

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

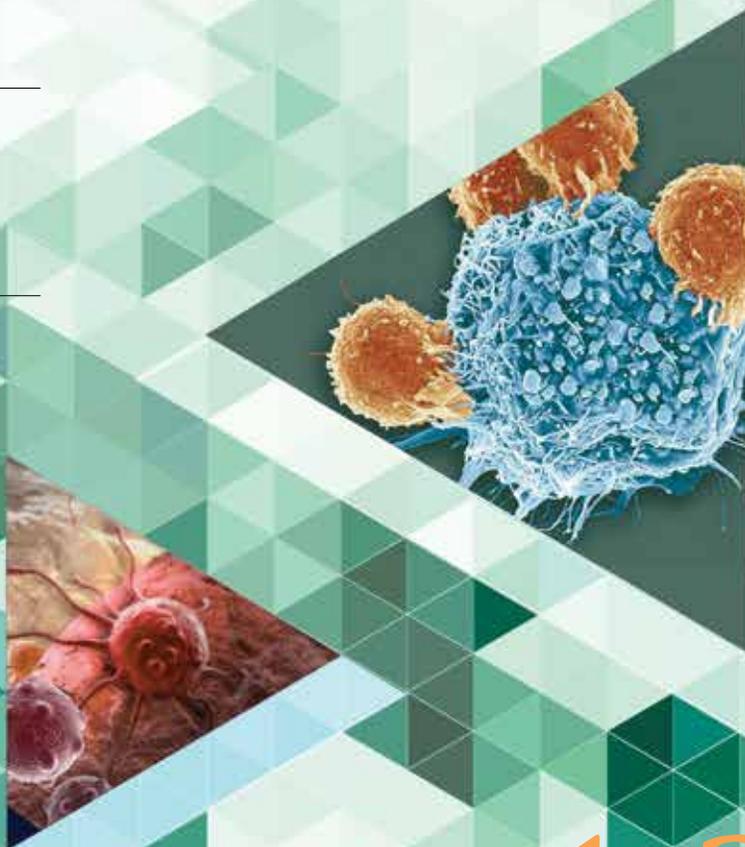
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Цитологическая диагностика
костеобразующих, гигантоклеточных
опухолей и саркомы Юинга*

*Доброкачественные состояния
ткани предстательной железы,
имитирующие аденокарциному
предстательной железы*

*Фосфатурическая мезенхимальная
опухоль. Редкие локализации.
Сложности диагностики и лечения*

*Солитарная фиброзная опухоль
забрюшинной локализации*



ONCOPATHOLOGY

TOM 5

1-2

2 0 2 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

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 .

1-2, ^{ТОМ 5} '22

Учредитель:

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

Статьи направлять главному

редактору **Н.А. Горбань**
e-mail: pegovanina@mail.ru

Редактор **А.В. Лукина**
Корректор **Т.Н. Помилуйко**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
e-mail: base@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN 2618-7019 (Print)

Онкопатология. 2022.
Том 5. № 1–2. 1–60.
Сдано в печать 11.10.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

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

Тираж 500 экз. Бесплатно.

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)

Гриневич 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 МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Федоров Дмитрий Николаевич, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением 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)

Кириянов 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

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

1-2, VOL. 5
'22

Founder:

All-russian public organization
"Russian Society
of Oncopathologists"
e-mail: info@oncopathology.ru
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
www.abvpress.ru

Articles should be sent to

chief editor **N.A. Gorban**
e-mail: perovanina@mail.ru

Editor **A.V. Lukina**
Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**

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

Contacts for advertisers
+7 (916) 105-67-47,
e-mail: 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.

ISSN 2618-7019 (Print)

Onkopatologiya. 2022.
Volume 5. No. 1-2. 1-60.
Submitted: 11.10.2022.

© PH "ABV-Press", 2022

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

500 copies. Free distribution.

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.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

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

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)*

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

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. Vladimirovsky 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)

Dolzhiikov 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)

Khadiyeva 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

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*Л.Г. Полушина***История развития жидкостной цитологии ThinPrep Hologic 10***Н.Ю. Полонская***Цитологическая диагностика костеобразующих, гигантоклеточных опухолей и саркомы Юинга 12***А.И. Сендерович, Н.А. Горбань***Микросателлитная нестабильность: методы исследования, преимущества и недостатки 24***Е.А. Прилепская, Н.А. Горбань, М.В. Ковылина, Л.В. Решетов***Доброкачественные состояния ткани предстательной железы, имитирующие аденокарциному предстательной железы 31**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*С.С. Родионова, В.Ю. Карпенко, А.Ф. Колондаев, И.В. Булычева, Ю.В. Буклемишев,
И.Н. Карпов, О.Б. Шугаева***Фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Редкие локализации.
Сложности диагностики и лечения 40***Д.А. Давыдова, В.Н. Гриневич, М.С. Колдаева***Солитарная фиброзная опухоль забрюшинной локализации: клинический случай 53****ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 60**

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

L.G. Polushina

History of the development of liquid cytology ThinPrep Hologic 10

N. Yu. Polonskaya

Cytological diagnosis of giant-cell osteogenic tumors and Ewing's sarcoma 12

A.I. Senderovich, N.A. Gorban

Microsatellite instability: research methods, advantages, and disadvantages 24

E.A. Prilepskaya, N.A. Gorban, M.V. Kovylyina, L.V. Reshetov

Benign conditions of the prostate tissue mimicking prostate adenocarcinoma 31

CASE FROM PRACTICE

S.S. Rodionova, V. Yu. Karpenko, A.F. Kolondaev, I.V. Boulytcheva, Yu.V. Buklemichev,

I.N. Karpov, O.B. Shugaeva

Phosphaturic mesenchymal tumor. Rare locations. Difficulties in diagnosis and treatment 41

D.A. Davydova, V.N. Grinevich, M.S. Koldaeva

Retroperitoneal solitary fibrous tumor: a case report 53

INFORMATION FOR AUTHORS 60



ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ THINPREP HOLOGIC

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день остается актуальным вопрос о стратегии профилактики рака шейки матки (РШМ). Ежегодно в мире выявляют более 500 тыс. новых случаев заболевания. Статистические данные свидетельствуют о смещении возрастного порога до 37–40 лет при данном заболевании [1]. Поэтому цитологическое исследование цервикальных мазков остается важным персонализированным методом в стратегии профилактики неоплазии и РШМ.

Первые шаги в профилактике РШМ были предложены Джоржем Папаниколу. В 1943 г. была опубликована рукопись о ПАП-тесте «Диагностика рака шейки матки по вагинальным мазкам». В 1957 г. Американское онкологическое общество одобрило использование мазков с шейки матки в цервикальных скрининговых программах [2]. Долгие годы ПАП-тест оставался «золотым стандартом» скрининга РШМ.

Однако данный тест имел высокий ложноотрицательный показатель (15–50 %), так как качество цитологической диагностики может зависеть от множества причин: способов забора, фиксации и окрашивания материала, опыта цитолога (правильность интерпретации). После накопления данных о подобных ошибках, для улучшения качества скрининга РШМ была разработана новая цитологическая технология – жидкостная цитология, призванная повысить диагностическую чувствительность и специфичность метода, создать компьютерно-ассоциированный скрининг.

Цель работы – проанализировать данные литературы о развитии жидкостной цитологии ThinPrep Hologic.

ЖИДКОСТНАЯ ЦИТОЛОГИЯ

Одним из первых разработчиков жидкостной цитологии стала компания Сутус в 1987 г., поставившая перед собой задачу уменьшить погрешность в интерпретации ПАП-теста путем внедрения компьютерного анализа изображений мазка. Была разработана улучшенная технология приготовления микропрепаратов. Гинеколог брал мазок цервикальной щеткой и помещал его в виалу с консервирующим раствором. Далее раствор клеток в жидкости поступал в лабораторию, где его фильтровали и наносили тонким слоем на предметное стекло. Таким образом получался тонкослойный микропрепарат без различных посторонних частиц. Так появилась технология жидкостной цитологии

ThinPrep®. В 1996 г. технология ThinPrep® получила одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), став первой тест-системой для приготовления препаратов методом жидкостной цитологии. В этом же году FDA разрешило Сутус заявлять, что их технология «значительно эффективнее в скрининге при выявлении ASC-US и LSIL, не хуже по обнаружению HSIL и РШМ в сравнении с традиционным методом».

Вторая тест-система жидкостной цитологии от компании Becton Dickinson and Company (Sure Path Pap Test) была одобрена FDA в 1999 г.

Одобрение FDA для системы ThinPrep® основано на данных исследований об увеличении показателя выявления неоплазий до 65 % по сравнению с традиционным методом [3].

Следующим этапом развития жидкостной цитологии становится полная автоматизация процесса пробоподготовки, что обеспечивает стабильное высокое качество материала, прослеживаемость образца, исключая человеческую ошибку, а также освобождает лаборанта от большого объема рутинной ручной работы.

Стандартизованный качественный материал и разработанные стабильные красители ThinPrep® позволили компании Hologic создать систему анализа изображений (Imaging System®), которая в 2003 г. первой получила одобрение FDA.

Согласно данным Коллегии американских патологов, к 2006 г. 57 % всего скрининга РШМ в США проводилось с помощью технологии ThinPrep® [4].

В течение следующего десятилетия жидкостные технологии заменили традиционный метод цитологического исследования не только в США, но и в других странах, таких как Нидерланды, Германия, Великобритания [5].

Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии, женщинам 30–65 лет предпочтительнее проводить комбинированное исследование на вирус папилломы человека (ВПЧ) и ПАП-тест. ВПЧ-тест является необходимым для определения тактики ведения женщин с цитологическим заключением ASC-US [6].

Внедрение жидкостной технологии позволило проводить не только цитологическую диагностику, но и дополнительные методы исследования (молекулярные), используя при этом клеточную суспензию, полученную при разовом заборе материала, таким

образом уменьшая количество повторных посещений пациентками, что является целесообразным и экономически выгодным.

В Российской Федерации жидкостную цитологию впервые начали применять в 2003 г. на базе кафедры клинической лабораторной диагностики РМАПО и кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ. Данные клинических исследований свидетельствовали о том, что чувствительность жидкостной цитологии для определения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений значительно превышает таковую при традиционном методе исследования образцов (74 % против 37 % соответственно). Авторы показали, что жидкостной образец можно использовать для ДНК-диагностики полного спектра урогенитальных инфекций. Было предложено в качестве эффективного способа скрининга РШМ использовать комбинированную диагностику (ВПЧ-тестирование и тонкослойный цитологический мазок) с использованием единого жидкостного образца [7, 8].

Благодаря развитию жидкостной технологии стало возможным собирать и пополнять цифровую цитологическую базу данных, дистанционно совершенствовать квалификацию цитологов, использовать альтернативные тесты, что в конечном итоге улучшило качество скрининга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование цитологических методов сегодня привело к цифровизации, уменьшению нагрузки на цитолога и смещению фокуса на интерпретацию результата.

В настоящее время представлено несколько платформ для жидкостной технологии, имеющих большую базу рандомизированных исследований по всему миру.

Технология ThinPrep Hologic представляет собой полную линейку, имеющую решение для всех этапов пробоподготовки и анализа: процессор, валидированные и отработанные красители с готовыми протоколами окрашивания и систему анализа. При соблюдении всех методических рекомендаций, производитель дает гарантию 97 %, что в лаборатории не будет пропущен патологический образец. На протяжении всего времени существования в различных исследованиях независимых авторов подтверждалась эффективность технологии ThinPrep: опубликовано более 200 работ, с ними можно ознакомиться на сайте <https://www.hologic.com>.

*Л.Г. Полушина, к.м.н., старший научный сотрудник
Центральной научно-исследовательской лаборатории
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России*

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Национальное руководство по гинекологии. Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 989. National Guide to Gynecology. Eds.: V.I. Kulakov, G.M. Savelieva, I.B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. P. 989. (In Russ.)
2. Diamantis A., Magiorkinis E., Koutselini H. 50 years after the death of George Nicholas Papanicolaou (1883–1962): evaluation of his scientific work. *Acta Med Hist Adriat* 2014;12(1):181–8.
3. Umana A., Dunsmore H., Herbert A. et al. Are significant numbers of abnormal cells lost on the discarded ThinPrep® broom when used for cervical cytology? *Cytopathology* 2013;24(4):228–34. DOI: 10.1111/cyt.12029
4. Eversole G.M., Moriarty A.T., Schwartz M.R. et al. Practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(3):331–5. DOI: 10.5858/134.3.331
5. Rozemeijer K., Penning C., Siebers A.G. et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control* 2016;27(1):15–25. DOI: 10.1007/s10552-015-0678-1
6. Wright T.C. HPV DNA testing for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(1):239–46.
7. Шабалова И.П., Минкина Г.Н., Чепурная Ю.Ю. Опыт применения жидкостной цитологии в диагностике поражений шейки матки. *Лаборатория* 2003;(4):6. Shabalova I.P., Minkina G.N., Chepurnaya Yu.Yu. Experience in the use of liquid cytology in the diagnosis of lesions of the cervix. *Laboratoriya* = *Laboratory* 2003;(4):6. (In Russ.)
8. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционных ПАП-теста к компьютерным технологиям. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2017;(11):56–63. Minkina G.N. Cytological screening of cervical cancer: from traditional Pap test to computer technology. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* = *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2017;(11):56–63. (In Russ.)

DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-12-23



ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА КОСТЕОБРАЗУЮЩИХ, ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ И САРКОМЫ ЮИНГА

Н. Ю. Полонская

Центральная клиничко-диагностическая лаборатория ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Контакты: Наталья Юрьевна Полонская polonskaya-nju@mail.ru

Цитологическое исследование опухолей костей является эффективным дополнительным методом для применения в рутинной практике, привлекая своей относительной простотой и быстротой получения результатов. Метод может быть также использован для оценки эффективности проводимой терапии. Однако в связи с разнообразием морфологических форм и вариантов костных новообразований имеются определенные трудности. Для достоверной цитологической оценки костных опухолей необходимо не только обладать знаниями особенностей данных заболеваний, но и приобрести опыт в частной патологии костей. Обязательным условием является использование данных о возрасте пациента, локализации опухоли и результатов клиничко-лучевых методов исследования, что делает цитологическую диагностику гигантоклеточной и остеогенных опухолей весьма эффективной. В данной статье приведены цитологическая характеристика и дифференциальная диагностика костеобразующих, гигантоклеточных опухолей костей, а также цитологическая диагностика саркомы Юинга.

Ключевые слова: цитологическое исследование, остеогенная саркома, гигантоклеточная опухоль, саркома Юинга

Для цитирования: Полонская Н. Ю. Цитологическая диагностика костеобразующих, гигантоклеточных опухолей и саркомы Юинга. Онкопатология 2022;1-2(5):12-23. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-12-23

Cytological diagnosis of giant-cell osteogenic tumors and Ewing's sarcoma

N. Yu. Polonskaya

Central Clinical Diagnostic Laboratory, Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/94-yu Dobryninskiy Per., Moscow 119049, Russia

Contacts: Nataliya Yuryevna Polonskaya polonskaya-nju@mail.ru

Cytological examination of bone tumors is an effective diagnostic method for routine clinical practice, since it is rapid and relatively simple. It can also be used to evaluate treatment efficacy. However, the diversity of morphological forms and variants of bone tumors creates certain difficulties. Qualitative cytological diagnostics requires not only good knowledge of bone tumors, but also extensive experience in bone pathology. It is important to consider patient's age, tumor location, and findings of clinical and radiological methods. This makes cytological diagnostics of giant-cell and osteogenic tumors very effective. The present article describes cytological characteristics and differential diagnosis of giant-cell osteogenic tumors, as well as cytological diagnostics of Ewing's sarcoma.

Keywords: cytological examination, osteogenic sarcoma, giant-cell tumor, Ewing's sarcoma

For citation: Polonskaya N. Yu. Cytological diagnosis of giant-cell osteogenic tumors and Ewing's sarcoma. Onkopatologiya = Oncopathology 2022;1-2(5):12-23. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-12-23

Цитологическая диагностика опухолей костей представляет значительные трудности и требует от цитолога не только знания патологии опухолей, но и опыта в частной костной патологии. Цитологическая картина в значительной степени отражает

характер и особенности структуры новообразования. Хотя критерии, применяющиеся в гистологическом анализе, не всегда и не в полной мере подходят для оценки цитологических препаратов, точность цитологического исследования нередко приближается

к результатам гистологического анализа, и оба метода дополняют друг друга. А многолетний опыт совершенствования цитологической диагностики опухолей костей и проведение цитогистологических сопоставлений позволяют достичь высокого уровня эффективности цитологического анализа [1].

Даже при получении полноценного материала для цитологического анализа имеются объективные трудности в распознавании опухолей костей, которые объясняются прежде всего разнообразием морфологических форм и вариантов этих новообразований, сопровождающихся, как правило, значительными деструктивными и репаративными процессами, а также неопределенностью и бедностью клинико-рентгенологической симптоматики в начальных стадиях заболевания.

Обязательным условием при диагностике костеобразующих опухолей является учет возраста пациента, локализации опухоли и клинических данных, особенно данных лучевых методов исследования, что делает весьма эффективной цитологическую диагностику остеогенных и гигантоклеточных опухолей. Высокая эффективность цитологической диагностики этой группы новообразований определяется получением

полноценного материала для анализа и квалификацией цитолога.

Конвенциональная остеосаркома (9180/3). Цитологическая картина остеосаркомы довольно характерна. Фон препарата составляют элементы периферической крови и нередко в различных количествах — розово-фиолетовое межтучное вещество. Остеосаркома отличается выраженным полиморфизмом клеточных элементов, хотя встречаются варианты с довольно мономорфным составом. Объективные морфометрические показатели подтверждают визуальное наблюдение о клеточном полиморфизме остеосаркомы. Полиплоидные формы опухолевых клеток составляют более 80 %. Коррелирующая с пloidностью кариометрия показала значительный разброс размеров площади ядер. В опухоли встречаются как крупные ядра (1000–1700 мкм²), так и мелкие (до 100 мкм²). Преобладают ядра с площадью 100–300 мкм² [1].

Клетки располагаются беспорядочно, иногда в небольшом количестве или единичные в препарате, нередко покрывают все поля зрения или образуют скопления, не формируя определенных структур. Границы клеток четкие или расплывчатые, местами цитоплазма незаметно переходит в фон (рис. 1).

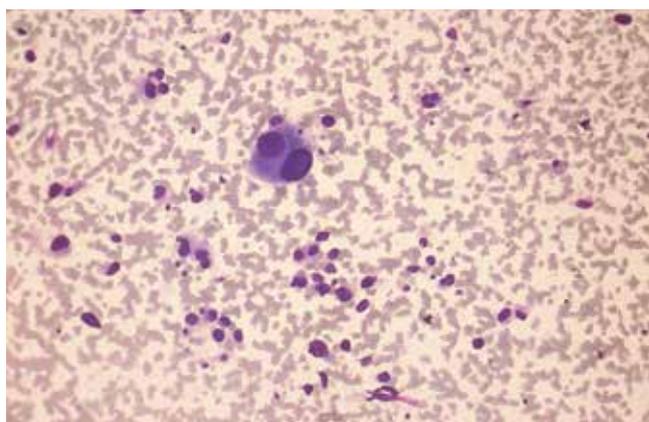
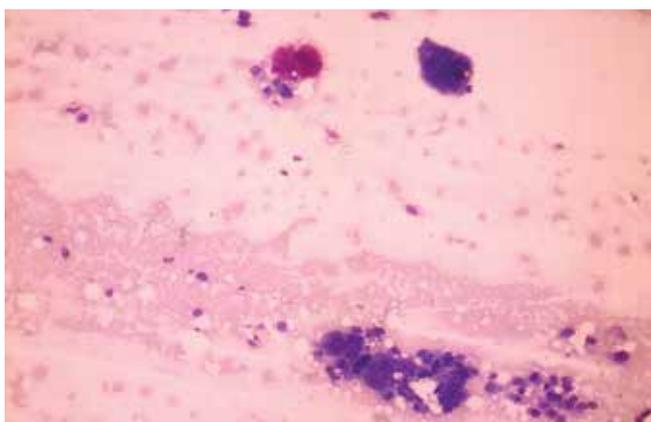
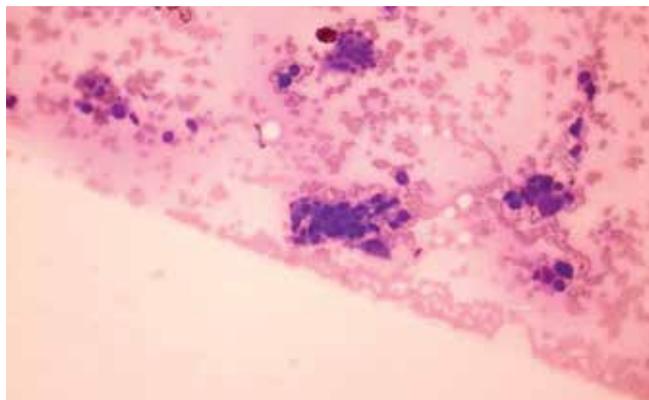
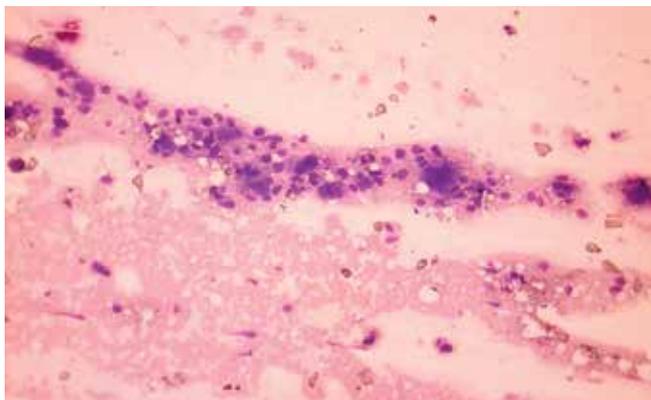


Рис. 1. Остеосаркома. Форма клеток самая разнообразная: овальная, округлая, полигональная, вытянутая, неправильная. Размеры от мелких до весьма крупных. Ядра также отличаются полиморфизмом: округлые, овальные, бобовидные, в виде перекрученного жгута, уродливые; располагаются иногда в центре, чаще — эксцентрически. Встречаются двух-, трехъядерные клетки

Fig. 1. Osteosarcoma. Diverse cells: oval, round, polygonal, elongated, irregular. Size: small to very large. Nuclei are also polymorphic: round, oval, bean-shaped, twisted bundle, irregular; usually located eccentrically, sometimes in the center. There are bi- and trinucleated cells

Рисунок хроматина стерт, в мелких ядрах не просматривается, в средних и крупных — мелко- или крупносетчатый, петлистый, часто хроматин образует грубые глыбки. Ядрышки в количестве 2–6 резко полиморфны по форме и размерам; в ядрах с нежным тонкосетчатым хроматином иногда неразличимы. Цитоплазма от слабо до резко базофильной, иногда зернистая и/или вакуолизированная, отростчатая, часто неравномерно окрашена. Ядерно-цитоплазматическое соотношение непостоянно и бывает как в пользу ядра, так и в пользу цитоплазмы. Встречаются атипичные многоядерные клетки типа остеокластов, обычно с небольшим количеством ядер.

Среди отдельных клеток и особенно скоплений нередко обнаруживается аморфное или волокнистое розово-фиолетовое вещество, наличие которого имеет большое диагностическое значение. Это межклеточное

вещество часто интимно связано с окружающими клетками и, по всей вероятности, продуцируется ими. При окраске пикрофуксином вещество красится в ярко-розовый или красный цвет, что позволяет предположить, что оно является остеоидом (рис. 2).

Большое структурное разнообразие остеосаркомы послужило причиной для выделения вариантов этой опухоли, которые различались по степени интенсивности костеобразования, преобладанию костного, хрящевого или фибробластического компонентов, а также в зависимости от формы клеток. Вместе с тем для выяснения природы опухоли необходим комплексный анализ с учетом не только морфологических особенностей опухоли, но и функции, клинического поведения, радиочувствительности и др.

Анализ продолжительности жизни больных остеосаркомой после лучевого лечения выявил существенное

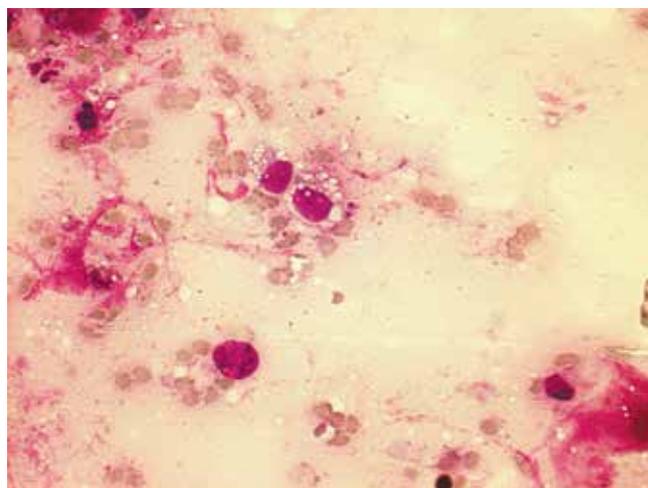
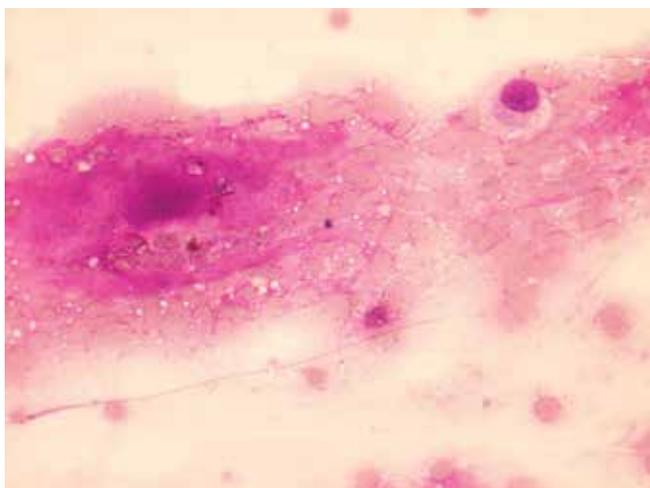


Рис. 2. Конвенциональная остеосаркома. Цитологический препарат, окраска межклеточного вещества пикрофуксином, $\times 400$

Fig. 2. Conventional osteosarcoma. Cytological smears; staining of extracellular matrix with picrofuchsin, $\times 400$

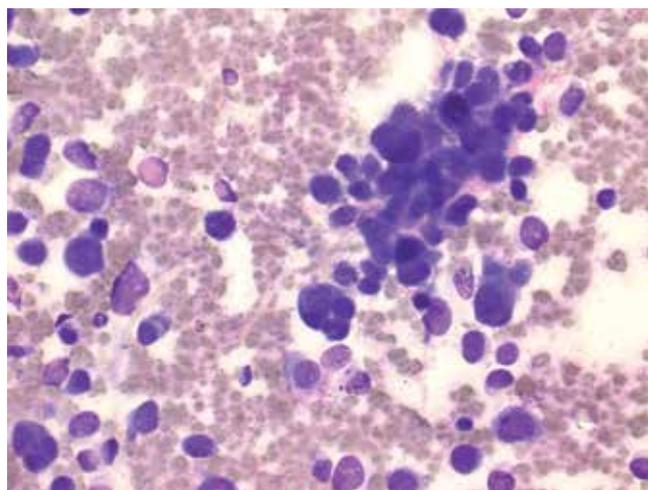
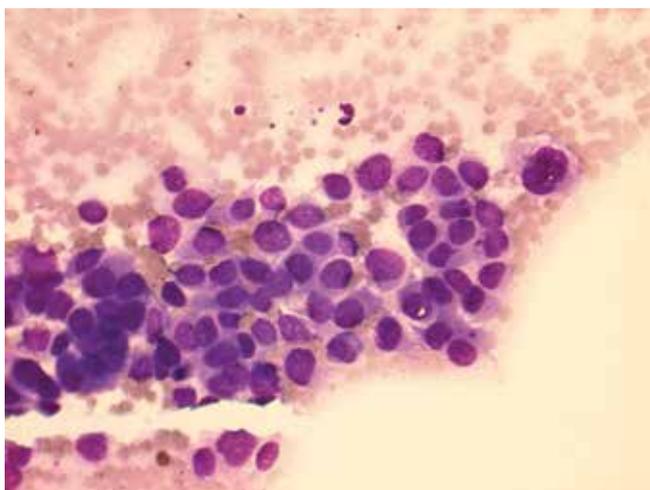


Рис. 3. Остеосаркома. Преимущественно мономорфный или относительно мономорфный опухолевый инфильтрат. Большие данные, свидетельствующие о мелкоклеточном гистологическом варианте остеосаркомы

Fig. 3. Osteosarcoma. Primarily monomorphic or relatively monomorphic tumor infiltrate. Presumably small-cell histological variant of osteosarcoma

различие этого показателя в отдельных наблюдениях. Факт неодинаковой эффективности лучевой терапии остеосаркомы у разных больных побудил нас к изучению особенностей строения клеточного компонента в отдельных случаях [2].

В группе радиочувствительных опухолей вся клеточная популяция отличалась относительной мономорфностью, преобладали опухолевые элементы небольших размеров.

В группе радиорезистентных опухолей клеточный состав отличался полиморфизмом, и иногда весьма значительным.

На основании особенностей строения и прежде всего мономорфности или полиморфизма клеточного компонента остеосаркомы были выделены 2 морфологических варианта.

I вариант: элементы опухоли представлены преимущественно мономорфными или умеренно полиморфными клетками с четкими границами и округлыми или овальными ядрами. Ядерная мембрана отчетливая, рисунок хроматина нежно-сетчатый или зернистый, равномерный, просматриваются 1–3 мелких базофильных ядрышка. Некоторые клетки по строению аналогичны нормальным или реактивным остеобластам или хондробластам. Часто клеточные элементы располагаются в розовом межклеточном веществе (типа хондроидного), вблизи клеток или групп обнаруживается волокнистое или бесформенное оксифильное вещество (остеоид). Нередко среди описан-

ных элементов встречаются единичные крупные полиморфные отростчатые клетки, содержащие иногда 2–3 ядра (рис. 3). Этот вариант соответствует мелкоклеточному (9185/3) в классификации.

II вариант отличается резким клеточным полиморфизмом по размерам и форме. Границы клеток нечеткие. Форма часто неправильная, отростчатая. Ядро неправильной или округлой формы с неравномерной ядерной мембраной, плотным, зернистым, глыбчатым или крупнопетлистым строением хроматина, часто рисунок хроматина стерт. Встречаются двух- и трехядерные клетки. Ядрышки базофильные, полиморфные, часто крупные. Цитоплазма прокрашена неравномерно, зернистая.

Среди групп и вблизи отдельных клеток обнаруживается аморфное или волокнистое оксифильное вещество (рис. 4).

Следует отметить, что рентгенологических отличий эти структурные варианты не проявляют.

Основными цитологическими критериями разделения на структурные варианты были величина ядер и преобладание в клеточной популяции ядер определенной величины. Объективизировать этот критерий возможно с помощью количественной оценки ядерного полиморфизма [3].

Мономорфный вариант характеризуется небольшим разбросом показателей площади ядер: 67 % ядер располагаются в пределах 100–200 мкм², 20 % – до 100 мкм² и наибольшие ядра не превышали площадь 400 мкм².

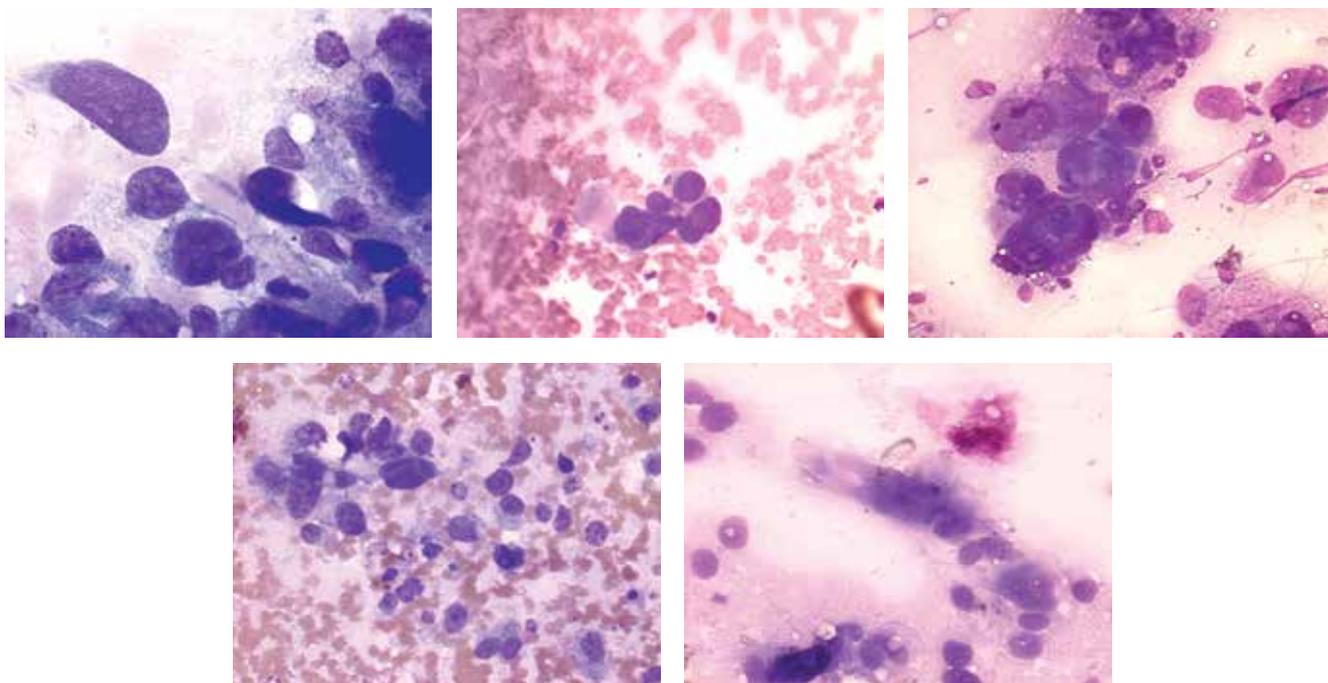


Рис. 4. Конвенциональная остеосаркома. Группы отдельно расположенных в матрице атипичных клеток, характеризующихся выраженными признаками полиморфизма и атипией ядерного хроматина. Цитологические препараты, окраска азур-эозином, $\times 400$

Fig. 4. Conventional osteosarcoma. Single atypical cells and their groups scattered in the matrix are characterized by polymorphism and atypia of nuclear chromatin. Cytological smears; azur-eosin staining, $\times 400$

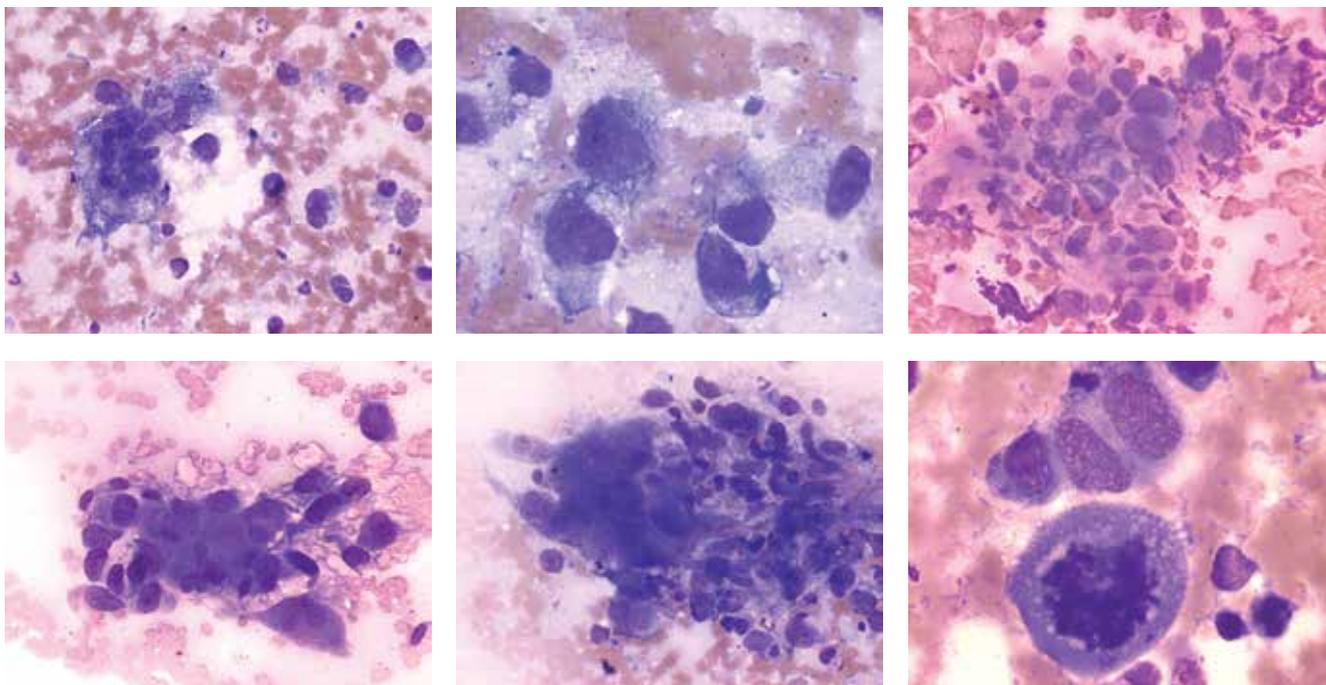


Рис. 5. Конвенциональная остеосаркома. Обобщающим признаком является полиморфизм в строении ядра. Но наиболее достоверным следует считать образование в непосредственной близости к клеткам розового аморфного межклеточного вещества. Окраска азур-эозином, $\times 400$ – 1000

Fig. 5. Conventional osteosarcoma. The structure of the nucleus is a typical sign. However, presence of pink amorphous matrix near cells is considered to be a more specific sign. Azur-eosin staining, $\times 400$ – 1000

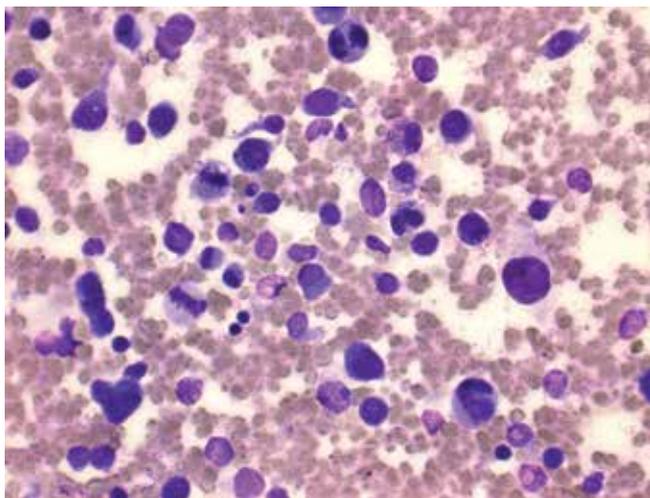


Рис. 6. Конвенциональная остеосаркома. Варианты опухоли с относительно мономорфным составом клеточного компонента вызывают наибольшие затруднения в диагностике. Цитологический препарат, окраска азур-эозином, $\times 400$

Fig. 6. Conventional osteosarcoma. Tumor variants with a relatively monomorphic cellular component are the most difficult for diagnosis. Cytological smear; azur-eosin staining, $\times 400$

В полиморфном варианте встречались ядра с площадью 500 – 1700 μm^2 (9 %), наряду с крупными ядрами встречались мелкие — с площадью до 100 μm^2 (2 %). Основная клеточная популяция располагается в пределах 100 – 300 μm^2 (73 %).

Значительные трудности для цитологического диагноза представляют варианты с мономорфным клеточным составом и ядрами с нежным равномерным хроматином (рис. 6). В таких случаях возможно лишь определить новообразование как круглоклеточную саркому. Подобная цитологическая картина заставляет искать дополнительные признаки установления принадлежности элементов к остеосаркоме.

Цитологический диагноз остеосаркомы возможен даже в тех случаях, когда фон препарата представляет собой аморфные розовато-фиолетовые массы, а в мазке встречаются единичные, описанные выше, анаплазированные клетки или их «голые» ядра. Существенную помощь может оказать рентгенологическая картина, где обычно отчетливо выявляются признаки атипичного неопластического костеобразования. Такие картины почти постоянно наблюдаются при остеопластических вариантах остеосаркомы, и наличие лишь единичных клеточных элементов в препарате не всегда является серьезным препятствием для установления правильного диагноза [4].

Остеосаркому приходится дифференцировать со злокачественной гигантоклеточной опухолью (ГКО), хондросаркомой, иногда с остеобластомой (рис. 7).

Провести дифференциальную диагностику со злокачественной ГКО не всегда возможно, поскольку опухоль часто имеет строение типичной остеосаркомы. К отличительным цитологическим признакам

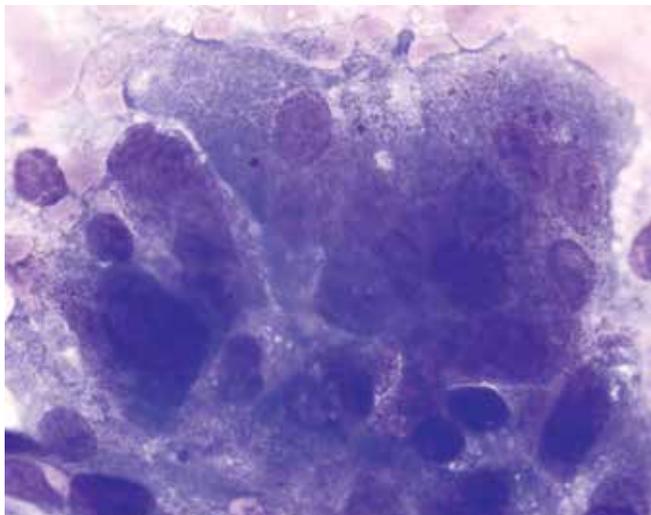


Рис. 7. Остеосаркома, богатая гигантскими клетками. Цитологический препарат, окраска азур-эозином, $\times 400$

Fig. 7. Giant cell-rich osteosarcoma. Cytological smear; azur-eosin staining, $\times 400$

злокачественной ГКО можно отнести наличие в препаратах значительного числа клеток типа остеокластов, часто с большим количеством ядер. В одноядерном компоненте, весьма полиморфном, — большое число клеток, напоминающих по виду остеобласты, и вытянутых клеток с отростчатой цитоплазмой. Реже, чем при остеосаркоме, обнаруживается межклеточное вещество, более значительна примесь крови.

Одним из важных признаков может быть рентгенологическая картина (при злокачественной ГКО очаг обычно литический), а также возраст больных: остеосаркома чаще встречается на 2-м десятилетии, а злокачественная ГКО — на 3–4-м десятилетии жизни.

В тех случаях, когда материал для исследования получен или взят из участка хондроида компонента хондробластического варианта остеосаркомы (9181/3), отличить остеосаркому от хондросаркомы при цитологическом анализе практически невозможно.

Косвенным дополнительным признаком, позволяющим заподозрить остеосаркому, может служить молодой возраст больных (1–2-е десятилетие жизни).

Иногда возникают трудности в дифференциальной диагностике между остеосаркомой и остеобластомой. Взятие материала путем пункции очага крайне затруднительно, и полноценные препараты удается получить лишь при отпечатках, взятых во время операции или биопсии. В мазках из остеобластомы обнаруживается межклеточное вещество (остеоид), но клетки в основном представлены реактивными остеобластами с округлым ядром и обильной базофильной цитоплазмой. Встречаются отдельные многоядерные клетки типа остеокластов, нередко отмечается умеренный полиморфизм клеток с наличием вытянутых, полигональных форм с отростчатой цитоплазмой.

Паростальная саркома (9192/3). При просмотре препаратов из очага паростальной саркомы поражает пестрота цитологической картины. Наряду с одноядерными клетками типа остеобластов, которые встречаются при ГКО, или плазматизирующих остеобластов с эксцентрически расположенным ядром и базофильной цитоплазмой, на фоне периферической крови встречаются элементы хрящевого типа, расположенные в розовом межклеточном веществе, содержащие округлые ядра с нежным хроматином и слабобазофильной цитоплазмой, часто с неровными краями. Помимо этого, имеются тяжи и отдельные клетки, явно напоминающие фибросаркому, — вытянутые ядра с сетчатым или петлистым хроматином, 2–5 гипертрофированными ядрышками и отростчатой цитоплазмой. Местами обнаруживаются многоядерные клетки типа остеокластов, иногда с множественными (до нескольких десятков) ядрами. Среди всех этих элементов часто можно видеть клетки, имеющие строение, типичное для остеосаркомы.

Таким образом, в цитологической картине паростальной саркомы отмечается необычное сочетание относительно «спокойной» картины с явно саркоматозными участками. Отдельные компоненты опухоли цитологически могут трактоваться как картины, наблюдаемые при остеоид-остеоме, оссифицирующем миозите, ГКО, хондросаркоме, хондроме, фибросаркоме, остеосаркоме. И только такое необычное сочетание различных опухолевых форм, имеющих вид как доброкачественных, так и злокачественных одновременно, позволяет поставить цитологический диагноз паростальной саркомы.

Следует отметить, что диагноз паростальной саркомы преимущественно основывается на клинкорентгенологической картине. Попытку установления диагноза только на основании морфологического исследования материала биопсии без сопоставления с клинкорентгенологическими данными следует считать ошибочной.

Таким образом, при паростальной саркоме на основании исследования биопсии речь может идти не о цитологическом или гистологическом диагнозе, а о морфологическом подтверждении клинкорентгенологического диагноза. Распознавание паростальной саркомы по цитологическим препаратам весьма трудно, но возможно при условии получения полноценного материала, известном опыте цитолога и тщательном анализе анамнестических, клинических и рентгенологических данных [5].

Саркома Юинга (9364/3). Цитологическая картина саркомы Юинга характеризуется богатой клеточностью. Опухолевые элементы относительно мономорфны. Клетки часто располагаются тяжами, иногда образуют комплексы, напоминающие железистые или розеткоподобные структуры. Форма клеток обычно округлая, овальная, размеры средние. Ядро занимает большую

часть клетки и имеет равномерное пылевидное или нежно-зернистое строение хроматина, содержит 2–4 небольших округлых ядрышка [6, 7]. Цитоплазма узким ободком окружает ядро, чаще сохранена, от слабо до резко базофильной. В мазках встречаются обрывки сосудов (рис. 8).

Довольно часто наряду с описанными клеточными элементами обнаруживаются мелкие клетки (размера лимфоцитов) с более темными овальными ядрами и равномерным зернистым хроматином. Цитоплазма слабобазофильная, узким ободком окружает ядро, часто не определяется (рис. 8б).

Количественные исследования показали, что в саркоме Юинга преобладают диплоидные ядра – 42 % [1]. Это подтвердил и кариометрический анализ: в типичных случаях саркомы Юинга более 50 % ядер имеют площадь 100–150 мкм². Вместе с тем встречаются варианты, где до 20 % ядер имеют площадь 50–100 мкм².

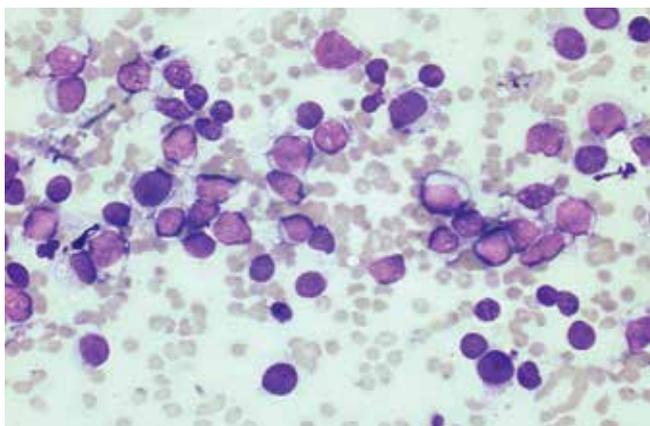


Рис. 8. Саркома Юинга. Современные представления о мелкоклеточных саркомах претерпели значительные изменения, однако классическая картина саркомы Юинга остается неизменной: для опухоли характерны монотипный клеточный инфильтрат, дисперсное распределение хроматина, тонкий, иногда едва заметный ободок нежной эозинофильной цитоплазмы

Fig. 8. Ewing's sarcoma. Current concepts of small-cell sarcomas have changed significantly; however, typical pattern of the Ewing's sarcoma remains the same: monomorphic cell infiltrate, dispersed chromatin, thin and sometimes scarcely noticeable rim of delicate eosinophilic cytoplasm

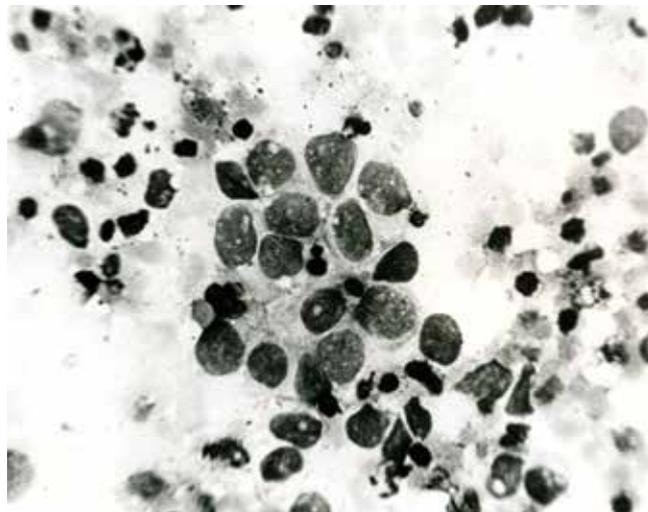


Рис. 9. Группы опухолевых клеток формируют структуры, напоминающие розетки, в опухоли встречаются лимфоидные элементы, клетки воспаления

Fig. 9. Groups of tumor cells arranged in rosette-like structures; lymphoid elements and inflammatory cells can be seen in the tumor

Эти данные подтверждают (объективно) положение, что клеточный состав саркомы Юинга не такой монотипный, как это представляется на первый взгляд (рис. 8а).

Поскольку саркома Юинга часто сопровождается воспалением, нередко в препаратах обнаруживаются, и иногда в значительном количестве, нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы, гистиоциты, макрофаги, клетки плазматического ряда (рис. 9).

В типичных случаях цитологическая диагностика саркомы Юинга не представляет больших затруднений (рис. 10). Однако часто возникают известные сложности при дифференциальном диагнозе со злокачественной лимфомой, остеомиелитом, гистиоцитозом из клеток Лангерганса.

В дифференциальном диагнозе саркомы Юинга и злокачественной лимфомы цитологический метод позволяет различить эти 2 новообразования, причем ведущее значение имеет тонкая структура ядра (строение хроматина). Злокачественная лимфома отличается полиморфизмом ядер, однако это разнообразие бывает выражено не столько в форме ядра, сколько в строении хроматина. В злокачественной лимфоме, как правило, не встречается такого монотипного, равномерного, мелкозернистого рисунка хроматина во всех клетках. И если отдельные элементы имеют ядра, сходные с таковыми в саркоме Юинга, то рядом располагаются клетки с петлистым, крупноглыбчатым, неравномерно-сетчатым рисунком хроматина. Ядрышки при злокачественной лимфоме обычно более крупные и полиморфные, чем в саркоме Юинга. При злокачественной лимфоме нередко встречаются двух- и трехъядерные клетки, которые отсутствуют при саркоме Юинга.

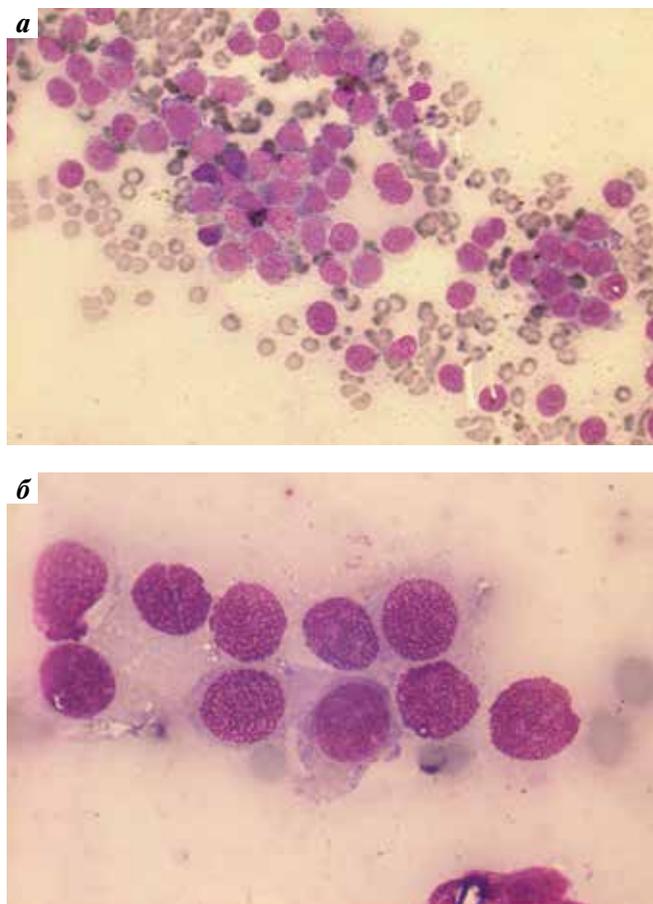


Рис. 10. Саркома Юинга. Классическая цитологическая картина. Клетки идентичные, с зернистыми округлыми ядрами, цитоплазма нежно розовая, при окраске азур-эозином гомогенная, $\times 400$ (а), $\times 1000$ (б)

Fig. 10. Ewing's sarcoma. Typical cytological pattern. The cells are identical, have round granular nuclei; their cytoplasm is pale pink and homogeneous. Azur-eosin staining, $\times 400$ (a), $\times 1000$ (б)

Недифференцированный компонент мезенхимальной хондросаркомы может напоминать по клеточному строению саркому Юинга, но, в отличие от нее, клетки могут быть более полиморфны и располагаться сплошными полями или разрозненно, не образуя никаких структур. Ядро содержит большое количество ядрышек (4–10), от мелких до довольно крупных, обычно округлых. Рисунок хроматина нежно-сетчатый, равномерный.

В клинической практике часто сталкиваются со значительными трудностями в дифференциальном диагнозе между остеомиелитом и саркомой Юинга. Острое начало заболевания, повышение температуры тела, боли в пораженной области, припухлость, рентгенологическая картина при остеомиелите могут быть ошибочно расценены как симптомы саркомы Юинга. Решающее значение в таких случаях имеет морфологическое исследование, и вполне убедительным может быть цитологический анализ. Цитологу же следует иметь в виду, что саркома Юинга часто сопровождается воспалением, и, обнаружив большое количество

элементов воспаления, не следует спешить с выводом и категорически отвергать диагноз опухоли, особенно если материал получен с помощью пункционной биопсии. Не исключено, что в пунктат попали преимущественно элементы воспаления, и для окончательного заключения целесообразно повторить исследование. При сочетании саркомы Юинга и воспаления опухолевые элементы могут обнаруживаться лишь в виде небольших групп клеток среди элементов воспаления (см. рис. 9).

Цитологическая картина остеомиелита отличается пестрым клеточным составом с преобладанием элементов воспаления. Фоном препарата часто является детрит, и почти все поле зрения занято нейтрофильными лейкоцитами, среди которых встречаются отдельные макрофаги, плазматические клетки, лимфоциты, эозинофилы, фибробласты и клетки типа остеобластов и остеокластов. Иногда в препарате преобладают клетки лимфоидного и плазматического ряда, среди которых обнаруживаются нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, элементы гистиоидного и фибробластического ряда, макрофаги, клетки типа остеобластов и остеокластов.

Иногда саркому Юинга по клиническим и рентгенологическим данным приходится дифференцировать с гистиоцитозом из клеток Лангерганса.

Для уточняющей диагностики при саркоме Юинга необходимо использование современных методов исследования: иммуноцитохимических (с широкой панелью антител) и генетических.

Гигантоклеточная опухоль (9250/1). Высокая эффективность цитологической диагностики ГКО определяется характерностью картины. Фон препарата, как правило, составляет периферическая кровь. Клеточность чаще всего богатая. Клетки располагаются преимущественно разрозненно, не связаны между собой, иногда складываются в группы или поля. Отчетливо выявляется двухкомпонентный состав опухоли.

Одноядерный компонент – клетки типа остеобластов – представлен округлыми, полигональными или вытянутыми элементами средних и мелких размеров. Клеточные границы иногда четкие, ровные, иногда плохо различимы, и светлая цитоплазма незаметно переходит в фон. Ядра округлые, овальные, с отчетливым ядерным краем, равномерным зернистым или петлистым хроматином, 1–2 небольшими округлыми базофильными ядрышками.

Многоядерный компонент имеет основное диагностическое значение и представлен клетками типа остеокластов, содержит от 2–10 до нескольких десятков ядер, располагающихся преимущественно центрально. Ядра округлой формы, хроматин равномерный, нежный; ядрышки мелкие, округлые, числом 1–2. Цитоплазма обычно обильная, часто отростчатая, цитоплазматический край нередко волнистый, не всегда отчетливый. Окрашивается цитоплазма неравномерно

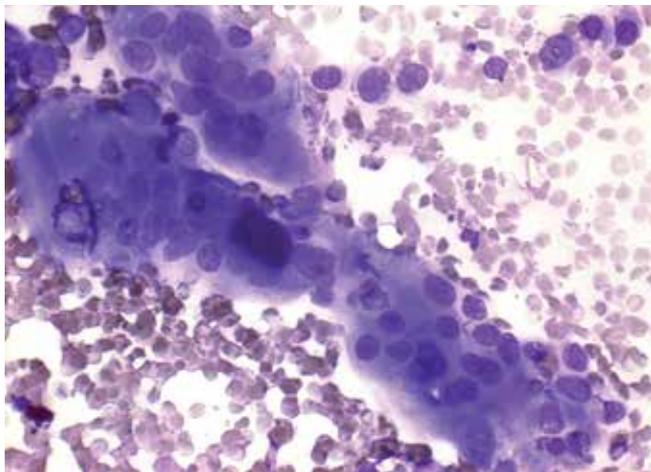


Рис. 11. Разнообразие структуры многоядерных клеток не служит препятствием или трудностью для диагностики, а скорее способствует распознаванию гигантклеточной опухоли. Окраска азур-эозином, $\times 400$

Fig. 11. The diversity of multinucleated cells does not impede diagnosis, but rather helps to recognize a giant-cell tumor. Azur-eosin staining, $\times 400$

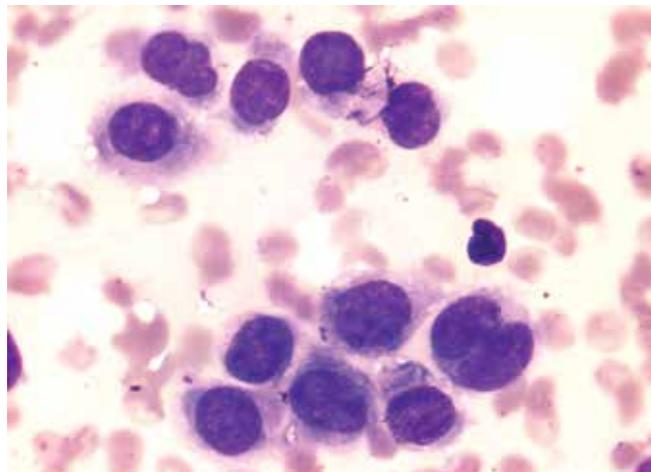


Рис. 12. Гигантклеточная опухоль. При цитологическом анализе сложности в основном связаны с определением степени атипичности одноядерного компонента. Окраска азур-эозином, $\times 400$

Fig. 12. Giant-cell tumor. The main difficulties in cytological analysis are associated with estimating grade of atypia in the uninucleated component. Azur-eosin staining, $\times 400$

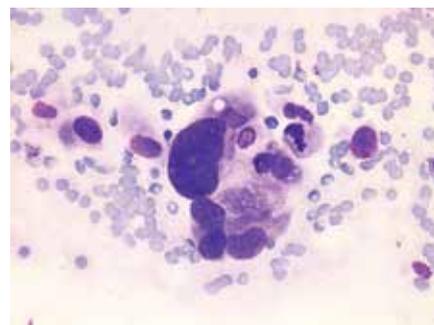
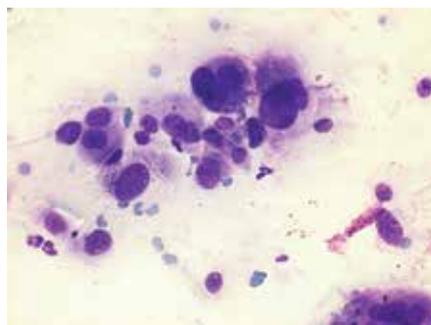
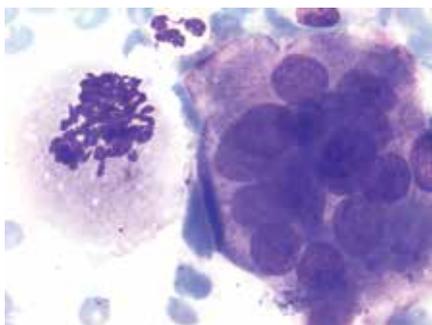


Рис. 13. Злокачественный вариант гигантклеточной опухоли определяется по атипичии и плеоморфизму одноядерного компонента опухоли. На основании лишь цитологического исследования отделить признаки злокачественной гигантклеточной опухоли от гигантклеточной остеосаркомы невозможно. Окраска азур-эозином, $\times 400$, $\times 1000$

Fig. 13. Assessment of atypia and pleomorphism of the uninucleated tumor component is necessary to determine whether a giant-cell tumor is malignant. Cytological examination alone can't distinguish between a malignant giant-cell tumor and a giant-cell osteosarcoma. Azur-eosin staining, $\times 400$, $\times 1000$

в розово-сиреневые или серо-голубые тона, часто по периферии сливается с фоном, нередко содержит азурофильную зернистость (рис. 11, 12).

Выраженный полиморфизм клеток типа остеобластов, наличие в них крупных, неправильной формы ядер с гипертрофированными ядрышками и грубым рисунком хроматина, обнаружение двух- и трехъядерных клеток, значительное число фигур деления (особенно атипичных митозов) позволяют заподозрить злокачественный характер процесса.

Злокачественная ГКО (9250/3). Цитологические препараты отличаются богатой клеточностью. Элементы на фоне периферической крови располагаются преимущественно разрозненно, иногда группируются. Клеточные границы не всегда различимы, часто цитоплазма сливается с фоном. Отмечается клеточный полиморфизм по размерам и форме. Встречаются крупные овальные, полигональные, вытянутой и не-

правильной формы клетки с разнообразными по очертаниям и размерам ядрами. Хроматин сетчатый или в виде грубых глыбок, в отдельных ядрах разряжен. Ядрышки мелкие округлые или крупные, неправильной формы. Встречаются клетки с 2 и более ядрами. Цитоплазма от розовой, розово-фиолетовой до ярко-синей, часто отростчатая, содержит зернистость, включения, вакуолизована.

Количество многоядерных клеток типа остеокластов снижается по сравнению с доброкачественной ГКО, и содержат они чаще по 3–8 ядер. Нередко многоядерные клетки лишь единичные или отсутствуют, тогда цитологическая картина может быть оценена как полиморфно-клеточная саркома. Среди описанных элементов встречаются клетки типа остеобластов и клетки фибробластического ряда. Отдельные участки препарата могут иметь сходство с цитологической картиной остеосаркомы (с наличием вблизи клеток

Таблица 1. Цитологическая дифференциальная диагностика опухолей костей

Table 1. Cytological differential diagnosis of bone tumors

№ No.	Показатель Parameter	Остеосаркома Osteosarcoma	Саркома Юинга Ewing's sarcoma
1	Преимущественный возраст Onset	1–2-е десятилетие 1 st –2 nd decade	1–2-е десятилетие 1 st –2 nd decade
2	Преимущественная локализация Typical location	Длинные трубчатые кости, область коленного сустава Long tubular bones, knee joint	Длинные трубчатые кости Long tubular bones
3	Клеточность мазка Smear cellularity	Различная Various	Богатая Rich
4	Расположение клеток Cell arrangement	Беспорядочно, чаще разрозненно, скопления не формируют структур Located chaotically, are usually scattered; clusters do not form any structures	Тяжи, иногда формируют железисто- или розеткоподобные структуры Strands, sometimes form glandular or rosette-like structures
5	Многоядерность Multinucleated cells	Встречаются клетки с 2–4 ядрами There are cells with 2 to 4 nuclei	Отсутствует None
6	Фон препарата Background	Кровь, нередко розовое межклеточное вещество Blood, often pink extracellular matrix	Кровь или отсутствует Blood or none background
7	Форма, размеры, границы клеток Shape, size, and boundaries of the cells	Округлые, овальные, полигональные, неправильной формы; размеры от мелких до крупных; границы не всегда четкие Round, oval, polygonal, or irregular shape; small to large size; borders are not always clear	Округлые, овальные; средних размеров; границы чаще отчетливые Round, oval; medium-sized; borders are usually distinguishable
8	Полиморфизм Polymorphism	Резко выражен, встречаются мономорфные варианты Pronounced, sometimes monomorphic variants	Отсутствует или слабый Mild or none
9	Форма, размеры, расположение ядра Shape, size, and location of the nucleus	Округлые, овальные, бобовидные, уродливые; расположение центральное и эксцентричное; размеры мелкие, средние, крупные, гигантские Round, oval, bean-shaped, and irregular; central and eccentric location; small, medium, large, and gigantic size	Округлые, овальные; средних размеров; расположены центрально Round or oval; medium-sized; centrally located
10	Полиморфизм Polymorphism	Бывает выражен, иногда отсутствует Pronounced, sometimes none	Отсутствует или слабый Mild or none
11	Строение хроматина Chromatin structure	Рисунок часто стерт, мелко- или крупносетчатый, петлистый, глыбчатый Pattern is often indistinguishable, fine- or coarse-reticular, looped, clumped	Равномерное, пылевидное или нежно-зернистое Homogenous, powdery, or fine-grained
12	Ядрышки Nucleoli	Часто не просматриваются, иногда 2–6, различные по размеру и форме Often non-distinguishable, sometimes 2–6; vary in size and shape	2–4, мелкие округлые 2–4; small and round
13	Цитоплазма Cytoplasm	От слабо до резко базофильной, часто неравномерно прокрашена, отростчатая, иногда отсутствует Slightly to strongly basophilic; often non-homogeneously stained, branched, sometimes absent	От слабо до резко базофильной, чаще скудная Slightly to strongly basophilic; usually scanty
14	Включения Inclusions	Зернистость, вакуолизация Granularity, vacuolization	Иногда вакуолизация Sometimes vacuolization
15	Ядерно-цитоплазматическое соотношение Nuclear-cytoplasmic ratio	Непостоянно Variable	В пользу ядра High (large nucleus)
16	Особенности Specific characteristics	Вблизи клеток обнаруживается аморфное или волокнистое розово-фиолетовое вещество (остеоид) Amorphous or fibrous pink-purple matrix (osteoid) is detected near cells	Встречаются обрывки сосудов, часто — элементы воспаления There are fragments of blood vessels; inflammatory elements are often found

Таблица 2. Цитологическая дифференциальная диагностика опухолей костей

Table 2. Cytological differential diagnosis of bone tumors

№ No.	Показатель Parameter	Гигантоклеточная опухоль Giant-cell tumor	Злокачественная гигантоклеточная опухоль Malignant giant-cell tumor
1	Преимущественный возраст Onset	3–5-е десятилетие 3 rd –5 th decade	3–6-е десятилетие 3 rd –6 th decade
2	Преимущественная локализация Typical location	Длинные трубчатые кости Long tubular bones	Длинные трубчатые кости Long tubular bones
3	Клеточность мазка Smear cellarity	Чаще богатая Usually rich	Чаще богатая Usually rich
4	Расположение клеток Cell arrangement	Разрозненно, небольшими группами Scattered, in small groups	Беспорядочно, разрозненно, группами, не формируя структур, тяжами Chaotically, scattered, in groups, without forming any structures, in strands
5	Многоядерность Multinucleated cells	Одноядерный компонент и значительное число многоядерных клеток Uninucleated component and large number of multinucleated cells	Часто двух- и трехядерные или многоядерные клетки Often bi-, tri-, and multinucleated cells
6	Фон препарата Background	Кровь, иногда отсутствует Blood; sometimes absent	Кровь, редко – розовое межклеточное вещество Blood; rarely pink matrix
7	Форма, размеры, границы клеток Shape, size, and boundaries of the cells	Округлые, овальные, полигональные, вытянутые; средних размеров (многоядерные – очень крупные); границы иногда четкие, ровные, иногда плохо различимы Round, oval, polygonal, elongated; medium – sized (multinucleated cells are very large); borders are sometimes clear and regular, sometimes poorly distinguishable	Овальные, полигональные, вытянутой и неправильной формы; границы не всегда четкие; размер разный Oval, polygonal, elongated or irregular; borders are not always clear; the size varies
8	Полиморфизм Polymorphism	Одноядерный компонент, слабо выражен Uninucleated component; mild	Резко выражен Pronounced
9	Форма, размеры, расположение ядра Shape, size, and location of the nucleus	Округлые, овальные; центрально, эксцентрично Rounded, oval; central, eccentric	Округлые, полигональные, неправильной, вытянутой формы Rounded, polygonal, irregular, or elongated
10	Полиморфизм Polymorphism	Отсутствует None	Резко выражен Pronounced
11	Строение хроматина Chromatin structure	Мелкозернистое или петлистое, равномерное Fine-grained or looped, homogenous	Разнообразное, зернистое, петлистое, часто неравномерное, глыбчатое Diverse, granular, looped, often non-homogenous, clumped
12	Ядрышки Nucleoli	1–2 не во всех ядрах 1–2 not in all nuclei	1–4 в большинстве ядер 1–4 in most nuclei
13	Цитоплазма Cytoplasm	Базофильная, резко базофильная, отростчатая (в многоядерных клетках – обильная) Basophilic, strongly basophilic, branched (abundant in multinucleated cells)	Неравномерно окрашена от розовой до ярко синей, отростчатая Non-homogeneously stained; pink to deep blue; branched
14	Включения Inclusions	Иногда вакуолизация, в многоядерных клетках – зернистость Sometimes vacuolization; granularity in multinucleated cells	Зернистость, вакуолизация Granularity, vacuolization
15	Ядерно-цитоплазматическое соотношение Nuclear-cytoplasmic ratio	В пользу цитоплазмы Low (abundant cytoplasm)	Непостоянно Variable
16	Особенности Specific characteristics	Наличие большого количества многоядерных клеток типа остеокластов, иногда с большим числом ядер (50–100) Large number of multinucleated osteoclasts, sometimes many nuclei (50-100)	Резкий клеточный и ядерный полиморфизм Pronounced cellular and nuclear polymorphism

розового межклеточного вещества – остеоида) или фибросаркомы (клетки преимущественно веретенообразной или вытянутой формы) (рис. 13).

Для дифференциального диагноза злокачественной ГКО и остеосаркомы следует учитывать клинические и рентгенологические данные. Для остеосаркомы характерен более молодой возраст заболевания (1–2-е десятилетия), для злокачественной ГКО – 3–4-е десяти-

летие жизни. При злокачественной ГКО очаг в кости, как правило, литический, без признаков неопластического костеобразования. В цитологических препаратах отмечается значительная примесь крови.

Таким образом, цитологическая диагностика может успешно применяться в диагностике опухолей костей. Основные критерии для дифференциальной диагностики приведены в табл. 1, 2.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Полонская Н.Ю. Опухоли костей. Цитологическая диагностика и терапевтический патоморфоз. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 1984. 262 с.
Polonskaya N.Yu. Bone tumors. Cytological diagnostics and therapeutic pathomorphosis. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Obninsk, 1984. 262 p. (In Russ.)
2. Freemont A.J. Basic bone cell biology. *Int J Exp Pathol* 1993;74(4):411–6.
3. Barger A.M. Cytology of bone. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016;47(1):71–84.
4. Vangala N., Uppin S.G., Pamu P.R. et al. Fine-needle aspiration cytology in preoperative diagnosis of bone lesions: a three-year study in a tertiary care hospital. *Acta Cytol* 2021;65(1):75–87.
5. Biazzo A., De Paolis V. Multidisciplinary approach to osteosarcoma. *Acta Orthop Belg* 2016;82(4):690–8.
6. Wahane R.N., Lele V.R., Bobhate S.K. Fine needle aspiration cytology of bone tumors. *Acta Cytol* 2007;51(5):711–20.
7. Mondal A., Misra D.K. Ewing's sarcoma of bone – a study of 71 cases by fine needle aspiration cytology. *Indian Med Assoc* 1996;94(4):135–42.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflicts of interest.

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

DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-24-30

 CC BY 4.0

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ: МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

А.И. Сендерович^{1,2}, Н.А. Горбань¹

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

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4

Контакты: Анастасия Ильинична Сендерович a.senderovich@mail.ru

Микросателлитная нестабильность (MSI, microsatellite instability) представляет собой уникальное молекулярное нарушение и гипермутабельный фенотип, возникающие в результате дефекта системы репарации неспаренных оснований ДНК. Это явление обусловлено наличием повторяющихся последовательностей ДНК переменного размера, которых нет в соответствующей ДНК зародышевой линии. Недавно было показано, что MSI присутствует в большинстве типов рака с различной частотой (от <1 до 30 %), при этом наиболее часто встречаясь при колоректальном раке (15–20 %). MSI положительно коррелирует с исходом выживания и предсказывает ответ на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Именно поэтому так важно правильно определиться с методикой определения MSI. В этом обзоре мы опишем различные методы, разработанные на сегодняшний день для обнаружения MSI при раке, как они развивались и улучшались с годами, и их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, дефицит системы репарации неспаренных оснований, микросателлит, панель Bethesda, EMAS

Для цитирования: Сендерович А.И., Горбань Н.А. Микросателлитная нестабильность: методы исследования, преимущества и недостатки. Онкопатология 2022;1–2(5):24–30. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-24-30

Microsatellite instability: research methods, advantages, and disadvantages

A.I. Senderovich^{1,2}, N.A. Gorban¹

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

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3-ya Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Anastasiya Ilyinichna Senderovich a.senderovich@mail.ru

Microsatellite instability (MSI) is a unique molecular alteration and hypermutable phenotype resulting from a defect in the DNA mismatch repair system. This phenomenon is due to the presence of repetitive DNA sequences of variable size that are not present in the corresponding germline DNA. MSI has recently been shown to be present in most types of cancer at varying frequencies (<1 to 30 %), with the most common occurrence in colorectal cancer (15–20 %). MSI is positively correlated with survival outcome and predicts response to checkpoint inhibitor immunotherapy. That is why it is so important to correctly determine the methodology for determining MSI. In this review, we describe the various methods developed to date for MSI detection in cancer, how they have evolved and improved over the years, and their advantages and disadvantages.

Keywords: microsatellite instability, mismatch repair system deficiency, microsatellite, Bethesda panel, EMAS

For citation: Senderovich A.I., Gorban N.A. Microsatellite instability: research methods, advantages, and disadvantages. Onkopatologiya = Oncopathology 2022;1–2(5):24–30. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-24-30

ВВЕДЕНИЕ

Микросателлиты — это короткие тандемные, или простые повторяющиеся, последовательности ДНК, состоящие из 1–6 пар оснований. Из всех последовательностей чаще всего наблюдаются повторы GT/CA, которые могут повторяться до 1000 раз [1, 2]. С помощью компьютерных вычислений во всем человеческом геноме было выявлено суммарно более 19 млн микросателлитов. Располагаются они преимущественно в некодирующих областях, интронах, и только около 1 % — в кодирующей области генома. В общей сложности частота мутаций в микросателлитных локусах на 1 поколение составляет примерно 10^{-4} , что на несколько порядков выше частоты возникновения мутаций во всем человеческом геноме в целом [1, 3, 4].

СИСТЕМА РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ

При возникновении мутаций в цепи ДНК запускается механизм репарации, т.е. процесс исправления допущенной ошибки. За это отвечает система репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system, MMR). MMR-система включает в себя 7 генов: *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS1* и *PMS2*. Система ответственна за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований (не подходящих друг другу согласно принципу комплементарности), образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК (в процессе синтеза дочерней цепи) [5]. Таким образом она предотвращает постоянное воспроизведение мутаций в делящихся клетках. Система MMR является высококонсервативным биологическим процессом, который играет первостепенную роль в сохранении стабильности генома [6].

Во время синтеза дочерней цепи ДНК-полимераза может встраивать некомплемментарные нуклеотиды, в результате возникает несоответствие нуклеотидов друг другу на соседних цепях ДНК, из-за чего происходит так называемое проскальзывание ДНК-полимеразы. Сразу после этого происходит запуск процесса репарации. Сначала происходит распознавание белками неправильно спаренных оснований, затем — формирование белкового комплекса, который удаляет измененный участок ДНК и восстанавливает правильную нуклеотидную последовательность ДНК [7]. Если возникают нарушения в системе MMR, полноценный рабочий белковый комплекс не формируется. В результате неполноценный белковый комплекс не исправляет и не удаляет имеющуюся ошибку, и происходит так называемый сдвиг рамки считывания. Как известно, рамка считывания — это последовательность нуклеотидов, определяющая положение первого кодона, с которого начинается считывание белка. Если в результате дисфункции белков системы MMR возникает сдвиг рамки считывания, изменяется вся программа синтеза полипептидной цепи, что влечет за собой

раннее появление стоп-кодона, кодирующего прекращение синтеза полипептидной цепи, что, в свою очередь, приводит к инактивации гена, а значит, и к образованию нефункциональных белков [8, 9]. Как следствие, возникает состояние генетической гипермутабельности, или микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI). Таким образом, MSI является результатом неспособности белков MMR исправить ошибку репликации ДНК. Возникает дефицит системы репарации неспаренных оснований (dMMR, mismatch repair system deficiency). Количество появляющихся при этом нарушений увеличивается гораздо с большей скоростью, чем в нормальном состоянии, при этом нарушения варьируют по длине фрагмента, а не по последовательности.

Выделяют 2 основных механизма возникновения MSI: генетический и эпигенетический, поскольку MSI может быть вызвана как мутациями, так и эпигенетическим выключением генов механизма MMR [10].

К генетическому механизму относится возникновение мутаций со сдвигом рамки считывания, к эпигенетическому — гиперметилирование промотора одного из белков MMR (*hMLH1*), т.е. присоединение метильной группы к цитозину в вышеуказанном гене, или метилирование CpG-островков в промоторных областях. Гиперметилирование промотора является важным механизмом подавления транскрипции генов при раке. Известно, что при спорадическом колоректальном раке наиболее частой причиной dMMR является биллельная инактивация *MLH1* посредством гиперметилирования промотора гена *MLH1*. Метилирующий фенотип CpG-островков (CIMP) характеризуется распространенным метилированием CpG-островков в промоторных областях, вызывая транскрипционный сайленсинг опухолевых супрессоров и генов репарации ДНК [10–12].

МУТАЦИИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ MSI, МОГУТ ВЛИЯТЬ НА ОНКОГЕНЕЗ

Микросателлитные мутации, возникающие в кодирующих областях, интронах или нетранслируемых областях генов, могут оказывать положительное или отрицательное влияние на экспрессию генов или функцию белков, вызывая изменения транскрипции или сплайсинга генов. Например, могут быть инактивированы гены — супрессоры опухолей либо может произойти активация или сверхэкспрессия онкогенов. Наглядным примером служит механизм возникновения колоректального рака. В результате мутаций в системе MMR или гиперметилирования промотора гена *MLH1* возникает нарушение механизма MMR, что приводит к MSI. Возникает все больше и больше мутаций, в том числе и в микросателлитах, которые расположены в областях кодирования генов, например в гене *BRAF*. А мутация гена *BRAF*V600E играет значительную роль в возникновении спорадических форм рака толстой кишки [10].

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ MSI

Микросателлитная нестабильность была открыта в 1970–1980 гг. Первым заболеванием человека, связанным с MSI, была пигментная ксеродерма. В 1993 г. MSI была впервые описана при колоректальном раке [13–15].

Явление MSI достаточно часто наблюдается в различных новообразованиях человека, а значит, может служить одной из характеристик опухоли. Однако сообщаемая частота опухолей с MSI при каждой злокачественной нозологии в литературе значительно различалась. Чтобы разобраться с этой путаницей, в 1998 г. Национальный институт рака США (National Cancer Institute, NCI) провел семинар, посвященный MSI. В результате была рекомендована единая панель маркеров, так называемая панель Bethesda, состоящая из 5 маркеров: 2 мононуклеотидных маркеров – BAT25 и BAT26, а также 3 динуклеотидных повторов – D2S123, D5S346 и D17S250. Позднее панель Bethesda была объявлена «золотым стандартом» в определении MSI.

MSI-положительный фенотип было рекомендовано разделить на 2 категории: высокий уровень MSI (MSI-H; когда обнаружены нарушения по 2 и более маркерам) и низкий уровень (MSI-L; когда обнаружены нарушения по 1 маркеру) [16].

В 2002 г. панель Bethesda была пересмотрена и снова рекомендована в новых руководствах по лечению синдрома Линча, и на сегодняшний день ее используют в некоторых лабораториях. Тем не менее в отношении этой панели возникли некоторые нарекания, которые связаны с наличием в панели динуклеотидных маркеров. Эти маркеры, во-первых, имеют более низкую способность обнаруживать опухоли MSI-H из-за своей более низкой чувствительности по сравнению с мононуклеотидами. Во-вторых, при работе с ними необходимо использовать нормальную ткань для сравнения, поскольку у каждого человека динуклеотиды полиморфны, что приводит к ошибочной классификации опухолей MSS/MSI-L как опухолей MSI-H. В то время как мононуклеотидные маркеры являются наиболее подходящими для обнаружения MSI, поскольку они более чувствительны и почти мономорфны, поэтому не требуют в каждом случае образцов нормальной ткани, сравнение происходит с усредненным контролем [17].

Впоследствии мононуклеотидная панель была запатентована и коммерчески доступна как тест Promega®. Другие тестовые наборы, которые появились на рынке, также в своей основе имеют мононуклеотидные повторы (см. таблицу).

В клинических испытаниях для оценки MSI до сих пор используют как моно-, так и динуклеотидную панели. Например, панель с динуклеотидами применяется в исследованиях фазы II NCT03435107 и NCT03150706, тогда как панель с 5 мононуклеотидами использовалась в опубликованных исследованиях KEYNOTE-016 и KEYNOTE-059.

Важной поправкой к первой панели, внесенной в 2002 г., является то, что если образец классифицируется как MSI-L только по динуклеотидным маркерам, для окончательной характеристики опухоли рекомендуется дополнительная панель микросателлитных маркеров: BAT40, D10S197, D18S58, D18S69, Myc11 [17].

ТОЧНОСТЬ АНАЛИЗА MSI НА ОСНОВЕ ПЦР

В настоящее время, после 30-летнего опыта использования в качестве маркера опухоли, MSI стала одним из лучших параметров для идентификации пациентов, чувствительных к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (immune checkpoint inhibitors, ICIs) [18, 19]. Однако при этом возникает несколько вопросов: какой метод для выявления наиболее чувствительных пациентов лучше, и следует ли включать в лечебный протокол опухоли, которые проявляют нестабильность не по мононуклеотидным повторам.

Чтобы ответить на эти вопросы, необходимо рассмотреть механизм dMMR и его связь с проскальзыванием ДНК-полимеразы в различных микросателлитах. В целом существует 2 основных пути распознавания неспаренных оснований:

- 1) MSH2 образует димеры с MSH6 (MutSa), если необходимо устранить несоответствия отдельных нуклеотидов или петель с 1–2 нуклеотидами (в моно- и динуклеотидных повторах);
- 2) в случае, когда неспаренные основания содержат 2 или более нуклеотида (в ди-, три- и тетрануклеотидах), MSH2 связывается с MSH3. Последний включает в себя три- и тетрануклеотидные повторы, ответственные за высокий уровень микросателлитных нарушений в отдельных тетрануклеотидных повторах (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, EMAST) [20, 21]. Вслед за этим первичным распознаванием димеры MLH1 и PMS2 связываются друг с другом, образуя комплекс восстановления несоответствия оснований, который активирует другие ферменты, такие как экзонуклеаза, полимеразы β и лигаза.

Таким образом, нестабильность возникает в различных типах микросателлитов, в зависимости от того, какой ген MMR-системы нарушен. Например, если дефектен только *MSH6*, повреждаются в основном мононуклеотидные повторы, что проявляется лишь в виде незначительных сдвигов, регистрируемых во время полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Это привело к разработке улучшенных мононуклеотидных тестов [22], превосходящих по своей чувствительности панель Bethesda [23, 24]. С другой стороны, в случае дефекта *MSH3* нестабильность обнаруживается только в ди-, три- и тетрануклеотидных повторах, но не в мононуклеотидных, и только с помощью ПЦР, которая включает в себя праймеры к данным микросателлитам. Если свою функцию теряют *MSH2*, *MLH1*

Системы тестирования MSI на основе ДНК. Маркерная панель, классификаторы MSI и методы обнаружения MSI testing systems based on DNA. Marker panel, MSI classifiers and detection methods

Тип повтора Repeat type	Мононуклеотиды [A] n Mononucleotides [A] n	Динуклеотиды [CA] n Dinucleotides [CA] n	Тринуклеотиды [CAG] n Trinucleotides [CAG] n	Тетрануклеотиды [AAAG] n Tetranucleotides [AAAG] n	Метод обнаружения Detection method
Тип MSI MSI type	MSI-H	MSI-L	—	—	—
1-я версия (нарушены ≥2 маркеров) 1 st version (violated ≥2 markers)	BAT25, BAT26	D2S123, D5S346, D17S250	—	—	—
2-я версия (если нарушены только динуклеотиды, используйте 2-ю панель для исключения MSI-L) 2 nd version* (if only dinucleotides are affected, use panel 2 to exclude MSI-L)	BAT40	D10S197, D18S58, D18S69	—	МусП [GAAA] n	Капиллярный электрофорез Capillary electrophoresis
Diatech Pharamasogenetics Titano MSI Kit	BAT25, BAT26, BAT40, NR21, NR24, TGFβRII	D2S123, D5S346, D17S250, D18S58	—	—	Капиллярный электрофорез Capillary electrophoresis
EasyPGX® ready MSI	BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-22, NR-24, NR-27, CAT-25, MONO-27	—	—	—	EasyPGX qPCR амплификатор EasyPGX qPCR amplifier
Biotype-Innovation Modaplex-MSI-Kit	BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, MONO-27 (Penta-C, Penta-D)	D2S123, D5S346, D17S250	—	—	Modaplex-анализатор: ПЦР-РВ + капиллярный электрофорез Modaplex analyzer: RT-PCR + capillary electrophoresis
Promega MSI Analysis System	BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, MONO-27 (Penta-C, Penta-D)	—	—	—	Капиллярный электрофорез Capillary electrophoresis
Idylla™ MSI Mutation Assay	ACVR2A, BTBD7, DID01, MRE11, RYR3, SEC31A, SULF2	—	—	—	HRM-ПЦР HRM-PCR
TrueMark™ MSI Assay	BAT-25, BAT-26, BAT-40, CAT-25, NR-21, NR-22, NR-24, NR-27, ABI-16, ABI-17, ABI-19, ABI-20A, ABI-20B (Penta-D, TH-01)	—	—	—	Капиллярный электрофорез Capillary electrophoresis

или PMS2, проскальзывание ДНК-полимеразы может возникнуть во всех типах микросателлитов.

С учетом этих основных фактов оказывается, что анализ на основе мононуклеотидных повторов способен пропустить особые типы MSI. Это было показано E. Stelloo и соавт. при раке эндометрия, где 20 случаев карциномы с потерей экспрессии MLH1/PMS2 или MSH6 были классифицированы как MSS тест-системой Promega [25]. Во всех этих опухолях дальнейший анализ выявил молекулярные признаки MSI, такие как динуклеотидная нестабильность, промоторное метилирование MLH1 и патогенетические варианты *MSH6*, влияющие на функцию белка.

К сожалению, почти во всех опубликованных до сих пор работах по MSI, в которых использовалась панель Bethesda, она содержала только 1-ю, так называемую референсную, панель праймеров. Однако уже на первом заседании NCI было достигнуто соглашение, что основной задачей 1-й «референсной» панели является отличие MSI-L/MSS опухолей от MSI-H [26]. Но в случае MSI-L, при которой в основном затронуты динуклеотиды, следует использовать дополнительные маркеры, т. е. 2-ю панель праймеров, которая также включает *Myc11*, высокочувствительный повтор, идентифицирующий тетра-нуклеотидную нестабильность, EMAST [20, 27]. Таким образом, многие исследования, в которых использовалась только 1-я панель праймеров, привели к ложным выводам о том, что панель Bethesda не детектирует явление EMAST [20] и определяет MSI как нестабильность только по моно- и динуклеотидам [28]. Поскольку скрининг синдрома Линча был основным направлением в течение последних десятилетий, мононуклеотидные анализы широко использовались при опухолях, ассоциированных с данным синдромом [29, 30]. Однако на сегодняшний день на фоне того, что MSI является высокопрогностическим маркером применения ICIs, использование селективных анализов, исключающих из тестирования большинство повторов MSI, стало сомнительным. M. Varetти и D.T. Le было показано, что примерно в 15 % MSI-H опухолей мононуклеотиды не затрагиваются и, следовательно, не обнаруживаются с помощью анализов на основе мононуклеотидов (см. таблицу). При этом независимо от того, какая панель была использована, показатель отсутствия MSI с помощью ПЦР-анализа составляет примерно 10 % случаев [23].

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ MSI

Существует несколько методов молекулярно-генетической диагностики MSI, но всех их объединяют 2 неизменных этапа: амплификация микросателлитных маркеров с помощью ПЦР и анализ длины фрагмента.

Изменение размера микросателлита определяется в результате сравнения его с размером этого же микросателлита в неизменной ткани. В качестве неизме-

ненной ткани может выступать любая нормальная ткань, полученная от этого же пациента: нормальная слизистая оболочка, интактный лимфатический узел (без метастаза) или же венозная кровь. Но сейчас потребность в нормальной ткани постепенно уходит в прошлое. Сравнение опухолевого образца происходит с усредненным универсальным контролем, а нормальная ДНК требуется в исключительных случаях.

Первоначально анализ длины фрагмента проводился с помощью электрофореза в полиакриламидном геле. Однако данный метод был довольно трудоемким, длительным и обладал низкой точностью [31].

Со временем ему на смену пришел новый метод, который на сегодняшний день считается «золотым стандартом» в обнаружении MSI. Этот подход сочетает в себе ПЦР с флуоресцентными праймерами и капиллярный электрофорез с использованием секвенатора [32]. Эта методика также была усовершенствована путем постановки мультиплексной ПЦР — когда в одной пробирке смешивают различные праймеры, меченные разными красками. Это дает возможность в одной пробирке проанализировать все 5 исследуемых маркеров за 1 прогон прибора [29].

Еще применяли метод денатурирующей высокоэффективной жидкостной хроматографии (DHPLC), который базируется на разделении цепей ДНК на основе размера и последовательности, а также позволяет получить более чистую картину, чем при капиллярном электрофорезе. Однако при этом существует лимит в обнаружении мутантных аллелей [33, 34].

HRM-метод основан на медленной денатурации ПЦР-продуктов и различии кривых денатурации между опухолевой и нормальной тканями. С помощью этого метода можно обнаружить MSI, но не идентифицировать ее тип [35].

И наконец, применяется секвенирование следующего поколения (NGS), позволяющее определить нестабильность не только в 5 микросателлитах, но и в нескольких тысячах локусов, в зависимости от библиотеки исследуемых генов [36]. Недостатками данного метода являются высокая стоимость и, как следствие, возможность воспроизведения только в крупных медицинских центрах. Кроме того, поскольку технология все еще находится в разработке, она пока не упоминается в клиническом руководстве для врачей (NCCN) [37].

Еще один метод скрининга, сопоставимый по своим параметрам с молекулярно-генетическим тестом на MSI, — иммуногистохимия (ИГХ), с помощью которой исследуются не сами гены MMR-системы, а белки, которые они экспрессируют. В зависимости от уровня экспрессии белков в образце определяется высокий, низкий уровень MSI или же ее отсутствие. Если в образце обнаружена утрата экспрессии генов системы MMR, говорят о MMR-дефиците опухоли.

При сравнении ИГХ и ПЦР следует отметить, что оба эти метода обладают примерно одинаковой

специфичностью и чувствительностью при выявлении MSI-H опухолей. Обоим присуща частота ложноотрицательных результатов 5–10 % [38]. При этом ИГХ отличаются низкой стоимостью, простота и легкая воспроизводимость методики, анализ можно провести достаточно быстро, и, самое главное, ИГХ позволяет определить причинно-значимый ген. Однако существенными недостатками методики являются фоновое окрашивание нормальной ткани, которое обуславливает трудности при подсчете, и, самое главное, зависимость результата от специализации и профессионального уровня патологоанатома.

Нельзя приравнивать результат, полученный с помощью ИГХ, к результату, полученному с помощью ПЦР. В итоге, конечно, мы оцениваем MSI образца, но с помощью ИГХ мы оцениваем наличие или отсутствие экспрессии белка системы MMR, в то время как с помощью ПЦР – дисфункцию этой системы, ее неспособность найти и исправить ошибку в последовательности ДНК. Иногда могут возникать расхождения между этими 2 методами, когда экспрессия белков, хотя они уже функционируют некорректно, еще выявляется с помощью ИГХ, поэтому опухоль относят к стабильным, а ПЦР уже обнаруживает MSI, так как оценивает дисфункцию генов MMR, и опухоль является нестабильной. И наоборот, есть работы, показывающие, что ПЦР с использованием мононуклеотидных маркеров может не идентифицировать особые типы MSI [25].

Поскольку с помощью 2 этих методов мы оцениваем разные биологические процессы, для получения

наиболее достоверного результата целесообразно использовать оба эти метода в сочетании. В рутинной диагностике сочетанное использование обоих методов имеет смысл только в том случае, когда есть расхождения между полученным результатом теста и клинической картиной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные методы, разработанные для выявления MSI при раке, требуют учета 2 основных параметров, которые влияют на эффективность метода. Во-первых, следует с осторожностью выбирать микросателлитные маркеры, чтобы убедиться, что они высокочувствительны и специфичны для обнаружения MSI. Во-вторых, используемый аналитический метод должен быть достаточно чувствительным, чтобы обеспечить четкую идентификацию MSI и генотип мутантного аллеля. Выбранный метод должен иметь низкий предел обнаружения, что делает возможным его применение в образцах с низкой частотой мутантных аллелей.

Учитывая то, что MSI положительным образом коррелирует с выживаемостью онкологического пациента, а также то, что MSI является основным прогностическим биомаркером эффективности иммунотерапии ICIs при солидных опухолях, несомненно, рекомендовано использовать поэтапный подход в анализе MSI. В зависимости от опухоли и клинического контекста для полной оценки процесса лучше всего использовать комбинацию нескольких методик: ИГХ, ПЦР, NGS.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Richard G.-F., Kerrest A., Dujon B. Comparative genomics and molecular dynamics of DNA repeats in eukaryotes. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008;72:686–727. DOI: 10.1128/MMBR.00011-08
- Lu W., Zhang Y., Liu D. et al. Telomeres-structure, function, and regulation. *Exp Cell Res* 2013;319:133–41. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.09.005
- King D.G., Soller M., Kashi Y. Evolutionary tuning knobs. *Endeavour* 1997;21:36–40. DOI: 10.1016/S0160-9327(97)01005-3
- Chistiakov D.A., Hellemans B., Volckaert F.A.M. Microsatellites and their genomic distribution, evolution, function and applications: A review with special reference to fish genetics. *Aquaculture* 2006;255:1–29. DOI: 10.1016/j.aquaculture.2005.11.031
- Pal T., Permuth-Wey J., Sellers T.A. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:733–42. DOI: 10.1002/encr.23601
- Minakina L., Nepomnyashchikh S., Egorova I. et al. Mismatch repair and repair of insertion/deletion loops in eukaryotic DNA. *Bull Vost Sib Nauch Sent* 2016;1:72–5. DOI: 10.12737/21614
- Gu Y., Parker A., Wilson T.M. et al. Human MutY homolog, a DNA glycosylase involved in base excision repair, physically and functionally interacts with mismatch repair proteins human MutS homolog 2/human MutS homolog 6. *J Biol Chem* 2002;277:11135–42. DOI: 10.1074/jbc.M108618200
- Harfe B.D., Jinks-Robertson S. Removal of frameshift intermediates by mismatch repair proteins in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 1999;19:4766–73. DOI: 10.1128/MCB.19.7.4766
- Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки. *Тазовая хирургия и онкология* 2012;(3):19–26. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikrosatellitnoy-nestabilnosti-pri-rake-tolstoy-kishki>
Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. The role of microsatellite instability in colon cancer. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic surgery and oncology* 2012;(3):19–26. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikrosatellitnoy-nestabilnosti-pri-rake-tolstoy-kishki>. (In Russ.)
- Sinicrope F.A., Sargent D.J. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2012;18:1506–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1469
- Herman J.G., Umar A., Polyak K. et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6870–5. DOI: 10.1073/pnas.95.12.6870
- Toyota M., Ahuja N., Ohe-Toyota M. et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8681–6. DOI: 10.1073/pnas.96.15.8681
- Aaltonen L.A., Peltomäki P., Leach F.S. et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;262:812–6. DOI: 10.1126/science.8484121

14. Ionov Y., Peinado M.A., Malkhosyan S. et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558–61. DOI: 10.1038/363558a0
15. Thibodeau S.N., Bren G., Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;816–9. DOI: 10.1126/science.8484122
16. Dietmaier W., Wallinger S., Bocker T. et al. Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res* 1997;57:4749–56.
17. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–8. DOI: 10.1093/jnci/djh034
18. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017;377:2500–1. DOI: 10.1056/NEJMc1713444
19. Diaz L.A., Le D., Maio M. et al. 1174O – Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: Updated analysis of the phase II KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. *Ann Oncol* 2019;30:v475. DOI: 10.1093/annonc/mdz253
20. Carethers J.M. Microsatellite instability pathway and EMAST in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2017;13:73–80. DOI: 10.1007/s11888-017-0352-y
21. Koi M., Tseng-Rogenski S.S., Carethers J.M. Inflammation-associated microsatellite alterations: Mechanisms and significance in the prognosis of patients with colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2018;10:1–14. DOI: 10.4251/wjgo.v10.i1.1
22. Takehara Y., Nagasaka T., Nyuya A. et al. Accuracy of four mononucleotide-repeat markers for the identification of DNA mismatch-repair deficiency in solid tumors. *J Transl Med* 2018;16:5. DOI: 10.1186/s12967-017-1376-4
23. Baretta M., Le D.T. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther* 2018;189:45–62. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.004
24. Yamamoto H., Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol* 2015;89:899–921. DOI: 10.1007/s00204-015-1474-0
25. Stelloo E., Jansen A.M.L., Osse E.M. et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol* 2017;28:96–102. DOI: 10.1093/annonc/mdw542
26. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R. et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248–57.
27. Burger M., Denzinger S., Hammerschmid C.G. et al. Elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotides (EMAST) and mismatch repair gene expression in prostate cancer. *J Mol Med* 2006;84:833–41. DOI: 10.1007/s00109-006-0074-0
28. Watson M.M., Lea D., Hagland H.R., Søreide K. Elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotides (EMAST) is not attributed to MSH3 loss in stage I–III colon cancer: An automated, digitalized assessment by immunohistochemistry of whole slides and hot spots. *Transl Oncol* 2019;12:1583–8. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.08.009
29. Suraweera N., Duval A., Reperant M. et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002;123:1804–11. DOI: 10.1053/gast.2002.37070
30. Buhard O., Suraweera N., Lectard A. et al. Quasimonomorphic mononucleotide repeats for high-level microsatellite instability analysis. *Dis Markers* 2004;20:251–7. DOI: 10.1155/2004/159347
31. Bocker T., Diermann J., Friedl W. et al. Microsatellite instability analysis: a multicenter study for reliability and quality control. *Cancer Res* 1997;57:4739–43.
32. Cawkwell L., Li D., Lewis F.A. et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: improved assessment using fluorescent polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995;109:465–71. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90334-8
33. Pan K.-F., Liu W., Lu Y.-Y. et al. High throughput detection of microsatellite instability by denaturing high-performance liquid chromatography. *Hum Mutat* 2003;22:388–94. DOI: 10.1002/humu.10271
34. Kim I.-J., Shin Y., Kang H.C. et al. Robust microsatellite instability (MSI) analysis by denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC). *J Hum Genet* 2003;48:525–30. DOI: 10.1007/s10038-003-0070-y
35. Janavicius R., Matiukaite D., Jakubauskas A., Griskevicius L. Microsatellite instability detection by high-resolution melting analysis. *Clin Chem* 2010;56:1750–57. DOI: 10.1373/clinchem.2010.150680
36. Gan C., Love C., Beshay V. et al. Applicability of next generation sequencing technology in microsatellite instability testing. *Genes* 2015;6:46–59. DOI: 10.3390/genes6010046
37. Baudrin L.G., Deleuze J.-F., How-Kit A. Molecular and computational methods for the detection of microsatellite instability in cancer. *Front Oncol* 2018;8:621. DOI: 10.3389/fonc.2018.00621
38. Engel C., Ahadova A., Seppälä T.T. et al. Associations of pathogenic variants in MLH1, MSH2, and MSH6 with risk of colorectal adenomas and tumors and with somatic mutations in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2020;158:1326–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.032

ORCID авторов / ORCID of authors

A.И. Сендерович / A.I. Senderovich: <https://orcid.org/0000-0003-2213-5785>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.08.2022. **Принята к публикации:** 27.09.2022.

Article submitted: 29.08.2022. **Accepted for publication:** 27.09.2022.

DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-31-39



ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ ТКАНИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМИТИРУЮЩИЕ АДЕНОКАРЦИНОМУ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Прилепская¹, Н.А. Горбань², М.В. Ковылина¹, Л.В. Решетов³

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

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127206 Москва, ул. Вучетича, 21

Контакты: Елена Анатольевна Прилепская prilepskayae@mail.ru

В данном обзоре представлены наиболее часто встречающиеся доброкачественные состояния в ткани предстательной железы, имитирующие рак предстательной железы. Патологу важно знать об их схожести с аденокарциномой предстательной железы. Патологоанатом – единственный специалист, определяющий диагноз пациента на основании исследования гистологического материала, который является основополагающим документом, на который опирается клиницист в принятии решения о дальнейшей тактике лечения. В связи с этим становится очевидной необходимость уменьшить частоту ошибок в трактовке микропрепаратов ткани предстательной железы.

Ключевые слова: предстательная железа, биопсия, аденокарцинома

Для цитирования: Прилепская Е.А., Горбань Н.А., Ковылина М.В., Решетов Л.В. Доброкачественные состояния ткани предстательной железы, имитирующие аденокарциному предстательной железы. Онкопатология 2022;1–2(5): 31–9. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-31-39

Benign conditions of the prostate tissue mimicking prostate adenocarcinoma

E.A. Prilepskaya¹, N.A. Gorban², M.V. Kovylyna¹, L.V. Reshetov³

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

²Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

³S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 21 Vucheticha St., Moscow 127206, Russia

Contacts: Elena Anatolyevna Prilepskaya prilepskayae@mail.ru

This review presents the most common benign conditions in the prostate tissue that mimic prostate cancer. It is important for the pathologist to be aware of their similarity to prostate adenocarcinoma. The pathologist is the only specialist who determines the patient's diagnosis based on the study of histological material, which is the fundamental document on which the clinician relies in deciding on further treatment tactics. In this regard, it becomes obvious the need to reduce the frequency of errors in the interpretation of micropreparations of prostate tissue.

Keywords: prostate, biopsy, adenocarcinoma

For citation: Prilepskaya E.A., Gorban N.A., Kovylyna M.V., Reshetov L.V. Benign conditions of the prostate tissue mimicking prostate adenocarcinoma. Onkopatologiya = Oncopathology 2022;1–2(5):31–9. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-31-39

ВВЕДЕНИЕ

Основным способом диагностики рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время по-прежнему остается морфологическое исследование биоптатов ткани предстательной железы (ПЖ). Согласно данным статистического исследования «О состоянии онкологической помощи населению РФ», ежегодно предоставляемым Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена, распространенность РПЖ в РФ в 2021 г. составила 187,3 случая на 100 тыс. населения, что значительно превысило этот показатель в 2011 г., равный 84,6 случая на 100 тыс. населения. При этом удельный вес больных с диагнозом, подтвержденным морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в 2021 г. составил 97,3 % по сравнению с 92 % в 2011 г. [1]. Безусловно, биопсия ПЖ с последующим гистологическим исследованием является ведущим способом диагностики РПЖ не только на территории РФ, но и во всем мире. Учитывая основополагающую роль морфологического исследования в диагностике РПЖ, следует помнить о том, что в ткани ПЖ может находиться множество доброкачественных состояний, похожих на рак. Наиболее часто дифференциальную диагностику с мелкоацинарной аденокарциномой приходится проводить в случае атрофии (полной или частичной), постатрофической гиперплазии, аденоза, а также при наличии в исследуемом материале ткани семенных пузырьков.

Главными диагностическими критериями для постановки диагноза аденокарциномы ПЖ являются нарушение клеточной архитектоники, отсутствие слоя базальных клеток, наличие видимых ядрышек, отсутствие формирования ацинарных структур, а также наличие фигур митоза, эозинофильных включений, кристаллоидов, базофильного муцина в просвете желез [2].

Задачей настоящей публикации является обзор наиболее распространенных доброкачественных состояний ПЖ, имитирующих ацинарную аденокарциному ПЖ [3–6].

АТРОФИЯ

Атрофия – одно из наиболее часто встречающихся доброкачественных состояний ПЖ. Частота ее возникновения увеличивается с возрастом, также обнаружить атрофические изменения в ПЖ можно у пациентов, получающих антиандрогенную терапию. Для атрофии характерны уменьшение размеров клеток желез, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, клетки при малом увеличении выглядят достаточно темными, уменьшенными в размерах, может наблюдаться наличие кристаллоидов или небольшого количества голубого муцина, что становится причиной определенного сходства атрофии с ацинарной аденокарциномой ПЖ. Различают несколько форм атрофии:

простая атрофия, частичная, или неполная, атрофия и постатрофическая гиперплазия. Простую атрофию разделяют на дольковую, склеротическую, кистозную и линейную. Для дольковой атрофии характерно объединение мелких железистых структур в гнезда округлой формы (рис. 1).

При склеротической атрофии мелкие железистые структуры как бы зажаты между волокон склерозированной стромы, в результате чего ацинусы атрофических желез приобретают угловатую, неправильную форму (рис. 2).

Для кистозной атрофии характерно расширение и истончение желез, формирующих ацинусы (рис. 3).

Линейная простая атрофия характеризуется располагающимися в одну линию мелкими темными ацинарными железистыми структурами.

В отличие от ацинарной аденокарциномы, атрофия всегда имеет дольчатую ацинарную структуру, в атрофических железах в той или иной степени всегда присутствует базальный слой клеток, в клетках атрофических желез могут обнаруживаться ядрышки, но они будут совершенно не такими крупными с красноватым оттенком, как в железах аденокарциномы ПЖ. В ряде случаев, например когда биопсия была выполнена после перенесенной лучевой терапии, дифференцировка атрофии от ацинарной аденокарциномы может быть существенно затруднена. В этой ситуации следует использовать иммуногистохимические методы исследования с антителами к базальным клеткам, такими как СКНМВ, р63.

В частичной или неполной атрофии, в отличие от простой атрофии, железы ацинусов представлены дезорганизованными структурами, имеющими за счет частичной потери цитоплазмы бледную эозинофильную окраску, с менее плотно расположенными ядрами, которые могут имитировать ацинарную аденокарциному ПЖ. Просвет желез может иметь различную форму –

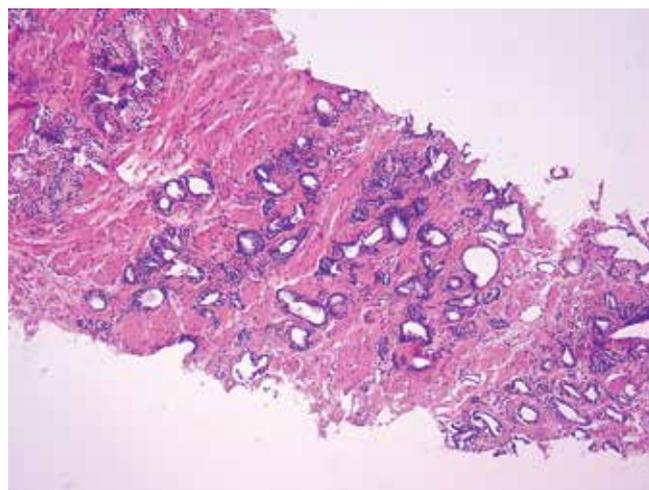


Рис. 1. Дольковая атрофия с формированием гнезд округлой формы
Fig. 1. Lobular atrophy with the formation of rounded nests

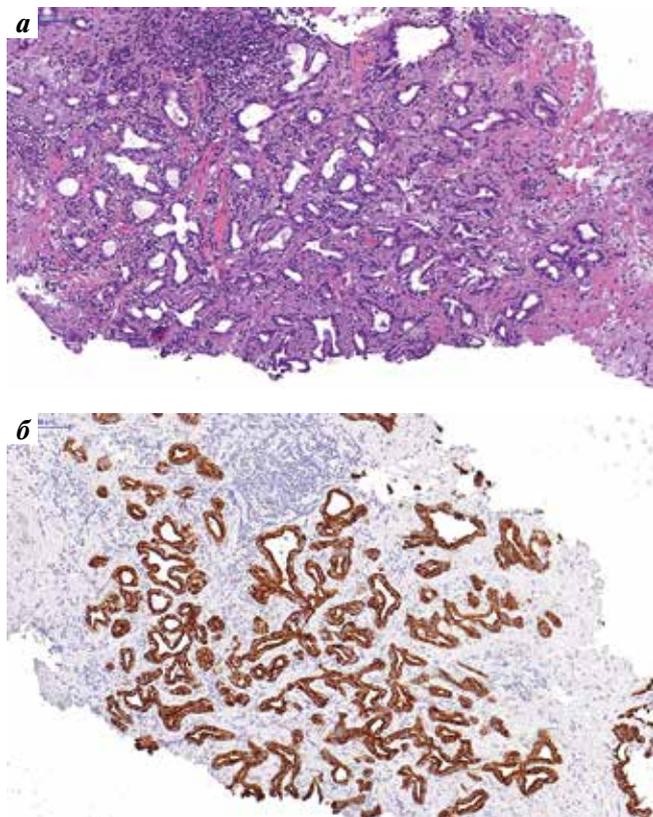


Рис. 2. Склеротическая атрофия. Мелкие железистые структуры неправильной формы как бы зажаты между волокон стромы предстательной железы: а – окраска гематоксилином–эозином; б – иммуногистохимическое окрашивание с маркером базальных клеток Cytokeratin HMW

Fig. 2. Sclerotic atrophy. Small glandular structures of irregular shape seem to be sandwiched between the fibers of the stroma of the prostate: а – hematoxylin–eosin staining; б – immunohistochemical staining with Cytokeratin HMW basal cell marker

он может быть ровным, волнистым, образовывать складки. Распределение цитоплазмы также может быть неравномерным. Железы чаще всего отделены друг от друга фиброзно-гладкомышечной стромой ПЖ, изредка могут встречаться железистые структуры, расположенные спинкой к спинке (рис. 4).

ПОСТАТРОФИЧЕСКАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ

Для постатрофической гиперплазии характерно наличие центральной атрофической железы, вокруг которой в фиброзной или склеротически измененной строме располагаются более мелкие ацинарные структуры, сохраняя ее дольчатое строение. Мелкие ацинусы имеют преимущественно скудную эозинофильную цитоплазму или разное ядерно-цитоплазматическое соотношение, могут иметь укрупненные ядра, что может имитировать ацинарную аденокарциному ПЖ. В отличие от ацинарной аденокарциномы, в постатрофической гиперплазии базальный слой клеток всегда присутствует и хорошо заметен при иммуногистохимическом окрашивании (рис. 5).

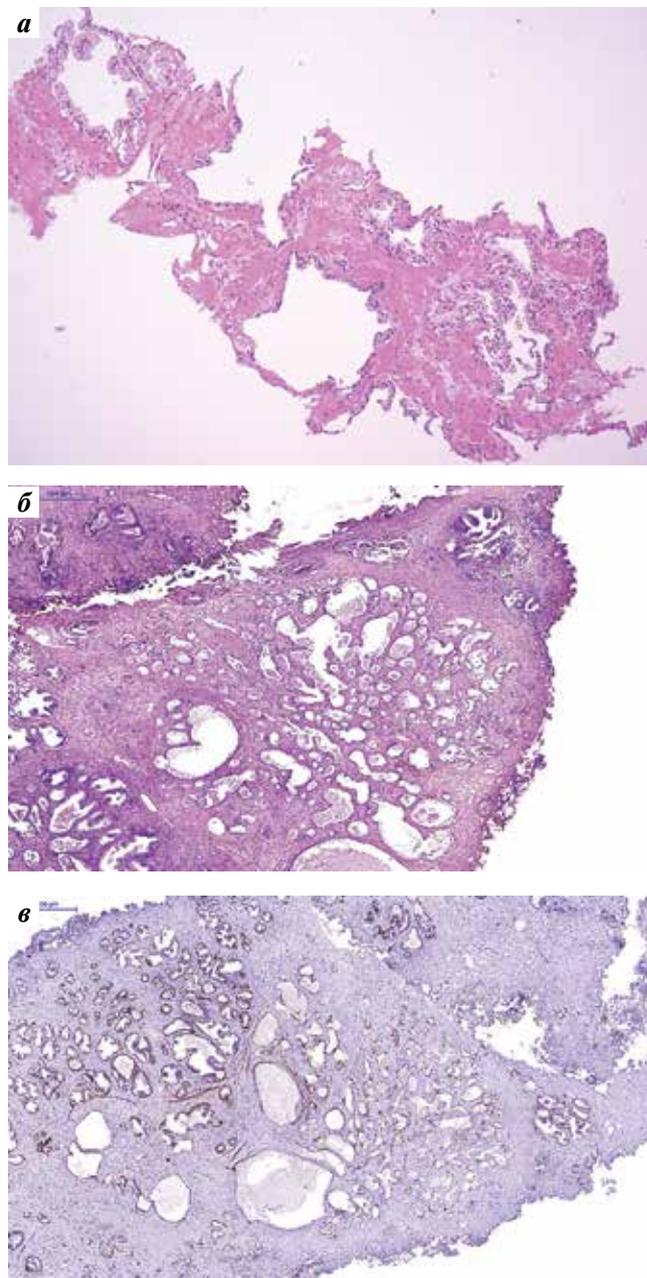


Рис. 3. Кистозная атрофия: а – кистозная атрофия в материале биопсии предстательной железы; б – кистозная атрофия в материале трансуретральной резекции предстательной железы, окраска гематоксилином–эозином; в – иммуногистохимическое окрашивание базального слоя клеток в железах кистозной атрофии с p63

Fig. 3. Cystic atrophy: а – cystic atrophy in the material of the prostate biopsy; б – cystic atrophy in the material of transurethral resection of the prostate, hematoxylin–eosin staining; в – immunohistochemical staining with p63 of the basal layer of cells in the glands of cystic atrophy

АДЕНОЗ

Аденоз представляет собой доброкачественный процесс в ткани ПЖ, для которого характерна пролиферация мелких железистых структур, расположенных близко друг к другу и формирующих узлы округлой формы. Железы расположены настолько близко друг к другу, что создается впечатление их слияния, однако

при большем увеличении видно, что они отделены друг от друга тонкими прослойками стромы ПЖ. Для аденоза характерна дольковая пролиферация мелких,

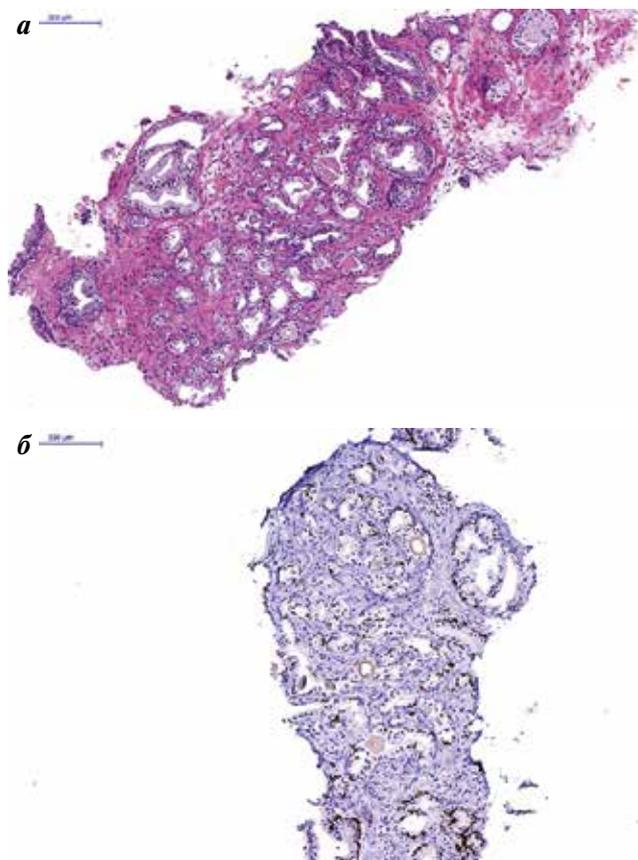


Рис. 4. Частичная, или неполная, атрофия: а — окраска гематоксилином—эозином; б — окраска маркером базальных клеток p63, подтверждающая доброкачественный характер желез

Fig. 4. Partial (incomplete) atrophy: a — hematoxylin—eosin staining; б — staining with p63 basal cell marker, confirming the benign nature of the glands

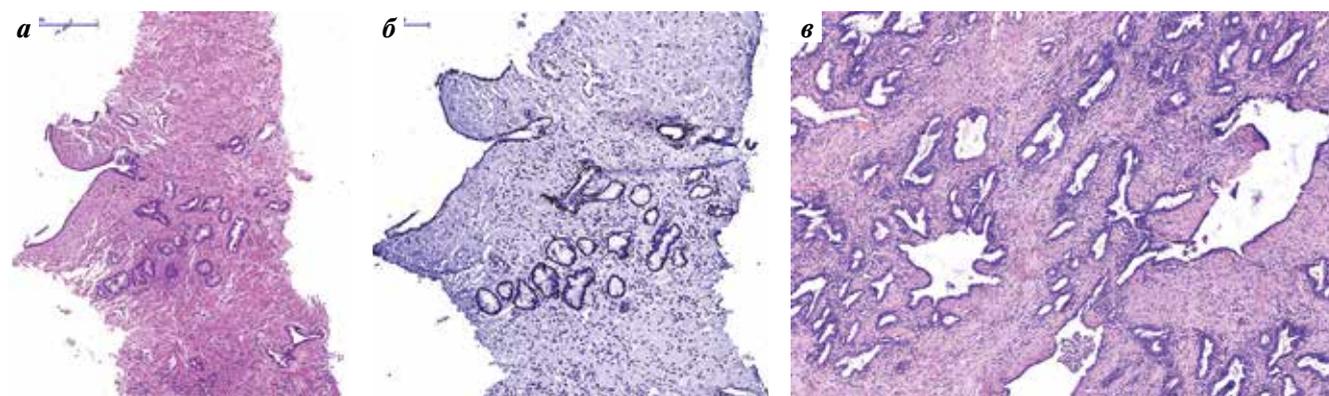


Рис. 5. Постатрофическая гиперплазия: а — постатрофическая гиперплазия в материале трепанобиопсии предстательной железы; б — базальный слой клеток мелких желез окрашен p63; в — постатрофическая гиперплазия в материале радикальной простатэктомии. И в биопсийном, и в операционном материале видна центральная атрофическая железа, вокруг которой в фиброзной строме располагаются более мелкие акцинарные структуры, сохраняя ее дольчатое строение

Fig. 5. Postatrophic hyperplasia: а — postatrophic hyperplasia in the material of trepanobiopsy of the prostate; б — basal layer of cells of small glands stained with p63; в — postatrophic hyperplasia in the material of radical prostatectomy. Both in the biopsy and in the surgical material, a central atrophic gland is visible, around which smaller acinar structures are located in the fibrous stroma, preserving its lobed structure

беспорядочно расположенных желез с экспансивным или минимально инфильтративным характером роста. Мелкие железы как будто бы отпочковываются от более крупных доброкачественных желез. Цитоплазма ацинусов, как правило, с незначительно или умеренно выраженной эозинофилией, ядра обычного размера, могут быть заметны мелкие ядрышки, амилоидные тельца, кристаллоиды и секрет желез, похожий на голубой муцин. При малом увеличении аденоз может быть принят за аденокарциному ПЖ с суммой баллов по системе Глисона $3 + 3 = 6$. В отличие от ацинарной аденокарциномы, в железах аденоза присутствует прерывистый слой базальных клеток, которые становятся хорошо заметными при окраске с маркерами базальных клеток, а также нет крупных, с красноватым оттенком ядрышек, характерных для ацинарной аденокарциномы. Чаще всего аденоз хорошо представлен в материале трансуретральной резекции ПЖ и радикальной простатэктомии (рис. 6).

ТКАНЬ СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ

В материале биопсии ПЖ часто можно встретить структуры семенных пузырьков или семявыносящих протоков, которые из-за своего особенного строения могут быть приняты за ацинарную аденокарциному. Для семенного пузырька, в отличие от семявыбрасывающего протока, характерно наличие четко очерченного мышечного слоя. И в семенном пузырьке, и в семявыбрасывающем протоке железы представлены столбчатыми апикальными клетками с выраженными ядерной гиперхромазией и плеоморфизмом, а также базальными клетками. В цитоплазме апикального слоя всегда заметны включения липофусцина, представленного крупными гранулами золотистого, коричневого или желтого цвета, так называемые гранулы 1-го типа, в то время как более мелкие и скудные

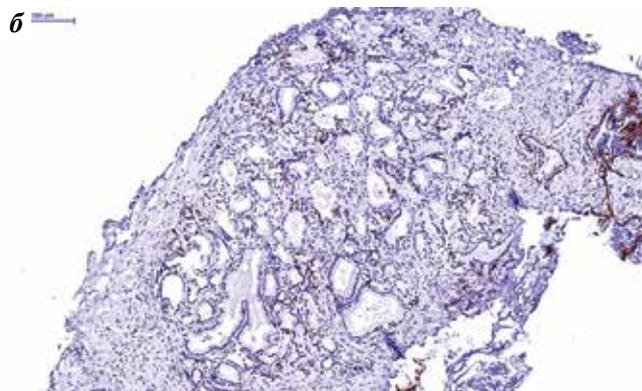
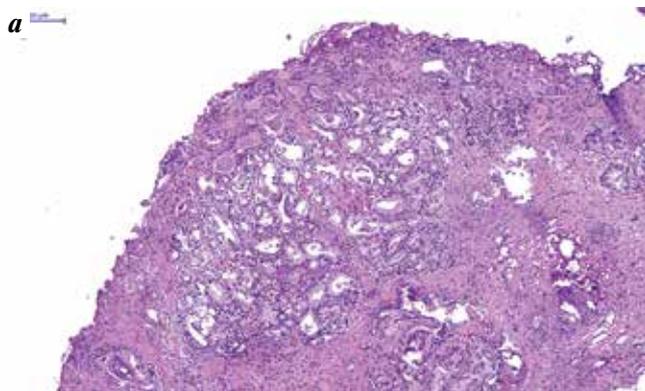


Рис. 6. Аденоз. Проплиферация доброкачественных мелких железистых структур, расположенных близко друг к другу и формирующих узлы округлой формы: а — окраска гематоксилином—эозином; б — окраска базальных клеток р63

Fig. 6. Adenosis. Proliferation of benign small glandular structures located close to each other and forming round nodes: а — hematoxylin—eosin staining; б — staining of basal cells with p63

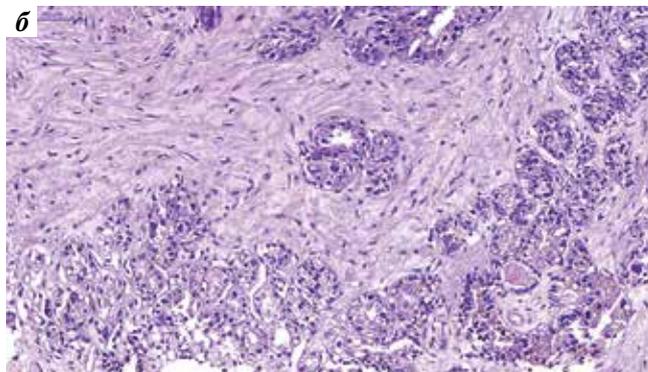
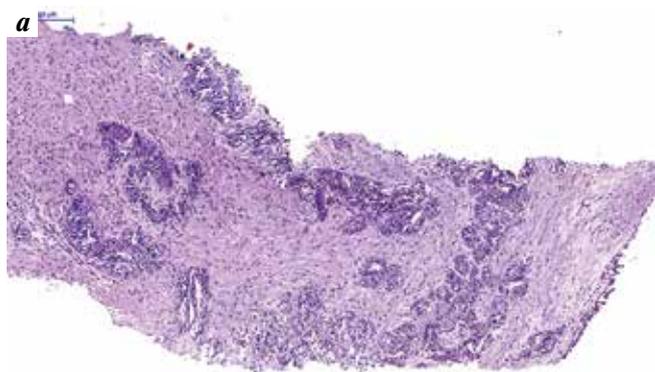


Рис. 7. Структуры семенных пузырьков в материале трепанобиопсии предстательной железы (а). Включения липофусцина в цитоплазме семенных пузырьков (б)

Fig. 7. Structures of seminal vesicles in the material of trepanobiopsy of the prostate (а). Inclusions of lipofuscin in the cytoplasm of seminal vesicles (б)

гранулы липохромного пигмента 2-го типа, имеющие серовато-коричневый цвет, иногда могут присутствовать в ацинарной аденокарциноме или нормальной ткани ПЖ (рис. 7).

СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ КРИБРОЗНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ

Доброкачественным состоянием ткани ПЖ, имитирующим ацинарную аденокарциному с суммой баллов по системе Глисона $4 + 4 = 8$, является светлоклеточная крибозная гиперплазия. Крибозная гиперплазия чаще всего бывает представлена в материале трансуретральной резекции ПЖ многочисленными, не сливающимися между собой решетчататыми железами, эпителиальные клетки которых имеют характерную светлую цитоплазму и небольшие ядра с едва заметными мелкими ядрышками без всяких признаков ядерной атипии. Просветы таких желез, как правило, имеют одинаковую округлую форму. Базальный слой клеток всегда присутствует, но не всегда очевиден при окраске гематоксилином—эозином, однако всегда определяется при окрашивании с иммуногистохимическими маркерами базальных клеток (рис. 8).

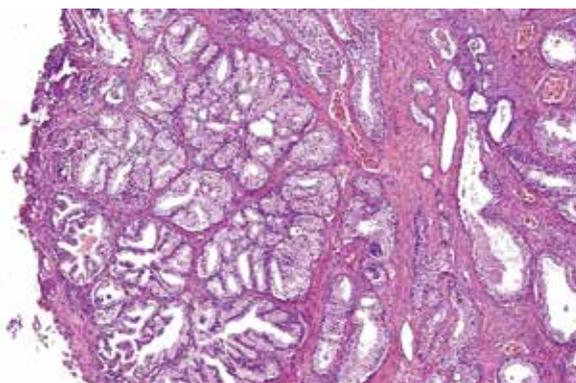


Рис. 8. Светлоклеточная крибозная гиперплазия в материале трансуретральной резекции предстательной железы

Fig. 8. Clear cell cribriform hyperplasia in the material of transurethral resection of the prostate

БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ

Чаще всего базальноклеточная гиперплазия наблюдается в переходной зоне ПЖ, однако отмечаются и случаи ее возникновения в доступной для биопсии трансректальным доступом периферической зоне. Базальноклеточная гиперплазия является одним из вариантов

доброкачественной гиперплазии ПЖ. При малом увеличении базальноклеточная гиперплазия имеет вид узловых пролифераций однородных некрупных желез с многослойными скученными ядрами базального слоя. Может наблюдаться от 2 до 4 рядов клеток базального слоя. Цитоплазма апикальных клеток скудная, бледная или эозинофильная. Базальные клетки, как правило, одинаковой формы и размера, темного цвета, со скудной цитоплазмой, с гиперхромным ядром округлой, овальной или веретеновидной формы. Ядрышки чаще всего отсутствуют. В ряде случаев могут определяться увеличенные ядра с выступающими ядрышками, внутрицитоплазматические эозинофильные включения, пластинчатые кальцинаты. Базальноклеточная гиперплазия может быть полной и частичной. При полной форме просвет ацинусов отсутствует, при частичной – сохранен. Окружающая железы строма либо ничем не примечательна, либо довольно клеточная, с обилием веретенообразных фибробластов или гладкомышечных клеток. Железы базальноклеточной гиперплазии могут располагаться тесно, плотно прилегая друг к другу, тем самым создавая впечатление о формировании решетчатой структуры, которая ошибочно может быть принята за ацинарную аденокарциному 4-й градации по системе Глисона. Также в биоптатах дольковая конфигурация не всегда очевидна, поскольку физически путем тонкоигольной биопсии невозможно взять образец всего узла целиком (рис. 9).

Для дифференциальной диагностики базальноклеточной гиперплазии и аденокарциномы ПЖ используется иммуногистохимическое окрашивание с маркерами базальных клеток СКНМВ и р63.

ГАНГЛИЙ, ПАРАГАНГЛИЙ, ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕРВЫ

Ганглий представляет собой скопление клеток нейронов и глиальных клеток. Клетки ганглия крупные, имеют обильную бледную эозинофильную цитоплазму, центрально расположенное ядро, крупные заметные ядрышки. Могут иметь коричневатого цвета зернистые включения (вещество Ниссля) по периферии клетки (рис. 10).

Параганглий представляет собой гнездовое скопление вненадпочечниковых нейроэндокринных хромаффинных клеток с прозрачной вакуолизированной или амфобильной цитоплазмой и тонкой сетью кровеносных сосудов и поддерживающих опорных клеток, которые, как правило, незаметны. Ядра гиперхромные и могут иметь заметные ядрышки или атипичную дегенеративного эндокринного типа. Параганглий располагается в парапростатических тканях, в материале биопсии ПЖ встречается довольно редко и может быть принят за ацинарную аденокарциному ПЖ 4-й градации по системе Глисона.

Периферические нервы обеспечивают симпатическую и парасимпатическую иннервацию и состоят

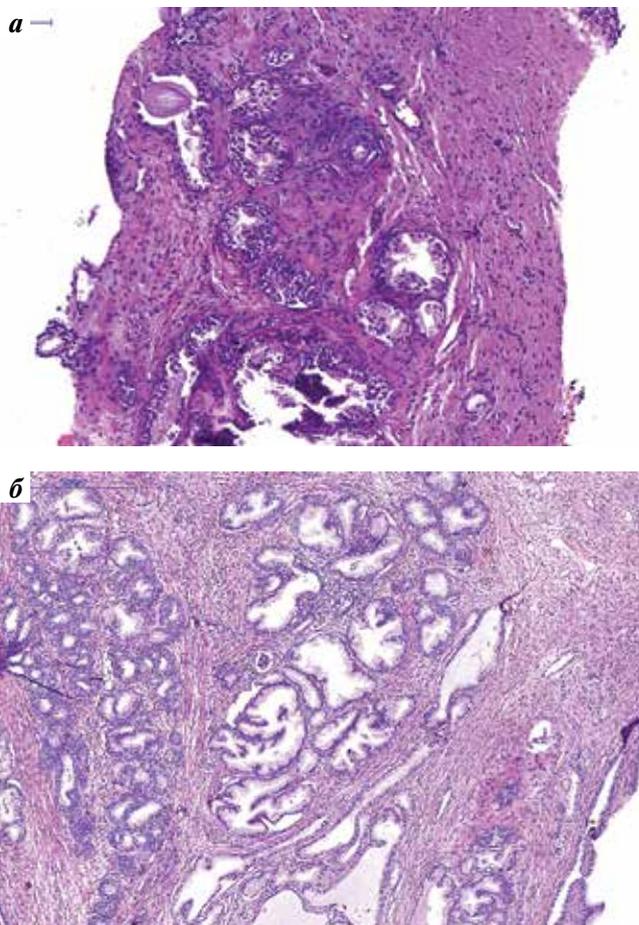


Рис. 9. Базальноклеточная гиперплазия: а – железы базальноклеточной гиперплазии в материале трепанобиопсии предстательной железы; б – материал радикальной простатэктомии. В левой части снимка определяются железы базальноклеточной гиперплазии предстательной железы

Fig. 9. Basal cell hyperplasia: a – glands of basal cell hyperplasia in the material of trepanobiopsy of the prostate; b – material of radical prostatectomy. On the left side of the picture, the glands of basal cell hyperplasia of the prostate are determined

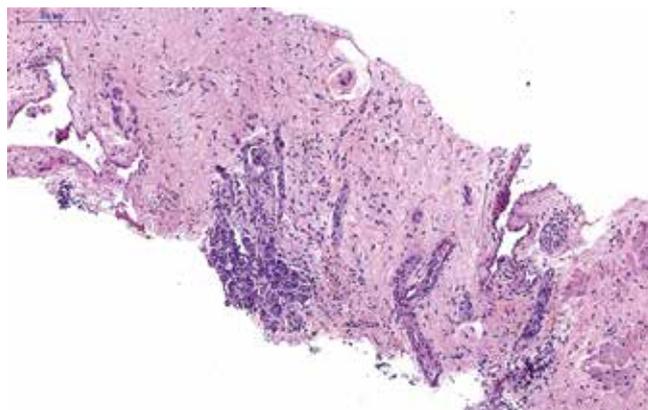


Рис. 10. Микропрепарат материала трепанобиопсии предстательной железы. В нижней части снимка видны клетки ганглия, располагающиеся рядом с нервным волокном

Fig. 10. Micropreparation of the material of trepanobiopsy of the prostate. At the bottom of the picture, ganglion cells are visible, located next to the nerve fiber

из бледных волнистых клеток со светлой цитоплазмой. Иногда по периферии нервного волокна или в его толще можно заметить неопухолевые клетки ПЖ, имитирующие своим расположением железы ацинарной аденокарциномы.

Для дифференцировки аденокарциномы ПЖ от описанных неопухолевых структур нервной ткани хорошо подходят такие иммуногистохимические антитела, как S100, хромогранин А, синаптофизин, NSE, СКНМВ, р63, АМАСР, простатспецифический антиген (PSA) и простатическая кислая фосфатаза (PSAP) не дают соответствующего окрашивания описанных структур.

ЖЕЛЕЗЫ КУПЕРА

Железы Купера представляют собой мелкие ацинусы, состоящие из крупных, заполненных муцином клеток с базально-расположенными ядрами, находящиеся в мембранозном отделе уретры. За счет особенностей своего строения могут напоминать клетки пенистого типа ацинарной аденокарциномы ПЖ. Чаще всего железы Купера располагаются в биоптатах, взятых из апикальных отделов ПЖ, и окружены парауретральными мышечными волокнами. Железы Купера не имеют отношения к железистым структурам ПЖ, в связи с чем в большинстве случаев не дают окрашивания с антителами к простатспецифическому антигену и преимущественно отрицательны к простатической кислой фосфатазе. Положительны при окрашивании с маркерами базальных клеток СКНМВ и р63 (рис. 11).

КСАНТОГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ПРОСТАТИТ (КСАНТОМА)

При исследовании биоптатов ткани ПЖ могут встречаться участки, представленные отдельно лежащими ксантомными клетками с вакуолизированной пенистой цитоплазмой и небольшими мноморфными ядрами с незаметными ядрышками. Митозы отсутствуют. Заполненные липидами гистиоциты (ксантомные клетки, или пенистые макрофаги) могут сливаться друг с другом, образуя тяжи или густо инфильтрируя строму ткани ПЖ, тем самым имитируя ацинарную аденокарциному. Бывают случаи, когда пенистые макрофаги сочетаются с лимфоцитами, плазмочитами, сегментоядерными нейтрофилами и пр. Решающими в диагностике воспалительного процесса являются положительное окрашивание гистиоцитов с CD68 и отсутствие окрашивания с простатспецифическим антигеном, цитокератинами (рис. 12).

ВОСПАЛЕНИЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ПРОСТАТИТ

Неспецифический гранулематозный простатит, как правило, представляет собой диффузный инфильтративный воспалительный процесс, как затрагива-

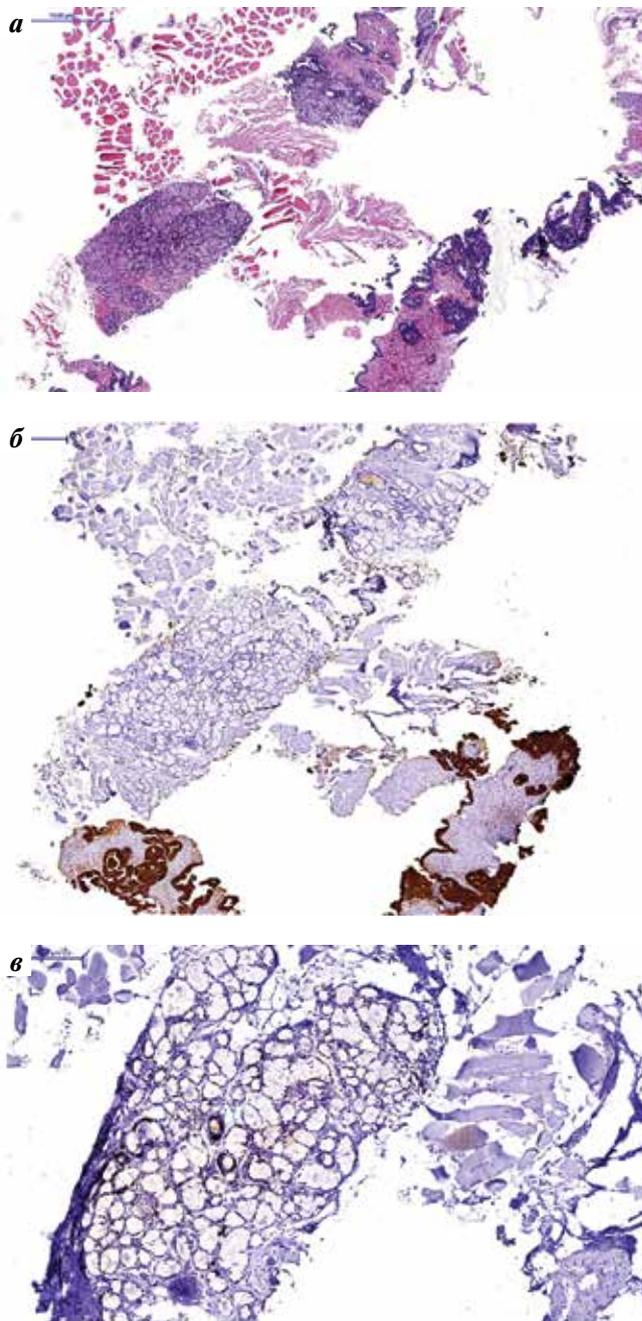


Рис. 11. Железы Купера в материале промежностной трепанобиопсии предстательной железы: а — окраска гематоксилином—эозином; б — нет окрашивания желез Купера антителами к простатспецифическому антигену; в — по периферии желез Купера определяется окрашивание с р63

Fig. 11. Cowper's glands in the material of perineal trepanobiopsy of the prostate: а — hematoxylin—eosin staining; б — no staining of Cowper's glands with antibodies to the prostate-specific antigen; в — staining with p63 is determined along the periphery of Cowper's glands

ющий фиброзно-мышечную строму, так и распространяющийся на железы ПЖ. Воспалительная инфильтрация в ПЖ не всегда коррелирует с клиническими симптомами. Так, в биоптатах при отсутствии характерной клинической картины можно увидеть выраженное острое воспаление с повреждением

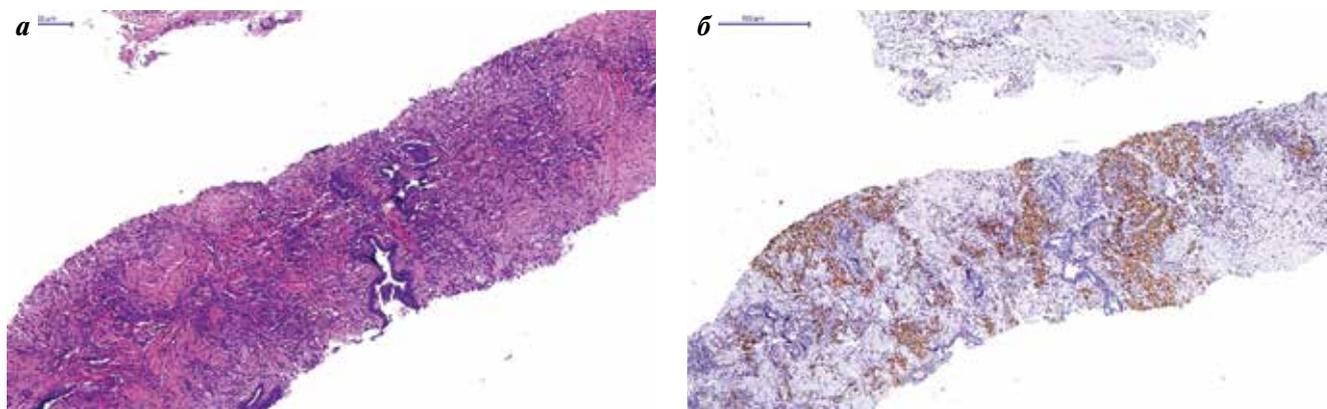


Рис. 12. Биоптат ткани предстательной железы. Определяются участки, представленные скоплениями ксантомных клеток: а — окраска гематоксилином—эозином; б — при окрашивании с CD68 пенстые макрофаги становятся хорошо различимы

Fig. 12. Biopsy of prostate tissue. Areas represented by accumulations of xanthoma cells are determined: а — hematoxylin—eosin staining; б — when stained with CD68, foamy macrophages become clearly visible

эпителиальной выстилки ацинусов и протоков, обильно инфильтрированных сегментоядерными нейтрофилами, с формированием внутрипротокового клеточного детрита и микроабсцессов. При этом клинически пациент не будет отмечать повышения температуры. В последующем разрушение эпителиальной выстилки сопровождается гистиоцитарной инфильтрацией, преимущественно представленной гистиоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками, появляется фиброз, и могут обнаруживаться многоядерные гигантские клетки инородных тел. В клетках доброкачественных простатических желез, располагающихся в очаге воспаления, чаще всего обнаруживается реактивная атипия, которая может имитировать ацинарную аденокарциному ПЖ, также сам воспалительный инфильтрат может быть принят за аденокарциному 5-й градации по системе Глисона, в особенности в случае солидного и рассыпного роста (рис. 13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей публикации мы представили наиболее распространенные доброкачественные состояния ПЖ, которые могут имитировать аденокарциному. Для правильной интерпретации микропрепаратов материала биопсии или гистологических срезов ткани, как и в работе с любым другим гистологическим материалом, важен опыт патолога. Необходимо помнить,

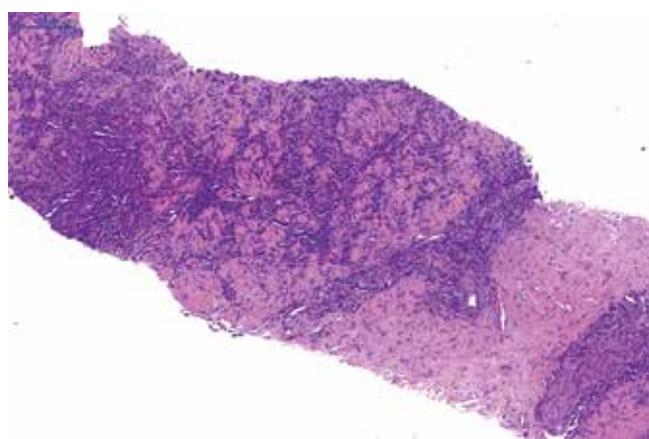


Рис. 13. Неспецифический гранулематозный простатит. Клетки воспалительного инфильтрата густо инфильтрируют строму предстательной железы, располагаются в перинеуральном пространстве и разрушают железистые структуры ткани предстательной железы

Fig. 13. Nonspecific granulomatous prostatitis. Cells of the inflammatory infiltrate densely infiltrate the stroma of the prostate, are located in the perineurial space, and destroy the glandular structures of the prostate tissue

что ткань ПЖ богата структурами, схожими с клетками и железами аденокарциномы, и в любых непонятных случаях прибегать к выполнению иммуногистохимического исследования или консультации микропрепарата у специалиста, обладающего наибольшим опытом в диагностике патологических состояний ткани ПЖ.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
Status of the oncologic assistance to the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.).
2. WHO. Classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2022.
3. Humphrey P.A. Prostate Pathology. Chicago, 2007.
4. Горбань Н.А., Кудайбергенова А.Г. Трепанобиопсия предстательной железы: взгляд морфолога. М.: ИД «АБВ-пресс», 2017. С. 101–117.
Gorban N.A., Kudaybergenova A.G. Trepanobiopsy of the prostate: A morphologist's view. Moscow: Publishing House "ABV-press", 2017. Pp. 101–117. (In Russ.)
5. Опухоли мочевыделительной системы и мужских половых органов. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей. Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. М.: Практическая медицина, 2012. С. 110–167.
Tumors of the urinary system and male genital organs. Morphological diagnostics and genetics: A guide for physicians. Ed. by Yu.Yu. Andreeva, G.A. Frank. Moscow: Practical Medicine, 2012. Pp. 110–167. (In Russ.)
6. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М.: ИД «АБВ-пресс», 2015. С. 8, 9.
Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V. et al. Early diagnosis of prostate cancer. Guidelines No. 19. Moscow: Publishing House "ABV-press", 2015. Pp. 8, 9. (In Russ.)

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Прилепская / E.A. Prilepskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4599-6094>

Л.В. Решетов / L.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0003-4647-9910>

М.В. Ковылина / M.V. Kovylyina: <https://orcid.org/0000-0002-2422-5058>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-40-52



ФОСФАТУРИЧЕСКАЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ. РЕДКИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ. СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С.С. Родионова, В.Ю. Карпенко, А.Ф. Колондаев, И.В. Булычева, Ю.В. Буклемишев,
И.Н. Карпов, О.Б. Шугаева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава
России; Россия, 127299 Москва, ул. Приорова, 10

Контакты: Светлана Семеновна Родионова rod06@inbox.ru

Фосфатурическая мезенхимальная опухоль (ФМО), индуцирующая развитие фосфоренической остеомаляции, проявляется деформациями и многочисленными переломами костей скелета, что снижает качество жизни пациентов и приводит к инвалидности. Недостаточная осведомленность врачей об этой патологии и отсутствие симптомов, визуализирующих опухоль, являются причинами поздней диагностики заболевания даже при использовании современных высокотехнологичных методов обследования. Методом выбора для лечения ФМО является радикальное иссечение. Однако тесная связь опухоли с окружающими тканями и, во многих случаях, отсутствие капсулы или склероз (при локализации в костях) создают трудности для радикального удаления, что объясняет высокую склонность ФМО к рецидиву. Особые трудности при радикальном удалении опухоли возникают, когда она локализуется в сложных анатомических областях нижних конечностей.

В статье представлены 2 случая, демонстрирующие сложность диагностики ФМО, локализованной в мягких тканях нижней конечности, и эффективность хирургического лечения. Как правило, от начала клинических проявлений заболевания до постановки диагноза проходит несколько лет. В одном случае продолжительность заболевания до установления диагноза составляла 13 лет, в другом – 2 года. В обоих случаях были отмечены множественные переломы костей и деформация скелета. Выявленные при обследовании гипофосфатемия и снижение реабсорбции фосфора стали основанием для постановки диагноза гипофосфатемической остеомаляции, а тот факт, что заболевание проявлялось у взрослых, исключал генетические варианты патологии. В одном случае локализация опухоли в мягких тканях голени была установлена с помощью сцинтиграфии с ^{99m}Tc -тектротидом, однако в другом случае метод оказался неэффективным, и новообразование стопы было обнаружено при помощи совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии с ^{68}Ga -DOTA-НОС.

Магнитно-резонансная томография опухоли, проведенная в обоих случаях, позволила на дооперационном этапе уточнить ее взаимосвязь с окружающими тканями. Обе опухоли характеризовались отсутствием капсулы и поражением прилегающих тканей, включая сосуды и нервные структуры, что подчеркивало трудности полного удаления опухоли.

Резекция единым блоком была методом выбора в обоих случаях. Были достигнуты быстрая и стабильная коррекция биохимических показателей, консолидация переломов и образование костных мозолей, увеличение плотности костной ткани и последующее улучшение функции.

Для уточнения диагноза и визуализации деталей ФМО необходимым и обязательным является проведение магнитно-резонансной томографии. Этот метод позволяет исследовать взаимосвязь опухоли с прилегающими тканями, а также выявить наличие или отсутствие капсулы. Магнитно-резонансная томография очень практична при планировании зоны для хирургической операции. Полное хирургическое удаление опухоли приводит к нормализации биохимических показателей в течение нескольких недель. Восстановление плотности костной ткани и мышечной функции возвращаются к нормальному уровню в течение первых 3–6 мес.

Ключевые слова: фосфатурическая мезенхимальная опухоль, опухолевая остеомаляция, гипофосфатемия, радикальное хирургическое лечение

Для цитирования: Родионова С.С., Карпенко В.Ю. Колондаев А.Ф. и др. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль. Редкие локализации. Сложности диагностики и лечения. Онкопатология 2022;1–2(5):40–52. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-40-52

Phosphaturic mesenchymal tumor. Rare locations. Difficulties in diagnosis and treatment

S.S. Rodionova, V.Yu. Karpenko, A.F. Kolondaev, I.V. Boulytcheva, Yu. V. Buklemichev, I.N. Karpov, O.B. Shugaeva

N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 10 Priorova St., Moscow 127299, Russia

Contacts: Svetlana Semyonovna Rodionova rod06@inbox.ru

Phosphaturic mesenchymal tumor (PhMT) – inducing the development of phosphopenic osteomalacia manifests itself in deformities and numerous fractures of the bones of the skeleton, which reduces the quality of life of patients and leads to disability. Insufficient awareness of doctors about this condition and the absence of symptoms visualizing the tumor is the reason for the late diagnosis of the disease, even when using modern high-tech examination methods.

The method of choice for the treatment of PhMT is radical excision. However, the close connection of the tumor with the surrounding tissues and in many cases absence of the capsule or sclerosis (if localized in the bones) create difficulties for radical removal, which explains the high tendency of PhMT to relapse. Particular difficulties for radical removal of the tumor arise when it is localized in the complex anatomical regions of the lower extremities.

Two cases are presented that demonstrate the difficulty of diagnosing a PhMT localized in the soft tissues of the lower extremity and the effectiveness of surgical treatment. In one case, the duration of the disease before diagnosis was 13 years, in the other – 2 years. In both cases, multiple fractures of the skeletal bones were noted, but the patient with a shorter history of the disease had less pronounced kyphosis of the spine. Hypophosphatemia revealed during examination and a decrease in phosphorus reabsorption became the basis for the diagnosis of hypophosphatemic osteomalacia, and the fact that the disease manifested itself in adults excluded genetic variants of the pathology and required a search for PhMT.

In one case, the localization of the tumor was established by scintigraphy with ^{99m}Tc -tetrotilde (in the soft tissues of the lower leg), however, in another case, the method was not sufficient and a neoplasm of the foot was detected using ^{68}Ga -DOTANOC positron emission tomography/computed tomography.

Magnetic resonance imaging of the tumor performed in both cases made it possible to preoperatively clarify its relationship with the surrounding tissues. Both tumors were characterized by the absence of the capsule and the involvement of adjacent tissues, including vessels and nerve formations. Those symptoms highlighted the difficulties of the complete excision of the tumor.

In both cases the tumor resection was performed in a specialized department by experienced team of oncologists, surgeons and pathologists. En block resection was the method of choice in both cases. Rapid and stable correction of biochemical parameters, consolidation of fractures and callus formation, an increase in bone density and subsequent improvement in the function were achieved.

In order to clarify the diagnosis and visualize the details of PhMT magnetic resonance imaging is mandatory. This method allows examining the relationship of the tumor with the adjacent tissues, identifying the presence or absence of a capsule. Magnetic resonance imaging is very helpful in planning zone for surgical operation. Complete surgical excision of the tumor leads to normal biochemical parameters within several weeks. Restoration of bone tissue density and muscle function return to normal level within the first 3–6 months.

Keywords: phosphaturic mesenchymal tumor, tumor-induced osteomalacia, hypophosphatemia, radical surgical treatment

For citation: Rodionova S.S., Karpenko V.Yu., Kolondaev A.F. et al. Phosphaturic mesenchymal tumor. Rare locations. Difficulties in diagnosis and treatment. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2022;1–2(5):40–52. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-40-52

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенной причиной остеомалации, вызванной опухолью, является фосфатурическая мезенхимальная опухоль (ФМО) [1–6]. Эта опухоль продуцирует фактор роста фибробластов 23 (FGF23) – фосфатурический гормон, обычно синтезируемый в костной ткани и регулирующий метаболизм фосфатов в физиологических условиях. В случае избыточной продукции он вызывает остеомалацию. Избыточное образование FGF23 сопровождается нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальных почечных канальцах. FGF23 ингибирует синтез 1-альфа-гидроксилазы в почках со снижением образования

D-гормона и активацией распада последнего за счет 24-гидроксилирования – эти нарушения и приводят к развитию гипофосфатемической остеомалации. Нарушение минерализации костей сопровождается мышечной слабостью, множественными переломами и деформациями скелета [7, 8].

Как правило, клиническая визуализация опухоли отсутствует, более того, в некоторых случаях опухоль трудно обнаружить даже с использованием современных высокотехнологичных методов исследования, что увеличивает продолжительность заболевания до тех пор, пока диагноз не будет подтвержден [9]. Для ФМО характерна высокая частота рецидивов [1].

Особые трудности возникают в случаях, когда опухоль располагается в сложных анатомических областях.

В то же время радикальное удаление опухоли в подавляющем большинстве случаев позволяет добиться быстрой и полной стабилизации биохимических проявлений, восстановления минеральной плотности костной ткани [7, 10, 11].

На сегодняшний день в мировой литературе описано менее 1000 случаев данного заболевания, причем авторы представляют отдельные наблюдения или небольшое количество клинических случаев. В настоящей статье приводятся 2 клинических наблюдения ФМО с локализацией в сложных анатомических областях нижней конечности, описаны характерные морфологические признаки в помощь диагностике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Женщина, 32 лет, поступила в 2019 г. с жалобами на боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, тазобедренных суставах, правой голени, общую слабость, снижение роста, деформации костей скелета, необходимость дополнительной поддержки при движении (ходунки).

Первые клинические симптомы появились за 13 лет до постановки диагноза: пациентка заметила нарастающую слабость и затруднения при ходьбе. Без определенного диагноза она наблюдалась у невролога. Через 3 года рентгенография позвоночника выявила множественные деформации тел позвонков, и состояние было расценено как остеопороз, осложненный переломами. В течение последующих 10 лет периодически, без определенной схемы, пациентка получала добавки кальция, альфакальцидол, бисфосфонаты и витамин D3. Во время терапии отмечались эпизоды частичного регресса боли и слабости нижних конечностей, хотя снижение роста продолжалось, и деформация грудной клетки нарастала. К 2019 г. снижение роста составило 19 см, развилась выраженная кифотическая деформация грудного отдела позвоночника, из-за боли в костях и мышечной слабости пациентка могла передвигаться только с помощью ходунков.

На рентгенограммах выявлялись множественные деформации тел позвонков, в основном «рыбьи позвонки», и стрессовые переломы ребер, ветвей лобковых и проксимальной части бедренных костей (рис. 1).

В биохимических анализах крови и мочи отмечены повышенный уровень паратиреоидного гормона в крови (205 пг/мл (в норме до 88 пг/мл)), умеренная гиперкальциемия (2,7 ммоль/л) и повышение активности щелочной фосфатазы (179 Ед/л (в норме до 150 Ед/л)), резкое снижение уровня фосфора в крови (0,32 ммоль/л) и канальцевой реабсорбции фосфата (43 %). Тяжелая фосфопения в сочетании с множественными деформациями и переломами костей стала основой для правильного диагноза: фосфопеническая остеомаляция, осложненная множественными переломами костей, третичный гиперпаратиреоз. SPET-компьютерная томография



Рис. 1. Стрессовые переломы и варусные деформации проксимального отдела бедра вследствие остеомаляции. Магнитно-резонансная томография, T1-взвешенные изображения

Fig. 1. Stress fractures and varus deformities of the proximal femur due to osteomalacia. Magnetic resonance imaging, T1-weighted images

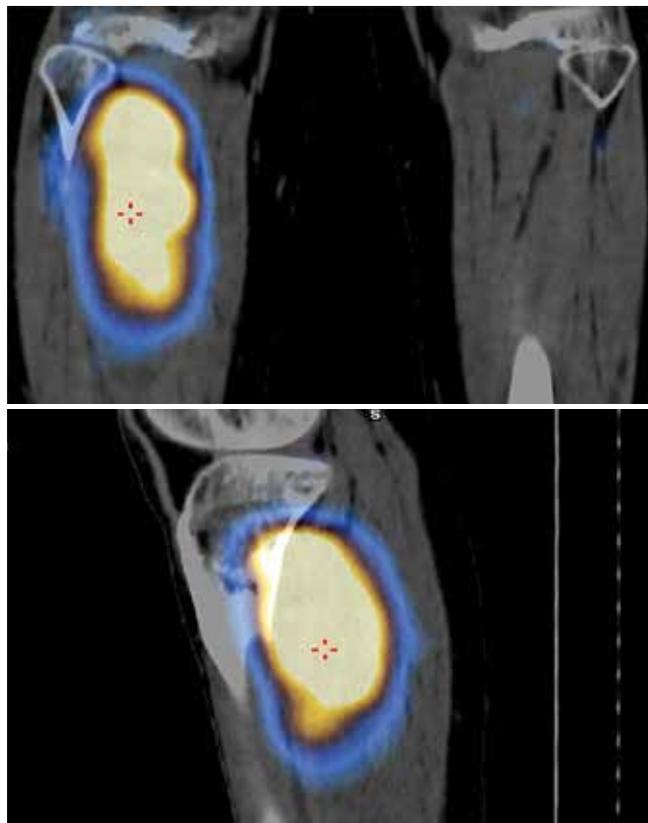


Рис. 2. Четкая визуализация опухоли голени по данным совмещенной с компьютерной томографией однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -тектротидом

Fig. 2. Clear visualization of the tumor of the lower leg according to the data of combined with computed tomography single photon emission computed tomography with ^{99m}Tc -tetrotilde

с ^{99m}Tc -тектротидом подтвердила наличие образования, выделяющего FGF23, в верхней трети правой большеберцовой кости (рис. 2).

Для оценки взаимосвязи опухоли с окружающими тканями была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ). Было выявлено, что в проксимальной части



Рис. 3. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль голени. Участки отсутствия инкапсуляции и признаки инфильтративного роста. Магнитно-резонансная томография, T1-взвешенные изображения, коронарная проекция

Fig. 3. Phosphaturic mesenchymal tumor of the leg. Areas of lack of encapsulation and signs of infiltrative growth. Magnetic resonance imaging, T1-weighted images, coronal view



Рис. 4. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль голени. Дольчатая неоднородная структура опухолевой ткани. Области инфильтративного роста. Магнитно-резонансная томография, T2/FS-взвешенные изображения, сагиттальная проекция

Fig. 4. Phosphaturic mesenchymal tumor of the leg. Lobular heterogeneous structure of tumor tissue. Areas of infiltrative growth. Magnetic resonance imaging, T2/FS-weighted images, sagittal view

голень в межберцовом пространстве и заднем фасциальном футляре располагается опухоль размером 104 × 43 × 35 мм. Несмотря на то, что по большей части опухоль была покрыта капсулой, в проксимальной части ее задняя и медиальная поверхности местами были неровными и не имели капсулы (рис. 3–5).

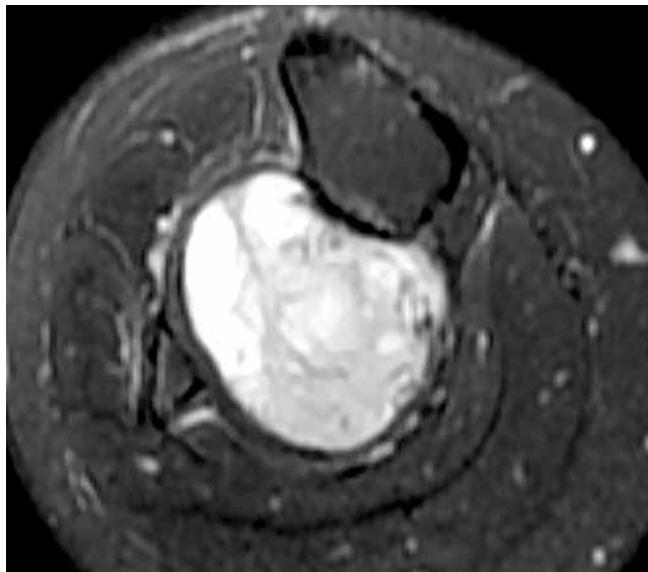


Рис. 5. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль голени. Отек кортикальной пластинки, прилежащей к опухоли. Магнитно-резонансная томография, T2/FS-взвешенные изображения, аксиальная проекция

Fig. 5. Phosphaturic mesenchymal tumor of the leg. Swelling of the cortical plate adjacent to the tumor. Magnetic resonance imaging, T2/FS-weighted images, axial view

Во время операции было выявлено, что опухоль на значительном протяжении плотно прилегает к проксимальным отделам большеберцовой кости. Задний большеберцовый сосудисто-нервный пучок, смещенный опухолью, был интактен и мобилизован, в то время как передние большеберцовые и малоберцовые сосуды были тесно связаны с опухолью, что требовало их перевязки и пересечения вне опухоли. Чтобы удалить опухоль в пределах здоровых тканей единым блоком, мы выполнили сегментарную резекцию малоберцовой кости и краевую резекцию большеберцовой кости в зоне тесного контакта с ней; часть мышц, прилегающих к капсуле, также была оставлена на опухоли. Операция была завершена электрокоагуляцией ложа опухоли. Послеоперационный период прошел без осложнений, рана зажила первичным натяжением.

При патоморфологическом обследовании было отмечено, что опухолевый узел покрыт мышцами и сросся с резецированными костными структурами.

Макроскопическая картина: опухолевая ткань плотная, эластичной консистенции, неравномерно розовая с участками желтого цвета, с фокусами миксоидной стромы и кистами, заполненными прозрачной светлой и кровянистой жидкостью.

Микроскопическая картина опухоли приведена на рис. 6–9.

Через 8 дней после операции уровень фосфора в крови вернулся к нормальным значениям. Через 3 мес уровни кальция и фосфора в сыворотке крови нормализовались. Контрольное наблюдение через 6 мес после операции выявило нормальные уровни кальция и фосфора в сыворотке

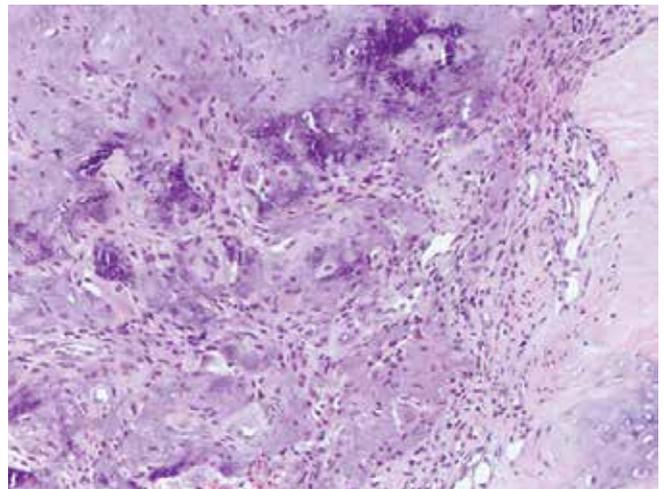
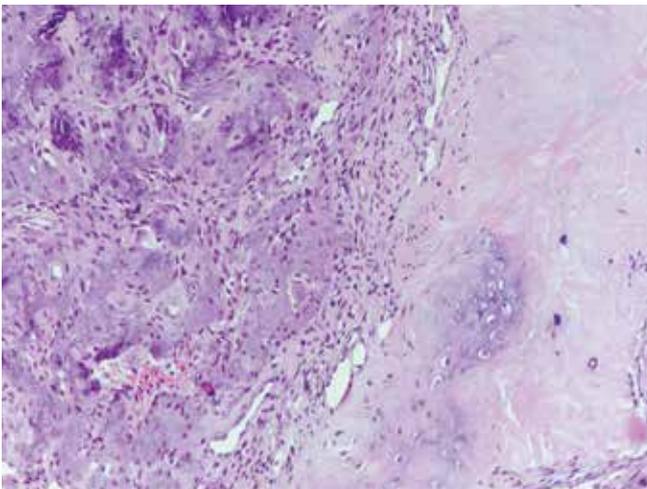
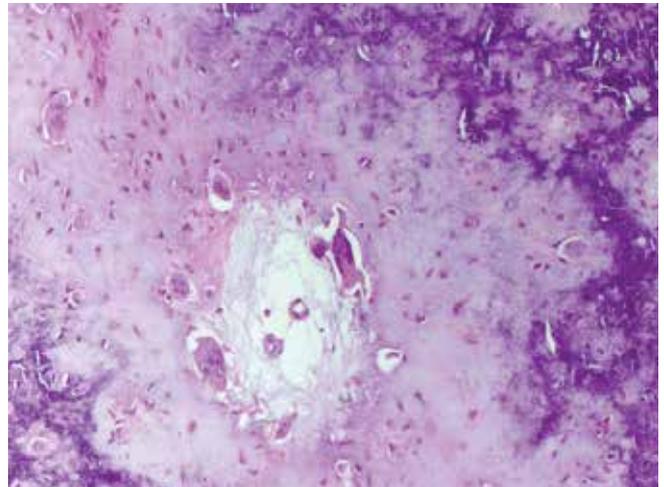
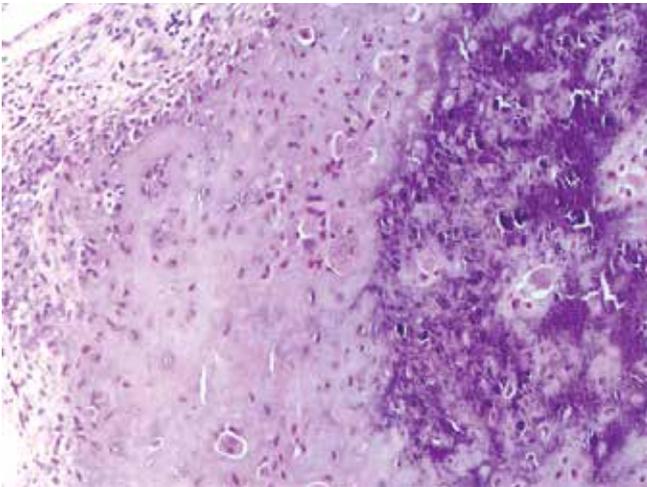


Рис. 6. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль нижней конечности у пациентки 32 лет. Операционный материал. Участки хондроидного матрикса, рассеянные фокусы кальциноза, группы доброкачественных гигантских клеток. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 6. Phosphaturic mesenchymal tumor of the lower limb in a 32-year-old patient. operating material. Areas of the chondroid matrix, scattered foci of calcification, groups of benign giant cells. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

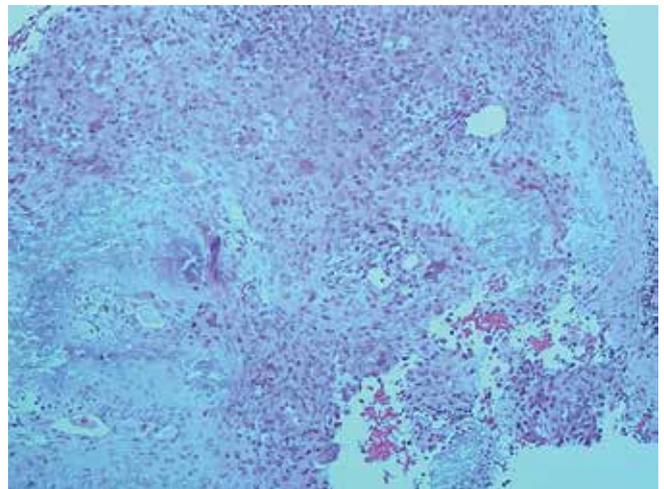
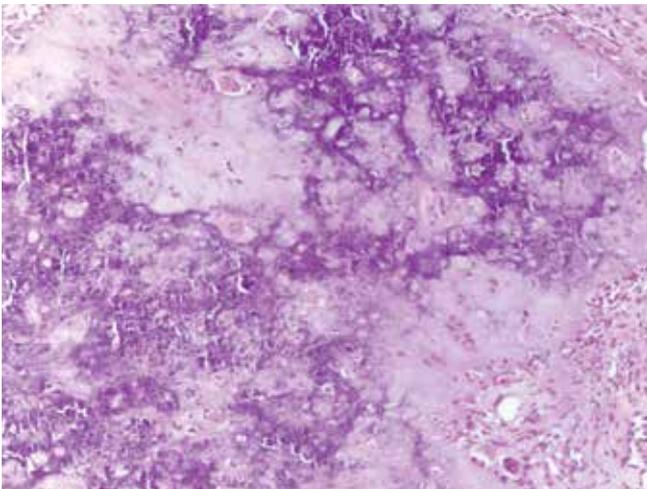


Рис. 7. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль нижней конечности у пациентки 32 лет. Операционный материал. Участки хондроидного матрикса. Грубодисперстные кальцификаты. Единичные гигантские клетки. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 7. Phosphaturic mesenchymal tumor of the lower limb in a 32-year-old patient. operating material. Areas of the chondroid matrix. Coarsely dispersed calcifications. single giant cells. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

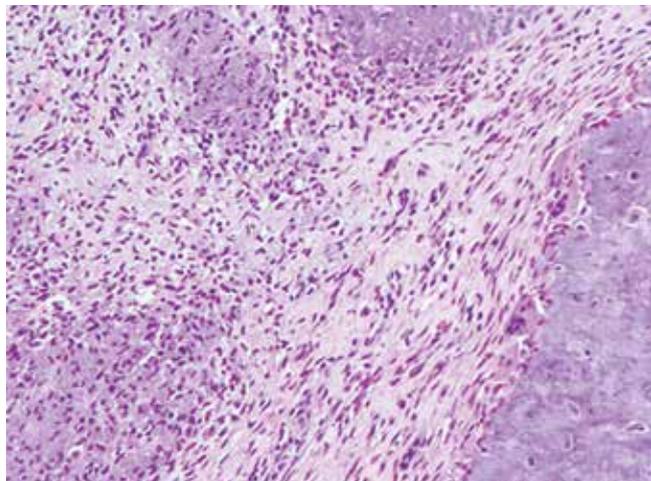
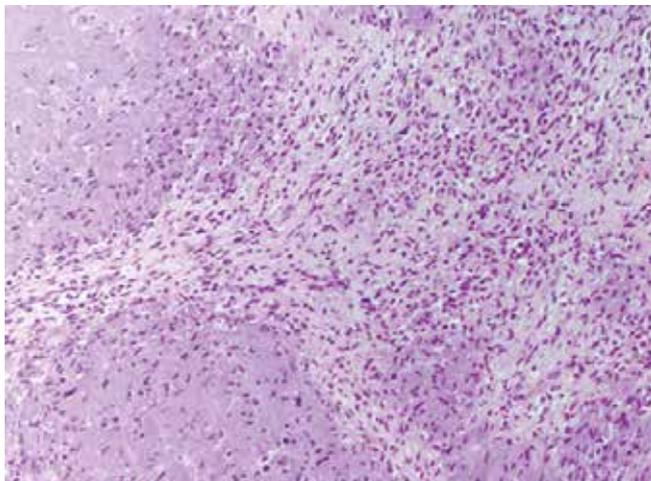


Рис. 8. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль нижней конечности у пациентки 32 лет. Операционный материал. Области с однотипной популяцией клеток, хондроидным фоном, скудными многоядерными гигантскими клетками. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 8. Phosphaturic mesenchymal tumor of the lower limb in a 32-year-old patient. operating material. Areas with the same type of cell population, chondroid background, sparse multinucleated giant cells. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

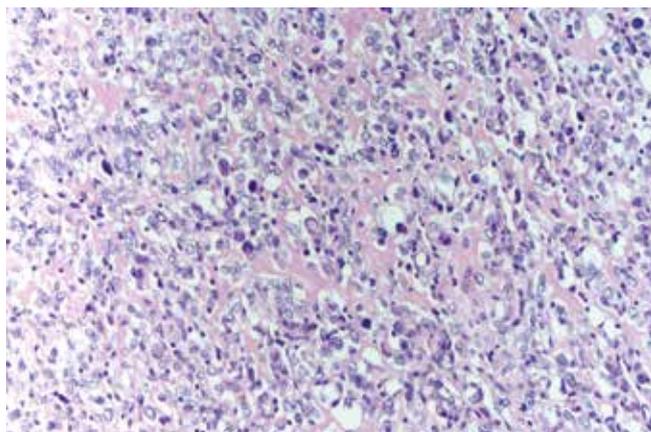
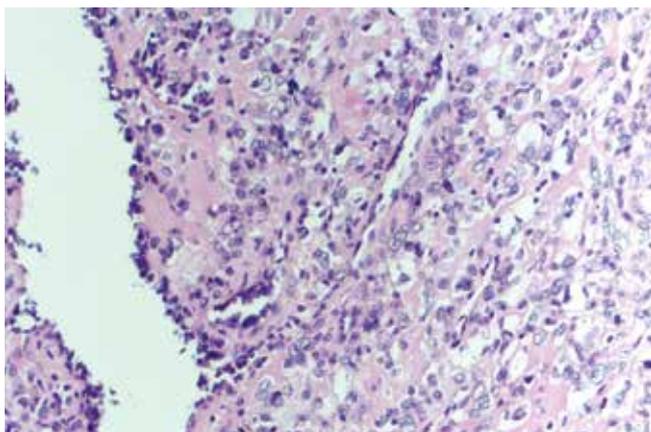


Рис. 9. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль нижней конечности у пациентки 32 лет. Операционный материал. Очаги с изменениями, похожими на аневризмальную костную кисту, более выраженной ядерной атипией и остеидоподобным матриксом. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 9. Phosphaturic mesenchymal tumor of the lower limb in a 32-year-old patient. operating material. Lesions with changes similar to an aneurysmal bone cyst, more pronounced nuclear atypia and an osteoid-like matrix. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

крови, паратиреоидного гормона, биохимических маркеров ремоделирования костной ткани. МРТ не выявила признаков рецидива опухоли. Обзорные рентгенограммы продемонстрировали консолидацию переломов длинных и тазовых костей. Пациентка была способна двигаться без дополнительной поддержки. В последующие 2 года признаков рецидива опухоли и гипофосфатемии не наблюдалось.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Мужчина, 30 лет, обратился в 2020 г. с болью в позвоночнике и груди, тазобедренных суставах, нижних конечностях и ступнях. Пациент был вынужден использовать костыли для передвижения.

История болезни: за 3 года до постановки диагноза и лечения пациент отметил боль и дискомфорт в грудном

отделе позвоночника и грудной стенке, возникающие без видимой причины. После консультации с неврологом был диагностирован сколиоз, но назначенная терапия оказалась неэффективной. Впоследствии появилась боль в ногах при ходьбе, усилилась слабость, пациент получал сульфосалазин без эффекта. В течение последнего года пациент наблюдался у невролога без определенного диагноза, были назначены обезболивающие препараты. Проведена сцинтиграфия костей скелета: выявлены множественные патологические зоны в ребрах, длинных костях, крестце, тазовых костях, пяточной кости. Был оценен гомеостаз кальция, фосфора и маркеров ремоделирования костной ткани. Отмечено резкое снижение уровня фосфора (0,5 ммоль/л) в сочетании с умеренным повышением активности щелочной фосфатазы (192 Ед/л (в норме до 120 Ед/л)) и нормальными уровнями кальция

и паратиреоидного гормона в сыворотке крови стали основанием для диагноза гипофосфатемической остеомаляции, осложненной множественными патологическими переломами костей скелета. Была проведена сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом, которая не была информативной, в то время как совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -DOTANOC показала опухоль мягких тканей, секретирующую FGF23, в плюсневой области левой стопы (рис. 10).

Магнитно-резонансная томография левой стопы выявила образование размером $4,4 \times 3,4 \times 2,5$ см в мягких тканях подошвенной поверхности плюсны левой стопы. Структура образования неоднородная, умеренно гиперинтенсивная, с участками кистозной трансформации, без перифокального отека, без выраженной капсулы (рис. 11, 12).

На основании клинических данных (гипофосфатемическая остеомаляция) и результатов визуализационных исследований (визуализация опухоли с помощью совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии с ^{68}Ga -DOTANOC и данные МРТ) был установлен диагноз фосфатурической мезенхимальной опухоли плюсневого области левой стопы.

Было проведено иссечение опухоли стопы. Выполнен L-образный доступ с медиальной стороны подошвенной поверхности по направлению к пальцам, сформирован кожно-фасциальный подошвенный лоскут. Шаг за шагом, используя микрохирургические методы, были мобилизованы сухожилия сгибателей пальцев с резекцией их синовиальных оболочек и, частично, подошвенного апоневроза. Выявлено поражение дистального медиального сосудисто-нервного пучка, который был пересечен, перевязан, зашит. Опухоль была удалена единым блоком в пределах здоровых тканей с частичной резекцией

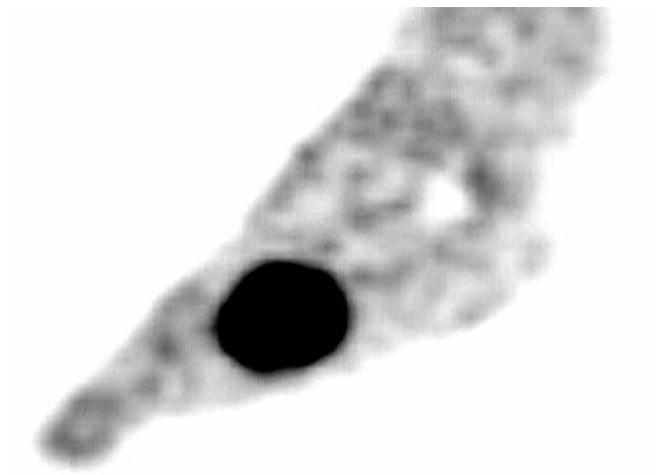


Рис. 10. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль левой стопы. Визуализация при совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии с ^{68}Ga -DOTANOC, сагиттальная проекция

Fig. 10. Phosphaturic mesenchymal tumor of the left foot. ^{68}Ga -DOTANOC positron emission tomography-combined imaging, sagittal view

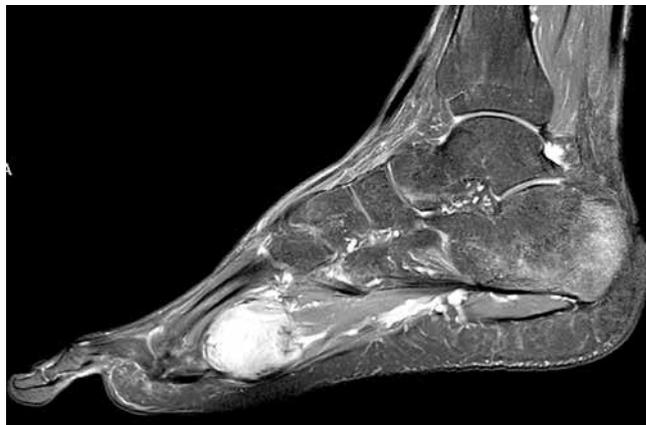


Рис. 11. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль стопы. Линии переломов, недостаточности и отек в дистальных отделах большеберцовой кости и пяточной кости. Магнитно-резонансная томография, PDW/SPAIR-взвешенные изображения, сагиттальная проекция

Fig. 11. Phosphaturic mesenchymal tumor of the foot. Fracture lines, insufficiency and edema in the distal tibia and calcaneus. Magnetic resonance imaging, PDW/SPAIR-weighted images, sagittal view

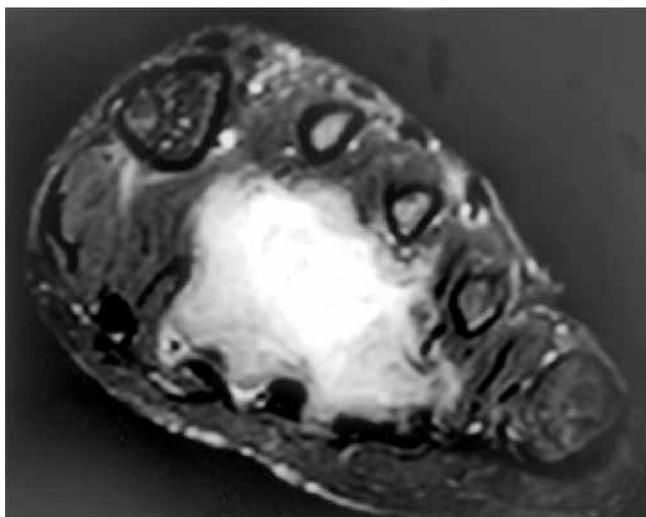


Рис. 12. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль стопы. Очевидные признаки инфильтративного вставания. Вокруг опухоли нет фиброзной капсулы. Магнитно-резонансная томография, PDW/SPAIR-взвешенные изображения, аксиальная проекция

Fig. 12. Phosphaturic mesenchymal tumor of the foot. Obvious signs of infiltrative ingrowth. There is no fibrous capsule around the tumor. Magnetic resonance imaging, PDW/SPAIR-weighted images, axial view

червеобразной и покрывающих ее межкостных мышц. Рану зашивали послойно, оставляя дренаж (рис. 13). В послеоперационном периоде осложнений не возникло.

Микроскопическая картина опухоли приведена на рис. 14, 15.

Нормальный уровень фосфора в сыворотке крови был отмечен через 7 дней после операции, уровень щелочной фосфатазы нормализовался через 2 мес. Через 3 мес после операции пациент начал самостоятельно безболезненно передвигаться и приступил к реабилитации. Через 6 мес контрольные рентгенограммы показали значительное увеличение плотности костной ткани, восстановление



Рис. 13. Интраоперационный вид удаленной опухоли со слоем окружающих тканей

Fig. 13. Intraoperative view of the removed tumor with a layer of surrounding tissues

нормальной архитектоники костей. Биохимические показатели крови в пределах нормы. МРТ не выявила никаких признаков рецидива опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на редкость ФМО, заболевание представляет большой интерес, и за последние 20 лет количество посвященных ему публикаций увеличилось в 4 раза.

В большинстве сообщений описываются взрослые пациенты без преобладания какого-либо пола. Также были описаны случаи ФМО у детей в возрасте до 9 мес [12]. Опухоль локализуется в мягких тканях конечностей, туловища (включая брюшную и грудную полости), черепа, различных костях скелета, но не в паренхиматозных органах [13]. Согласно обзору Y. Jiang и соавт., в 59,6 % случаев опухоль располагалась в нижних ко-

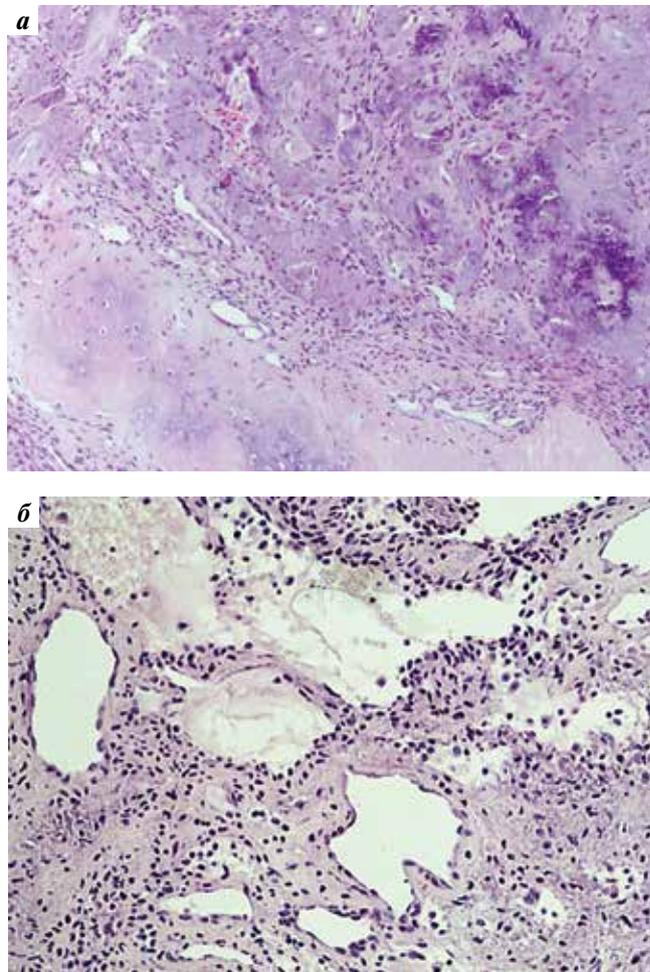


Рис. 14. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль левой стопы у пациента 30 лет. Операционный материал. Сосудистые поля могут напоминать структуры, подобные гемангиоме. Окрасивание гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а), $\times 200$ (б)

Fig. 14. Phosphaturic mesenchymal tumor of the left foot in 30-year-old patient. Operating material. Vascular fields may resemble structures similar to a hemangioma. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ (a), $\times 200$ (b)

нечностях, в 24 % – в черепе, в 9,4 % – в туловище, в 6,9 % – в верхних конечностях [14].

Для этой группы опухолей N. Weidner и соавт. в 1987 г. впервые сформулировали термин «фосфатурическая мезенхимальная опухоль». В 2004 г. A.L. Folpe и соавт. подробно описали ее структуру, а также подтвердили общие морфологические критерии диагностики [15, 16].

Большинство ФМО морфологически представлены относительно небольшим количеством веретенообразных и звездчатых клеток с низкой митотической активностью, богатой капиллярами стромой, обильным матриксом с кальцификатами, которые местами могут напоминать хрящ или остеоид; для них характерны микрокисты, отдельные или сгруппированные гигантские многоядерные клетки и жировые включения. Отдельные части опухоли могут напоминать гемангиому, гемангиоперцитому, шванному, остеобластому,

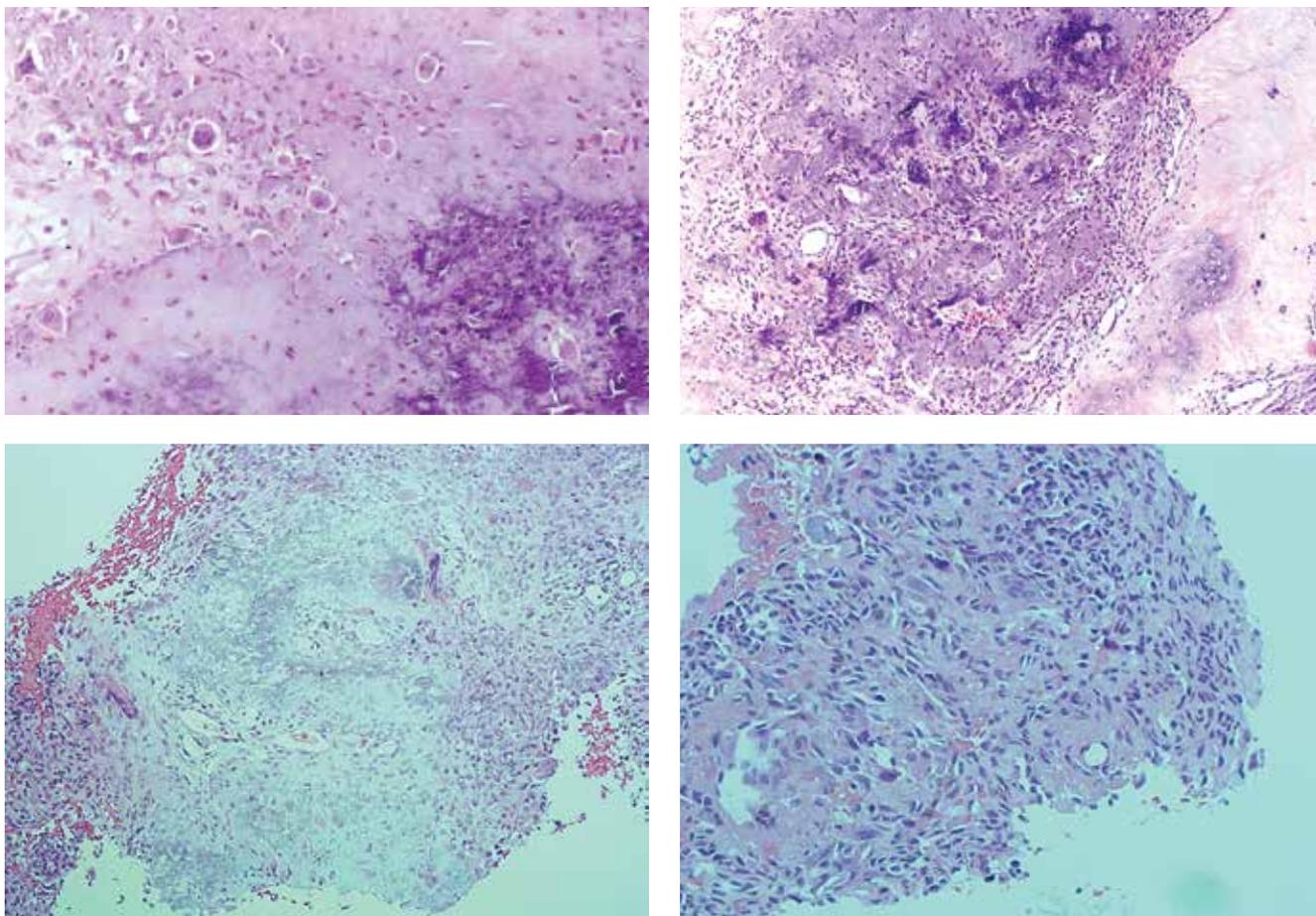


Рис. 15. Фосфатурическая мезенхимальная опухоль левой стопы у пациента 30 лет. Операционный материал. В некоторых областях много гигантских клеток, за счет чего они могут напоминать гигантоклеточное поражение. Большинство участков опухоли характеризуются базофильной хондройдной субстанцией, рассеянными кальцинациями, веретеновидными или оvoidными клетками на заднем плане. Окрасивание гематоксилином и эозином, $\times 100$, $\times 200$

Fig. 15. Phosphaturic mesenchymal tumor of the left foot in 30-year-old patient. Operating material. In some areas, there are many giant cells, due to which they can resemble a giant cell lesion. Most tumor sites are characterized by a basophilic chondroid substance, scattered calcifications, spindle-shaped or ovoid cells in the background. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$, $\times 200$

остеосаркому, что говорит об отсутствии специфических для ФМО признаков и морфологических структур. Наиболее характерным симптомом является наличие грубодисперстных кальцинатов. При локализации ФМО в лицевом скелете в структуре опухоли часто встречаются эпителиоидные структуры [1, 17].

Также в литературе описаны случаи ФМО с характерной морфологической структурой и иммуногистохимическими характеристиками, но с низкой гормональной активностью, без развития клинически значимой остеомалации [18–20].

Злокачественные формы ФМО встречаются относительно редко, но их морфологическая структура разнообразна. Митотически активные атипичные клеточные элементы образуют кластеры, вытесняющие матрикс. Опухоль напоминает недифференцированную плеоморфную саркому высокой степени злокачественности или остеосаркому; в опухоли образуются зоны некроза. С другой стороны, были описаны ФМО с множественными регионарными и отдаленными

метастазами без выраженных саркоматозных изменений, чаще с высоким пролиферативным индексом [1, 7, 21–23]. По мере прогрессирования злокачественной ФМО ее микроскопическая структура может изменяться в сторону усиления клеточной, тканевой и ядерной атипии [23, 24].

Иммуногистохимическое исследование ФМО обычно выявляет положительную экспрессию рецепторов соматостатина 2A (SSTR), фактора роста фибробластов (FGFR1), а также FRF23, SD56, SATB2, ERG. На генетическом уровне до половины изученных опухолей продемонстрировали слияние генов фибронектина FN1, рецептора фактора роста фибробластов FGFR1 или фактора роста фибробластов FGF1 [25–28].

Первоначально ФМО небольшие или даже чрезвычайно маленькие, растут медленно, годами и чаще всего не визуализируются, что затрудняет диагностику [29]. В наших наблюдениях, как и в большинстве ранее описанных в литературе, преобладали клинические проявления и биохимические нарушения фосфорной

формы остеомалации, в то время как жалобы, связанные с наличием опухоли, отсутствовали и не привлекали внимания как пациентов, так и врачей. В представленных случаях опухоль была обнаружена только во время профессионального поиска и использования SPET-компьютерной томографии с ^{99m}Tc -тектротидом в одном случае, а в другом — только во время совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии с ^{68}Ga -DOTANOC.

Используемые методы лучевой диагностики, обладающие высочайшей чувствительностью и специфичностью, основаны на идентификации рецепторов соматостатина, характерных для опухоли, с использованием радиофармпрепаратов, содержащих аналоги соматостатина. Наши наблюдения подтвердили целесообразность использования скинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с октреотидом ^{99m}Tc . Однако наиболее точным методом на сегодняшний день является совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -содержащими производными октреотида и октреотата, о чем свидетельствует наше клиническое наблюдение №2. Обычная совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы выявляет большое количество метаболически активных очагов в зонах патологического ремоделирования кости, переломов. Более того, не все ФМО имеют резко повышенный метаболизм, что снижает чувствительность исследования [14, 30, 31]. Следует также отметить, что использование современных методов диагностики не всегда позволяет визуализировать небольшие опухоли и, с другой стороны, не исключает ложноположительных результатов.

Повышенное поглощение радиофармпрепарата, содержащего аналог соматостатина, характерное для ФМО и нейроэндокринных опухолей, может наблюдаться также при саркоидозе, ревматоидном артрите, фиброзной дисплазии, гемангиоме и т.д. [31–33]. Только тщательное обследование и скрупулезный анализ полученных данных могут снизить риск диагностических ошибок [9, 23, 34].

Описаны случаи эффективного использования МРТ всего тела для выявления ФМО, однако в литературе отсутствует анализ чувствительности и специфичности этого метода [32, 35]. При обнаружении подозрительного новообразования на конечности некоторые авторы используют выборочный забор венозной крови для косвенного подтверждения диагноза путем выявления относительного регионального увеличения содержания FGF23 [36, 37].

В то же время МРТ, компьютерная томография и ультразвуковое исследование, выполняемые после обнаружения ФМО, позволяют добиться более четкой визуализации и уточнения взаимосвязи между опухолью и окружающими анатомическими структурами

[37]. Возможности МРТ для получения дополнительной информации также были продемонстрированы в наших наблюдениях: факт отсутствия капсулы в некоторых частях опухоли, отмеченный до операции, указывал не только на инфильтративный рост, но и на сложность радикального удаления опухоли. В наших наблюдениях наблюдался инфильтративный рост в окружающую мягкую и прилегающую костную ткань, несмотря на отсутствие проявлений злокачественности в морфологической картине. По данным МРТ и компьютерной томографии [1, 38–41] менее трети исследованных опухолей имеют соединительнотканную капсулу или выраженную зону остеосклероза, что создает трудности для радикального удаления опухоли и вызывает рецидивы, в том числе множественные, и может привести к калечащей операции. При отсутствии капсулы вероятность рецидива уменьшается, если опухоль удаляется вместе с покрывающими ее мягкими тканями или в пределах здоровой костной ткани [39, 40].

В работе X. Li и соавт. при анализе 230 пациентов с ФМО общая частота рецидивов и продолженного роста составила 18,4 % [42]. Чаще всего нерадикальное удаление опухолей происходит, когда они локализируются в областях сложного анатомического строения (например, позвоночник, таз), субхондральных отделах кости или вблизи основных сосудисто-нервных пучков [41–43].

Было отмечено, что нерадикальное удаление ФМО приводит не только к повторному прогрессирующему снижению уровня фосфата в крови и усилению проявлений остеомалации, но иногда и к озлокачествлению опухоли и прогрессированию опухолевого процесса [23, 41].

В первом описанном нами случае ФМО была локализована вблизи магистральных сосудов и нервов нижней конечности, поэтому нерадикальное удаление грозило рецидивом с последующей невозможностью проведения безопасной операции. Как и в работе J. Clarnette и соавт., [44], потребовалась сегментарная резекция малоберцовой кости; кроме того, во время операции была выполнена краевая резекция большеберцовой кости из-за ее тесного контакта с ФМО. M. P. Yavroulou и соавт. сообщают, что несоблюдение принципа радикальности привело к массивному рецидиву в проксимальном отделе голени и необходимости последующей ампутации конечности [41].

Соблюдение онкологических принципов при удалении ФМО у нашего пациента позволило избежать рецидива, добиться в дальнейшем стабильного восстановления биохимических показателей и сохранения функции опорно-двигательного аппарата.

Фосфатурические мезенхимальные опухоли стопы, несмотря на функциональную значимость этого отдела скелета и частое наличие местных клинических проявлений, также обычно выявляются с задержкой,

поскольку последние относят к деформациям, дегенеративным и посттравматическим изменениям. В нашем втором наблюдении опухоль стопы достигла значительных размеров и могла быть визуализирована гораздо раньше с помощью ультразвука или МРТ, которые, к сожалению, не были выполнены.

Удаление ФМО стопы связано с техническими трудностями из-за ее сложного строения, наличия важных анатомических структур и функциональной значимости. Но радикальное удаление опухоли в этой части скелета может оказаться еще более необходимым. Таким образом, по словам Y. Li и соавт. [45], ФМО, локализованные на стопе, по сравнению с остальной нижней конечностью, не только сопровождалась более выраженной остеомалацией, но и были более агрессивными по данным морфологического и иммуногистохимического исследований, в частности имели значительно более высокий индекс пролиферации Ki-67. Также был значительно более высокий риск рецидива при этой локализации [45].

Таким образом, радикальный подход к удалению ФМО с широким доступом и иссечением новообразования стопы со слоем окружающих мягких тканей в нашем случае был полностью оправдан.

В последние годы отмечен значительный прогресс в понимании природы ФМО, ее морфологических проявлений, совершенствовались методы визуализации опухолей. На этом фоне высокий риск рецидива после операции, особенно при расположении опухоли в сложных анатомических зонах, свидетельствует о сложности радикального удаления очага, что можно прогнозировать при проведении МРТ в предоперационном периоде. Это исследование позволяет уточнить наличие капсулы или остеосклероза. Их отсутствие предполагает инфильтративный рост опухоли и требует проведения операции с соблюдением онкологических принципов: радикальности и в пределах здоровых тканей. Как показывает наш опыт, операция должна проводиться в специализированном отделении (ортопедическая онкология), как в нашем случае, и высококвалифицированным хирургом.

Методы малоинвазивного хирургического лечения (артериальная эмболизация, радиочастотная абляция, криохирургическое лечение), которые некоторые авторы [23, 46, 47] рекомендуют при чрезмерной травматичности радикальной операции, не могут рассматриваться как реальная альтернатива радикальным вмешательствам, учитывая склонность

опухоли к рецидивам и возможность малигнизации. Исключается также щадящая эксхонлеция ФМО, локализованной вблизи суставной поверхности эпифизарных отделов длинных костей, так как в этом случае в 50 % случаев отмечался продолженный рост опухоли [43].

Что касается таргетной медикаментозной терапии буроумабом (моноклональные антитела к FGF23) и инфигратинибом (ингибитор тирозинкиназы, специфичный к рецепторам FGF), которые позволяют значительно купировать проявления остеомалации [48, 49], их применение ограничивается метастатическими опухолями или неоперабельностью больного по соматическим причинам. При злокачественной ФМО и множественном метастатическом поражении можно использовать лучевую терапию и химиотерапию, однако опыт их применения крайне ограничен [23, 24, 50, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фосфореническая остеомалация, впервые выявленная у взрослых, требует исключения ФМО. Так как большинство ФМО экспрессируют рецепторы соматостатина, для выявления опухоли используют исследование с октреотидом. Наши наблюдения подтвердили, что совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография с ⁶⁸Ga-DOTATATE обладает высокой чувствительностью и специфичностью, однако для оценки взаимосвязи опухоли с прилегающими тканями и анатомическими структурами большее значение имеет МРТ. Именно МРТ позволяет выявить или исключить наличие капсулы и перед операцией оценить возможность радикального удаления опухоли. Учитывая высокую вероятность вовлечения окружающих тканей в опухоль и отсутствие капсулы в большинстве случаев, радикальное удаление опухоли должно выполняться в специализированном онкоортопедическом отделении опытным хирургом. Важную роль в распознавании опухоли играет патологоанатомическое исследование, поскольку большинство ФМО не имеют специфических проявлений и в то же время могут имитировать другие поражения. Важными диагностическими критериями являются клинические проявления, наличие шероховатых кальцинатов среди мягкотканых, в основном веретенообразных клеточных структур, богатая сосудистая сеть и повышенный уровень FGF23 в сыворотке крови.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Folpe L.A. Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagnostic Pathol* 2019;36:260–68. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.07.002
- Lee E.K, Martinez M.C.R., Blakely K. et al. FGF23: Mediator of poor prognosis in a sizeable subgroup of patients with castration-resistant prostate cancer presenting with severe hypophosphatemia? *Med Hypotheses* 2014;83(4):482–7. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.08.005
- Abate E.G., Bernet V., Cortese Ch., Garner H.W. Tumor induced osteomalacia secondary to anaplastic thyroid carcinoma: A case report and review of the literature. *Bone Rep* 2016;5:81–5. DOI: 10.1016/j.bonr.2015.11.004
- Olivas-Mazon R., Martín-Cazana M., Perez-Mohand P. et al. Tumor-induced osteomalacia in an adolescent with an undifferentiated embryonal sarcoma of the liver. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(7):e28386. DOI: 10.1002/pbc.28386
- Chua S.C., O'Connor S.R., Wong W.L., Ganatra R.H. Case report: Solitary plasmacytoma of bone with oncogenic osteomalacia: recurrence of tumour confirmed by PET/CT. A case report with a review of the radiological literature. *Br J Radiol* 2008;81(964):e110–4. DOI: 10.1259/bjr/58168443
- Abramson M., Glezerman I.G., Srinivasan M. et al. Hypophosphatemia and FGF23 tumor-induced osteomalacia in two cases of metastatic breast cancer. *Clin Nephrol* 2021;95(2):104–11. DOI: 10.5414/CN110242
- Florenzano P., Hartley I.R., Jimenez M. et al. Tumor-induced osteomalacia. *Calcified Tissue Int* 2021;(108):128–42. DOI: 10.1007/s00223-020-00691-6
- Jerkovich F., Nunez S., Mocarbel Y. et al. Burden of disease in patients with tumor-induced osteomalacia. *JBM Plus* 2020;5(2):e10436. DOI: 10.1002/jbm4.10436
- Kawthalkar A.S., Janu A.K., Deshpande M.S. et al. Phosphaturic mesenchymal tumors from head to toe: imaging findings and role of the radiologist in diagnosing tumor-induced osteomalacia. *Indian J Orthop* 2020;54(2):215–23. DOI: 10.1007/s43465-019-00005-5
- Colangelo L., Pepe J., Nieddu L. et al. Long-term bone mineral density changes after surgical cure of patients with tumor-induced osteomalacia. *Osteoporos Int* 2020;31(7):1383–7. DOI: 10.1007/s00198-020-05369-1
- Yin Z., Du J., Yu F., Xia W. Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporosis Sarcopenia* 2018;4(4):119–27. DOI: 10.1016/j.afos.2018.12.001
- Jung G., Kim J., Cho Y. et al. A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *J Pediatr Orthop B* 2010;19(1):127–32. DOI: 10.1097/BPB.0b013e32832f59cb
- Krishnappa B., Jadhav S.R., Lila A.R., Bandgar T.R. Tumor-induced osteomalacia due to an intra-abdominal mesenchymal tumour. *BMJ Case Rep* 2019;12:e231728. DOI: 10.1136/bcr-2019-231728
- Jiang Y., Hou G., Cheng W. Performance of 68Ga-DOTA-SST PET/CT, octreoscan SPECT/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of culprit tumors causing osteomalacia: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2020;41(4):370–6. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001163
- Weidner N., Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer* 1987;59(8):1442–54. DOI: 10.1002/1097-0142(19870415)59:8<1442::aid-cnrc2820590810>3.0.co;2-q
- Folpe A.L., Fanburg-Smith J.C., Billings S.D. et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 2004;28(1):1–30. DOI: 10.1097/0000478-200401000-00001
- Wu H., Bui M.M., Zhou L. et al. Phosphaturic mesenchymal tumor with an admixture of epithelial and mesenchymal elements in the jaws: clinicopathological and immunohistochemical analysis of 22 cases with literature review. *Modern Pathol* 2019;(32):189–204. DOI: 10.1038/s41379-018-0100-0
- Qiu L., Heim-Hall J. Nonphosphaturic variant of phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue type: a case report. *Am J Clin Pathol* 2018;149(1):S118. DOI: 10.1093/ajcp/aqx123.277
- Honda R., Kawabata Y., Ito Sh., Kikuchi F. Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue type, non-phosphaturic variant: Report of a case and review of 32 cases from the Japanese published work. *J Dermatol* 2014;41(9):845–9. DOI: 10.1111/1346-8138.12602
- Sent-Doux K.N., Mackinnon Cr., Lee J-Ch. et al. Phosphaturic mesenchymal tumor without osteomalacia: additional confirmation of the “non-phosphaturic” variant, with emphasis on the roles of FGF23 chromogenic *in situ* hybridization and FN1-FGFR1 fluorescence *in situ* hybridization. *Hum Pathol* 2018;80:94–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.02.022
- Qiu Sh., Cao L., Qiu Y. et al. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor with pulmonary metastasis. *Medicine* 2017;96(17):e6750. DOI: 10.1097/MD.00000000000006750
- Yavropoulou M.P., Poullos Ch., Foroulis Ch. et al. Distant lung metastases caused by a histologically benign phosphaturic mesenchymal tumor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018;2018:18–0023. DOI: 10.1530/EDM-18-0023
- Morimoto T., Takenaka S., Hashimoto N. et al. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor of the pelvis: A report of two cases. *Oncol Lett* 2014;8(1):67–71. DOI: 10.3892/ol.2014.2081
- Oyama N., Kojima-Ishii K., Toda N. et al. Malignant transformation of phosphaturic mesenchymal tumor: a case report and literature review. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020;29(2):69–75. DOI: 10.1297/cpe.29.69
- Lee J., Su Sh., Changou Ch.A. et al. Characterization of FN1–FGFR1 and novel FN1–FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. *Mod Pathol* 2016;29(11):1335–46. DOI: 10.1038/modpathol.2016.137
- Yamada Y., Kinoshita I., Kenichi K. et al. Histopathological and genetic review of phosphaturic mesenchymal tumours, mixed connective tissue variant. *Histopathology* 2018;72(3):460–71. DOI: 10.1111/his.13377
- Sun L., Dehner C., Kenney J. et al. Clinicopathologic and molecular features of six cases of phosphaturic mesenchymal tumor. *Virchows Archiv* 2021;478:757–65. DOI: 10.1007/s00428-020-02963-w
- Agaimy A., Michal M., Chiosea S. et al. Phosphaturic mesenchymal tumors: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 22 cases expanding their morphologic and immunophenotypic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2017;41(10):1371–80. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000890
- Feng J., Jiang Y., Wang O. et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: A retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J* 2017;64(7):675–83. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0587
- Agrawal K., Padhy B.M., Meher B.R., Mohanty R.R. Diagnostic utility of Ga-68 DOTA-SSTR and F-18 FDG PET/CT in the detection of culprit tumours causing osteomalacia: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2021. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001379
- Rayamajhi S.J., Yeh R., Wong T. et al. Tumor-induced osteomalacia – current imaging modalities and a systematic approach for tumor localization. *Clin Imaging* 2019;56:114–23. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.04.007
- Meng T., Zhou W., Li B. et al. En bloc resection for treatment of tumor-induced osteomalacia: a case presentation and a systematic review. *World J Surg Oncol* 2015;13:176. DOI: 10.1186/s12957-015-0589-3
- Riminucci M., Collins M.T., Fedarko N.S. et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112(5):683–92. DOI: 10.1172/JCI18399

34. Rodionova S.S., Snetkov A.I., Akinshina A.D. et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur. *Rheumatology Science and Practice* 2019;57(6):708–12. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-708-712
35. Nakanishi K., Sakai M., Tanaka H. et al. Whole-body MR imaging in detecting phosphaturic mesenchymal tumor (PMT) in tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia. *Magn Reson Med Sci* 2013;12(1):47–52. DOI: 10.2463/mrms.2011-0006
36. Andreopoulou P., Dumitrescu C.E., Kelly M.H. et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res* 2011;26(6):1295–302. DOI: 10.1002/jbmr.316
37. Kawai S., Ariyasu H., Furukawa Y. et al. Effective localization in tumor-induced osteomalacia using 68Ga-DOTATOC-PET/CT, venous sampling and 3T-MRI. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017;2017:16–0005. DOI: 10.1530/EDM-17-0005
38. Shustik D.A., Ng D.C., Sittampalam K. Phosphaturic mesenchymal tumour mixed connective tissue variant: report of three cases with unusual histological findings. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):7506–17.
39. Kobayashi H., Makise N., Ushiku T. et al. Infiltrative nature of tumor-induced osteomalacia lesions in bone: Correlation between radiological and histopathological features. *J Orthop Sci* 2019;24(5):900–5. DOI: 10.1016/j.jos.2019.02.005
40. Kobayashi H., Makise N., Ito N. et al. Surgical margin for phosphaturic mesenchymal tumors in soft tissues: An analysis of the radiological histopathological correlation. *J Orthop Sci* 2020;S0949-2658(20)30195-0. DOI: 10.1016/j.jos.2020.07.006
41. Yavropoulou M.P., Gerathanasi N., Frydas A. et al. Tumor-induced osteomalacia due to a recurrent mesenchymal tumor overexpressing several growth factor receptors. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015;2015:150025. DOI: 10.1530/EDM-15-0025
42. Li X., Jiang Y., Huo L. et al. Nonremission and recurrent tumor-induced osteomalacia: a retrospective study. *J Bone Miner Res* 2020;35(3):469–77. DOI: 10.1002/jbmr.3903
43. Wang H., Zhong D., Liu Y. et al. Surgical treatments of tumor-induced osteomalacia lesions in long bones: seventeen cases with more than one year of follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(13):1084–94. DOI: 10.2106/JBJS.N.01299
44. Clarnette J., Jagiello J., Farshid G., Smith R. Phosphaturic mesenchymal tumour: an interesting diagnostic and surgical case of tumour-induced osteomalacia. *ANZ J Surg* 2020;90(9):1812–4. DOI: 10.1111/ans.15700
45. Li Y., Li Y., Hui M. et al. Comparison of surgical treatments of tumor-induced osteomalacia in different locations in the lower limbs: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(11):e14846. DOI: 10.1097/MD.00000000000014846
46. Xian M., Pan K., Zhang J. et al. Application of ultrasound-guided biopsy and percutaneous radiofrequency ablation in 2 cases with phosphaturic mesenchymal tumor and literature review. *Clin Hemorheol Microcirc* 2021;77(1):61–9. DOI: 10.3233/CH-200921
47. Horng J.C., Van Eperen E., Tutton S. et al. Persistent phosphaturic mesenchymal tumor causing tumor-induced osteomalacia treated with image-guided ablation. *Osteoporos Int* 2021. DOI: 10.1007/s00198-020-05795-1
48. Imanishi Y., Ito N., Rhee Y. et al. Interim analysis of a phase 2 open-label trial assessing burosumab efficacy and safety in patients with tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2021;36(2):262–70. DOI: 10.1002/jbmr.4184
49. Hartley I.R., Miller C.B., Papadakis G.Z. et al. Targeted FGFR blockade for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2020;383(14):1387–9. DOI: 10.1056/NEJMc2020399
50. Nair A., Chakraborty S., Dharmshaktu P. et al. Peptide receptor radionuclide and octreotide: a novel approach for metastatic tumor-induced osteomalacia. *J Endocr Soc* 2017;1(6):726–30. DOI: 10.1210/js.2016-1088
51. Uramoto N., Furukawa M., Yoshizaki T. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant of the tongue. *Auris Nasus Larynx* 2009;36(1):104, 105. DOI: 10.1016/j.anl.2008.01.003

ORCID авторов / ORCID of authorsС.С. Родионова / S.S. Rodionova: <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>И.В. Булычева / I.V. Bulycheva: <https://orcid.org/0000-0001-7592-4249>Ю.В. Буклемишев / Yu.V. Buklemishev: <https://orcid.org/0000-0002-0039-2118>И.Н. Карпов / I.N. Karpov: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9361>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Funding.** The work was performed without external funding.**Соблюдение прав пациентов.** Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.**Compliance with patient rights.** The patients signed written informed consent to the publication of their data.**Статья поступила:** 21.02.2022. **Принята к публикации:** 21.03.2022.**Article submitted:** 21.02.2022. **Accepted for publication:** 21.03.2022.

DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-53-59



СОЛИТАРНАЯ ФИБРОЗНАЯ ОПУХОЛЬ ЗАБРЮШИННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.А. Давыдова¹, В.Н. Гриневич^{2,3}, М.С. Колдаева⁴

¹Объединенное патологоанатомическое отделение ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

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

³Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴Научно-клинический центр №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 117593 Москва, Литовский бульвар, 1А

Контакты: Диана Анатольевна Давыдова dianadavydova@yandex.ru

Солитарная фиброзная опухоль – фибробластическая опухоль, затрагивающая любую анатомическую локализацию и характеризующаяся определенными морфологическими, иммуногистохимическими и генетическими особенностями. В литературе встречаются данные о синхронном возникновении солитарной фиброзной опухоли с другими новообразованиями различного гистогенеза. В статье приведен обзор литературы, а также клинический случай с не встречавшейся ранее комбинацией опухолей.

Ключевые слова: солитарная фиброзная опухоль, синхронные опухоли, гигантоклеточная опухоль, гемангиоэпителиома

Для цитирования: Давыдова Д.А., Гриневич В.Н., Колдаева М.С. Солитарная фиброзная опухоль забрюшинной локализации: клинический случай. Онкопатология 2022;1–2(5):53–9. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-53-59

Retroperitoneal solitary fibrous tumor: a case report

D.A. Davydova¹, V.N. Grinevich^{2,3}, M.S. Koldaeva⁴

¹Department of Pathology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

³A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

⁴Research and Clinical Center No. 2, B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery; 1A Litovskiy Bulvar, Moscow 117593, Russia

Contacts: Diana Anatolyevna Davydova dianadavydova@yandex.ru

Solitary fibrous tumor is type of fibroblastic tumor that can affect any organ and has certain morphological, immunohistochemical, and genetic properties. Some authors report synchronous development of solitary fibrous tumors and other neoplasms. This article provides a literature review and a case report of a combination of tumors that had not been reported before.

Keywords: solitary fibrous tumor, synchronous tumors, giant-cell tumor, hemangiopericytoma

For citation: Davydova D.A., Grinevich V.N., Koldaeva M.S. Retroperitoneal solitary fibrous tumor: a case report. Onkopatologiya = Oncopathology 2022;1–2(5):53–9. DOI: 10.17650/2618-7019-2022-5-1-2-53-59

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) представляет собой фибробластическую опухоль, характеризующуюся выраженной сетью ветвящихся тонкостенных расширенных сосудов (по типу «оленьего рога»),

а на генетическом уровне – перестройкой гена *NAB2-STAT6* [1].

Большинство СФО являются бессимптомными, медленно растущими безболезненными образованиями,

которые часто обнаруживают случайно [2]. Опухоли, расположенные в брюшной полости или в районе малого таза, дают симптоматику, связанную с масс-эффектом, и могут проявляться вздутием живота, запорами, задержкой мочи или ранним чувством насыщения. Рентгенологические особенности СФО в значительной степени неспецифичны [1]. Некоторые СФО сопровождаются паранеопластическим синдромом Doye–Rotter, обусловленным гиперпродукцией инсулиноподобного фактора роста 2, приводящей к тяжелой гипогликемии и крайне редко – к акромегалоподобным изменениям [1, 3, 4]. СФО с одинаковой частотой возникают как у мужчин, так и у женщин, в широком возрастном диапазоне с максимальной частотой на 5-м и 6-м десятилетиях жизни. У детей и подростков эти опухоли встречаются редко [1, 5].

Макроскопически опухоль обычно представляет собой четко ограниченный узел размерами 5–10 см, но встречаются и образования, превышающие 25 см в наибольшем измерении. Поверхность разреза дольчатая, от белесовато-коричневого до красновато-коричневого цвета, иногда с кровоизлияниями и миксоидными изменениями. Злокачественные варианты нередко имеют неотчетливые границы, участки некроза и кистозной дегенерации [1, 6].

Согласно 5-му изданию Классификации опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения, основными диагностическими критериями СФО являются веретенообразные овоидные клетки, расположенные вокруг разветвленной и гиалинизированной сосудистой сети; различной степени выраженности фиброзные изменения; экспрессия CD34 и/или STAT6, определяемая с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования. Желатиным критерием (в части случаев) служит выявление слияния генов *NAB2–STAT6*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 32 лет, обратился в июле 2021 г. с жалобами на боли в области колена. При рентгенографии выявлен эксцентрично расположенный литический очаг в области метаэпифиза большеберцовой кости, предположительно гигантоклеточная опухоль (ГКО). Выполнена биопсия очага.

При макроскопическом исследовании описаны множественные мелкие крошащиеся фрагменты коричневого цвета с участками сероватого и желтоватого оттенков.

Микроскопически опухоль была представлена перемежающимися с обилием крупных многоядерных клеток (остеокластов) тесно расположенными мононуклеарными клетками с плохо очерченными клеточными мембранами, обильной слабозозинофильной цитоплазмой и овоидными ядрами с открытым хроматином и наличием ядрышек. Кроме того, наблюдались участки кровоизлияний с формированием изменений, подобных аневриз-

мальной кисте, фокусы скопления ксантомных клеток и очаги реактивного остеогенеза (рис. 1).

На основании вышеперечисленных гистологических изменений и типичной рентгенологической картины установлен диагноз ГКО. Пациенту назначен прием деносумаба. Также в соответствии с клиническими рекомендациями была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости. В правой половине брюшной полости по ходу соединения фасции и переднего листка почечной фасции выявлено очаговое новообразование 5,2 см в наибольшем измерении.

С целью верификации в сентябре 2021 г. выполнена тонкоигольная биопсия новообразования. В материале тонкоигольной биопсии среди свертков крови выявлены мелкие столбики опухоли высокой клеточности из некрупных веретеновидных клеток с округло-овоидными ядрами без явного полиморфизма. В пределах присланного на исследование материала митозов не выявлено, некрозов нет (рис. 2).

Выполнено ИГХ-исследование, продемонстрировавшее в клетках опухоли диффузную цитоплазматическую экспрессию CD34 (рис. 3) при отсутствии экспрессии CD31, *DOG1*, *CD117*, *S100* и *SMA*. С учетом результатов ИГХ-исследования морфологическая картина опухоли была интерпретирована в пользу СФО низкого риска (насколько это можно было оценить по малому объему диагностически значимого материала).

В конце ноября 2021 г. выполнена операция по удалению опухоли забрюшинного пространства.

При макроскопическом исследовании операционного материала описано новообразование с четкими контурами, дольчатого вида, светло-коричневого цвета с буророзовыми участками. Наибольший размер очага – 5,2 см.

Гистологически опухоль была аналогична таковой в материале тонкоигольной биопсии, представлена участками вариабельной клеточной плотности с очагами

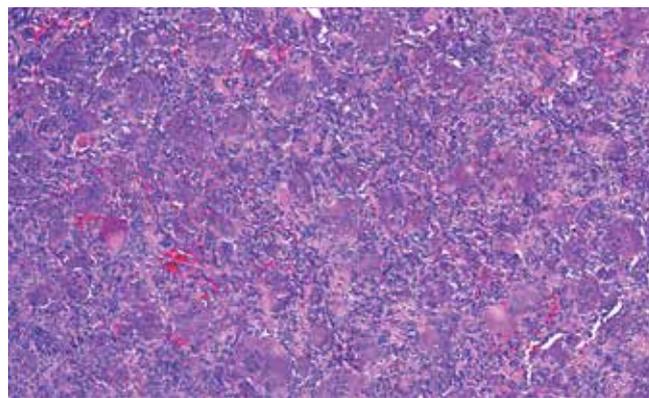


Рис. 1. Опухоль большеберцовой кости. Морфологическое исследование биопсийного материала: опухоль состоит из мононуклеарных клеток, а также множества остеокластов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 1. Tumor of the tibia. Morphological examination of the biopsy material: tumor is primarily composed of mononuclear cells with multiple osteoclasts among them. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

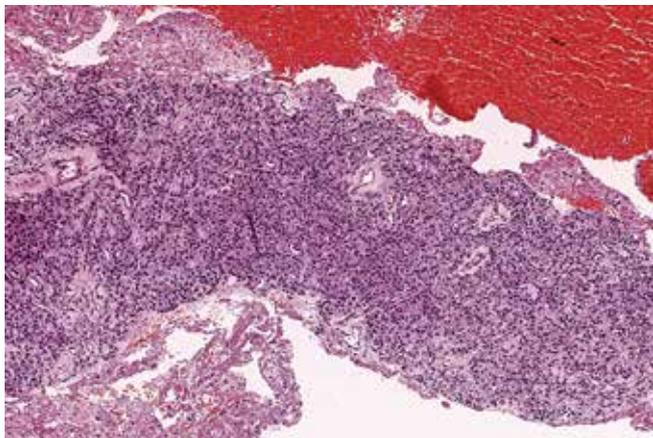


Рис. 2. Опухоль забрюшинного пространства. Морфологическое исследование материала тонкоигольной биопсии: ткань опухоли построена из веретеновидных клеток с овоидными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. A retroperitoneal tumor. Morphological examination of a fine needle biopsy sample: tumor tissue is built of spindle cells with ovoid nuclei. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

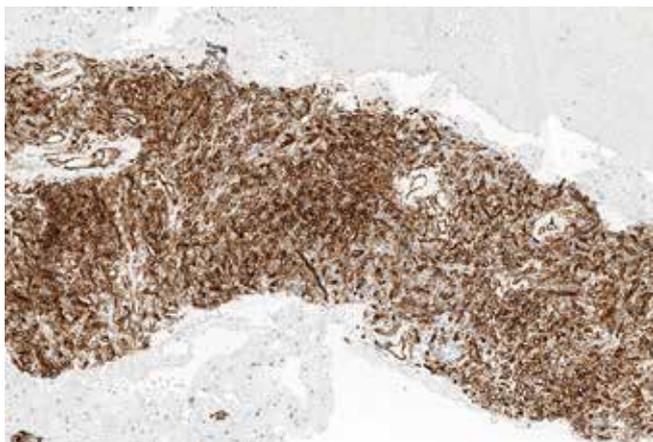


Рис. 3. Опухоль забрюшинного пространства. Иммуногистохимическое исследование материала тонкоигольной биопсии: диффузная цитоплазматическая экспрессия CD34 в клетках опухоли, $\times 100$

Fig. 3. A retroperitoneal tumor. Immunohistochemical examination of a fine needle biopsy sample: diffuse cytoplasmic expression of CD34 in tumor cells, $\times 100$

миксоидных изменений стромы и периваскулярной ее гиалинизации. Опухолевые клетки веретеновидной и овоидной формы, со слабо выраженным ядерным полиморфизмом и заметной митотической активностью (до 5 митозов на 10 HPV). Некрозов не выявлено (рис. 4).

С учетом забрюшинного расположения опухоли проводилась дифференциальная диагностика с гастроинтестинальной стромальной опухолью и дедифференцированной липосаркомой, которые были отвергнуты на основании морфологических изменений и результатов ИГХ-исследования. Принимая во внимание возраст пациента, размеры опухоли и гистологическую картину, опухоль верифицировали как СФО умеренного риска по трехступенчатой модели прогнозирования и низкого риска по четырехступенчатой модели прогнозирования.

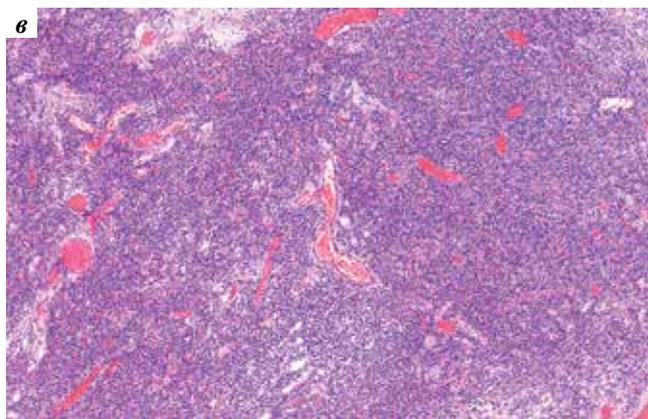
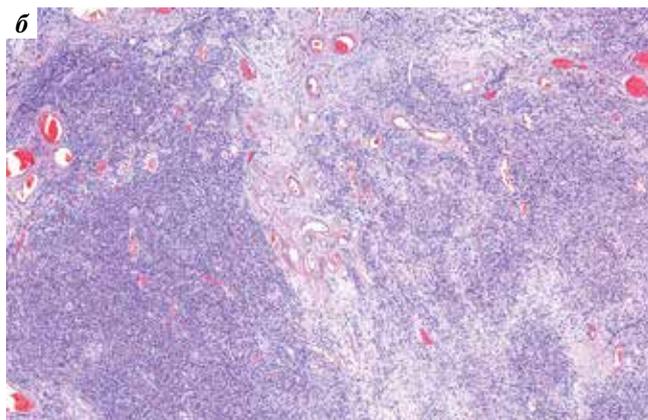
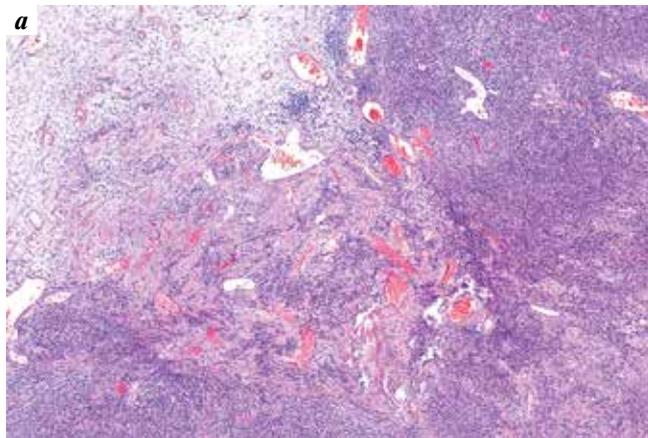


Рис. 4. Опухоль забрюшинного пространства. Морфологическое исследование операционного материала: а – чередование гипоклеточных и гиперклеточных участков; б – множественные сосуды с эктазией просветов, гиалинизацией окружающей их стромы; в – гиперклеточный участок с выраженной сетью ветвящихся тонкостенных расширенных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 4. A retroperitoneal tumor. Morphological examination of a surgical sample: а – alternation of hypocellular and hypercellular areas; б – multiple vessels with luminal ectasia, hyalinization of the surrounding stroma; в – hypercellular area with a pronounced network of branching thin-walled dilated vessels. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

Данное наблюдение показывает случайное выявление забрюшинно расположенной СФО небольших размеров при обследовании пациента по поводу ГКО большеберцовой кости в процессе терапии деносуабом.

Трехступенчатая и модифицированная четырехступенчатая модели прогнозирования риска метастазирования солитарной фиброзной опухоли
Three-variable and modified four-variable risk models for the prediction of metastatic risk in solitary fibrous tumor

Фактор риска Risk factor	Пороговое значение Cut-off	Присвоенные баллы Points assigned	
		3-ступенчатая модель 3-variable model	4-ступенчатая модель 4-variable model
Возраст пациента, лет Patient's age, years	<55	0	0
	≥55	1	1
Количество митозов на 1 мм ² (количество митозов на 10 полей зрения, ×400) Mitoses per 1 mm ² (mitoses per 10 high-power fields, ×400)	0 (0)	0	0
	0,5–1,5 (1–3)	1	1
	≥2 (≥4)	2	2
Размер опухоли, см Tumour size, cm	0–4,9	0	0
	5,0–9,9	1	1
	10,0–14,9	2	2
	≥15	3	3
Некроз в опухоли, % Tumour necrosis, %	<10	Не применяется Not applicable	0
	≥10	Не применяется Not applicable	1
Риск Risk	Низкий Low	0–2	0–3
	Умеренный Intermediate	3–4	4–5
	Высокий High	5–6	6–7

В 1931 г. P. Klempereger и С.В. Rabin подробно описали локализованную плевральную опухоль и предположили ее субмезотелиальное происхождение [7]. В 1942 г., основываясь на экспериментах с культурой тканей, А.Р. Stout и М.Р. Миггау высказались в пользу мезотелиального происхождения подобных опухолей и назвали их солитарной (локализованной) мезотелиомой плевры [8]. В том же году эти же авторы применили термин «гемангиоперицитомы» в статье о 9 случаях опухолей плевры, которые морфологически нельзя было отнести ни к гломусным опухолям, ни к простым капиллярным гемангиомам. Эти опухоли обладали определенными общими морфологическими характеристиками и состояли из кровеносных сосудов капиллярного типа и окружающих их одним или несколькими слоями округлых клеток, цитологически сходных с перицитами. Также в своей статье авторы разделили эти опухоли на 4 группы. В 1-й группе периваскулярные клетки имели округлую (эпителиоидную) форму и напоминали обычные гломусные клетки, во 2-й группе – округлую и веретенообразную форму и были окружены обильной сетью соединительнотканых волокон. Оставшиеся 2 группы опухолей с чертами гемангиоперицитомы включили 1 местно агрессивную опухоль и 1 опухоль с отдаленными ме-

тастазами [9]. Интересно, что для опухоли, давшей метастазы в печень, описание авторов довольно точно соответствовало тому, что мы сейчас называем СФО. В 1949 г. А.Р. Stout расширил свои первоначальные наблюдения, продемонстрировав, что гемангиоперицитомы может быть обнаружена в любой части тела [10].

С момента его появления в 1942 г. термин «гемангиоперицитомы» использовали для описания широкого спектра новообразований, что в результате привело к большой терминологической путанице. В настоящее время данный термин рассматривают как модель роста, так как часть новообразований мягких тканей проявляют признаки, подобные гемангиоперицитоме [11].

Возвращаясь непосредственно к СФО, стоит отметить, что до 1990 г. считалось, что данные опухоли могут возникать только в плевре и легком [12]. Первые 8 экстраплевральных СФО были описаны в статье 1991 г.: 3 перитонеальных, 2 забрюшинных, 2 внутрилегочных и 1 медиастинальная [13]. В настоящее время считается, что СФО может затрагивать любую анатомическую локализацию, включая поверхностные и глубокие мягкие ткани, внутренние органы, кости. При этом экстраплевральные СФО редкостью не являются – из них около 30–40 % возникают в глубоких

мягких тканях, брюшной полости, тазу или забрюшинном пространстве [1].

Классическая СФО микроскопически представляет собой беспорядочно расположенные веретенообразные или овоидные клетки с нечеткой бледной эозинофильной цитоплазмой среди неравномерной по плотности коллагеновой стромы с ветвящимися гиалинизированными кровеносными сосудами по типу «оленьего рога» (гемангиоперицитоматозными). Существует широкий гистологический спектр, начиная от гипоклеточных поражений с обилием стромального компонента келоидного типа до гиперклеточных образований, состоящих из близко расположенных клеток с небольшим количеством или отсутствием промежуточной стромы. Могут присутствовать миксоидные изменения. СФО чаще всего характеризуются низкой митотической активностью, отсутствием выраженного ядерного полиморфизма и некрозов. Опухоли с повышенной клеточностью, высокой митотической активностью, выраженной атипией, наличием некроза и инфильтративного роста являются злокачественными. Для оценки риска метастазирования используются прогностические модели, указанные в таблице [1].

Существуют разные типы СФО. Липоматозная СФО содержит зрелую жировую ткань. Богатая гигантскими клетками СФО, ранее известная как гигантско-клеточная ангиофиброма, сохраняет признаки обычной СФО со смешанной популяцией многоядерных гигантских клеток в строме и псевдоваскулярных пространствах. Дедифференцированный вариант СФО встречается крайне редко и представляет собой переход к саркоме высокой степени злокачественности с гетерологичными элементами (такими как рабдомиосаркома или остеосаркома) или без них [1]. Дедифференцировка может наблюдаться как при первичных, так и при рецидивных опухолях. Это может быть связано с потерей экспрессии ИГХ-маркеров и новыми молекулярными изменениями. Есть данные о плоскоклеточной и нейроэндокринной дифференцировках [14].

Для диагностики СФО широко используется комбинация маркеров CD34, CD99 и BCL-2, так как они обладают высокой чувствительностью и обычно дают яркую диффузную экспрессию в подавляющем большинстве случаев. Так, чувствительность маркера BCL-2 составляет >90 %, а CD99 – около 75 %, однако специфичность у них довольно низкая, так как они часто экспрессируются в новообразованиях, гистологически имитирующих СФО [15–19]. Также следует отметить, что экспрессия CD34 нередко теряется в злокачественных и дедифференцированных опухолях [17, 20–22].

STAT6 является суррогатным маркером слияния генов *NAB2–STAT6* с превосходными чувствительностью и специфичностью и, что немаловажно, сохраняет экспрессию в злокачественных вариантах СФО [20,

21, 23]. S. Bartheleme и соавт. показали, что диффузная и яркая ядерная экспрессия STAT6 наблюдалась во всех исследованных 52 случаях, но слияние генов было обнаружено с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией только в 48 (92 %) случаях [24]. STAT6 также может экспрессироваться в некоторых других новообразованиях мягких тканей, таких как липосаркома (высокодифференцированная, дедифференцированная и миксоидная), десмоидный фиброматоз, неклассифицируемая саркома, нейрофиброма, недифференцированная плеоморфная саркома, фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности, синовиальная саркома и фиброма яичников [6, 25, 26]. Экспрессия STAT6 в СФО является исключительно ядерной, тогда как в других опухолях может проявляться как ядерное, так и цитоплазматическое окрашивание [26].

В некоторых случаях плевральной и абдоминальной СФО определяется мультифокальная экспрессия цитокератинов. Редко наблюдается фокальная экспрессия антигена эпителиальной мембраны (EMA), альфа-гладкомышечного актина (ASMA), бета-катенина, глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и нейроспецифической энолазы (NSE). Экспрессия h-кальдесмона, десмина, CD31 и S100 почти всегда отрицательна [27]. Экспрессия TP53 наблюдается только в злокачественных вариантах [28].

Ряд статей содержат информацию о синхронном возникновении СФО с другими новообразованиями. Часть случаев описывают сосуществование СФО с карциномой легкого. Первым описанным пациентом явилась женщина 57 лет со злокачественной СФО плевры и аденокарциномой легкого [29], вторым пациентом – женщина 69 лет, которая наблюдалась после лечения аденокарциномы правого легкого с сосуществующим новообразованием левого легкого, по поводу которого за помощью не обращалась вплоть до появления болевого синдрома. По результатам тонкоигольной биопсии новообразование было интерпретировано как СФО. Пациентка отказалась от хирургического вмешательства и оставалась под наблюдением. В дальнейшем в связи с рентгенологическим прогрессированием и развитием синдрома Doege–Potter согласие на оперативное вмешательство было получено. По результатам гистологического исследования был установлен диагноз злокачественной СФО [30]. Третий пациент – женщина 64 лет, у которой была обнаружена СФО в левом легком и рак правой молочной железы в анамнезе, метастаз которого выявили непосредственно в СФО, кроме того, в контралатеральном легком найдена первичная аденокарцинома [31].

Вышеописанный случай является не единственным примером, когда происходит метастазирование карциномы в СФО. Метастазирование рака молочной железы в СФО описано еще в 2 статьях, в одной из которых СФО располагалась в плевре, а в другой – в брыжейке

[32, 33]. Также описаны случаи метастазирования аденокарциномы легкого, карциномы мочевого пузыря, почечно-клеточного рака и аденокарциномы пищевода [34–37]. Задokumentирована и обратная ситуация: метастазирование злокачественной СФО в гортлечную карциному щитовидной железы [38]. Описан редкий спорадический случай с множественными синхронными опухолями, представленными папиллярной и фолликулярной карциномами щитовидной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномой и СФО левой почки [39]. Описаны случаи со-

существования СФО легких с такими доброкачественными образованиями, как легочная аденофиброма, лейомиомы мочевого пузыря, многокамерная киста тимуса [40–42].

Таким образом, СФО может затрагивать любую анатомическую локализацию и сочетаться с различными новообразованиями. В литературе нами не было найдено данных о синхронном возникновении экстраперитонеальной СФО и ГКО большеберцовой кости, поэтому данное сочетание можно считать уникальным и выявленным впервые.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Demicco E.G., Fritchie K.J., Han A. Solitary Fibrous Tumour. In: World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Tumours, 5th edn. Lyon: IARC Press, 2019. Pp. 104–108.
2. Davanzo B., Emerson R.E., Lisy M. et al. Solitary fibrous tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018;3:94. DOI: 10.21037/tgh.2018.11.02
3. Zafar H., Takimoto C.H., Weiss G. Doege–Potter syndrome: hypoglycemia associated with malignant solitary fibrous tumor. *Med Oncol* 2003;20(4):403–8. DOI: 10.1385/MO:20:4:403
4. Steigen S.E., Schaeffer D.F., West R.B., Nielsen T.O. Expression of insulin-like growth factor 2 in mesenchymal neoplasms. *Mod Pathol* 2009;22(7):914–21. DOI: 10.1038/modpathol.2009.48
5. Thway K., Jordan S., Fisher C., Nicholson A.G. Updates in the approach to intrathoracic sarcomas. *Histopathology* 2015;67(6):755–70. DOI: 10.1111/his.12771
6. Ronchi A., Cozzolino I., Marino F.Z. et al. Extrapleural solitary fibrous tumor: a distinct entity from pleural solitary fibrous tumor. An update on clinical, molecular and diagnostic features. *Ann Diagn Pathol* 2018;34:142–50. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.01.004
7. Klemperer P., Rabin C.B. Primary neoplasms of the pleura: a report of five cases. *Arch Pathol* 1931;11:385–412.
8. Stout A.P., Murray M.R. Localized pleural mesothelioma. *Arch Pathol* 1942;34:951–64.
9. Stout A.P., Murray M.R. Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. *Ann Surg* 1942;116(1):26–33. DOI: 10.1097/0000658-194207000-00004
10. Stout A.P. Hemangiopericytoma. A study of twenty-five new cases. *Cancer* 1949;2:1027–35.
11. Gengler C., Guillou L. Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma: evolution of a concept. *Histopathology* 2006;48(1):63–74. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02290.x
12. England D.M., Hochholzer L., McCarthy M.J. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura: a clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13(8):640–58. DOI: 10.1097/0000478-1-98908000-00003
13. Goodlad J.R., Fletcher C.D. Solitary fibrous tumour arising at unusual sites: analysis of a series. *Histopathology* 1991;19(6):515–22. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb01499.x
14. Lu C., Alex D., Benayed R. et al. Solitary fibrous tumor with neuroendocrine and squamous dedifferentiation: a potential diagnostic pitfall. *Hum Pathol* 2018;77:175–80. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.12.024
15. Goldblum J.R., Folpe A.L., Weiss S.W. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 7th edn. Philadelphia: Elsevier, 2019. Pp. 1133–1147.
16. Miettinen M. Immunohistochemistry of soft tissue tumours – review with emphasis on 10 markers. *Histopathology* 2014;64(1):101–18. DOI: 10.1111/his.12298
17. Vivero M., Doyle L.A., Fletcher C.D. et al. GRIA2 is a novel diagnostic marker for solitary fibrous tumour identified through gene expression profiling. *Histopathology* 2014;65(1):71–80. DOI: 10.1111/his.12377
18. Han Y., Zhang Q., Yu X. et al. Immunohistochemical detection of STAT6, CD34, CD99 and BCL-2 for diagnosing solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(10):13166–75.
19. Suster S., Fisher C., Moran C.A. Expression of Bcl-2 oncoprotein in benign and malignant spindle cell tumors of soft tissue, skin, serosal surfaces, and gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1998;22(7):863–72. DOI: 10.1097/00000478-199807000-00008
20. Doyle L.A., Vivero M., Fletcher C.D. et al. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol* 2014;27(3):390–5. DOI: 10.1038/modpathol.2013.164
21. Schweizer L., Koelsche C., Sahn F. et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the *NAB2–STAT6* fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol* 2013;125(5):651–8. DOI: 10.1007/s00401-013-1117-6
22. Bouvier C., Bertucci F., Métellus P. et al. ALDH1 is an immunohistochemical diagnostic marker for solitary fibrous tumours and haemangiopericytomas of the meninges emerging from gene profiling study. *Acta Neuropathol Commun* 2013;1(1):10. DOI: 10.1186/2051-5960-1-10
23. Yoshida A., Tsuta K., Ohno M. et al. STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol* 2014;38(4):552–9. DOI: 10.1097/PAS.000000000000137
24. Bartheleme S., Gedert H., Boltze C. et al. Solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas with different variants of the *NAB2–STAT6* gene fusion are characterized by specific histomorphology and distinct clinicopathological features. *Am J Pathol* 2014;184:1209–18. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.016
25. Doyle L.A., Tao D., Mariño-Enriquez A. STAT6 is amplified in a subset of dedifferentiated liposarcoma. *Mod Pathol* 2014;27(9):1231–137. DOI: 10.1038/modpathol.2013.247
26. Demicco E.G., Harms P.W., Patel R.M. et al. Extensive survey of STAT6 expression in a large series of mesenchymal tumors. *Am J Clin Pathol* 2015;143(5):672–82. DOI: 10.1309/AJCPN25NJTOUNPNF
27. Lecoutere E., Creytens D. Multifocal cytokeratin expression in pleural and abdominal malignant solitary fibrous tumors: an unusual diagnostic pitfall. *Virchows Arch* 2015;467(1):119–21. DOI: 10.1007/s00428-015-1768-x
28. Park H.K., Yu D.B., Sung M. et al. Molecular changes in solitary fibrous tumor progression. *J Mol Med* 2019;97(10):1413–25. DOI: 10.1007/s00109-019-01815-8
29. Watanabe S., Nakamura Y., Sakasegawa K. et al. Synchronous solitary fibrous tumor of the pleura and lung cancer. *Anticancer Res* 2003;23(3C):2881–3.

30. Piórek A., Kowalski D., Płuzański A. et al. Solitary fibrous tumour along with non-small-cell lung cancer and Doege–Potter syndrome. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2019;16(1):49–51. DOI: 10.5114/kitp.2019.83948
31. Vélez-Cubian F.O., Gabordi R.C., Smith P.V., Toloza E.M. Tumor-to-tumor metastasis: an unusual case of breast cancer metastatic to a solitary fibrous tumor. *J Thorac Dis* 2016;8(6):E374–8. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.79
32. Gonullu G., Sullu Y., Basoglu A. et al. Metastatic breast carcinoma to solitary fibrous tumor in the lung. *Ind J Cancer* 2010;47(1):76–8. DOI: 10.4103/0019-509X.58868
33. Sen S., Menon S., McCulloch T. Mesenteric solitary fibrous tumor containing metastasis from breast carcinoma: an unusual example of tumor-to-tumor metastasis. *Diagn Histopathol* 2010;16:397–9. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2010.06.006
34. Chen H.W., Dry S.M., Seeger L.L. Primary lung carcinoma metastatic to a solitary fibrous tumor. *Skeletal Radiol* 2004;33(4):226–9. DOI: 10.1007/s00256-003-0676-3
35. Petraki C., Váslamatzis M., Argyrakos T. et al. Tumor to tumor metastasis: report of two cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2003;11(2):127–35. DOI: 10.1177/106689690301100214
36. Kragel C., Wei S. Renal cell carcinoma metastasizing to solitary fibrous tumor of the pleura: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:248. DOI: 10.1186/1752-1947-5-248
37. Jogiát U., Grant C., Bedard E.L.R. et al. Esophageal adenocarcinoma metastasizing to a solitary fibrous tumor: an unprecedented case of tumor-to-tumor metastasis. *Anticancer Res* 2021;41(11):5835–8. DOI: 10.21873/anticancer.15402
38. Kolson Kokohaare E., Riva F.M.G., Bernstein J.M. et al. Malignant solitary fibrous tumor metastatic to widely invasive hurthle cell thyroid carcinoma: a distinct tumor-to-tumor metastasis. *Int J Surg Pathol* 2018;26(6):521–4. DOI: 10.1177/1066896918767321
39. Ma J., Du J., Zhang Z. et al. Synchronous primary triple carcinoma of thyroid and kidney accompanied by solitary fibrous tumor of the kidney: a unique case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(7):4268–73.
40. Olson N.J., Czum J.M., de Abreu F.B. et al. Synchronous pulmonary adenofibroma and solitary fibrous tumor: case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2019;27(3):322–7. DOI: 10.1177/1066896918807302
41. Mavridis C., Georgiadis G., Lagoudaki E.D. et al. Bladder leiomyoma with synchronous solitary fibrous tumor of the pleura. *Case Rep Urol* 2020;2020:3717506. DOI: 10.1155/2020/3717506
42. Van Venetien F., Luca C., Mercieca D. et al. Rare case of a synchronous pleural solitary fibrous tumour and a thymic cyst. *BMJ Case Rep* 2022;15(3):e247687. DOI: 10.1136/bcr-2021-247687

ORCID авторов / ORCID of authorsД.А. Давыдова / D.A. Davydova: <https://orcid.org/0000-0003-1030-190X>В.Н. Гриневич / V.N. Grinevich: <https://orcid.org/0000-0003-1908-2256>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Funding.** The work was performed without external funding.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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