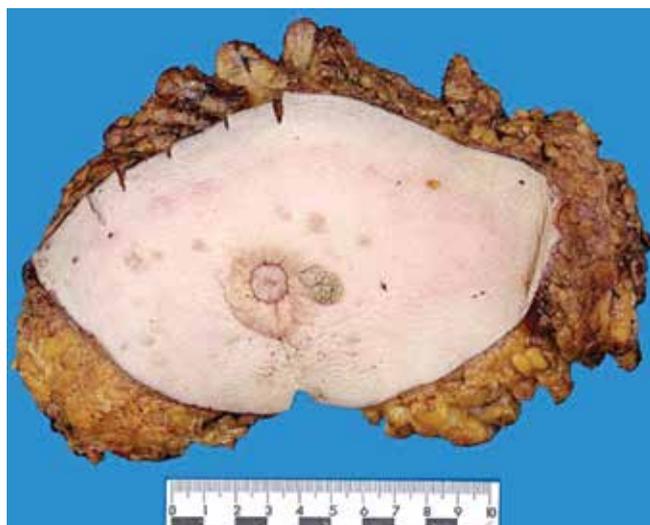
### МАСТЭКТОМИЯ

Работая с материалом после мастэктомии, необходимо выполнить следующее.

1. Указать размеры железы в 3 измерениях (см) и без аксиллярной клетчатки, при необходимости произвести взвешивание. При наличии кожного лоскута описать его размеры и состояние (наличие «лимонной корки» или утолщения дермы с указанием протяженности, изъязвлений, рубцов, невусов, татуировок и т. д.), описать сосково-ареолярный комплекс (сосок втянут или нет, изъязвлен, покрыт коркой). Обратить внимание на состояние фасции, наличие втяжения или фрагментов ске-

летной мышцы. Указать размеры аксиллярной жировой клетчатки в 3 измерениях, отметить, представлена ли она в едином блоке с молочной железой или отдельно. Описать и измерить все отдельно присланные фрагменты (рис. 5).

2. Рекомендуется сосково-ареолярный комплекс отделить от препарата и вырезать перпендикулярными разрезами на следующий день после фиксации, в кассеты взять тотально.
3. Если опухоль пальпаторно находится у фасциального края, следует провести окрашивание участка фасции над опухолью и отметить это в протоколе макроописания.
4. Параллельные разрезы проводить перпендикулярно поверхности кожи (или переднему краю, если кожи нет), не разрезая ее, от медиального края к латеральному с интервалом (толщиной пластины) около 5–10 мм по принципу «книги с листами». Затем необходимо пропальпировать и осмотреть каждую пластину (рис. 6 и 7).
5. Категорически запрещена вырезка опухолевого узла и размещение его по кассетам до окончания макроскопического исследования, так как при выявлении в последующих пластинах 2-го или 3-го опухолевого узла необходимо оценить их взаимоотношение.
6. Если вырезать узлы сразу по мере их обнаружения, игнорируя указанное в п. 5, на этапе микроскопического исследования и заключения могут возникнуть проблемы с определением числа опухолей, их размера и стадирования процесса.
7. Описать опухолевый узел(ы): размеры (см), консистенцию, характер края (четкий/нечеткий), форму (округлая/звездчатая/неправильная), наличие кровоизлияний и некрозов, крапа, расстояние до кожи и краев резекции.



**Рис. 5.** Молочная железа (вид со стороны кожного лоскута)

**Fig. 5.** Mammary gland (view from the cutaneous flap side)



**Рис. 6.** Материал мастэктомии (вид со стороны фасциального края): выполнены параллельные разрезы с шагом 0,5–1 см

**Fig. 6.** Mastectomy material (view from the fascial margin side) with parallel incisions made at intervals of 0.5 to 1 cm

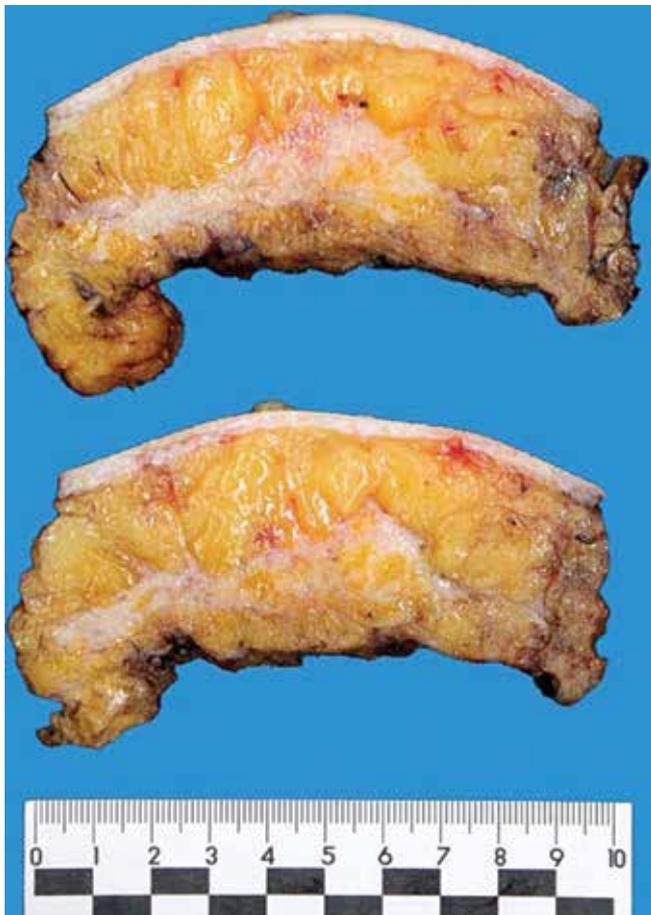


Рис. 7. Пластины с опухолевым узлом  
Fig. 7. Plates with tumor nodule

8. В случае выявления 2-го/3-го узла следует описать его по той же схеме и измерить расстояние между узлами (если фокусы находятся в 5 мм или менее друг от друга, их следует рассматривать как единую опухоль или опухоль с сателлитом). Такие подозрительные участки следует забирать одной пластиной или блоком с картированием, что позволит в дальнейшем микроскопически измерить опухоль для уточнения стадии pT [9].
9. Описать ткань железы вне опухоли.
10. Только после завершения осмотра, пальпации и описания всего материала можно приступать к забору фрагментов в блоки: необходимо взять все узлы, обязательно с прилежащей тканью молочной железы по периферии узла, примерно 2–3 мм (в первую очередь для оценки лимфоваскулярной инвазии).
11. При небольшом расстоянии до края резекции следует провести вырезку таким образом, чтобы опухоль с краем резекции оказалась в 1 фрагменте.
12. Когда опухоль подрастает к соску, необходимо отсечь его вместе с целой опухолью, после фиксации разрезать на пластины и взять для микроскопии пластину на участке наиболее близкого располо-



Рис. 8. Пластина молочной железы: опухоль подрастает к соску  
Fig. 8. Mammary gland plate: tumor growing towards nipple

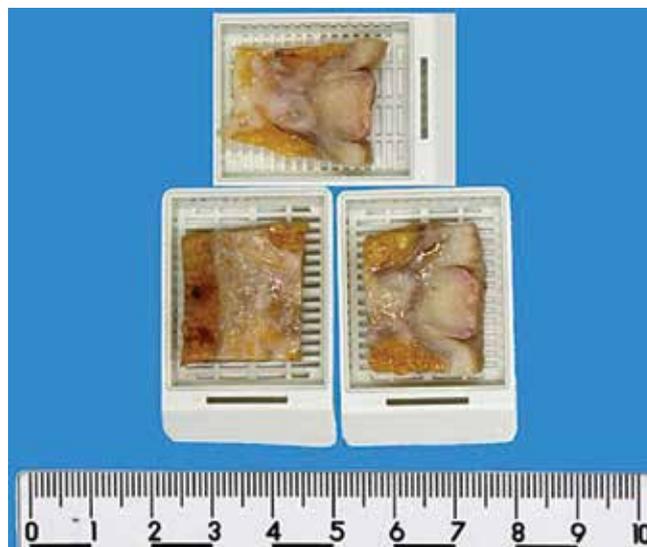


Рис. 9. Опухоль с соском, взятая в кассеты  
Fig. 9. Tumor with nipple enclosed in cassettes

- жения опухоли к соску. Так же следует поступить, если опухоль подрастает к коже (рис. 8 и 9).
13. При небольшой опухоли ее нужно взять в кассету единым фрагментом с окружающей тканью, если целиком не помещается в кассету, разделить на несколько фрагментов и маркировать в макроописании, что это одна пластина узла (рис. 10–12).
14. Если выявлено несколько узлов, обязательно надо взять ткань железы между узлами, промаркировав ее (рис. 13).
15. Для исследования фоновых процессов следует уложить в кассеты несколько фрагментов ткани молочной железы, отдавая предпочтение зонам фиброза, уплотнениям и участкам, имеющим визуальные отличия (но не менее 8), указав зону забора материала. После забора узлов необходимо взять 4 фрагмента фона рядом с узлом (узлами) и 4 фрагмента фона на расстоянии от узла (узлов).

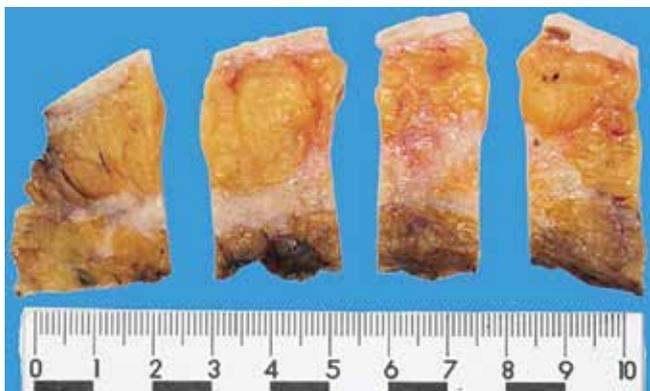


Рис. 10. Одна пластина ткани молочной железы с узлом

Fig. 10. A single plate of mammary gland tissue with a nodule

Надо забирать в первую очередь самые плотные и подозрительные участки. Необходимо отметить наличие «биопсийного хода» и, если он есть, взять его для микроскопического исследования [8].

16. Все обнаруженные изменения на коже (изъязвления, невусы, ангиомы, рубцы и т. д.) следует взять для гистологического исследования.
17. Если в направлении указана инфильтративно-отечная форма РМЖ, требуется взять 5–10 фрагментов кожи (для поиска раковых эмболов в лимфатических сосудах дермы).

### ВЫРЕЗКА АКСИЛЛЯРНОЙ КЛЕТЧАТКИ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

ЛУ аксиллярной жировой клетчатки исследуют визуально и пальпаторно, поделив ее условно на 3 уровня (рис. 14) – I уровень, ближайший к молочной железе, где находятся крупные ЛУ, далее II и III. На III уровне ЛУ могут быть не крупнее 4–5 мм в диаметре. Третьего уровня может и не быть или его могут доставить отдельно во флаконе. Необходимо исследовать все обнаруженные ЛУ [2].

- I уровень (нижнеподмышечный): ЛУ снаружи латерального края малой грудной мышцы (интра-

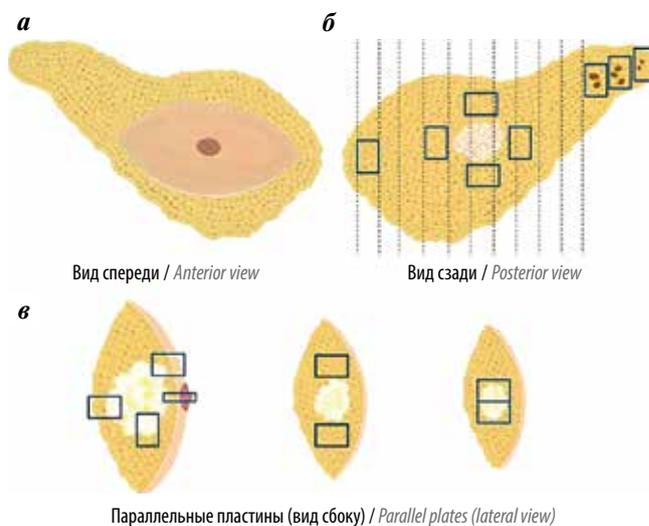


Рис. 12. Мастэктомия с наличием аксиллярной жировой клетчатки единым блоком (схема вырезки крупной опухоли, размеры которой превышают стандартную гистологическую кассету): а – наличие кожного лоскута с сосково-ареолярным комплексом; б – слева направо: в кассеты взяты фон молочной железы, ткань молочной железы в непосредственной близости к опухолевому узлу (медially, сверху, снизу и латерально) и лимфатические узлы аксиллярной клетчатки; в – изображение параллельных пластин (слева направо: в кассеты взяты опухоль с ближайшим фасциальным краем, граница опухоли и ткани молочной железы, подрастающая наиболее близко к коже опухоль, подрастающая наиболее близко к соску опухоль; фон молочной железы в непосредственной близости к опухолевому узлу сверху и снизу; опухолевый узел с ободком прилегающей ткани по периферии узла единым блоком)

Fig. 12. Mastectomy with axillary adipose tissue in a single block (diagram of incisure of a larger tumor of a size exceeding the standard histological cassette): а: Cutaneous flap present with nipple-areolar complex; б (Left to right): Enclosed in cassettes are the background of mammary gland, tissue of mammary gland directly adjacent to the tumor nodule (medially, from the top, from the bottom, and laterally), and lymph nodes of axillary fiber; в: Parallel plates (Left to right): Enclosed in cassettes are tumor with nearest fascial margin, margin of tumor and mammary gland tissue, tumor growing closest to skin, tumor growing closest to nipple; background of mammary gland directly adjacent to tumor nodule from the top and bottom; tumor nodule with a ring of adjacent tissue on the periphery of the nodule as a single block

маммарные – не путать с интермаммарными!), обнаруживаются в верхненаружном квадранте непосредственно в ткани молочной железы.

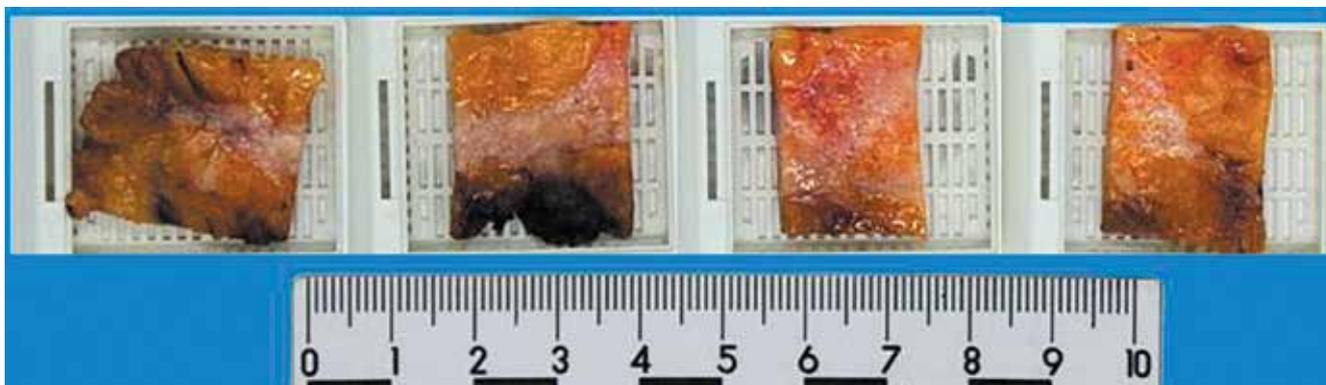
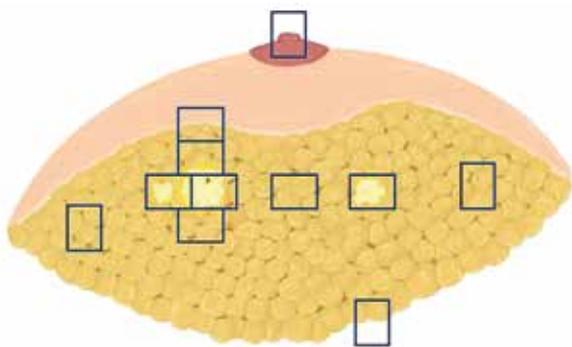


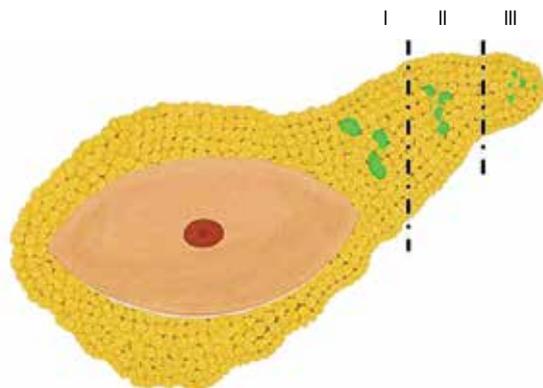
Рис. 11. Пластина узла с окружающей тканью в кассетах

Fig. 11. Nodule plate with surrounding tissue in cassettes



**Рис. 13.** Схема вырезки при наличии более 1 опухолевого узла: в кассеты помещены одним блоком 2 опухолевых узла, расположенных на расстоянии менее 1,5 см друг от друга; опухолевый узел на более дальнем расстоянии забран с ободком прилегающей ткани; также взят фрагмент ткани между 2 узлами; помимо опухолевых узлов в блоки помещены сосок, кожа в ближайшем расстоянии от опухоли, фон молочной железы и фасциальный край резекции

Fig. 13. Diagram of incisure if more than one tumor nodule is present: enclosed in cassettes as a single block are 2 tumor nodules less than 1.5 cm apart; a tumor nodule further away is captured with a ring of adjacent tissue; a tissue fragment between the two nodules is also captured; alongside tumor nodules, the block contains the nipple, skin nearest to the tumor, background of mammary gland, and fascial resection margin



**Рис. 14.** Уровни аксиллярных лимфатических узлов: I – нижнеподмышечный, II – среднеподмышечный, III – верхушечноподмышечный

Fig. 14. Axillary lymph node levels: I – lower axillary, II – mid-axillary, III – top axillary

- II уровень (среднеподмышечный, где узел меньше): ЛУ между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы и межгрудные ЛУ (Роттера).
- III уровень (верхушечно-подмышечный): верхушечные ЛУ и ЛУ, расположенные кнутри от медиального края малой грудной мышцы, за исключением подключичных.

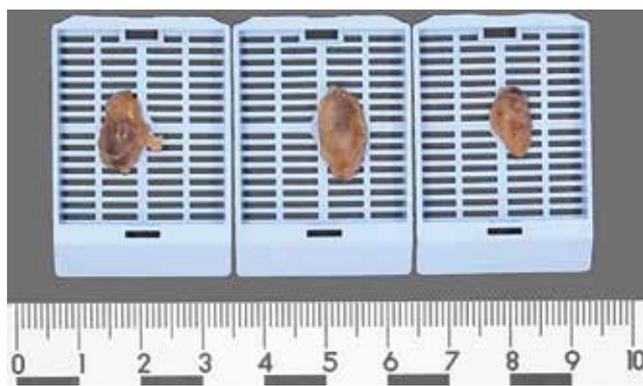
Следует подчеркнуть, что в морфологической классификации (в отличие от клинической) разделение в категории pN осуществляется строго по числу пораженных ЛУ, поэтому нельзя его завышать. Разделение на уровни не актуально для классификации pN, однако может быть интересно клиницисту.

Каждый ЛУ должен быть исследован и забран в кассету. Нельзя допускать повторного подсчета ЛУ, для чего применяют правило: если ЛУ крупный и надо



**Рис. 15.** Рассечение крупных лимфатических узлов параллельно длинной оси

Fig. 15. Larger lymph nodes are to be dissected parallel to the long axis



**Рис. 16.** Распределение лимфатических узлов по кассетам

Fig. 16. Distribution of lymph nodes among cassettes

взять несколько его фрагментов, необходимо четко маркировать кассету. Достаточно одного репрезентативного среза при макроскопически очевидно пораженном ЛУ.

Выделяя ЛУ из клетчатки, следует проявлять осторожность, чтобы не разрезать узел на части. Если такое произошло, необходимо 2-ю половину ЛУ выделить из клетчатки и положить рядом в ту же кассету с маркировкой или тут же отправить во влажный архив. Иначе можно посчитать 2-ю половину за еще 1 ЛУ, что приведет к завышению их числа.

ЛУ нельзя отделять от клетчатки, иначе невозможно будет оценить экстранодальное распространение. Разрезать ЛУ следует по длинной оси (рис. 15, 16).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макроскопическое описание и вырезка материала имеют крайне важное значение, так как на данном этапе могут быть заложены многочисленные подводные камни, способные привести к неправильной трактовке выявленных микроскопических изменений. А исправить допущенные недочеты порой уже невозможно. Соблюдение представленных рекомендаций поможет правильно оценить микроскопическую картину и поставить правильный диагноз.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388
2. Ellis I., Allison K.H., Dang C. et al. Invasive carcinoma of the breast histopathology reporting guide. 2<sup>nd</sup> ed. International Collaboration on Cancer Reporting. Sydney, 2022.
3. Krishnamurti U.G., Fitzgibbons P.L., James L., Connolly M. Protocol for the examination of resection specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. College of American Pathologists, 2023.
4. Ellis I.O. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer. London: The Royal College of Pathologists, 2016.
5. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и др. Рак молочной железы. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2-1): 157–200. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
6. Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhgulev A.N. et al. Breast cancer. Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumors 2023;13(3s2-1):157–200. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200
7. Wood W.C. Close/positive margins after breast-conserving therapy: additional resection or no resection? *Breast* 2013;22 (Suppl 2):S115–7. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.022IF
8. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Practice Guideline. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:S1–22. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.01.008
9. Schnitt S.J., Wang H.H. Histologic sampling of grossly benign breast biopsies. How much is enough? *Am J Surg Pathol* 1989;13(6):505–12. DOI: 10.1097/00000478-198906000-00007
10. Andea A.A., Wallis T., Newman L.A. et al. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2002;94(5):1383–90. DOI: 10.1002/cncr.10331

**Вклад авторов**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Contribution of the authors**

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

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

А.А. Родина / A.A. Rodina: <https://orcid.org/0009-0006-0907-1640>

Д.С. Куш / D.S. Kushch: <https://orcid.org/0000-0001-7801-9260>

Е.Е. Меньшикова / E.E. Menshikova: <https://orcid.org/0009-0008-7988-9442>

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

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

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

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

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

Статья поступила: 15.03.2024. Принята к публикации: 25.03.2024.

Article submitted: 15.03.2024. Accepted for publication: 25.03.2024.