

# ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Цитоморфологические диагностические критерии тимом*

*Гены BRCA1/BRCA2: популяционные различия наследственных онкологических синдромов, выявляемые методом секвенирования нового поколения*

*Современные представления о нейроэндокринноклеточной гиперплазии легких*

*Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак*



ONCOPATHOLOGY

ТОМ 3 1-2

ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения опухолей различной локализации, обобщение доступной информации в области онкопатологии, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области. В журнале 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., член правления Российского общества онкопатологов (РООП), начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**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)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 7 Г .

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

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

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

1-2 <sup>ТОМ 3</sup>  
'20

ISSN 2618-7019 (Print)

Онкопатология. 2020.  
Том 3. № 1–2. 1–56.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020  
Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»

Тираж 500 экз.

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

**Гриневиц Вячеслав Николаевич**, к.м.н., президент РООП, заведующий отделением онкопатологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Федоров Дмитрий Николаевич**, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

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

### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Авдалиан Ашот Меружанович**, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Кудайбергенова Асель Галимовна**, к.м.н., ученый секретарь РООП, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



# ONCO PATHOLOGY

Quarterly peer-reviewed scientific and practical journal

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

## CHIEF EDITOR

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

## DEPUTY CHIEF EDITOR

**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)**

## EXECUTIVE SECRETARY

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

FOUNDED IN 2017

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

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

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

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

1-2 vol. 3  
'20

ISSN 2618-7019 (Print)

Onkopatologiya. 2020. Volume 3.  
No. 1-2. 1-56.

© PH "ABV-Press", 2020

Printed  
at the Mediacolor LLC.

500 copies

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

**EDITORIAL BOARD**

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

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

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

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

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

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

**Kovylin 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)**

**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)**

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

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

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

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

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

**Fedorov Dmitriy N., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)**

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

**FOREIGN EDITORS**

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

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

## EDITORIAL COUNCIL

**Avdalyan Ashot M.**, MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the City Clinical Hospital No. 40 (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Г.Р. Бутенко, М.В. Савостикова*

**Цитоморфологические диагностические критерии тимом. . . . . 10**

*С.Б. Глатко, Р.В. Гордилов*

**Опыт использования иммуногистохимического исследования в диагностике склерозирующего аденоза . . . . . 17**

*А.Г. Никитин, О.И. Бровкина, М.Г. Гордиев, Р.Ф. Еникеев, Д.Д. Сакаева, М.О. Дружков, Л.Х. Шигапова, Е.И. Шагимарданова, О.А. Гусев, Д.С. Ходырев, Р.Ш. Хасанов*

**Гены *BRCA1/BRCA2*: популяционные различия наследственных онкологических синдромов, выявляемые методом секвенирования нового поколения . . . . . 22**

### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*Н.А. Горбань, А.Г. Кудайбергенова, А.В. Филатова, А.М. Гаврилов*

**Протоковая карцинома *in situ* молочной железы. Аспекты морфологической диагностики . . . . . 33**

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Н.А. Корсакова, Н.А. Горбань*

**Современные представления о нейроэндокринноклеточной гиперплазии легких . . . . . 42**

*В.Н. Гриневич, А.В. Максименко*

**Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак: клинический случай и обзор литературы . . . . . 48**

### НЕКРОЛОГ

**Памяти Марины Владимировны Савостиковой . . . . . 55**

## CONTENTS

### ORIGINAL REPORTS

- G. R. Butenko, M. V. Savostikova*  
**Cytomorphological diagnostic criteria of thymomas . . . . . 10**
- S. B. Glatko, R. V. Gorodilov*  
**Utility of immunohistochemical staining in the diagnosis of sclerosing adenosis. . . . . 17**
- A. G. Nikitin, O. I. Brovkina, M. G. Gordiev, R. F. Enikeev, D. D. Sakayeva, M. O. Druzhkov,  
L. Kh. Shigapova, E. I. Shagimardanova, O. A. Gusev, D. S. Khodyrev, R. Sh. Khasanov*  
**BRCA1/BRCA2 genes: population differences in hereditary cancer syndromes detected  
by next generation sequencing . . . . . 22**

### REVIEWS AND LECTURES

- N. A. Gorban, A. G. Kudaybergenova, A. V. Filatova, A. M. Gavrilov*  
**Ductal carcinoma *in situ*. Aspects of morphological diagnostics. . . . . 33**

### CASE FROM PRACTICE

- N. A. Korsakova, N. A. Gorban*  
**Current concept of pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia . . . . . 42**
- V. N. Grinevich, A. V. Maksimenko*  
**Clear cell papillary renal cell carcinoma: a case report and literature review . . . . . 48**

### OBITUARY

- In memory of Marina Vladimirovna Savostikova . . . . . 55**

# ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТИМОМ

**Г.Р. Бутенко, М.В. Савостикова**

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

**Контакты:** Галина Романовна Бутенко [grbutenko@gmail.com](mailto:grbutenko@gmail.com)

*Эпителиальные опухоли вилочковой железы считаются редкими, но они составляют большинство новообразований переднего средостения. В статье рассмотрены вопросы цитологической диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы, даны цитоморфологические характеристики тимом А, АВ, В1, В2, В3 типов, некоторых типов карцином и нейроэндокринных опухолей тимуса.*

**Ключевые слова:** тимома, рак тимуса, нейроэндокринные опухоли, дифференциальная цитологическая диагностика

**Для цитирования:** Бутенко Г.Р., Савостикова М.В. Цитоморфологические диагностические критерии тимом. *Онкопатология* 2020;3(1–2):10–6.

DOI: 10.17650/2618-7019-2020-3-1-2-10-16



## Cytomorphological diagnostic criteria of thymomas

**G. R. Butenko, M. V. Savostikova**

Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia;  
15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

*Epithelial tumors of the thymus are considered rare, but they make up the majority of tumors of the anterior mediastinum. The cytological diagnosis of thymic epithelial tumors, cytomorphological features of thymomas type A, AB, B1, B2, B3, some types of carcinomas and neuroendocrine tumors of the thymus are considered in the article.*

**Key words:** thymoma, thymus cancer, neuroendocrine tumors, differential cytological diagnosis

**For citation:** Butenko G. R., Savostikova M. V. Cytomorphological diagnostic criteria of thymomas. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2020;3(1–2):10–6. (In Russ.).

## ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальные опухоли вилочковой железы составляют около 46 % всех новообразований переднего средостения [1]. Тимомы включают группу злокачественных органоспецифичных опухолей: тимомы типов А, АВ, В1, В2, В3. Потенциал злокачественности тимом низкий или умеренный. Рак вилочковой железы характеризуется быстрым ростом, прорастанием в окружающие органы средостения, ранним появлением имплантационных, лимфогенных и гематогенных метастазов [2]. Нейроэндокринные опухоли тимуса более агрессивны, чем их аналоги в легких и других органах. Прогноз неблагоприятный из-за склонности к местным рецидивам и отдаленному метастазированию [3]. По данным Европейского общества торакальных хирургов (ESTS), отмечается рост заболеваемости карциномами тимуса с 9 до 28 %, нейроэндокринными опухолями тимуса с 2 до 15 % [4].

Для морфологической верификации опухолей вилочковой железы в дооперационном периоде большое значение имеют малоинвазивные методы диагностики [5, 6]. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под контролем компьютерной томографии или ультразвука позволяет быстро и наименее травматично получить адекватный материал для цитологического исследования. Но цитологический метод для морфологической диагностики опухолей средостения, в том числе вилочковой железы, не используется в полной мере в связи со слабой изученностью темы и недостаточным опытом цитологов [7]. Выраженная вариабельность морфологического строения тимом, сходство микроскопических признаков с другими новообразованиями средостения нередко вызывают затруднения при интерпретации материала ТАБ [8, 9]. Вопросы цитологической верификации этих опухолей не изучены, не разработаны критерии их дифференциального

диагноза, что приводит к ошибочной цитологической диагностике.

**Целью** данной работы было изучение цитоморфологических особенностей эпителиальных опухолей вилочковой железы и разработка критериев цитологической диагностики тимом.

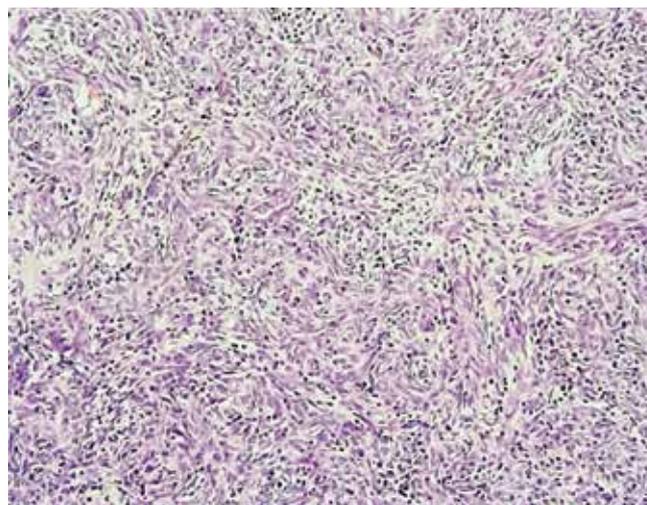
### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами исследованы клинико-морфологические данные 152 больных с новообразованиями средостения, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период 2003–2018 гг. Из них 78 пациентов были с эпителиальными опухолями вилочковой железы: тимомы – 67 (типа А – 9, типа АВ – 23, типа В1 – 14, типа В2 – 11, типа В3 – 10), карциномы – 6, нейроэндокринные опухоли – 5 (см. таблицу). Проведено 320 цитологических исследований материала ТАБ, и у 38 пациентов выполнено исследование операционного материала (284 исследования).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании **тимома типа А** обычно состоит из веретенообразных клеток, формирующих разнонаправленные структуры с небольшим количеством незрелых лимфоцитов или без них (рис. 1). В цитологическом материале ТАБ преобладают веретенообразные опухолевые клетки, располагающи-

ся в плотных скоплениях, пучках (рис. 2). Большинство структур довольно плотные, клетки просматриваются только по периферии. Ядра овальной и вытянутой формы, с мелкозернистым хроматином и мелкими, едва заметными ядрышками. Цитоплазма клеток скудная, практически незаметная. Лимфоцитов немного, и они располагаются преимущественно внутри эпителиальных структур.



**Рис. 1.** Тимомы типа А, гистологический препарат. Разнонаправленные структуры из веретенообразных клеток,  $\times 100$

**Fig. 1.** Type A thymoma, histological examination. Multidirectional structures composed of spindle cells,  $\times 100$

*Распределение эпителиальных опухолей вилочковой железы по гистологическому типу*  
*Distribution of thymic epithelial tumors according to their histological types*

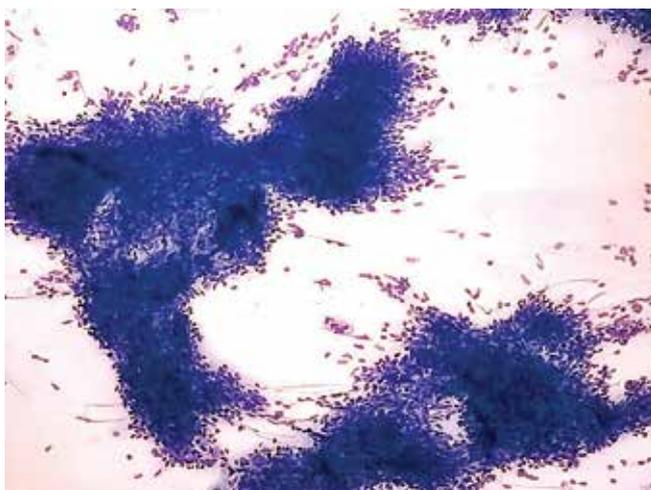
Гистологический тип опухоли Histological tumor type	Число пациентов Number of patients		Число цитологических препаратов, n Number of cytological smears, n	
	n	%	Тонкоигльная аспирационная биопсия Fine-needle aspiration biopsy	Отпечатки с операционного материала Touch cytology smear (from a surgical specimen)
Тимомы типа А Type A thymoma	9	11,54	41	43
Тимомы типа АВ Type AB thymoma	23	29,49	85	74
Тимомы типа В1 Type B1 thymoma	14	17,95	62	48
Тимомы типа В2 Type B2 thymoma	11	14,10	46	34
Тимомы типа В3 Type B3 thymoma	10	12,82	37	38
Карцинома Carcinoma	6	7,69	26	19
Нейроэндокринная опухоль Neuroendocrine tumor	5	6,41	23	28
<b>Всего</b> <i>Total</i>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>320</b>	<b>284</b>

Цитологическая картина тимомы типа А может иметь сходство с таковой мезенхимальных новообразований, в особенности солитарной фиброзной опухоли, которая также состоит преимущественно из веретенообразных и вытянутых клеток (рис. 3). Характерным микроскопическим признаком солитарной фиброзной опухоли является наличие ангиоперицитомоподобных структур и ветвящихся капилляров (рис. 4). В отличие от тимомы в структурах опухолевых клеток отсутствуют лимфоциты.

Веретеноклеточная нейроэндокринная опухоль может имитировать тимому типа А. В цитограмме веретеноклеточной нейроэндокринной опухоли клетки вытянутой и овальной формы располагаются

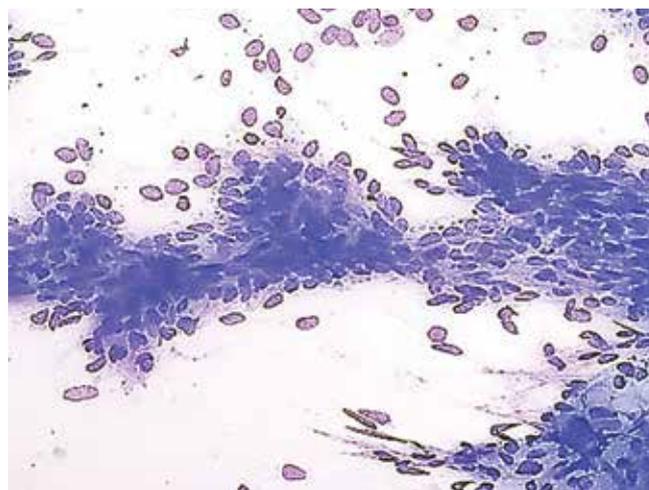
в более рыхлых скоплениях, много изолированных клеток (рис. 5). Ядра с характерным крупнозернистым хроматином (по типу «соль и перец»), мелкими светлыми ядрышками. Встречаются розеткоподобные структуры.

**Тимома типа АВ** состоит из веретеноклеточного компонента (типа А) и богатого лимфоцитами компонента (типа В), в котором присутствует значительная популяция незрелых Т-лимфоцитов (рис. 6). В адекватном цитологическом материале тимомы типа АВ хорошо выражены оба компонента, лимфоцитарный и эпителиальный. Опухолевые клетки веретенообразной и овальной формы, располагаются в виде плотных скоплений и изолированных клеток (рис. 7).



**Рис. 2.** Тимома типа А, цитологический препарат. Плотные скопления веретенообразных клеток и единичные лимфоциты,  $\times 100$

**Fig. 2.** Type A thymoma, cytological smear. Dense clusters of spindle cells and rare lymphocytes,  $\times 100$



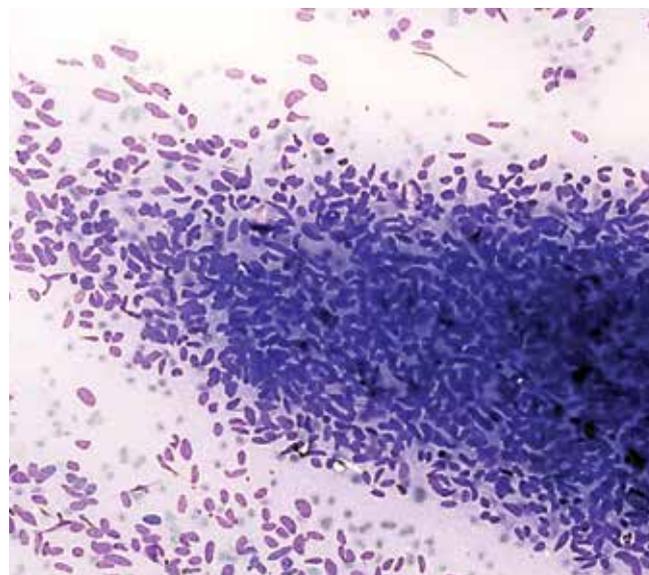
**Рис. 4.** Солитарная фиброзная опухоль переднего средостения. Ветвящиеся капилляры,  $\times 200$

**Fig. 4.** Solitary fibrous tumor of the anterior mediastinum. Branching capillaries,  $\times 200$



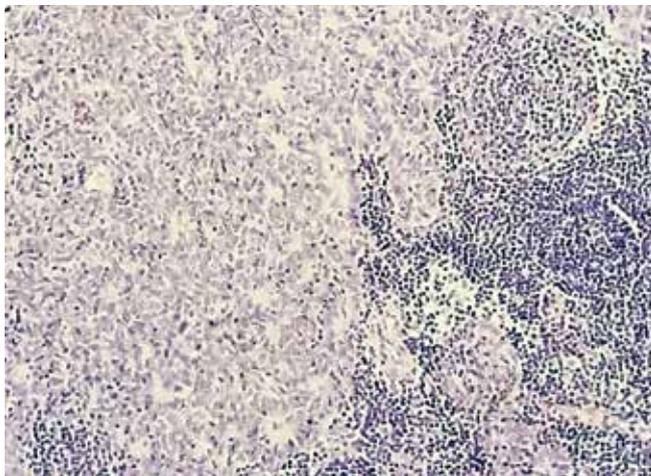
**Рис. 3.** Солитарная фиброзная опухоль переднего средостения. Плотные структуры из веретенообразных клеток имеют сходство с тимомой типа А,  $\times 200$

**Fig. 3.** Solitary fibrous tumor of the anterior mediastinum. Dense structures of spindle cells similar to those in type A thymoma,  $\times 200$



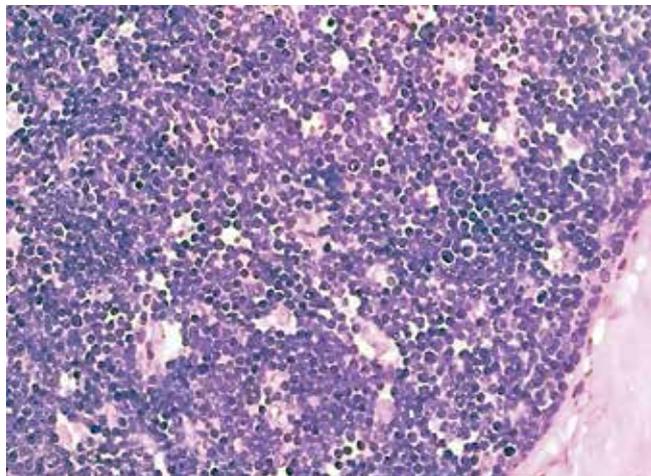
**Рис. 5.** Нейроэндокринная опухоль переднего средостения,  $\times 400$

**Fig. 5.** Neuroendocrine tumor of the anterior mediastinum,  $\times 400$



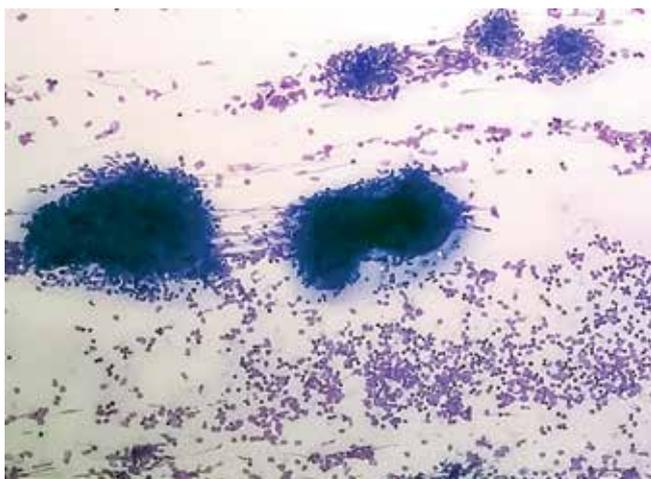
**Рис. 6.** Тимома типа АВ, гистологический препарат. Веретеноклеточный компонент типа А (слева) и лимфоцитарный компонент типа В (справа), ×100

**Fig. 6.** Type AB thymoma, histological examination. Spindle cell component type A (left) and lymphocytic component type B (right), ×100



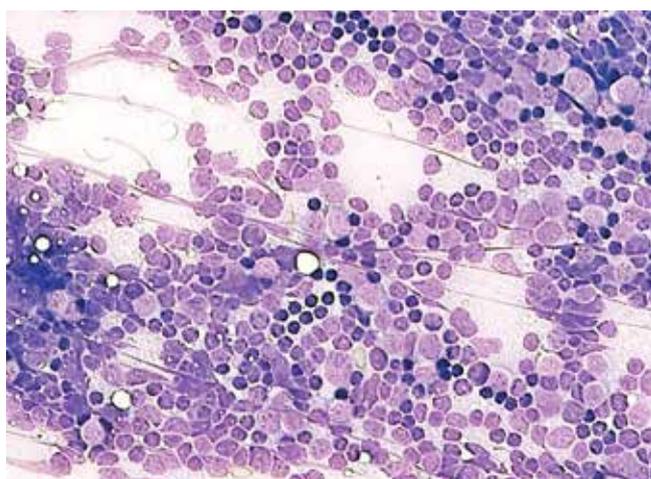
**Рис. 8.** Тимома типа В1, гистологический препарат. Лимфоциты разной степени зрелости, отдельные полигональные эпителиальные клетки, ×200

**Fig. 8.** Type B1 thymoma, histological examination. Lymphocytes of different maturity, rare polygonal epithelial cells, ×200



**Рис. 7.** Тимома типа АВ, цитологический препарат. Плотные скопления веретенообразных клеток на фоне большого количества лимфоцитов, ×200

**Fig. 7.** Type AB thymoma, cytological smear. Dense clusters of spindle cells against the background of multiple lymphocytes, ×200



**Рис. 9.** Тимома типа В1, цитологический препарат. Преобладают лимфоциты разной степени зрелости, ×400

**Fig. 9.** Type B1 thymoma, cytological smear. Mainly lymphocytes of different maturity, ×400

Лимфоцитов значительно больше, чем при тимоме типа А, встречаются зрелые и незрелые формы.

**Тимома типа В1** имеет сходство с нормальным тимусом и состоит из изолированных эпителиальных клеток, не формирующих скопления и располагающихся в плотном окружении незрелых Т-лимфоцитов (рис. 8). Материал ТАБ тимомы В1 представлен, как правило, лимфоцитами разной степени зрелости (рис. 9). Эпителиальные клетки единичные, полигональной формы, небольших размеров. При микроскопическом исследовании их довольно трудно обнаружить в обильном лимфоцитарном компоненте. Ядра округлой или слегка овальной формы, с ровными контурами, мелкозернистым хроматином и слабо замет-

ными мелкими ядрышками. Цитоплазма умеренная, с нечеткими границами.

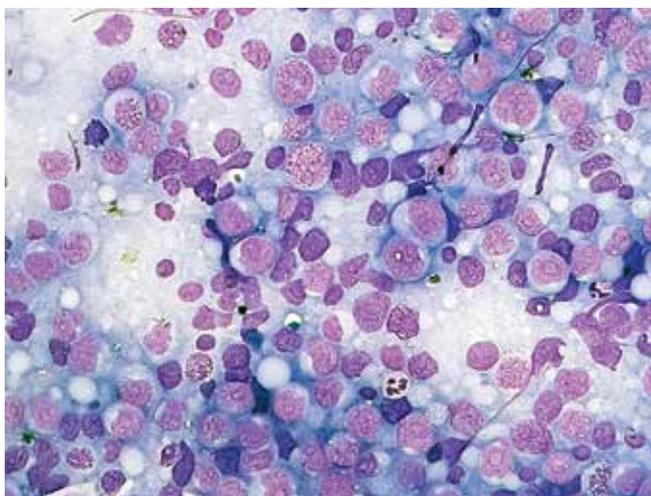
Тимому типа В1 в первую очередь необходимо дифференцировать с лимфомами. Большинство лимфом вилочковой железы В-клеточные, в отличие от Т-клеточной природы лимфоцитарного инфильтрата при тимомах. Цитоморфологические признаки первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы в адекватном материале довольно отчетливы: относительно мономорфные опухолевые клетки крупного и среднего размера с морфологией центробластов, иммунобластов, имеются клетки с многодольчатыми ядрами (рис. 10). Труднее дифференцировать тимому с Т-лимфобластной лимфомой, при которой

опухолевые клетки преимущественно малых и средних размеров (рис. 11). Однако клетки лимфомы в 1,5–2,0 раза больше малых лимфоцитов, ядра с неровными или извитыми контурами, тонкодисперсным хроматином и неразличимыми ядрышками.

При гистологическом исследовании **тимомы типа В2** определяются группы полигональных эпителиальных клеток и многочисленные Т-лимфоциты (рис. 12). В материале ТАБ наблюдаются эпителиальные клетки полигональной формы, располагающиеся в небольших группах. Ядра крупных и средних размеров, в большинстве из них видны центрально расположенные ядрышки (рис. 13). Лимфоцитов довольно много, присутствуют зрелые и незрелые формы. В некоторых случаях в отпечатках с опухоли встречались

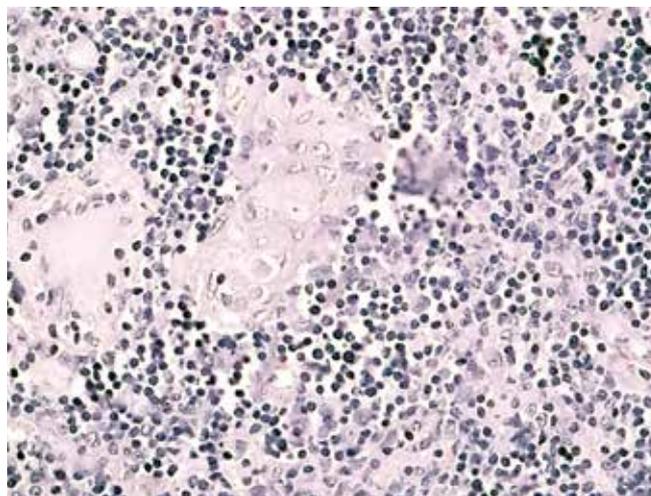
концентрические структуры из клеток с признаками ороговения, так называемые тельца Гассалья.

**Тимома типа В3** — опухоль с преобладанием эпителиального компонента, состоит из полигональных опухолевых клеток с умеренной атипией и небольшого числа незрелых Т-лимфоцитов (рис. 14). В цитологических препаратах преобладают эпителиальные клетки полигональной формы, крупных и средних размеров, располагающиеся разрозненно и группами. Ядра округлой формы, с выраженными, центрально расположенными ядрышками (рис. 15). Лимфоцитов мало, присутствуют зрелые и незрелые формы. Цитоплазма умеренная, с нечеткими границами. Эпителиальные клетки могут формировать скопления с нагромождением ядер.



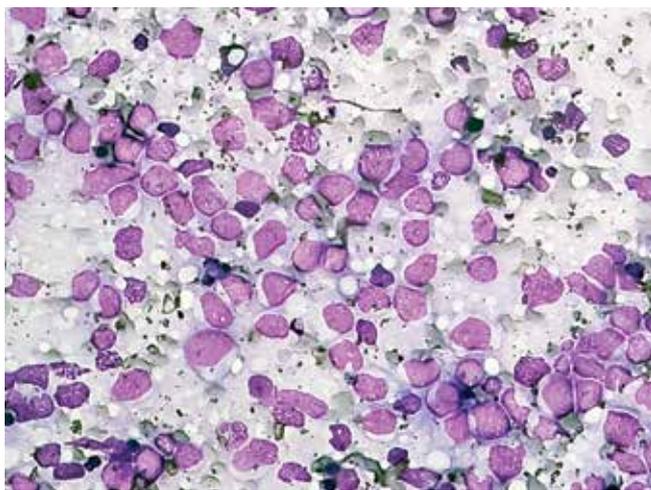
**Рис. 10.** Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Относительно мономорфные крупные опухолевые клетки,  $\times 400$

**Fig. 10.** Primary mediastinal B-large cell lymphoma. Relatively monomorphic large tumor cells,  $\times 400$



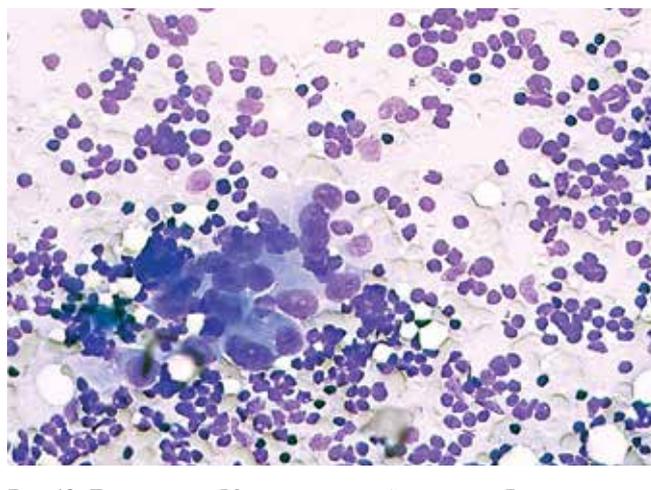
**Рис. 12.** Тимома типа В2, гистологический препарат. Группы полигональных эпителиальных клеток на фоне многочисленных лимфоцитов,  $\times 200$

**Fig. 12.** Type B2 thymoma, histological examination. Groups of polygonal epithelial cells against the background of multiple lymphocytes,  $\times 200$



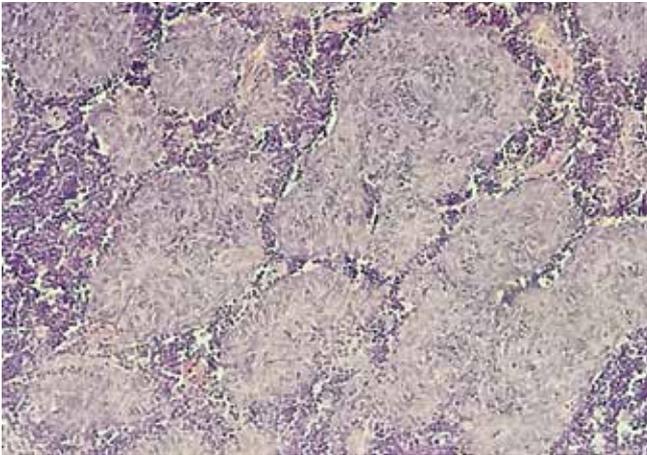
**Рис. 11.** Т-лимфобластная лимфома. Монотонная популяция бластных клеток мелких размеров,  $\times 400$

**Fig. 11.** T-lymphoblastic lymphoma. Monotone population of small blast cells,  $\times 400$



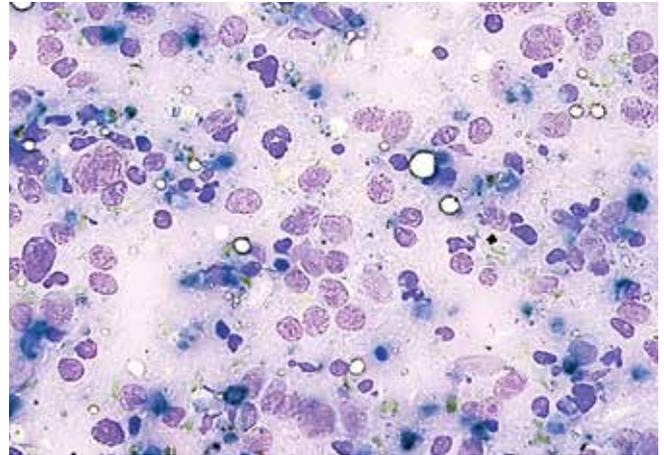
**Рис. 13.** Тимома типа В2, цитологический препарат. Группа эпителиальных клеток с центральными ядрышками на фоне лимфоцитов,  $\times 400$

**Fig. 13.** Type B2 thymoma, cytological smear. Group of epithelial cells with central nucleoli against the background of lymphocytes,  $\times 400$



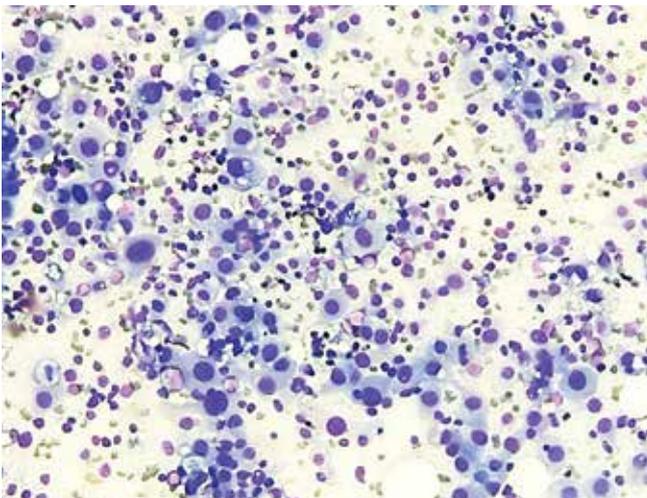
**Рис. 14.** Тимома типа В3, гистологический препарат. Преобладают эпителиальные клетки, немногочисленные лимфоциты,  $\times 200$

**Fig. 14.** Type B3 thymoma, histological examination. Mainly epithelial cells; few lymphocytes,  $\times 200$



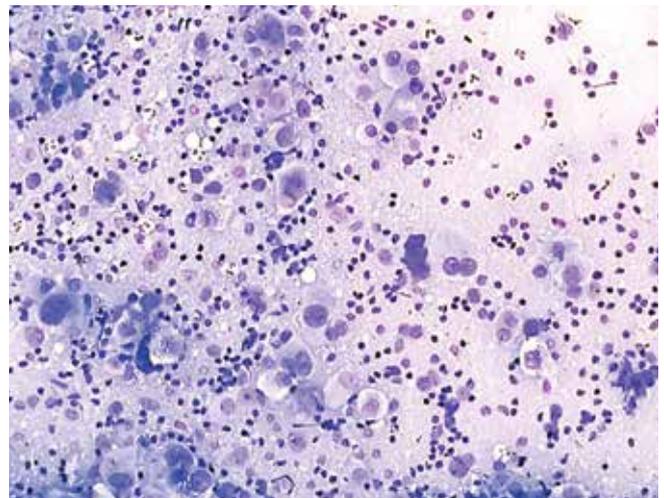
**Рис. 16.** Плоскоклеточный рак тимуса. Опухолевые клетки с выраженным полиморфизмом ядер, зрелые лимфоциты,  $\times 400$

**Fig. 16.** Thymic squamous-cell carcinoma. Tumor cells with pronounced nuclear polymorphism; mature lymphocytes,  $\times 400$



**Рис. 15.** Тимома типа В3, цитологический препарат. Разрозненные полигональные эпителиальные клетки среди небольшого количества лимфоцитов,  $\times 400$

**Fig. 15.** Type B3 thymoma, cytological smear. Scattered polygonal epithelial cells and few lymphocytes,  $\times 400$



**Рис. 17.** Аденокарцинома тимуса. Крупные опухолевые клетки с эксцентричными ядрами на фоне зрелых лимфоцитов,  $\times 400$

**Fig. 17.** Thymic adenocarcinoma. Large tumor cells with eccentric nuclei against the background of mature lymphocytes,  $\times 400$

Тимому типа В3 необходимо дифференцировать с нейроэндокринными, герминогенными опухолями (семиномой), карциномой тимуса, метастатическими опухолями. Нейроэндокринные опухоли вилочковой железы имеют типичные морфологические признаки нейроэндокринной дифференцировки. Клетки располагаются в рыхлых скоплениях, формируют псевдожелезистые, розеткоподобные структуры. Ядра округлой, овальной формы с характерным неравномерно зернистым хроматином (по типу «соль и перец») и мелкими светлыми ядрышками. Как и тимома типа В3, медиастинальная семинома характеризуется двухкомпонентным клеточным составом: крупными опухолевыми клетками округлой формы и лимфоидной инфильтрацией. В отличие от тимомы цитоплазма клеток семи-

номы вакуолизированная, с отчетливыми границами. Ядра крупных размеров с выраженными гипертрофированными ядрышками. Отмечается характерный пенистый фон препарата.

**Плоскоклеточный рак тимуса** характеризуется выраженными признаками атипии: опухолевые клетки крупных размеров, с полиморфными ядрами, одним или несколькими ядрышками (рис. 16). Отмечается лимфоидная инфильтрация, но, в отличие от тимомы типа В3, отсутствуют незрелые лимфоциты.

В цитограммах **аденокарциномы тимуса** наблюдались довольно крупные опухолевые клетки с эксцентрично расположенными ядрами, двухъядерные клетки и единичные железистоподобные структуры (рис. 17).

**ВЫВОДЫ**

Таким образом, тимомы типов А, АВ, В1, В2, В3 имеют характерные клеточные и структурные цитологические признаки, отличающие их от других опухолей средостения.

Критериями цитологической диагностики тимомы типа А являются преобладание веретенообразных эпителиальных клеток, располагающихся в плотных скоплениях, разнонаправленных структурах, и небольшое количество лимфоцитов.

Критерием цитологической диагностики тимомы типа АВ является наличие веретенообразных эпителиальных клеток в виде плотных структур и разрозненных клеток на фоне большого количества лимфоцитов разной степени зрелости.

Критериями цитологической диагностики тимомы типа В1 являются преобладание лимфоцитов разной степени зрелости и единичные полигональные эпителиальные клетки с округлым ядром, небольшим центральным ядрышком и нечеткими границами цитоплазмы.

Критериями цитологической диагностики тимомы типа В2 являются наличие небольших групп полигональных эпителиальных клеток с округлым ядром, центральным ядрышком и большое количество лимфоцитов разной степени зрелости.

Критериями цитологической диагностики тимомы типа В3 являются преобладание полигональных эпителиальных клеток крупных и средних размеров с округлым ядром, выраженным центральным ядрышком и небольшое количество лимфоцитов. Могут присутствовать эпителиальные клетки с признаками умеренной атипии.

Использование разработанных критериев позволило повысить чувствительность цитологической диагностики тимом с 63,3 до 89,1 %, специфичность – с 56,2 до 78,6 %, точность – с 60 до 86,3 %, прогностическую ценность положительного результата – с 73 до 91,7 %, прогностическую ценность отрицательного результата – с 42,1 до 73,3 %.

**REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА**

1. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
2. Weksler B., Dhupar R., Parikh V. Thymic carcinoma: a multivariate analysis of factors predictive of survival in 290 patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95:299–303. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.006.
3. Girard N. Neuroendocrine tumors of the thymus: the oncologist point of view. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 15):1491–500. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.18.
4. Ruffini E., Guerrero F., Brunelli A. et al. Report from the European society of thoracic surgeons prospective thymic database 2017: a powerful resource for a collaborative global effort to manage thymic tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55(4):601–9. DOI: 10.1093/ejcts/ezy448.
5. Zakowski M.F., Huang J., Bramlage M.P. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of thymic neoplasia. *J Thorac Oncol* 2010;5(10):281–5. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f23e19.
6. Marchevsky A.M., Marx A., Ströbel P. et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl 3):1724–9. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31821ea57c.
7. Wakely P.E. Fine needle aspiration in the diagnosis of thymic epithelial neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:433–42. DOI: 10.1016/j.hoc.2008.03.003.
8. Ali S.Z., Yang G.C.H. Lung and mediastinum cytohistology. New York: Cambridge University Press, 2012.
9. Alexiev B.A., Drachenberg C.B., Burke A.P. Thymomas: a cytological and immunohistochemical study, with emphasis on lymphoid and neuroendocrine markers. *Diagn Pathol* 2007;2:13. DOI: 10.1186/1746-1596-2-13.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

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

**Статья поступила:** 10.10.2019. **Принята к публикации:** 25.11.2019.

**Article submitted:** 10.10.2019. **Accepted for publication:** 25.11.2019.

# ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО АДЕНОЗА

С.Б. Глатко, Р.В. Городилов

БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1

Контакты: Роман Вячеславович Городилов [rvgorod@mail.ru](mailto:rvgorod@mail.ru)

Склерозирующий аденоз — доброкачественное поражение молочной железы, имитирующее инфильтрирующую карциному. Клинические и цитологические методы исследования позволяют только заподозрить этот процесс, поэтому окончательная верификация возможна только при гистологическом исследовании. В статье описан ретроспективный анализ 32 случаев этой патологии. Описаны гистологические критерии диагностики склерозирующего аденоза. Обсуждается использование панели антител, состоящей из CK5, CK14, p63, Ki-67, рецепторов эстрогенов и прогестерона. Предложен алгоритм дифференциальной диагностики склерозирующего аденоза и карциномы молочной железы.

**Ключевые слова:** склерозирующий аденоз, карцинома молочной железы, иммуногистохимия

**Для цитирования:** Глатко С.Б., Городилов Р.В. Опыт использования иммуногистохимического исследования в диагностике склерозирующего аденоза. Онкопатология 2020;3(1–2):17–21.

DOI: 10.17650/2618-7019-2020-3-1-2-17-21



## Utility of immunohistochemical staining in the diagnosis of sclerosing adenosis

S. B. Glatko, R. V. Gorodilov

Omsk Clinical Oncology Dispensary; 9/1 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia

Sclerosing adenosis is a benign lesion of the breast that mimics the infiltrating carcinoma. Clinical and cytological methods of research let to suspect this process. The final verification is possible only by histological examination. The article describes a retrospective analysis of 32 cases of this pathology. Histological criteria for the diagnosis of sclerosing adenosis are described in the article. The use of an antibody panel consisting of CK5, CK14, p63, Ki-67, estrogen receptors and progesterone receptors is discussed. An algorithm for differential diagnosis of sclerosing adenosis and breast carcinoma is offered.

**Key words:** sclerosing adenosis, breast carcinoma, immunohistochemical staining

**For citation:** Glatko S. B., Gorodilov R. V. Utility of immunohistochemical staining in the diagnosis of sclerosing adenosis. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2020;3(1–2):17–21. (In Russ.).

### ВВЕДЕНИЕ

Склерозирующий аденоз — доброкачественный процесс, который при клиническом и рентгенологическом исследовании имитирует рак молочной железы [1]. Клинические проявления его неспецифичны, а при рентгенологическом исследовании выявляются очаговые образования с нечеткими границами, которые могут содержать кальцинаты. Цитологические исследования пунктатов из подозрительных очагов обнаруживают гиперпластические и диспластические изменения эпителия. Поэтому до морфологического исследования невозможно дать однозначное заключение о доброкачественном характере процесса, и окон-

чательный диагноз устанавливается только на гистологическом материале. Таким образом, диагностика этого состояния относится к разряду патоморфологических проблем и решается исключительно на уровне световой микроскопии. При микроскопическом исследовании склерозирующий аденоз представляет собой лобуло-центрическое пролиферативно-склерозирующее поражение, состоит из терминальной протоководольковой единицы и классифицируется как доброкачественная патология. Характерной его особенностью является сочетание различной выраженности атрофического эпителия и миоэпителия с лобулярным фиброзом и склерозом [2]. Сложность дифференциальной

диагностики с инвазивными формами рака отмечена многими авторами [3, 4], которые рекомендуют для исключения карциномы использование иммуногистохимического метода.

**Цель настоящего исследования** – разработка алгоритма дифференциальной диагностики склерозирующего аденоза и карциномы молочной железы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

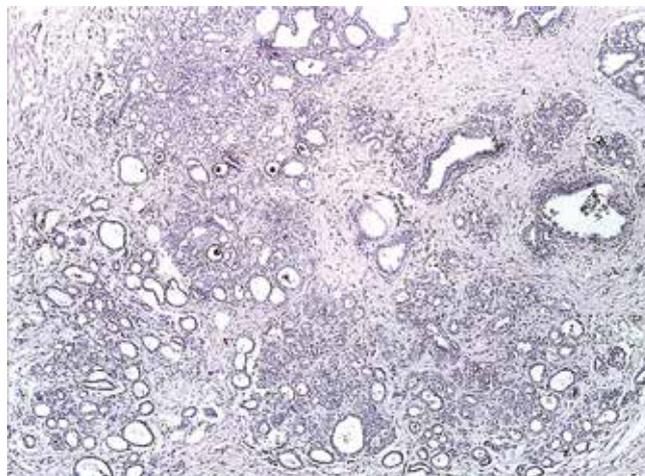
Нами был проведен ретроспективный анализ диагностированных случаев склерозирующего аденоза за период с 2016 по 2018 г. В исследование включали только те наблюдения, в которых был использован иммуногистохимический метод исследования. Для исключения инвазивных форм рака использовалась следующая панель антител: рецепторы эстрогенов (клон SP1, Ventana) и прогестерона (клон 1E2, Ventana), антитела к Ki-67 (клон 30-9, Ventana), цитокератину-5 (XM26, Bond), цитокератину-14 (NCL-L-LL002, Novocastra) и p63 (клон 7JUL, Bond).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2016 по 2018 г. в патологоанатомическом отделении БУЗОО «Клинический онкологический диспансер» было диагностировано 32 случая склерозирующего аденоза, требовавшего дифференциальной диагностики с карциномой. Материалом для исследования были участки секторальной резекции молочной железы, присланные на срочное интраоперационное исследование. Так как четких макроскопических признаков опухолевого процесса в материале секторальной резекции не выявлялось, для гистологического исследования забирали весь операционный материал. Поэтому среднее количество блоков на 1 диагностированный случай составило 7,3 объекта.

В гистологических препаратах наших пациенток преобладал железистый рисунок строения, с очагами лобулярного фиброза (рис. 1). В местах выраженного фиброза просветы протоков облитерированы, количество люминальных эпителиальных клеток резко уменьшалось, вплоть до полного исчезновения. Описанная атрофия эпителия различной степени выраженности с сохранением миоэпителиальных клеток имитировала скirrosную форму дольковой карциномы. В этих участках базальная мембрана утолщалась с формированием четкого эозинофильного слоя, контурирующего вокруг протоков и долек. Иногда очаги поражения выходили за пределы дольки и, оказываясь в участках окружающей стромы и жировой ткани, имитировали инвазивные комплексы карциномы.

Достаточно характерный признак склерозирующего аденоза – обнаружение кальцификатов. В нашем исследовании они выявлялись у 17 пациенток. Мелкие по размеру фокусы обызвествления были разбросаны по всему очагу и локализовались преимущественно в местах железистой пролиферации.



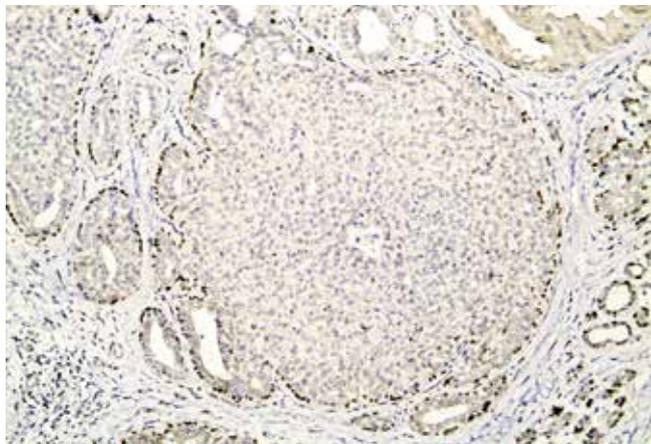
**Рис. 1.** Склерозирующий аденоз: очаги лобулярного фиброза с пролиферацией желез и мелкими кальцинатами. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 1.** Sclerosing adenosis: foci of lobular fibrosis with proliferation of glands and small calcified areas. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$

В 80 % случаев в очагах поражения обнаруживались кистозно-расширенные протоки, в том числе с пролифератами внутри кист, описанными в литературе как гломерулоидные структуры. В этих случаях светоптическая дифференциальная диагностика основывалась преимущественно на цитологических критериях. В пользу доброкачественности процесса свидетельствовал так называемый дисгормональный полиморфизм: клеточный состав гетерогенен, границы клеток нечеткие, они как бы сливаются и наслаиваются друг на друга, в то время как истинная атипия характеризуется мономорфной картиной: клетки штампованной формы с четкими границами, равномерно распределены на всей протяженности дольки или протока.

К относительно редким феноменам склерозирующего аденоза относят коллагеновый сферулез. Однако в нашем исследовании он не был обнаружен. Одним из самых пугающих гистологических признаков является обнаружение периневральной псевдоинвазии, описанной разными авторами в 1–2 % случаев [5, 6]. Согласно исследованиям периневральная инвазия сопровождается вовлечением не только периневрия, но и распространением клеток в нервные волокна. В большинстве случаев миоэпителиальные клетки присутствовали в составе инвазивных комплексов. Однако эти исследования проводились в 60–70-х годах прошлого столетия без использования иммунофенотипирования, что ставит под сомнение их результаты. В нашем исследовании, а также при анализе случаев, описанных в современной литературе, мы очагов периневральной псевдоинвазии не обнаружили.

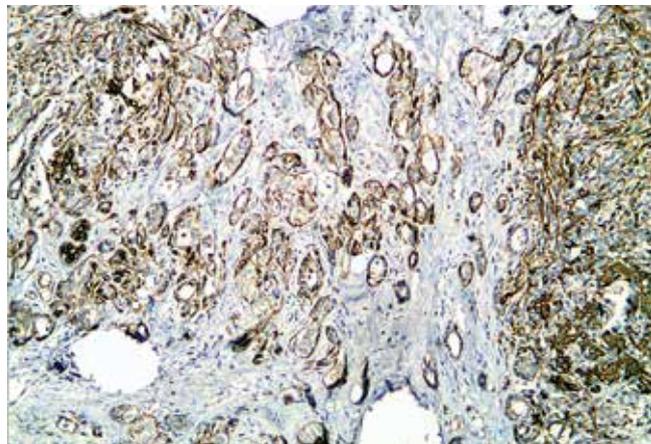
При иммуногистохимическом исследовании вокруг протоковых и лобулярных структур сохранялся слой миоэпителиальных клеток, что исключало



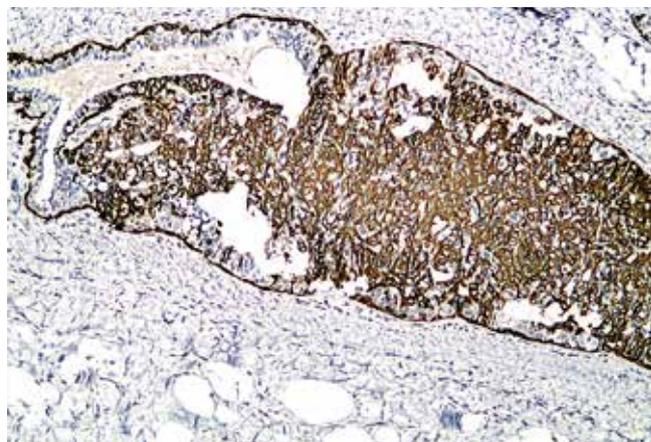
**Рис. 2.** Склерозирующий аденоз: экспрессия p63 клетками миоэпителия в перидуктальных пространствах. Иммуногистохимический метод, ×200  
**Fig. 2.** Sclerosing adenosis: expression of p63 by myoepithelial cells in periductal spaces. Immunohistochemical staining, ×200

инвазивный характер роста. Для оценки миоэпителия мы использовали маркеры цитокератин-14 и p63, которые по-разному экспрессируются в клеточных структурах. p63 – исключительно ядерная метка, которая легко визуализируется в препаратах (рис. 2). Реакция с антителами к цитокератину-14 окрашивает как цитоплазматическую мембрану, так и цитоплазму клеток (рис. 3) и четко подчеркивает протоки молочной железы (рис. 4). В 75 % случаев оба эти маркера экспрессировались с одинаковой интенсивностью в очагах аденоза, но в 25 % случаев присутствовала экспрессия только одного из них. Нередко мы отмечали отсутствие экспрессии p63 в очагах выраженного склероза в сочетании с атрофией и почти полным исчезновением просветов протоков. Вероятно, это связано с непопаданием в срез ядер миоэпителиальных клеток. Тем не менее цитокератин-14 в этих случаях подчеркивал контуры облитерированных протоков. И наоборот, экспрессия цитокератина-14 была сомнительна в очагах пролиферации миоэпителия, где клетки приобретали кубическую и призматическую форму. Тем не менее в этих участках хорошо визуализировалась ядерная экспрессия p63. Таким образом, для исключения ошибок гипердиагностики инфильтрирующих карцином необходимо использовать сразу 2 маркера, что существенно повышает чувствительность иммуногистохимического метода.

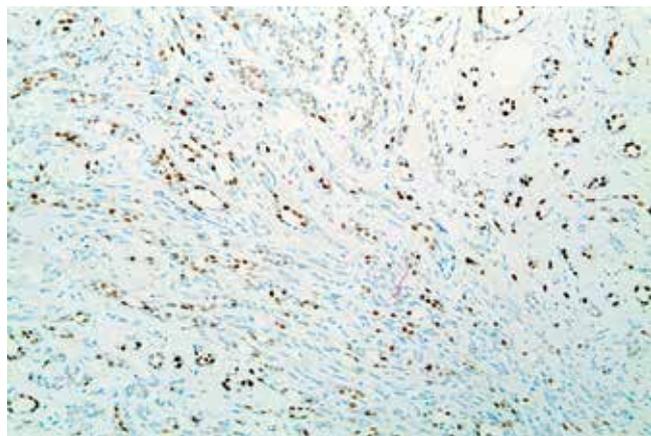
Анализ характера экспрессии гормональных рецепторов выявлял закономерности, характерные для доброкачественного процесса. При всех формах склерозирующего аденоза отсутствовала выраженная диффузная экспрессия гормонов, как это бывает при карциномах вследствие клональности опухолевых клеток. У наших пациенток рецепторы эстрогенов (рис. 5) и прогестерона (рис. 6) распределялись мозаично с чередованием участков с различной



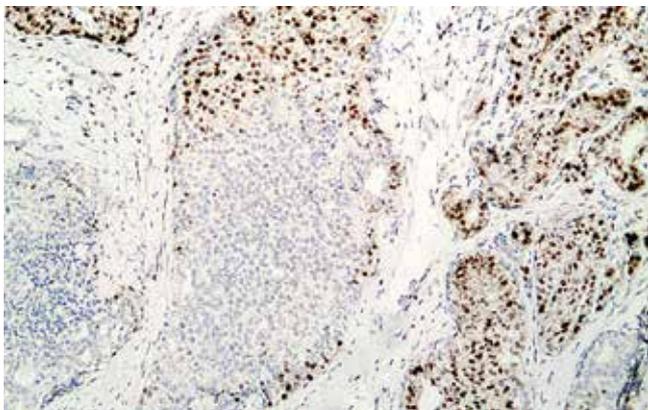
**Рис. 3.** Склерозирующий аденоз: экспрессия цитокератина-14 в участках glandулярной пролиферации. Иммуногистохимический метод, ×400  
**Fig. 3.** Sclerosing adenosis: expression of cytokeratin-14 in the areas of glandular proliferation. Immunohistochemical staining, ×400



**Рис. 4.** Склерозирующий аденоз: экспрессия цитокератина-14 вокруг протоков и долек. Иммуногистохимический метод, ×200  
**Fig. 4.** Sclerosing adenosis: expression of cytokeratin-14 around ducts and lobules. Immunohistochemical staining, ×200

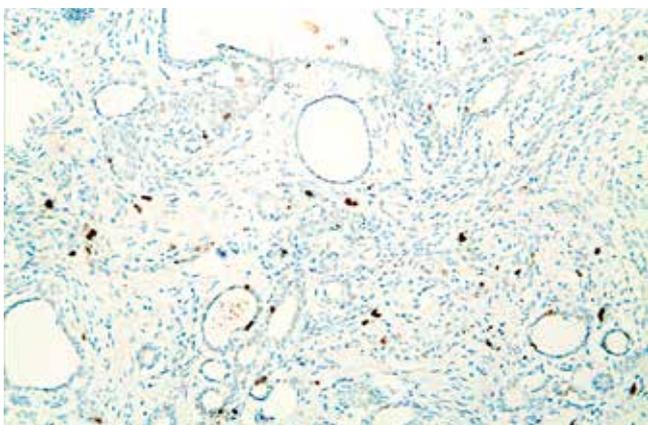


**Рис. 5.** Склерозирующий аденоз: мозаичный характер экспрессии рецепторов эстрогенов. Иммуногистохимический метод, ×200  
**Fig. 5.** Sclerosing adenosis: mosaic expression of estrogen receptors. Immunohistochemical staining, ×200



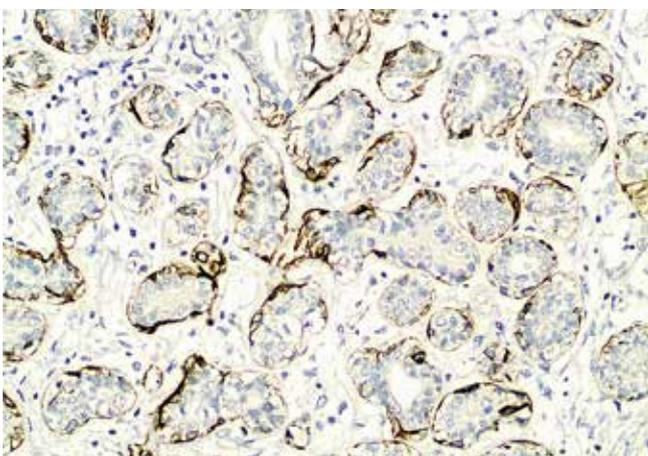
**Рис. 6.** Склерозирующий аденоз: мозаичный характер экспрессии рецепторов прогестерона. Иммуногистохимический метод,  $\times 200$

**Fig. 6.** Sclerosing adenosis: mosaic expression of progesterone receptors. Immunohistochemical staining,  $\times 200$



**Рис. 7.** Склерозирующий аденоз: экспрессия Ki-67 клетками эпителия. Иммуногистохимический метод,  $\times 200$

**Fig. 7.** Sclerosing adenosis: Ki-67 expression by epithelial cells. Immunohistochemical staining,  $\times 200$



**Рис. 8.** Склерозирующий аденоз: экспрессия цитокератина-5 клетками гиперплазированного эпителия в протоках желез. Иммуногистохимический метод,  $\times 200$

**Fig. 8.** Sclerosing adenosis: expression of cytokeratin-5 by hyperplastic epithelial cells in glandular ducts. Immunohistochemical staining,  $\times 200$

интенсивностью окрашивания. В подтверждение доброкачественности процесса свидетельствовал низкий уровень пролиферативной активности, который оценивался по степени экспрессии Ki-67, — менее 1–3 % клеток (рис. 7). Для исключения атипической протоковой гиперплазии в кистозно-расширенных пролифератах мы оценивали экспрессию цитокератина-5, который во всех препаратах окрашивал гиперплазированные клетки эпителия долек и протоков (рис. 8).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ выявленных в нашем исследовании случаев склерозирующего аденоза показал у женщин низкий удельный вес этой патологии, требующей дифференциальной диагностики с инвазивной карциномой. За 3 года нами обнаружено 32 таких случая, в то время как число диагностированных мастопатий составило около 1300. Иначе говоря, в рутинной практике онкопатолога этот материал достаточно редкий, но именно эти случаи вызывают наибольшие трудности для дифференциальной диагностики с инфильтрирующими формами карцином. Во всех этих случаях клиническая и рентгенологическая картины симулировали злокачественный процесс, однако цитологической верификации карциномы получено не было. Поэтому данным пациенткам проводилась секторальная резекция.

В связи с тем, что склерозирующий аденоз рассматривается как имитатор рака молочной железы, при вырезке операционного материала необходимо забирать максимально возможный объем всего сектора и особенно обращать внимание на участки плотной фиброзной ткани. Малый объем взятого для гистологического исследования материала существенно повышает риск пропустить инвазивные формы рака.

При гистологическом исследовании, как правило, нельзя однозначно исключить инвазивные формы опухоли, поэтому использование иммуногистохимических методов в диагностике склерозирующего аденоза обязательно. Мы предлагаем в случаях подозрения высокодифференцированных карцином в сочетании с обширными полями склероза обязательное использование диагностической панели антител с исследованием маркеров миепителиальных клеток (см. рис. 3). Однако исключение инвазивного роста не снимает диагноза карциномы *in situ*, которая также может встречаться в зонах склерозирующего аденоза [7]. В панель антител мы также рекомендуем включать высокомолекулярные цитокератины для оценки пролифератов внутри долек и протоков с целью дифференциального диагноза атипической и простой протоковой гиперплазии [8, 9]. В случаях обнаружения склерозирующего аденоза в материалах трепанбиоптатов мы считаем целесообразным использование иммуногистохимического метода для исключения инвазивной карциномы в трепанбиоптате. Это позволит

определить объем операции, не проводить срочное интраоперационное исследование при секторальной резекции и уже на информативном материале оценить все нюансы и поставить окончательный диагноз.

### ВЫВОДЫ

1. Дифференциальная диагностика склерозирующего аденоза и инвазивных форм рака молочной

железы в части случаев возможна только с использованием иммуногистохимического метода.

2. Особое внимание вызывают случаи с выраженным склерозом, которые могут быть ошибочно расценены как высокодифференцированные карциномы.

3. В панель антител необходимо обязательно включать ядерные и цитоплазматические маркеры миеоэпителиальной дифференцировки.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Preece P.E. Sclerosing adenosis. *World J Surg* 1989;13(6):721–5.
2. Brogi E. Adenosis and Microglandular Adenosis: Rosen's breast pathology. 4<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer, 2009. Pp. 183–212.
3. Werling R.W., Hwang H., Yaziji H., Gown A.M. Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions: a comparative study of p63 versus calponin and smooth muscle myosin heavy chain. *Am J Surg Pathol* 2003;27(1):82–90. DOI: 10.1097/00000478-200301000-00009.
4. De Moraes Schenka N.G., Schenka A.A., de Souza Queiroz L. et al. p63 and CD10: reliable markers in discriminating benign sclerosing lesions from tubular carcinoma of the breast? *Immunohistochem Mol Morphol* 2006;14(1):71–7. DOI: 10.1097/01.pai.0000146545.59395.74.
5. Taylor H.B., Norm H.J. Epithelial invasion of nerves in benign disease of the breast. *Cancer* 1967;20:2245–9. DOI: 10.1016/j.prp.2019.152624.
6. Davies J.D. Neural invasion in benign mammary dysplasia. *J Pathol* 1973;109(3):225–31. DOI: 10.1002/path.1711090307.
7. Yu B.H., Tang S.X., Xu X.L. et al. Breast carcinoma in sclerosing adenosis: a clinicopathological and immunophenotypical analysis on 206 lesions. *J Clin Pathol* 2018;71(6):546–53. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204751.
8. Martinez A.P., Cohen C., Hanley K.Z., Li X.B. Estrogen receptor and cytokeratin 5 are reliable markers to separate usual ductal hyperplasia from atypical ductal hyperplasia and low-grade ductal carcinoma *in situ*. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(7):686–9. DOI: 10.5858/arpa.2015-0238-OA.
9. Hoshikawa S., Sano T., Hirato J. et al. Immunocytochemical analysis of p63 and 34βE12 in fine needle aspiration cytology specimens for breast lesions: a potentially useful discriminatory marker between intraductal papilloma and ductal carcinoma *in situ*. *Cytopathology* 2016;27(2):108–14. DOI: 10.1111/cyt.12244.

### ORCID авторов / ORCID of authors

P.V. Городилов / R.V. Gorodilov: <https://orcid.org/0000-0002-2690-3297>

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

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

# ГЕНЫ *BRCA1/BRCA2*: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ РАЗЛИЧИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

А.Г. Никитин<sup>1</sup>, О.И. Бровкина<sup>1</sup>, М.Г. Гордиев<sup>2</sup>, Р.Ф. Еникеев<sup>2</sup>, Д.Д. Сакаева<sup>3</sup>, М.О. Дружков<sup>2</sup>,  
Л.Х. Шигапова<sup>4,5</sup>, Е.И. Шагимарданова<sup>4,5</sup>, О.А. Гусев<sup>4,5</sup>, Д.С. Ходырев<sup>1</sup>, Р.Ш. Хасанов<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Республика Татарстан, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»; Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32;

<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420000 Казань, ул. Кремлевская, 18;

<sup>5</sup>Институт физико-химических исследований RIKEN;

Япония, Префектура Канагава, 230-0045 Йокогама, Tsurumi-ku, Suehiro-cho 1-7-22;

<sup>6</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Муштары, 11

**Контакты:** Алексей Георгиевич Никитин [avialn@gmail.com](mailto:avialn@gmail.com)

**Введение.** Развитие наследственных онкологических синдромов обусловлено генетическими нарушениями в системе репарации ДНК, состоящей из более чем 100 генов. Однако в настоящее время в большинстве медицинских центров России диагностика наследственного рака яичников и молочной железы представляет собой определение наиболее частых мутаций (8 точек) в генах *BRCA1* и *BRCA2* с помощью методов полимеразной цепной реакции. При этом данные мутации являются частыми для славянской популяции, в то время как в остальных этнических популяциях России они встречаются реже или не встречаются вообще.

**Цель исследования** – популяционный анализ мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*.

**Материалы и методы.** Методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) были проанализированы гены *BRCA1* и *BRCA2* в 1094 образцах крови пациенток с наследственным раком яичников и молочной железы.

**Результаты.** В результате проведенного методом NGS анализа были выявлены 87 патогенных мутаций генов *BRCA1/BRCA2* у 230 пациенток, при этом обнаружено выраженное различие в частотах встречаемости мутаций между различными этносами: славянами, татарами, башкирами и чувашами. Была создана публичная база данных частот мутаций и полиморфизмов генов *BRCA1/BRCA2* в различных этносах, впоследствии размещенная в Интернете по адресу <https://oncobrca.ru>.

**Выводы.** Появилась возможность с помощью метода NGS выявить редкие мутации, характерные для различных этносов, что дает возможность назначать оптимальную химиотерапию и разработать диагностические методы популяционного скрининга носительства мутаций генов *BRCA1/BRCA2*.

**Ключевые слова:** рак яичников, рак молочных желез, секвенирование нового поколения, мутации генов *BRCA1/BRCA2*

**Для цитирования:** Никитин А.Г., Бровкина О.И., Гордиев М.Г. и др. Гены *BRCA1/BRCA2*: популяционные различия наследственных онкологических синдромов, выявляемые методом секвенирования нового поколения. Онкопатология 2020;3(1–2):22–32.

DOI: 10.17650/2618-7019-2020-3-1-2-22-32



## *BRCA1/BRCA2* genes: population differences in hereditary cancer syndromes detected by next generation sequencing

A.G. Nikitin<sup>1</sup>, O.I. Brovkina<sup>1</sup>, M.G. Gordiev<sup>2</sup>, R.F. Enikeev<sup>2</sup>, D.D. Sakayeva<sup>3</sup>, M.O. Druzhkov<sup>2</sup>, L.Kh. Shigapova<sup>4,5</sup>,  
E.I. Shagimardanova<sup>4,5</sup>, O.A. Gusev<sup>4,5</sup>, D.S. Khodyrev<sup>1</sup>, R.Sh. Khasanov<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029, Republic of Tatarstan;

<sup>3</sup>Bashkir State University; 32 Zaki Validi St., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan;

<sup>4</sup>Kazan (Volga region) Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420000, Russia;

<sup>5</sup>Institute of Physical and Chemical Research RIKEN; 1-7-22 Suehiro-cho, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0045, Kanagawa Prefecture, Japan;

<sup>6</sup>Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

**Background.** The development of hereditary cancer syndromes is associated with genetic defects in the DNA repair system, which includes more than 100 genes. In the majority of medical centers in Russia, the diagnosis of hereditary ovarian and breast cancer is based on the detection of the most common *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation (8 loci) using polymerase chain reaction. However, these mutations are common for the Slavic population, while in other ethnic groups, they can be less frequent.

**Objective:** to perform population analysis of mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes.

**Materials and methods.** We used next generation sequencing (NGS) to analyze *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in 1,094 patients with hereditary ovarian and breast cancers.

**Results.** Using NGS, we identified 87 pathogenic mutations in the *BRCA1/BRCA2* genes in 230 patients; there was a significant difference in the frequency of mutations between different ethnic groups studied (Slavs, Tatars, Bashkirs, and Chuvash). We have developed a public database of *BRCA1/BRCA2* gene mutations and polymorphisms and their prevalence in different ethnic groups; this database is available at <https://oncobrca.ru>.

**Conclusions.** NGS allows the detection of rare mutations typical of different ethnic groups, which is crucial for choosing an optimal chemotherapy regimen and developing screening methods, aimed at the identification of *BRCA1/BRCA2* mutation carriers in the population.

**Key words:** ovarian cancer, breast cancer, next generation sequencing, *BRCA1/BRCA2* gene mutations

**For citation:** Nikitin A.G., Brovkina O.I., Gordiev M.G. et al. *BRCA1/BRCA2* genes: population differences in hereditary cancer syndromes detected by next generation sequencing. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2020;3(1–2):22–32. (In Russ.).

## ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) наряду со злокачественными опухолями шейки и тела матки является одним из распространенных заболеваний онкологической природы [1]. Карцинома яичников составляет 6–8 % всех онкологических заболеваний и 20–25 % злокачественных опухолей женских половых органов. Развитие РЯ обусловлено гормональными и генетическими факторами, при этом генетическая предрасположенность является в 15–20 % случаев [2].

Несмотря на то, что распространенность наследственного РЯ не так широка, прогноз выживаемости пациенток с данной патологией неблагоприятен. Патогенез наследственного РЯ обусловлен в первую очередь мутациями в генах репарации, а с появлением нового поколения таргетных препаратов (PARP-ингибиторов) выявление мутаций *BRCA1/BRCA2* у пациенток значительно улучшает общую выживаемость [3, 4].

Развитие наследственного рака молочной железы (РМЖ), как и в случае с наследственным РЯ, обусловлено генетическими нарушениями в системе репарации ДНК [5]. В настоящее время в большинстве медицинских центров РФ диагностика наследственного РМЖ представляет собой определение наиболее частых мутаций (8 точек) в генах *BRCA1*, *BRCA2* с помощью методов полимеразной цепной реакции (ПЦР), хотя в мировой литературе описано более 1000 мутаций гена *BRCA1* и во многих популяциях присутствует свой собственный набор частых мутаций. Поэтому существующий на данный момент отечественный подход к генетической диагностике РМЖ и РЯ выявляет только мутации, характерные для славянских популя-

ций, населяющих территорию России [6, 7], и не учитывает остальные мутации в *BRCA1/BRCA2* и других генах системы репарации, обнаружение которых позволило бы выбрать оптимальную тактику лечения [8].

Репарация двухцепочечных разрывов играет существенную роль в поддержании геномной стабильности: нарушение функциональной активности белков, участвующих в данном виде репарации, приводит к различным формам онкологических заболеваний. В механизмах репарации двухцепочечных разрывов задействован ряд генов: *APC*, *MUTYH*, *CDK4*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *FANCI*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD54L*, *RAD51D*, *CHEK1*, *CHEK2* и др., наиболее изученными из которых на данный момент являются *BRCA1* и *BRCA2*.

После внедрения в клиническую практику PARP-ингибитора олапариба открылись новые возможности в лекарственной терапии ряда онкологических заболеваний, обусловленных нарушениями в генах системы репарации двухцепочечных разрывов ДНК. В настоящее время в разработке находятся более 10 новых молекул PARP-ингибиторов, многие лекарственные средства проходят III фазу клинических испытаний (veliparib (AbbVie), talazoparib (Medivation)), ряд препаратов получил одобрение Food and Drug Administration (niraparib (Tesaro), rucaparib (Clovis Oncology) и olaparib (AstraZeneca)). С момента появления PARP-ингибиторов предпринимаются попытки расширить область их применения за счет поиска новых биомаркеров, которые могли бы служить показаниями для их назначения. Проводятся или уже завершены клинические

испытания эффективности PARP-ингибиторов для разных видов рака в зависимости от статуса мутаций *BRCA1/BRCA2* и генов системы репарации (например, ENGOT-OV16/NOVA, TOPARP, AVANOVA2, см. <https://clinicaltrials.gov>), которые показали значительное увеличение времени до прогрессирования заболевания для PARP-ингибиторов в подгруппах пациентов с такими нарушениями, как транслокации/делеции *BRCA1/BRCA2* и патогенные мутации в генах репарации, что увеличивает долю пациентов, которым показана данная таргетная терапия, с 17 до 70 % (мутации *BRCA1* – 12 %, мутации *BRCA2* – 7 %, нарушения в генах системы репарации – 50–60 %).

**Целью** данной работы являлись анализ методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* у пациенток с наследственными онкологическими синдромами и создание публичной базы данных с информацией о встречаемости этих мутаций в различных этнических выборках, что позволит расширить знания о генетических основах РМЖ, РЯ и других видов рака с помощью объединения информации о вариантах *BRCA1/2* и соответствующих клинических данных со всей территории России, а также поможет в интерпретации мутаций, встречающихся при анализе российских популяций.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии с требованиями GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларацией по защите прав человека.

Исследование включало 1094 образца крови от пациенток с наследственным РЯ и РМЖ, проходивших обследование и лечение в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань) в 2014–2016 гг. Критериями включения были как минимум 2 из следующих 3: молодой возраст возникновения РМЖ и РЯ (до 50 лет), отягощенный семейный анамнез (наличие 1 и более РМЖ или РЯ у родственниц I или II линии родства), первично-множественный РМЖ и РЯ (табл. 1).

Включенные в панель гены: *BRCA1*, *BRCA2*.

ДНК из цельной периферической крови выделяли с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) на автоматической станции QIAcube (Qiagen, Германия). Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре NanoVue Plus (GE Healthcare, Нидерланды), она составляла 30–50 нг/мкл. Подготовку библиотек для NGS осуществляли с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice (Roche, Швейцария) по протоколу, рекомендованному производителем. NGS проводили на приборе MiSeq (Illumina, США). Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) выполняли при помощи алгоритма BWA-MEM, качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверяли с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich. Среднее покрытие составило 314×, доля корректно картированных прочтений – 99,5 %, доля целевых регионов с покрытием выше 100× – 96,5 %.

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики изучаемой выборки

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients studied

Возраст пациенток, лет Patient age, years	Возраст манифестации заболевания, лет Age at disease onset, years	Типы опухолей в зависимости от рецепторного статуса (HER2, ER, PR) Types of tumors depending on their receptor status (HER2, ER, PR)	Этническая принадлежность Ethnicity
<b>Наследственный рак молочной железы (n = 711)</b> Hereditary breast cancer (n = 711)			
49,4 ± 11,6	47,1 ± 11,3	Трижды негативный (n = 275, 39 %) Triple-negative (n = 275, 39 %) HER2 <sup>+</sup> (n = 215, 30 %) ER <sup>+</sup> , PR <sup>+</sup> , HER2 <sup>-</sup> (n = 172, 24 %)	Славяне (n = 380) Slavs (n = 380) Татары (n = 293) Tatars (n = 293) Башкиры (n = 27) Bashkirs (n = 27) Другие (n = 11) Other (n = 11)
<b>Наследственный рак яичников (n = 383)</b> Hereditary ovarian cancer (n = 383)			
54,7 ± 9,9	53,9 ± 9,3	–	Славяне (n = 204) Slavs (n = 204) Татары (n = 174) Tatars (n = 174) Другие (n = 5) Other (n = 5)

**Примечание.** ER – рецепторы эстрогенов, PR – рецепторы прогестерона.

**Note.** ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors.

Дедупликацию, рекалибровку и поиск нуклеотидных вариаций выполняли с помощью GATK4, полученный VCF-файл обрабатывали с помощью программы SnpSift (глубина прочтения более 10) и аннотировали с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, M-CAP, REVEL), баз данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional 2019.1, BRCA Exchange.

Для обеспечения возможности работы с большим количеством исходных данных был реализован вычислительный конвейер на базе облачной инфраструктуры Mail.ru с автоматическим распределением нагрузки по необходимому числу контейнеров, что дало возможность быстро и эффективно обрабатывать данные любого размера от таргетных панелей до экзотов и геномов без ограничений по числу образцов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате NGS были обнаружены 27 446 нуклеотидных вариантов (однонуклеотидные замены, короткие вставки/делеции размером до 50 п. н.), из них 87 мутаций у 230 пациенток являлись патогенными (табл. 2).

Распределение мутаций по различным этносам оказалось неоднородным, так, для татар и башкир одной из частых мутаций была BRCA1:p.Q1721\*, которая ни разу не встретилась среди славян. Напротив, мутация BRCA1:p.R1751\* встречалась только у славян, но не у представителей тюркских народов. Аналогичная этноспецифичность обнаружилась и для ряда других мутаций; это позволяет предположить, что широко распространенная ПЦР-панель из 8 частых мутаций (табл. 3) не отражает истинного распределения патогенных мутаций BRCA1/BRCA2 в российских популяциях (например, мутация BRCA2:6174delT из этой панели в нашей выборке не встретилась ни разу), что подтверждается результатами исследования OVATAR фирмы AstraZeneca, и необходима разработка новых диагностических тест-систем для скрининга носительства частых мутаций в генах BRCA1/BRCA2.

Предлагаемая нами панель из 8 мутаций приведена в табл. 4. С учетом полученных результатов мы считаем, что в РФ необходимо проведение исследования по изучению распространенности при наследственных видах рака герминальных мутаций в панели генов (в том числе генов системы репарации), а также для идентификации патогенных вариантов, приводящих к развитию онкологических заболеваний, причем это исследование должно включать несколько тысяч пациентов для увеличения статистической мощности и крупную выборку популяционного контроля для оценки популяционных частот.

Определенные особенности прослеживались при анализе гена BRCA1 у пациенток татарского происхождения. Ген BRCA1 (17q21, NM\_007300.3) состоит из 24 экзонов, которые участвуют в кодировании 1864 аминокислот соответствующего белка [9]. Белок BRCA1 содержит несколько функциональных доменов, при этом наиболее часто мутации наблюдаются в аминокислотах доменных BRCT и RING, а также в аминокислотах, кодируемых экзонами 11–13 [10, 11].

При анализе локализации мутаций в гене BRCA1 пациенток татарского происхождения было обнаружено, что 36 % мутаций приходится на экзон 11, что может быть объяснено относительно большим размером данного экзона. Экзоны 11–13 занимают более 40 % комплементарной ДНК (кДНК) гена BRCA1 и кодируют последовательности ядерной локализации, а также сайты связывания для нескольких белков, таких как белок ретинобластомы (RB), cMyc, Rad50 и Rad51. Несмотря на то что экзоны 11–13 содержат значительное количество патогенных мутаций (что также подтвердилось нашими данными), очень мало известно о структуре и функциях этого региона по сравнению с регионами, кодирующими домены RING и BRCT.

Больше половины (52 %) мутаций, обнаруженных нами при анализе гена BRCA1, присутствовали в экзонах 20/21. Данный результат мы считаем неожиданным, так как последовательность экзонов 20/21 составляет менее 5 % последовательности кДНК гена BRCA1. Примечательно, что некоторые мутации в этом регионе (p.Gln1742\* и p.Arg1772\*) встретились более 1 раза у неродственных пациенток. Следует отметить, что в этом же регионе кДНК расположена мутация p.Gln1777Profs\*74, известная как 5382insC. Возможно, полученные результаты можно объяснить генетическими особенностями популяции татар, однако гипотеза требует дальнейшего изучения с привлечением выборки не менее 500–600 человек и анализа гаплотипов этого хромосомного локуса.

Экзоны 20/21 входят в регион, кодирующий домен BRCT. Было показано, что этот домен связывается с двуниевыми разрывами ДНК как напрямую, так и с помощью фактора репликации RFCp140, и распознает 5'-фосфат в месте разрыва ДНК. Мутации в домене BRCT приводят к потере способности белка распознавать фосфолиганды [12]. На сегодняшний момент каких-либо закономерностей в расположении мутаций и наличии «горячих точек» в гене BRCA1 не выявлено. Существуют, однако, доказанные многочисленными исследованиями мутации с «эффектом основателя», характерные для определенных популяций, таких как евреи-ашкеназы, финны и др. Для многих популяций мутации с данным эффектом либо не характерны за счет огромного генетического разнообразия населения (африканские и афроамериканские популяции), либо исследованы слабо (азиатские популяции). Примечательно, что в последнее время

Таблица 2. Обнаруженные патогенные мутации у пациенток с наследственным раком молочной железы и яичников  
Table 2. Pathogenic mutations found in patients with hereditary breast and ovarian cancer

Ген Gene	Мутация Mutation	Эк-зон Exon	Комплементарная ДНК Complementary DNA	Белок Protein	Функция Function	dbSNP	Число мутаций, n Number of mutations, n				
							Славяне Slavs	Татары Tatars	Башкиры Bashkirs	Другие Other	Всего* Total*
<i>BRCA1</i>	17:41209079T>TG	19	c.5266dupC	p.Q1756fs	Frameshift ins	rs80357906	55	32	3	2	84
<i>BRCA1</i>	17:41258504A>C	4	c.181T>G	p.C61G	Missense	rs28897672	4	7	0	0	9
<i>BRCA1</i>	17:41243512CT>C	10	c.4035delA	p.E1345fs	Frameshift del	rs80357711	5	1	1	1	7
<i>BRCA1</i>	17:41215382G>A	18	c.5161C>T	p.Q1721X	Stop gain	rs878854957	7	4	2	2	7
<i>BRCA1</i>	17:41209095G>A	19	c.5251C>T	p.R1751X	Stop gain	rs80357123	7	0	0	0	7
<i>BRCA1</i>	17:41245586CT>C	10	c.1961delA	p.K654fs	Frameshift del	rs80357522	6	0	0	0	6
<i>BRCA2</i>	13:32906576C>CAA	10	c.961_962insAA	p.Q321fs	Frameshift ins	—	1	4	1	1	4
<i>BRCA1</i>	17:41226348C>T	14	c.4675G>A	p.E1559K	Missense	rs80356988	4	0	0	0	4
<i>BRCA2</i>	13:32950929G>A	21	c.8754+1G>A		Splicing	rs397508006	2	0	0	2	4
<i>BRCA1</i>	17:41243843GTTTAC>G	10	c.3700_3704del	p.V1234fs	Frameshift del	rs80357609	1	3	0	0	4
<i>BRCA2</i>	13:32911388ACT>A	11	c.2897_2898del	p.T966fs	Frameshift del	rs80359361	0	2	0	1	3
<i>BRCA1</i>	17:41276044ACT>A	2	c.68_69del	p.E23fs	Frameshift del	rs386833395	3	0	0	0	3
<i>BRCA1</i>	17:41223242G>C	15	c.4689C>G	p.Y1563X	Stop gain	rs80357433	3	0	0	0	3
<i>BRCA2</i>	13:32912240G>GA	11	c.3749dupA	p.E1250fs	Frameshift ins	rs397507683	0	3	0	0	3
<i>BRCA2</i>	13:32906915AAAAAG>A	10	c.1301_1304del	p.K434fs	Frameshift del	rs80359277	2	0	0	0	2
<i>BRCA1</i>	17:41244404AC>A	10	c.3143delG	p.G1048fs	Frameshift del	rs866040100	1	1	0	0	2
<i>BRCA1</i>	17:41243917ACT>A	10	c.3629_3630del	p.E1210fs	Frameshift del	rs80357589	0	0	0	2	2

Продолжение таблицы 2  
Continuation of the table 2

Ген Gene	Мутация Mutation	Эк- зон Exon	Комплементарная ДНК Complementary DNA	Белок Protein	Функция Function	dbSNP	Число мутаций, n Number of mutations, n					
							Славяне Slavs	Татары Tatars	Башкиры Bashkirs	Другие Other	Всего* Total*	
<i>BRCA1</i>	17:41201137C>G	21	c.5406+1G>C		Splicing	—	0	2	0	0	0	2
<i>BRCA1</i>	17:41215969C>T	16	c.5075-1G>A		Splicing	rs1800747	2	0	0	0	0	2
<i>BRCA1</i>	17:41234451G>A	12	c.4327C>T	p.R1443X	Stop gain	rs41293455	2	0	0	0	0	2
<i>BRCA2</i>	13:32921034G>A	13	c.7007+1G>A		Splicing	rs397507891	0	2	0	0	0	2
<i>BRCA2</i>	13:32954050G>A	23	c.9117G>A	p.P3039P	Synonymous	rs28897756	1	1	0	0	0	2
<i>BRCA2</i>	13:32911297TAAAC>T	11	c.2806_2809del	p.K936fs	Frameshift del	rs80359351	2	0	0	0	1	2
<i>BRCA2</i>	13:32906625A>ATG	10	c.1010_1011insTG	p.N337fs	Frameshift ins	—	0	0	0	0	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41222939A>G	15	c.4986+6T>C		Splicing	rs80358086	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41276061A>G	2	c.53T>C	p.M18T	Missense	rs80356929	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32907434A>T	10	c.1819A>T	p.K607X	Stop gain	rs80358471	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41244839A>T	10	c.2709T>A	p.C903X	Stop gain	—	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41197774A>T	23	c.5513T>A	p.V1838E	Missense	rs80357107	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32936733A>T	17	c.7879A>T	p.I2627F	Missense	rs80359014	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41244296AAGCAT>A	10	c.3247_3251del	p.M1083fs	Frameshift del	—	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41251880ACT>A	7	c.457_458del	p.S153fs	Frameshift del	rs397509185	0	0	0	0	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41244056ACTAGTATCTTC>A	10	c.3481_3491del	p.E1161fs	Frameshift del	rs80357877	0	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32911605AT>A	11	c.3114delT	p.Y1038fs	Frameshift del	—	0	0	0	0	1	1
<i>BRCA2</i>	13:32953959AT>A	23	c.9027delT	p.Y3009fs	Frameshift del	rs80359742	0	0	0	0	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41246073ATC>A	10	c.1473_1474del	p.Q491fs	Frameshift del	—	1	0	0	0	0	1

Продолжение таблицы 2  
Continuation of the table 2

Ген Gene	Мутация Mutation	Эк- зон Exon	Комплементарная ДНК Complementary DNA	Белок Protein	Функция Function	dbSNP	Число мутаций, n Number of mutations, n					
							Славяне Slavs	Татары Tatars	Башкиры Bashkirs	Другие Other	Всего* Total*	
<i>BRCA1</i>	17:41256249C>A	6	c.331G>T	p.E111X	Stop gain	—	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41215890C>A	17	c.5152+1G>T		Splicing	rs80358094	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32914137C>A	11	c.5645C>A	p.S1882X	Stop gain	rs80358785	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32914800C>A	11	c.6308C>A	p.S2103X	Stop gain	rs80358870	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32954022C>CA	23	c.9090dupA	p.T3030fs	Frameshift ins	rs397507419	0	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32906565C>CA	10	c.951dupA	p.T317fs	Frameshift ins	rs80359770	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32954009C>CAGTT	23	c.9076_9077insAGTT	p.Q3026fs	Frameshift ins	—	1	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41276047C>CT	2	c.66dupA	p.E23fs	Frameshift ins	rs80357783	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32914647C>G	11	c.6155C>G	p.S2052X	Stop gain	rs786202461	0	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41258472C>T	4	c.212+1G>A		Splicing	rs80358042	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41226347C>T	14	c.4675+1G>A		Splicing	rs80358044	0	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41209068C>T	19	c.5277+1G>A		Splicing	rs80358150	0	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32915112CAA>C	11	c.6621_6622del	p.T2207fs	Frameshift del	—	0	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32890556CAG>C	2	r. spl	—	Splicing	rs1064794852	0	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32912899CAT>C	11	c.4408_4409del	p.I11470fs	Frameshift del	rs80359446	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32907408CATCTT>C	10	c.1794_1798del	p.T598fs	Frameshift del	rs276174813	0	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41246037CG>C	10	c.1510delC	p.R504fs	Frameshift del	rs80357908	0	0	0	0	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41245330CT>C	10	c.2217delA	p.K739fs	Frameshift del	—	1	0	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32903604CTG>C	8	c.657_658del	p.T219fs	Frameshift del	rs80359604	0	0	0	0	1	1

Продолжение таблицы 2  
Continuation of the table 2

Ген Gene	Мутация Mutation	Эк- зон Exon	Комплементарная ДНК Complementary DNA	Белок Protein	Функция Function	dbSNP	Число мутаций, n Number of mutations, n				
							Славяне Slavs	Татары Tatars	Башкиры Bashkirs	Другие Other	Всего* Total*
<i>BRCA2</i>	13:32912171CTGAA>C	11	c.3680_3683del	p.L1227fs	Frameshift del	rs80359396	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41246531CTT>C	10	c.1015_1016del	p.K339fs	Frameshift del	—	1	1	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32914766CTT>C	11	c.6275_6276del	p.L2092fs	Frameshift del	rs11571658	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41245630G>A	10	c.1918C>T	p.Q640X	Stop gain	rs886039981	0	1	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41245210G>A	10	c.2338C>T	p.Q780X	Stop gain	rs80356945	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41244145G>A	10	c.3403C>T	p.Q1135X	Stop gain	rs80357136	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41243941G>A	10	c.3607C>T	p.R1203X	Stop gain	rs62625308	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41226471G>A	14	c.4552C>T	p.Q1518X	Stop gain	rs80356881	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32932019G>A	16	c.7758G>A	p.W2586X	Stop gain	rs80359004	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32907420G>GA	10	c.1806dupA	p.G602fs	Frameshift ins	rs80359306	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32911442G>GA	11	c.2951dupA	p.E984fs	Frameshift ins	rs80359365	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32918745G>GA	12	c.6893dupA	p.E2298fs	Frameshift ins	rs886040933	0	0	0	1	1
<i>BRCA2</i>	13:32929255G>GAC	14	c.7265_7266insAC	p.C2422 V2423delinsX	Stop gain	—	0	1	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32921023G>GT	13	c.6998dupT	p.V2333fs	Frameshift ins	rs754611265	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41226515GA>G	14	c.4507delT	p.S1503fs	Frameshift del	—	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32954272GA>G	24	c.9247delA	p.K3083fs	Frameshift del	rs397508041	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32893347GAAACCACTTATAATC>G	3	c.202_217del	p.K68fs	Frameshift del	rs1064792960	1	0	0	0	1
<i>BRCA1</i>	17:41242952GCTTTTAC>G	11	c.4185+1_4185+8delGTAAAAAG		Splicing	—	0	1	0	0	1

Окончание таблицы 2  
End of the table 2

Ген Gene	Мутация Mutation	Эк- зон Exon	Комплементарная ДНК Complementary DNA	Белок Protein	Функция Function	dbSNP	Число мутаций, n Number of mutations, n					
							Славяне Slavs	Татары Tatars	Вашкиры Bashkirs	Другие Other	Всего* Total*	
<i>BRCA2</i>	13:32936761GT>G	17	c.7908delT	p.C2636fs	Frameshift del	—	1	1	0	0	0	1
<i>BRCA2</i>	13:32953534GT>G	22	c.8836delT	p.L2946fs	Frameshift del	—	0	0	0	1	1	1
<i>BRCA2</i>	13:32914109GTAAT>G	11	c.5618_5621del	p.V1873fs	Frameshift del	rs80359526	0	0	0	1	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41243584T>A	10	c.3964A>T	p.K1322X	Stop gain	rs80357343	1	1	0	0	1	1
<i>BRCA2</i>	13:32914366T>A	11	c.5874T>A	p.C1958X	Stop gain	—	1	0	0	0	1	1
<i>BRCA2</i>	13:32913778T>G	11	c.5286T>G	p.Y1762X	Stop gain	—	1	0	0	0	1	1
<i>BRCA2</i>	13:32914069T>TA	11	c.5578dupA	p.I1859fs	Frameshift ins	rs397507790	0	1	0	0	1	1
<i>BRCA2</i>	13:32914939T>TA	11	c.6448dupA	p.I2149fs	Frameshift ins	rs1010863706	1	0	0	0	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41243571T>TGCCTCATTTGTTGGAA GAACCAATCAA	10	c.3976_3977insTTGA TTGGTCTTCCAAA CAATGAGGC	p.H1326fs	Frameshift ins	—	0	0	0	1	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41244016TA>T	10	c.3531delT	p.F1177fs	Frameshift del	rs80357621	1	0	0	0	1	1
<i>BRCA2</i>	13:32912353TAATA>T	11	c.3862_3865del	p.N1288fs	Frameshift del	rs80359412	1	0	0	0	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41243788TAGAC>T	10	c.3756_3759del	p.L1252fs	Frameshift del	rs80357868	1	0	0	0	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41243775TC>T	10	c.3772delG	p.E1258fs	Frameshift del	—	1	0	0	0	1	1
<i>BRCA1</i>	17:41244341TTGAA>T	10	c.3203_3206del	p.I1068fs	Frameshift del	rs886040102	0	1	0	0	1	1

\* Мутации, обнаруженные у пациентов, родившихся от смешанных браков, учитывались в обеих национальностях.

\*Mutations found in patients born from mixed marriages were counted in both nationalities.

Таблица 3. Панель из частых мутаций

Table 3. Panel of the most common mutations

Мутация Mutation	Число мутаций в выборке, n Number of mutations in the sample, n
BRCA1:5382insC	87
BRCA1:300T>G	9
BRCA1:4153delA	9
BRCA1:2080delA	6
BRCA1:185delAG	4
BRCA1:3819delGTAAA	4
BRCA1:3875delGTCT	1
BRCA2:6174delT	0

Таблица 4. Виды мутаций в разных этнических группах, %

Table 4. Mutations in different ethnic groups, %

Мутация Mutation	Славяне (n = 581) Slavs (n = 581)	Татары (n = 419) Tatars (n = 419)	Башкиры (n = 27) Bashkirs (n = 27)	Чуваши (n = 22) Chuvash (n = 22)	Все All
BRCA1:5382insC	8,5	5,0	10,0	3,0	6,7
BRCA1:300T>G	0,6	1,0	0	0	0,7
BRCA1:4153delA	0,75	0,2	0	0,2	0,7
BRCA1:p.R1751*	1,0	0	0	0	0,5
BRCA1:p.Q1721*	0	1,0	5,0	0	0,5
BRCA1:2080delA	0,9	0	0	0	0,46
BRCA1:p.E1250fs	0,6	1,0	0	0	0,38
BRCA1:p.E1559K	0,6	0,2	0	0	0,38

именно в азиатских популяциях обнаруживаются ранее неописанные мутации в гене *BRCA1* [13, 14]. Мы обратили внимание на мутацию 5280C>T (NM\_007294.3:c.5161C>T) в экзоне 19 гена *BRCA1*, которая была обнаружена в одной из обследованных

китайских семей у 2 пациенток и описана в 2012 г. как новая [13]. Эта же мутация была обнаружена у неродственных татарских пациенток. При наличии большего числа пациенток – носительниц мутации 5280C>T необходимо исследовать гаплотипы пациенток с данной мутацией для анализа особенностей наследования у татарских женщин.

При анализе спектра мутаций в гене *BRCA1* у пациенток татарского происхождения было выявлено, что 65 % всех мутаций относятся к мутациям сдвига рамки считывания. Преобладающее количество такого типа мутаций в гене *BRCA1* подтверждается другими работами в этой области. При наличии нонсенс-мутаций или сдвига рамки считывания, приводящего к преждевременной терминации трансляции, существует высокий риск развития РЯ и РМЖ, так как данные мутации ведут к потере функций белка.

С помощью метода NGS появилась возможность выявить редкие мутации, характерные для различных этносов, что дает возможность оптимизировать диагностическую и лечебную тактику пациентов из данной популяции.

## ВЫВОДЫ

Проведенный методом NGS анализ 1094 образцов крови от больных наследственным РМЖ и РЯ выявил 87 патогенных мутаций генов *BRCA1/BRCA2* у 230 пациенток, при этом было обнаружено выраженное различие в частотах встречаемости мутаций между различными этносами: славянами, татарами, башкирами и чувашами.

Была выявлена особенность мутаций в гене *BRCA1* у татарских женщин, больных РЯ и РМЖ: более половины мутаций были сосредоточены в экзонах 20/21, входящих в состав домена BRCT. Однако возможные причины этой особенности требуют дальнейшего изучения.

Частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* существенно отличается между больными РМЖ и РЯ славянского и татарского происхождения, что подтверждает необходимость анализа методом NGS в случае отсутствия положительных результатов анализа методом ПЦР в реальном времени.

В результате работы была создана публичная база данных частот мутаций и полиморфизмов генов *BRCA1/BRCA2* в различных этносах и размещена в Интернете по адресу <https://oncobrca.ru>.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Scalia-Wilbur J., Colins Bradley L., Penson Richard T., Dizon Don S. Breast cancer risk assessment: moving beyond *BRCA 1* and 2. *Semin Radiat Oncol* 2016;26(1):3–8. DOI: 10.1016/j.semradonc.2015.09.004.
- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология* 2010;11(4):258–66. [Имянитов Е.Н. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(4):258–66. (In Russ.)].
- Crafton S.M., Bixel K., Hays J.L. PARP inhibition and gynecologic malignancies: A review of current literature and ongoing trials. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):588–96. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.003.
- Livraghi L., Garber J.E. PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects. *BMC Med* 2015;13:188. DOI: 10.1186/s12916-015-0425-1.
- Foretova L., Machackova E., Navratilova M. et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in women with familial or early-onset breast/ovarian cancer in the Czech Republic. *Hum Mutat* 2004;23(4):397–8. DOI: 10.1002/humu.9226.
- Хасанова А.И., Гордиев М.Г., Патнер Е.Ю. и др. *BRCA*-ассоциированный рак молочной железы у представительниц татарской национальности на примере клинического случая. *Приволжский онкологический вестник* 2016;24(2):104–8. [Khasanova A.I., Gordiev M.G., Ratner E.Yu. et al. *BRCA*-associated breast cancer in Tatar women: a case report. *Privolzhskiy onkologicheskij vestnik = Oncology Bulletin of the Volga region* 2016;24(2):104–8. (In Russ.)].
- Fackenthal J.D., Olopade O.I. Breast cancer risk associated with *BRCA1* and *BRCA2* in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007;7(12):937–48. DOI: 10.1038/nrc2054.
- Kitagishi Y., Kobayashi M., Matsuda S. Defective DNA repair systems and the development of breast and prostate cancer (review). *Int J Oncol* 2013;42(1):29–34. DOI: 10.3892/ijo.2012.1696.
- Clark S.L., Rodriguez A.M., Snyder R.R. et al. Structure-function of the tumor suppressor *BRCA1*. *Comput Struct Biotechnol J* 2012;1(1). PII: e201204005.
- Nelson A.C., Holt J.T. Impact of RING and BRCT domain mutations on *BRCA1* protein stability, localization, and recruitment to DNA damage. *Radiat Res* 2010;174(1):1–13. DOI: 10.1667/RR1290.1.
- Chai Y.L., Cui J., Shao N. et al. The second BRCT domain of *BRCA1* proteins interacts with p53 and stimulates transcription from the p21WAF1/CIP1 promoter. *Oncogene* 1999;18(1):263–8. DOI: 10.1038/sj.onc.1202323.
- Clapperton J.A., Manke I.A., Lowery D.M. et al. Structure and mechanism of *BRCA1* BRCT domain recognition of phosphorylated BACH1 with implications for cancer. *Nat Struct Mol Biol* 2004;11(6):512–8. DOI: 10.1038/nsmb775.
- Cao W., Wang X., Gao Y. et al. *BRCA1* germ-line mutations and tumor characteristics in eastern Chinese women with familial breast cancer. *Anat Rec (Hoboken)* 2013;296(2):273–8. DOI: 10.1002/ar.22628.
- Cao W.M., Gao Y., Yang H.J. et al. Novel germline mutations and unclassified variants of *BRCA1* and *BRCA2* genes in Chinese women with familial breast/ovarian cancer. *BMC Cancer* 2016;16:64. DOI: 10.1186/s12885-016-2107-6.

## ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Никитин / A.G. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0001-9762-3383>

Л.Х. Шигапова / L.Kh. Shigapova: <https://orcid.org/0000-0001-6292-6560>

Е.И. Шагимарданова / E.I. Shagimardanova: <https://orcid.org/0000-0003-2339-261X>

Р.Ф. Еникеев / R.Ph. Enikeev: <https://orcid.org/0000-0002-7225-4398>

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

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

**Финансирование.** Работа поддержана компанией AstraZeneca (грант ESR-17-12934).

**Financing.** This work was supported by AstraZeneca Company (grant ESR-17-12934).

**Статья поступила:** 04.11.2019. **Принята к публикации:** 06.12.2019.

**Article submitted:** 04.11.2019. **Accepted for publication:** 06.12.2019.

# ПРОТОВОКАЯ КАРЦИНОМА *IN SITU* МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Н.А. Горбань<sup>1</sup>, А.Г. Кудайбергенова<sup>2</sup>, А.В. Филатова<sup>3</sup>, А.М. Гаврилов<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Филиал №1 ГБУЗ «Городская поликлиника №201 ДЗМ»; Россия, 124575 Москва, Зеленоград, корп. 225, стр. 1

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

Протоковая карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS), или неинвазивный рак молочной железы, составляет до 20–25 % всех вновь выявленных при скрининге случаев рака молочной железы в мире, в то время как в Российской Федерации – менее 1 %. DCIS представляет собой гетерогенную группу опухолей с различными клиническими проявлениями, морфологической картиной и прогнозом. В статье даны морфологические характеристики различных вариантов DCIS, критерии для определения ядерной градации.

**Ключевые слова:** протоковая карцинома *in situ*, рак молочной железы, морфологическая диагностика

**Для цитирования:** Горбань Н.А., Кудайбергенова А.Г., Филатова А.В., Гаврилов А.М. Протоковая карцинома *in situ* молочной железы. Аспекты морфологической диагностики. Онкопатология 2020;3(1–2):33–41.

DOI: 10.17650/2618-7019-2020-3-1-2-33-41



## Ductal carcinoma *in situ*. Aspects of morphological diagnostics

N.A. Gorban<sup>1</sup>, A.G. Kudaybergenova<sup>2</sup>, A.V. Filatova<sup>3</sup>, A.M. Gavrillov<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Branch No. 1 of City Polyclinic No. 201, Moscow Healthcare Department; 225/1 Zelenograd, Moscow 124575, Russia

Ductal carcinoma *in situ* (DCIS), also known as non-invasive breast cancer, accounts for approximately 20–25 % of all new breast cancer cases worldwide, while in the Russian Federation, this proportion does not exceed 1 %. DCIS is a heterogeneous group of tumors with various clinical manifestations, morphological features, and prognosis. The article covers morphological characteristics of different DCIS variants and criteria for assessing their nuclear grades.

**Key words:** ductal carcinoma *in situ*, breast cancer, morphological diagnostics

**For citation:** Gorban N.A., Kudaybergenova A.G., Filatova A.V., Gavrillov A.M. Ductal carcinoma *in situ*. Aspects of morphological diagnostics. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2020;3(1–2):33–41. (In Russ.).

Термин «карцинома *in situ*» («рак на месте») впервые был использован в 1932 г. Альбертом Бродерсом [1]. С тех пор карциномой *in situ*, или преинвазивным раком, называют злокачественную опухоль на начальных стадиях развития, особенностью которой является скопление измененных эпителиальных клеток без прорастания за пределы базальной мембраны в подлежащую ткань.

Наиболее часто встречаемым вариантом неинвазивного рака молочной железы (РМЖ) является про-

токовая карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS), или внутрипротоковый рак, которая образует группу гетерогенных поражений с различными клиническими проявлениями и прогнозом. В классификации опухолей молочной железы Всемирной организации здравоохранения 2012 г. дано следующее определение DCIS: неопластическая пролиферация эпителиальных клеток, ограниченная маммарной протоководольковой системой, для которой характерна цитологическая атипия от трудноуловимой до выраженной

и свойственна, но не обязательна тенденция к прогрессированию до инвазивного РМЖ [2].

Такая характеристика дает много поводов для размышлений и указывает на гетерогенность этого заболевания. И хотя сама по себе DCIS не является заболеванием, приводящим к летальному исходу, доказательства того, что DCIS является преинвазивной формой РМЖ, достаточно убедительны:

- у женщин с диагнозом DCIS при отсутствии лечения риск развития ипсилатерального инвазивного РМЖ в 10 раз выше;
- инвазивный РМЖ часто сопровождается компонентом DCIS;
- DCIS и инвазивный РМЖ у одной и той же пациентки имеют сходные молекулярно-генетические особенности;
- факторы риска для обеих форм заболевания одинаковы [3–5].

Протоковая карцинома *in situ* составляет в мире до 20–25 % всех впервые выявленных случаев РМЖ при скрининге [6], в то время как в Российской Федерации – менее 1 % [7]. Такая степень расхождений может свидетельствовать о гиподиагностике DCIS, в том числе и на морфологическом уровне.

Факторами риска, связанными с увеличением частоты возникновения DCIS, являются пожилой возраст, некоторые доброкачественные заболевания молочной железы, семейный анамнез РМЖ у родственников I линии, репродуктивные факторы (отсутствие беременностей и родов, поздние первые роды, раннее менархе, поздний возраст менопаузы и длительное использование заместительной гормональной терапии в постменопаузе) [2, 8]. Увеличивают вероятность развития DCIS и мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* [2, 3].

Клиническая картина DCIS включает часто сочетающиеся пальпируемое уплотнение и патологические выделения из соска, а также болезнь Педжета соска. В большинстве случаев DCIS – непальпируемое новообразование молочной железы, которое протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при обычном маммографическом скрининге в виде подозрительных (плеоморфных, сгруппированных, линейных или сегментарных) микрокальцинатов, участков тяжистой перестройки молочных желез, узловых новообразований или проявляется только патологическими выделениями из соска [9].

По биологическому поведению и генетическим характеристикам DCIS представляет собой гетерогенную группу заболеваний. Эта гетерогенность отражается в морфологии и клиническом поведении различных вариантов DCIS. На сегодняшний день существует множество классификаций, в основе большинства из них лежит морфологическая структура опухоли.

На основании варианта строения внутрипротоковых пролифератов DCIS делят на криброзную (рис. 1), папиллярную, микропапиллярную (рис. 2) и солидную

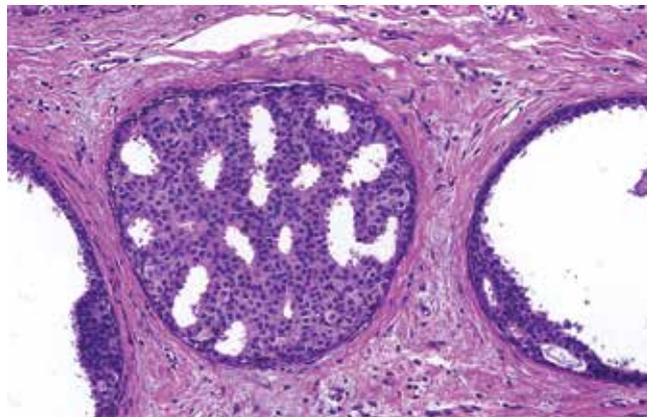


Рис. 1. Протоковая карцинома *in situ* криброзного строения низкой ядерной градации. В протоке справа видны уплощенные аркады

Fig. 1. Cribriform ductal carcinoma *in situ* with low nuclear grade. Flattened arcades are visualized in the duct on the right side

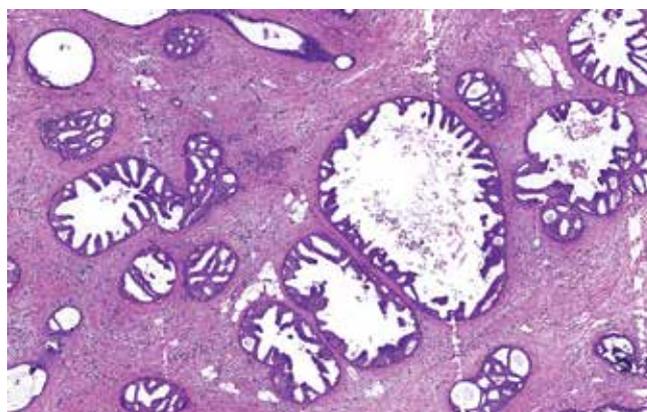


Рис. 2. Протоковая карцинома *in situ* микропапиллярного строения

Fig. 2. Micropapillary ductal carcinoma *in situ*

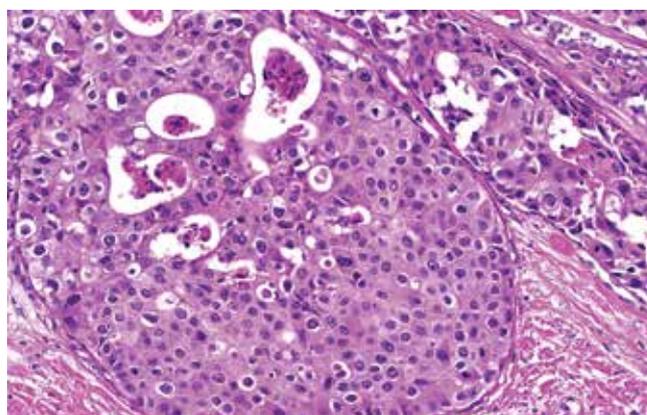
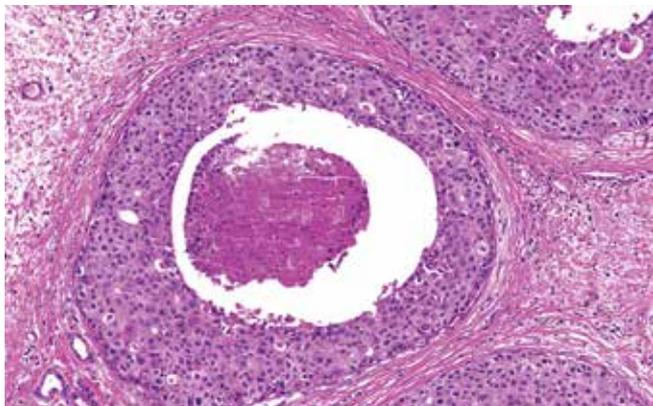


Рис. 3. Точечные некрозы в протоковой карциноме *in situ* солидного строения высокой ядерной градации. Обращает на себя внимание псевдокриброзное строение

Fig. 3. Foci of necrosis in solid ductal carcinoma *in situ* with high nuclear grade. A pseudocribriform pattern is conspicuous

(рис. 3, 4) [2]. Криброзную DCIS можно определить как внутрипротоковый опухолевый пролиферат решетчатой структуры, солидная DCIS представлена



**Рис. 4.** Протоковая карцинома *in situ* высокой ядерной градации с комедонекрозом. Полное отсутствие поляризации клеток, ядерные остатки в некротических массах

**Fig. 4.** Ductal carcinoma *in situ* with high nuclear grade and comedonecrosis. No cell polarization; nuclear residues in necrotic masses

пролифератом из тесно расположенных клеток с отсутствием поляризации. При микропапиллярном строении сосочки образованы только мономорфными эпителиальными клетками, часто имеют кубическую форму, без фиброваскулярного основания. DCIS микропапиллярного строения связана с экстенсивным распространением и вовлекает более 1 квадранта молочной железы [2].

Редко встречающаяся папиллярная DCIS, в отличие от микропапиллярной, представлена фиброваскулярными сосочками, выстланными призматическими клетками с различной степенью ядерной атипичности. Папиллярная DCIS на малом увеличении и криостатных срезах напоминает внутрипротоковую папиллому периферического типа. Ключевым признаком в дифференциальной диагностике с внутрипротоковой папилломой является отсутствие миоэпителиальных клеток в сосочках при наличии их по контуру протока.

Наиболее часто встречается смешанная форма — когда одновременно присутствуют разные варианты строения (например, крибозные и солидные структуры), что делает эту классификацию маловоспроизводимой и малоприменимой для использования в клинической практике [10, 11].

В DCIS могут быть некрозы, которые классифицируют следующим образом:

- центральные (комедонекрозы): центральная часть пораженного протока замещена обширным некрозом, который легко определяется на малом увеличении (см. рис. 4). Обычно присутствуют клеточные «тени» и остатки ядер. Хотя возникновение центральных некрозов обычно связано с высокой ядерной градацией, центральные некрозы можно обнаружить и при умеренной и даже при низкой ядерной градации;
- фокальные (точечные): мелкие фокусы, неразличимые на малом увеличении, или некрозы единичных клеток (см. рис. 3).

Некрозы необходимо отличать от секреторного материала, в котором также могут встречаться кальцификаты, но отсутствуют ядерные остатки.

Каждый из вариантов морфологического строения DCIS может иметь комедонекрозы, которые не привязаны к типу строения, но имеют важное прогностическое значение [8, 12]. Наличие же фокальных некрозов не имеет прогностического значения [2].

В зависимости от присутствия комедонекроза выделяют 2 основных типа DCIS: с комедонекрозом (комедокарцинома) и без него [2, 13]. Термин «комедокарцинома» широко используется, но не связан ни с ядерной градацией, ни с типом строения, и такая опухоль не является самостоятельным морфологическим вариантом DCIS.

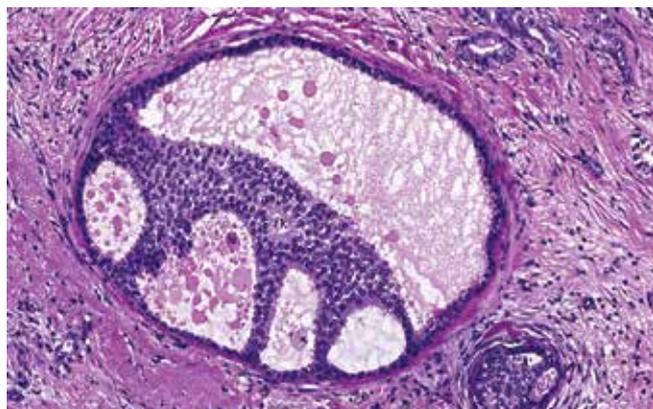
Эта дихотомическая классификация DCIS хорошо коррелирует с рядом многих важных опухолевых маркеров. DCIS с комедонекрозами, как правило, не экспрессируют рецепторы эстрогенов, но часто экспрессируют онкопротеин *c-erbB-2* и имеют амплификацию гена *HER2/neu*. Эти опухоли часто анеуплоидные, имеют мутации в гене-супрессоре *p53* и высокий пролиферативный индекс. Напротив, DCIS без комедонекроза чаще состоит из клеток с низкой или промежуточной ядерной градацией, очень часто экспрессируют рецепторы эстрогенов, не экспрессируют онкопротеин *c-erbB-2*, в них отсутствует амплификация гена *HER2/neu*, они не несут мутаций гена *p53*, не являются анеуплоидными и имеют низкую митотическую и пролиферативную активность [13]. Но самое важное их различие состоит в том, что для комедокарциномы характерны активный ангиогенез и высокий инвазивный потенциал: на момент диагностики часто уже присутствуют очаги микроинвазии [13].

Важной характеристикой DCIS является ядерная градация, которая основана преимущественно на цитологических признаках опухолевых клеток [2, 8]. По этому признаку DCIS делят на 3 группы (см. таблицу).

Протоковая карцинома *in situ* низкой ядерной градации представляет собой пролиферат из мелких мономорфных клеток с хорошо видимыми клеточными мембранами, ядра которых мелкие, с относительно однородным распределением хроматина и незаметными ядрышками. Ядерно-цитоплазматическое соотношение слегка увеличено, митозы редки. Характер роста может быть крибозным, микропапиллярным, солидным, реже — папиллярным, клетки могут формировать аркады и мостики (рис. 5). При крибозном строении имеется отличительная черта — округлые «штампованные» просветы с выраженной поляризацией клеток (рис. 6). При солидном строении все же угадываются неполные микроацинусы или розеткоподобные структуры с поляризацией окружающих клеток. Фокусы точечного некроза или комедонекроза не исключают DCIS низкой ядерной градации. Некрозы наблюдаются редко и даже могут быть по типу комедонекрозов.

Критерии ядерной градации протоковой карциномы *in situ*Nuclear grading criteria for ductal carcinoma *in situ*

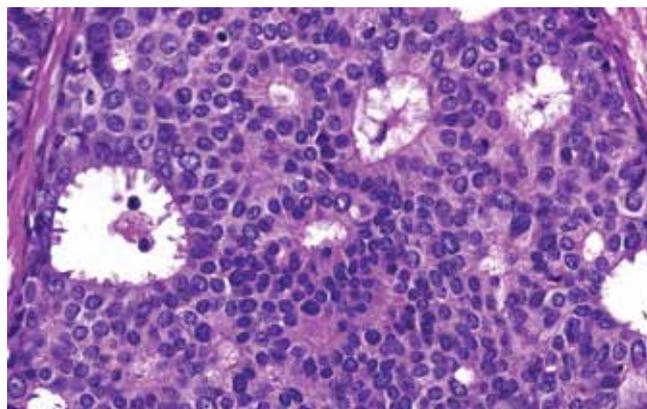
Признак Sign	DCIS низкой ядерной градации Low nuclear grade DCIS	DCIS промежуточной ядерной градации Intermediate nuclear grade DCIS	DCIS высокой ядерной градации High nuclear grade DCIS
Полиморфизм Polymorphism	Мономорфная Monomorphic	Промежуточный полиморфизм Moderate polymorphism	Выраженный полиморфизм Pronounced polymorphism
Размер ядер Size of nuclei	Увеличение размеров ядер в 1,5–2,0 раза по сравнению с размером эритроцитов или ядер нормальных протоковых эпителиальных клеток Nuclei are 1.5–2.0 times larger than red blood cells or nuclei of normal ductal epithelial cells	Промежуточный Intermediate	Увеличение размеров ядер в более чем 2,5 раза по сравнению с размером эритроцитов или ядер нормальных протоковых эпителиальных клеток Nuclei are more than 2.5 times larger than red blood cells or nuclei of normal ductal epithelial cells
Хроматин Chromatin	Обычно диффузный, равномерно распределенный Usually diffuse and evenly distributed	Промежуточный Intermediate	Обычно пузырьковидные ядра с грубым или неравномерным распределением хроматина Usually vesicular nuclei with coarse or unevenly distributed chromatin
Ядрышки Nucleoli	Редкие Rare	Промежуточное количество Intermediate number	Выраженные, часто множественные Pronounced, often multiple
Количество митозов Number of mitoses	<1	1–2	>2
Ориентация клеток Cell orientation	Поляризация клеток по направлению к люминальной поверхности Cell polarization towards the luminal surface	Промежуточная Intermediate	Обычно поляризация отсутствует Usually no cell polarization

**Примечание.** DCIS – протоковая карцинома *in situ*.*Note.* DCIS – ductal carcinoma *in situ*.

**Рис. 5.** Протоковая карцинома *in situ* низкой ядерной градации криброзного строения с выраженной поляризацией клеток. Формирование аркад  
Fig. 5. Cribriform ductal carcinoma *in situ* with low nuclear grade and pronounced cell polarization. Formation of arcades

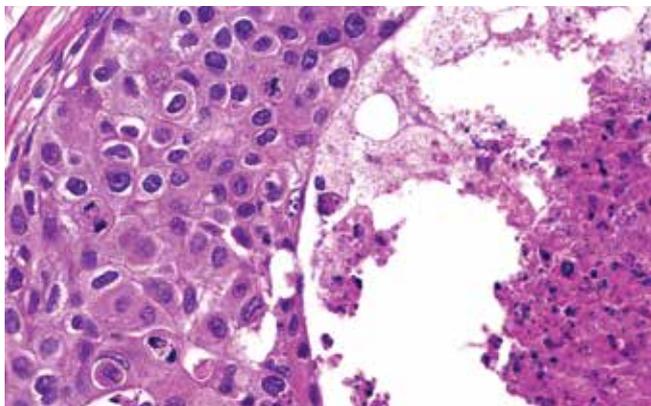
Кальцинаты также встречаются редко и обычно округлые, ламинарные или пластинчатые, т. е. псаммомные. Они могут выявляться маммографически, и их изображение часто сходно с тем, которое наблюдается при доброкачественных процессах [2, 8, 12].

Протоковая карцинома *in situ* высокой ядерной градации состоит из клеток с крупными плеоморфны-



**Рис. 6.** Протоковая карцинома *in situ* криброзного строения низкой ядерной градации с четко выраженной поляризацией клеток  
Fig. 6. Cribriform ductal carcinoma *in situ* with low nuclear grade and pronounced cell polarization

ми ядрами с везикулярным или грубодисперсным хроматином и выраженными ядрышками. Иногда ядерный полиморфизм резко выражен. Митозы многочисленны, могут встречаться атипичные. DCIS высокой ядерной градации часто солидного или криброзного строения (см. рис. 3, 4, 7). При криброзном или микропапиллярном строении, в отличие от низкой и промежуточной

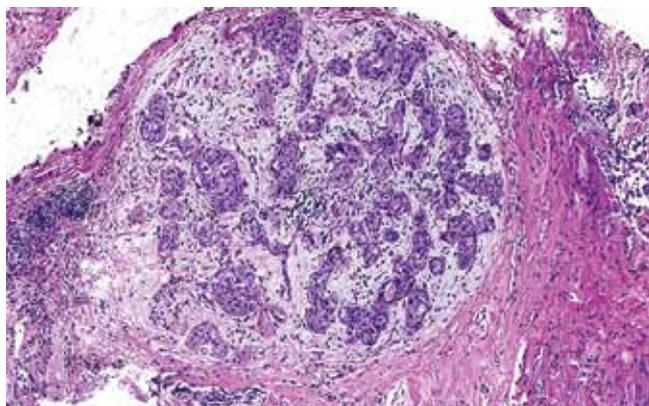


**Рис. 7.** Протоковая карцинома *in situ* высокой ядерной градации солидного строения. Полное отсутствие поляризации клеток, выраженный ядерный полиморфизм, митотические фигуры, ядерный детрит в некротических массах

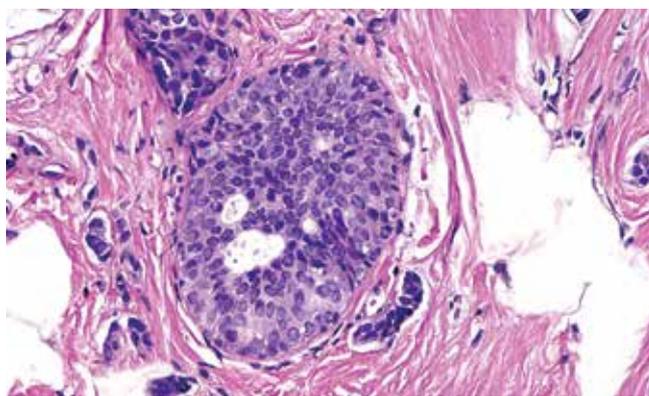
**Fig. 7.** Solid ductal carcinoma *in situ* with high nuclear grade. No cell polarization; pronounced nuclear polymorphism; mitotic figures; nuclear detritus in necrotic mass

ядерных градаций, отсутствует клеточная поляризация. В солидных структурах из-за выпадения клеток вследствие апоптоза или точечного некроза формируется псевдокриброзное или псевдомикропапиллярное строение (см. рис. 3). Центральные некрозы (комедонекрозы) встречаются часто и могут быть настолько выражены, что сохраняется только 1 или несколько клеточных слоев на периферии пораженного протока. Проток, выстланный даже единственным слоем клеток с выраженной атипией, должен быть расценен как DCIS высокой ядерной градации. Внутри центрального некротического материала часто находятся кальцификаты. DCIS высокой ядерной градации обычно более 5 мм в размере, но даже единственной структуры с типичной морфологической картиной достаточно для постановки диагноза. В строме, окружающей пораженные протоки, часто наблюдаются фибробластическая пролиферация с отложениями коллагена (десмоплазия), хроническое воспаление, пролиферация сосудов (неоангиогенез). Десмоплазия может быть настолько выражена, что DCIS становится пальпируемым объемным образованием. Довольно часто опухолевые клетки распространяются в просветы ацинусов терминальной протоково-дольковой единицы; такое явление носит название «канцеризация долек» (рис. 8) [2, 8, 12]. Этот процесс следует отличать от внутридольковой карциномы (lobular carcinoma *in situ*, LCIS).

Диагноз DCIS промежуточной ядерной градации ставится в тех случаях, когда опухолевые клетки не полностью удовлетворяют цитологическим критериям DCIS как высокой, так и низкой ядерных градаций (рис. 9). Отмечаются умеренные различия в размерах ядер, форме клеток. В ядрах могут встречаться глыбки хроматина, хорошо различимые ядрышки. Характер роста может быть любым: солидным, криброзным, микропапиллярным или папиллярным, клетки могут



**Рис. 8.** Канцеризация долек  
**Fig. 8.** Cancerization of lobules



**Рис. 9.** Протоковая карцинома *in situ* промежуточной ядерной градации. Фокусы инвазии  
**Fig. 9.** Ductal carcinoma *in situ* with intermediate nuclear grade. Foci of invasion

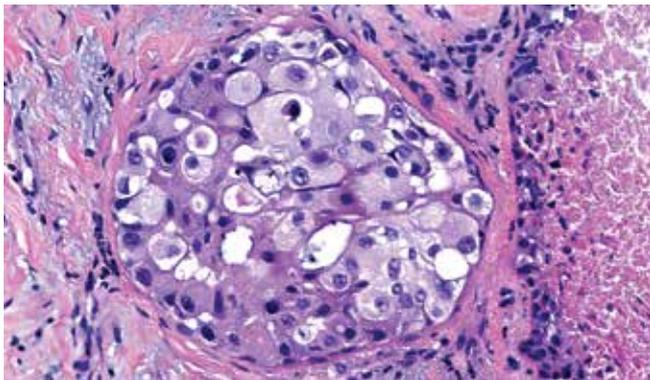
образовывать аркады или мостики. Клеточная поляризация вокруг внеклеточных пространств и в микрососочках не так хорошо выражена, как при DCIS низкой ядерной градации. Могут встречаться некрозы, в том числе и комедонекрозы. Иногда встречаются ламинарные или аморфные микрокальцинаты [2, 8, 12].

Иногда DCIS может иметь смешанную ядерную градацию. В таких случаях заключение дается по самой высокой градации. Градирование DCIS соответственно ядерно-цитоплазматическим признакам коррелирует с биологическим поведением опухоли и относительно воспроизводимо [2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, доля DCIS высокой ядерной градации составляет 44 %, доля DCIS промежуточной ядерной градации – 37 % и доля DCIS низкой ядерной градации – 19 %. Частота рецидивов в течение 84 мес наблюдения составила 41, 16 и 0 % соответственно [12]. Интервал между выявлением DCIS и диагностикой инвазивного РМЖ для DCIS разной степени ядерной градации отличается: для DCIS высокой ядерной градации он составляет в среднем 5 лет, для DCIS низкой ядерной градации – более 15 лет [2].

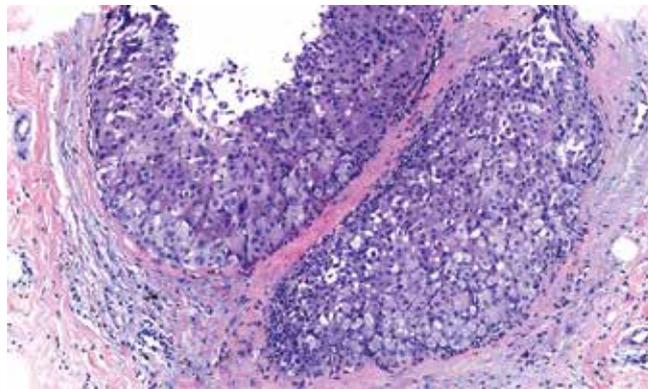
Выделяют несколько типов DCIS со специфическими гистологическими или цитологическими признаками [2]. По частоте встречаемости на 1-м месте находится апокриновая DCIS, которая характеризуется обильной эозинофильной цитоплазмой опухолевых клеток. Характер роста может быть любой. Могут встречаться точечные и комедонекрозы, кальцинаты. Ядра могут быть любой градации и обычно имеют 1 или несколько крупных ядрышек. Диагноз апокриновой DCIS высокой ядерной градации обычно не составляет проблемы, поскольку эта опухоль характеризуется выраженными признаками цитологической атипии и частым наличием комедонекрозов. Но бывает сложно отличить апокриновую DCIS низкой ядерной градации от атипичической апокриновой протоковой гиперплазии или даже от апокриновой метаплазии, поскольку ядра при этих процессах имеют сходные характеристики: округлая форма и 1 выраженное ядрышко. Апокриновые внутрипротоковые пролифераты, в которых клетки имеют ядра с минимальными отклонениями от параметров ядер доброкачественных апокриновых клеток, должны быть расценены как DCIS только при наличии выраженных структурных изменений, характерных для DCIS. Иммуногистохимической особенностью апокринового варианта DCIS является экспрессия андрогеновых рецепторов и частая выраженная экспрессия онкопротеина *c-erbB-2* (*HER2/neu*) (рис. 10–12).

К редко встречающимся вариантам DCIS относятся муцинозный, светлоклеточный, перстневидноклеточный, кистозный гиперсекреторный и нейроэндокринный варианты. Муцинозный вариант DCIS характеризуется наличием выраженного внеклеточного слизистого компонента: в опухолевом пролиферате могут наблюдаться единичные округлые или щелевидные полости, наполненные слизью вплоть до полного заполнения слизью протока с сохранением единичных мелких клеточных комплексов по периферии и в центре (рис. 13).



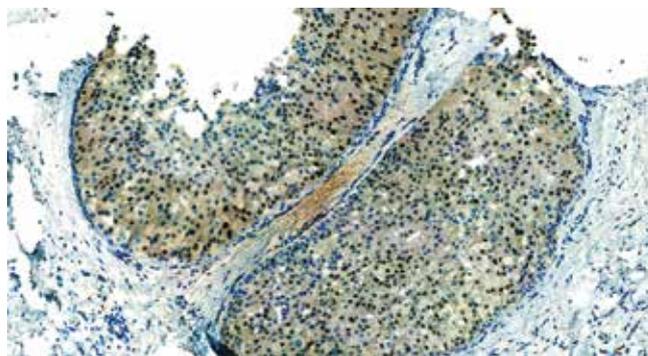
**Рис. 10.** Протоковая карцинома *in situ* высокой ядерной градации, апокриновый вариант. Видны крупные ядра с тонкодисперсным хроматином и хорошо различимыми ядрышками

**Fig. 10.** Apocrine ductal carcinoma *in situ* with high nuclear grade. Large nuclei with fine chromatin and clearly distinguishable nucleoli are visualized



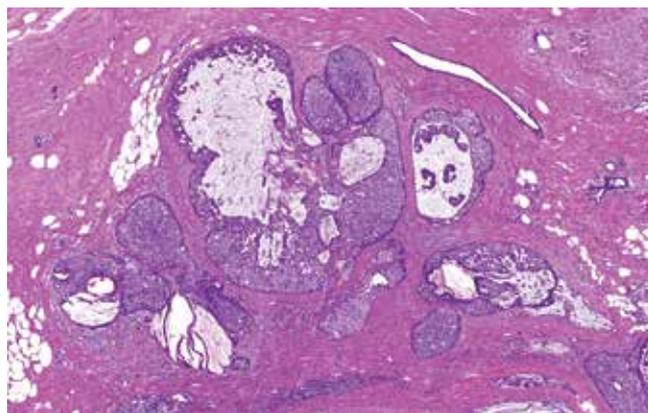
**Рис. 11.** Протоковая карцинома *in situ* высокой ядерной градации, апокриновый вариант

**Fig. 11.** Apocrine ductal carcinoma *in situ* with high nuclear grade



**Рис. 12.** Ядерная экспрессия андрогеновых рецепторов в апокриновом варианте протоковой карциномы *in situ*

**Fig. 12.** Nuclear expression of androgen receptors in apocrine ductal carcinoma *in situ*



**Рис. 13.** Муцинозная протоковая карцинома *in situ*

**Fig. 13.** Mucinous ductal carcinoma *in situ*

Среди слизи могут встречаться единичные перстневидные клетки или их комплексы, что не является основанием для диагностики перстневидноклеточного рака.

Перстневидноклеточный вариант DCIS чаще всего солидного строения и состоит из перстневидных клеток, цитоплазма которых имеет положительное окрашивание при ШИК-реакции или окраске альциановым

синим. Светлоклеточный вариант DCIS обычно криброзного или солидного строения, с наличием центральных некрозов и состоит из клеток со светлой цитоплазмой и четкими контурами цитолеммы. Ядерный полиморфизм варьирует. Неадекватная фиксация может приводить к искусственным изменениям цитоплазмы, имитирующим светлоклеточный вариант DCIS. Признаком, свидетельствующим об артефакте, являются подобные и аутолитические изменения в окружающей ткани [2].

Кистозная гиперсекреторная DCIS – очень редкий вариант DCIS, характеризуется наличием макроскопически видимых кист, заполненных вязким материалом. При микроскопическом исследовании выявляются множественные структуры, напоминающие кисты, содержащие гомогенный коллоидоподобный эозинофильный материал, сходный с коллоидом щитовидной железы. Некоторые кистозные структуры гистологически могут выглядеть доброкачественными, выстланными плоским или призматическим эпителием, другие образованы эпителием, имеющим различную степень гиперплазии и фокусы DCIS микропапиллярного или криброзного строения (рис. 14). Клетки могут иметь признаки секреторной активности, напоминая лактирующую молочную железу. При окрашивании на муцины выявляется фокальная положительная реакция в эпителиальных клетках, в то время как содержимое кист дает отрицательную реакцию. Эти опухоли легко пропустить, и необходимо всегда помнить о существовании такого заболевания при микроскопическом исследовании вроде бы очевидных доброкачественных кист. Иногда клетки, выстилающие кисты, имеют признаки эпителиальной гиперплазии, а морфологическая картина не полностью соответствует критериям DCIS – это кистозная гиперсекреторная гиперплазия.

Клетки, составляющие DCIS, в редких случаях могут иметь плоскоклеточную дифференцировку (рис. 15)

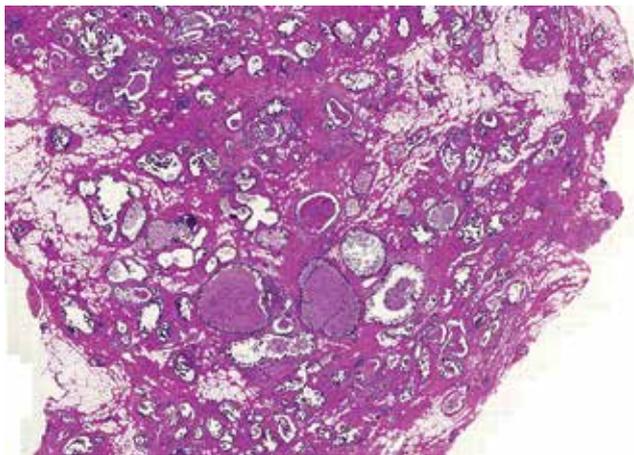


Рис. 14. Протоковая карцинома *in situ*, гиперсекреторный вариант  
Fig. 14. Hypersecretory ductal carcinoma *in situ*

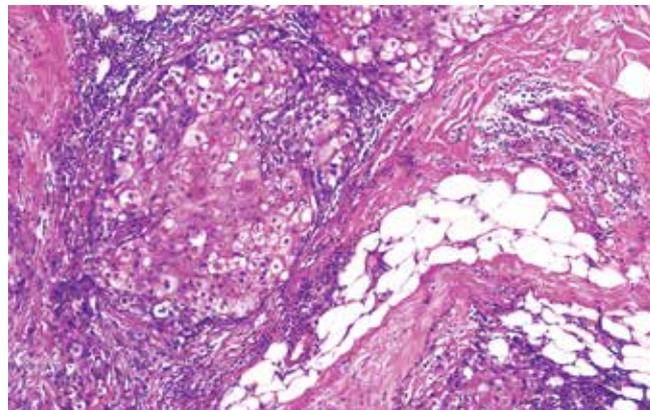


Рис. 15. Протоковая карцинома *in situ* с плоскоклеточной дифференцировкой

Fig. 15. Squamous cell ductal carcinoma *in situ*

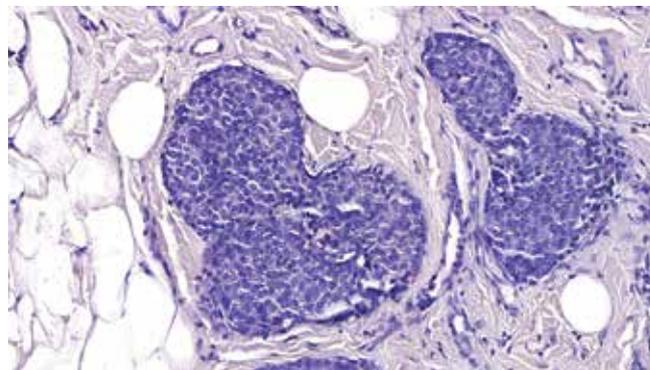


Рис. 16. Нейроэндокринная протоковая карцинома *in situ* солидного строения

Fig. 16. Solid neuroendocrine ductal carcinoma *in situ*

или веретеновидную форму. Очень редкой формой является аденокистозный вариант DCIS [2].

Клетки некоторых DCIS имеют гистологические и иммуногистохимические признаки нейроэндокринной дифференцировки (рис. 16–18); как правило, они солидного строения, без выраженного полиморфизма. Нейроэндокринные DCIS, видимо, часто являются опухолями, которые интерпретируют как солидную папиллярную DCIS. Реже нейроэндокринные DCIS могут иметь признаки мелкоклеточной дифференцировки [2].

Гистологический вариант, ядерная градация, наличие или отсутствие комедонекроза являются важными, но не единственными признаками, определяющими течение и прогноз заболевания. Поэтому в заключении патологоанатом должен также отразить размер опухоли, состояние краев резекции, расстояние до края резекции, в случае положительного края – протяженность поражения [14, 15]. По совокупности этих данных клиницист определяет дальнейшую тактику лечения. Существует прогностическая модель (VNPI) [12, 16–18], основанная на этих критериях, подробное рассмотрение которой выходит за рамки этой статьи.

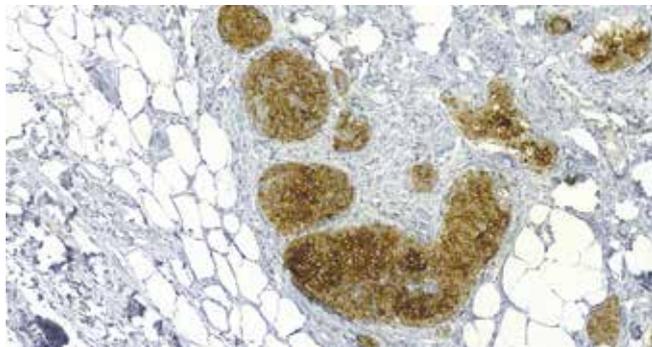


Рис. 17. Нейроэндокринная протоковая карцинома *in situ*. Экспрессия синаптофизина

Fig. 17. Neuroendocrine ductal carcinoma *in situ*. Synaptophysin expression

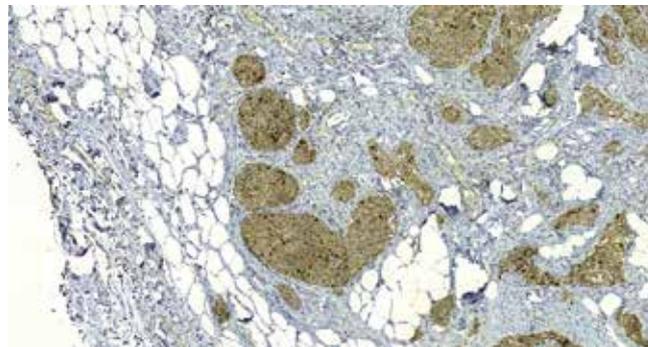


Рис. 18. Нейроэндокринная протоковая карцинома *in situ*. Экспрессия хромогранина А

Fig. 18. Neuroendocrine ductal carcinoma *in situ*. Chromogranin A expression

Несмотря на эффективность современных методов визуализации, диагностики и наличие прогностической модели в нашей стране, DCIS остается малоизученной проблемой, так как до сих пор неизвестна даже

истинная распространенность этого заболевания. Это во многом связано с неправильной диагностикой и оценкой значимости этого процесса врачами-морфологами, осуществляющими рутинную диагностику.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Угляница К.Н., Луд Н.Г., Угляница Н.К. Преинвазивный рак (карцинома *in situ*). Большая медицинская энциклопедия. Под ред. Б.В. Петровского. 3-е изд. Т. 20. М.: Советская энциклопедия, 1988. 560 с. [Uglyanitsa K.N., Lud N.G., Uglyanitsa N.K. Preinvasive cancer (carcinoma *in situ*). Big medical encyclopedia. Ed. by B.V. Petrovskiy. 3<sup>rd</sup> edn. Vol. 20. Moscow: Soviet encyclopedia, 1988. 560 p. (In Russ.)].
2. WHO Classification of Tumours of the Breast. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2012. Pp. 90–94.
3. Page D.L., Dupont W.D., Rogers L.W., Landenberger M. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982;49(4):751–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19820215)49:4<751::aid-cnrcr2820490426>3.0.co;2-y.
4. Buerger H., Otterbach F., Simon R. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma *in situ* of the breast: evidence of multiple genetic pathways. *J Pathol* 1999;187(4):396–402. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199903)187:4<396::AID-PATH286>3.0.CO;2-L.
5. Castro N.P., Osorio C., Torres C. Evidence that molecular changes in cells occur before morphological alterations during the progression of breast. *Breast Cancer Res* 2008;10(5):R87. DOI: 10.1186/bcr2157.
6. Cancer Facts & Figures. Annual publication of the American Cancer Society. Atlanta, 2016. P. 9.
7. Поддубная И.В., Колядина И.В., Калашников Н.Д. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра. Современная онкология 2015;(1):25–9. [Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V., Kalashnikov N.D. Population portrait of a patient with breast cancer in Russia: analysis of data from the Russian registry. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2015;(1):25–9. (In Russ.)].
8. Carraro D.M., Elias E.V., Andrade V.P. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: morphological and molecular features implicated in progression. *Biosci Rep* 2014;34(1):e00090. DOI: 10.1042/BSR20130077.
9. Ernster V.L. Mammography screening for women aged 40 through 49 – a guidelines saga and a clarion call for informed decision making. *Am J Public Health* 1997;87(7):1103–6. DOI: 10.2105/ajph.87.7.1103.
10. Семиглазов В.В. Лечение протокового рака *in situ* молочной железы. Материалы VII Российской онкологической конференции. СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2003. [Semiglazov V.V. Treatment of ductal carcinoma *in situ*. Proceedings of 7<sup>th</sup> Russian Cancer Conference. Saint Petersburg: N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 2003. (In Russ.)].
11. Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю. Актуальные аспекты клинической маммологии, диагностика и лечение неинвазивного рака молочной железы. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой и С.М. Портного. М., 2014. С. 189–202. [Semiglazov V.V., Semiglazova T.Yu. Current aspects of clinical mammology, diagnosis and treatment of non-invasive breast cancer. Ed. by E.B. Kampova-Polevaya and S.M. Portnoy. Moscow, 2014. Pp. 189–202. (In Russ.)].
12. Silverstein M.J., Lagios M.D., Craig P.H. et al. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer* 1996;77:2267–74.
13. Vaidya Y., Vaidya P., Vaidya T. Ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Indian J Surg* 2015;77(2):141–6. DOI: 10.1007/s12262-013-0987-0.
14. Lester S.C., Bose S., Chen Y.-Y. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Arch Path Lab Med* 2009;133(1):15–25.
15. Fitzgibbons P.L., Connolly J.L., Bose S. et al. Protocol for the examination of resection specimens from patients with ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast. Available at: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.
16. Silverstein M.J., Lagios M.D. Use of predictors of recurrence to plan therapy for DCIS of the breast. *Oncology (Williston Park)* 1997;11(3):393–406, 409–10; discussion 413–5.
17. Silverstein M.J., Lagios M.D. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma *in situ*: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):193–6. DOI: 10.1093/jncimonographs/igq040.
18. Gilleard O., Goodman A., Cooper M. et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma *in situ*. *World J Surg Oncol* 2008;6:61. DOI: 10.1186/1477-7819-6-61.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

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

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

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОЭНДОКРИННОКЛЕТОЧНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЛЕГКИХ

**Н.А. Корсакова, Н.А. Горбань**

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

**Контакты:** Нина Анатольевна Корсакова [nkorsik@bk.ru](mailto:nkorsik@bk.ru), Нина Андреевна Горбань [perovanina@mail.ru](mailto:perovanina@mail.ru)

Диффузная идиопатическая нейроэндокринноклеточная гиперплазия легких (ДИНКТЛ) — редкая патология легких, при которой наблюдается очаговая нейроэндокринноклеточная гиперплазия, возникающая *de novo* и приводящая к формированию перибронхиолярного фиброза и развитию обструктивной легочной болезни. Дифференциальный диагноз ДИНКТЛ следует проводить с нейроэндокринноклеточной гиперплазией другой этиологии, имеющей иную клиническую значимость. Учитывая эти особенности, диагноз ДИНКТЛ может быть установлен только на основании клинических, рентгенологических и гистологических данных. В статье представлены клинические наблюдения нейроэндокринноклеточной гиперплазии легких различного генеза и их сравнительная характеристика.

**Ключевые слова:** нейроэндокринноклеточная гиперплазия, легкие, карциноиды

**Для цитирования:** Корсакова Н.А., Горбань Н.А. Современные представления о нейроэндокринноклеточной гиперплазии легких. Онкопатология 2020;3(1–2):42–7.

DOI: 10.17650/2618-7019-2020-3-1-2-42-47



## Current concept of pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

**N.A. Korsakova, N.A. Gorban**

Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia; 15 Marshala Timoshenko St.,  
Moscow 121359, Russia

*Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) is a rare lung disorder characterized by focal neuroendocrine cell hyperplasia that develops *de novo* and results in peribronchiolar fibrosis and obstructive pulmonary disease. Differential diagnosis for DIPNECH should include neuroendocrine cell hyperplasia of other origin, which has a different clinical significance. Therefore, the diagnosis of DIPNECH should be based on clinical, radiological, and histological findings.*

*This article describes several cases of pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia of various origin and compares them.*

**Key words:** neuroendocrine cell hyperplasia, lungs, carcinoids

**For citation:** Korsakova N.A., Gorban N.A. Current concept of pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2020;3(1–2):42–7. (In Russ.).

## ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование технической исследовательской базы в последнее десятилетие и, в частности, метода компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения позволяет выявлять даже самые незначительные изменения респираторной ткани легких. Подобные находки после гистологического исследования часто попадают в категорию предопухолевых поражений, которые не имеют развернутой клинической картины. Так, предикторными факторами плоскоклеточного

рака считают гиперплазию (базальноклеточную), плоскоклеточную метаплазию и дисплазию эпителия слизистой оболочки бронхов. Атипическую аденоматозную гиперплазию связывают с развитием аденокарциномы, а нейроэндокринноклеточную гиперплазию (НКГ) — соответственно, с карциноидами [1, 2]. НКГ нередко (по данным разных авторов, в 76 % случаев) наблюдалась в респираторной ткани легких при типичных и атипичных карциноидах, но никогда не была описана при нейроэндокринных карциномах [3–5].

Безусловно, мелкие нейроэндокринноклеточные пролифераты являются преимущественно случайными находками, но так называемые опухоли (tumorlets) при КТ попадают в дифференциальный ряд с другими узловыми новообразованиями [6].

Диффузная идиопатическая нейроэндокринноклеточная гиперплазия легких (ДИНКГЛ) — редкая патология, выделенная в отдельную группу сравнительно недавно. Впервые процесс нейроэндокринноклеточной пролиферации легких был описан в начале 1950-х годов, и его отнесли к периферическим и множественным аденомам. Термин ДИНКГЛ появился в 1992 г. благодаря работам S. M. Aguayo и соавт. [1, 3, 7–9]. В классификацию опухолей легких Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 г. ДИНКГЛ вошла как одна из форм преинвазивного поражения легких в составе карциноидов [10], но в версии классификации от 2015 г. она уже представлена как отдельная гистологическая нозологическая единица. При этом в тексте встречается термин «реактивная пролиферация нейроэндокринных клеток», который обозначает вторичный процесс, ассоциированный с хроническим воспалением и другими повреждениями легких, не тождественный ДИНКГЛ, но гистологически ей идентичный [10]. На данный момент четкие определения и различия этих процессов не описаны. Клинические проявления и данные лучевой диагностики ДИНКГЛ представлены, но без соответствующего акцента.

Ряд авторов выделяют клиничко-патологический синдром ДИНКГЛ. Достоверный диагноз возможен только при наличии четких клинических, радиологических и гистологических критериев. В противном случае процесс расценивается как НКГ, которая может быть реактивной или ассоциированной с карциноидами легких [3, 4].

В классификации ВОЗ 2015 г. ДИНКГЛ определена как «генерализованная пролиферация нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке верхних дыхательных путей (клеток Кульчицкого) с очаговой или линейной комплексацией клеток, с наличием или без экзофитного роста в просвет, которая может распространяться местно и формировать так называемые опухоли (tumorlets) (<5 мм) или карциноидные опухоли (>5 мм)» [3, 6, 10, 11]. Однако описанная морфологическая картина также соответствует и неспецифической НКГ [3, 4, 10].

Нейроэндокринноклеточная гиперплазия может выявляться при различных патологических состояниях и в первую очередь — как реакция при интерстициальной пневмонии и пневмофиброзе, в исходе бронхоэктатической болезни и хронической обструктивной болезни легких. В таких случаях НКГ расценивается как вторичный реактивный процесс, связанный с хроническим повреждением легких. Иногда НКГ может быть ассоциирована с карциноидами легких [3, 6, 11].

Главное отличие ДИНКГЛ от остальных форм НКГ в том, что этот диффузный процесс является первичным и не связан с предсуществующими хроническими заболеваниями легких и другими внешними факторами. G. Rossi и соавт. определили ДИНКГЛ как множественные фокусы нейроэндокринноклеточной гиперплазии с наличием более 3 «опухолек» [3]. Процесс гиперплазии нейроэндокринных клеток, будучи первичным, закономерно является причиной развития обструктивной болезни легких. Пролiferирующие нейроэндокринные клетки секретируют нейропептиды, которые обладают нейроконстрикторным действием и стимулируют секрецию бронхиальных желез, симулируя клинику астмы. Помимо этого, нейропептиды способствуют формированию перибронхиолярного фиброза, а при дальнейшем прогрессировании — и пневмофиброза [3, 5, 7, 9]. Таким образом, в интерстиции респираторной ткани легкого при ДИНКГЛ могут выявляться слабая лимфоидная инфильтрация и фиброз.

Прогрессирует ДИНКГЛ в большинстве случаев медленно и клинически проявляется генерализованным констриктивным бронхолитом. Формирующийся фиброзирующий облитерирующий бронхолит и перибронхиолярный фиброз являются субстратом обструктивной болезни легких с гипоксемией, ассоциированной с ДИНКГЛ [3, 9, 12].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

*Исследован операционный материал пациентки в возрасте 71 года, некурящей, поступившей на плановое оперативное лечение по поводу центрально расположенной опухоли верхней и средней долей правого легкого размерами до 5 см. Макроскопически опухоль циркулярно охватывала стенку долевого бронха. Гистологическая картина в совокупности с иммунофенотипом соответствовала инвазивной низкодифференцированной аденокарциноме легкого с преобладанием солидного типа строения, с высокой митотической активностью, очагами некроза, инвазией в стенку бронхов и висцеральную плевру, pT2aN0. Кроме того, в средней доле легкого были обнаружены множественные, дискретно расположенные фокусы пролиферации однотипных клеток малого размера с формированием мелких нодулей на поверхности межальвеолярных перегородок, выступающих в просвет альвеол, и в интерстиции. Фокусы клеточной пролиферации не превышали в размере 0,5 см и не были связаны с бронхами и бронхиолами. Морфологическая картина соответствовала НКГ. На остальном протяжении ткани легкого отмечены явления дистелектаза, фиброз и лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок с наличием миофибробластических фокусов.*

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

*У пациентки, 79 лет, некурящей, субплеврально в нижней доле левого легкого обнаружено периферическое*

образование размером до 1 см, которое морфологически и иммуногистохимически было расценено как атипичный карциноид веретенноклеточного строения с инвазией в прилежащий бронх (рис. 1–3). В паренхиме легкого и мелких бронхах вблизи опухолевого узла и на некотором расстоянии от него были обнаружены множественные очаги пролиферации мелких однотипных клеток, экспрессирующих нейроэндокринные маркеры: синаптофизин, хромогранин А, CD56 (рис. 4, 5). Помимо мелких очагов нейроэндокринноклеточной пролиферации, также выявлены «опухольки» с формированием фиброзной стромы (рис. 6–8). На остальном протяжении ткани легкого выраженных патологических изменений не обнаружено.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

У 70-летней пациентки с развернутой клинической картиной хронической обструктивной болезни легких и колоректальным раком в анамнезе при рентгенологическом исследовании в паренхиме легкого были выявлены множественные мелкие очаговые образования. Учитывая данные анамнеза, изменения были расценены

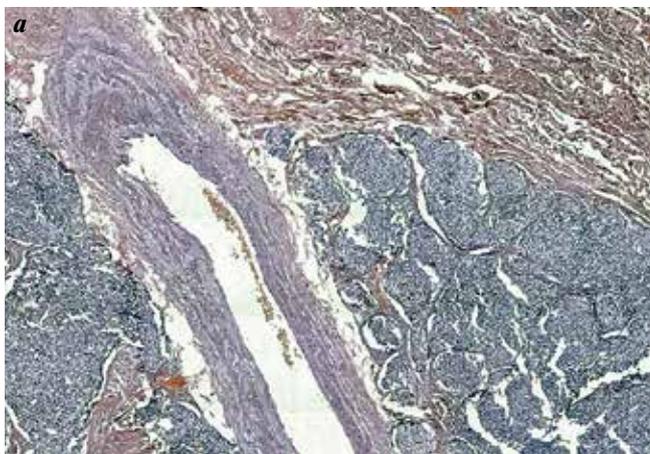


Рис. 1. Карциноид легкого,  $\times 100$  (а),  $\times 200$  (б)

Fig. 1. Lung carcinoid,  $\times 100$  (a),  $\times 200$  (b)

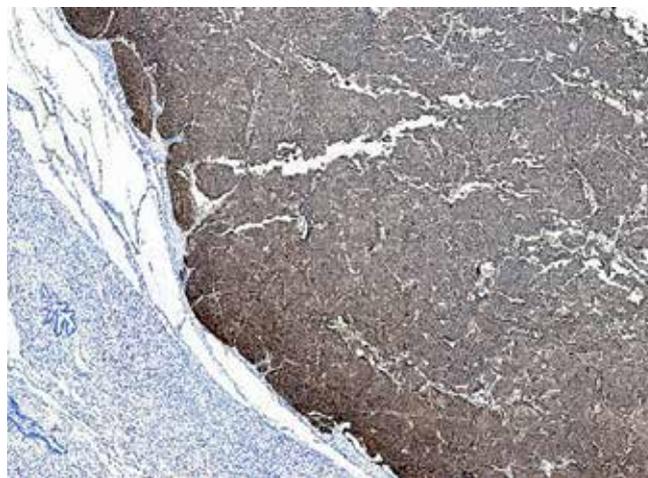
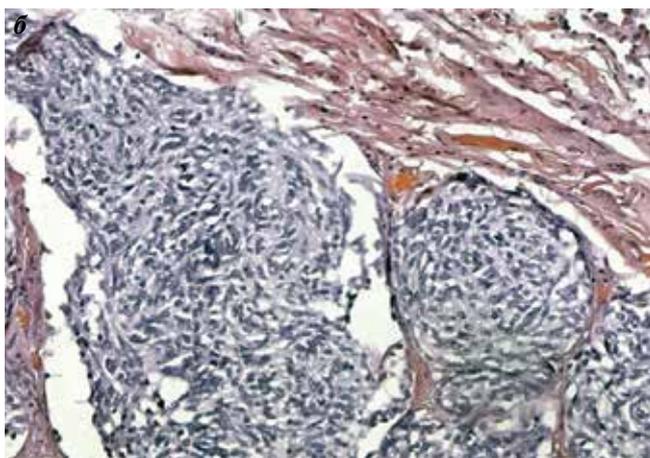


Рис. 2. Экспрессия синаптофизина в клетках карциноида легкого,  $\times 100$

Fig. 2. Synaptophysin expression in the cells of lung carcinoid,  $\times 100$

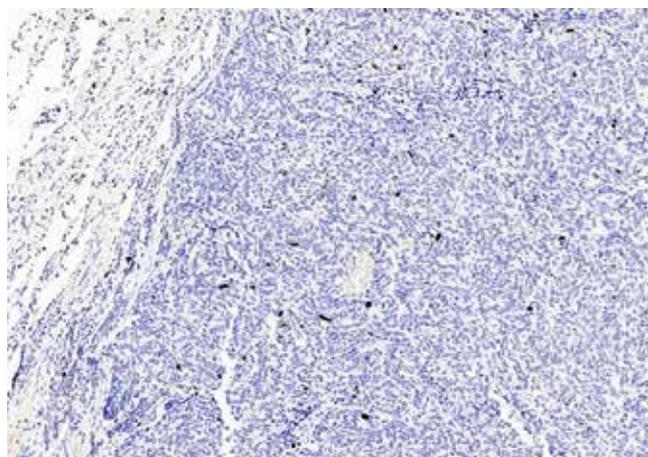


Рис. 3. Экспрессия Ki-67 в карциноиде легкого,  $\times 100$

Fig. 3. Ki-67 expression in the lung carcinoid,  $\times 100$

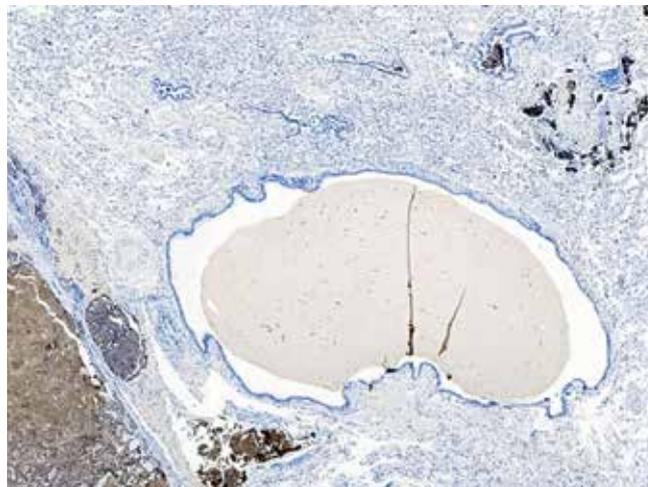
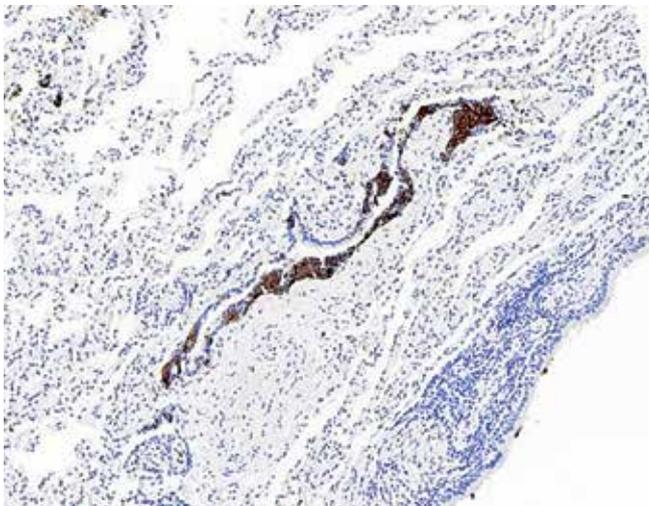


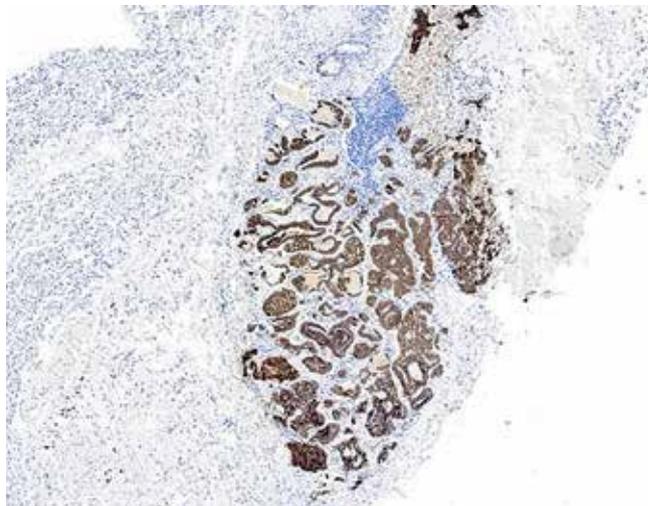
Рис. 4. Экспрессия хромогранина А в карциноиде легкого и очагах нейроэндокринноклеточной гиперплазии,  $\times 20$

Fig. 4. Chromogranin A expression in the lung carcinoid and in the areas of neuroendocrine cell hyperplasia,  $\times 20$



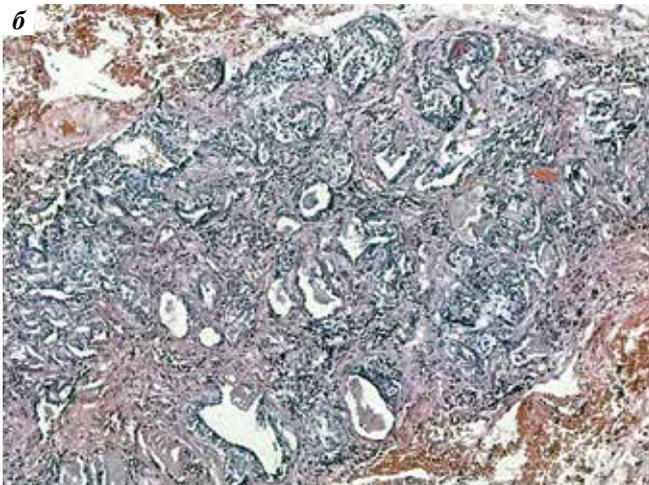
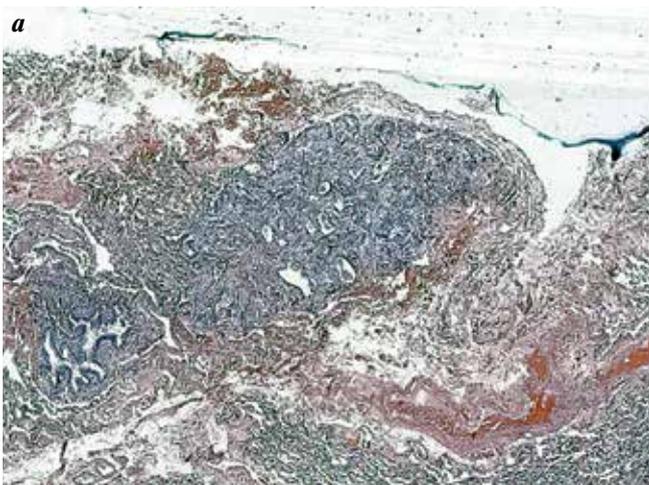
**Рис. 5.** Экспрессия синаптофизина в фокусе нейроэндокринноклеточной гиперплазии,  $\times 100$

**Fig. 5.** Synaptophysin expression in the area of neuroendocrine cell hyperplasia,  $\times 100$



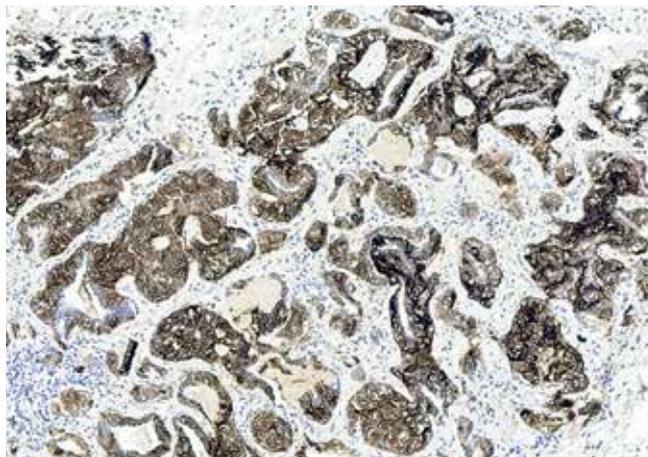
**Рис. 7.** Экспрессия синаптофизина в очаге нейроэндокринноклеточной гиперплазии, представленном «опухолькой»,  $\times 20$

**Fig. 7.** Synaptophysin expression in the area of neuroendocrine cell hyperplasia represented by a tumorlet,  $\times 20$



**Рис. 6.** Очаг нейроэндокринноклеточной гиперплазии, представленный «опухолькой»,  $\times 20$  (а),  $\times 100$  (б)

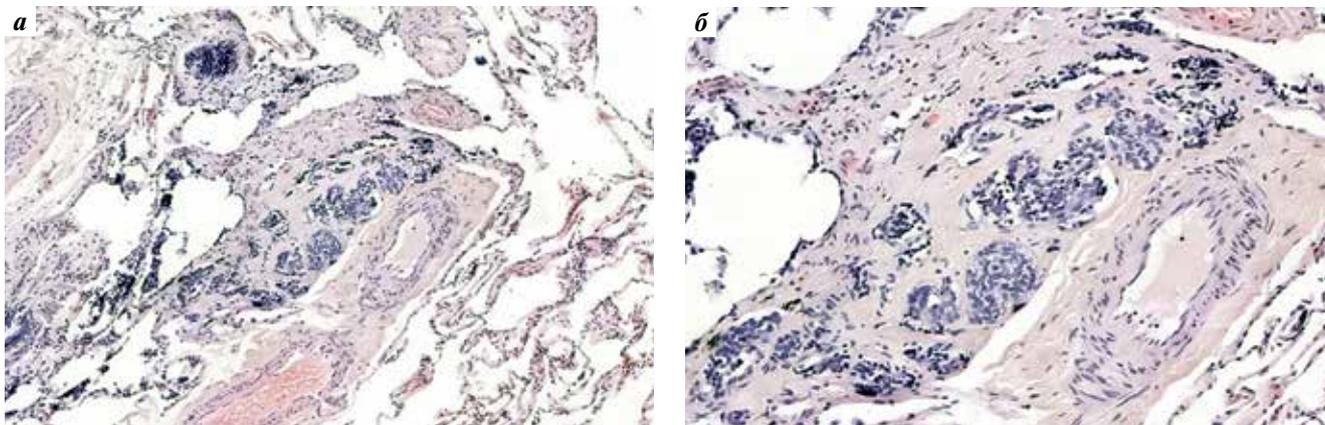
**Fig. 6.** Area of neuroendocrine cell hyperplasia represented by a tumorlet,  $\times 20$  (a),  $\times 100$  (b)



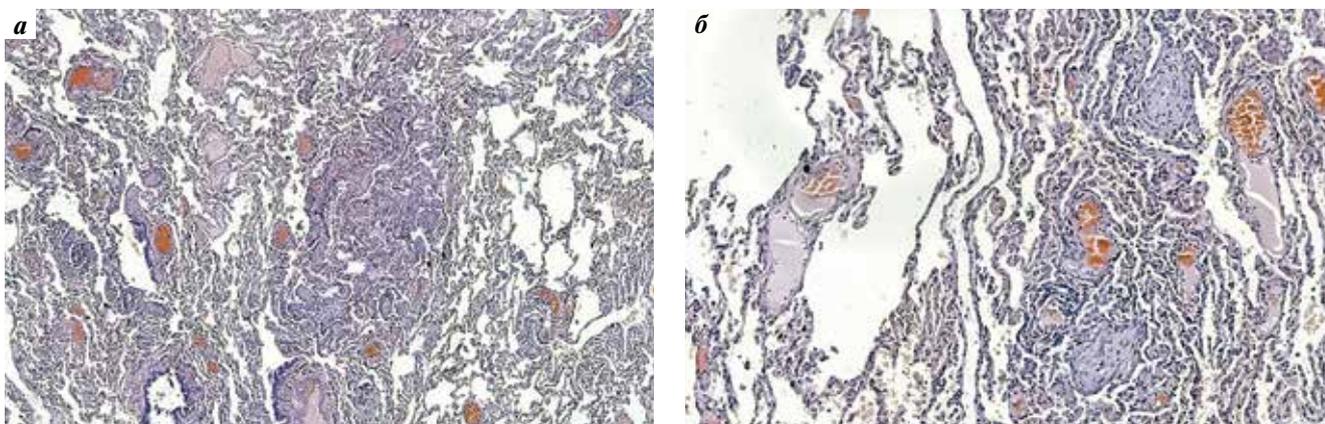
**Рис. 8.** Экспрессия CD56 в очаге нейроэндокринноклеточной гиперплазии, представленном «опухолькой»,  $\times 50$

**Fig. 8.** CD56 expression in the area of neuroendocrine cell hyperplasia represented by a tumorlet,  $\times 50$

как метастазы колоректального рака в легкое. При морфологическом исследовании множественные очаговые образования, расположенные в респираторной ткани легкого и перибронхиально, представляли собой фокусы пролиферации мноморфных мелких клеток размером до 1,0–1,5 мм, очаги пролиферации аналогичного вида клеток с формированием солидно-железистых комплексов в очагах фиброзной стромы размером до 3 мм (рис. 9). Нейроэндокринная дифференцировка клеток подтверждена иммуногистохимически при выявлении в них экспрессии нейроэндокринных маркеров: синаптофизина, хромогранина А. В окружающей ткани легкого — очаговые воспалительные изменения, представленные умеренно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией интерстиция, разрастаниями грануляционной ткани с наличием телец Массона и вовлечением бронхиол (рис. 10).



**Рис. 9.** Диффузная идиопатическая нейроэндокринноклеточная гиперплазия легких с формированием «опухольки» в ткани легкого,  $\times 20$  (а),  $\times 50$  (б)  
**Fig. 9.** Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia with the formation of a tumorlet in the lung tissue,  $\times 20$  (a),  $\times 50$  (b)



**Рис. 10.** В окружающей ткани легкого разрастания грануляционной ткани с наличием телец Массона и вовлечением бронхиол,  $\times 50$  (а),  $\times 100$  (б)  
**Fig. 10.** Growth of granulation tissue with Masson bodies and involvement of bronchioles in the adjacent lung tissue,  $\times 50$  (a),  $\times 100$  (b)

### ОБСУЖДЕНИЕ

Для установления диагноза НКГ необходимо учитывать клиническую картину, данные рентгенологического и морфологического исследований.

Главным рентгенологическим методом исследования является КТ, которая позволяет определить ряд признаков, соответствующих констриктивному бронхиолиту: мозаичное ослабление рисунка, утолщение стенок бронхов, бронхоэктазы и обтурацию просветов слизи. Также рентгенологически могут быть выявлены «опухольки» в виде нодулей различного размера в паренхиме легкого [2, 3, 11].

Морфологическая картина НКГ представляет собой пролиферацию мономорфных округло-овальных или веретеновидных нейроэндокринных клеток с эозинофильной цитоплазмой, округлым ядром и грубодисперсным хроматином. Нейроэндокринные клетки формируют мелкие группы или цепочки, а при слиянии – более крупные нодулы, папиллярные или железистоподобные структуры [1, 3, 5, 7, 8, 10].

При иммуногистохимическом исследовании нейроэндокринноклеточная пролиферация характе-

ризуется экспрессией в клетках маркеров нейроэндокринной дифференцировки: синаптофизина, хромогранина А, CD56, а также менее специфичных маркеров, например нейронспецифической эналазы. Может встречаться переменная экспрессия TTF-1, CD10, BCL-2, p27, бомбезина, кальцитонина. Желательна оценка экспрессии соматостатиновых рецепторов. Известно, что такие маркеры, как Ki-67, p53 и p16, обнаруживаются в клетках ДИНКГЛ раньше и более выражено, чем в клетках реактивной НКГ [3, 7, 8, 11].

Дифференцировать ДИНКГЛ следует от реактивной НКГ и НКГ, ассоциированной с карциноидами. Известно, что ДИНКГЛ встречается, как правило, у некурящих пожилых людей (средний возраст – 58 лет), преимущественно женщин (соотношение женщин и мужчин составляет примерно 10:1) [2, 3, 8, 11]. НКГ, связанную с карциноидами, наоборот, выявляют у сравнительно молодых лиц. Эти случаи НКГ, как и реактивной НКГ, не имеют явного гендерного предпочтения [3].

Характерно, что диагноз ДИНКГЛ устанавливается спустя годы, когда пациент, имея развернутую

клиническую картину астмы или хронической обструктивной болезни легких, в результате неэффективного лечения поступает на КТ. В целом КТ-картина ДИНКГЛ довольно неспецифична и характеризуется мозаичным ослаблением рисунка, утолщением бронхиальной стенки, накоплением слизи. Но при наличии множественных нодулей-«опухолек» (более чем у 60 % пациентов с ДИНКГЛ) проводят трансбронхиальную биопсию или открытую биопсию легких, позволяющую установить правильный диагноз [3, 4, 8].

В приведенных нами наблюдениях НКГ была выявлена у некурящих женщин пожилого возраста. В первых 2 случаях НКГ была случайной находкой, непосредственно связанной с основным поражением ткани легкого, однако у 1-й пациентки очаги НКГ, вероятнее всего, были инициированы ростом аденокарциномы и имели реактивный характер, в то время как у 2-й больной возникновение НКГ ассоциировано с карциноидом и обусловлено общим гистогенетическим и патогенетическим происхождением. И только в 3-м случае была выявлена НКГ, которая могла явиться причиной изменений в окружающей ткани легкого. Подобная клиническая картина, данные рентгенологического и морфологического исследований вполне могут соответствовать диагнозу ДИНКГЛ.

При анализе клинических случаев становится понятно, что один и тот же процесс пролиферации нейроэндокринных клеток может иметь различный патогенез.

Прогноз и лечение мультифокальной НКГ зависят от площади поражения легочной ткани. Основным методом лечения является симптоматическая стероидная терапия, направленная на устранение воспалительного процесса. Также при наличии соматостатиновых рецепторов в клетках применяют аналоги соматостатина (октреотид и др.), которые блокируют гормональную гиперсекрецию. При наличии ограниченных образований выполняют резекцию легкого, при выраженном поражении легочной ткани и нарастающей дыхательной недостаточности показана трансплантация легких [3, 8, 10, 11].

### ВЫВОДЫ

В классификации опухолей легких ВОЗ 2015 г. пока не дано четкого разграничения ДИНКГЛ и других вариантов НКГ, так что к ДИНКГЛ можно отнести любую нейроэндокринноклеточную пролиферацию размером <5 мм независимо от ее патогенетического происхождения. Однако уже сейчас следует понимать, что ДИНКГЛ — диагноз, который требует мультидисциплинарного подхода и без клинико-рентгенологических данных, только на основании морфологического исследования не может быть подтвержден.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Dacic S. Pulmonary preneoplasia. Arch Pathol Lab Med 2008;132(7):1073–8. DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[1073:PP]2.0.CO;2.
- Koo C.W., Baliff J.P., Torigian D.A. et al. Spectrum of pulmonary neuroendocrine cell proliferation: diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, tumorlet, and carcinoids. AJR Am J Roentgenol 2010;195(3):661–8. DOI: 10.2214/AJR.09.3811.
- Rossi G., Cavazza A., Spagnolo P. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. Eur Respir J 2016;47(6):1829–41. DOI: 10.1183/13993003.01954-2015.
- Cansız Ersöz C., Cangir A.K., Dizbay Sak S. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: report of two cases. Case Rep Pathol 2016;2016:3419725. DOI: 10.1155/2016/3419725.
- Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. Arch Pathol Lab Med 2010;134(11):1628–38. DOI: 10.1043/2009-0583-RAR.1.
- Ginsberg M.S., Akin O., Berger D.M. et al. Pulmonary tumorlets: CT findings. AJR Am J Roentgenol 2004;183(2):293–6. DOI: 10.2214/ajr.183.2.1830293.
- Ofikwu G., Mani V.R., Rajabalan A. et al. A rare case of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. Case Rep Surg 2015;2015:318175. DOI: 10.1155/2015/318175.
- Davies S.J., Gosney J.R., Hancsell D.M. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. Thorax 2007;62:248–52. DOI: 10.1136/thx.2006.063065.
- Aguayo S.M., Miller Y.E., Waldron J.A. et al. Brief report: Idiopathic diffuse hyperplasia pulmonary neuroendocrine cell and airways disease. N Engl J Med 1992;327(18):1285–8.
- Gosney J.R., Austin J.H.M., Jett J. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. In: WHO Classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Eds.: W.D. Travis, E. Brambilla, A.P. Burke et al. Lyon: IARC Press, 2015. Pp. 78, 79.
- Anampa-Guzmán A., Raez L.E. A rare case of diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. Cureus 2018;10(4):e2525. DOI: 10.7759/cureus.2525.
- Sheerin N., Harrison N.K., Sheppard M.N. et al. Obliterative bronchiolitis caused by multiple tumourlets and microcarcinoids successfully treated by single lung transplantation. Thorax 1995;50(2):207–9. DOI: 10.1136/thx.50.2.207.

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

**Статья поступила:** 30.10.2019. **Принята к публикации:** 16.12.2019.  
Article submitted: 30.10.2019. Accepted for publication: 16.12.2019.

# СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫЙ ПАПИЛЛЯРНЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В. Н. Гриневич<sup>1,2</sup>, А. В. Максименко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

**Контакты:** Александр Владимирович Максименко a.maksimenko@mknc.ru

В статье на примере клинического случая рассматриваются особенности дифференциальной диагностики светлоклеточного папиллярного почечно-клеточного рака с другими типами почечно-клеточного рака, которые имеют схожую морфологическую картину.

**Ключевые слова:** светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак, почечная ангиомиоаденоматозная опухоль, иммуногистохимическое исследование

**Для цитирования:** Гриневич В. Н., Максименко А. В. Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак: клинический случай и обзор литературы. Онкопатология 2020;3(1–2):48–54.

DOI: 10.17650/2618-7019-2020-3-1-2-48-54



## Clear cell papillary renal cell carcinoma: a case report and literature review

V.N. Grinevich<sup>1,2</sup>, A.V. Maksimenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Enthusiastov, Moscow 111123, Russia

This article discusses the problem of differential diagnosis of clear cell papillary renal cell carcinoma with other renal cell carcinomas that have similar morphological patterns.

**Key words:** clear cell papillary renal cell carcinoma, angiomyoadenoma, immunohistochemical examination

**For citation:** Grinevich V.N., Maksimenko A.V. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a case report and literature review. Onkopatologiya = Oncopathology 2020;3(1–2):48–54. (In Russ.).

### ВВЕДЕНИЕ

Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак (СКППКР) – относительно редкая опухоль, как новая гистологическая форма она была добавлена в последнюю редакцию классификации опухолей почки Всемирной организации здравоохранения 2016 г. и определена как индолентная почечная эпителиальная опухоль, состоящая из нежных светлых эпителиальных клеток, складывающихся в тубулы и сосочки, с преобладанием расположения ядер по одной линии вдали от базальной мембраны и четким иммунофенотипом [1].

В 2000 г. М. Michal и соавт. впервые описали эту опухоль под названием “benign renal angiomyoadenomatous tumor”, а в 2009 г. – уже как “renal angiomyoadenomatous tumor” [2, 3]. В 2006 г. S.K. Tickoo и соавт.

описали СКППКР как отдельный подтип опухоли почки у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [4]. В дальнейшем было сообщено о том, что данная форма почечно-клеточного рака (ПКР) встречается также у пациентов без нарушения выделительной функции почек [5].

Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак составляет от 1 до 4 % всех резецированных опухолей почек и является 4-м по частоте вариантом ПКР [6, 7]. В группе опухолей почек, развившихся при терминальной стадии хронической почечной недостаточности, данный гистологический тип встречается значительно чаще [4, 8].

Клинически СКППКР протекает бессимптомно и обнаруживается, как правило, случайно при помощи

различных методов лучевой визуализации, с типичной локализацией в корковом слое почки. Возраст пациентов на момент верификации диагноза варьирует от 18 до 88 лет, встречается СКППКР одинаково часто у мужчин и женщин [1, 7].

Макроскопически опухоль инкапсулирована, расположена паракортикально, средний размер около 2,6 см, цвет поверхности на срезах варьирует, но чаще всего она розовато-коричневая, с кистозными изменениями, без некрозов и кровоизлияний [1, 6, 7]. Как правило, это одиночная опухоль, крайне редко она может быть мультифокальной, двусторонней или одновременно сосуществовать с другими гистологическими вариантами ПКР [9, 10].

При микроскопическом исследовании опухолевый узел представлен трубчатыми, папиллярными, ацинарными структурами или их сочетанием с варибельным количеством стромы, также определяются участки с кистозной трансформацией (рис. 1). Опухолевые клетки столбчатой формы, с четкими границами и светлой, оптически «пустой» цитоплазмой. Ядра в большинстве случаев мелкие, округлой формы, с ровными ядерными мембранами и незаметными ядрышками. Отличительной особенностью этой опухоли является люминальное линейное расположение ядер (reverse polarity) [1, 4]. Строма имеет различное количество фиброзного, коллагенового и гладкомышечного компонента, среди которого определяются рассеянные мелкие кровеносные сосуды. Ранее выраженное преобладание этих компонентов рассматривалось в рамках отдельной нозологической единицы — почечной ангиомиоаденоматозной опухоли [3, 11, 12], однако в дальнейшем СКППКР и почечная ангиомиоаденоматозная опухоль были классифицированы группой экспертов Всемирной организации здравоохранения как единая нозологическая единица [1].

Иммуногистохимическое исследование необходимо для подтверждения диагноза СКППКР, поскольку при рутинной окраске морфологическая картина может быть ошибочно интерпретирована как другая разно-

видность ПКР, в частности светлоклеточный почечно-клеточный рак (СКПКР), папиллярный почечно-клеточный рак (ППКР) со светлоклеточными изменениями и ПКР, ассоциированный с Xp11 транслокацией [13]. Опухолевые клетки демонстрируют диффузную интенсивную реакцию с антителами к СК7 и характерный чашеобразный мембранный тип окрашивания (без окрашивания люминальной поверхности) с антителами к САИХ [1, 6, 14]. В последнее время появились сообщения о том, что GATA3 является довольно специфичным маркером для диагностики СКППКР, но при этом малочувствительным антителом, показывая положительное окрашивание в опухолевых клетках лишь в трети случаев [15]. Также клетки СКППКР дают интенсивную положительную реакцию с антителами к HMWCK (34bE12), PAX2, PAX8, Vimentin, E-cadherin,  $\beta$ -catenin, c-MET, CK19, GLUT-1 [16] и, как правило, не экспрессируют CD10, RCC, AMACR, TFE3 и TFEV. Таким образом, СКППКР имеет уникальный иммунофенотип (СК7<sup>+</sup>, САИХ<sup>+</sup> (чашеобразный мембранный тип окрашивания), HMWCK<sup>+</sup>, AMACR<sup>-</sup>, CD10<sup>-</sup>, TFE3<sup>-</sup>), что позволяет провести дифференциальную диагностику с другими опухолями почки, имеющими схожую морфологическую картину [1, 17].

Молекулярно-генетический профиль СКППКР отличается от профилей СКПКР и ППКР: при СКППКР отсутствуют делеции и мутации гена *VHL*, которые типичны для СКПКР [5, 16], а в отличие от ППКР, для СКППКР не свойственны аномалии числа копий хромосом 7, 17 и Y [5, 16]. Некоторые соматические мутации, такие как мутации *MET*, *PTEN*, *ERBB4* и *STK11*, были идентифицированы в СКППКР методом секвенирования нового поколения [18, 19]. Недавние исследования показали, что СКППКР имеет уникальный профиль экспрессии микроРНК, отличный от такового при СКПКР и ППКР, но клиническое значение этих результатов неясно, и, по мнению самих авторов, необходимы дальнейшие исследования для понимания роли этих изменений в патогенезе и клиническом поведении СКППКР [20].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Пациентка**, 68 лет, при амбулаторном обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) выявлена опухоль левой почки. Направлена в ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» для дообследования и решения вопроса о тактике лечения.

Контрольная мультиспиральная КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием: печень увеличена, размерами 190 × 118 × 173 мм, форма и положение не изменены. Плотность в нативную фазу до 57 HU. Контуры ровные, четкие. В паренхиме печени — образования с центропетальными криптообразными характеристиками контрастного усиления: S7/6 55 × 42 × 56 мм, S7 17 × 18 × 18 мм, S7 11 × 15 мм, S8/5 10 × 14 мм. Кроме того, на границе S8/4

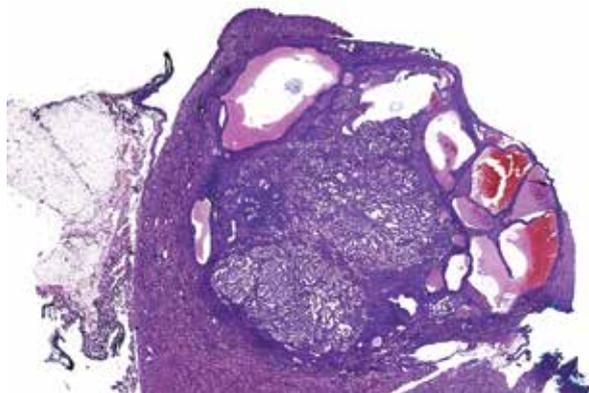


Рис. 1. Общий вид опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, ×5  
Fig. 1. Tumor. Hematoxylin and eosin staining, ×5

поддиафрагмально субкапсулярно имеется мелкий, размером до  $4 \times 4$  мм, жидкостной плотности очаг без признаков контрастного усиления. Сосудистый рисунок дифференцируется. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, общий желчный проток в супра-ретро-интрапанкреатической части 5 мм. Воротная вена 14 мм, верхняя брыжеечная вена 13 мм, селезеночная вена 11 мм. Желчный пузырь удален, в ложе скрепки. Селезенка увеличена, размером  $100 \times 47 \times 125$  мм, ее плотность не изменена (46 НУ), контуры ровные. Поджелудочная железа дольчатого строения, правильно расположена, размерами: головка 26 мм, тело 16 мм, хвост 21 мм, плотность железы не изменена. Вирсунгов проток не расширен. Контуры железы четкие, неровные. Паранкреатическая клетчатка не инфильтрирована. Паранкреатические лимфатические узлы не увеличены. Надпочечники расположены обычно, дополнительных образований в области их расположения не отмечено. Почки расположены на уровне L1–L3 – правая, L2–L4 – левая, в размерах не увеличены, паренхиматозный слой сохранен, в нижнем сегменте левой почки – гиперваскулярное образование размером до  $16 \times 20$  мм, характеристики контрастирования до 45–117–150–140–95 НУ (неоднородное гиперденсивное на фоне контрастированной паренхимы в артериальную и портальную фазы, пониженного контрастирования в отсроченную фазу). Увеличенных лимфатических узлов в устье почечных артерий не отмечено. Накопительная и выделительная функция почек сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена. В среднем сегменте правой почки – мелкий, до  $4 \times 5$  мм, рентгеноположительный конкремент плотностью до 390 НУ. Костные структуры без видимых деструктивных изменений. Лимфатических узлов умеренное количество вдоль ветвей верхней брыжеечной артерии (преимущественно тощекишечных), размерами до  $8 \times 11$  мм, забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Аорта равномерного диаметра, стенки с умеренным количеством кальцинированных атеросклеротических бляшек, в устье чревного ствола, верхней брыжеечной артерии – кальцинированные атеросклеротические бляшки без гемодинамически значимых стенозов. Заключение: КТ-картина состояния после холецистэктомии. Признаки гепатоспленомегалии, образований правой доли печени, по характеру контрастирования может соответствовать гемангиомам. Мелкий очаг в S8/4 печени – киста. Гиперваскулярное образование левой почки (рис. 2).

Динамическая сцинтиграфия почек с непрямой ангиографией с  $Tc^{99m}$ -пентатехом: аорта не искривлена, поступление в нее радиофармпрепарата (РФП) своевременное, равномерное, сниженное. Перфузия обеих почек снижена. На кривой «активность – время» артериальный приток своевременный. Венозный сегмент на кривой достаточно выражен. Ренографическая фаза: правая почка ( $83 \times 38$  мм) расположена типично, правильной формы, с четкими контурами. Накопление РФП



Рис. 2. Новообразование левой почки (указано стрелкой). Мультиспиральная компьютерная томография, аксиальная проекция

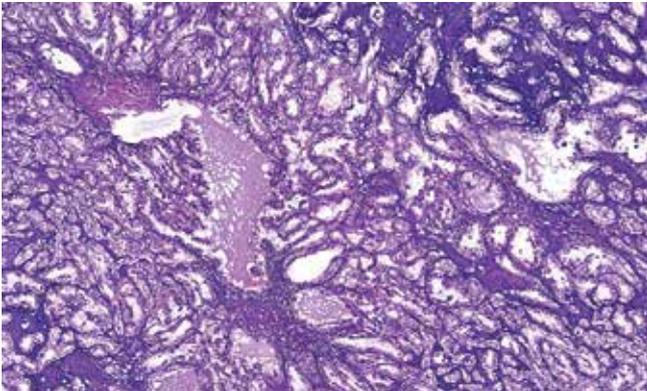
Fig. 2. Tumor of the left kidney (arrow). Axial multislice computed tomography image

достаточное, своевременное ( $T_{max} = 4,38$  мин), распределение диффузно-неравномерное, с зоной повышенной фиксации РФП в проекции средней группы чашечек. Выведение РФП своевременное, равномерное; за 20 мин – 51 % от максимума. Левая почка ( $92 \times 48$  мм) расположена типично, правильной формы, с четкими ровными контурами. Накопление РФП сниженное, замедленное ( $T_{max} = 4,38$  мин), распределение РФП диффузно-неравномерное, незначительное диффузное снижение включения РФП в нижнем полюсе. Выведение РФП замедленное, равномерное; за 20 мин – 42 % от максимума. Мочеточники визуализируются на всем протяжении без особенностей. Заключение: снижение перфузии обеих почек. Накопительно-выделительная функция правой почки в пределах нормы. Умеренное нарушение выделительной функции левой почки.

В результате клинико-инструментального обследования у пациентки диагностированы опухоль нижнего полюса левой почки, гемангиомы и кисты печени, пациентка консультирована профильными специалистами. Для гемангиом и кисты печени показано динамическое наблюдение, в отношении опухоли почки в плановом порядке назначена органосохраняющая лапароскопическая резекция левой почки.

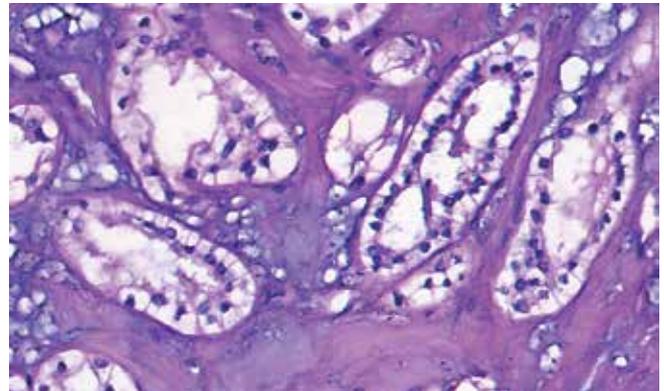
Выполнена лапароскопическая резекция левой почки. Взят фрагмент ткани почки размерами  $4,0 \times 3,2 \times 2,1$  см, паренхиматозный край маркирован гистологической краской. На разрезе определяется плотный узел серо-белого цвета с четким контуром, диаметром 1,1 см, с единичными кистами диаметром до 0,3 см, заполненными желтоватым содержимым.

При микроскопическом исследовании опухоль представлена тубулярными структурами, часть из них с кистозной трансформацией и формированием внутрипросветных сосочковых структур (рис. 3). Опухолевые клетки крупные, со светлой, оптически «пустой» цитоплазмой,



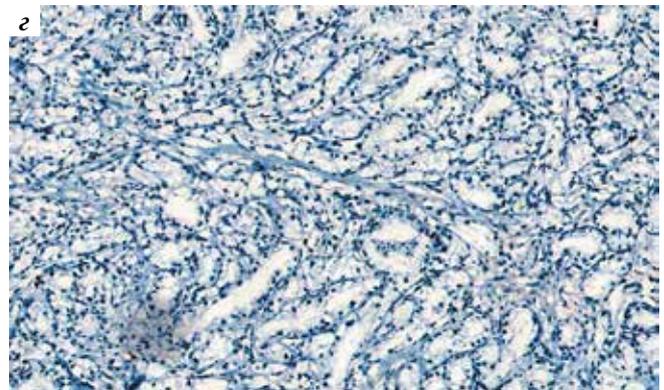
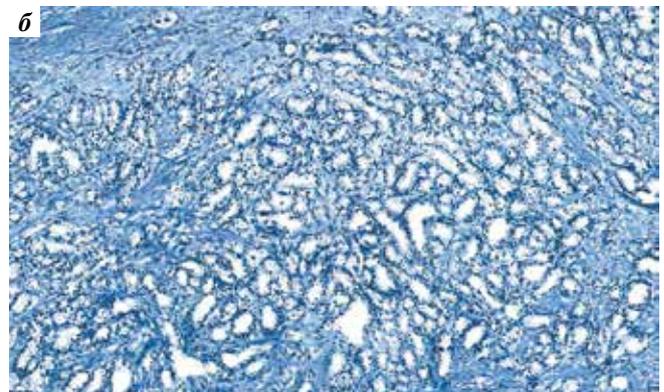
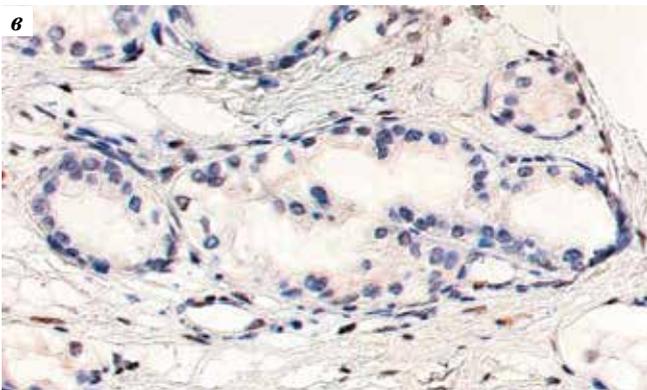
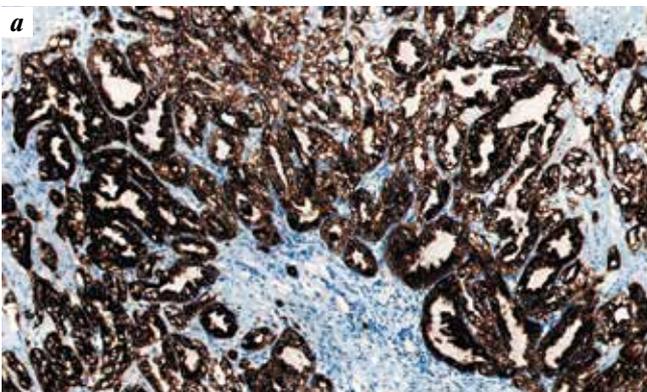
**Рис. 3.** Основные микроскопические особенности светлоклеточного папиллярного почечно-клеточного рака. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$

**Fig. 3.** Main microscopic features of clear cell papillary renal cell carcinoma. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 50$



**Рис. 4.** Ядерные особенности опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

**Fig. 4.** Nuclear features of tumor cells. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$



**Рис. 5.** Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак: а – экспрессия CK7 в опухолевых клетках,  $\times 100$ ; б – отсутствие экспрессии AMACR в опухолевых клетках,  $\times 50$ ; в – отсутствие экспрессии TFE3 при положительном внутреннем контроле (слабой интенсивности ядерная экспрессия в ядрах эндотелиальных клеток),  $\times 400$ ; г – индекс пролиферативной активности Ki-67 в опухоли составляет  $<1\%$ ,  $\times 100$

**Fig. 5.** Clear cell papillary renal cell carcinoma: а – CK7 expression in tumor cells,  $\times 100$ ; б – no AMACR expression in tumor cells,  $\times 50$ ; в – no TFE3 expression despite positive internal control (low-intensity nuclear expression in endothelial cell nuclei),  $\times 400$ ; г – Ki-67 index in the tumor is  $<1\%$ ,  $\times 100$

ядра мноморфные, без видимых ядрышек, расположены преимущественно вдали от базального края клеток (рис. 4). Строма опухоли склерозирована.

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки диффузно экспрессируют CK7 и не экспрессируют AMACR, CD10, RCC, TFE3, индекс пролиферативной активности Ki-67  $<1\%$  (рис. 5).

Морфологическая картина, результаты иммуногистохимического исследования и клиническое поведение опухоли почки соответствуют СКППКР.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку СКППКР является клинически индолентной опухолью, правильный диагноз будет иметь

Дифференциальная диагностика почечно-клеточного рака со светлоклеточной и папиллярной морфологией  
Differential diagnosis of renal cell carcinoma with clear cell and papillary morphology

Критерий Criteria	Светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак Clear cell papillary renal cell carcinoma	Светлоклеточный почечно-клеточный рак Clear cell renal cell carcinoma	Папиллярный почечно-клеточный рак Papillary renal cell carcinoma	Почечно-клеточный рак, ассоциированный с Xp11 транслокацией Renal cell carcinoma associated with Xp11 translocation
Морфологические особенности Morphological characteristics	Папиллярные структуры из светлых клеток; минимальный ядерный полиморфизм; обратная полярность (reverse polarity) ядер Papillary structures composed of clear cells; minimal nuclear polymorphism; reverse nuclear polarity	Альвеолярный или гнездный тип роста; отчетливый капиллярный рисунок; кровоизлияния и некрозы Alveolar or nested growth pattern; well-distinguished capillary pattern; hemorrhages and areas of necrosis	Папиллярные структуры с фиброваскулярной стромой в основании; макрофаги и псаммомные тельца Papillary structures with fibrovascular stroma at the base; macrophages and psammoma bodies	Папиллярные структуры из полиморфных светлых клеток с выраженным ядерным полиморфизмом; псаммомные тельца Papillary structures of polymorphic clear cells with pronounced nuclear polymorphism; psammoma bodies
<b>Иммуногистохимическое исследование</b> Immunohistochemical examination				
CK7	Положительный Positive	Отрицательный Negative	Положительный Positive	Отрицательный Negative
AMACR	Отрицательный Negative	Отрицательный Negative	Положительный Positive	Положительный Positive
CD10	Отрицательный Negative	Положительный Positive	Положительный Positive	Положительный Positive
TFE3	Отрицательный Negative	Отрицательный Negative	Отрицательный Negative	Положительный Positive

решающее значение для пациента в плане лечения и влияния на его жизнь. Три основных типа ПКР со схожей морфологией, такие как СКПКР, ППКР и ПКР, ассоциированный с Xp11 транслокацией, должны в обязательном порядке рассматриваться в дифференциальной диагностике. Все они могут состоять из опухолевых клеток со светлой цитоплазмой, формирующих ацинарные, солидные и папиллярные структуры (см. таблицу).

Светлоклеточный ПКР является наиболее распространенным вариантом ПКР [1]. У этой опухоли поверхность разреза, как правило, насыщенного желтого цвета, часто с кистами, кровоизлиянием и возможными некрозами. Опухолевые клетки со светлой цитоплазмой имеют четкие клеточные границы и могут формировать солидные участки, но крайне редко формируют папиллярные структуры. Особенностью опухоли являются многочисленные мелкие тонкостенные кровеносные сосуды. Ядра расположены без привязки к границам клетки и могут иметь видимые ядрышки. При иммуногистохимическом исследовании клетки СКПКР обычно диффузно экспрессируют CD10, CAIX (полное мембранное окрашивание), AE1/AE3, CAM5.2, EMA, PAX8, PAX2, Vimentin и, как правило, не экспрессируют CK7, AMACR, HMWCK [1].

Папиллярный ПКР является 2-м наиболее распространенным вариантом ПКР [1, 17]. Опухоль представ-

ляет собой хорошо очерченный узел с волокнистой псевдокапсулой, на разрезе нередко определяются кровоизлияния, некрозы и участки кистозной дегенерации. Большинство опухолей имеют многочисленные папиллярные структуры с фиброваскулярной основой, которые часто содержат ксантомные клетки, гемосидерин и псаммомные тельца. Иногда в опухоли определяются участки со светлоклеточной морфологией опухолевых клеток. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки обычно положительны с антителами к CK7, CD10, AE1/AE3, CAM5.2, EMA, Vimentin, RCC, AMACR, HMWCK и отрицательны с антителами к CAIX [1].

Почечно-клеточный рак, ассоциированный с Xp11 транслокацией, – опухоль почки с хромосомными транслокациями, включающими ген *TFE3*, который находится в локусе Xp11 [1]. Это новообразование чаще всего наблюдается у молодых пациентов, но может возникать и у пациентов старшей возрастной группы, причем в таких случаях для опухоли, как правило, свойственно довольно агрессивное клиническое поведение [1, 21]. Наиболее распространенный архитектурный рисунок этой опухоли – папиллярный или гнездный, с эпителиоидными опухолевыми клетками, имеющими прозрачную цитоплазму. Ядра обычно полиморфны, с заметными ядрышками. Строма может быть гиалинизирована. Опухолевые клетки при

иммуногистохимическом исследовании демонстрируют выраженную диффузную ядерную экспрессию TFE3, который является очень специфичным и чувствительным маркером. Кроме того, опухоль обычно демонстрирует положительное окрашивание с антителами к cathepsin-K, PAX8, CD10, E-cadherin, AMACR, RCC и слабую экспрессию AE1/AE3, CAM5.2, CK7, EMA либо вообще не экспрессирует их [1, 21].

Таким образом, в представленном клиническом случае результаты обследования, морфологического (архитектура опухоли, морфология опухолевых клеток с ядерными признаками и особенности окружающей стромы) и иммуногистохимического исследования (диффузная интенсивная экспрессия CK7 и отсутствие экспрессии AMACR, CD10, RCC, TFE3 в опухолевых клетках, низкий индекс пролиферативной активности) свидетельствуют в пользу СКППКР.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальный диагноз ПКР является сложным и порой многоступенчатым процессом, в котором

необходимо учитывать клинические данные, макроскопическую картину, особенности, выявленные при микроскопическом исследовании, а также иммуногистохимический профиль опухоли. Важно отметить, что СКППКР – индолентная опухоль с благоприятным клиническим поведением [1, 4]. На данный момент в литературе описаны 362 пациента с диагнозом СКППКР со средней продолжительностью наблюдения 38 мес, и о рецидиве опухоли, метастазировании или о смерти пациентов, связанной с онкологическим заболеванием, до настоящего времени не сообщалось [22, 23]. Если диагноз можно поставить до операции на основании исследования биопсийного материала, взятого из опухоли почки, вариантом выбора дальнейшей тактики лечения данной группы пациентов являются минимальные хирургические вмешательства (абляция опухоли, частичная нефрэктомия), а у пациентов группы высокого хирургического риска (пациенты с одной почкой, тяжелой хронической почечной недостаточностью и др.) – более консервативный подход в виде активного наблюдения [16, 22, 23].

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs, 4<sup>th</sup> edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2016.
- Michal M., Hes O., Havlicek F. Benign renal angiomyoadenomatous tumor: A previously unreported renal tumor. *Ann Diagn Pathol* 2000;4(5):311–5. DOI: 10.1053/adpa.2000.17890.
- Michal M., Hes O., Nemcova J. et al. Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of a distinct entity. *Virch Arch* 2008;454(1):89–99. DOI: 10.1007/s00428-008-0697-3.
- Tickoo S.K., dePeralta-Venturina M.N., Harik L.R. et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease. *Am J Surg Pathol* 2006;30(2):141–53. DOI: 10.1097/01.pas.0000185382.80844.b1.
- Aron M., Chang E., Herrera L. et al. Clear cell-papillary renal cell carcinoma of the kidney not associated with end-stage renal disease: clinicopathologic correlation with expanded immunophenotypic and molecular characterization of a large cohort with emphasis on relationship with renal angiomyoadenomatous tumor. *Am J Surg Pathol* 2015;39(7):873–88. DOI: 10.1097/pas.0000000000000446.
- Zhou H., Zheng S., Truong L.D. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 consecutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45(1):59–64. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.08.004.
- Wang Y., Ding Y., Wang J. et al. Clinical features and survival analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma: a 10-year retrospective study from two institutions. *Oncol Lett* 2018;16(1):1010–22. DOI: 10.3892/ol.2018.8752.
- Lin X., Goyal R., Yang X.J. Pathologic characterization of renal epithelial neoplasms arising in non-functioning kidneys. *Hum Pathol* 2019. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.09.011.
- Anderson D.A., Tretiakova M.S. Primary renal carcinoid with bilateral multiple clear cell papillary renal cell carcinomas. *Case Rep Pathol* 2017;2017:9672368. DOI: 10.1155/2017/9672368.
- Park J.H., Lee C., Suh J.H., Moon K.C. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a report of 15 cases including three cases of concurrent other-type renal cell carcinomas. *Kor J Pathol* 2012;46(6):541–7. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2012.46.6.541.
- Deml K.-F., Schildhaus H.-U., Comperat E. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma and renal angiomyoadenomatous tumor. *Am J Surg Pathol* 2015;39(7):889–901. DOI: 10.1097/pas.0000000000000456.
- Hes O., Comperat E.M., Rioux-Leclercq N. Clear cell papillary renal cell carcinoma, renal angiomyoadenomatous tumor, and renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma relationship of 3 types of renal tumors: a review. *Ann Diagn Pathol* 2016;21:59–64. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.11.003.
- Dhakal H.P., McKenney J.K., Khor L.Y. et al. Renal neoplasms with overlapping features of clear cell renal cell carcinoma and clear cell papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 37 cases from a single institution. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):141–54. DOI: 10.1097/pas.0000000000000583.
- Alexiev B.A., Drachenberg C.B. Clear cell papillary renal cell carcinoma: incidence, morphological features, immunohistochemical profile, and biologic behavior: a single institution study. *Pathol Res Pract* 2014;210(4):234–41. DOI: 10.1016/j.prp.2013.12.009.
- Mantilla J.G., Antic T., Tretiakova M. GATA3 as a valuable marker to distinguish clear cell papillary renal cell carcinomas from morphologic mimics. *Hum Pathol* 2017;66:152–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.06.016.
- Massari F., Ciccamese C., Hes O. et al. The tumor entity denominated “clear cell-papillary renal cell carcinoma” according to the WHO 2016 new classification, have the clinical characters of a renal cell adenoma as does harbor a benign outcome. *Path Oncol Res* 2017;24(3):447–56. DOI: 10.1007/s12253-017-0271-x.
- Alshenawy H.A. Immunohistochemical panel for differentiating renal cell carcinoma with clear and papillary features. *J Microsc Ultrastruct* 2015;21(4):893–9. DOI: 10.1016/j.jmau.2015.01.003.

18. Fisher K.E., Yin-Goen Q., Alexis D. et al. Gene expression profiling of clear cell papillary renal cell carcinoma: comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2014;27(2):222–30. DOI: 10.1038/modpathol.2013.140.
19. Lawrie C.H., Larrea E., Larrinaga G. et al. Targeted next-generation sequencing and non-coding RNA expression analysis of clear cell papillary renal cell carcinoma suggests distinct pathological mechanisms from other renal tumour subtypes. *J Pathol* 2014;232(1):32–42. DOI: 10.1002/path.4296.
20. Munari E., Marchionni L., Chitre A. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: micro-RNA expression profiling and comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45(6):1130–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.01.013.
21. Parihar A., Tickoo S.K., Kumar S., Arora V.K. Xp11 translocation renal cell carcinoma morphologically mimicking clear cell-papillary renal cell carcinoma in an adult patient: report of a case expanding the morphologic spectrum of Xp11 translocation renal cell carcinomas. *Int J Surg Pathol* 2015;23(3):234–7. DOI: 10.1177/1066896914562280.
22. Zhao J., Eyzaguirre E. Clear cell papillary renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(9):1154–8. DOI: 10.5858/arpa.2018-0121-rs.
23. Patel S., Asarian A., Xiao P. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a case report and literature review. *J Surg Case Rep* 2019;2019(6):rjz177. DOI: 10.1093/jscr/rjz177.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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 conflict of interest.

**Статья поступила:** 09.01.2020. **Принята к публикации:** 11.02.2020.

**Article submitted:** 09.01.2020. **Accepted for publication:** 11.02.2020.

## ПАМЯТИ МАРИНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ САВОСТИКОВОЙ

### Уважаемые читатели!

Выход в свет нового номера журнала омрачен печальной новостью: 5 января 2020 г. мы понесли невосполнимую утрату – ушла из жизни Марина Владимировна Савостикова, заместитель главного редактора журнала «Онкопатология» с момента его основания. Как вице-президент Российского общества онкопатологов, она являлась выразителем и проводником желаний и надежд онкоцитологов, делала все возможное, чтобы уровень отечественной цитологии постоянно совершенствовался.

Хотим напомнить и особенно подчеркнуть, что Марина Владимировна первая начала проводить иммуноцитохимические исследования в нашей стране. С ее легкой руки этот метод занял свое место в цитологической диагностике. Будучи еще совсем молодым специалистом, она уже мечтала создать атлас, который будет помогать врачам-цитологам в их непростой работе. Результатом ее мечты и многолетней кропотливой работы над ней стал «Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей».

Освоив жидкостную цитологию, Марина Владимировна и здесь внесла свою лепту в усовершенствование процесса цитологической диагностики. Она увлеченно разрабатывала питательную среду для клеток, в которой бы они оставались сохранными длительное время без изменения их морфологии. И, как обычно, добилась решения поставленной самой себе задачи.

Марина Владимировна адаптировала Парижскую систему интерпретации уринарной патологии 2016 г. для российских



5 января 2020 г. после тяжелой болезни ушла из жизни выдающийся специалист в области онкоцитологии, вице-президент Российского общества онкопатологов, член Ассоциации клинических цитологов России и Российского общества онкоурологов, заместитель главного редактора журнала «Онкопатология», к.м.н. Марина Владимировна Савостикова

коллег и доказала значимость цитологического метода в диагностике опухолевых и неопухолевых поражений мочевого пузыря. Информативность исследования во многом достигалась за счет разработанного ею и внедренного в практику метода максимальной концентрации мочевого осадка.

Она оставила после себя богатое научное наследие: более 80 печатных работ, 3 па-

тентных изобретения, «Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей», а в 2017 г. стала лауреатом премии «Призвание» за создание тест-системы «Биочип».

Марина Владимировна выступала организатором и вдохновителем конференций и тематических школ по цитологической и иммуноцитохимической диагностике опухолей различных локализаций в России и странах СНГ (Казахстан, Киргизия). Она всегда очень трепетно и творчески относилась к передаче своего огромного и уникального опыта коллегам, вкладывала в это всю свою душу. Марина Владимировна обучила и воспитала десятки молодых врачей, которые работали под ее руководством. Ее школы пользовались огромным успехом, коллеги приезжали на них со всех концов нашей большой страны.

Коллеги помнят и ценят ее и как виртуозного диагноста. Профессиональная карьера Марины Владимировны началась в 1999 г. в отделении онкоцитологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена, где она проработала в качестве научного сотрудника более 12 лет, а в 2007 г. блестяще защитила кандидатскую диссертацию, посвященную иммуноцитохимической диагностике злокачественных и доброкачественных образований.

С 2012 по 2018 г. она являлась старшим научным сотрудником, а затем заведующей лабораторией клинической цитологии отдела патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

С 2018 г. и до самого последнего дня Марина Владимировна возглавляла лабораторию онкоцитологии Центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, а также являлась консультантом Московской международной лаборатории патоморфологии «Лаборатуар Де Жени» (с 2015 г.) и доцентом кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (с 2017 г.).

Больше всего на свете Марина Владимировна любила цитологию во всех ее аспектах и была бесконечно предана ей. Ее

профессиональным кредо было все, что помогает поставить правильный диагноз, – это и внедрение иммуноцитохимии и флуоресцентной иммуноцитохимии, жидкостной цитологии во всех ее вариантах, методики приготовления клеточного блока, и питательная среда. Все ее старания и чаяния были нацелены на возможность точной диагностики как в каждом конкретном случае, так и в глобальном аспекте цитологической диагностики. Основные силы Марины Владимировны были направлены на диагностический процесс, именно поэтому она отдавала предпочтение конкретным пациентам и решению их диагностических проблем в ущерб карьере. Вряд ли возможно сосчитать, скольким пациентам она сумела спасти жизнь своевременно поставленным точным диагнозом. В этой же парадигме

было и ее стремление проводить школы для практикующих врачей-цитологов. Она предпочитала живое общение и с пациентами, решая их проблемы, и с коллегами, которым передавала свой уникальный опыт. Даже в упорной борьбе с болезнью она не теряла присутствия духа и до последнего дня руководила отделением, одновременно занимаясь практической и научной работой.

Марина Владимировна была уникальным человеком: волевым, очень светлым, позитивным, искренним, добрым, отзывчивым и теплым. Она была верным другом для близких и Врачом с большой буквы для многочисленных пациентов. Она была просто красивой и умной женщиной. Светлую память и самые трепетные воспоминания о ней каждый из нас навсегда сохранит в своем сердце.

# ОНКОПАТОЛОГИЯ

ONCOPATHOLOGY

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