

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

48 (2) • 2020

Ключевые компоненты сигнальной системы VEGF и матриксные металлопротеиназы в диагностике и прогнозе общей выживаемости больных почечно-клеточным раком

PDX-модель высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы на иммунодефицитных мышах линии Balb/c Nude

Особенности экспрессии коллагена IV типа в базалиоме кожи

Клинико-морфологические характеристики IgG4-связанного забрюшинного фиброза

Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии

Миксоидная карцинома коры надпочечника – редкий вариант адренокортикального рака

Первичная фолликулярная карцинома почки: клиническое наблюдение

Нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля: лекция

ТЕМА НОМЕРА:
КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ

*Светлой памяти
Ирины Александровны Казанцевой
посвящается*

АЛЪМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 48 • № 2 • 2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Семенов Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Виты Салуте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Научный редактор выпуска

Федоров Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Неров Владимир Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИПО РАН» (Нижегород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

ТЕМА НОМЕРА:

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ

Содержание

От редакции

Память будет жить.**Ирина Александровна Казанцева**

(02.09.1938 – 27.02.2019)75

Оригинальные статьи

*Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Колпаков А.В.,
Бежанова С.Д., Муштенко В.В., Короткова Е.А.,
Пушкарь Д.Ю., Базаев В.В.***Ключевые компоненты сигнальной системы VEGF
и матриксные металлопротеиназы в диагностике
и прогнозе общей выживаемости больных почечно-
клеточным раком**78*Пауков В.С., Ерохин Ю.А.***Патологическая анатомия алкогольной болезни** .. 84*Михалева Л.М., Войтковская К.С., Федоров Е.Д.,
Бирюков А.Е., Грачева Н.А., Щеголева Н.Н., Чиграй Л.В.,
Шидии-Закруа А.В.***Клинико-морфологический анализ дисплазии
при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной
метаплазии**94*Хлебникова А.Н., Белова Л.А., Гуревич Л.Е.,
Селезнева Е.В., Седова Т.Г.***Особенности экспрессии коллагена IV типа
в базалиоме кожи** 102*Лишук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Борбат А.М.,
Удалов Ю.Д.***Клинико-морфологические особенности
IgG4-связанного забрюшинного фиброза** 110*Трифанов В.С., Максимов А.Ю., Гончарова А.С.,
Лукбанова Е.А., Карнаухов Н.С., Кит С.О., Волкова А.В.,
Протасова Т.П., Ткачев С.Ю., Ходакова Д.В.,
Заикина Е.В., Миндарь М.В., Акульшина И.М.***PDX-модель высокодифференцированной
нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы
на иммунодефицитных мышцах
линии Balb/c Nude** 117

Лекция

*Гуревич Л.Е., Гришина Е.Е.***Нейроэндокринная карцинома кожи
из клеток Меркеля. Лекция с кратким обзором
19 случаев и демонстрацией двух клинических
наблюдений** 125

Клинические наблюдения

*Волченко Н.Н., Гоева Н.С., Воробьев Н.В., Мурадян А.Г.,
Ратушная В.В.***Первичная фолликулярная карцинома почки.
Клиническое наблюдение и обзор литературы** 140*Коростелева П.А., Кривошеев А.В., Воронцова С.В.,
Воронкова И.А., Бритвин Т.А., Кривошеева Ю.Г.***Миксоидная карцинома коры надпочечника –
редкий вариант аденокортикального рака.
Клиническое наблюдение** 146

Приложение

Информация для авторов.**Положение о принципах редакционной этики** I

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2020 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)

ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские
науки)

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.**Адрес редакции:**

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: o_papara@monikiweb.ru

www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 48 • Number 2 • 2020

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitriy Yu. Semenov, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI
(Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science
and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Dmitriy N. Fedorov, MD, PhD, Associate Professor, Head of Pathology Department,
MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor,
Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine,
Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of
Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology,
Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies
of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los
Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital
Erlangen (Erlangen, Germany)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD
(Moscow, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of
Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-
Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology,
Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic
Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of
Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Ghent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of
Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM
(Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care
Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinski, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical
Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and
Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical
Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University
Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of
Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department,
Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca,
Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of
Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz
Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of
Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of
Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social
Protection (Saint Petersburg, Russia)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal
Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut
of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS
(Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research
Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the
RAS (Krasnoyarsk, Russia)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth
People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

TOPIC OF THE ISSUE:
CLINICAL MORPHOLOGY

Almanac of Clinical Medicine.
2020; 48 (2)

Content

Editorial Note

**In remembrance of Irina A. Kazantseva
(02.09.1938 – 27.02.2019) 75**

Articles

*N.E. Kushlinskii, E.S. Gershtein, A.V. Kolpakov,
S.D. Bezhanova, V.V. Mushtenko, E.A. Korotkova,
D.Yu. Pushkar, V.V. Bazaev*

Key VEGF signaling system components and matrix metalloproteinases in the diagnosis and prognosis of overall survival of patients with renal cell cancer 78

V.S. Paukov, Yu.A. Erokhin

The pathological anatomy of alcoholic disease 84

*L.M. Mikhaleva, K.S. Voytkovskaya, E.D. Fedorov,
A.E. Birukov, N.A. Gracheva, N.N. Shegoleva, L.V. Chigrai,
A.V. Shidii-Zakrva*

Clinical and morphological analysis of dysplasia in Barrett's esophagus and columnar-lined esophagus ... 94

*A.N. Khlebnikova, L.A. Belova, L.E. Gurevich,
E.V. Selezneva, T.G. Sedova*

Specifics of type IV collagen expression in basal cell skin carcinoma 102

*S.V. Lishchuk, E.A. Dubova, K.A. Pavlov, A.M. Borbat,
Yu.D. Udalov*

Clinical and morphological characteristics IgG4-associated retroperitoneal fibrosis 110

*V.S. Trifanov, A.Yu. Maksimov, A.S. Goncharova,
E.A. Lukbanova, N.S. Karnaukhov, S.O. Kit, A.V. Volkova,
T.P. Protasova, S.Yu. Tkachev, D.V. Khodakova,
E.V. Zaikina, M.V. Mindar, I.M. Akulshina*

Patient-derived xenograft model of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor in immunodeficient Balb/c Nude mice 117

Lecture

L.E. Gurevich, E.E. Grishina

Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): a lecture with a brief overview of 19 cases and demonstration of two clinical observations 125

Clinical Cases

*N.N. Volchenko, N.S. Goeva, N.V. Vorobyev,
A.G. Muradyan, V.V. Ratushnaya*

Primary thyroid-like follicular renal carcinoma: a clinical case and literature review 140

*P.A. Korosteleva, A.V. Krivosheev, S.V. Vorontsova,
I.A. Voronkova, T.A. Britvin, Yu.G. Krivosheeva*
Myxoid adrenal cortical carcinoma, a rare type of adrenal cortical cancer. A case report 146

Supplement

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2020 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



От редакции

Память будет жить

Человек, о котором пойдет речь, представляет собой редкое сочетание единства формы и содержания. Представительная, красивая, с улыбкой в глазах, всегда со вкусом одетая, приветливая и доброжелательная. Она бывала одновременно строгой, требовательной, но всегда справедливой.

В соответствующей обстановке в кругу друзей и близких она представляла веселой и остроумной, могла развеселить и сама с удовольствием смеялась над доброй шуткой. А ведь она была высококлассным специалистом и серьезным исследователем в области патологии человека – области знания, которая совсем не располагает к шуткам, но требует подвига, особенно когда в эту сферу медицинских специальностей вступают женщины. Это всегда повторял мой учитель Н.А. Краевский. Проблема не в гендерных аспектах, а в том, что каждый врач, избравший специальность патологоанатома, выполняет прозекторский этап своей работы, который требует особой формы психофизического напряжения. И этот этап работы патолога может быть эффективно выполнен только при наличии настоящего профессионального интереса, высокой степени внимания и уровня знаний, позволяющих определить характер патологического процесса, его осложнений и причин исхода. Особую сложность нередко представляет оценка лечебных мероприятий и их адекватности, что по существу иногда совпадает с оценкой качества работы коллег лечебного звена (а для этого необходимо соблюдение неукоснительной принципиальности, профессиональной честности) и связано с моральным напряжением. Другими словами, профессия требует высоких личностных качеств.

Именно такой сегодня с расстояния я вижу Ирину Александровну Казанцеву и имею право на подобную оценку, потому что наблюдал за ее



деятельностью и регулярно сотрудничал с ней на протяжении 50 лет.

После окончания 1-го Московского медицинского института в 1961 г. Ирина Александровна надолго связала свою профессиональную судьбу с МОНИКИ (Московским областным научно-исследовательским клиническим институтом им. М.Ф. Владимирского) – совершенно замечательным учреждением, внесшим огромный вклад в дело здравоохранения всего Московского

региона. Здесь она закончила аспирантуру по патологической анатомии, получила степень кандидата медицинских наук, а через 7 лет защитила и докторскую диссертацию.

Много лет профессор Казанцева работала в Институте морфологии человека АМН СССР, учреждении в известной мере многострадальном и важном для развития отечественной патологии как базовой дисциплины в медицинской науке. Здесь она 15 лет возглавляла центральную патологоанатомическую лабораторию (ЦПАЛ) в период, когда институтом руководили выдающиеся отечественные патологи А.П. Авцын и Н.К. Пермяков. ЦПАЛ под руководством И.А. Казанцевой выполнял важнейшую задачу по разработке методик и стандартизации работы патологоанатомов Советского Союза с одновременным проведением научных исследований.

Надо честно признать: значение патологической анатомии как базовой специальности для медицинской науки в нашей стране и в царское, и в советское время, да, мне кажется, и сейчас недооценивалось или даже недопонималось медицинской администрацией на всех уровнях – от министров до главных врачей.

Специальность существовала и развивалась благодаря усилиям отдельных врачей и ученых (А.И. Абрикосов, Н.Н. Аничков, И.В. Давыдовский, Н.А. Краевский и др.), писавших учебники и руководства по патологической анатомии и, конечно, создававших школы отечественных патологов. Руководство здравоохранением страны всегда забывало изречение знаменитого врача XIX века Уильяма Ослера: «Какова ваша патология – такова и ваша медицина». Хорошо знакомый с работами Р. Вирхова и других европейских патологов, Ослер знал, что говорил. Прогресс научной и, соответственно, клинической медицины неизменно связан с детальными исследованиями субстрата болезни на органно-тканевом, а ныне и клеточно-молекулярном уровнях. И эти подходы являются главным образом разработками патологов.

Профессор И.А. Казанцева как раз отчетливо понимала значение исследований патологических процессов именно с позиций вышеупомянутых подходов и делала все, чтобы вести работу на современном уровне.

В 1992 г. Ирина Александровна возглавила отделение патологической анатомии МОНИКИ и руководила им до последних дней жизни. За эти годы она выполнила сама и руководила выполнением многочисленных исследований в комплексе с сотрудниками института и других

учреждений страны. Особое внимание она уделяла проблеме онкологических заболеваний и детальному изучению морфогенеза различного вида опухолей, возникновению опухолевого роста в связи с иммунодефицитом, раку молочной железы, новообразованиям эндокринной системы и др.

И.А. Казанцева создала школу патологов, работающих на современном уровне. Делу подготовки специалистов она уделяла самое пристальное внимание. Более 25 лет она вела преподавательскую работу в качестве профессора кафедры патологической анатомии постдипломного образования 1-го Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова.

За годы работы в качестве главного патологоанатома Московской области И.А. Казанцевой выполнена огромная организационная работа по подготовке кадров, не только для Московского региона, но и для всей страны в виде создания патологоанатомических бюро, что позволило значительно повысить уровень работы и качество службы.

И.А. Казанцева всегда была участником всех научных событий. Она активно участвовала в организации и проведении съездов и конференций патологоанатомов страны и была неизменным участником многих международных конгрессов, посвященных различным проблемам медицины.

Живо вспоминаются многочисленные встречи и дискуссии с Ириной Александровной Казанцевой на диагностических конференциях, проходивших на базе Онкологического научно-го центра им. Н.Н. Блохина, когда мы обсуждали трудные или спорные диагностические наблюдения из различных лечебных учреждений страны. Именно в этой непосредственной рабочей обстановке отчетливо был виден уровень знаний, профессиональный интерес и отношение к делу своей жизни. У И.А. Казанцевой все эти качества проявлялись в самой высокой степени.

Говорят, «нет незаменимых людей». Наверное, это соответствует действительности, однако когда уходят люди, подобные И.А. Казанцевой, потеря кажется невозможной. Но она была мудрым человеком и создала школу, и ее ученики и последователи примут эстафету и с честью понесут ее дальше, а все, кто ее знал, будут всегда ее помнить. ☺

*Академик РАН Ю.Н. Соловьев
26 января 2020 г.*



Ирина Александровна Казанцева

(02.09.1938 – 27.02.2019)

Ирина Александровна Казанцева была незаурядным и ни на кого не похожим человеком. С огромной эрудицией. Высочайшим профессионалом, требовательным, не признававшим серости, невежества и некомпетентности. У нее был очень сильный и независимый характер. Ей не нужны были никакие регалии и знаки отличия. Она была чужда всяких интриг и сплетен. Обладала редкой способностью видеть самую суть вещей и отметать от себя все несущественное и мелочное.

Она была Учителем в истинном смысле этого слова и пользовалась огромным авторитетом среди коллег. Ирине Александровне удалось создать коллектив единомышленников, которых объединяло уважение к своему руководителю, друг к другу и преданность профессии. Ее уход совершенно невосполнимая утрата.

Для тех из нас, кто считает себя ее учениками, редкой удачей было иметь возможность в течение многих лет заниматься любимым делом под руководством человека, которого ты безмерно уважаешь. Она учила нас, и мы все тянулись к недостижимой высоте, заданной ее талантом. Мы были для нее семьей. С некоторыми из нас она проработала много лет, бывала и снисходительной, и строгой, а порой и нетерпимой к нашим недостаткам и слабостям.

Ирина Александровна обладала потрясающим чувством юмора, знала невероятное количество анекдотов, очень талантливо их рассказывала, сопровождая это своим совершенно неповторимым и заразительным хохотом. Она рассказывала анекдоты даже лежа в больничной палате, когда была уже совсем слабой.

Ирина Александровна была настоящим эпикурейцем и умела получать удовольствие от жизни, хотя ее время от времени и посещала болезнь многих очень умных людей – депрессия. Она любила повторять, что по природе она ленивый человек, поэтому может заниматься только



тем, что любит. Но то, что любила, она делала превосходно. Больше всего она любила свою работу. Любила своих друзей. Любила природу и путешествия, объездила много стран, везде много фотографировала, ее фотографиям с безошибочно выбранными необычными ракурсами могли бы позавидовать и профессионалы. Она очень любила классическую музыку, бельканто, живопись. Разбиралась в высокой кухне, умела потрясающе готовить, любила принимать гостей и угощать их своими изысканными блюдами. Очень любила животных, особенно кошек, любила цветы и свою дачу.

Мы осиротели с ее уходом и нам постоянно ее не хватает. И все-таки она была с нами. Мы вместе с ней прожили очень много хороших дней. Возможно, благодаря ей даже стали немножко лучше. И с нами остались воспоминания. Мы всегда будем ее помнить. А пока о человеке помнят, он жив. ☺

*Коллектив патологоанатомического
отделения ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского*



Оригинальная статья

Ключевые компоненты сигнальной системы VEGF и матриксные металлопротеиназы в диагностике и прогнозе общей выживаемости больных почечно-клеточным раком

Кушлинский Н.Е.¹ • Герштейн Е.С.¹ • Колпаков А.В.² • Бежанова С.Д.¹ • Муштенко В.В.² • Короткова Е.А.¹ • Пушкарь Д.Ю.² • Базаев В.В.³

Обоснование. Изучение и поиск новых молекулярных маркеров рака почки, в первую очередь, показателей, связанных с ангиогенной и инвазивной активностью, по-прежнему актуальны. В наших предыдущих работах мы оценили потенциальное диагностическое значение матриксных металлопротеиназ (ММП)-2, 7, 8, 9, их тканевого ингибитора 1-го типа (ТИМП-1) и компонентов сигнальной системы VEGF при раке почки. **Цель** – исследование роли VEGF, VEGFR1, VEGFR2, ММП-2, 7, 8, 9 и ТИМП-1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком в диагностике и прогнозе общей выживаемости. **Материал и методы.** Обследовано 99 больных почечно-клеточным раком (94 первичных и 5 – на фоне прогрессирования). В контрольную группу вошли 97 здоровых доноров. На протяжении от 1 до 45 (медиана – 26) месяцев для оценки общей выживаемости прослежены 93 первичных больных почечно-клеточным раком. Концентрацию исследуемых белков в сыворотке крови определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Quantikine®, R&D Systems, США). **Результаты.** Содержание VEGF, VEGFR1, VEGFR2, ММП-7, ММП-8 и ТИМП-1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком статистически значимо повышено по

сравнению с контролем. Диагностические характеристики маркеров существенно различались, при этом наиболее значимым маркером с диагностической чувствительностью 84% при 87,5% специфичности оказалась ММП-7. Концентрации VEGFR1, ММП-7, ММП-8 и ТИМП-1 положительно коррелировали со стадией заболевания и показателями системы TNM, а уровни ММП-7 и ТИМП-1 возрастали по мере уменьшения степени дифференцировки опухоли. ММП-7 была значимым фактором неблагоприятного прогноза общей выживаемости пациентов: 3-летняя выживаемость при низком (<6,3 нг/мл) уровне маркера составила 93%, при высоком – 51% ($p < 0,001$). Прогностическое значение ММП-7 сохранялось и при I стадии рака почки: при 3-летнем сроке наблюдения были живы все пациенты с низким уровнем маркера, тогда как выживаемость больных с высоким уровнем ММП-7 составила 72% ($p = 0,02$). Неблагоприятное прогностическое значение в общей группе больных раком почки имел также повышенный (> 51 нг/мл) уровень ММП-8 в сыворотке крови: 3-летняя выживаемость при низком и высоком уровнях маркера составила 78 и 58% соответственно ($p < 0,01$). Достоверного прогностического значения компонентов сигнальной системы VEGF, ММП-2,

ММП-9 и ТИМП-1 не выявлено. **Заключение.** Наиболее перспективным диагностическим и прогностическим маркером почечно-клеточного рака следует считать ММП-7. VEGF и растворимые формы его рецепторов могут быть полезны для мониторинга больных раком почки, получающих антиангиогенные препараты, и предсказания чувствительности к такому лечению.

Ключевые слова: рак почки, VEGF, VEGFR1, VEGFR2, матриксные металлопротеиназы 2, 7, 8, 9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа, сыворотка крови, диагностические характеристики, прогноз

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Колпаков А.В., Бежанова С.Д., Муштенко В.В., Короткова Е.А., Пушкарь Д.Ю., Базаев В.В. Ключевые компоненты сигнальной системы VEGF и матриксные металлопротеиназы в диагностике и прогнозе общей выживаемости больных почечно-клеточным раком. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):78–83. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-012.

Поступила 14.08.2019; доработана 11.01.2020; принята к публикации 13.01.2020; опубликована онлайн 27.03.2020

Рак почки занимает третье место среди опухолей мочеполовой системы. Долгое практически бессимптомное течение приводит к поздней диагностике и, как следствие, высокой смертности от этого заболевания. Около 40% пациентов на момент установления диагноза имеют либо большую первичную опухоль, либо отдаленные метастазы, а у 30% больных с локализованным почечно-клеточным

раком после хирургического удаления первичной опухоли развиваются отдаленные метастазы. Возможности терапевтического лечения опухолей почки до недавнего времени были ограничены их низкой чувствительностью к стандартной химио- и лучевой терапии, а достигнутые в последние годы успехи в лечении рака почки, в первую очередь, его светлого-клеточного варианта, связаны с использованием антиангиогенных



препаратов, ингибирующих активность рецепторов (R) фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor – VEGF) и некоторых других факторов роста, вовлеченных в процесс ангиогенеза [1].

Наряду с активацией процессов ангиогенеза в злокачественных опухолях различного гистогенеза обнаружено увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) [2]. При этом активация происходит по паракринному механизму с участием факторов роста и цитокинов, секретируемых инфильтрирующими опухоль макрофагами и лимфоцитами, а также клетками опухолевой стромы. Тканевая экспрессия отдельных ММП, ТИМП и показателей системы VEGF/VEGFR имеет диагностическое и прогностическое значение при некоторых типах опухолей. Проводятся также исследования клинического значения компонентов сигнальной системы VEGF и ММП/ТИМП, циркулирующих в периферической крови, однако их результаты пока неоднозначны [3–10].

Цель настоящего исследования – анализ роли основных компонентов сигнальной системы VEGF (VEGF, VEGFR1, VEGFR2), ММП-2, 7, 8, 9 и ТИМП-1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком в диагностике и оценке прогноза общей выживаемости.

Материал и методы

В открытое проспективное когортное наблюдательное исследование включено 99 больных почечно-клеточным раком (58 мужчин и 41 женщина; возраст от 29 лет до 81 года, медиана – 59 лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2015 г. Из них 94 больных раком почки обследованы при первичном поступлении и 5 – на фоне прогрессирования заболевания. Диагноз у всех пациентов подтвержден результатами планового гистологического исследования и последующего пересмотра препаратов. Гистологические варианты почечно-клеточного рака и доброкачественных новообразований почки выделяли согласно международной классификации Всемирной организации здравоохранения (2016) [11]. При этом I стадия заболевания

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 324 11 79. E-mail: biochimia@yandex.ru

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3321-801X>. E-mail: esgershtein@gmail.com

Колпаков Андрей Владимирович – соискатель кафедры урологии²

Бежанова Светлана Дмитриевна – аспирант отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>

Муштенко Владимир Владимирович – соискатель кафедры урологии²

Короткова Екатерина Андреевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2509-5232>. E-mail: katinka-kor@ya.ru

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии²

Базаев Владимир Викторович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения урологии³

выявлена у 53, II – у 10, III – у 15, IV – у 16 больных. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых мужчин и 67 женщин в возрасте от 18 до 77 лет, медиана – 42 года.

Для оценки общей выживаемости прослежены 93 первичных больных почечно-клеточным раком на протяжении от 1 до 45 (медиана – 26) месяцев. Из анализа исключены пациенты, смерть которых не была связана с основным заболеванием.

Исследование выполнено согласно требованиям комиссии по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Концентрацию VEGF, VEGFR1, VEGFR2, ММП-2, 7, 8, 9 и ТИМП-1 в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа: Human VEGF Immunoassay, Human VEGFR1 Immunoassay, Human VEGFR2 Immunoassay, Total MMP-2 Immunoassay, Human MMP-7 Immunoassay, Human MMP-8 Immunoassay, Human MMP-9 Immunoassay, Human TIMP-1 Immunoassay (Quantikine®, R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc). При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Выживаемость пациентов оценивали методом Каплана – Мейера, а также с помощью регрессионной многофакторной модели Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В таблице представлены показатели медианы, верхнего и нижнего квартилей.

Результаты и обсуждение

На первом этапе анализа, результаты которого были детально представлены нами в работах [3, 4], оценили потенциальное диагностическое значение исследуемых ММП, ТИМП-1 и компонентов

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Содержание компонентов сигнальной системы VEGF и матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови больных раком почки и в контроле [3, 4]

Обследованные группы	N	VEGF, пг/мл	VEGFR1, пг/мл	VEGFR2, нг/мл	ММП-2, нг/мл	ММП-7, нг/мл	ММП-8, нг/мл	ММП-9, нг/мл	ТИМП-1, нг/мл
Больные первичным почечно-клеточным раком (группа 1)	94	510 285–857	104 80,5–131	13,4 9–16,9	402 334–602	6,3 3,6–10	51,4 33,2–70,4	876 704–1090	351 300–432
Больные почечно-клеточным раком на фоне прогрессирования (группа 2)	5	524 430–562	131 111–138	12,2 12,1–13	417 336–504	14,2 5,65–16,7	61,6 60,7–84	1010 847–1022	445 392–522
Контроль (К)	97	272 179–423	83 54,1–112	10,6 8,3–13,6	453 348–545	2,21 1,71–2,66	35,9 24,9–63	967 756–1271	296 232–386
p		p _{1-к} <0,001	p _{1-к} <0,01 p _{2-к} <0,05	p _{1-к} <0,01	> 0,1	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} <0,001	p _{1-к} <0,05	> 0,1	p _{1-к} <0,001 p _{2-к} <0,001

N – число пациентов, ММП – матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 – тканевой ингибитор 1-го типа

Данные представлены в виде медианы (Ме), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3)

сигнальной системы VEGF, сопоставив их уровни у больных раком почки с показателями здоровых доноров. Обобщенные данные этих публикаций отражены в таблице, поскольку они стали основой для выбора пороговых уровней при оценке прогностического значения данных маркеров.

Ранее установлено, что содержание всех компонентов сигнальной системы VEGF в сыворотке крови первичных больных раком почки статистически значимо повышено по сравнению с контролем. Наиболее выраженное увеличение сывороточной концентрации обнаружено для VEGF. Наилучшие показатели чувствительности (67%) и специфичности (70%) отмечены при пороговом значении данного маркера 365 пг/мл [4]. На основании проведенного исследования показано, что компоненты VEGF/VEGFR сигнальной системы не обладали значимой диагностической чувствительностью и специфичностью, однако они могут быть полезны для мониторинга пациентов, получающих антиангиогенные препараты, а также для предсказания чувствительности к такому лечению [12].

При исследовании представителей семейства ММП отмечено, что содержание ММП-7, ММП-8 и ТИМП-1 в сыворотке крови больных раком почки статистически значимо повышено по сравнению с контролем. Сывороточные уровни ММП-2 и ММП-9 в обследованных группах не различались. При пороговом уровне ММП-7, равном 3,0 нг/мл, полученном на основе кривой ROC, диагностическая чувствительность выявления первичного рака почки составила 84%, специфичность по отношению к «здоровому» контролю – 87,5%. Эти диагностические

характеристики совпадают с опубликованными данными С. Niedworok и соавт. [9], получивших 70% специфичность и 82% чувствительность этого теста при пограничном уровне ММП-7 в плазме крови, равном 3,15 нг/мл, а также с данными А. Ramankulov и соавт. [8], показавших, что оптимальный пороговый уровень ММП-7 в плазме крови составляет 2,47 нг/мл, при этом чувствительность и специфичность теста равны соответственно 76 и 72%. Для ТИМП-1 наилучшее соотношение чувствительности (67%) и специфичности (65%) отмечено при пороговом уровне 315 нг/мл. Построение кривой ROC не выявило порогового уровня ММП-8, обеспечивающего приемлемое соотношение чувствительности и специфичности.

Для оценки прогностической значимости исследованных маркеров проанализировали показатели общей выживаемости 93 первичных больных почечно-клеточным раком, прослеженных на протяжении от 1 до 45 (медиана – 26) месяцев. За этот период от прогрессирования основного заболевания в сроки от 1 до 36 месяцев умерли 17 (18%) больных, 76 пациентов живы на момент последнего контакта. Медиана продолжительности жизни умерших пациентов составила 14 месяцев. В качестве пограничных значений для оценки выживаемости методом Каплана – Мейера были приняты показатели медианных уровней исследованных маркеров в общей группе пациентов: 402 нг/мл – для ММП-2; 6,3 нг/мл – для ММП-7; 51 нг/мл – для ММП-8; 876 нг/мл – для ММП-9; 350 нг/мл – для ТИМП-1; 510 пг/мл – для VEGF; 104 пг/мл – для VEGFR1 и 13,4 нг/мл – для VEGFR2.



При однофакторном анализе методом Каплана – Мейера факторами неблагоприятно прогноза в общей группе больных раком почки оказались высокие уровни ММП-7 и ММП-8 в сыворотке крови. Более значимые различия выявлены для ММП-7: 3-летняя выживаемость при низком уровне маркера составила 93%, при высоком – всего 51% (рис. 1; $p < 0,001$). Для ММП-8 эти показатели равны 78 и 58% соответственно (рис. 2; $p < 0,01$). Отмечены также тенденции к ухудшению общей выживаемости при высоком уровне VEGF ($p = 0,054$), VEGFR1 ($p = 0,057$) и ТИМП-1 ($p = 0,056$). Максимальные различия для этих маркеров отметили при 2-летнем сроке наблюдения, показатели составили 11, 14 и 17% соответственно. Уровни ММП-9, ММП-2 и VEGFR2 в сыворотке крови не связаны с показателями общей выживаемости больных раком почки.

Поскольку уровни ММП-7 и ММП-8 тесно связаны с распространенностью почечно-клеточного рака, их влияние на выживаемость пациентов в общей группе может быть следствием данной закономерности. В этой связи мы отдельно проанализировали больных с I стадией. Оказалось, что и у этих пациентов прогностическое значение ММП-7 сохраняется: при 3-летнем сроке наблюдения были живы все пациенты с низким уровнем маркера, а выживаемость больных с уровнем ММП-7 $> 6,3$ нг/мл составила 72% (рис. 3; $p = 0,02$). Уровень ММП-8 не был статистически значимым связан с общей выживаемостью пациентов с I стадией рака почки.

При многофакторном анализе, включавшем основные клинические и морфологические факторы прогноза (стадию, показатели системы

TNM, гистологическое строение и степень дифференцировки опухоли), а также уровни исследованных маркеров в сыворотке крови, статистически значимых независимых прогностических факторов не выявлено.

Заключение

В сыворотке крови больных раком почки выявлено значительное повышение концентрации VEGF, VEGFR1, VEGFR2, а также статистически значимое увеличение содержания ММП-7, ММП-8 и ТИМП-1. При этом наиболее перспективным серологическим маркером рака почки следует считать ММП-7, который не только имеет потенциальное диагностическое значение, но и является значимым фактором неблагоприятного прогноза общей выживаемости больных почечно-клеточным раком, в том числе и при I стадии заболевания.

Следует отметить, что уровень ММП-7 в периферической крови повышается и имеет прогностическое значение не только при раке почки, но и при некоторых других злокачественных новообразованиях [6, 10, 13, 14], что указывает на универсальный характер этих изменений и может быть обусловлено тем, что ММП-7 – единственный представитель данного семейства, который секретируется преимущественно опухолевыми, а не стромальными клетками. Универсальность повышения ММП-7 в сыворотке и плазме крови при опухолях различного гистогенеза не позволяет рекомендовать ММП-7 в качестве специфического диагностического маркера. Вместе с тем этот маркер может быть полезен для мониторинга эффекта лечения и выявления рецидива у больных с исходно повышенным его уровнем.

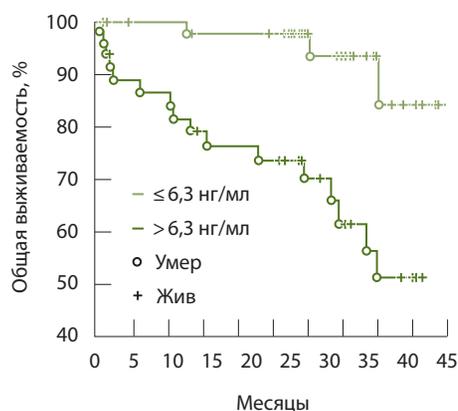


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от содержания ММП-7 в сыворотке крови

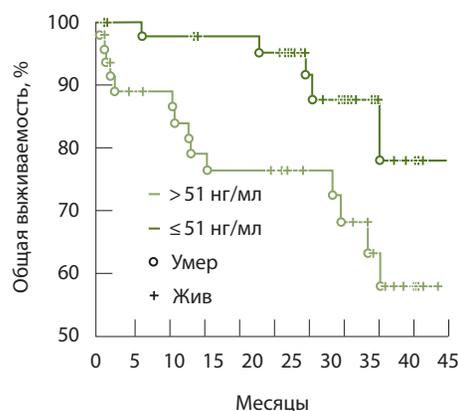


Рис. 2. Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от содержания ММП-8 в сыворотке крови

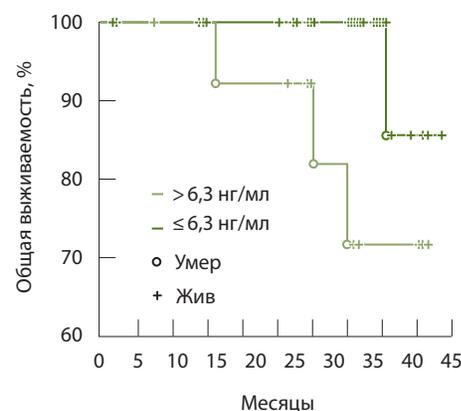


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком почки I стадии в зависимости от содержания ММП-7 в сыворотке крови



При этом неблагоприятное прогностическое значение в общей группе больных раком почки имеет также повышенный уровень ММП-8 в сыворотке крови до начала лечения, хотя диагностические характеристики этого маркера неудовлетворительные. Статистически значимого прогностического значения компонентов

сигнальной системы VEGF, ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 не выявлено. Однако полагаем, что VEGF и растворимые формы его рецепторов могут быть полезны в мониторинге больных раком почки, получающих антиангиогенные препараты, а также для предсказания чувствительности к такому лечению. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование поддержано РФФИ – грант № 18-03-00793.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.Е. Кушлинский – общий дизайн исследования, руководство выполнением работы, редактирование рукописи; Е.С. Герштейн – обзор

публикаций по теме статьи, анализ результатов лабораторных исследований, написание текста рукописи; А.В. Колпаков и В.В. Муштенко – анализ данных историй болезни и отдаленных результатов; С.Д. Бежанова – пересмотр и анализ гистологических препаратов; Е.А. Короткова – выполнение иммуноферментных исследований; Д.Ю. Пушкарь – общая организация клинических исследований; В.В. Базаев – организация исследований на клинической базе, подбор пациентов для включения в исследование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Kuusk T, Albiges L, Escudier B, Grivas N, Haanen J, Powles T, Bex A. Antiangiogenic therapy combined with immune checkpoint blockade in renal cancer. *Angiogenesis*. 2017;20(2):205–15. doi: 10.1007/s10456-017-9550-0.
2. Герштейн ЕС, Кушлинский НЕ. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(5):16–27. doi: 10.15690/vramn.v68i5.659. [Gershtein ES, Kushlinskii NE. [Clinical prospects of tumor-associated proteases and their tissue inhibitors investigation in oncologic patients]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(5):16–27. Russian. doi: 10.15690/vramn.v68i5.659.]
3. Герштейн ЕС, Муштенко ВВ, Короткова ЕА, Бежанова СД, Морозов АА, Алферов АА, Казанцева ИА, Кушлинский НЕ. Матриксные металлопротеиназы-2, 7, 8, 9 и их тканевые ингибиторы 1-го типа в сыворотке крови больных раком почки: клинико-морфологические корреляции. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(2):94–101. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101. [Gershtein ES, Mushtenko VV, Korotkova EA, Bezhanova SD, Morozov AA, Alferov AA, Kazantseva IA, Kushlinskii NE. [Matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and their type 1 tissue inhibitor in serum of renal cancer patients: clinical and pathologic correlations]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(2):94–101. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101.]
4. Герштейн ЕС, Колпаков АВ, Бежанова СД, Морозов АА, Алферов АА, Огнерубов НА, Казанцева ИА, Кушлинский НЕ. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы 1-го и 2-го типов в сыворотке крови больных раком почки: клинико-морфологические корреляции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(9):536–41. [Gershtein ES, Kolpakov AV, Bezhanova SD, Morozov AA, Alferov AA, Ognerubov NA, Kazantseva IA, Kushlinskii NE. [The growth factor of endothelium of vessels and its receptors type I and II in blood serum in patients with kidney cancer: clinical morphological correlations]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(9):536–41. Russian.]
5. Kushlinsky NE, Trapeznikova MF, Gershtein ES, Glibin PA, Kazantseva IA, Kilichbekov MB. Vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in tumors and serum of patients with renal cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2008;145(6):744–7. doi: 10.1007/s10517-008-0188-1.
6. Kushlinskii NE, Gershtein ES, Ivannikov AA, Davydov MM, Chang VL, Ognerubov NA, Stilidi IS. Clinical Significance of Matrix Metalloproteinases in Blood Plasma of Patients with Gastric Cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(3):373–6. doi: 10.1007/s10517-019-04353-y.
7. Wu CY, Wu MS, Chiang EP, Chen YJ, Chen CJ, Chi NH, Shih YT, Chen GH, Lin JT. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is better than serum matrix metalloproteinase-9 level to predict gastric cancer evolution. *Clin Cancer Res*. 2007;13(7):2054–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2299.
8. Ramankulov A, Lein M, Johannsen M, Schradler M, Miller K, Jung K. Plasma matrix metalloproteinase-7 as a metastatic marker and survival predictor in patients with renal cell carcinomas. *Cancer Sci*. 2008;99(6):1188–94. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00802.x.
9. Niedworok C, vom Dorp F, Tschirdewahn S, Rübber H, Reis H, Szucs M, Szarvas T. Validation of the diagnostic and prognostic relevance of serum MMP-7 levels in renal cell cancer by using a novel automated fluorescent immunoassay method. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(3):355–61. doi: 10.1007/s11255-015-1185-8.
10. Gershtein ES, Mushtenko SV, Ermilova VD, Levchenko NE, Kushlinskii NE. Matrix Metalloproteinases and their tissue inhibitors in blood serum of patients with endometrial cancer: clinical and morphological correlations. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(1):75–9. doi: 10.1007/s10517-018-4103-0.
11. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, editors. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th edition. Lyon: IARC; 2016. 400 p.
12. Golshayan AR, Brick AJ, Choueiri TK. Predicting outcome to VEGF-targeted therapy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: data from recent studies. *Future Oncol*. 2008;4(1):85–92. doi: 10.2217/14796694.4.1.85.
13. Gershtein ES, Korotkova EA, Shcherbakov AM, Prorokov VV, Golovkov DA, Kushlinskii NE. Matrix metalloproteinases 7 and 9 and their types 1 and 4 tissue inhibitors in tumors and plasma of patients with colorectal cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2007;143(4):459–62. doi: 10.1007/s10517-007-0156-1.
14. Gershtein ES, Levkina NV, Digayeva MA, Laktionov KP, Tereshkina IV, Kushlinsky NE. Matrix metalloproteinases 2, 7, and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in tumors and serum of patients with ovarian neoplasms. *Bull Exp Biol Med*. 2010;149(5):628–31. doi: 10.1007/s10517-010-1010-4.



Key VEGF signaling system components and matrix metalloproteinases in the diagnosis and prognosis of overall survival of patients with renal cell cancer

N.E. Kushlinskii¹ • E.S. Gershtein¹ • A.V. Kolpakov² •
S.D. Bezhanova¹ • V.V. Mushtenko² • E.A. Korotkova¹ •
D.Yu. Pushkar² • V.V. Bazaev³

Background: Evaluation and search for new molecular markers of renal cell cancer, first of all, associated with angiogenic and invasive activity, continue to be highly relevant. In our previous publications, we have assessed the potential diagnostic value of matrix metalloproteinases (MMP) 2, 7, 8, and 9, their tissue inhibitor type 1 (TIMP1) and components of the VEGF signaling system in renal cell cancer. **Aim:** To assess the role of serum VEGF, VEGFR1, VEGFR2, MMP2, 7, 8, 9, and TIMP1 levels in renal cell patients as diagnostic and prognostic markers of overall survival. **Materials and methods:** 99 renal cell cancer patients (94 primary and 5 at progression) were recruited into the study. The control group included 97 healthy control blood donors. Ninety three (93) primary patients with renal cell cancer were followed for 1 to 45 (median, 26) months for assessment of their overall survival. Serum concentrations of the study proteins were measured by direct immunoenzyme analysis (Quantikine® ELISA kits, R&D Systems, USA). **Results:** Serum VEGF, VEGFR1, VEGFR2, MMP7, MMP8, and TIMP1 levels in renal cell cancer patients are significantly higher than those in the control group. The diagnostic characteristics of the markers are considerably different, the most reliable marker with 84% sensitivity at 87.5% specificity being MMP7. VEGFR1, MMP7, MMP8, and TIMP1 were positively associated with disease stage and TNM indices. MMP7 and TIMP1 levels also increased with a higher tumor grade. MMP7 was found to be a significant unfavorable prognostic factor for overall survival: the 3-years survival in those with low (<6.3 ng/ml) marker

level amounted to 93%, whereas with high, 51% ($p < 0.001$). MMP7 prognostic value remained significant also in stage I renal cancer: after 3-years' follow-up, all patients with low MMP7 were alive, while survival of those with high marker levels was 72% ($p = 0.02$). Increased serum MMP8 level (> 51 ng/ml) also had an unfavorable prognostic value in the whole renal cell cancer patient group, with 3-years' survival being 78 and 58% for low and high levels, respectively ($p < 0.01$). The components of VEGF signaling system, MMP2, MMP9, and TIMP1 had no significant prognostic values. **Conclusion:** MMP7 should be viewed as the most promising diagnostic and prognostic renal cell cancer marker. VEGF and its soluble receptors could be useful for monitoring of patients receiving anti-angiogenic treatments and prediction of their sensitivity to these agents.

Key words: renal cancer, matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9, matrix metalloproteinases tissue inhibitor 1, VEGF, VEGFR1, VEGFR2, serum, diagnostic characteristics, prognosis

For citation: Kushlinskii NE, Gershtein ES, Kolpakov AV, Bezhanova SD, Mushtenko VV, Korotkova EA, Pushkar DYU, Bazaev VV. Key VEGF signaling system components and matrix metalloproteinases in the diagnosis and prognosis of overall survival of patients with renal cell cancer. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):78–83. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-012.

Received 14 August 2019; revised 11 January 2020; accepted 13 January 2020; published online 27 March 2020

Funding

The study has been performed with financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR), grant No 18-03-00793.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' contributions

N.E. Kushlinskii, general study design, study leadership, editing of the manuscript; E.S. Gershtein, review of the literature on the topic, analysis of laboratory results, text writing; A.V. Kolpakov and V.V. Mushtenko, analysis of medical files and long-term results; S.D. Bezhanova, review and analysis of histological specimen; E.A. Korotkova, immunoenzyme studies; D.Yu. Pushkar, general organization of the clinical study; V.V. Bazaev, organization of the study in the clinic, patient recruitment. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before publication.

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>
✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 79.
E-mail: biochimia@yandex.ru

Elena S. Gershtein – PhD, Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3321-801X>.
E-mail: esgershtein@gmail.com

Andrey V. Kolpakov – MD, Urologist, Chair-Applicant of the Department of Urology²

Svetlana D. Bezhanova – Postgraduate Student, Department of the Pathologic Anatomy and Molecular Genetic Diagnostics of the Tumors¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>

Vladimir V. Mushtenko – MD, Urologist, Chair-Applicant of the Department of Urology²

Ekaterina A. Korotkova – PhD (in Biology), Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2509-5232>. E-mail: katinka-kor@ya.ru

Dmitry Yu. Pushkar – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology²

Vladimir V. Bazaev – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Urology²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

³Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Приглашенная статья

Патологическая анатомия алкогольной болезни

Пауков В.С.¹ • Ерохин Ю.А.²

Проблема злоупотребления алкоголем весьма актуальна для всего мира и носит как медицинский, так и социальный характер. Однако борьба с этим заболеванием малоэффективна в значительной степени потому, что ее решением занимаются в основном только психиатры-наркологи. Они пытаются лечить алкоголизм – заболевание, ставшее итогом длительной хронической алкогольной интоксикации и характеризующееся развитием зависимости от алкоголя. При этом не учитывается длительный период злоупотребления спиртными напитками, характеризующийся влечением к алкоголю, но не сопровождающийся зависимостью от него и называемый пьянством. На основании

изучения результатов аутопсий 1133 трупов больных в возрасте от 18 до 73 лет, умерших дома или в стационарах, авторы предлагают концепцию алкогольной болезни, патогенез которой складывается из 3 стадий: 1-я – стадия эпизодических алкогольных интоксикаций, 2-я – стадия пьянства и 3-я – стадия алкоголизма и его осложнений. В статье показана динамика морфологических изменений в печени, сосудистой системе и других органах. При этом авторы подчеркивают: образование в основном в стадии алкоголизма телец Мэллори, являющихся аутоантигеном, обуславливает включение необратимой аутоиммунной воспалительной реакции, что объясняет чрезвычайно низкую

эффективность лечения алкоголизма. В связи с этим предлагается в динамике алкогольной болезни выделять стадию пьянства, лечением которой должны заниматься терапевты.

Ключевые слова: алкогольная болезнь, патогенез, морфогенез, тельца Мэллори, пьянство

Для цитирования: Пауков В.С., Ерохин Ю.А. Патологическая анатомия алкогольной болезни. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):84–93. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-015.

Поступила 29.01.2020; принята к публикации 13.02.2020; опубликована онлайн 10.04.2020

Злоупотребление спиртными напитками – проблема, актуальная для всего мира. Для России это явление приобретает характер национального бедствия, несмотря на эпизодически публикуемые статистические данные о некотором снижении употребления алкогольных напитков. При этом невозможно учесть количество суррогатов и фальсификатов алкоголя, достаточно широко распространенных в нашей стране. Несомненно, что это число увеличивается по мере роста цены на алкоголь в официальной продаже. Кроме того, статистика подсчитывает употребление алкоголя на душу населения, то есть включая детей, женщин и стариков. И тем не менее, употребление алкоголя в России составляет 14,5 л на душу населения [1]. При этом хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) помимо самостоятельного медико-социального значения способствует возникновению, рецидивированию и прогрессированию соматических заболеваний, которыми страдают люди, злоупотребляющие спиртными напитками. Ежегодно смертность

в России от болезней, связанных со злоупотреблением алкоголем, достигает 700 тыс., а от отравлений его суррогатами в стране погибает около 40 тыс. [2].

Однако злоупотребление алкоголем привлекает внимание врачей только тогда, когда у больных развивается алкоголизм, характеризующийся физической и психической зависимостью от алкоголя и выраженными психическими расстройствами. При этом не учитывается, что за ярким проявлением алкоголизма скрываются долгие годы злоупотребления спиртными напитками, не сопровождающегося зависимостью от алкоголя и выраженной психической симптоматикой и носящего название «пьянство». Многие клиницисты, в первую очередь наркологи, считают, что данный термин описывает лишь бытовое понятие, и поэтому предпочитают называть пьянство доклинической стадией алкоголизма. Пьяниц не считают больными и ими медицина не занимается. Вместе с тем клинический опыт и морфологические исследования не позволяют отождествлять алкоголизм,



которым страдают лишь 10% больных, с ХАИ, которой подвержены 90% людей, злоупотребляющих алкоголем, но не имеющих психических признаков алкоголизма [3, 4]. Следовательно, каждый, страдающий алкоголизмом, прошел период пьянства, но только каждый десятый пьяница стал алкоголиком. Кроме того, излечение от алкоголизма, по мнению многих психиатров, происходит лишь в 3–5%, случаев, и, несмотря на усилия психиатров и наркологов всего мира, вывести проблему из тупика не удастся. Кроме того, даже у «излеченных от алкоголизма» сохраняются тяжелые изменения практически всех внутренних органов, то есть с медицинской точки зрения они остаются глубоко больными людьми. Это происходит потому, что до развития алкоголизма человек проходит долгий период ХАИ, в течение которого развиваются и прогрессируют изменения в органах и системах организма. Многие годы они остаются компенсированными и не имеют ярко выраженной симптоматики. Только когда компенсаторные и приспособительные возможности организма оказываются исчерпанными, появляется психопатологическая симптоматика и клиника алкоголизма. Именно поэтому понятие алкоголизма не отражает широты патогенеза ХАИ и требует иной трактовки недуга, обусловленного многолетним злоупотреблением алкоголем.

Понимание этого привело нас к необходимости разработки новых представлений об алкогольной болезни (АБ) как о страдании, имеющем значительно более длительный и разнообразный патогенез, нежели алкоголизм [5–7]. Вместе с тем, анализируя пато- и морфогенез АБ, следует учитывать, что этанол – нормальный метаболит организма, он участвует в обмене липопротеидов и фосфолипидов, повышая уровень липопротеидов высокой и очень высокой плотности, регулирует обмен холестерина, а также синтез клеточных и внутриклеточных мембран. Для метаболизма алкоголя в печени существует ферментная система, которая в норме метаболизирует эндогенный алкоголь до уксусной кислоты и воды. Однако для физиологического метаболизма алкоголя важны два основных фактора: активность ферментной системы печени, которая зависит от генетических особенностей человека, и так называемый базальный метаболизм печени, то есть способность печени метаболизировать определенное, сугубо индивидуальное количество алкоголя (этанола). При превышении возможности базального метаболизма печени в кровь поступают метаболиты алкоголя, прежде всего ацетальдегид, которые оказывают повреждающее действие на различные

Пауков Вячеслав Семенович – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2646-911X>
 ✉ 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/1, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 708 37 62.
 E-mail: profpvs@yandex.ru

Ерохин Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение²

структуры организма, в первую очередь на сосуды микроциркуляторного русла, а также на клетки всех органов и мембраны внутриклеточных структур [8, 9]. При злоупотреблении алкоголем базальный метаболизм печени оказывается превышенным, и в кровь поступает ацетальдегид, вызывающий изменения в органах и тканях и определяющий развитие АБ.

Целью нашего исследования было изучение морфологических изменений внутренних органов в стадиях пьянства и алкоголизма и описание морфогенеза АБ. При этом мы учитывали результаты наших экспериментов по изучению начальных процессов, возникающих в органах при алкогольной интоксикации и характеризующих 1-ю стадию АБ – стадию эпизодических алкогольных интоксикаций [10].

Материал и методы

Проведенные исследования основаны на результатах аутопсий 1133 трупов больных (960 мужчин и 173 женщин) в возрасте от 18 до 73 лет, умерших дома или в стационарах. В соответствии с анамнезом, течением заболевания, клиническим и патологоанатомическим диагнозом выделены 3 основные группы наблюдений.

Первую группу наблюдений (контрольную) составили 125 трупов больных (105 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 25 до 73 лет, при жизни страдавших хронической ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, атеросклерозом сосудов головного мозга, хроническим пиелонефритом. Их медицинская документация и беседа с родственниками, а также использованные нами лабораторные методы диагностики ХАИ исключили злоупотребление алкоголем при жизни.

Вторую группу наблюдений составили 787 (78,1%) умерших в возрасте от 18 до 72 лет, страдавших пьянством. Больные при жизни не лечились и не состояли на учете в наркологическом диспансере, но из медицинской документации и бесед с родственниками было известно, что они длительное время злоупотребляли крепкими спиртными напитками, в том числе суррогатами алкоголя. Их толерантность к спиртным напиткам составила от 0,6 до 5 л спиртных напитков в течение недели на протяжении 5–30 лет. Так как патогенез пьянства складывается из периодически повторяющихся алкогольных эксцессов вплоть до острого отравления этанолом, в этой группе были выделены 3 подгруппы:

- *2а подгруппу* составил 451 умерший (373 мужчины и 78 женщин) в возрасте от 20 до 72 лет, страдавший пьянством. Смерть больных

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГУЗ «Новомосковская городская клиническая больница»; 301650, Тульская область, г. Новомосковск, ул. Калинина, 39, Российская Федерация



наступила через 5 часов – 40 суток после госпитализации в терапевтический стационар: в 206 (45,6%) случаях от заболеваний органов дыхания; в 148 (32,8%) наблюдениях – от болезней сердечно-сосудистой системы; 41 (9,15%) больной скончался от болезней печени; в 38 (8,4%) случаях смерть наступила от сосудистых заболеваний головного мозга; в 12 (2,7%) – от болезней желудочно-кишечного тракта; в 6 (1,3%) – от болезней почек. Алкоголь в крови всех этих больных при поступлении в стационар обнаружен не был;

- *2б подгруппу* составили 236 умерших (211 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 лет до 71 года, госпитализированных в терапевтический стационар в состоянии алкогольного опьянения, содержание алкоголя в их крови варьировало от 1,5 до 2,5‰. Смерть больных наступила в период от 4 часов до 12 суток с момента госпитализации. При этом 88 (37,3%) больных умерли от обострения хронического панкреатита в виде геморрагического панкреонекроза; 74 (31,3%) – от болезней сердечно-сосудистой системы; 71 (30,1%) – от сосудистых заболеваний головного мозга; 3 (1,3%) – от болезней печени;
- *2в подгруппу* составили 100 умерших (84 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 21 года до 70 лет, смерть которых наступила вне стационара от отравления этанолом на фоне пьянства. Содержание алкоголя в крови посмертно было 5,5–7‰.

Третья группа наблюдений состояла из 221 (21,9%) умершего (187 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 21 года до 73 лет, страдавшего алкоголизмом и его осложнениями. Они неоднократно лечились в наркологическом диспансере. Длительность злоупотребления алкоголем составляла 7–28 лет. В последние 5–7 лет у них сформировался алкогольный абстинентный синдром. В этой группе также были выделены 3 подгруппы:

- *3а подгруппу* составили 148 умерших (127 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 25 лет до 71 года, по данным наркологического стационара страдавших алкоголизмом II–III стадии. Большинство больных перед смертью лечились в общесоматических больницах, куда они поступали с подозрением на острую пневмонию, менингит, по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, алкогольного цирроза печени. Часть больных была экстренно госпитализирована в наркологический стационар в состоянии алкогольного делирия или алкогольного абстинентного синдрома,

сопровождающегося гипертоническим кризом с признаками острого нарушения мозгового кровообращения. Смерть больных наступила через 4 часа – 4 суток после госпитализации. Алкоголь в крови обнаружен не был;

- *3б подгруппа* была представлена 63 умершими (53 мужчины и 10 женщин) в возрасте от 21 года до 66 лет. Все больные госпитализированы после алкогольного эксцесса, в 44 случаях в состоянии алкогольной комы; в 19 случаях смерть наступила от заболеваний сердечно-сосудистой системы. Содержание алкоголя при жизни составило 1,5–2,5‰;
- *3в подгруппу* составили 10 умерших (7 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 29 до 59 лет, смерть которых наступила вне стационара от острого отравления этанолом на фоне алкоголизма. Содержание алкоголя в крови у умерших было 5,5–7‰.

Кроме того, учитывая возрастную патологию, а также длительность ХАИ, мы в каждой группе выделили возрастные подгруппы – умерших в возрасте моложе 50 лет; 50 лет и старше.

Аутопсии проводили не позднее 12–24 часов после смерти. Изучали головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, поджелудочную железу, надпочечники, половые железы. Срезы из вырезанных кусочков этих органов окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, орсеином, азокармином по Гайденгайму. Срезы головного мозга дополнительно окрашивали резильным фиолетовым по Нислю. Препараты сердца и печени для выявления жира окрашивали суданом III. Для выявления повреждения мышечных волокон миокарда использовали окраску по Ли гематоксилином – основным фуксилином – пикриновой кислотой (ГОФПК). В препаратах легких для выявления железа ставили реакцию Перлса. Кроме того, в препаратах легких, сердца, печени, поджелудочной железе, половых железах, надпочечниках выявляли нейтральные гликопротеиды путем постановки PAS-реакции с амилазным контролем и кислые гликозаминогликаны путем окраски толуидиновым синим при разных значениях pH. В качестве контрольных тестов применяли мягкое и жесткое метилирование, метилирование-омыление, обработку тестикулярной гиалонидазой. Для посмертной объективной диагностики ХАИ проводили определение в крови концентрации ферментов печени, патогномоничных для ХАИ [8]: γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также среднего корпускулярного объема эритроцитов (СКОЭ). На



микропрепаратах проводили морфометрическое исследование площади различных компонентов тканей органов «точечным» методом при помощи сетки Автандилова. Полученные данные обрабатывали на компьютере с применением пакета Mathcad Professional. Статистическую значимость определяли по вычислению коэффициента достоверности Стьюдента.

Результаты

При пьянстве органом-мишенью становится печень, от уровня базального метаболизма которой в значительной степени зависит прогрессирование патологии во внутренних органах (и в определенной степени – от длительности стадии пьянства). Исследование печени у 517 (65,7%) умерших выявило жировой гепатоз в виде крупнокапельного ожирения с наличием жировых кист (рис. 1А). В 204 (25,9%) случаях отмечен перивенулярный и перипортальный склероз. Хронический алкогольный гепатит (ХАГ) и алкогольный цирроз печени наблюдались редко (у 22 умерших, то есть в 2,8%), в основном при длительном пьянстве. Почти всегда при этом определялись мостовидные некрозы гепатоцитов. В 0,8% случаев наблюдались расположенные внутриклеточно тельца Мэллори, вокруг которых отмечалось скопление полиморфноядерных лейкоцитов. В склерозированной строме определялся гистио-лимфоцитарный инфильтрат, который не выходил за ее пределы (рис. 1Б). У 44 больных (в 5,6% наблюдений) обнаружен алкогольный цирроз печени.

При пьянстве выявлена начинающаяся или умеренно выраженная алкогольная кардиомиопатия. Сердце было увеличено в размерах, масса его составляла в среднем 450 г. Под эпикардом повышенное отложение жировой ткани, верхушка часто закруглена. Миокард дряблый, иногда глинистого вида, с немногочисленными белесоватыми рубцами, полости сердца умеренно расширены. Стенки венечных артерий в большинстве случаев тонкие или с плоскими бляшками, стенозирующими просветы сосудов у более молодых больных на 30–40%. У умерших старшего и пожилого возраста в венечных артериях определялся стенозирующий атеросклероз в стадии атерокальциноза с сужением их просветов более чем на 50%, при этом в сосудах нередко были красные свертки крови, иногда – обтурирующие тромбы. У 9 больных обнаружен трансмуральный инфаркт миокарда. Склеротические процессы выражены также в эндокарде. Гипертрофированные мышечные волокна чередуются с атрофичными, в кардиомиоцитах выраженная жировая дистрофия, очаговая

фуксинофилия. Отмечается фрагментация миофибрилл. В строме диффузный, мелкоочаговый, а также периваскулярный кардиосклероз (рис. 1В). При обострении алкогольной кардиомиопатии после алкогольного эксцесса в стенках венечных артерий определялся фибриноидный некроз, спущивание эндотелия, плазморрагия, периваскулярный отек. Капилляры миокарда паретически расширены, полнокровны. Морфометрический анализ показал, что при сравнении с контрольной группой количество кардиомиоцитов в состоянии жировой дистрофии увеличивалось в 5,4, фуксинофилии – в 5,2, склероза – в 2,8 раза.

Поражение легких при пьянстве представлено в большинстве случаев хроническим бронхитом, обычно гнойным, перибронхиальным и периваскулярным склерозом, микроателектазами и очагами перифокальной эмфиземы. В 3,7% случаев имела место очагово-сливная пневмония. В 10,5% наблюдений пневмония была крупозной. В 11,9% случаев у больных наблюдался фибрино-кавернозный туберкулез с развитием пневмосклероза и хронической легочно-сердечной недостаточности. При морфометрическом анализе при пьянстве по сравнению с контролем в 3,2 раза увеличивалось количество микроателектазов, в 4,4 раза – площадь, занятая эмфиземой, более чем в 3,2 раза увеличилась площадь соединительной ткани.

При вскрытии головного мозга отмечалось умеренное сглаживание извилин и некоторое расширение борозд, особенно в лобных и височных долях. В большинстве случаев сосуды основания мозга тонкостенные, просветы их спавшиеся. В 10% случаев обнаружены внутримозговые кровоизлияния на фоне стабильной артериальной гипертензии. Нередко у умерших после алкогольного эксцесса наблюдался фибриноидный некроз стенок сосудов, выраженный периваскулярный отек, периваскулярные диапедезные кровоизлияния. У 3,8% умерших пожилого возраста выявлены инфаркты мозга. В этих случаях в артериях основания мозга обнаружены атеросклеротические бляшки, суживающие просветы их на 50–60%. Мягкая мозговая оболочка умеренно утолщена за счет склероза, сосуды ее были неравномерно полноправные, стенки их склерозированы. У всех умерших наблюдались участки некоторого обеднения коры и подкорки клеточными элементами. В лобной и височной коре, в подкорковых ядрах, гипоталамусе определялись темные и темные сморщенные нейроны, а также «клетки-тени» (рис. 1Г). При морфометрическом анализе в лобной коре достоверно в 2,3 раза выше, чем

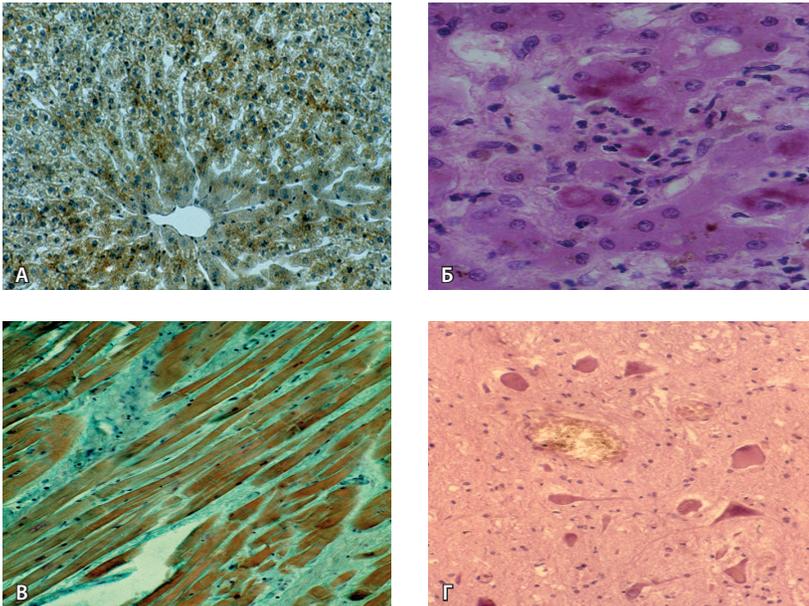


Рис. 1. Морфология алкогольной болезни в стадию пьянства. **А** – выраженная жировая дистрофия печени; окраска суданом III, $\times 250$. **Б** – тельца Мэллори в гепатоцитах и очаговая воспалительная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$. **В** – дистрофические изменения миофибрилл и склероз стромы миокарда; окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, $\times 250$. **Г** – нейроны, лишенные ядер («темные нейроны»), стаз крови в капилляре; окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$

в контроле, увеличилось количество темных нейронов, в 5 раз – темных сморщенных нейронов и более чем в 15 раз – «клеток-теней».

В поджелудочной железе обычно определялись явления хронического панкреатита. Железа была уплотнена, иногда значительно, масса ее в среднем составляла 82 г. При гистологическом исследовании во всех наблюдениях выявлен мелкоочаговый, преимущественно перидуктальный и перилобулярный склероз, часто с белковыми преципитатами в расширенных протоках. После алкогольного эксцесса в 11,2% случаев определялось обострение хронического панкреатита в виде тотального геморрагического панкреонекроза. Морфометрический анализ показал, что площадь поджелудочной железы, занятая фиброзом, по сравнению с контролем увеличивалась в 12,5 раза, однако площадь, занятая эндокринной частью железы, уменьшалась незначительно. Островки Лангерганса были разной величины, многие уменьшены в размерах, иногда значительно. Наблюдалось достоверное снижение их количества. В кровеносных сосудах отмечено явление артериосклероза, количество их также достоверно снижено.

Яички в большинстве наблюдений, в том числе и у мужчин среднего возраста, уменьшены в размерах. Микроскопически определялся фиброз стромы и семенных канальцев. Просвет канальцев

определялся не всегда, что, вероятно, связано с частым отсутствием сперматогенного эпителия. При морфометрическом анализе наблюдалось увеличение по сравнению с контролем фиброза и снижение площади паренхимы, а также количества сосудов. В яичниках, в том числе у молодых женщин, площадь, занятая фиброзом, увеличивалась по сравнению с контролем в среднем почти в 14 раз.

В надпочечниках отмечался артериосклероз и периваскулярный склероз. Площадь склеротических изменений была достоверно в 14,5 раза больше, чем в контроле. Почки в большинстве случаев макроскопически были не изменены, только у 6 больных, при жизни страдавших гипертонической болезнью, они были уменьшены в размерах, мелкозернистые; еще в 6 случаях имел место хронический пиелонефрит с исходом в сморщивание почек. Вместе с тем у многих больных отмечалась умеренная атрофия клубочков, расширение просветов канальцев, наличие в них гиалиновых цилиндров, явления фиброза стромы. Эпителий канальцев часто в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. Строма, с учетом ее фиброзирования, достоверно занимала площадь в 8 раз больше, чем в контроле, достоверно также уменьшилось количество клубочков.

Исследование крови у больных пьянством показало достоверный рост концентрации в ней ГГТ в 2,7 раза, АСТ – в 2,9 раза и АЛТ – почти в 10 раз по сравнению с контролем, что указывает на повреждение гепатоцитов у этих больных. При этом в 1,1 раза достоверно повышался и СКОЭ как результат повреждения мембран эритроцитов. При алкогольном эксцессе все эти цифры были еще выше.

Таким образом, уже при пьянстве наблюдается отчетливая полиорганный патология, и это позволяет рассматривать пьянство как важнейшую стадию АБ.

В стадию алкоголизма и его осложнений резко прогрессирует поражение печени (табл. 1). Жировой гепатоз наблюдался у 100% умерших. При этом он достоверно чаще сопровождался перивенулярным и перипортальным склерозом; в 52,3% наблюдений в печени обнаруживались тельца Мэллори, что сочеталось с резким увеличением количества ХАГ (рис. 2А). Практически у каждого 3-го больного развивался монолобулярный алкогольный цирроз печени с фиброзными септами и с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией в ложных дольках при обострении ХАГ.

У всех больных алкоголизмом выявлена выраженная алкогольная кардиомиопатия, при этом масса сердца была такой же, как и у страдавших

**Таблица 1.** Поражение печени при алкогольной болезни, абс. (%)

Заболевание	Алкогольная болезнь	
	пьянство	алкоголизм
Жировой гепатоз	517 (65,7)	221 (100)
Перивенулярный и перипортальный фиброз	204 (25,9)	74 (33,5)
Хронический алкогольный гепатит	22 (2,8)	77 (34,8)
Алкогольный цирроз печени	44 (5,6)	33 (14,9)

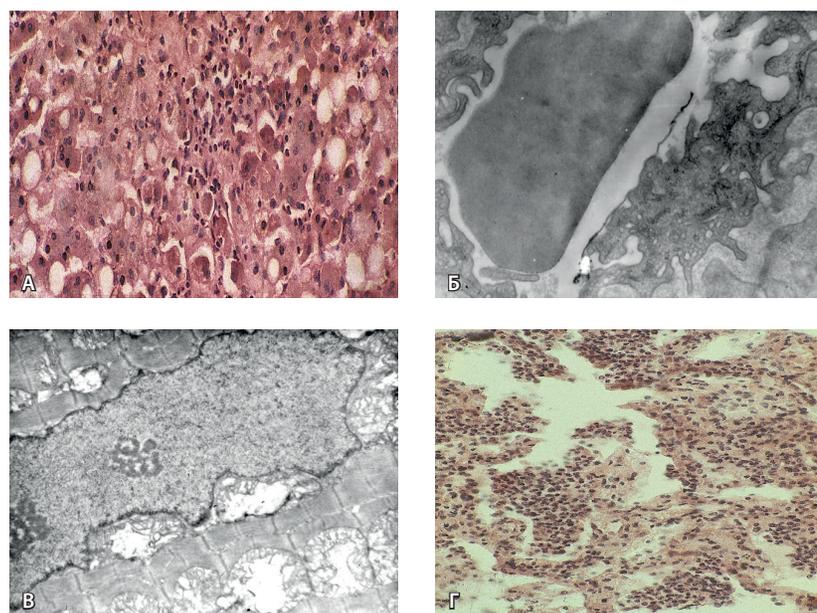


Рис. 2. Морфология алкогольной болезни в стадию алкоголизма. **А** – множественные тельца Мэллори, явления алкогольного гепатита на фоне жирового гепатоза печени; окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$. **Б** – атрофия эндотелия капилляров; электронограмма, $\times 15000$. **В** – кардиомиоцит: набухание митохондрий, фрагментация их крист, отсутствие гранул гликогена в саркоплазме; электронограмма, $\times 21000$. **Г** – абсцедирующая пневмония; окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

пьянством, и составляла в среднем 450 г. Под эндокардом и вокруг интрамуральных сосудов много жировой ткани. В венечных артериях и в их ветвях плоские атеросклеротические бляшки, стенозирующие просветы сосудов на 35–50%, выражен склероз их стенок. В сосудах микроциркуляции гиалиноз, распространенная, хотя и нерегулярная атрофия и сдувание эндотелиоцитов, стазы и сладжи эритроцитов (рис. 2Б). Отмечались плазморрагия и фибриноидный некроз стенок сосудов, периваскулярный отек, нередко диапедзные кровоизлияния, особенно при отравлении этанолом. Количество микроциркуляторных сосудов снижено. Миокард дряблый, полости сердца растянуты, эндокард утолщен, склерозирован.

Иногда в кардиомиоцитах выявлялся алкогольный гиалин в виде телец Мэллори, или «палочковидных включений» [11]. Выражены жировая дистрофия и липофусциноз мышечных клеток. Гипертрофированные кардиомиоциты чередовались с участками атрофии мышечных волокон. Много очагов пересокращения и фрагментации миофибрилл, особенно у умерших в состоянии алкогольного делирия. В случаях скорострительной смерти от отравления алкоголем наблюдалось исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл в результате расплавления дисков Z, множественные очаги миоцитолитиса с лимфоидноклеточной инфильтрацией. У всех умерших в кардиомиоцитах отмечалось набухание митохондрий, выраженная фрагментация их крист, размытые, нечеткие мембраны внутриклеточных структур (рис. 2В). Резко снижено количество гранул гликогена в саркоплазме. Количество поврежденных кардиомиоцитов почти в 1,5 раза превышало их количество в миокарде у страдавших пьянством и в 6,2 раза увеличивалось по сравнению с миокардом умерших из группы контроля. Во всех наблюдениях был отмечен диффузный очаговый кардиосклероз, площадь которого суммарно составляла $28 \pm 0,5\%$, что достоверно в 1,4 раза больше, чем у страдавших пьянством.

Поражение легких при алкоголизме характеризовалось наличием у больных хронического бронхита, который наблюдался в 100% случаев (табл. 2).

Площадь микротелектазов достоверно в 1,8 раза выше, чем при пьянстве, и в 6 раз выше, чем в контроле. В 1,3 раза по сравнению с пьянством и в 5,6 раза по сравнению с контролем увеличивается площадь, занятая эмфизематозной тканью. В легких также иногда наблюдались «палочковидные включения». На этом фоне часто развивалась абсцедирующая пневмония, от которой погибали больные. Крупозная пневмония иногда осложнялась абсцедированием или гангреной, а также карнификацией (рис. 2Г). Прогрессирует пневмосклероз, увеличиваясь почти в 1,5 раза по сравнению с группой больных, страдающих пьянством, и в 4,8 раза по сравнению с контролем.

При исследовании головного мозга в 90% наблюдений полости желудочков были несколько расширены. При гистологическом исследовании мягкая мозговая оболочка склерозирована. В коре мозга участки обеднения и опустошения клеточными элементами. При алкогольных эксцессах, а также при алкогольном абстинентном синдроме определялось обострение алкогольной энцефалопатии по типу энцефалопатии Гайе – Вернике вплоть до обширных внутримозговых

**Таблица 2.** Поражение легких при алкогольной болезни, абс. (%)

Заболевание	Алкогольная болезнь	
	пьянство	алкоголизм
Хронический бронхит	704 (89,4)	221 (100)
Бронхопневмония	29 (3,7)	41 (18,5)
Крупозная пневмония	83 (10,5)	39 (17,6)
Туберкулез легких	94 (11,9)	15 (6,8)

кровоизлияний с прорывом крови в желудочную систему, чего не наблюдалось при пьянстве. Морфометрический анализ показал, что при алкоголизме по отношению к пьянству достоверно нарастало количество «клеток-теней», темных и темных сморщенных нейронов.

В поджелудочной железе выраженный перилобулярный склероз, резкое уменьшение долек, атрофия ацинарных клеток. При морфометрическом анализе по сравнению с пьянством обнаружено прогрессирующее снижение массы функциональной ткани железы, увеличение площади склероза, уменьшение площади, занятой экзокринной и эндокринной тканью.

Аналогичные изменения происходят в яичках и яичниках. В яичках определялся значительный фиброз стромы и базальной мембраны семенных канальцев. Сперматогенный эпителий в большинстве случаев сохранен, но сперматогенез практически отсутствовал даже в молодом возрасте. Морфометрический анализ подтвердил нарастание фиброза и снижение площади паренхимы яичек при алкоголизме по сравнению с группой страдавших пьянством. Яичники почти у всех женщин, в том числе 35–40 лет, были уменьшены в размерах, плотные. Определялся значительный склероз, прежде всего периваскулярный.

Надпочечники у большинства умерших были источены до 0,3 см, снижалась их масса. Микроскопически зона коркового и мозгового вещества выявлялась не четко, строма расширена. При морфометрическом анализе достоверное нарастание склеротических процессов. У большинства больных в почках отмечался хронический пиелонефрит, который у части больных после алкогольного эксцесса трансформировался в апостематозный нефрит. Более чем у половины больных (66,1%) наблюдался гломерулосклероз и фиброз стромы.

Содержание в крови больных алкоголизмом ГГТ, АСТ и АЛТ хотя и недостоверно, но отчетливо выше, чем у больных, страдавших пьянством,

а СКОЭ значительно и достоверно выше, чем у умерших контрольной группы и группы пьянства. Эти различия были еще больше в крови умерших после алкогольного эксцесса и в результате отравления алкоголем.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается отчетливое поражение практически всех органов задолго до развития алкоголизма. При этом следует подчеркнуть, что и при пьянстве, и при алкоголизме в организме возникают принципиально одинаковые изменения, так как они обусловлены одной причиной – длительной интоксикацией этанолом и его метаболитами, в первую очередь – ацетальдегидом. Именно поэтому и для пьянства, и для алкоголизма характерны выраженная жировая дистрофия паренхиматозных органов, прежде всего печени и сердца, микроангиопатия в виде повышения проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, гиалиноза и нарастающего артериосклероза, нарушения реологии крови, что, несомненно, способствует появлению и прогрессированию гипоксии. Очевидно, что этанол и особенно ацетальдегид, как факторы, повреждающие клеточные мембраны, а также нарастающая гипоксия тканей способствуют развитию склеротических процессов в стенках сосудов и строме органов, особенно в печени, сердце, легких, поджелудочной железе. Характерны также отчетливые и прогрессирующие от пьянства к алкоголизму повреждения мозга в виде углубления алкогольной энцефалопатии, сопровождающейся гибелью нейронов, с чем, очевидно, связана психическая симптоматика больных алкоголизмом.

Прогрессирует и алкогольная кардиомиопатия, в значительной степени обуславливающая внезапную коронарную смерть больных АБ. Важную роль играют заболевания легких в виде хронического бронхита, очагово-сливной бронхопневмонии, крупозной пневмонии и пневмосклероза, чаще выраженных у страдавших алкоголизмом. Достаточно характерным признаком алкоголизма является абсцедирующая пневмония.

Вместе с тем наряду с принципиально стереотипным характером повреждений внутренних органов при АБ в стадии алкоголизма, очевидно, в связи с выраженным падением базального метаболизма печени и нарастанием в крови концентрации ацетальдегида все указанные изменения достигают такой степени, что появляются качественные отличия алкоголизма от пьянства. В силу развития при алкоголизме психической



и физической зависимости от этанола алкогольная интоксикация больных неуклонно прогрессирует. Истощаются компенсаторные и приспособительные возможности организма, нарушаются процессы метаболизма белков, что выражается в появлении алкогольного гиалина в виде телец Мэллори в печени и других органах. В ответ на это развивается необратимая аутоиммунная воспалительная реакция, и патологические процессы в печени, сердце, головном мозге и других органах прогрессируют уже вне зависимости от содержания в них ацетальдегида и этанола. Именно в эту стадию наиболее ярко проявляются аутоантигенные свойства телец Мэллори: возникает Т-клеточный иммунный ответ, нарастает активность Т-супрессоров, увеличивается секреция В-клетками IgA, IgG и IgM, повышается продукция провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-1 β , IL-8 [12, 13]. При этом на 32% чаще, чем при пьянстве, развивается ХАГ, нарастает фиброз печени и почти в 3 раза чаще, чем при пьянстве, развивается алкогольный цирроз печени. Все это снижает эффективность компенсаторных и приспособительных процессов, а также угнетает резистентность организма. На это указывает нередкое прогрессирование туберкулеза у больных алкоголизмом. В связи с нарастающими аутоиммунными процессами излечение от алкоголизма весьма проблематично.

Достаточно характерной особенностью патологии легких при ХАИ, особенно при алкоголизме, служит появление множественных двусторонних ателектазов легочной ткани. Постоянное выведение части алкоголя легкими после алкогольных эксцессов приводит к повреждению пневмоцитов 2-го типа и нарушению ими синтеза сурфактанта, что способствует развитию ателектазов и пневмонии, особенно при снижении функции иммунной системы. По нашим данным, в стадию алкоголизма более чем в 5 раз чаще, чем при пьянстве, развивается очагово-сливная пневмония и почти в 2 раза чаще – крупозная пневмония (см. табл. 2). Кроме того, при алкоголизме крупозная пневмония нередко осложняется абсцедированием, карнификацией и гангреной легких, что, возможно, связано с появлением в них «палочковидных включений», которые могут быть аналогом телец Мэллори.

В целом морфологические изменения у страдавших алкоголизмом выражены значительно больше, чем при пьянстве. Однако ключевым моментом, с нашей точки зрения, является образование при алкоголизме телец Мэллори, имеющих аутоантигенный характер и порождающих ответную необратимую аутоиммунную реакцию. Именно это, наряду с глубиной морфологических

изменений внутренних органов и систем, в подавляющем большинстве случаев делает стадию алкоголизма необратимой.

Таким образом, проведенные исследования и полученные данные позволяют утверждать, что АБ представляет собой заболевание, при котором длительная повторяющаяся интоксикация этанолом приводит к возникновению морфологических изменений в органах и системах организма, начиная от минимальных поражений сосудов микроциркуляторного русла до полиорганной патологии, характерной для алкоголизма, с соответствующей клинической, в том числе психопатологической, симптоматикой. При этом патогенез данного заболевания складывается из 3 стадий:

- 1-я стадия – стадия повторных острых алкогольных интоксикаций, наблюдающаяся при эпизодическом употреблении спиртных напитков в относительно умеренных дозах. Возникшие изменения, в основном жировая дистрофия печени, исчезают примерно через сутки. Образование алкогольного гиалина не происходит, нет и признаков гепатита;
- 2-я стадия АБ – пьянство. Оно характеризуется ХАИ, связанной с влечением к спиртным напиткам, но без появления зависимости от алкоголя. В эту стадию нарастают выраженные морфологические изменения во всех органах, особенно в сосудистой системе. Однако компенсаторные возможности организма еще достаточно велики, что позволяет больному АБ в стадии пьянства сохранять работоспособность и относительную психическую адекватность. Однако на определенном этапе ХАИ компенсаторные возможности организма оказываются исчерпанными, в печени и, возможно, в других органах образуются тельца Мэллори, обладающие аутоантигенными свойствами, в ответ на которые появляется аутоиммунная воспалительная реакция и развивается ХАГ. Эти изменения характеризуют переход стадии пьянства в стадию алкоголизма;
- 3-я стадия – стадия алкоголизма и его осложнений. В данном случае структурные изменения органов и тканей в принципе аналогичны тем, что возникают при пьянстве, но выражены значительно интенсивнее, компенсаторные возможности организма снижены, а появление в органах аутоантигенов в виде алкогольного гиалина и развитие в ответ на это аутоиммунной воспалительной реакции делают эти изменения необратимыми и продолжающимися прогрессировать уже вне зависимости от употребления алкоголя.



Заключение

Проведенные исследования, вопреки сложившимся представлениям, позволяют рассматривать ХАИ как АБ, патогенез которой складывается из 3 стадий: стадии эпизодических алкогольных интоксикаций, стадии пьянства и стадии алкоголизма и его осложнений. При этом в стадиях пьянства и алкоголизма в органах развиваются выраженные и принципиально однотипные морфологические изменения. Однако при пьянстве, характеризующемся влечением к алкоголю, но отсутствием зависимости от него, эти изменения компенсируются, и при употреблении алкоголя в пределах базального метаболизма печени могут подвергаться обратному развитию. Именно поэтому пьянство как более ранняя и обратимая стадия АБ излечимо.

Вместе с тем на определенном этапе ХАИ у больных АБ развивается абстиненция к алкоголю, его употребление становится постоянным, базальный метаболизм печени падает ниже индивидуальных критических пределов, растет концентрация в крови ацетальдегида, прогрессируют изменения в органах и ослабевают компенсаторные возможности организма. В печени и, возможно, в других органах появляются тельца Мэллори или аналогичный им алкогольный гиалин, имеющие аутоантгенные свойства, возникает ответная необратимая аутоиммунная воспалительная

реакция. Это качественно меняет течение ХАИ и характеризует переход стадии пьянства в стадию алкоголизма, при которой прогрессируют изменения внутренних органов, в том числе нарастает энцефалопатия и атрофия нейронов головного мозга. Сочетание токсических воздействий этанола и ацетальдегида с аутоиммунными реакциями является основой прогрессирования алкоголизма и объясняет чрезвычайно низкую эффективность лечения этой стадии АБ, несмотря на все усилия медицины и общества.

Полученные результаты позволяют утверждать, что при ХАИ необходимо выделять пьянство как клиническую стадию АБ, предшествующую алкоголизму и требующую интенсивного лечения, главным образом терапевтами, возможно, при помощи психиатров. При соответствующем целенаправленном лечении морфологические изменения, характеризующие стадию пьянства, позволяют рассчитывать на их обратное развитие или компенсацию функций органов и систем. Вместе с тем алкоголизм как практически неизлечимая стадия АБ может оставаться предметом терапии психиатров-наркологов, которые могут добиваться ремиссии заболевания. Однако при этом необходимо привлекать к лечению и терапевтов, так как больные, страдающие алкоголизмом, с медицинской точки зрения являются глубоко больными людьми. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках диссертационной работы Ю.А. Ерохина «Патологическая анатомия алкогольной болезни» на базе Сеченовского университета и Новомосковской городской клинической больницы (научный консультант: заслуженный деятель науки

РФ, академик РАЕН, д.м.н., проф. В.С. Пауков). Спонсорской поддержки не имело.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Немцов АВ. Алкоголизм в России: история вопроса, современные тенденции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; Прилож. 1:3–7.
2. Немцов АВ, Терехин АТ. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. Наркология. 2007;6(12):29–36.
3. Lingford-Hughes AR, Davies SJ, Mclver S, Williams TM, Daghli MR, Nutt DJ. Addiction. Br Med Bull. 2003;65:209–22. doi: 10.1093/bmb/65.1.209.
4. Лисицын ЮП, Сидоров ПИ. Алкоголизм. Медико-социальные аспекты. М.: Медицина; 1990. 528 с.
5. Пауков ВС. Алкогольная болезнь. Архив патологии. 1994;56(1):38–45.
6. Пауков ВС, Беляева НЮ, Воронина ТМ. Алкоголизм и алкогольная болезнь. Терапевтический архив. 2001;73(2):65–7.
7. Пауков ВС, Ерохин ЮА. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. Архив патологии. 2004;66(4):3–9.
8. Тарасова ОИ, Огурцов ПП, Мазурчик НВ, Моисеев ВС. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя. Клиническая фармакология и терапия. 2007;16(1):10–5.
9. Пауков ВС, Кириллов ЮА, Чернов ИА, Штемлевская ЕВ. Современный взгляд на тельца Мэллори. Клиническая и экспериментальная морфология. 2019;8(4):5–12. doi: 10.31088/СЕМ2019.8.4.5-12.
10. Пауков ВС, Угрюмов АИ, Беляева НЮ. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации. Архив патологии. 1991;53(3):3–11.
11. Пауков ВС, Беляева НЮ. Палочковидные включения в сердце и головном мозге при экспериментальной алкоголизации крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1985;100(7):100–3.
12. Peng Y, French BA, Tillman B, Morgan TR, French SW. The inflammasome in alcoholic hepatitis: Its relationship with Mallory-Denk body formation. Exp Mol Pathol. 2014;97(2):305–13. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.08.006.
13. Shen H, French BA, Liu H, Tillman BC, French SW. Increased activity of the complement system in the liver of patients with alcoholic hepatitis. Exp Mol Pathol. 2014;97(3):338–44. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.09.004.



References

1. Nemtsov AV. [Alcoholism in Russia: a history and current trends]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2007;Suppl 1:3–7. Russian.
2. Nemtsov AV, Terechin AT. [Dimention and diagnostic structure of alcohol mortality in Russia]. *Narcology*. 2007;6(12):29–36. Russian.
3. Lingford-Hughes AR, Davies SJ, Mclver S, Williams TM, Daglish MR, Nutt DJ. Addiction. *Br Med Bull*. 2003;65:209–22. doi: 10.1093/bmb/65.1.209.
4. Lisitsyn YuP, Sidorov PI. [Alcoholism. Medical and social aspects]. Moscow: Meditsina; 1990. 528 p. Russian.
5. Paukov VS. [Alcoholic disease]. *Arkh Patol*. 1994;56(1):38–45. Russian.
6. Paukov VS, Beliaeva Nlu, Voronina TM. [Alcoholism and alcohol disease]. *Ter Arkh*. 2001;73(2):65–7. Russian.
7. Paukov VS, Erokhin luA. [Pathologic anatomy of hard drinking and alcoholism]. *Arkh Patol*. 2004;66(4):3–9. Russian.
8. Tarasova OI, Ogurtsov PP, Mazurchik NV, Moiseev VS. [State-of-the-art laboratory markers of alcohol use]. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2007;16(1):10–5. Russian.
9. Paukov VS, Kirillov YuA, Chernov IA, Shtemplevskaya EV. [A modern view of Mallory bodies]. *Clinical and Experimental Morphology*. 2019;8(4):5–12. Russian. doi: 10.31088/CEM2019.8.4.5-12.
10. Paukov VS, Ugriumov AI, Beliaeva Nlu. [Inter-organ relationships in alcoholic intoxication]. *Arkh Patol*. 1991;53(3):3–11. Russian.
11. Paukov VS, Beliaeva Nlu. [Rod-shaped inclusions in the heart and brain in the experimental alcoholization of rats]. *Biull Eksp Biol Med*. 1985;100(7):100–3. Russian.
12. Peng Y, French BA, Tillman B, Morgan TR, French SW. The inflammasome in alcoholic hepatitis: Its relationship with Mallory-Denk body formation. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(2):305–13. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.08.006.
13. Shen H, French BA, Liu H, Tillman BC, French SW. Increased activity of the complement system in the liver of patients with alcoholic hepatitis. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(3):338–44. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.09.004.

The pathological anatomy of alcoholic disease

V.S. Paukov¹ • Yu.A. Erokhin²

The problem of alcohol abuse is high on the agenda for the whole world both medically and socially. However, the fight against this disease is less than effective, mostly due to the fact that its solution has been left to psychiatrists and experts in narcology. They are making attempts to treat alcoholism, a disease which results from long-term, chronic alcohol intoxication and alcohol dependence. What is missed here is a long period of excessive use of hard drinks characterized by alcohol cravings with no alcohol dependence; this period is called “excessive alcohol consumption”. Based on the results of 1113 autopsies of patients aged 18 to 73 years who died at home or in a hospital, the authors propose the concept of the alcohol disease, whose pathogenesis consists of 3 stages: stage 1, episodic alcohol intoxication, stage 2, excessive alcohol drinking, and stage 3, alcoholism and its complications. The article describes the changes over time

that can be found in the liver, vessels and other organs. The authors emphasize that the formation of Mallory bodies (auto-antigens), mainly in the stage of alcoholism, triggers an irreversible autoimmune inflammatory reaction explaining an extremely poor effect of alcoholism treatment. In this regard, excessive alcohol drinking is being suggested as a separate stage, which should be treated by internists.

Key words: alcoholic disease, pathogenesis, morphogenesis, Mallory bodies, binge drinking

For citation: Paukov VS, Erokhin YuA. The pathological anatomy of alcoholic disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):84–93. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-015.

Received 29 January 2020; accepted 13 February 2020; published online 10 April 2020

Funding

The study has been performed as a part of the thesis by Yu.A. Erokhin “The pathological anatomy of the alcoholic disease” (research advisor, Prof. V.S. Paukov, MD, PhD) performed in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, and Novomoskovsk City Clinical Hospital. No sponsorship has been granted.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Vyacheslav S. Paukov – MD, PhD, Professor, Department of Pathological Anatomy named after Academician A.I. Strukov¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2646-911X>

✉ 8/1 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 708 37 62.
✉ E-mail: profpvs@yandex.ru

Yuriy A. Erokhin – MD, PhD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²Novomoskovsk City Clinical Hospital; 39 Kalinina ul., Novomoskovsk, Tul'skaya oblast', Russian Federation



Оригинальная статья

Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии

Михалева Л.М.^{1,2} • Войтковская К.С.² • Федоров Е.Д.^{2,3} • Бирюков А.Е.^{1,2} • Грачева Н.А.² • Щеголева Н.Н.² • Чиграй Л.В.² • Шидии-Закруа А.В.³

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, профессор, директор¹; заведующая патологоанатомическим отделением²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

✉ 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 621 44 57.
E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Войтковская Ксения Сергеевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Федоров Евгений Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии²; гл. науч. сотр., научно-исследовательская лаборатория хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Бирюков Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической морфологии¹; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Грачева Наталия Александровна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7286-6629>

Щеголева Наталья Николаевна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²

Чиграй Людмила Витальевна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения²

Шидии-Закруа Альбина Владимировна – аспирант лечебного факультета кафедры госпитальной хирургии № 2³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Актуальность. Пищевод Барретта (ПБ) – облигатное предраковое заболевание пищевода. Риск развития аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ повышается с увеличением длины сегмента метаплазии и при наличии дисплазии. При цилиндроклеточной метаплазии (ЦМ) пищевода также может развиваться дисплазия и аденокарцинома, однако риск у таких пациентов меньше. **Цель** – провести клинико-морфологический анализ у пациентов с ПБ и ЦМ пищевода в зависимости от наличия / отсутствия дисплазии. **Материал и методы.** В проспективное клинико-морфологическое исследование вошли 78 пациентов с определением сегментов метаплазии дистального отдела пищевода при эзофагогастродуоденоскопии, в том числе 20 пациентов с длинным сегментом и 58 – с коротким. Биопсированные фрагменты из сегментов ЦМ дистального отдела пищевода окрашивали гематоксилином и эозином, проводили ШИК-реакцию в сочетании с альциановым синим по стандартной методике. У 49 пациентов при патоморфологическом исследовании обнаружили ПБ, у 29 – ЦМ пищевода. При ПБ проводили морфометрический анализ плотности бокаловидных клеток (БК), во фрагментах с наличием дисплазии подсчитывали количество вовлеченных крипт. **Результаты.** При коротком сегменте метаплазии дистального отдела пищевода соотношение мужчин и женщин составило $\approx 1:1,1$, ЦМ обнаруживалась в 53% случаев (27 из 58 пациентов), а ПБ – в 57% (31 из 58 пациентов). При длинном сегменте метаплазии соотношение мужчин и женщин было 2,3:1, значительно преобладали случаи ПБ (18 из 20 пациентов, 90%) с высокой плотностью БК (11 из 18 пациентов, 61%). Частота обнаружения БК возрастала с увеличением длины метаплазированного сегмента

пищевода ($p < 0,05$), относительная плотность БК при длинном сегменте ПБ также была значительно выше, чем при коротком ($p < 0,001$). При коротком сегменте выраженная воспалительная инфильтрация наблюдалась в 22 случаях из 58 (38%), а при длинном – у 13 из 20 пациентов (65%, $p = 0,012$); при длинном сегменте эрозии выявлены в 1,62 раза чаще, а участки изъязвления – в 3,87 раза чаще ($p = 0,014$). У 10 из 20 (50%) пациентов с длинным и у 2 из 58 (3,4%) с коротким сегментом метаплазии пищевода обнаружена дисплазия пищевода. В 10 из 12 случаев (83,3%) дисплазия носила мультифокальный характер и занимала от 2 до 10 крипт, суммарно – до 25 крипт. **Заключение.** При длинном сегменте метаплазии возрастала частота активного хронического эзофагита, а также частота обнаружения БК и их плотность. Дисплазия выявлена у 10 пациентов с наличием 3 и более факторов риска прогрессии (мужской пол, длинный сегмент метаплазии, наличие хиатальной грыжи и др.). В большинстве наблюдений в биоптатах определялись множественные фокусы дисплазии.

Ключевые слова: цилиндроклеточная метаплазия пищевода, пищевод Барретта, low-grade и high-grade дисплазия, канцерогенез

Для цитирования: Михалева ЛМ, Войтковская КС, Федоров ЕД, Бирюков АЕ, Грачева НА, Щеголева НН, Чиграй ЛВ, Шидии-Закруа АВ. Клинико-морфологический анализ дисплазии при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):94–101. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-011.

Поступила 10.01.2020; доработана 24.02.2020; принята к публикации 26.02.2020; опубликована онлайн 23.03.2020

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



Пищевод Барретта (ПБ) – облигатное предраковое заболевание дистального отдела пищевода. ПБ развивается как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), как правило, при длительности рефлюксных жалоб более 5 лет, но у части пациентов может протекать бессимптомно. В настоящее время международным консенсусом BOV CAT (Benign Barrett's and CAncer Taskforce, 2015) ПБ определен как любой тип цилиндрической метаплазии (ЦМ) дистального отдела пищевода выше 1 см от гастроэзофагеального перехода (ГЭП) при типичной эндоскопической картине циркулярного участка ярко-красного цвета с наличием «языков пламени», с обязательным указанием в гистологическом заключении типа метаплазии [1]. Согласно рекомендациям Российского общества патологоанатомов 2015 г., для диагностики ПБ необходимо морфологическое подтверждение наличия кишечной метаплазии пищевода выше 1 см от ГЭП [2].

В дистальном отделе пищевода наблюдается ЦМ трех типов: кардиальная, фундальная и кишечная. Кардиальная метаплазия чаще встречается в коротком сегменте ПБ и представляет собой наиболее раннее метапластическое изменение пищевода в условиях ГЭРБ. Эпителий при кардиальной метаплазии обладает гистологическими и иммуногистохимическими свойствами фовеолярного эпителия. При фундальной метаплазии определяются железы, характерные для слизистой тела желудка, построенные из главных и париетальных клеток. При кишечной метаплазии бокаловидные клетки (БК) в железах чередуются с клетками фовеолярного типа. Иногда в биоптатах ПБ можно найти клетки Панета и нейроэндокринные клетки [3].

У одного пациента в биоптатах пищевода могут встречаться различные типы ЦМ, мозаично сочетающиеся друг с другом на разных отрезках сегмента ПБ. Как правило, кишечная метаплазия располагается более проксимально – в сегменте ПБ, а кардиальная и фундальная метаплазия локализируются ближе к ГЭП. В исследовании R. Harrison и соавт. показано, что кишечная метаплазия встречается вдвое чаще в биопсиях из проксимальных отделов ПБ по сравнению с биопсиями, взятыми ближе к ГЭП [4].

В условиях нарушенной регенерации при длительном повторяющемся воздействии агрессивной среды рефлюктата в сегменте ЦМ и ПБ иногда возникает дисплазия легкой степени (low-grade), которая может с течением времени переходить в тяжелую дисплазию (high-grade) и в конечном

итоге подвергаться малигнизации с возникновением аденокарциномы пищевода. При наличии дисплазии риск развития аденокарциномы пищевода увеличивается. Частота вновь обнаруженных случаев аденокарциномы при ПБ составляет 0,12–0,38% в год [5], тогда как при наличии low-grade дисплазии частота выявления аденокарциномы находится в интервале от 6 до 40% в год [6, 7], а при high-grade дисплазии достигает 60% в год [8]. Частота дисплазии и малигнизации по типу аденокарциномы у пациентов с ЦМ кардиального типа несколько ниже, чем у пациентов с ПБ, но выше, чем в общей популяции [9].

Риск возникновения аденокарциномы пищевода выше у пациентов с длительностью ГЭРБ более 10 лет, длинным сегментом ПБ, наличием хитальной грыжи и тяжелого эзофагита [6, 10–12]. Данный риск также повышается в случае наличия визуально определяемых очагов при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), которые могут иметь вид узелков, экзофитных, зубчатых или плоских полипов либо изъязвленных участков [13–16].

На риск малигнизации влияют наличие и протяженность участков дисплазии при гистологическом исследовании: чем больше протяженность очагов low-grade и high-grade дисплазии, тем выше риск [13, 17]. Диффузное распространение high-grade дисплазии в биоптате (охват > 5 крипт) и выявление high-grade дисплазии более чем в 1 фрагменте связаны с развитием аденокарциномы [13, 18].

Целью нашего исследования был клинико-морфологический анализ данных пациентов с ПБ и ЦМ дистального отдела пищевода в зависимости от наличия/отсутствия дисплазии.

Материал и методы

Проспективное клинико-морфологическое исследование проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» в период с 1 января 2018 по 20 декабря 2019 г. В исследование включены пациенты, проходившие лечение в ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ», у которых при выполнении ЭГДС выявлены ярко-красные очаги ЦМ протяженностью 1 см от уровня ГЭП и более, большинство – с формированием циркулярного сегмента и наличием «языков пламени» различной длины. Протяженность метаплазированного сегмента дистального отдела пищевода при ЭГДС по Пражской классификации составила от C0M1 до C13M14. За время проведения исследования выполнено 16 064 ЭГДС, в 85 наблюдениях (5,3%) у 78 пациентов зарегистрирована ЦМ дистального отдела пищевода протяженностью > 1 см от ГЭП.

Пациенты жаловались на изжогу (50 человек), боли, жжение и дискомфорт в эпигастральной

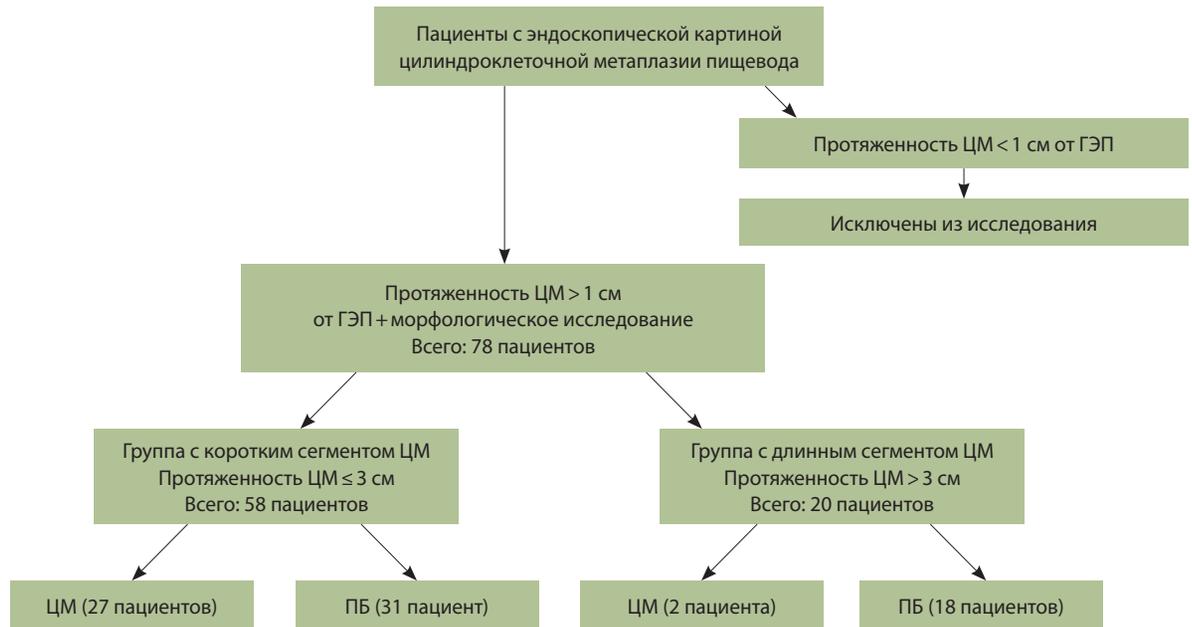


Рис. 1. Дизайн исследования; ГЭП – гастроэзофагеальный переход, ПБ – пищевод Барретта, ЦМ – цилиндроклеточная метаплазия

области (12), гиперсаливацию (10). У 25 пациентов отмечено бессимптомное течение заболевания. Длительность рефлюксных жалоб составила от 1 года до 50 лет. Наличие и продолжительность жалоб не были связаны с длиной сегмента метаплазии пищевода и наличием дисплазии.

В зависимости от длины сегмента метаплазии пациенты разделены на 2 группы. Пятьдесят восемь пациентов с длиной сегмента ≤ 3 см составили группу с коротким сегментом метаплазии пищевода, 20 больных с длиной сегмента > 3 см – группу с длинным сегментом метаплазии. У 37 (63,7%) пациентов с коротким сегментом метаплазии пищевода при ЭГДС диагностировали аксиальную хиатальную грыжу, у 9 (15,5%) – только недостаточность кардии. У 17 (85%) пациентов с длинным сегментом метаплазии пищевода выявили аксиальную хиатальную грыжу в сочетании с недостаточностью кардии, у 1 (5%) – только недостаточность кардии. У 1 пациента при ЭГДС обнаружены 2 эпителиальных новообразования пищевода (при морфологической верификации – участки high-grade дисплазии), у остальных пациентов с дисплазией эндоскопическая картина ничем не выделялась из общей группы.

В группу с коротким сегментом метаплазии пищевода вошли 27 мужчин и 31 женщина, соотношение мужчин и женщин было 1:1,1. Возраст пациентов в этой группе составил от 18 до 94 лет (средний возраст – $54,8 \pm 18,7$ года). В группу с длинным сегментом метаплазии пищевода

вошли 14 мужчин и 6 женщин, соотношение мужчин и женщин – 2,3:1. Возраст пациентов в группе с длинным сегментом метаплазии варьировал от 35 до 90 лет (средний возраст – $64,7 \pm 11,2$ года). Возраст пациентов с длинным сегментом метаплазии был статистически значимо больше, чем с коротким ($p = 0,028$, U-критерий Манна – Уитни). Кроме того, возраст пациентов с кишечной метаплазией был статистически значимо выше, чем у пациентов с кардиальной метаплазией ($p < 0,01$).

У всех пациентов взята биопсия из очагов метаплазии дистального отдела пищевода (от 1 до 12 кусочков). Мы использовали определение ПБ, данное Российским обществом патологоанатомов [2]. Критерием включения в исследование была морфологически подтвержденная ЦМ (кардиальная или фундальная) или морфологически подтвержденный ПБ. В группу с коротким сегментом метаплазии дистального отдела пищевода вошли 27 пациентов с ЦМ пищевода и 31 – с ПБ. Группу с длинным сегментом метаплазии дистального отдела пищевода составили 2 пациента с ЦМ пищевода и 18 – с ПБ. Дизайн исследования приведен на рис. 1.

Биопсированные фрагменты окрашивали гематоксилином и эозином, также проводили ШИК-реакцию в сочетании с альциановым синим для достоверного выявления БК.

У всех пациентов с ПБ выполняли морфометрический подсчет плотности БК в железах: при



Факторы риска у пациентов с дисплазией метаплазированного сегмента дистального отдела пищевода

№ п/п	Пол	Возраст, годы	Длина сегмента метаплазии	Прочие находки при ЭГДС	Выраженность эзофагита	Протяженность участков дисплазии (количество крипт)
1	М*	56	С7М8*	Большая аксиальная хиатальная грыжа*	Активный эзофагит с изъязвлениями и грануляциями*	12*
2	М*	69	С13М14*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Активный эзофагит с наличием эрозий*	18*
3	Ж	68	С10М12*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Активный эзофагит с наличием эрозий*	4
4	М*	70	С6М7*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием изъязвления*	15*
5	М*	69	С1М4*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозии*	16*
6	М*	67	С2М4*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозий*	25*
7	Ж	68	С2М5*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозий*	7*
8	М*	71	С7М8*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический эзофагит	7*
9	М*	48	С13М13*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозий, наличие эпителиального образования*	25*
10	М*	56	С2М5*	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический эзофагит	10*
11	М*	40	С0М3	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический активный эзофагит с наличием эрозий*	5
12	М*	76	С0М1	Аксиальная хиатальная грыжа*	Хронический эзофагит	12*

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

*Наличие фактора риска

наличии БК, занимающих менее 10% от количества всех клеток в железах, пациентов относили к подгруппе с единичными БК, при наличии БК, занимающих от 10 до 50% от количества клеток в железах, – к подгруппе с низкой плотностью БК; в случаях, когда БК занимали более 50% клеток в железах, пациентов относили к подгруппе с высокой плотностью БК. У пациентов с дисплазией измеряли количество крипт с диспластическими изменениями по методике, приведенной в статье A. Srivastava и соавт. [17].

При патоморфологическом исследовании у 12 пациентов обнаружили признаки дисплазии (таблица): у 10 – low-grade дисплазия, у 2 – high-grade дисплазия. Возраст пациентов с дисплазией метаплазированного сегмента пищевода составил от 40 до 76 лет (средний возраст – $63,17 \pm 10,75$ года), у 7 из 10 пациентов возраст находился в интервале от 60 до 74 лет. У пациентов с дисплазией пищевода средний возраст был несколько больше, чем в группах с коротким и длинным сегментом метаплазии, однако статистически значимые различия не выявлены.

Этическая экспертиза. Работа обсуждена на заседании локального этического комитета ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» (протокол № 03-19 от 06.12.2019). Учитывая, что работа носит наблюдательный характер, проводится в рамках рутинной клинической практики и не предполагает внесения изменений в утвержденный медикоэкономическими стандартами комплекс обследования и лечения пациентов с ПБ, а использованные их личные данные полностью деперсонифицированы, в данном случае получения отдельного информированного согласия пациента не требовалось. Информированное согласие на проведение ЭГДС с взятием биопсии было подписано всеми больными. Возможность публикации результатов исследования без раскрытия персональных данных субъектов была одобрена этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» (протокол № 03-19 от 06.12.2019).

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Статистически значимые различия между группами оценивали при помощи непараметриче-

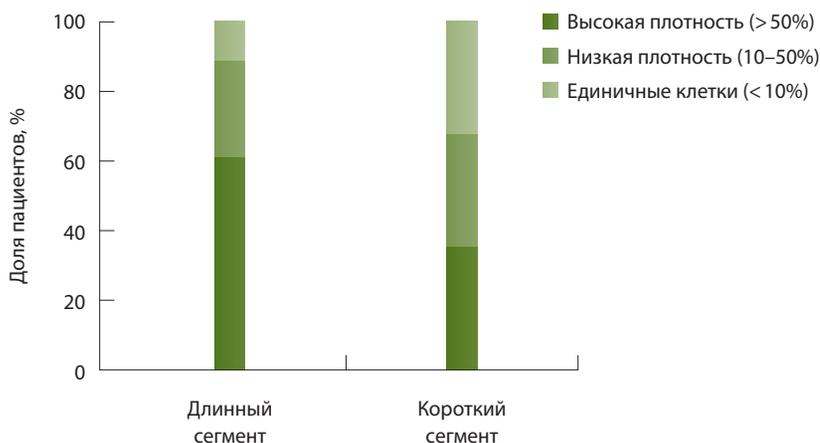


Рис. 2. Плотность бокаловидных клеток при коротком и длинном сегменте пищевода Барретта

ского U-критерия Манна – Уитни. Количественные данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У 49 пациентов с ПБ исследовано 178 биопсированных фрагментов (в среднем 3,6 фрагмента от одного пациента), у 29 пациентов с ЦМ дистального отдела пищевода – 84 биопсированных фрагмента (в среднем 2,9 фрагмента от одного пациента). При статистическом анализе частота выявления БК не зависела от количества фрагментов взятого для анализа материала ($p = 0,16$).

В группу с коротким сегментом метаплазии дистального отдела пищевода (от C0M1 до C2M3) вошли 27 пациентов с ЦМ пищевода (12 с кардиальной метаплазией и 15 с фундальной) и 31 пациент с ПБ, из них у 11 наблюдали высокую плотность БК в биопсированных фрагментах, у 10 – низкую плотность и еще у 10 – единичные БК, то есть разная плотность БК во фрагментах встречалась при коротком сегменте ПБ одинаково часто (рис. 2).

В группу с длинным сегментом метаплазии дистального отдела пищевода вошли 2 пациента с ЦМ кардиального типа (протяженность сегментов C1M4 и C7M8) и 18 – с ПБ. Из 18 пациентов с ПБ (от C0M4 до C13M14) у 11 наблюдали высокую плотность БК, у 5 – низкую плотность и у 2 – единичные БК (см. рис. 2).

Таким образом, при длинном сегменте ПБ высокая плотность БК встречается значительно (в 1,7 раза) чаще, чем при коротком сегменте ($p < 0,001$). Кроме того, при объединении групп с коротким и длинным сегментом метаплазии пищевода у мужчин обнаруживалась более высокая плотность БК, чем у женщин ($p < 0,0005$).

При коротком сегменте выраженная воспалительная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими с примесью переменного числа сегментоядерных лейкоцитов наблюдалась в 22 (38%) случаях, при длинном сегменте метаплазии выраженная воспалительная инфильтрация была обнаружена в биоптатах у 13 (65%) пациентов, то есть в 1,7 раза чаще ($p = 0,012$). При коротком сегменте метаплазии эрозии отмечены в 25 (43,1%) наблюдениях, еще в 3 (5,17%) выявлены язвенные дефекты с грануляционной тканью; при длинном сегменте метаплазии эрозии обнаружены в 14 (70%) наблюдениях, язвенные дефекты с грануляционной тканью – в 4 (20%) ($p = 0,014$). Таким образом, при длинном сегменте метаплазии эрозии встречаются в 1,62 раза чаще, а участки изъязвления – в 3,87 раза чаще, чем при коротком, что говорит о более агрессивном воздействии рефлюксного содержимого при длинном сегменте метаплазии пищевода.

У 12 пациентов с дисплазией исследовано 67 биопсированных фрагментов (по 5,9 фрагмента на одного пациента), из которых участки дисплазии найдены в 29 фрагментах.

Дисплазия обнаружена у 10 пациентов с длинным сегментом ЦМ (у 9 пациентов с ПБ и у 1 с ЦМ) и у 2 с коротким сегментом ПБ. Среди пациентов с дисплазией было 10 мужчин и 2 женщины. В наблюдениях ПБ с дисплазией у 5 (45,4%) пациентов выявлена высокая плотность БК, у 3 (27,3%) – низкая плотность и еще у 3 (27,3%) – единичные БК.

Low-grade дисплазию диагностировали при наличии тесно расположенных желез округлой и угловатой формы с легким увеличением ядер, гиперхромией части ядер, наличием единичных митозов; поверхностный эпителий, как правило, в процесс не вовлекался. High-grade дисплазию идентифицировали при регистрации участков скученных желез неправильной формы с наличием сосочковых и крибриформных структур; железы выстланы многорядным эпителием со стратификацией и увеличением ядер, занимают $> 1/2$ объема клеток, встречаются митозы (рис. 3).

Выявлено 2 случая high-grade дисплазии, один из которых – в биопсийном фрагменте с ЦМ кардиального типа, второй – во фрагментах ПБ с высокой плотностью БК, в остальных 10 случаях обнаружена low-grade дисплазия. В 2 (16,6%) наблюдениях определяли участки изъязвления с грануляциями вне участков дисплазии, в 7 (58,3%) случаях – эрозии, в 2 язвенные дефекты и эрозии отсутствовали. У пациентов с дисплазией было отмечено от 3 до 5 факторов риска (см. таблицу).



Чаще всего (в 10 случаях) в материале находили множественные фокусы дисплазии (2–5 фокусов в разных фрагментах) с вовлечением от 2 до 10 крипт, суммарно – до 25 крипт. В 2 наблюдениях обнаружены единичные очаги дисплазии, занимавшие 4 и 5 крипт.

Обсуждение

При проведении сравнительного клинко-морфологического анализа обнаружено, что в случае наличия длинного сегмента метаплазии пищевода гораздо чаще встречается выраженная воспалительная инфильтрация, участки изъязвления с грануляционной тканью и эрозии, что указывает на более агрессивное воздействие рефлюксного содержимого на слизистую оболочку пищевода при длинном сегменте метаплазии. Частота обнаружения БК возрастает с увеличением длины метаплазированного сегмента пищевода ($p < 0,05$), относительная плотность БК при длинном сегменте ПБ также значительно выше, чем при коротком ($p < 0,001$). Кроме того, БК и их высокая плотность чаще выявляются у мужчин, чем у женщин ($p < 0,0005$). Полученные результаты совпадают с данными исследования, проведенного R. Harrison и соавт. [4], которые выяснили, что БК чаще выявляются у мужчин и частота их обнаружения повышается с увеличением длины метаплазированного сегмента пищевода. В приведенном исследовании показано, что частота обнаружения БК повышается также с увеличением количества биопсированных фрагментов. Для повышения качества патоморфологической диагностики ПБ авторами рекомендовано исследовать не менее 8 фрагментов дистального отдела пищевода с целью выявления БК. В нашей работе у каждого пациента было исследовано от 1 до 12 биоптатов слизистой дистального отдела пищевода, при этом частота выявления БК не зависела от количества фрагментов взятого для анализа материала.

Ряд авторов указывают на адаптивное значение БК при ПБ: именно БК оказываются более приспособленными к выживанию в условиях агрессивной среды при постоянном воздействии рефлюктата.

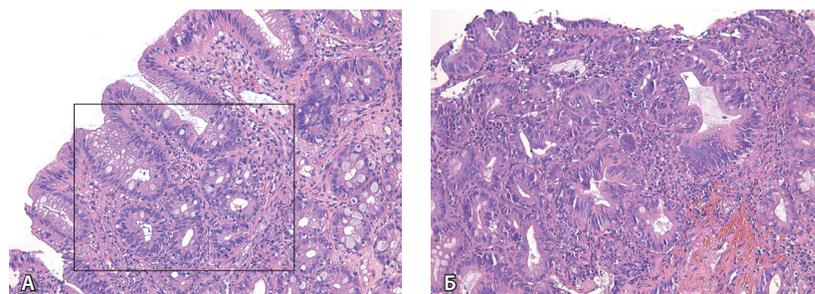


Рис. 3. Low-grade дисплазия (А) и high-grade дисплазия (Б) при пищеводе Барретта. Окраска гематоксилином и эозином (× 200)

Предполагается даже, что высокая плотность БК может иметь протективное значение: при высокой плотности БК дисплазия встречается реже [19, 20]. В нашей выборке дисплазия выявлена в 4 из 9 случаев ПБ при высокой плотности БК в прилежащей слизистой пищевода. Таким образом, адаптационных возможностей БК при хроническом воздействии рефлюктата оказывается недостаточно, что приводит к появлению low-grade дисплазии, а значит, и к запуску последовательных событий канцерогенеза в ряду «low-grade дисплазия – high-grade дисплазия – аденокарцинома пищевода». У пациентов с дисплазией метаплазированного сегмента, как правило, обнаруживается сразу несколько факторов риска прогрессии.

Заключение

В нашем исследовании дисплазия в метаплазированном сегменте дистального отдела пищевода выявлена преимущественно у мужчин с длинным сегментом ПБ и аксиальной хиатальной грыжей. В большинстве наблюдений в биоптатах отмечены множественные фокусы дисплазии, что связано с большим риском опухолевой прогрессии и служит косвенным свидетельством мультицентрического характера канцерогенеза в дистальном отделе пищевода. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Л.М. Михалева – концепция и дизайн исследования, предоставление материально-технической базы для проведения исследования, анализ результатов; К.С. Войтковская – анализ литературы, сбор данных,

анализ и статистическая обработка результатов, написание текста статьи, подготовка рисунков и микрофотографий, редактирование рукописи; Е.Д. Федоров – клиническое обследование пациентов, выполнение эзофагогастродуоденоскопии со взятием биопсийного материала, анализ и обобщение полученных данных; А.Е. Бирюков, Н.А. Грачева, Н.Н. Щеголева, Л.В. Чиграй – исследование и анализ биопсийного материала; А.В. Шидии-Закруа – клиническое обследование пациентов, выполнение эзофагогастродуоденоскопии со взятием биопсийного материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Литература / References

1. Bennett C, Moayyedi P, Corley DA, DeCaestecker J, Falck-Ytter Y, Falk G, Vakili N, Sanders S, Vieth M, Inadomi J, Aldulaimi D, Ho KY, Odze R, Meltzer SJ, Quigley E, Gittens S, Watson P, Zaninotto G, Iyer PG, Alexandre L, Ang Y, Callaghan J, Harrison R, Singh R, Bhandari P, Bisschops R, Geramizadeh B, Kaye P, Krishnadath S, Fennerty MB, Manner H, Nason KS, Pech O, Konda V, Ragnath K, Rahman I, Romero Y, Sampliner R, Siersema PD, Tack J, Tham TC, Trudgill N, Weinberg DS, Wang J, Wang K, Wong JY, Attwood S, Malfertheiner P, MacDonald D, Barr H, Ferguson MK, Jankowski J; BOB CAT Consortium. BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(5):662–82; quiz 683. doi: 10.1038/ajg.2015.55. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):943.
2. Зайратьянц ОВ, Кононова АВ, ред. Питание Барретта: клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов [Интернет]. 2016. Доступно на: <http://www.patolog.ru/news/utverzhdennye-rop-klinicheskie-rekomendacii-po-morfologicheskoy-diagnostike-zabolevaniy>. [Zayrat'yants OV, Kononov AV, editors. [Barrett's Esophagus: Clinical Recommendations of Russian Society of Pathologists] [Internet]. 2016. Available from: <http://www.patolog.ru/news/utverzhdennye-rop-klinicheskie-rekomendacii-po-morfologicheskoy-diagnostike-zabolevaniy>. Russian.]
3. Biswas S, Quante M, Leedham S, Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus. *Virchows Arch*. 2018;472(1):43–54. doi: 10.1007/s00428-018-2317-1.
4. Harrison R, Perry I, Haddadin W, McDonald S, Bryan R, Abrams K, Sampliner R, Talley NJ, Moayyedi P, Jankowski JA. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1154–61. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01230.x.
5. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(13):1049–57. doi: 10.1093/jnci/djr203. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(8):581.
6. Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, Kerkhof M, Kastelein F, van Dekken H, van Vuuren AJ, Bode WA, van der Valk H, Ouwendijk RJ, Giard R, Lesterhuis W, Heinhuis R, Klinkenberg EC, Meijer GA, ter Borg F, Arends JW, Kolkman JJ, van Baarlen J, de Vries RA, Mulder AH, van Tilburg AJ, Offerhaus GJ, ten Kate FJ, Kusters JG, Kuipers EJ, Siersema PD. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1231–8. doi: 10.1038/ajg.2011.153.
7. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJ, Meijer GA, Seldenrijk CA, Offerhaus GJ, Vissers M, Meijer SL, Krishnadath KK, Tijssen JG, Mallant-Hent RC, Bergman JJ. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2015;64(5):700–6. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307278.
8. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Washington K, Zahurak ML, Hart J. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol*. 2001;32(4):379–88. doi: 10.1053/hupa.2001.23511.
9. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(11):1271–4. doi: 10.1080/00365520701420735.
10. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):1930–6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05902.x.
11. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Clukey J, Perla S, Howden CW. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*. 2012;61(7):970–6. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300730.
12. Anaparthi R, Gaddam S, Kanakadandi V, Alsop BR, Gupta N, Higbee AD, Wani SB, Singh M, Rastogi A, Bansal A, Cash BD, Young PE, Lieberman DA, Falk GW, Vargo JJ, Thota P, Sampliner RE, Sharma P. Association between length of Barrett's esophagus and risk of high-grade dysplasia or adenocarcinoma in patients without dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1430–6. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.007.
13. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, Anderson MA, Peterson TM, Burgart LJ. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1630–9. doi: 10.1053/gast.2001.25111.
14. Thurberg BL, Duray PH, Odze RD. Polypoid dysplasia in Barrett's esophagus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of five cases. *Hum Pathol*. 1999;30(7):745–52. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90134-x.
15. Montgomery E, Bronner MP, Greenson JK, Haber MM, Hart J, Lamps LW, Lauwers GY, Lazenby AJ, Lewin DN, Robert ME, Washington K, Goldblum JR. Are ulcers a marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus? Data from a diagnostic variability study with clinical follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(1):27–31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05420.x.
16. Weston AP, Sharma P, Mathur S, Banerjee S, Jafri AK, Cherian R, McGregor D, Hassanein RS, Hall M. Risk stratification of Barrett's esophagus: updated prospective multivariate analysis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(9):1657–66. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30426.x.
17. Srivastava A, Hornick JL, Li X, Blount PL, Sanchez CA, Cowan DS, Ayub K, Maley CC, Reid BJ, Odze RD. Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):483–93; quiz 694. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01073.x.
18. Dar MS, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW. Can extent of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy? *Gut*. 2003;52(4):486–9. doi: 10.1136/gut.52.4.486.
19. Schellnegger R, Quante A, Rospleszcz S, Schernhammer M, Höhl B, Tobiasch M, Pastula A, Brandtner A, Abrams JA, Strauch K, Schmid RM, Vieth M, Wang TC, Quante M. Goblet Cell Ratio in Combination with Differentiation and Stem Cell Markers in Barrett Esophagus Allow Distinction of Patients with and without Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10(1):55–66. doi: 10.1158/1940-6207.
20. Srivastava A, Golden KL, Sanchez CA, Liu K, Fong PY, Li X, Cowan DS, Rabinovitch PS, Reid BJ, Blount PL, Odze RD. High Goblet Cell Count Is Inversely Associated with Ploidy Abnormalities and Risk of Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133403. doi: 10.1371/journal.pone.0133403.



Clinical and morphological analysis of dysplasia in Barrett's esophagus and columnar-lined esophagus

L.M. Mikhaleva^{1,2} • K.S. Voytkovskaya² • E.D. Fedorov^{2,3} •
A.E. Birukov^{1,2} • N.A. Gracheva² • N.N. Shegoleva² • L.V. Chigrai² •
A.V. Shidii-Zakrua³

Background: Barrett's esophagus (BE) is a precancerous disease of the esophagus. The risk of adenocarcinoma in BE patients increases with the extension of segment length and with the presence of dysplasia. Columnar-lined esophagus (CLE) devoid goblet cells is also associated with dysplasia and adenocarcinoma, however, with a lower risk. **Aim:** To perform clinical and morphological analysis of patients with BE with goblet cells and CLE devoid goblet cells on the presence or absence of dysplasia. **Materials and methods:** This prospective clinical morphological study included 78 patients with columnar-lined esophagus at EGDS, among them 20 patients with a long segment, 58 patients with a short segment. Biopsy specimens from the CLE area of the distal part of the esophagus were stained by hematoxylin and eosin and standard PAS-reaction with Alcian blue. Histological examination showed BE with goblet cells in 49 patients and CLE devoid goblet cells in 29 patients. In those with BE, the morphometric analysis of the goblet cells density was performed and the number of the affected crypts was counted in dysplastic fragments. **Results:** In the short segment group, the male to female ratio was $\approx 1:1.1$, and CLE devoid goblet cells was found in 53% of cases (27/58 patients), and BE with goblet cells in 57% of cases (31/58 patients). In the long segment group, the male to female ratio was $\approx 2.3:1$, along with predominance of BE with goblet cells cases (18/20 patients, 90%) and high density of goblet cells (11/18 patients, 61%). The rates of goblet cells detection increased with the extension of the

segment length ($p < 0.05$). The relative goblet cells density in the patients with the long BE segment was also significantly higher than in the short segment group ($p < 0.001$). Advanced inflammatory infiltration was found in 22 of 58 (38%) cases with the short segment and in 13 of 20 patients with the long one (65%, $p = 0.012$). The rates of erosion in the long segment group were 1.62-fold higher and ulcerations 3.87-fold higher ($p = 0.014$). Esophageal dysplasia was identified in 10 of 20 cases (50%) with the long segment and in 2 of 58 cases (3.4%) with the short segment. In 10 of 12 cases (83.3%) dysplasia was multifocal and involved from 2 to 10 crypts (in total, up to 25 crypts). **Conclusion:** The long segment of metaplasia was associated with higher rates of active chronic esophagitis, higher presence of goblet cells and their higher density. Dysplasia was found in 10 patients with three and more risk factors of progression (male gender, long segment, hiatal hernia, etc.). In most cases, the biopsy samples showed multiple foci of dysplasia.

For citation: Mikhaleva LM, Voytkovskaya KS, Fedorov ED, Birukov AE, Gracheva NA, Shegoleva NN, Chigrai LV, Shidii-Zakrua AV. Clinical and morphological analysis of dysplasia in Barrett's esophagus and columnar-lined esophagus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):94–101. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-011.

Received 10 January 2020; revised 24 February 2020; accepted 26 February 2020; published online 23 March 2020

Liudmila M. Mikhaleva – MD, PhD, Professor, Director¹; Head of Pathology Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>
✉ 3 Tsyurupy ul., Moscow, 117418, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 621 44 57. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Ksenia S. Voytkovskaya – MD, Pathologist, Pathology Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Evgeny D. Fedorov – MD, PhD, Professor, Clinical Director of the Department of Endoscopy and Endoscopic Surgery²; Chief Research Fellow, Scientific and Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Andrei E. Birukov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Clinical Morphology¹; Pathologist, Pathology Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Natalia A. Gracheva – MD, PhD, Pathologist, Pathology Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7286-6629>

Natal'ya N. Shegoleva – MD, PhD, Pathologist, Pathology Department²

Lyudmila V. Chigrai – MD, Pathologist, Pathology Department²

Albina V. Shidii-Zakrua – MD, Postgraduate Student, Faculty of General Medicine, Chair of Hospital Surgery No. 2³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

L.M. Mikhaleva, the study concept and design, technical facilities for the study, analysis of the results; K.S. Voytkovskaya, analysis of the literature, data collection, management and statistical analysis, text writing, preparation of figures and microphotographs, editing of the text; E.D. Fedorov, clinical assessment of the patients, esophagogastroduodenoscopy with biopsy, analysis and interpretation of the results; A.E. Birukov, N.S. Gracheva, N.N. Shegoleva, L.V. Chigrai, assessment and analysis of the biopsy samples; A.V. Shidii-Zakrua, clinical assessment of the patients, esophagogastroduodenoscopy with biopsy. All the authors have made their significant contributions to the study performance and preparation of the paper, have read and approved its final version before submission.

¹ Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy ul., Moscow, 117418, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31 of Moscow Healthcare Department; 42 Lobachevskogo ul., Moscow, 119415, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

Особенности экспрессии коллагена IV типа в базалиоме кожи

Хлебникова А.Н.¹ • Белова Л.А.¹ • Гуревич Л.Е.¹ • Селезнева Е.В.¹ • Седова Т.Г.²

Актуальность. Коллаген IV типа – основной компонент базальной мембраны, обеспечивающий ее целостность. При разрушении базальной мембраны отмечается исчезновение экспрессии коллагена IV типа, что напрямую связано с возрастанием инвазивного потенциала опухоли. В полной мере не определены особенности экспрессии этого белка при различных морфологических типах базалиомы. **Цель** – изучение взаимосвязи между экспрессией коллагена IV типа, морфологическим строением и инвазивным потенциалом базалиомы. **Материал и методы.** Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к коллагену IV типа биопсийного материала 30 базалиом кожи. **Результаты.** Линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа

отличала ($p < 0,0083$) поверхностный мультицентрический тип от солидного, микронодулярного и инфильтративного. В микронодулярном и инфильтративном типах базалиомы чаще экспрессия коллагена IV отсутствовала, однако статистически значимого отличия солидного от каждого из этих типов получено не было. Суммарно агрессивные типы базалиомы (микронодулярный и инфильтративный) значительно ($p = 0,033$) отличались от солидного тем, что в них преимущественно отсутствовала экспрессия коллагена IV типа. Исключительно линейная непрерывная экспрессия наблюдалась в базалиомах глубиной $\leq 0,825$ мм. **Заключение.** Установлены различия в экспрессии коллагена IV типа в зависимости от морфологического типа базалиомы, преобладание линейной

непрерывной экспрессии в поверхностном мультицентрическом типе и ее отсутствие в микронодулярном и инфильтративном.

Ключевые слова: коллаген IV типа, экспрессия, базальная мембрана, базальноклеточный рак, глубина инвазии

Для цитирования: Хлебникова АН, Белова ЛА, Гуревич ЛЕ, Селезнева ЕВ, Седова ТГ. Особенности экспрессии коллагена IV типа в базалиоме кожи. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):102–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-013.

Поступила 15.01.2020; доработана 21.01.2020; принята к публикации 30.01.2020; опубликована онлайн 27.03.2020

Среди всех злокачественных новообразований кожи наиболее часто регистрируется базалиома, заболеваемость которой ежегодно увеличивается на 3–10% [1]. Опухоль отличается медленным местнодеструктурирующим ростом и низкой способностью к метастазированию. Однако в ряде случаев наблюдают активный рост новообразования с глубоким проникновением в окружающие ткани [2]. Полагают, что морфологическое строение базалиомы во многом определяет ее агрессивный рост. Из 10 морфологических типов базалиомы, выделенных в классификации опухолей кожи Всемирной организации здравоохранения, пять отнесены к агрессивным типам роста с высоким риском рецидива [3]. Микронодулярный, инфильтративный, базосквамозный, морфеа, тип с саркоматоидной дифференцировкой обычно глубоко распространяются,

способны к перинеуральной инвазии, нередко дают местные рецидивы, при этом базосквамозный в 3–8% случаев метастазирует [4].

Инвазивный рост и метастазирование осуществляются в результате так называемого механизма эпителиально-мезенхимального перехода, когда опухолевая клетка теряет адгезивные свойства, отделяется от эпителиального пласта и может свободно перемещаться [5]. В процессе эпителиально-мезенхимального перехода клетка претерпевает различные трансформации в виде утраты апикально-базальной полярности вследствие потери молекул межклеточной адгезии, изменений в структуре актинового цитоскелета [5]. Кроме того, она начинает синтезировать матриксные металлопротеиназы, которые вызывают деградацию коллагена IV типа и ламинина – основных компонентов базальной мембраны [6].



В результате этого происходит разрушение базальной мембраны, и опухолевые клетки приобретают способность мигрировать в окружающую среду [5].

Взаимосвязь между разрушением базальной мембраны и инвазивным потенциалом клеток была показана для многих опухолей. Нарушение целостности базальной мембраны по инвазивному фронту опухоли наблюдали в колоректальном раке, аденокарциноме поджелудочной железы, плоскоклеточном раке полости рта, меланоме [7–10]. Снижение уровня дифференцировки плоскоклеточного рака полости рта сопровождалось значительными нарушениями целостности базальной мембраны [9]. Полное ее разрушение ассоциировалось с низкой степенью дифференцировки колоректального рака, его высоким метастатическим потенциалом и плохим прогнозом выживаемости пациентов [7].

Базальная мембрана имеет характерное строение и состоит из коллагена IV типа, ламинина и ряда ассоциированных белков, таких как нидоген и перлекан, которые связывают коллаген с другими белковыми компонентами [6]. Коллаген IV типа, в отличие от большинства других коллагенов, встречается только в базальных мембранах и содержит до 6 генетически различных цепей, обозначенных от $\alpha 1$ (IV) до $\alpha 6$ (IV) [11]. «Классические» цепи $\alpha 1$ (IV) и $\alpha 2$ (IV) присутствуют в базальных мембранах всех тканей, тогда как другие четыре цепи обладают тканеспецифичными свойствами. В базальной мембране кожи присутствуют цепи $\alpha 5$ (IV) и $\alpha 6$ (IV) [11]. Коллаген IV типа создает прочную сетчатую структуру, окутывающую ламининовый каркас, который играет решающую роль в поддержании структурной целостности базальной мембраны и ее механической стабильности. Коллаген IV типа – важный компонент взаимодействия клеток с основной базальной мембраной. Это взаимодействие имеет решающее значение для различных биологических процессов, включая клеточную адгезию, миграцию, выживание, пролиферацию и дифференцировку [6].

В процессе опухолевого роста коллаген IV типа как основной компонент базальной мембраны подвергается значительным изменениям, вплоть до полного разрушения. Показано, что его повреждение и разрушение ассоциировалось с прогрессией эпидермальной дисплазии полости

Хлебникова Альбина

Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4400-5631>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 01 63. E-mail: alb9696@yandex.ru

Белова Любовь

Анатольевна – старший лаборант отдела координации и планирования научных исследований¹. E-mail: bla83@inbox.ru

Гуревич Лариса

Евсеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. морфологического отделения отдела онкологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>. E-mail: larisgur@mail.ru

Селезнева Елена

Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6181-9031>. E-mail: selezneva-elena@mail.ru

Седова Татьяна

Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2660-0536>. E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

рта в рак *in situ* и инвазивную карциному, болезни Бовена в плоскоклеточный рак кожи, высокодифференцированного плоскоклеточного рака в низкодифференцированный [9, 12, 13]. Нарушения в экспрессии коллагена IV типа различной степени выраженности отмечали в базалиоме, при этом характер нарушений был ассоциирован с морфологическим типом, от полной его сохранности при поверхностном мультицентрическом до исчезновения в 43% при инфильтративном варианте [14]. В отличие от других опухолей, в которых находили корреляцию между характером экспрессии коллагена IV типа и клинико-морфологическими показателями (метастазирование, степень дифференцировки), в базалиоме подобной корреляции с клиническими признаками (размер, темп роста, частота и быстрота развития рецидива, наличие изъязвления) и уровнем инвазии не отмечали [14].

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи экспрессии коллагена IV типа с морфологическим строением и уровнем инвазии базалиомы.

Материал и методы

В работе был использован биопсийный операционный материал, полученный в результате хирургического удаления 30 базалиом в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 2017 по 2018 г. Парафиновые срезы биопсийного материала окрашивались гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании поверхностный мультицентрический тип был диагностирован в 12 случаях, солидный – в 5, солидный в сочетании с микронодулярным – в 5, солидный в сочетании с инфильтративным – в 4, инфильтративный – в 3, солидный в сочетании с микронодулярным и инфильтративным – в 1. Используя специализированную программу Axio Vision Rev 4.8, измеряли глубину распространения базалиомы.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили по стандартному протоколу с антителами к коллагену IV типа (кроличьи поликлональные антитела, разведение 1:50, фирма Cell Marque, США). ИГХ-исследование выполняли с использованием Автостейнера (Autostainer, ThermoScientific, тип 480s), а при небольшом объеме ткани в биопсийных образцах – в ручном

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

Таблица 1. Сравнение типов экспрессии коллагена в зависимости от гистологического типа опухоли, абс. (%)

Тип экспрессии коллагена IV	Гистологический тип				Всего	Попарные сравнения
	поверхностный мультицентрический (1)	солидный (2)	микродулярный (3)	инфильтративный (4)		
Линейный непрерывный	8 (66,7)	0	0	0	8 (19,5)	$p_{1-2}=0,0001^*$; $p_{1-3}=0,0005^*$; $p_{1-4}<0,0001^*$;
Линейный прерывистый	4 (33,3)	7 (46,7)	1 (16,7)	0	12 (29,3)	$p_{2-3}=0,336$; $p_{2-4}=0,052$;
Отсутствие экспрессии	0	8 (53,3)	5 (83,3)	8 (100)	21 (51,2)	$p_{3-4}=0,429$

* Статистически значимые различия между двумя группами ($p < 0,0083$)

режиме. Депарафинирование срезов и восстановление антигенности ткани проводили в буфере pH 9.0 в PT Module (ThermoScientific, Великобритания).

Экспрессию коллагена IV типа оценивали следующим образом:

- линейная непрерывная (в виде непрерывной линии на границе между эпидермисом и дермой или на границе опухолевых комплексов со стромой);
- линейная прерывистая (в виде прерывающейся линии на границе опухолевых комплексов со стромой);
- гранулярная прерывистая (отдельные гранулы иммунореактивного материала, располагающиеся линейно, на границе опухолевых комплексов со стромой);
- полное отсутствие экспрессии;
- цитоплазматическая экспрессия (диффузное окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток).

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. С каждым пациентом подписывалось информированное согласие. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы на тему «Ультрасонографические и морфологические особенности базальноклеточного рака кожи», его протокол одобрен независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 3 от 16.03.2017).

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics v25 (IBM, США). Для количественных переменных рассчитывали медиану и квартили (Me [LQ; UQ]), для качественных – абсолютные (n) и относительные (%) частоты. Количественные переменные сравнивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса

с апостериорным критерием Данна (в статье для этого критерия приводятся скорректированные на множественные сравнения значения p). Качественные переменные сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Статистическая значимость была принята на уровне $p < 0,05$. При множественных сравнениях (для качественных переменных) критический уровень p корректировался с помощью поправки Бонферрони. Для определения пороговых значений глубины инвазии, характерных для различных типов экспрессии коллагена IV типа, применяли ROC-анализ.

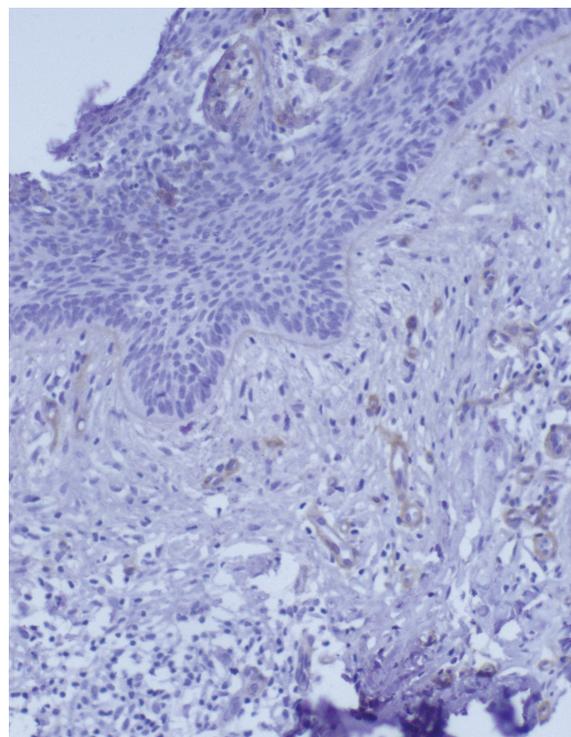


Рис. 1. Базалиома, поверхностный мультицентрический тип, линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к коллагену IV типа, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера; $\times 400$

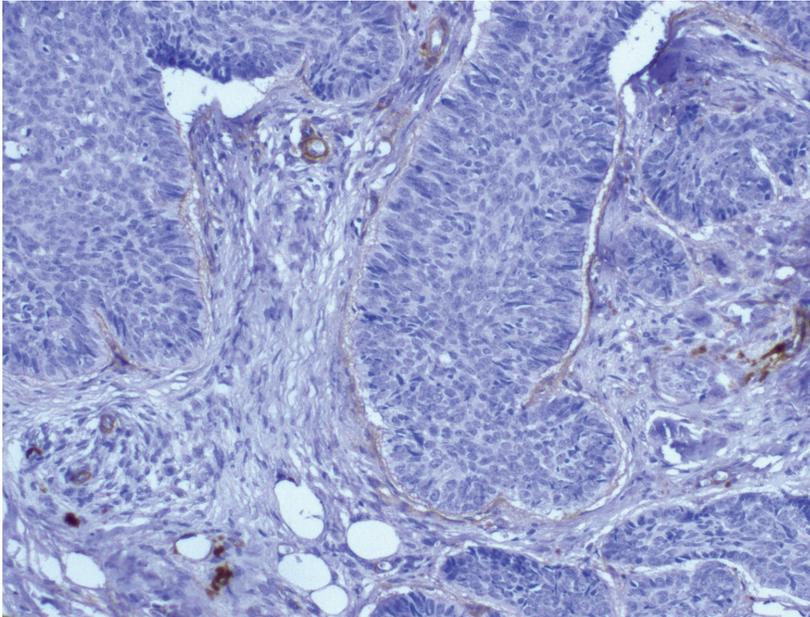


Рис. 2. Базалиома, солидный тип, линейная прерывистая экспрессия коллагена IV типа. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к коллагену IV типа, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера; $\times 400$

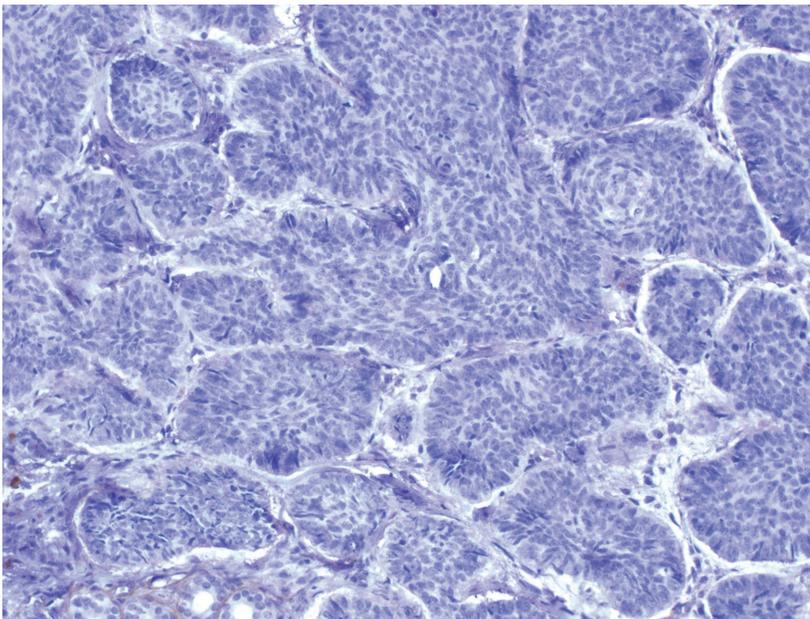


Рис. 3. Базалиома, микронодулярный тип, отсутствие экспрессии коллагена IV типа. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к коллагену IV типа, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера; $\times 400$

Результаты

Линейная равномерная экспрессия коллагена IV типа определялась на границе между эпидермисом и дермой, в стенке сосудов, по границе волосяных фолликулов, потовых и сальных

желез с дермой. Данные о характере экспрессии коллагена IV типа в разных морфологических типах базалиомы суммированы в табл. 1. В поверхностном мультицентрическом типе преобладала линейная непрерывная экспрессия (рис. 1). В солидном отмечено ее отсутствие (рис. 2). В случаях опухолей сложного строения (сочетание солидного типа с микронодулярным или инфильтративным, либо и с тем, и с другим) в солидном компоненте наблюдали линейную прерывистую экспрессию, а в микронодулярном и инфильтративном она, как правило, отсутствовала (рис. 3). В инфильтративном типе экспрессия отсутствовала либо отмечалась в цитоплазме опухолевых клеток (рис. 4).

В солидном типе и в солидных компонентах базалиом сложного строения линейная прерывистая экспрессия наблюдалась в 7 случаях, гранулярная прерывистая – в 1, отсутствовала – в 8. В микронодулярном компоненте базалиом сложного строения линейная прерывистая экспрессия была в 1 случае, отсутствовала – в 5. В инфильтративном типе и инфильтративном компоненте базалиом сложного строения экспрессия отсутствовала.

Статистический анализ показал, что линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа статистически значимо отличала ($p < 0,0083$) поверхностный мультицентрический тип от солидного, микронодулярного и инфильтративного. В микронодулярном и инфильтративном типе экспрессия коллагена IV типа чаще всего отсутствовала, однако значимого отличия от солидного с каждым из этих типов получено не было ($p = 0,034$ и $p = 0,052$ соответственно). Суммарно агрессивные типы статистически значимо отличались от солидного ($p = 0,033$) преобладанием отсутствия экспрессии коллагена IV типа.

Глубина распространения базалиом варьировала от 0,22 до 3,4 мм. Сочетание характера экспрессии коллагена IV типа с глубиной распространения отражено в табл. 2. Глубина инвазии опухолей, которые имели линейный непрерывный тип экспрессии коллагена IV типа, была значимо ниже, чем опухолей, характеризовавшихся линейным прерывистым типом экспрессии ($p = 0,023$) и ее отсутствием ($p < 0,001$). В отсутствие экспрессии глубина поражения была выше, чем при линейном прерывистом типе, однако статистическая значимость этих различий была утеряна при коррекции на множественные сравнения ($p = 0,042$ до коррекции и $p = 0,127$ после). По результатам ROC-анализа (рис. 5) была определена пороговая точка для глубины инвазии, характерная для линейного непрерывного типа

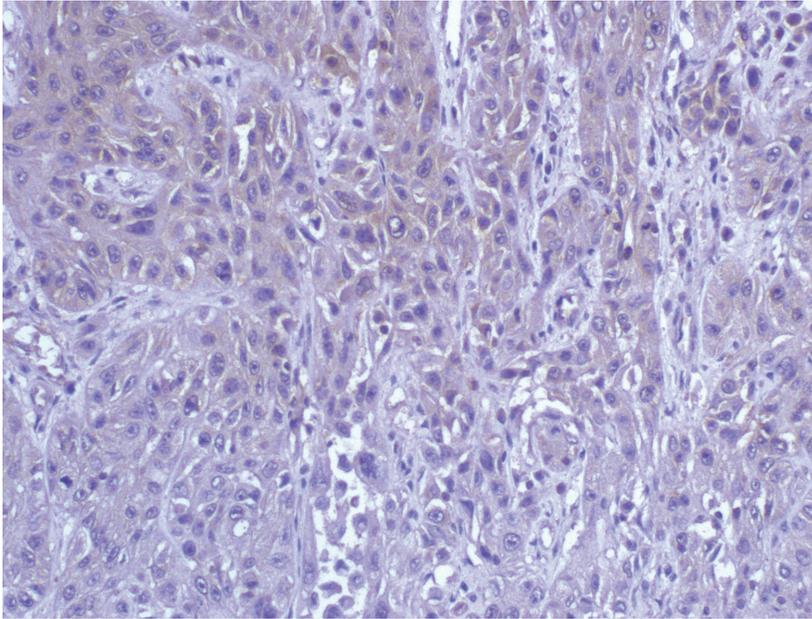


Рис. 4. Базалиома, инфильтративный тип, цитоплазматическая экспрессия коллагена IV типа. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к коллагену IV типа, ПАП-метод, докрасивание гематоксилином Майера; $\times 400$

экспрессии коллагена IV типа. Площадь под ROC-кривой (95% доверительный интервал) составила 0,991 (0,967–1,0). Пороговое значение глубины инвазии $\leq 0,825$ мм позволило выявить непрерывный линейный тип экспрессии со 100% чувствительностью и 90,9% специфичностью.

Обсуждение

Нарушение целостности базальной мембраны – один из шагов, приводящих к активному внедрению клеток в окружающую строму, что обеспечивает инвазивный рост опухоли и потенциал метастазирования [5]. Переход дисплазии в злокачественную опухоль и прогрессирование последней сопровождаются значительными изменениями белков, образующих базальную мембрану, что, в свою очередь, ведет к ее функциональной

Таблица 2. Анализ глубины распространения опухоли в зависимости от ее гистологического типа

Тип экспрессии коллагена IV	Глубина, мм Me [LQ; UQ]	Значение <i>p</i>	Попарные сравнения
Линейный непрерывный (группа 1)	0,300 [0,235; 0,340]	< 0,001	$p_{1-2} = 0,023^*$; $p_{1-3} < 0,001^*$; $p_{2-3} = 0,127$
Линейный прерывистый (группа 2)	1,500 [0,825; 2,030]	< 0,001	
Отсутствие экспрессии (группа 3)	2,110 [1,600; 2,300]	< 0,001	

При попарных сравнениях приведены скорректированные значения *p*

*Статистически значимые различия между двумя группами

несостоятельности. При легкой и средней степени дисплазии слизистой оболочки полости рта отмечают снижение экспрессии ламинина и коллагена IV типа на 20%, тогда как при раке *in situ* и микроинвазивной карциноме – уже на 57%, а при инвазивном плоскоклеточном раке – на 70% [12]. При этом уменьшение степени дифференцировки опухоли сопровождается значительными изменениями экспрессии коллагена IV типа. Так, относительно интенсивная экспрессия в виде непрерывной линии наблюдается в 90% случаев высокодифференцированного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, в 70% – умереннодифференцированного и только в 20% – низкодифференцированного, в котором экспрессия коллагена IV типа имеет прерывистый и гранулярный характер [9]. Как правило, инвазивный потенциал опухоли находится в обратной зависимости от степени ее дифференцировки, следовательно, его возрастание сопровождается значительными изменениями белков базальной мембраны.

Отличительной особенностью базалиомы считается медленный местнодеструктурирующий рост. Она может расти в течение многих лет, не вызывая значительных изменений в окружающих тканях. Вместе с тем регистрируют случаи достаточно глубокого ее распространения с прорастанием в подлежащие структуры [15]. Характер роста базалиомы в большей степени обусловлен ее морфологическим строением. Наиболее благоприятное течение, медленный поверхностный рост имеют базалиомы поверхностного мультицентрического типа. В нашем исследовании в $\frac{2}{3}$ подобных

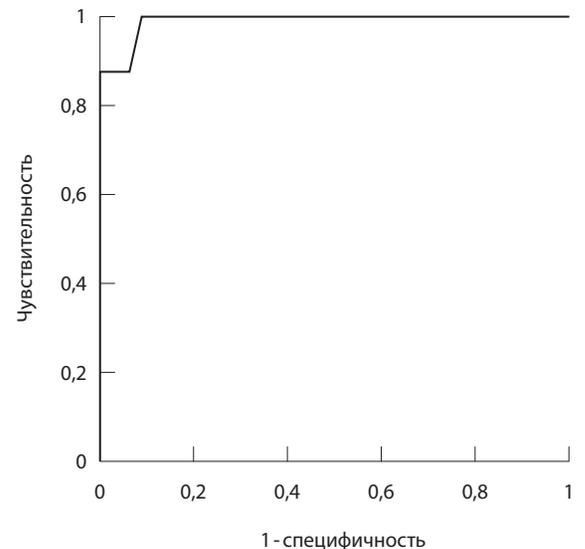


Рис. 5. ROC-кривая для определения линейного непрерывного типа экспрессии коллагена IV типа по глубине инвазии



базалиом сохранялась четкая линейная экспрессия коллагена IV типа вокруг опухолевых комплексов, в $\frac{1}{3}$ линейная экспрессия была прерывистой. Непрерывная линейная экспрессия коллагена IV типа достоверно отличала поверхностный мультицентрический тип от остальных типов базалиомы ($p=0,0083$). В базалиомах солидного строения и в солидном компоненте базалиом комбинированного строения, которые отличаются более глубоким распространением по сравнению с поверхностными мультицентрическими, в половине случаев линейная экспрессия коллагена IV типа прерывалась, в остальных наблюдениях экспрессия вообще отсутствовала. Ранее разрывы или полное отсутствие базальной мембраны вокруг клеточных комплексов И.Н. Чупров находил только в $11,32 \pm 1,03\%$ нодулярных (солидных) базалиом, а в поверхностных базалиомах во всех случаях отмечал сохранность мембраны [14]. Наибольшей глубиной распространения отличаются микронодулярный и инфильтративный типы базалиом [16]. Вероятно, это сопровождается полным разрушением компонентов базальной мембраны. В нашем исследовании во всех случаях инфильтративного и в 5 из 6 случаев микронодулярного типа экспрессия коллагена IV типа вокруг комплексов отсутствовала. Статистический анализ показал, что агрессивные типы базалиомы, к которым относятся микронодулярный и инфильтративный, значимо отличаются от солидного тем, что в большинстве случаев экспрессия коллагена IV типа в них отсутствовала ($p=0,033$). Максимальное повреждение базальной мембраны, по сравнению с поверхностным и нодулярным типами, ранее отмечал в инфильтративном типе базалиомы И.Н. Чупров [14]. В отличие от нашего исследования повреждение базальной мембраны он наблюдал только в $42,22 \pm 4,72\%$ случаев инфильтративной базалиомы, при этом отсутствие базальной мембраны встречалось чаще, чем ее нарушение, что согласуется с нашими данными [14]. При изучении экспрессии ламинина и коллагена IV типа в различных морфологических типах базалиомы М. Kallioinen и соавт. также показали, что в склерозирующем и инфильтративном типах базальная мембрана частично или полностью разрушается, тогда как в солидных и дифференцированных базалиомах она сохраняется [17]. В этом же исследовании полное отсутствие базальной мембраны во всех случаях наблюдали в базосквамозном типе базалиом, который является наиболее агрессивным, глубоко прорастает, изъязвляется и, в отличие от других типов, способен давать метастазы [17]. Корреляция между разрывом

базальной мембраны и рецидивированием опухоли наблюдается в исследовании L. Marasà и соавт.: прерывистая экспрессия ламинина и коллагена IV типа имеется в 85% рецидивных микронодулярных базалиомах, тогда как в 62,5% первичных она непрерывная [18].

В исследованиях были выявлены различия экспрессии цепей коллагена IV типа в базальноклеточном раке. Так, в работе P. Quatresooz и соавт. [19] экспрессия цепи $\alpha 1$ (IV) сохранялась вокруг комплексов поверхностного и нодулярного типов, прерывалась в инфильтративном и полностью утрачивалась в типе морфеа. Экспрессия цепи $\alpha 5$ (IV) отсутствовала в большинстве нодулярных базалиом в зоне их роста, на границе между опухолевыми комплексами и стромой и была достаточно интенсивной в цитоплазме опухолевых клеток [19]. Мы также наблюдали цитоплазматическую экспрессию коллагена IV типа в клетках базалиомы инфильтративного типа. Механизмы, лежащие в основе этого феномена, пока остаются непонятными, хотя исследователи предполагают, что это может быть связано с дефектом продукции компонентов базальной мембраны, в частности цепи $\alpha 5$ (IV), либо с вовлечением других ферментов, а не только матриксных металлопротеиназ, в обеспечение инвазивного потенциала опухоли [19].

Линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа вокруг опухолевых комплексов свидетельствует о целостности базальной мембраны и сохранении ее защитной функции, препятствующей инвазии опухоли во внеклеточный матрикс и окружающие ткани. В нашем исследовании линейная непрерывная экспрессия коллагена IV типа отмечалась только в опухолях, которые имели поверхностный мультицентрический тип. Морфологический тип базалиомы, как правило, коррелирует и с глубиной ее инвазии. Глубина поверхностного мультицентрического типа в нашем исследовании варьировала от 0,22 до 0,95 мм. В то же время возможен достаточно поверхностный рост солидных очагов при базалиомах комбинированного строения. Так, глубина прорастания базалиомы поверхностного мультицентрического типа в сочетании с солидным в работе J.Н. Рупе и соавт. колебалась от 0,83 до 0,9 мм при среднем значении 0,86 [20]. В связи с этим целесообразно говорить о вероятности сохранения базальной мембраны как благоприятного прогностического признака, независимо от морфологического типа базалиомы. Статистический анализ показал, что пороговое значение глубины инвазии, при котором выявляется исключительно линейный непрерывный тип экспрессии коллагена IV типа,



в нашем исследовании составляло $\leq 0,825$ мм. Можно предположить: в опухолях, имеющих глубину инвазии менее данного значения, сохраняется базальная мембрана, ограничивающая ее инфильтративный рост, что позволяет прогнозировать особенности течения новообразования и выбирать адекватные методы терапии.

Заключение

Установлена вариабельность экспрессии коллагена IV типа вокруг опухолевых комплексов базалиомы в зависимости от морфологического строения

опухоли. Линейная непрерывная экспрессия преобладала в поверхностном мультицентрическом типе, в микронодулярном и инфильтративном экспрессия преимущественно отсутствовала. В солидном типе базалиом отмечалось сочетание линейной прерывистой экспрессии коллагена IV типа с ее отсутствием. Характер экспрессии коллагена IV типа коррелирует с глубиной прорастания базалиомы. Пороговое значение глубины инвазии, при котором выявляется исключительно линейный непрерывный тип экспрессии коллагена IV типа, составляло $\leq 0,825$ мм. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы на тему «Ультрасонографические и морфологические особенности базальноклеточного рака кожи» без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.Н. Хлебникова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста, редактирование рукописи; Л.А. Белова – сбор и обработка материалов, анализ полученных

данных, статистическая обработка материала; Л.Е. Гуревич – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.В. Селезнева – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста статьи; Т.Г. Седова – разработка дизайна исследования, сбор и обработка материалов, редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Алексею Андреевичу Глазкову за помощь в статистической обработке материала.

Литература / References

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069–80. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x.
2. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol*. 2006;19 Suppl 2:S127–47. doi: 10.1038/modpathol.3800512.
3. Vantuchová Y, Čuřík R. Histological types of basal cell carcinoma. *Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae*. 2006;79(5–6):261–70.
4. Costache M, Georgescu TA, Oproiu AM, Costache D, Naie A, Sajin M, Nica AE. Emerging concepts and latest advances regarding the etiopathogenesis, morphology and immunophenotype of basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):427–33.
5. Крахмаль НВ, Завьялова МВ, Денисов ЕВ, Вторушин СВ, Перельмутер ВМ. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления. *Acta Naturae*. 2015;7(2):18–31. doi: 10.32607/20758251-2015-7-2-17-28. [Krahmal NV, Zavyalova MV, Denisov EV, Vtorushin SV, Perelmuter VM. Cancer invasion: patterns and mechanisms. *Acta Naturae*. 2015;7(2):17–28. doi: 10.32607/20758251-2015-7-2-17-28.
6. Rowe RG, Weiss SJ. Breaching the basement membrane: who, when and how? *Trends Cell Biol*. 2008;18(11):560–74. doi: 10.1016/j.tcb.2008.08.007.
7. Mylonas CC, Lazaris AC. Colorectal cancer and basement membranes: clinicopathological correlations. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:580159. doi: 10.1155/2014/580159.
8. Koikawa K, Ohuchida K, Ando Y, Kibe S, Nakayama H, Takesue S, Endo S, Abe T, Okumura T, Iwamoto C, Moriyama T, Nakata K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Nagai E, Mizumoto K, Hashizume M, Nakamura M. Basement membrane destruction by pancreatic stellate cells leads to local invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Lett*. 2018;425:65–77. doi: 10.1016/j.canlet.2018.03.031.
9. Agarwal P, Ballabh R. Expression of type IV collagen in different histological grades of oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *J Cancer Res Ther*. 2013;9(2):272–5. doi: 10.4103/0973-1482.113382.
10. Mackie RM, Clelland DB, Skerrow CJ. Type IV collagen and laminin staining patterns in benign and malignant cutaneous lesions. *J Clin Pathol*. 1989;42(11):1173–7. doi: 10.1136/jcp.42.11.1173.
11. Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV. *Microsc Res Tech*. 2008;71(5):357–70. doi: 10.1002/jemt.20564.
12. Santos-García A, Abad-Hernández MM, Fonseca-Sánchez E, Julián-González R, Galindo-Villardón P, Cruz-Hernández JJ, Bullón-Sopelana A. E-cadherin, laminin and collagen IV expression in the evolution from dysplasia to oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(2):E100–5.
13. Arduino PG, Carrozzo M, Pagano M, Brocchetti R, Scully C, Gandolfo S. Immunohistochemical expression of basement membrane proteins of verrucous carcinoma of the oral mucosa. *Clin Oral Investig*. 2010;14(3):297–302. doi: 10.1007/s00784-009-0296-y.
14. Чупров ИИ. Клинико-морфологическая характеристика разных типов роста базальноклеточного рака кожи. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;11(1):145–50. [Chuprov IN. [The prognostic value of different skin basal cell carcinomas]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2009;11(1):145–50. Russian.]
15. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):167–79.



16. Welsch MJ, Troiani BM, Hale L, DelTondo J, Helm KF, Clarke LE. Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):47–53. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.035.
17. Kallioinen M, Autio-Harjainen H, Dammert K, Risteli J, Risteli L. Discontinuity of the basement membrane in fibrosing basocellular carcinomas and basosquamous carcinomas of the skin: an immunohistochemical study with human laminin and type IV collagen antibodies. *J Invest Dermatol.* 1984;82(3):248–51. doi: 10.1111/1523-1747.ep12260190.
18. Marasà L, Marasà S, Sciancalepore G. Collagen IV, laminin, fibronectin, vitronectin. Comparative study in basal cell carcinoma. Correlation between basement membrane molecules expression and invasive potential. *G Ital Dermatol Venereol.* 2008;143(3):169–73.
19. Quatresooz P, Martalo O, Piérard GE. Differential expression of alpha1 (IV) and alpha5 (IV) collagen chains in basal-cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2003;30(9):548–52. doi: 10.1034/j.1600-0560.2003.00118.x.
20. Pyne JH, Myint E, Barr EM, Clark SP, Hou R. Basal cell carcinoma: variation in invasion depth by subtype, sex, and anatomic site in 4,565 cases. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(4):314–9. doi: 10.5826/dpc.0804a13.

Specifics of type IV collagen expression in basal cell skin carcinoma

A.N. Khlebnikova¹ • L.A. Belova¹ • L.E. Gurevich¹ • E.V. Selezneva¹ • T.G. Sedova²

Rationale: Type IV collagen is the main component of the basal membrane ensuring its integrity. Basal membrane destruction is associated with absent type IV collagen expression being directly related to an increased tumor invasion risk. Specifics of the protein expression in various morphological types of basal cell carcinoma have not been well described. **Aim:** To study the association between type IV collagen expression and basal cell carcinoma morphological structure and invasion potential. **Materials and methods:** We performed an immunohistochemistry analysis with anti-type IV collagen antibodies on 30 biopsy specimens of the skin involved with basal cell carcinoma. **Results:** The superficial multicentric type of basal cell carcinoma differed from the solid, micronodular, and infiltrative types by linear continuous type IV collagen expression ($p < 0.0083$). Most often, there was no type IV collagen expression in the micronodular and infiltrative basal cell carcinomas; however, no significant difference of the solid type and each of the abovementioned types was found. Aggressive basal cell carcinoma types (micronodular and

infiltrative, taken together) were significantly different ($p = 0.033$) from the solid type by the absence of type IV collagen expression. Linear continuous expression was seen exclusively in basal cell carcinomas with the invasion of ≤ 0.825 mm. **Conclusion:** We have identified the difference in type IV collagen expression depending on the morphological type of basal cell skin carcinoma, prevailing linear continuous expression in the superficial multicentric type and its absence in the micronodular and infiltrative types.

Key words: collagen IV type, expression, skin, basal membrane, basal cell carcinoma, invasion depth

For citation: Khlebnikova AN, Belova LA, Gurevich LE, Selezneva EV, Sedova TG. Specifics of type IV collagen expression in basal cell skin carcinoma. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(2):102–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-013.

Received 15 January 2020; revised 21 January 2020; accepted 30 January 2020; published online 27 March 2020

Funding

The study was performed as a part of a research project “Ultrasound and morphological specifics of basal cell skin carcinoma” without any additional financial support from any third party.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' contributions

A.N. Khlebnikova, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; L.A. Belova, data collection and analysis, statistical analysis; L.E. Gurevich, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text editing and final approval of the manuscript; E.V. Selezneva, data collection and analysis, analysis and interpretation of the study results, text writing; T.G. Sedova, the study design, data collection and analysis, text editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Acknowledgements

The authors acknowledge A.A. Glazkov for his assistance in the statistical analysis.

Al'bina N. Khlebnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermatoooncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4400-5631>
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 01 63.
E-mail: alb9696@yandex.ru

Lubov A. Belova – Senior Laboratory Assistant, Department of Planning, Coordination and Implementation of Scientific Researches¹.
E-mail: bla83@inbox.ru

Larisa E. Gurevich – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Oncology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>.
E-mail: larisgur@mail.ru

Elena V. Selezneva – MD, PhD, Assistant, Chair of Dermatovenereology and Dermatoooncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6181-9031>.
E-mail: selezneva-elena@mail.ru

Tat'yana G. Sedova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatology and Venereology²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2660-0536>.
E-mail: sedovca-1978@yandex.ru

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²Perm State Medical Academy named after academician E.A. Vagner; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation



Оригинальная статья

Клинико-морфологические особенности IgG4-связанного забрюшинного фиброза

Лищук С.В.¹ • Дубова Е.А.¹ • Павлов К.А.¹ • Борбат А.М.¹ • Удалов Ю.Д.¹

Актуальность. Забрюшинный фиброз (ЗФ) – редкое заболевание, характеризующееся фиброзно-воспалительными изменениями мягких тканей забрюшинного пространства с вовлечением в процесс прилежащих органов и структур. В настоящее время часть наблюдений ЗФ относят к проявлению IgG4-связанной болезни. **Цель** – провести сравнительное клинико-морфологическое изучение IgG4-связанного ЗФ и идиопатического (не связанного с IgG4) ЗФ. **Материал и методы.** Работа основана на комплексном морфологическом исследовании операционного и биопсийного материала от 12 пациентов с ЗФ. Помимо исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили иммуногистохимическое исследование с определением абсолютного количества CD138⁺ клеток, IgG⁺ и IgG4⁺ в воспалительных инфильтратах, а также соотношений IgG4/IgG и IgG4/CD138 клеток. **Результаты.** Доля пациентов с IgG4-связанным ЗФ составила 66,7% (8 из 12). Среди пациентов с IgG4-связанным ЗФ преобладали лица мужского пола, средний возраст пациентов составил 54,9 ± 10,3 года, при этом идиопатический

ЗФ развивался одинаково часто у людей более молодого возраста независимо от пола. IgG4-связанный ЗФ у всех пациентов сопровождался вовлечением в патологический процесс прилежащих структур и органов, тогда как при идиопатическом ЗФ только в половине наблюдений отмечено вовлечение стенки аорты в патологический процесс. При морфологическом исследовании препаратов при IgG4-связанном ЗФ выявлены признаки, характерные для IgG4-связанного заболевания: выраженная лимфоплазматическая инфильтрация, вихреобразный фиброз и облитерирующий флебит. Количество IgG4-позитивных плазматических клеток в инфильтратах составило 25 и более в 1 поле зрения, а соотношение плазматических клеток IgG4⁺/IgG⁺ и IgG4⁺/CD138 составило более 50% во всех наблюдениях. В наблюдениях идиопатического ЗФ в препаратах отсутствовали признаки IgG4-связанной болезни, количество IgG и IgG4-плазматических клеток в воспалительных инфильтратах было значительно ниже, при этом соотношение плазматических клеток IgG4⁺/IgG⁺ в инфильтрате составляло менее 10%. **Заключение.** Среди

всех наблюдений ЗФ большую долю составляет IgG4-связанный ЗФ, являясь частью системной аутоиммунной IgG4-связанной болезни. Дифференциальный диагноз должен строиться на морфологической оценке и результатах иммуногистохимического исследования с обязательным выявлением экспрессии IgG, CD138 и IgG4 в пораженных тканях, что в ряде случаев позволит избежать ненужного хирургического вмешательства. Достоверный диагноз определяет дальнейшую терапевтическую тактику ведения больных.

Ключевые слова: забрюшинный фиброз, IgG, IgG4, морфологические критерии

Для цитирования: Лищук СВ, Дубова ЕА, Павлов КА, Борбат АМ, Удалов ЮД. Клинико-морфологические особенности IgG4-связанного забрюшинного фиброза. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):110–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-010.

Поступила 16.10.2019; доработана 22.10.2019; принята к публикации 23.10.2019; опубликована онлайн 23.03.2020

Забрюшинный фиброз (ЗФ) – редкое заболевание, характеризующееся развитием воспаления и фиброза в мягких тканях забрюшинного пространства и других органах брюшной полости. Первое наблюдение ЗФ, сопровождавшееся обструкцией мочеточников, сделано французским урологом J. Albarra еще в 1905 г. (цит. по [1], с. 1049). В 1948 г. два аналогичных случая описал доктор J. Ormond, благодаря которому идиопатический ЗФ известен нам под названием болезни Ормонда [2]. Обычно фибро-воспалительный процесс поражает ткани вокруг брюшного отдела аорты, подвздошных артерий и мочеточников [1, 3, 4]. Забрюшинный фиброз подразделяют на два типа:

идиопатический и вторичный. Первый тип составляет около двух третей всех наблюдений ЗФ, и его патогенез до конца не известен. Причиной второго типа ЗФ становятся злокачественные опухоли, инфекции, а также длительный прием некоторых лекарственных препаратов [5–8].

В последнее десятилетие в ходе изучения IgG4-связанной болезни было установлено, что у части пациентов с идиопатическим ЗФ в биоптатах фиброзных масс из забрюшинного пространства в воспалительных инфильтратах выявляется большое количество IgG4⁺ плазматических клеток, что также сопровождается значительным повышением уровня IgG4 в сыворотке крови. В связи с этим было введено понятие IgG4-связанного



ЗФ как редкого проявления IgG4-связанной болезни. В дальнейшем, по мере понимания патогенеза IgG4-связанной болезни, количество наблюдений IgG4-связанного ЗФ стало расти [1, 5]. При этом для установления диагноза IgG4-связанного ЗФ применяются те же гистологические критерии, что и для IgG4-связанных поражений других локализаций: выраженная лимфоплазматическая инфильтрация; фиброз, который хотя бы частично имеет вихреобразный (муаровый, «сториформный») рисунок; облитерирующий флебит [9, 10].

Целью настоящего исследования было сравнительное клиничко-морфологическое изучение IgG4-связанного и идиопатического, не связанного с IgG4, ЗФ.

Материал и методы

Работа основана на комплексном морфологическом исследовании консультативного, биопсийного и операционного материала от 12 больных с ЗФ в возрасте от 32 до 65 лет, поступившего в патологоанатомическое отделение ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна в 2017–2019 гг.

Материал для морфологического исследования был фиксирован в 10% нейтральном забуференном формалине. Гистологическая проводка осуществлена в вакуумном аппарате стандартным методом изопропил/этанол. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм готовились непосредственно перед окрашиванием гематоксилином и эозином и иммуногистохимической реакцией. Монтирование проводилось на положительно заряженные стекла с высушиванием в соответствии с рекомендациями производителя. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к IgG, IgG4 и CD138 выполнялось автоматизированным методом с помощью иммуногистостейнера Ventana BenchMark Ultra с депарафинизацией и демаскировкой в аппарате. Абсолютное значение плазматических клеток, CD138⁺ клеток, IgG⁺ и IgG4⁺ клеток определялось в 3 полях зрения при большом увеличении объектива ×40 (ПЗБУ), в участках их наибольшего скопления. Нами оценивалось соотношение IgG4/IgG клеток, а также IgG4/CD138 клеток.

Статистический анализ количественных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0. Оценку количественных данных с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых групп. Количественные данные с ненормальным распределением оценивали

согласно критериям Манна – Уитни, а также методом Краскела – Уоллиса. Результаты исследования представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). За критический уровень значимости (p) при проверке гипотез было принято значение 0,01.

Результаты

IgG4-связанный ЗФ был диагностирован у 8 пациентов, идиопатический, не связанный с IgG4, – у 4. Среди больных с IgG4-связанным ЗФ было 6 мужчин и 2 женщины (соотношение мужчин и женщин составило 3:1), возраст колебался от 36 до 67 лет. В группе с идиопатическим ЗФ были 2 женщины в возрасте 31 и 42 лет и 2 мужчин в возрасте 32 и 37 лет.

IgG4-связанный ЗФ в 4 наблюдениях проявился симптомами сдавления и окклюзии артерий нижних конечностей в виде болевых ощущений при ходьбе, у 2 пациентов – отеками нижних конечностей, еще у 2 – симптомами сдавления мочеточников в виде нарушения мочеиспускания и болей в поясничной области. У 2 пациентов с идиопатическим ЗФ в клинической картине преобладали симптомы сдавления брюшного отдела аорты, еще у 2 изменения в забрюшинном пространстве были выявлены случайно при обследовании по другим причинам. При лучевых методах исследования оба типа ЗФ характеризовались наличием в забрюшинном пространстве гетерогенных нечетко ограниченных масс. При этом во всех наблюдениях IgG4-связанного ЗФ отмечалось вовлечение близлежащих органов и структур: в 3 наблюдениях пораженные ткани в виде муфты охватывали аорту и подвздошные артерии, в 1 наблюдении отмечалось «слияние» масс со стенкой аорты, у 2 пациентов процесс распространялся на стенку мочеточника, еще у 2 – вокруг нижней полой вены. При идиопатическом ЗФ у 2 пациентов определялось распространение патологически измененных тканей вокруг стенки аорты, тогда как у 2 других пациентов процесс носил локализованный характер.

В 50% наблюдений ЗФ (у 6 пациентов) была выполнена диагностическая толстоигольная пункционная биопсия пораженных тканей забрюшинного пространства. У остальных пациентов проведено оперативное вмешательство в объемах, зависящих от области поражения и степени вовлеченности прилежащих структур.

При макроскопическом исследовании биоптаты были представлены тяжами ткани белесоватого цвета длиной от 1 до 2 см, диаметром около 2 мм. Операционный материал в подавляющем

Лищук Сергей Владимирович – канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>

✉ 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 190 94 90. E-mail: slishuk@fmbcfmba.ru

Дубова Елена Алексеевна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7115-538X>

Павлов Константин Анатольевич – канд. мед. наук, врач-патологоанатом¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9076-8907>

Борбат Артем Михайлович – канд. мед. наук, врач-патологоанатом¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9699-8375>

Удалов Юрий Дмитриевич – д-р мед. наук, заместитель генерального директора по медицинской части¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»; 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46, Российская Федерация

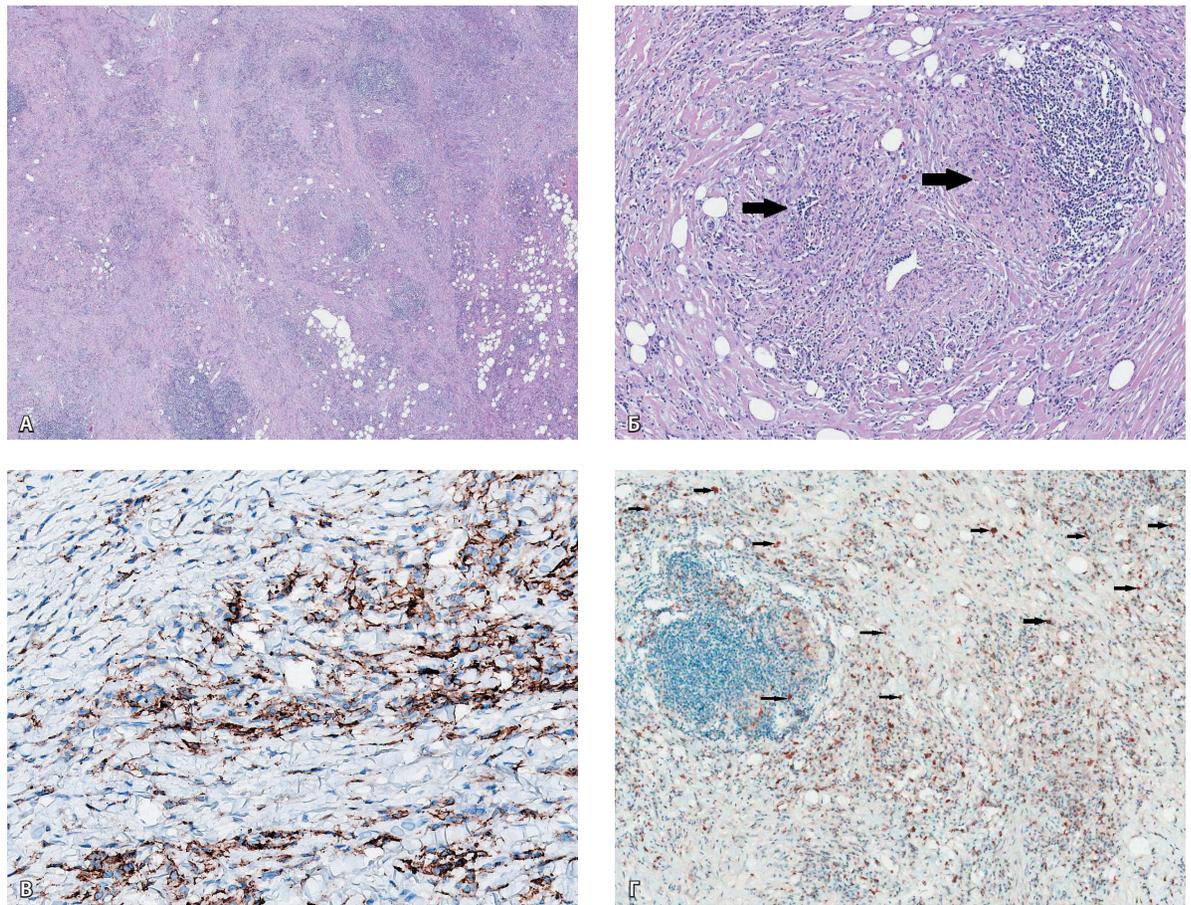


Рис. 1. Морфологическая картина IgG4-связанного забрюшинного фиброза: **А** – вихреобразный фиброз и выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация мягких тканей забрюшинного пространства (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$); **Б** – облитерирующий флебит (указан стрелкой) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); **Б'** – экспрессия CD138 в плазматических клетках воспалительного инфильтрата (коричневая метка) (иммуногистохимическое исследование, $\times 200$); **Г** – экспрессия IgG4 (указано стрелками) в плазматических клетках воспалительного инфильтрата (иммуногистохимическое исследование, $\times 200$)

большинстве случаев был представлен фрагментами серовато-беловатой плотноэластической ткани размерами от $1 \times 1 \times 0,5$ см до $8 \times 5 \times 3,5$ см.

При гистологическом исследовании во всех наблюдениях IgG4-связанного ЗФ выявлялась жировая и волокнистая соединительная ткань с выраженной и умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, одиночными лимфоидными фолликулами; выраженным очаговым «вихреобразным» фиброзом вокруг сосудов и нервных стволиков (рис. 1А), а также с признаками облитерирующего флебита (рис. 1Б). Среднее количество плазматических клеток в воспалительном инфильтрате в 1 ПЗБУ составило $75,3 \pm 17,5$ клетки. При иммуногистохимическом исследовании было подтверждено, что воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами и плазматическими клетками, при этом среднее

количество плазматических клеток, иммуно-позитивных с антителом к CD138 (рис. 1Б), достигало $72,2 \pm 19,3$ в 1 ПЗБУ (варьировало от 57 до 102 клеток). Абсолютное количество IgG-позитивных клеток варьировало от 43 до 100 в 1 ПЗБУ, при этом среднее их количество составило $72 \pm 15,7$. Абсолютное число IgG4⁺ плазматических клеток (рис. 1Г) в инфильтратах колебалось от 25 до 76, в среднем было $46,5 \pm 15,2$ в ПЗБУ. Соотношение IgG4⁺ и IgG⁺ плазматических клеток составило от 53,7 до 75,3% (среднее $61 \pm 10,1\%$). В связи с частым фоновым окрашиванием препаратов на IgG и невозможностью определения соотношения IgG4⁺/IgG⁺ плазматических клеток нами было вычислено соотношение IgG4⁺/CD138⁺, которое варьировало от 50,4 до 72,4% (среднее $58,4 \pm 9,3\%$).

При микроскопическом исследовании препаратов от пациентов с идиопатическим ЗФ во всех

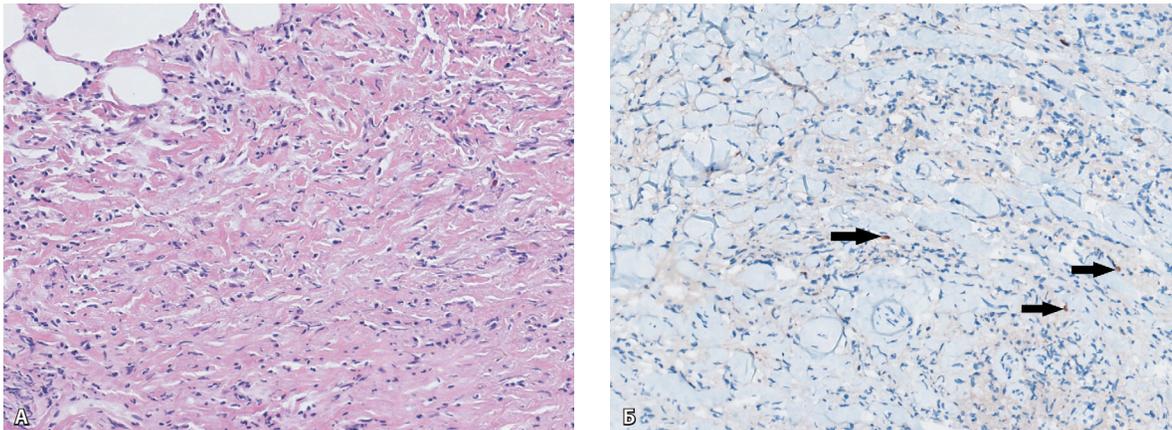


Рис. 2. Морфологическая картина идиопатического забрюшинного фиброза: **А** – ламеллярный фиброз мягких тканей забрюшинного пространства (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); **Б** – единичные IgG4⁺ плазматические клетки (указаны стрелками) воспалительного инфильтрата (иммуногистохимическое исследование, $\times 200$)

наблюдениях определялся «ламеллярный» фиброз (рис. 2А), умеренно и слабовыраженная хроническая воспалительная инфильтрация, представленная преимущественно лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. В 3 наблюдениях воспалительные инфильтраты определялись в стенке вен мелкого калибра, при этом признаков облитерирующего флебита не было выявлено ни в одном наблюдении. При иммуногистохимическом исследовании количество плазматических клеток, иммунопозитивных с антителом к CD138, было в 3,5 раза меньше ($p < 0,01$), чем при IgG4-связанном ЗФ, и достигало $34,3 \pm 9,1$ клетки в 1 ПЗБУ. Среднее количество IgG-позитивных клеток составило $22,3 \pm 5,7$ в 1 ПЗБУ. Количество IgG4⁺ в воспалительном инфильтрате было $4 \pm 2,7$ клетки (0–8) (рис. 2Б). Соотношение IgG4⁺/IgG⁺ в среднем составляло $4,7 \pm 3,1\%$ (от 1 до 8%), соотношение IgG4⁺/CD138⁺ было в среднем $6,5 \pm 2,9\%$ (от 1 до 9%).

Обсуждение

IgG4-связанный ЗФ – редкое и относительно недавно выделенное заболевание, поэтому точные данные о его распространенности отсутствуют. Согласно имеющимся немногочисленным эпидемиологическим данным, заболеваемость идиопатическим ЗФ в Финляндии варьирует от 0,1 до 1,38 на 100 тыс. населения [11], в Нидерландах составляет 1,3 на 100 тыс. населения [12]. В результате исследований в Америке и Японии установлено, что доля IgG4-связанного ЗФ среди диагностированного ранее идиопатического ЗФ составила 57% (13/23) и 59% (10/17) соответственно [13, 14]. Таким образом, можно предположить,

что из всех пациентов с идиопатическим ЗФ около 60% – это пациенты с IgG4-связанным ЗФ. В серии наших наблюдений доля пациентов с IgG4-связанным ЗФ составила 66,7%. При этом, согласно данным литературы, доля поражений тканей забрюшинного пространства при IgG4-связанной болезни варьирует от 3 до 19% [1, 5]. Среди наших пациентов с IgG4-связанным ЗФ преобладал мужской пол, а их средний возраст составил $54,9 \pm 10,3$ года. При этом идиопатический ЗФ развивался одинаково часто у людей обоих полов более молодого возраста. Эти данные в целом соответствуют результатам зарубежных исследований [1, 15].

Забрюшинный фиброз не имеет специфических симптомов на ранних стадиях. По мере прогрессии заболевания фибросклеротические ткани могут окружать и сдавливать внутренние органы с развитием соответствующей симптоматики [16]. Забрюшинный фиброз часто локализуется вокруг брюшного отдела аорты, поджелудочной железы, почек, мочеточников и нижней полой вены. Эти органы могут повреждаться одновременно или постепенно. Поражение почек и мочеточников сопровождается развитием гидронефроза, болями в области поясницы и спины и даже острой почечной недостаточностью. У пациентов с компрессией нижней полой вены появляются отеки нижних конечностей [1]. Аналогичная клиническая картина была характерна и для серии наших наблюдений. В нашей работе IgG4-связанный ЗФ у всех пациентов сопровождался вовлечением в патологический процесс прилежащих структур и органов, тогда как при идиопатическом ЗФ только в половине

наблюдений было отмечено вовлечение стенки аорты в патологический процесс.

Основным лабораторным показателем IgG4-связанной болезни считается повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови. IgG4 составляет менее 5% от всего пула иммуноглобулинов класса G. При этом концентрация IgG4 в сыворотке крови не подтверждает и не исключает диагноз IgG4-связанной болезни [17, 18]. Показано, что у 3–30% пациентов с IgG4-связанной болезнью концентрация IgG4 в сыворотке не изменена, однако при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании пораженных тканей обнаруживаются необходимые диагностические критерии IgG4-связанной болезни [1]. Мониторинг концентрации IgG4 в сыворотке крови важен для выявления пациентов с IgG4-связанной болезнью, а также для прогнозирования рецидива заболевания на ранних стадиях [19].

Для подтверждения диагноза ЗФ необходимо гистологическое и иммуногистохимическое исследование пораженных тканей. В развитии ЗФ можно выделить 3 стадии: 1) диффузная клеточная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и эозинофилами; 2) соединительнотканые фиброзные изменения с постепенным формированием коллагеновых волокон; 3) диффузное разрастание рубцовой ткани [4]. Важно отметить, что поражения забрюшинного пространства при IgG4-связанном ЗФ гетерогенны и асимметричны: в одних участках изменения носят преимущественно фиброзный характер, а в других преобладает воспалительная инфильтрация. Типичные гистологические изменения могут быть легко обнаружены в крупных образцах операционного материала, тогда как в биоптатах из забрюшинного пространства это может вызвать определенные трудности.

В биопсийном и операционном материале от пациентов с IgG4-связанным ЗФ нами были выявлены признаки, характерные для IgG4-связанной болезни, такие как выраженная лимфоплазматическая инфильтрация, в том числе с формированием лимфоидных фолликулов с центрами, вихреобразный фиброз и облитерирующий васкулит. При иммуногистохимическом исследовании плазматические клетки окрашивались с антителами к IgG4, количество IgG4-позитивных плазматических клеток составило 25 клеток и более в 1 ПЗБУ, а соотношение плазматических клеток IgG4⁺/IgG⁺ в инфильтрате было существенно повышено и составило более 50% во всех наблюдениях. В наблюдениях идиопатического

ЗФ в препаратах отсутствовали основные диагностические критерии IgG4-связанной болезни, количество IgG и IgG4-плазматических клеток в воспалительных инфильтратах было значительно ниже, при этом соотношение плазматических клеток IgG4⁺/IgG⁺ в инфильтрате составляло менее 10%.

При лечении неосложненного IgG4-связанного ЗФ в качестве препаратов первой линии, как и при других проявлениях IgG4-связанной болезни, используют глюкокортикоиды [19], которые подавляют активность лейкоцитов и моноцитов. Примерно у половины пациентов уменьшаются или полностью исчезают патологические изменения органов и тканей, нормализуется уровень IgG4 в сыворотке крови [1]. При возникновении резистентности к глюкокортикоидам или рецидиве заболевания возможно добавление иммуносупрессивных препаратов (микофенолата мофетил, азатиоприн, метотрексат, такролимус и др.) [20]. Хирургическое вмешательство обычно необходимо только у пациентов с неконтролируемым течением болезни и при развитии осложнений [1].

Заключение

Таким образом, среди всех наблюдений идиопатического ЗФ большую долю составляет IgG4-связанный ЗФ, будучи частью системной аутоиммунной IgG4-связанной болезни. К основным морфологическим отличиям IgG4-связанного ЗФ от не связанного с IgG4 идиопатического ЗФ относятся более выраженная воспалительная инфильтрация с преобладанием в инфильтрате лимфоцитов и плазматических клеток, «вихреобразный» характер фиброза и облитерирующей флебит. При иммуногистохимическом исследовании количество плазматических клеток в инфильтратах, экспрессирующих IgG4, составляет более 50% от всех плазматических клеток. При не связанном с IgG4 идиопатическом ЗФ фиброз более выражен и имеет «ламеллярную» структуру, воспалительная инфильтрация незначительная, а количество IgG4⁺ плазматических клеток в инфильтратах составляет менее 10% от всех плазматических клеток. В связи с этим дифференциальный диагноз должен строиться на морфологической оценке и результатах иммуногистохимического исследования с обязательным выявлением экспрессии IgG, CD138 и IgG4 в пораженных тканях, что в ряде случаев позволит избежать ненужного хирургического вмешательства. Достоверный диагноз определяет дальнейшую терапевтическую тактику ведения больных. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы С.В. Лищука «Патоморфологические критерии диагностики IgG4-связанной болезни», финансирование осуществлялось за счет средств на утвержденные НИР.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Лищук С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; Дубова Е.А. – формирование групп пациентов, набор материала, анализ результатов, написание текста, редактирование рукописи; Павлов К.А. – анализ и интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Борбат А.М. – анализ и интерпретация результатов, редактирование текста; Удалов Ю.Д. – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Lian L, Wang C, Tian JL. IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1049–55. doi: 10.1111/1756-185X.12863.
- Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2006;367(9506):241–51. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68035-5.
- Казанцева ИА, Лищук СВ. Новая системная патология – IgG4-связанная склерозирующая болезнь. Клиническая и экспериментальная морфология. 2013;(2):12–7. [Kazantseva IA, Lishchuk SV. [IgG4-related sclerosing disease – a new systemic pathology]. *Clinical and Experimental Morphology.* 2013;(2):12–7. Russian.
- Пальцева ЕМ, Должанский ОВ, Морозова ММ, Лищук СВ, Степаненко АБ, Чарчян ЭР, Федоров ДН. IgG4-связанный хронический периаортит с ретроперитонеальным фиброзом. Архив патологии. 2014;76(2):32–5. [Paltseva EM, Dolzhansky OV, Morozova MM, Stepanenko AB, Charchyan ER, Fedorov DN, Lishchuk SV. [IgG4-related chronic periaortitis with retroperitoneal fibrosis]. *Archive of Pathology.* 2014;76(2):32–5. Russian.
- Fujimori N, Ito T, Igarashi H, Oono T, Nakamura T, Niina Y, Hijioaka M, Lee L, Uchida M, Takayanagi R. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(1):35–41. doi: 10.3748/wjg.v19.i1.35.
- Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *Rev Med Interne.* 2015;36(1):15–21. doi: 10.1016/j.revmed.2014.10.008.
- Tzou M, Gazeley DJ, Mason PJ. Retroperitoneal fibrosis. *Vasc Med.* 2014;19(5):407–14. doi: 10.1177/1358863X14546160.
- Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E, Marvisi C, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *Intern Emerg Med.* 2017;12(3):287–99. doi: 10.1007/s11739-016-1599-z.
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(12):1812–9. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181f7266b.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasahira S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181–92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Metsärinne K, Saha H, Uitti J, Roto P. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2004;363(9419):1422–6. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16100-X.
- van Bommel EF, Jansen I, Hendriks TR, Aarndt AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(4):193–201. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc420.
- Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hassserjian RP, Deshpande V. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(2):82–91. doi: 10.1097/MD.0b013e318289610f.
- Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, Namiki M, Kasashima S, Kawashima A, Matsumoto Y, Katayanagi K, Murata T, Ishizawa S, Hosaka N, Kuriki K, Nakanuma Y. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1833–9. doi: 10.1097/pas.0b013e3181b72882.
- Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):88–94. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412f7c.
- Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, Zhang X, Tian X, Zheng W, Leng X, Xu D, Wang Q, Shen M, Wang L, Li J, Wu D, Zhao L, Wu C, Yang Y, Peng L, Zhou J, Wang Y, Sha Y, Huang X, Jiao Y, Zeng X, Shi Q, Li P, Zhang S, Hu C, Deng C, Li Y, Zhang S, Liu J, Su J, Hou Y, Jiang Y, You X, Zhang H, Yan L, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F, Lipsky PE. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):1982–90. doi: 10.1093/rheumatology/kev203.
- Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, Kulikova M, Deshpande V, Pillai S, Stone JH. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):190–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
- Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH, Pillai S. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):679–87. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.034.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–99. doi: 10.1002/art.39132.
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, Deshpande V, Smyrk TC, Chari S, Stone JH. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1171–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.



Clinical and morphological characteristics IgG4-associated retroperitoneal fibrosis

S.V. Lishchuk¹ • E.A. Dubova¹ • K.A. Pavlov¹ • A.M. Borbat¹ • Yu.D. Udalov¹

Background: Retroperitoneal fibrosis (RF) is a rare disease with inflammation and fibrosis of the retroperitoneal soft tissues and adjacent organ involvement. At present, a proportion of RF cases are believed to be IgG4-associated. **Aim:** Clinical and morphological comparison of the IgG4-associated and idiopathic (non-IgG-associated) RF. **Materials and methods:** The study was based on a comprehensive morphological assessment of surgical and biopsy samples taken from 12 RF patients. In addition to hematoxylin eosin stained specimens, we performed immunohistochemistry (IHC) with determination of absolute CD138⁺ counts, IgG⁺ and IgG4⁺ cells in the inflammatory infiltration, as well as IgG4/IgG and IgG4⁺/CD138⁺ ratios. **Results:** The proportion the IgG4-associated RF was 66.7% (8/12). The majority of IgG4-associated RF patients were men, with the mean age of 54.9 ± 10.3 years. Idiopathic RF was found without any gender imbalance in the younger patients. In all cases of IgG4-associated RF, the adjacent organs were also involved, whereas in those with idiopathic RF the aortic wall was involved in only half of the cases. Morphological specimen investigation in IgG4-associated RF showed signs characteristic for an IgG4-associated disorder, such as advanced lymphoplasmocytic infiltration, storiform fibrosis, and obliterating phlebitis. IgG4⁺ plasma cells numbers in the infiltrates was at least 25 per high-power

field, and the IgG4⁺/IgG⁺ and IgG4⁺/CD138⁺ ratios exceeded 50% in all cases. No signs of an IgG4-associated disease were found in idiopathic RF, with significantly lower numbers of IgG⁺ and IgG4⁺ plasma cells in the infiltrations and the IgG4⁺/IgG⁺ ratio below 10%. **Conclusion:** A big proportion of RF is IgG4-associated, being an intrinsic feature of a systemic autoimmune IgG4-associated disease. The differential diagnosis should be based on the morphological assessment and immunohistochemistry results with obligatory identification of CD138, IgG, and IgG4 expression in the involved tissues. In some cases, it allows for avoidance of an unnecessary surgery. Reliable and accurate diagnosis would determine the subsequent treatment strategy of these patients.

Key words: retroperitoneal fibrosis, IgG, IgG4, morphology

For citation: Lishchuk SV, Dubova EA, Pavlov KA, Borbat AM, Udalov YuD. Clinical and morphological characteristics IgG4-associated retroperitoneal fibrosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):110–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-010.

Received 16 October 2019; revised 22 October 2019; accepted 23 October 2019; published online 23 March 2020

Funding

The study has been performed within a thesis “Criteria for pathomorphological diagnosis of IgG4-related disease” (S.V. Lishchuk, PhD Thesis). No sponsorship has been used.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

S.V. Lishchuk, the study concept and design, data collection and analysis, analysis and interpretation of the study results; E.A. Dubova, recruitment of the patient groups, data collection, analysis of the study results, text writing and editing; K.A. Pavlov, analysis and interpretation of the study results, statistical analysis, text writing; A.M. Borbat, analysis and interpretation of the study results, text editing; Yu.D. Udalov, the paper concept and design, text editing and final approval of the manuscript. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Sergey V. Lishchuk – MD, PhD, Head of Department of Pathology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>

✉ 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 190 94 90. E-mail: slishuk@fmbcfmba.ru

Elena A. Dubova – MD, PhD, Pathologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7115-538X>

Konstantin A. Pavlov – MD, PhD, Pathologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9076-8907>

Artyom M. Borbat – MD, PhD, Pathologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9699-8375>

Yury D. Udalov – MD, PhD, Head Physician¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>

¹ State Research Center – Burnasyn Federal Medical Biophysical Center; 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182, Russian Federation



Оригинальная статья

PDX-модель высококодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы на иммунодефицитных мышях линии Balb/c Nude

Трифанов В.С.¹ • Максимов А.Ю.¹ • Гончарова А.С.¹ • Лукбанова Е.А.¹ • Карнаухов Н.С.^{1,2} • Кит С.О.¹ • Волкова А.В.¹ • Протасова Т.П.¹ • Ткачев С.Ю.¹ • Ходакова Д.В.¹ • Заикина Е.В.¹ • Миндарь М.В.¹ • Акульшина И.М.²

Актуальность. Ортопические ксенографты человеческих опухолей (patient-derived xenograft – PDX) на иммунодефицитных мышях признаны наиболее адекватной моделью опухолевого процесса благодаря способности сохранять после имплантации первоначальные свойства опухоли. Они могут применяться для изучения противоопухолевого действия фармакологических субстанций *in vivo*, а также исследования особенностей и механизмов канцерогенеза. **Результаты** доклинических исследований фармакологических субстанций, полученные на PDX-моделях, практически не разнятся с последующими клиническими испытаниями. **Цель** – создание ортопической PDX-модели высококодифференцированной нейроэндокринной опухоли (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) человека путем имплантации фрагмента опухоли пациента в ПЖ иммунодефицитных мышей. **Материал и методы.** Фрагмент опухоли был взят от пациента с диагнозом высококодифференцированной НЭО ПЖ, G2 с метастазом в печени. Для создания ортопической PDX-модели НЭО ПЖ человека было использовано 15 самцов иммунодефицитных мышей линии Balb/c Nude массой 22–24 г. Фрагмент первичной НЭО ПЖ был трансплантирован в ПЖ 10 животным. Фрагмент метастаза НЭО в печени был имплантирован в печень 5 мышей. Наблюдение за животными проводили в течение 45 суток. Прижизненное наблюдение за ростом опухоли выполнялось с использованием визуализации на магнитно-резонансном томографе ClinScan. По окончании эксперимента осуществляли эвтаназию и некропсию. Проводили стандартное

гистологическое и иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину А, синаптофизину, маркеру пролиферативной активности (Ki-67) человеческой опухоли донора и ортопических ксенографтов в ПЖ и печени мышей. **Результаты.** Видимые изменения в состоянии мышей были замечены спустя 30 дней после операции. Они выражались в увеличении живота, его припухлости и синюшности в проекции ПЖ. Магнитно-резонансная томография показала однородное новообразование в области ПЖ. При некропии всех исследованных мышей отмечалось приживление опухолевого материала в 73% случаев, при этом в ПЖ желто-розового цвета были обнаружены опухоли желтоватого цвета с четкими контурами объемом около 100 мм³. При морфологическом анализе опухоли донора и реципиентов были гистологически схожи и идентифицированы как высококодифференцированная НЭО ПЖ, G2. При иммуногистохимическом исследовании первичная и метастатическая опухоли пациента экспрессировали антитела к хромогранину А (резко выраженная цитоплазматическая реакция) и синаптофизину (слабо выраженная цитоплазматическая реакция). Ki-67 был позитивен в 5,2% клеток. При иммуногистохимическом исследовании модели первичной опухоли и модели метастатической опухоли была выявлена умеренно выраженная цитоплазматическая окраска с антителами к хромогранину А и синаптофизину. Ki-67 в модели первичной НЭО ПЖ не превышал 5%, а в модели метастаза в печени достигал 8%. **Заключение.** В результате трансплантации опухоли ПЖ человека отмечалось приживление опухолевого материала

в 73% случаев, что следует признать хорошим результатом имплантации для первого пассажа. Согласно результатам морфологических исследований, ортопический ксенографт, полученный от пациента, является высококодифференцированной НЭО ПЖ, G2, то есть гистологически соответствует опухоли пациента-донора. Полученная в нашем эксперименте модель повторяет гистологические особенности донорской опухоли и может найти свое применение в доклинических исследованиях новых методов лечения высококодифференцированных НЭО ПЖ, в том числе в исследованиях противоопухолевой активности новых фармакологических субстанций.

Ключевые слова: высококодифференцированная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, ортопическая PDX-модель, иммунодефицитные мыши, ксенографт, трансплантация

Для цитирования: Трифанов ВС, Максимов АЮ, Гончарова АС, Лукбанова ЕА, Карнаухов НС, Кит СО, Волкова АВ, Протасова ТП, Ткачев СЮ, Ходакова ДВ, Заикина ЕВ, Миндарь МВ, Акульшина ИМ. PDX-модель высококодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы на иммунодефицитных мышях линии Balb/c Nude. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):117–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-026.

Поступила 05.06.2020; доработана 10.07.2020; принята к публикации 17.07.2020; опубликована онлайн 29.07.2020



Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) возникают из островков Лангерганса и являются гормонзависимыми [1, 2]. Эти опухоли образуются в результате неконтролируемой пролиферации нейроэндокринных клеток и дальнейших генетических изменений, приводящих к гиперсекреции гормонов, таких как глюкагон, инсулин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид [3].

НЭО ПЖ относятся к редким заболеваниям. Среди всех опухолей ПЖ на их долю приходится от 3 до 5% [4, 5]. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины, – в 55% случаев [2]. По результатам исследований последних лет отмечается рост встречаемости этого заболевания [4, 6], что можно объяснить прогрессом диагностических технологий и методов [7]. Вместе с тем актуальной остается проблема выявления НЭО ПЖ на догоспитальном этапе, так как сегодня точный диагноз устанавливается преимущественно на поздних стадиях злокачественного процесса [8]. Характерная особенность НЭО ПЖ – высокий уровень метастазирования на поздних стадиях. Так, в 65–70% случаев первичного обращения пациентов регистрируют наличие метастазов в печени и других органах [9].

Несмотря на высокую частоту обращений пациентов с диагнозом НЭО ПЖ на IV стадии, прогноз более благоприятный по сравнению с другими злокачественными новообразованиями. А благодаря усовершенствованию методов лечения, улучшается и прогноз для пациентов с высококодифференцированной НЭО ПЖ [4, 10].

Существуют определенные сложности в выборе единой стратегии лечения этого заболевания ввиду его гетерогенности [3]. Сегодня в клинической практике нет единого подхода к терапии НЭО ПЖ [11]. При этом основным методом лечения признан хирургический. Опасность оперативных вмешательств связана с риском повреждения органа, что в дальнейшем может привести к развитию послеоперационной эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ. После выполненной резекции частота рецидивов составляет 27% в течение 3 лет и 40% в течение 5 лет [12].

В настоящее время медицина обладает широким арсеналом химиопрепаратов. Однако проблема эффективного лечения злокачественных новообразований не решена. Современные противоопухолевые лекарственные средства имеют существенные недостатки, а именно узкий диапазон терапевтических доз, тяжелые побочные

Трифанов Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоскопических методов диагностики и лечения, вед. науч. сотр.¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1879-6978>

Максимов Алексей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

Гончарова Анна Сергеевна – канд. биол. наук, заведующая Испытательным лабораторным центром¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Лукбанова Екатерина Алексеевна – науч. сотр., Испытательный лабораторный центр¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>
✉ 346783, Ростовская обл., г. Азов, ул. Азовская, 163, Российская Федерация.
Тел.: +7 (919) 895 55 63, +7 (928) 191 45 99.
E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

Карнаухов Николай Сергеевич – канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением², ассистент кафедры патологической анатомии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Российская Федерация

эффекты и высокую стоимость [13]. В этой связи важным представляется разработка более эффективных лекарственных препаратов и изучение этиологии НЭО ПЖ. Для решения этих задач проводятся доклинические исследования с использованием животных моделей, которые должны как можно точнее отражать реальную картину патологического процесса. Такому требованию отвечают ортотопические ксенографты человеческих опухолей (patient-derived xenograft – PDX). Так, PDX-модель НЭО ПЖ имеет гетерогенный клеточный состав подобно опухолям у пациентов, а ортотопическое микроокружение адекватно влияет на онкогенез. Кроме того, в ортотопических опухолевых моделях значительно повышается вероятность метастазирования [14–16].

Цель работы – создание ортотопической PDX-модели высококодифференцированной НЭО ПЖ человека путем имплантации фрагмента опухоли пациента в ПЖ иммунодефицитных мышей.

Материал и методы

Опухолевый материал

Донором опухолевого материала был пациент Ч. с нефункционирующей (бессиндромной) высококодифференцированной НЭО ПЖ (St 4I, T3N1M1, MTS в печень, 2 кл. гр. (C25.8)). При обследовании выявлен метастаз в 5-й сегмент печени. От пациента было получено письменное согласие на передачу биологического материала.

Животные

Реципиентами опухолевого материала были 15 самцов иммунодефицитных мышей линии Balb/c Nude массой 22–24 г, полученные из SPF-вивария ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск). Мыши содержались в SPF-виварии в искусственно вентилируемых клетках в помещении с контролируемыми параметрами микроклимата (температура 18–25 °С, влажность 30–60%, световой режим «день – ночь»). Животных содержали в условиях свободного доступа к корму и воде, предварительно стерилизуемым автоклавированием. Экспериментальные работы с участием лабораторных животных проводились в соответствии с этическими правилами (план исследования был одобрен биоэтической комиссией, протокол № 19/79 от 10.01.2020).



Создание ортотопической PDX-модели

Наркоз мышам делали при помощи ксилазина концентрацией 20 мг/мл и раствора тилетамина и золазепема концентрацией 22,57 мг/мл в дозе 1,13 мг на 20 г веса животного.

Ортотопическую PDX-модель мы получали описанным ранее способом [17]. Для обеспечения доступа к ПЖ рассекали кожу и ткани брюшной стенки перпендикулярно средней линии туловища на протяжении 22 мм. После этого делали рассечение ПЖ мыши глубиной 2 мм, длиной 2 мм. Фрагмент НЭО ПЖ человека подшивали с помощью лигатуры (шовный материал из полипропилена толщиной 5.0) к стенке ПЖ над рассечением. Затем ушивали послеоперационную рану.

Метастатическая опухоль из печени пациента была пересежена в печень иммунодефицитной мыши. Для обеспечения доступа к печени выполняли разрез перпендикулярно средней линии тела длиной 20 мм. Фрагмент опухоли донора фиксировали к печени при помощи лигатуры, после чего ушивали послеоперационную рану.

После ортотопической имплантации PDX животных наблюдали в течение 45 суток. Контролировали вес животных, общее состояние, объем опухолевого узла и распространение опухоли на соседние органы. После эвтаназии мышей путем дислокации шейных позвонков проводили некропсию. Размеры и распространение опухоли оценивали по результатам морфологических исследований.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Прижизненное наблюдение за ростом опухоли проводилось с использованием визуализации на магнитно-резонансном томографе ClinScan (Bruker Biospin MRI GmbH, Германия).

Гистологический и иммуногистохимический анализ

Фрагменты новообразований фиксировали в 10% формалине в течение 24 ч и заключали в парафин. Затем готовили микросрезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили гистологическое исследование человеческой опухоли – донора и ортотопических ксенографтов.

При иммуногистохимическом исследовании оценивали экспрессию хромогранина А и синоптофизина, а также маркера пролиферативной активности Ki-67. Для наибольшей точности Ki-67 определяли методом ручного подсчета отсканированных и распечатанных гистологических изображений [18].

Кит Сергей

Олегович – мл. науч. сотр., Испытательный лабораторный центр¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1566-8906>

Волкова Анастасия Владимировна

– мл. науч. сотр., Испытательный лабораторный центр¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>

Протасова Татьяна

Пантелеевна – науч. сотр., Испытательный лабораторный центр¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>

Ткачев Сергей

Юрьевич – мл. науч. сотр., Испытательный лабораторный центр¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>

Ходакова Дарья

Владиславовна – мл. науч. сотр., Испытательный лабораторный центр¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

Заикина Екатерина

Владиславовна – мл. науч. сотр., Испытательный лабораторный центр¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>

Миндаль Мария

Вадимовна – мл. науч. сотр., Испытательный лабораторный центр¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>

Акулишина Инна

Михайловна – студентка²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Российская Федерация

Результаты

Фрагменты первичной опухоли ПЖ пациента имплантировали в ПЖ 10 самцов мышей линии Balb/c Nude. Фрагменты метастатической опухоли трансплантировали в печень 5 самцам мышей. Через 5–7 дней после трансплантации произошло заживление операционного шва. Видимые изменения в состоянии части мышей (73%) были замечены спустя 30 дней после операции. При этом наблюдали увеличение живота, его припухлость и синюшность в проекции ПЖ. При проведении

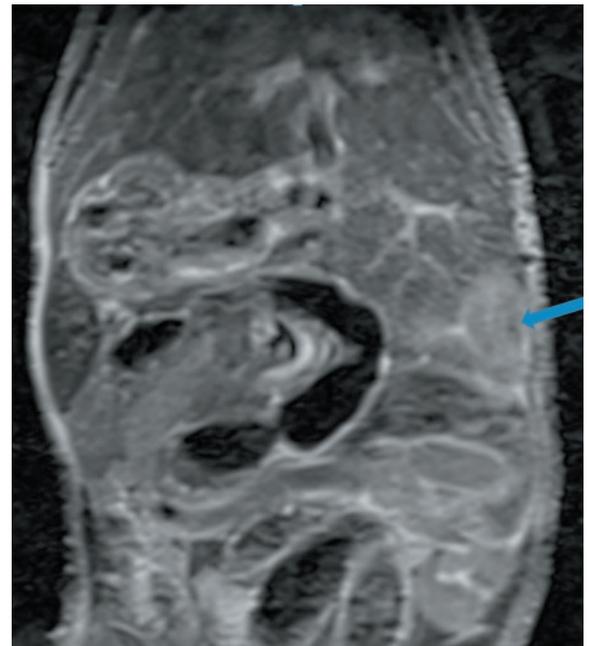


Рис. 1. Новообразование в поджелудочной железе иммунодефицитной мыши Balb/c Nude. Данные магнитно-резонансной томографии. Стрелкой обозначена опухоль в толще поджелудочной железы

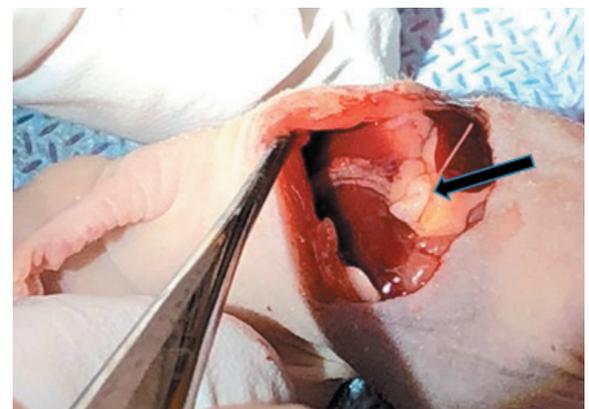


Рис. 2. Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы в поджелудочной железе иммунодефицитной мыши Balb/c Nude (указана стрелкой)

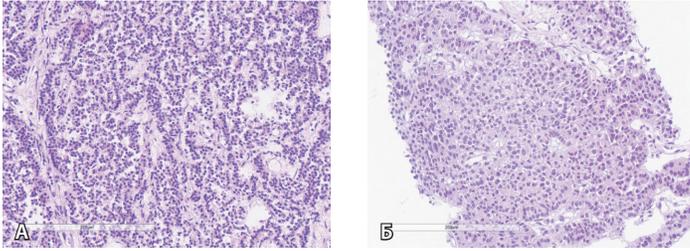


Рис. 3. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы пациента Ч., G2, с метастазом в печени. Окраска гематоксилин-эозином. **А** – опухоль поджелудочной железы; $\times 100$. **Б** – метастаз в печени; $\times 200$

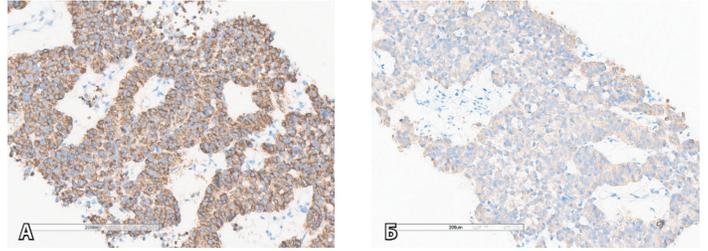


Рис. 4. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, G2, с метастазом в печени. Иммуногистохимическая реакция с антителами к хромогранину А (**А**) и синаптофизину (**Б**); $\times 200$

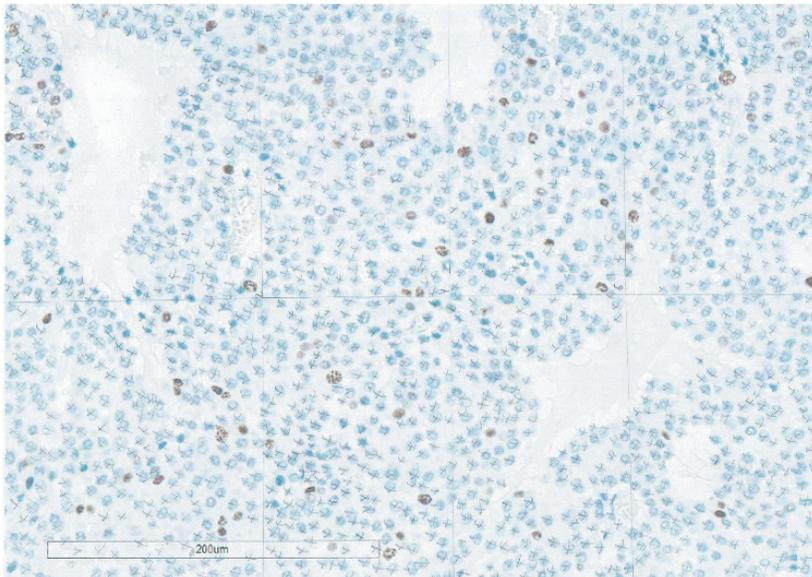


Рис. 5. Пroliferативная активность высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, G2, с метастазом в печени. Для наибольшей точности использован метод ручного подсчета Ki-67 в отсканированных и распечатанных гистологических препаратах. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67; $\times 200$

визуализации методом МРТ наблюдали однородное образование в области ПЖ (рис. 1).

Через 45 дней после трансплантации опухолевого материала животных подвергли эвтаназии и некропсии. При вскрытии мышей в ПЖ желто-розового цвета была обнаружена опухоль желтоватого цвета с четким контуром объемом около 100 мм^3 (рис. 2).

При морфологическом анализе опухоль донора идентифицировали как высокодифференцированную НЭО ПЖ трабекулярного и альвеолярного строения. При обследовании выявлен метастаз в печени, имеющий схожее морфологическое строение (рис. 3).

При иммуногистохимическом исследовании первичная и метастатическая опухоли

экспрессировали антитела к хромогранину А (резко выраженная цитоплазматическая реакция) и синаптофизину (слабо выраженная цитоплазматическая реакция) (рис. 4).

Маркер пролиферативной активности (Ki-67) был позитивен в 5,2% клеток в «горячих точках» – участках скопления наибольшего количества позитивно окрашенных опухолевых клеток (рис. 5).

Ортопический ксенотрансплантат, имплантированный в ПЖ иммунодефицитных мышей, характеризовался выраженным фиброзом с сохранением небольшого количества комплексов высокодифференцированной НЭО альвеолярного строения (рис. 6А). Ксенотрансплантат, полученный при пересадке метастатической опухоли из печени пациента Ч. в печень иммунодефицитных мышей, гистологически был схож с метастазом высокодифференцированной НЭО донора (рис. 6Б).

Несмотря на иммунодефицитный статус мышей-реципиентов, модель метастаза в печени на 70% была некротизирована. Участки некроза были ограничены гигантскими многоядерными клетками типа инородных тел, сегментоядерными лейкоцитами. На отдельных участках визуализировались отложения солей кальция (рис. 7).

При иммуногистохимическом исследовании модели первичной опухоли (рис. 8) и модели метастатической опухоли (рис. 9) наблюдалась умеренно выраженная цитоплазматическая окраска с антителами к хромогранину А и синаптофизину. Ki-67 в модели первичной опухоли и модели метастаза в печень не превышал 5 и 8% соответственно.

Обсуждение

PDX-модели опухолей представляются наиболее адекватными ввиду их гетерогенного клеточного состава и значительной схожести



с человеческими опухолями по гистологическим, генетическим и физиологическим свойствам [19]. Несомненное преимущество подобных моделей – развитие опухоли в свойственном ей микроокружении, благодаря чему сохраняются особенности, присущие опухоли пациента-донора. Одним из существенных недостатков следует признать сложность наблюдения за развитием трансплантата. В нашем эксперименте мы преодолели это препятствие с помощью визуализации на магнитно-резонансном томографе. В результате исследования была получена PDX-модель высокодифференцированной НЭО ПЖ, G2, на иммунодефицитных мышях Balb/c Nude, которая, по данным морфологических исследований, оказалась гистологически и иммунофенотипически схожей с опухолью пациента.

Приживление опухолевого материала наблюдалось в 73% случаев (11 мышей из 15), что является хорошим результатом имплантации для первого пассажа.

Необходимо отметить, что использование ортотопической PDX-модели НЭО ПЖ в доклинических исследованиях имеет ряд ограничений. Прежде всего это техническая сложность создания ортотопического ксенографта, так как исследователь должен иметь опыт проведения наркоза и микрохирургии мышей, имеющих мелкие размеры. Еще одним препятствием в использовании таких моделей служит отсутствие у некоторых лабораторий доступа к донорским резцированным опухолям. Время от момента изъятия опухолевого материала из организма пациента до имплантации в иммунодефицитную мышью должно составлять 15–20 минут. Криоконсервация значительно уменьшает приживаемость трансплантата. Именно поэтому успешность создания ортотопической PDX-модели зависит от близости исследовательской лаборатории к клинической операционной. PDX-модель обладает

более низкой скоростью роста и более низкими показателями приживления в сравнении с подкожными ксенографтами опухолевых культур клеток, что вносит существенные коррективы в планирование исследований [20]. Тем не менее PDX-модели характеризуются значительными преимуществами, позволяющими считать их перспективными в доклинических исследованиях новых противоопухолевых препаратов, изучении особенностей канцерогенеза и реализации персонализированного подхода в клинической практике.

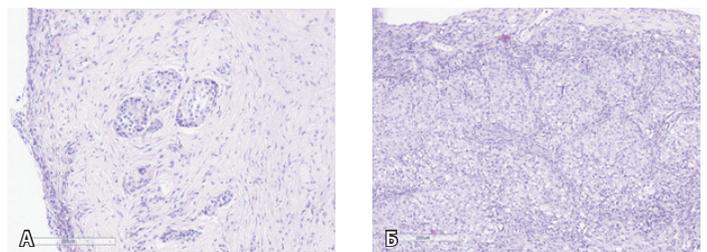


Рис. 6. Морфологическое строение первичной ортотопической модели высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (А) и модели метастаза в печени (Б). Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$

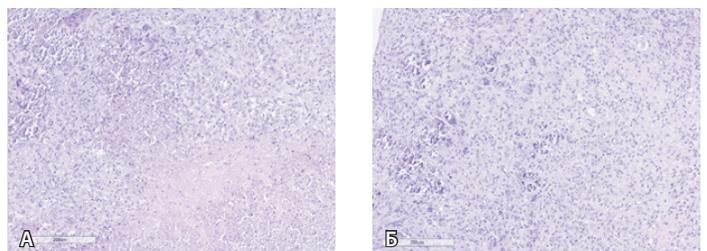


Рис. 7. Морфологическое строение модели метастаза высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы в печени. А – обширные очаги некроза в опухоли, отграниченные гигантскими многоядерными клетками инородных тел. Б – очаговое отложение солей кальция. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$

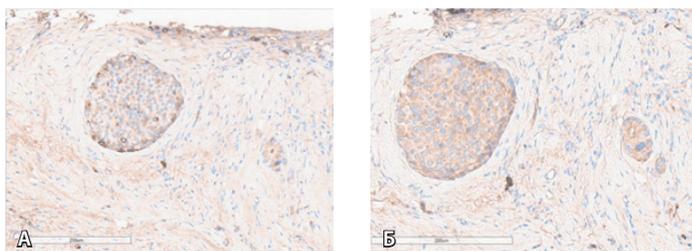


Рис. 8. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к хромогранину А (А) и синаптофизину (Б) в ортотопической модели высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы; $\times 200$

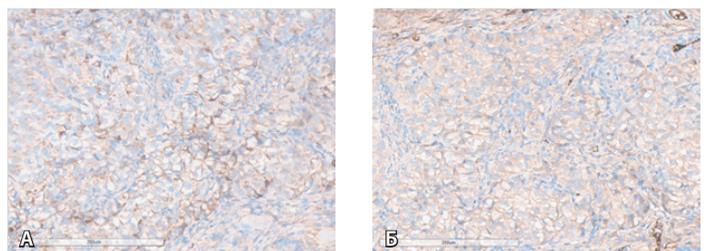


Рис. 9. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к хромогранину А (А) и синаптофизину (Б) в модели метастаза высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы; $\times 200$



Заключение

Высокодифференцированные НЭО ПЖ человека, несмотря на редкость, нуждаются в особом внимании ученых и врачей-онкологов, так как нередко обнаруживаются у пациентов уже на поздних стадиях, когда обладают высоким потенциалом метастазирования. Современные методы лечения данного заболевания имеют ряд недостатков, поэтому актуальным остается изучение этиологии НЭО ПЖ и разработка новых более эффективных терапевтических методов. Для реализации подобных задач используют

ортоотопические ксенографты опухолей человека.

В результате нашего эксперимента получены ортоотопические PDX-модели высокодифференцированной НЭО ПЖ человека на иммунодефицитных мышах, сохранившие гистологические особенности опухоли пациента-донора. При этом наблюдали высокий процент приживления опухолевого материала – в 73% случаев. Полученная модель может использоваться для доклинических исследований новых терапевтических подходов к лечению высокодифференцированной НЭО ПЖ. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках госзадания «Разработка и применение новых методов клеточных технологий для иммунотерапии опухолей».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с данной работой.

Участие авторов

В.С. Трифанов – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; А.Ю. Максимов – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.С. Гончарова, С.О. Кит и С.Ю. Ткачев – анализ и интерпретация результатов

исследования, написание текста статьи; Е.А. Лукбанова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста, отправка рукописи; Н.С. Карнаухов – анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; А.В. Волкова, Д.В. Ходакова и И.М. Акульшина – создание ксенографтов нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы, проведение комплексного обследования животных, написание текста; Т.П. Протасова и Е.В. Заикина – уход и наблюдение за лабораторными животными, проведение комплексного обследования животных, написание текста; М.В. Миндарь – дизайн экспериментальной части исследования, анализ результатов, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

- Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist*. 2009;14(5):456–67. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0259.
- Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1727–33. doi: 10.1093/annonc/mdn351.
- Jeune F, Taibi A, Gaujoux S. Update on the Surgical Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Scand J Surg*. 2020;109(1):42–52. doi: 10.1177/1457496919900417.
- Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–42. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- Майстренко НА, Ромащенко ПН, Лысанюк МВ. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(1):13–20. doi: 10.16931/1995-5464.2016113-20.
- Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589–97. doi: 10.1002/cncr.29099.
- Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1–18, vii. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.005.
- Пинский СБ, Белобородов ВА, Батороев ЮК, Дворниченко ВВ. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;120(5):12–7.
- Янкин АВ. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. *Практическая онкология*. 2005;6(4):227–33.
- Vaghaiwalla T, Keutgen XM. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(2):243–52. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.008.
- Черноусов АФ, Егоров АВ, Мусаев ГХ, Фоминных ЕВ, Кондрашин СА, Васильев ИА, Парнова ВА, Анисимова ОВ. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(7):13–9.
- Singh S, Chan DL, Moody L, Liu N, Fischer HD, Austin PC, Segelov E. Recurrence in Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):583–5. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0024.
- Имянитов ЕН, Моисеенко ВМ. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой цитостатической терапии. *Онкогематология*. 2007;2(3):4–8.
- Холоденко РВ, Холоденко ИВ, Доронин ИИ. Опухолевые модели в изучении онкологических заболеваний. *Иммунология*. 2013;34(5):282–6.
- Wang Y, Cui J, Wang L. Patient-derived xenografts: a valuable platform for clinical and preclinical research in pancreatic cancer. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(2):17. doi: 10.21037/cco.2019.02.04.
- Qiu W, Su GH. Challenges and advances in mouse modeling for human pancreatic tumorigenesis and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2013;32(1–2):83–107. doi: 10.1007/s10555-012-9408-2.



17. Трифанов ВС, Максимов АЮ, Кит СО, Гончарова АС, Волкова АВ, Лукбанова ЕА, Миндарь МВ, Ходакова ДВ, Ткачев СЮ, Заикина ЕВ, Протасова ТП, авторы; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, патентообладатель. Способ трансплантации фрагмента нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы человека в поджелудочную железу иммунодефицитных мы-

шей. Пат. RU 2 725 273 C1 Рос. Федерация. Оpubл. 05.11.2019.

18. Кит ОИ, Дерижанова ИС, Карнаухов НС. Вопросы классификации нейроэндокринных опухолей желудка. Вопросы онкологии. 2016;62(5):573–9.

19. Lee NP, Chan CM, Tung LN, Wang HK, Law S. Tumor xenograft animal models for esophageal squamous cell carcinoma. J Biomed Sci. 2018;25(1):66. doi: 10.1186/s12929-018-0468-7.

20. Кит ОИ, Колесников ЕН, Максимов АЮ, Протасова ТП, Гончарова АС, Лукбанова ЕА. Методы создания ортотопических моделей рака пищевода и их применение в доклинических исследованиях. Современные проблемы науки и образования. 2019;(2):96 [Интернет]. Доступно на: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28606>.

References

- Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist*. 2009;14(5):456–67. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0259.
- Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1727–33. doi: 10.1093/annonc/mdn351.
- Jeune F, Taibi A, Gaujoux S. Update on the Surgical Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Scand J Surg*. 2020;109(1):42–52. doi: 10.1177/1457496919900417.
- Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–42. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- Maystrenko NA, Romashchenko PN, Ly-sanyuk MV. [Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract]. *Annals of HPB Surgery*. 2016;21(1):13–20. Russian. doi: 10.16931/1995-5464.2016113-20.
- Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589–97. doi: 10.1002/cncr.29099.
- Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1): 1–18, vii. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.005.
- Pinsky SB, Beloborodov VA, Batoroiev JK, Dvornichenko VV. [Pancreatic neuroendocrine tumors]. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;120(5):12–7. Russian.
- Yankin AV. [Gastrointestinal neuroendocrine tumors]. *Practical Oncology*. 2005;6(4):227–33. Russian.
- Vaghaiwalla T, Keutgen XM. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(2):243–52. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.008.
- Chernousov AF, Egorov AV, Musaev GK, Fominykh EV, Kondrashin SA, Vasil'ev IA, Parnova VA, Anisimova OV. [Neuroendocrine tumors of a pancreas: 30 year's experience of clinic of faculty surgery of N.N. Burdenko]. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;(7):13–9. Russian.
- Singh S, Chan DL, Moody L, Liu N, Fischer HD, Austin PC, Segelov E. Recurrence in Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):583–5. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0024.
- Imyanitov EN, Moiseyenko VM. [Molecular-based choice of cytotoxic therapy for cancer]. *Oncohematology*. 2007;2(3):4–8. Russian.
- Kholodenko RV, Kholodenko IV, Doronin II. [Tumor models in the study of cancer diseases]. *Immunologiya*. 2013;34(5):282–6. Russian.
- Wang Y, Cui J, Wang L. Patient-derived xenografts: a valuable platform for clinical and preclinical research in pancreatic cancer. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(2):17. doi: 10.21037/cco.2019.02.04.
- Qiu W, Su GH. Challenges and advances in mouse modeling for human pancreatic tu-

Patient-derived xenograft model of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor in immunodeficient Balb/c Nude mice

V.S. Trifanov¹ • A.Yu. Maksimov¹ • A.S. Goncharova¹ • E.A. Lukbanova¹ • N.S. Karnaukhov^{1,2} • S.O. Kit¹ • A.V. Volkova¹ • T.P. Protasova¹ • S.Yu. Tkachev¹ • D.V. Khodakova¹ • E.V. Zaikina¹ • M.V. Mindar¹ • I.M. Akulshina²

Background: Orthotopic patient-derived xenografts (PDX) in immunodeficient mice are recognized as the most adequate neoplastic model due to their ability to maintain primary tumor properties after implantation. They can be used to study anti-neoplastic effects of pharmacological substances *in vivo* and to investigate characteristics and mechanisms of carcinogenesis.

Results of preclinical studies of pharmacological substances obtained with PDX models are virtually no different from those of subsequent clinical trials. **Aim:** To develop an orthotopic PDX model of a highly differentiated human pancreatic neuroendocrine tumor (pNET) by implanting a fragment of the patient's tumor into the pancreas of immunodeficient mice. **Materials and methods:**

A tumor fragment was obtained from a patient with a highly differentiated pNET G2 and liver metastasis. Fifteen (15) male immunodeficient Balb/c Nude mice with a mass of 22–24 grams were used to establish the orthotopic PDX model of human well-differentiated pNET. A fragment of primary pNET was orthotopically transplanted into the pancreas of 10 animals. A fragment of the



morigenesis and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32(1–2):83–107. doi: 10.1007/s10555-012-9408-2.

17. Trifanov VS, Maksimov AYU, Kit SO, Goncharova AS, Volkova AV, Lukbanova EA, Mindar MV, Khodakova DV, Tkachev SYu, Zaikina EV, Protasova TP, inventors; National Medical Research Centre for Oncology, assignee. Method of human pancreatic neuroendocrine tumor fragment transplantation into immu-

nodeficiency mice pancreatic gland. Russian Federation patent RU 2 725 273 C1. 2019 Nov 05.

18. Kit OI, Derizhanova IS, Karnaukhov NS. [Issues on classification of gastric neuroendocrine tumors]. *Problems in Oncology.* 2016;62(5): 573–9. Russian.
19. Lee NP, Chan CM, Tung LN, Wang HK, Law S. Tumor xenograft animal models for esophageal squamous cell carcinoma. *J Biomed*

Sci. 2018;25(1):66. doi: 10.1186/s12929-018-0468-7.

20. Kit OI, Kolesnikov EN, Maksimov AYU, Protasova TP, Goncharova AS, Lukbanova EA. [Methods of creation and application of orthotopic models of esophageal cancer in preclinical studies]. *Modern Problems of Science and Education.* 2019;(2):96 [Internet]. Russian. Available from: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28606>.

metastatic lesion was transplanted into the liver of 5 animals. The animals were followed for up to 45 days. *In vivo* monitoring of the tumor growth was performed with a magnetic resonance imaging (MRI) system (ClinScan, Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germany). At the end of the experiment, animals were euthanized and autopsies were performed, with routine histopathological examination and immunohistochemical study with antibodies to human chromogranin A, synaptophysin, and the marker of proliferative activity (Ki-67) of both original donor tumor and orthotopic pancreatic and liver xenografts. **Results:** Obvious changes in the mice condition were noticed at 30 days after surgery. They manifested as an increase in abdominal distension, swelling, and cyanosis in the projection of the pancreas. MRI showed a homogeneous neoplasm in the pancreas. At autopsy, the engraftment rate was 73% of all study animals, with yellow masses with even contours and a volume of about 100 cm³ present within the yellow-pink pancreatic tissues. The morphological assessment showed histological similarity between the original patient's tumor and patient-derived xenografts, which were identified as highly differentiated G2 pNETs. At immunohistochemical assessment, the patient's primary and metastatic tumor tissue specimens expressed anti-chromogranin A (full-blown cytoplasmic reaction) and anti-synaptophysin (mild cytoplasmic reaction) antibodies. Ki-67 was positive in 5.2% of the cells. An immunohistochemical study of the orthotopic tumor fragments and

heterotopic tumor fragments showed moderate cytoplasmic staining with antibodies to chromogranin A and synaptophysin. The rate of Ki-67 in the orthotopic pNET model and metastatic model does not exceed 5% and 8%, respectively. **Conclusion:** Engraftment of tumor material after transplantation of human pancreatic cancer was observed in 73% of the cases, which should be considered a good first passage implantation result. The morphological studies confirmed that the orthotopic PDX was a well-differentiated pNET, histologically corresponding to the donor tumor. The model created in the experiment mirrors the histological characteristics of the donor tumor and can be used in preclinical studies of new treatments for well-differentiated pNETs, including those of antitumor activity of new pharmacological substances.

Key words: pancreatic neuroendocrine tumor (pNET), orthotopic PDX model, immunodeficient mice, xenograft, transplantation

For citation: Trifanov VS, Maksimov AYU, Goncharova AS, Lukbanova EA, Karnaukhov NS, Kit SO, Volkova AV, Protasova TP, Tkachev SYu, Khodakova DV, Zaikina EV, Mindar MV, Akulshina IM. Patient-derived xenograft model of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor in immunodeficient Balb/c Nude mice. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(2):117–24. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-026.

Received 5 June 2020; revised 10 July 2020; accepted 17 July 2020; published online 29 July 2020

Funding

The study was performed within a state-funded project "Development and application of new cell technology methods for immunotherapy of neoplasms".

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

V.S. Trifanov, the study design, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; A.Yu. Maksimov, the study concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.S. Goncharova, S.O. Kit and S.Yu. Tkachev, analysis and interpretation of the study results, text writing; E.A. Lukbanova, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing, sending of the manuscript; N.S. Karnaukhov, analysis of the study results, text writing, statistical analysis, text editing; A.V. Volkova, D.V. Khodakova and I.M. Akulshina, establishment of patient-derived xenografts, of laboratory animals, text writing; T.P. Protasova and E.V. Zaikina, care, follow-up, examination of laboratory animals, text writing; M.V. Mindar, experimental part of the study design, analysis of the results, text writing. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Vladimir S. Trifanov – MD, PhD, Surgical Oncologist, Department of Abdominal Oncology No. 1 with a Group of Roentgen Endovascular Methods of Diagnostics and Treatment, Leading Research Fellow¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1879-6978>

Aleksey Yu. Maksimov – MD, PhD, Professor, Deputy General Director for Prospective Scientific Research¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

Anna S. Goncharova – PhD (in Biology), Head of Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Ekaterina A. Lukbanova – Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

✉ 163 Azovskaya ul., Azov, 346783, Rostov Region, Russian Federation.
Tel.: +7 (919) 895 55 63, +7 (928) 191 45 99.
E-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

Nikolay S. Karnaukhov – MD, PhD, Head of Pathology Department¹; Assistant of the Pathologic Anatomy Chair²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0889-2720>

Sergey O. Kit – Junior Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1566-8906>

Anastasia V. Volkova – Junior Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7823-3865>

Tatiana P. Protasova – Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>

Sergey Yu. Tkachev – Junior Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>

Darya V. Khodakova – Junior Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4463>

Ekaterina V. Zaikina – Junior Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0088-2990>

Mariya V. Mindar – Junior Research Fellow, Experimental Laboratory Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>

Inna M. Akulshina – Student²

¹ National Medical Research Centre for Oncology; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

² Rostov State Medical University; 29 Nakhichevskiy per., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation



Лекция

Нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля. Лекция с кратким обзором 19 случаев и демонстрацией двух клинических наблюдений

Гуревич Л.Е.¹ • Гришина Е.Е.¹

Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. морфологического отделения отдела онкологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 74 22.
E-mail: larisgur@mail.ru

Гришина Елена Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела онкологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

В лекции приведены эпидемиологические, клинико-морфологические и генетические сведения о редкой агрессивной нейроэндокринной карциноме кожи из клеток Меркеля (КМ), описаны алгоритмы дифференциальной диагностики этих опухолей и подходы к их терапии; акцентируется внимание на основных нерешенных проблемах: поздней и ошибочной диагностике, необходимости поиска новых диагностических маркеров и мишеней для разработки более эффективных методов лечения. Дан краткий клинико-морфологический анализ 19 собственных наблюдений КМ – у 10 мужчин и 9 женщин в возрасте от 40 до 85 лет (57,9% пациентов были в возрасте более 60 лет, 31,6% – от 50 до 60 лет, 10,5% – до 50 лет). В 42,1% случаев опухоли локализовались в области головы, в 15,8% – конечностей и еще в 15,8% – туловища и мягких тканей, в остальных случаях первичная локализация опухоли не была установлена. Только в 4 наблюдениях диагноз КМ был установлен сразу, в других случаях первоначальный диагноз был ошибочным. Диагноз КМ был установлен после анализа клинической документации, гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала и подтвержден после иммуногистохимического исследования. Все опухоли экспрессировали синаптофизин, хромогранин А, CD56, во всех случаях, кроме 1, определялся цитokerатин 20 по dot-like типу, в 66,7% – рецепторы к соматостатину 2A типа, в 100% – в ядрах клеток сурвивин, в 88,9% – p53, в 57,1% – CD117. В качестве иллюстрации приводятся 2 клинических наблюдения КМ. Первое наблюдение описывает историю болезни 82-летнего мужчины, долго проживавшего на территории повышенной инсоляции. На верхнем веке левого глаза развивалась опухоль ярко-красного цвета, в течение 2 месяцев она достигла гигантских размеров (5 см) и кровоточила. Несмотря на радикальное иссечение опухоли у больного через 2 месяца развился локальный рецидив и метастазы

в регионарных лимфатических узлах, после чего пациенту была выполнена повторная операция – экзентерация левой орбиты и лимфодиссекция пораженных лимфатических узлов. Во втором наблюдении у пациента 63 лет через 10 лет после пересадки почки на передней поверхности шеи развилась смешанная опухоль кожи, представленная КМ и порокарциномой с признаками плоскоклеточной и себацейной дифференцировки. Приведенные наблюдения демонстрируют быстрый рост, агрессивный потенциал КМ и такие факторы риска их возникновения, как многолетняя повышенная инсоляция и длительная лекарственная иммуносупрессия после трансплантации органа. **Заключение.** Редкость и недостаточная изученность КМ, быстрый рост опухоли, поздняя диагностика, агрессивный биологический потенциал и отсутствие единых стандартов лечения не позволяют излечивать большинство пациентов с этой патологией. Решение проблемы состоит в поиске тех клеточных мишеней, против которых будут направлены новые эффективные таргетные препараты, предназначенные для лечения этих агрессивных опухолей. Необходимо также обобщение результатов многоцентровых исследований данной патологии.

Ключевые слова: опухоли кожи, нейроэндокринная карцинома Меркеля, клиническое течение, диагностика, иммунофенотип, рецидивы

Для цитирования: Гуревич ЛЕ, Гришина ЕЕ. Нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля. Лекция с кратким обзором 19 случаев и демонстрацией двух клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):125–39. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-014.

Поступила 16.01.2020; доработана 02.03.2020; принята к публикации 06.03.2020; опубликована онлайн 27.03.2020

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Карцинома кожи из клеток Меркеля, или карцинома Меркеля (КМ) – редкие опухоли, истинную частоту которых в популяции сложно оценить. В США в 2009 г. заболеваемость КМ составила 0,6 случая на 100 тыс. населения, в Швеции в 2012 г. – 0,3, в Квинсленде (Австралия) за период 2006–2010 гг. – 1,6 на 100 тыс. в год. [1]. По данным, опубликованным в 2015 г. в рекомендациях экспертов Европейского дерматологического форума (European Dermatology Forum – EDF), Европейской ассоциации дерматоонкологов (European Association of Dermatooncology – EADO) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC), коэффициент заболеваемости КМ составлял 2–4 случая на 1 млн населения в Европе и США и до 8 – в Австралии [2]. Карциномы Меркеля встречаются в 50–100 раз реже, чем меланомы, хотя в последние 20 лет число морфологически подтвержденных случаев этой опухоли кожи выросло в 3 и более раз.

В 1972 г. С. Toker привел 5 клинических наблюдений опухолей, которым он дал название «трабекулярная карцинома» кожи [3]. В 1978 г. С. Tang и С. Toker с помощью электронно-микроскопического исследования обнаружили в цитоплазме клеток этих опухолей нейросекреторные гранулы и предположили, что они могут происходить из клеток Меркеля кожи [4]. Немецкий анатом и гистопатолог Фридрих Зигмунд Меркель в 1875 г. впервые описал в коже сенсорные клетки, которые располагаются в непосредственной близости от нервных окончаний и обладают функциями механорецепторов [5]. В норме клетки Меркеля экспрессируют ряд специфических для нервной ткани маркеров, определяющих их нейроэндокринную дифференцировку: нейронспецифическую энолазу, синаптофизин, молекулы нейротрансмиттера, хромогранин А. Пресинаптический полюс находится в базальных отделах этих клеток, где располагаются электронно-плотные нейросекреторные гранулы с нейропептидами (вазоактивным интестинальным полипептидом, метэнкефалином, субстанцией Р, бомбезином). С. de Wolff-Peters и соавт. на основании сходства клеток КМ с нормальными клетками Меркеля кожи предложили назвать эту опухоль карциномой Меркеля [6]. Однако в настоящее время все чаще высказывается мнение, что КМ возникают из полипотентных, мало дифференцированных клеток кожи, которые в процессе злокачественной трансформации приобретают нейроэндокринную

дифференцировку [7]. Весомым аргументом в пользу этой точки зрения служит тот факт, что опухолевые клетки КМ не вырабатывают ряд нейропептидов и биологически активных веществ, которые в норме свойственны клеткам Меркеля.

Этиология и патогенез

Несмотря на редкость патологии, в литературе можно найти информативные обзоры, касающиеся ее разных аспектов [1, 8–11]. Анализ 3870 случаев КМ из базы SEER Национального института онкологии США (National Cancer Institute – NCI), выявленных с 1973 по 2006 г., показал, что мужчины болели чаще (2380 случаев, 61,5%), чем женщины (1490 случаев, 38,5%), большинство пациентов (95–98%) были белокожими в возрасте 60–85 лет (средний возраст 76 лет) [12]. Более 70% пациентов с КМ были старше 70, более 12% – моложе 60 и только около 5% – моложе 50 лет [1, 2, 12, 13]. Наличие пигментации кожи, по-видимому, защищает от КМ, поскольку у людей с черной кожей, а также азиатского и латиноамериканского происхождения риск возникновения этих опухолей значительно ниже по сравнению с белокожими.

Важным этапом в понимании развития КМ было открытие, сделанное в 2008 г. Н. Feng и соавт., доказавшими вирусный генез этих новообразований [14]. В 85% из исследованных образцов КМ они обнаружили новый вид полиомавируса, получившего название «полиомавирус клеток Меркеля» (MCPyV). Это небольшой вирус с кольцевой двухцепочечной ДНК. Вирусный геном разделен на три основные области: некодирующую регуляторную область (NCRR) и транскрипционные регуляторные элементы, область раннего кодирования и область позднего кодирования. Ранняя область кодирует большой антиген Т (LT), малый антиген Т (sT), антиген 57kT и белок, называемый альтернативной открытой рамкой считывания LT (ALTO); поздняя область кодирует капсидные белки VP1, VP2 и VP3 [15–17]. Мутация, затрагивающая область Т-антигена вируса, приводит к необратимой интеграции вирусной ДНК с геномом клетки хозяина и способствует образованию КМ.

F.S. Morais и соавт. [17] провели систематический обзор 97 публикаций, посвященных КМ, из базы данных PubMed с 2008 по 2014 г., и выделили 46 работ, в которых исследовалась частота ассоциации этих опухолей с вирусом MCPyV. По разным данным, MCPyV-положительными были от 18 до 100% КМ. По мнению авторов, в тех исследованиях, где число вирусопозитивных КМ было



низким (18–40%), на результаты могли повлиять методы сбора материала и присутствие в выборках образцов, собранных с интервалом в 10 лет и более. В остальных публикациях доля МСРyV-положительных опухолей была высокой (80–100%), что в первую очередь связано с использованием при иммуногистохимическом исследовании новых мышинных моноклональных антител Ab3 против МСРyV LT (большой Т-антиген), по сравнению с теми результатами, которые ранее были получены при использовании традиционных моноклональных антител CM2B4. Более того, при использовании расширенного спектра МСРyV-праймеров для полимеразной цепной реакции положительные результаты были получены во всех 100% исследованных образцов. P.J. Cimino и соавт. предложили модель двух разных путей онкогенеза КМ: полиомавирусзависимый и полиомавируснезависимый [18]. Этой же точки зрения придерживаются и другие авторы [13, 15]. Еще одним, третьим типом первичных КМ кожи, по мнению М.Р. Pulitzer и соавт. [10, 19], являются смешанные варианты КМ.

Развитие КМ связано с присутствием МСРyV и с хроническим воздействием ультрафиолетового излучения, которое может вызывать множественные мутации ДНК. В северном полушарии большинство случаев КМ имеют вирусную этиологию, но в областях с длительным воздействием ультрафиолетового излучения именно этот фактор становится доминирующим [1]. Известны 14 видов полиомавирусов, они могут встречаться и в коже здоровых людей, вызывая различные латентные инфекции, протекающие без манифестации болезни, но на фоне иммуносупрессии и/или ослабленного иммунитета некоторые из них могут стимулировать развитие целого спектра заболеваний [20].

Морфологические особенности

Карцинома Меркеля проявляется в виде быстро растущего, выступающего (экзофитного), плотного, обычно безболезненного узла красного, розового или фиолетового цвета. Растущие опухоли могут изъязвляться и кровоточить при повреждении. Размеры опухолей варьируют в широких пределах – от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров (в среднем 2 см), хотя описаны опухоли размером 10 см и более. Типичная локализация КМ – области повышенной инсоляции: более 50% случаев – лицо, где особенно часто поражаются веки, а также голова и шея, в 40% – конечности, в 10% – туловище. В редких случаях (до 5%) первичные КМ могут возникать

из клеток слюнных желез, слизистых оболочек области гениталий (вульва, влагалище), полости носа, губ, пищевода, желудка [10–12, 19, 21]. V.E. Gould и соавт. описали три основных морфологических варианта КМ: трабекулярный, мелко-клеточный и промежуточный (с наиболее агрессивным биологическим потенциалом), которые встречаются в 10, 10 и 80% случаев соответственно [22]. Известен еще один морфологический подтип КМ – смешанные опухоли, где основной компонент (КМ) сочетается с плоскоклеточным (до 15% случаев) или базальноклеточным раком кожи [10, 19, 23]. Большинство КМ – низкодифференцированные опухоли, обычно состоящие из мономорфных мелких округлых или овальных клеток со скудной цитоплазмой, везикулярными ядрами и мелкодисперсным хроматином (по типу «соль / перец»), с мелкими или неразличимыми ядрышками. Для большинства этих опухолей характерно наличие многочисленных митозов, некрозов, инвазии сосудов и нервов. Независимо от морфологического подтипа КМ опухоли обычно локализируются в дерме в виде одного или нескольких узлов, которые могут глубоко инвазировать подкожную жировую клетчатку.

Диагностика

Основные проблемы диагностики КМ связаны с недостаточной осведомленностью специалистов разных уровней об этих редких опухолях, малоинформативным материалом биопсий, поспешностью при интерпретации биопсий опухолей кожи без использования современных методов диагностики (в частности, иммуногистохимического исследования), с недостаточным обследованием пациентов и отсутствием полноценных клинических данных у большинства из них. На основании только имеющихся клинических данных диагноз КМ устанавливают редко, а это ведет к роковой потере времени и быстрому прогрессированию опухоли. Почти в половине случаев на материале диагностических биопсий, особенно взятых поверхностно, патолог даже не может предположить КМ. Согласно уже сказанному выше, образования кожи при КМ представляют собой бессимптомные узелки красно-фиолетового цвета, которые могут быть неверно истолкованы как доброкачественные поражения. В результате их удаляют без онкологической настороженности или принимают за другие злокачественные образования кожи или метастазы опухолей других органов (особенно если в анамнезе у пациентов уже были онкологические заболевания).



В 2008 г. группа ученых из Вашингтонского университета, проанализировав большое число КМ, сформулировали 5 критериев для их диагностики, названные AEIOU, где “A” (asymptomatic) – бессимптомное течение болезни (у 88% пациентов); “E” (expanding rapidly) – быстрый рост (появление и рост опухоли в течение 3 месяцев) (у 63% пациентов); “I” (immunosuppression) – иммуносупрессия (у 8%); “O” (old) – возраст более 50 лет (у 90%); “U” (UV-exposed site) – открытые для ультрафиолетового облучения участки кожи (у 81%) [24]. Еще выделены дополнительные критерии диагностики КМ: красный или розовый цвет опухоли (у 56% больных), сопутствующий хронический лимфолейкоз. Не все случаи КМ соответствуют всем перечисленным критериям, тем не менее у 89% пациентов имеются 3 из них, у 52% – 4, а у 7% обнаруживают все 5 признаков. Благодаря постоянно растущей осведомленности специалистов о КМ этот диагноз в последнее время устанавливается все чаще, в том числе и на ранних стадиях заболевания. Однако окончательный диагноз КМ ставится на основе морфологического и иммуногистохимического исследований, которые являются обязательным золотым стандартом и позволяют не только правильно поставить диагноз, но и отнести КМ к определенному морфологическому подтипу, группе риска и определить степень ее злокачественности.

КМ имеют свой особый, специфический иммунофенотип, который отличает их от нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринных карцином других локализаций. Для иммунофенотипа КМ характерна экспрессия цитокератинов широкого спектра, цитокератинов 8/18 и 19. Но самым важным маркером при диагностике этих опухолей считается цитокератин 20 (ЦК20). В 95% случаев он выявляется в виде парануклеарного точечного (так называемого dot-like типа) и/или цитоплазматического окрашивания, при этом такой dot-like тип экспрессии ЦК20 встречается только в КМ. Кроме того, экспрессия этого цитокератина в большинстве типов нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринных карцином вообще не встречается. Клетки КМ, как и других нейроэндокринных новообразований, экспрессируют маркеры нейроэндокринной дифференцировки – синаптофизин, хромогранин А и CD56. К отличительным особенностям иммунофенотипа большинства (80%) КМ относят также их МСРyV-положительный статус. Большинство КМ являются не только МСРyV-положительными, но и ЦК20-положительными опухолями (80% случаев), остальные составляют

группу МСРyV-отрицательных и смешанных опухолей [19]. S. Kuwamoto и соавт. исследовали статус МСРyV в КМ, среди которых были 4 сложные (комбинированные) опухоли, представленные одновременно КМ и плоскоклеточным раком. МСРyV-положительный статус был обнаружен в 77% КМ, и среди них не было ни одной комбинированной опухоли [16]. Среди МСРyV-негативных КМ чаще наблюдается экспрессия p53 и c-kit (CD117) и чаще встречаются сложные (комбинированные) варианты этих опухолей [25]. По данным M.P. Pulitzer и соавт., все сложные КМ были не только p53, но и p63-положительными, и во всех из них были выявлены мутации в генах *RB1* и *p53* [19]. Многие исследователи приходят к выводу, что ключевыми событиями в патогенезе КМ становятся подавление программируемой клеточной гибели вследствие мутации и инактивации гена-супрессора *p53* и мутация гена *RB1* [1, 13, 18, 26, 27]. В 1997 г. J.H. Leonard и N. Hayward обнаружили в большинстве КМ утрату гетерозиготности 13q14 в области локуса *RB1* [28].

Особенно сложной задачей представляется диагностика метастазов КМ без известного первичного очага, чаще всего в лимфатических узлах, так называемых нодальных КМ, поскольку их всегда приходится дифференцировать с метастазами других новообразований [9, 10, 19, 23, 29]. Z. Pan и соавт. сравнивали клинические и морфологические особенности 22 «нодальных» КМ (КМ в лимфатических узлах) с 763 описанными в литературе первичными опухолями и показали, что и те, и другие имели сходные клинические проявления, морфологические особенности и иммунофенотип [23]. В большинстве случаев в этих опухолях была выявлена экспрессия ЦК20, синаптофизина и хромогранина А. Однако «нодальные» КМ чаще имели более низкий статус МСРyV, чем первичные опухоли (31 и 76% соответственно). У большинства пациентов с КМ определение МСРyV в сыворотке можно использовать в качестве важного диагностического теста при верификации этих опухолей.

Дифференциальная диагностика КМ с другими опухолями обычно включает базальноклеточный рак, меланому, метастазы нейроэндокринных карцином и нейроэндокринных опухолей, саркому Юинга, Т- и В-клеточную лимфому кожи, карциному слюнных желез, плоскоклеточный рак [10, 19]. Для базальноклеточного рака, в отличие от КМ, характерно наличие периферических палисадных структур, эта опухоль развивается в базальных отделах эпидермиса, а не в дерме, и является ЦК20- и МСРyV-негативной. При



диагнозе меланомы кожи обращают внимание на наличие в опухоли пигмента, а обоснованием для диагноза служит экспрессия в клетках опухоли комплекса меланомных маркеров – S100, HMB-45, мелана А, PNL-2, тирозиназы, SOX10 при отрицательной реакции с ЦК20 и вирусом МСРyV. Диагноз метастаза нейроэндокринной карциномы в коже обязательно должен быть обоснован тщательным изучением всех клинических данных и иммунофенотипа опухолевых клеток: в отсутствие экспрессии ЦК20 и вируса МСРyV экспрессия транскрипционного фактора TTF-1 характерна для 85% нейроэндокринных карцином легкого и 100% случаев медуллярного рака щитовидной железы, экспрессия CDX-2 – для подавляющего числа нейроэндокринных опухолей кишечного происхождения. Саркома Юинга, как и КМ, относится к мелкоклеточной опухоли, для которой характерна выраженная мембранная экспрессия CD99 и ядерная экспрессия FLI-1 в отсутствие экспрессии ЦК20 и МСРyV. Кроме этого, в большинстве кожных сарком Юинга наблюдается генная перестройка EWS, t (11; 22), которую можно выявить с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или обратной транскрипционно-полимеразной цепной реакции (RT-PCR). Периферические лимфомы кожи по морфологическому строению могут имитировать КМ, их клетки экспрессируют лимфомные маркеры, такие как PAX-5, TdT, CD43 и/или CD45, но экспрессия ЦК20 и МСРyV также отсутствует. Карциномы сальных желез обычно не экспрессируют ЦК20 и МСРyV; плоскоклеточный рак кожи, особенно его высокодифференцированные варианты, обычно имеет очень характерную морфологию, а опухолевые клетки экспрессируют маркеры плоскоклеточной дифференцировки (цитokerатины высоких молекулярных весов, ЦК5/6, p63) и негативны к МСРyV. Наибольшие проблемы возникают при диагностике редких вариантов ЦК20-негативных КМ, а также при гетерогенной или очаговой экспрессии в этих опухолях цитокератина 7 и TTF-1 [30, 31]. Очень важные диагностические маркеры, позволяющие дифференцировать КМ и мелкоклеточные варианты нейроэндокринной карциномы, в том числе их метастазы в коже или в других органах, – определение МСРyV-позитивности в опухолевых клетках, а также отсутствие в них ядерной экспрессии INSM1 – маркера, который положителен в большинстве нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринных карцином других локализаций. Полагают, что оптимальный современный алгоритм для иммуногистохимической

диагностики КМ должен обязательно включать INSM1, ЦК20 и МСРyV. Отсутствие экспрессии INSM1 в КМ делает данный маркер даже более чувствительным для диагностики этих нейроэндокринных карцином, чем синаптофизин и хромогранин А [32]. Вместе с тем надо понимать: как и в случае большинства редких и недостаточно изученных опухолей, наши знания о КМ постоянно пополняются, и следует ожидать, что в ближайшее время будут выделены новые подтипы этой опухоли, которая может оказаться не настолько редким событием, как мы думаем.

Факторы риска и оценка выживаемости пациентов

Риск развития КМ возрастает на фоне иммуносупрессии и при иммунодефицитных состояниях. К критериям, влияющим на прогноз КМ, относятся иммунодефицит, хроническая лимфоцитарная лейкемия/лимфома, ВИЧ и иммуносупрессия, связанная с трансплантацией органов и лечением противоопухолевыми препаратами [19]. У людей с ослабленным иммунитетом возраст начала КМ ниже, а смертность выше. По данным J. Wu и соавт., у пациентов после пересадки органов опухоли кожи возникают в 4–5 раз чаще, а по данным A. Tuzuner и соавт. – в 100 раз чаще, чем в общей популяции, что связано с длительным применением лекарственной иммуносупрессии [33, 34]. У реципиентов трансплантированных органов из всех типов рака кожи наиболее часто встречается плоскоклеточный рак, затем базальноклеточный. КМ у таких пациентов развивается чаще, чем в общей популяции, и имеет более агрессивное клиническое течение. Риск возникновения КМ у реципиентов органов после трансплантации увеличивается в 66–182 раза по сравнению с общей популяцией [35]. В настоящее время в литературе описано 79 случаев КМ, возникших у пациентов с трансплантированными органами в среднем через 5–12 лет после пересадки [35–39]. Самое большое число КМ у реципиентов трансплантированных органов опубликовали С.А. Clarke и соавт. [37]. Они показали: у таких пациентов риск развития КМ в 23,8 раза выше, чем в общей популяции, особенно высок он у пожилых реципиентов и возрастает с увеличением промежутка времени, прошедшего после трансплантации.

От 50 до 76% КМ диагностируются как локализованные кожные заболевания, а продолжительность жизни пациентов часто не оценивается, так как большинство из них – очень пожилые люди с множеством сопутствующих заболеваний.

Местные или отдаленные рецидивы обычно возникают в течение первых 2–3 лет после установления первоначального диагноза. У пациентов, у которых КМ не рецидивировала в течение 3 лет, риск рецидива существенно снижается. У 10% пациентов КМ диагностируется только после удаления увеличенных лимфатических узлов, и часто при этом не удается выявить первичную опухоль кожи. Некоторые КМ, даже при наличии метастазов, могут спонтанно регрессировать [1, 8].

В базе данных пациентов, получавших лечение в клиниках университета Висконсина (США) с 1984 по 2014 г., было зарегистрировано 87 пациентов с диагнозом КМ; средний срок наблюдения составил 17 месяцев (0–210 месяцев), а общая 2- и 5-летняя выживаемость была 53,9 и 32,8% соответственно. Рецидивы были отмечены у 31% пациентов, а отдаленные метастазы – у 33% [26]. Рецидивы при КМ не всегда связаны с радикальностью удаления опухоли и могут возникать при «чистых» краях резекции (более 2,5 см). Метастазы КМ в регионарных лимфатических узлах обычно развиваются уже на ранних этапах их роста, а при прогрессировании заболевания эти опухоли дают метастазы в печень, кости, легкие, головной мозг и в отдаленные лимфатические узлы.

Благоприятными факторами прогноза при КМ ряд авторов считает следующие: трабекулярный тип строения, вирусопозитивный статус опухоли (MCPyV⁺), внутриопухолевую инфильтрацию CD3⁺ и CD8⁺ лимфоцитами, цитоплазматическую экспрессию сурвивина; неблагоприятными факторами – позднюю стадию заболевания с наличием отдаленных метастазов, метастазы в регионарных лимфатических узлах, локализацию опухоли в области нижних конечностей, размеры опухоли более 2 см, возраст пациентов более 60 лет, отсутствие в схеме лечения лучевой терапии, позитивные края резекции, вируснегативный статус опухоли (MCPyV⁻), более 10 митозов в поле зрения при большом увеличении микроскопа, высокий индекс пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki67 более 30%), мелкоклеточный вариант строения опухоли, наличие в опухоли инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, экспрессию в клетках опухоли адгезивных молекул CD44, ядерную экспрессию сурвивина [29, 40, 41]. К.Е. Fleming и соавт. выделили следующие 6 факторов неблагоприятного прогноза КМ: пожилой возраст пациента, поздняя клиническая стадия заболевания (III/IV), большой размер опухоли, смешанная морфология опухоли, минимально выраженная

лимфоидная инфильтрация опухоли, экспрессия в опухоли p63 (которая выявляется в 49,4% случаев) [42]. По данным J.H. Lai и соавт. [25] и H. Higaki-Mori и соавт. [13], для MCPyV-положительных КМ прогноз лучше (в одном случае наблюдалась спонтанная регрессия опухоли), чем в MCPyV-негативных опухолях, в них чаще наблюдалась экспрессия RB1 и реже – экспрессия p53. В частности, в исследовании H. Sihto и соавт. [43] общая 5-летняя выживаемость пациентов с MCPyV-положительными КМ была втрое, а в работе S. Bhatia и соавт. [44] – вчетверо выше, чем у пациентов с MCPyV-негативными опухолями. Однако в этом вопросе до сих пор нет единства мнений, и, по данным других авторов, общая выживаемость пациентов не зависела от MCPyV-статуса КМ [18]. Практическое значение в качестве фактора плохого прогноза может иметь коэкспрессия в КМ протеина p53 и c-kit, и, напротив, в качестве фактора благоприятного прогноза для MCPyV-положительных опухолей – экспрессия белка RB1 в отсутствие экспрессии p53 [25].

Подходы к терапии

Сравнительная редкость КМ и диагностика большинства случаев на поздних стадиях заболевания – основная причина того, что стандарты лечения еще не достаточно разработаны, а ведение пациентов с этими опухолями представляет огромную проблему для клиницистов. Однако очень агрессивный характер роста этих опухолей определяет необходимость, не теряя времени, применять оптимальные схемы терапии. В случае резектабельного заболевания хирургическая резекция – самый радикальный способ лечения, но для большинства пациентов единственным вариантом остается терапевтическое лечение. Радикально удалить опухоли во многих случаях не удается, к тому же, как правило, у пациентов уже имеются скрытые (не выявленные) метастазы и микрометастазы. При лечении КМ широко используют лучевую терапию, к которой эти опухоли очень чувствительны, а также применяют химиотерапию, особенно при наличии отдаленных метастазов. Для улучшения качества жизни и результатов лечения пациентов с КМ наиболее часто применяют карбоплатин, цисплатин, 5-фторурацил, циклофосфамид, доксорубин (или эпирубинин), винкристин в сочетании с преднизолоном. Относительно места адъювантной терапии или комбинации радиохимиотерапии консенсуса до сих пор нет, не до конца разработаны и стандартные протоколы лечения КМ [8, 45].



Успехи в лечении КМ в ближайшие годы будут связаны с разработкой новых системных терапевтических стратегий. Одна из них – таргетная противораковая терапия – успешно применяется при лечении других типов злокачественных опухолей. При изучении панели белков, которые уже успешно используются в качестве клеточных мишеней для таргетной терапии, в клетках КМ обнаружили экспрессию *c-kit*, *Vmi-1*, *Mcl-1*, *VEGF-A*, *VEGF-C*, *VEGF-R2*, *PDGF-α* и *PDGF-β* [8]. В настоящее время проводятся многочисленные клинические испытания ингибиторов тирозинкиназы, имеющих важное значение в разработке разных схем химиотерапии КМ. Так, экспрессия *PDGFRA* наблюдалась в 95% КМ, а экспрессия *c-kit* – в 15–90% [46–50]. На основании экспрессии *c-kit* (*KIT*, *CD117*) в КМ в качестве таргетного препарата исследовали ингибитор тирозинкиназы иматиниба мезилат, но клиническое исследование II фазы было преждевременно прекращено, поскольку этот препарат оказался неэффективным: частичный ответ был получен только у 1 из 23 пациентов, а у большинства было отмечено быстрое прогрессирование заболевания [51]. Были получены результаты, свидетельствующие о том, что сурвивин, регуляторный белок, играющий двойную роль в качестве ингибитора апоптоза и стимулятора клеточной пролиферации, является еще одним из многообещающих кандидатов для разработки новой целевой таргетной терапии в целях лечения пациентов с КМ [52]. Поскольку экспрессия сурвивина контролируется *LT*, доменом связывания *pRb*, этот протеин необходим для выживания клеток *MCPyV*-позитивных опухолей, а значит, может служить хорошей терапевтической мишенью при их лечении [45, 52, 53]. В эксперименте было показано, что ингибция сурвивина у мышей приводила к регрессии опухоли [54], кроме того, были получены хорошие результаты при использовании *miR203* для подавления активности сурвивина в случае *MCV*-отрицательных штаммов КМ [53].

Целевой мишенью при лечении вирусопозитивных вариантов КМ может служить и *MCPyV* [52]. Так, на модели экспериментальной КМ у мышей был получен хороший эффект вакцинации против *MCPyV* [55]. Экспрессия антиапоптотического протоонкогена *Bcl-2* была выявлена примерно в 80% случаев КМ, но его роль в прогрессировании этого заболевания пока не ясна и его использование для целей терапии еще требует дополнительных исследований [56].

В.В. Делекторская и соавт. показали, что в 70,3% КМ выявляется выраженная экспрессия

рецепторов к соматостатину 2А типа (2-3+) и в 15% – рецепторов к соматостатину 5-го типа [57]. По данным К.В. Orlova и соавт., в группе пациентов с КМ без экспрессии рецепторов к соматостатину 2А типа (которые оценивались 0-1+) медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 8,18 месяца, а в группе с выраженной экспрессией этих рецепторов (2-3+) – 33,4 месяца [58]. Эти результаты говорят о том, что рецепторы к соматостатину на клетках КМ могут быть использованы в качестве потенциальной мишени для таргетной терапии с помощью аналогов соматостатина. Однако имеются и противоречащие этому выводу данные. В ряде исследований при применении аналогов к соматостатину для лечения КМ были получены неудовлетворительные результаты – с точки зрения как ответа на терапию, так и увеличения медианы выживаемости без прогрессирования [59, 60].

Иммуногенность КМ обусловлена наличием *MCPyV* либо высокой мутационной нагрузкой. Клеточный иммунитет, опосредованный *CD8*-позитивными Т-клетками, которые нацелены на *LT*- и *ST*-производные эпитопы вируса, характерен для большинства пациентов с *MCPyV*-позитивными КМ. Но существенная внутриопухолевая инфильтрация *CD8⁺* Т-клетками наблюдается только менее чем в 20% КМ. В исследовании К.Г. Paulson и соавт. [27] прогностически значимыми были клиническая стадия и инфильтрация опухоли *CD8*-позитивными лимфоцитами. Однако J. von der Grün и соавт. [61] не удалось выявить существенной корреляции между инфильтрацией опухоли *CD8*-позитивными лимфоцитами, экспрессией в опухоли *PD-L1* и вирусной нагрузкой. Авторы объясняют это тем, что иммунный ответ может зависеть от механизмов, отличных от вирусной инфекции, например, от мутаций, вызванных ультрафиолетовым излучением. Напротив, стромальная инфильтрация *CD8*-лимфоцитами в сочетании с лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль (*tumor infiltrating lymphocytes* – *TILs*), по их данным, коррелировали со статусом *PD-L1* и *MCPyV* в опухоли. Отсутствие Т-клеточной инфильтрации может отражать ингибцию клеточного иммунного ответа посредством запрограммированной передачи сигналов белка *PD1* и *PD1* лиганда 1 (*PDL1*) или наличие дефектов в лейкоцитарном антигене (*HLA*) класса I [1].

Весьма перспективным направлением в лечении КМ, которое сейчас активно разрабатывается, считается иммунотерапия. До недавнего времени стандартом лечения при прогрессирующих КМ была химиотерапия.

Первая линия химиотерапии на основе платины в сочетании с этопозидом показала общий уровень ответа (ORR) 31–55% с более короткой выживаемостью без прогрессирования заболевания, чем те препараты, которые недавно были зарегистрированы для иммунотерапии против PD-1/PD-L1 [62]. В одном из первых исследований, посвященных проблеме использования анти-PD1-антитела (пембролизумаба) у пациентов с прогрессирующей стадией КМ, частота ответа составила 56% с уровнем выживаемости без прогрессирования 6 месяцев в 67% случаев, по сравнению с 24% у пациентов, у которых применяли химиотерапию [63]. Эти многообещающие результаты привели к включению пембролизумаба в протоколы системной терапии диссеминированных опухолей в руководстве NCCN 2017 г. по лечению КМ [64]. В другом более обширном исследовании изучали эффективность применения еще одного анти-PD1-антитела, авелумаба, в качестве терапии второй линии у пациентов с КМ, прогрессировавших после применения химиотерапии, и были получены пока предварительные, но вполне обнадеживающие результаты [1, 65]. L. Desch и R. Kunstfeld предложили создать международный регистр КМ, который позволит собирать достаточно большое количество пациентов с этой патологией и проводить многоцентровые клинические испытания для изучения разных схем и вариантов ее лечения [66].

Обобщая все сказанное, становится очевидно, что для диагностики КМ и лечения пациентов с этими опухолями необходим мультидисциплинарный подход и совместные усилия разных специалистов: дерматологов, онкологов различных профилей, патологов, хирургов, радиологов, химиотерапевтов. У части пациентов КМ возникает на фоне иммунодефицита, что может сочетаться с другими опухолями, возникшими у них в разные периоды (синхронные и метасинхронные опухоли). Это существенно осложняет диагностику и ведение таких пациентов, определяет необходимость разработки для них сложных индивидуально-индивидуальных схем терапии.

Собственные клинические наблюдения

Приводим краткий анализ клиничко-морфологических данных пациентов, которым в патолого-анатомическом отделении ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского был поставлен морфологический диагноз карциномы Меркеля (таблица). В большинстве случаев диагноз был установлен при консультации готового материала, поэтому клинических данных для глубокого анализа было

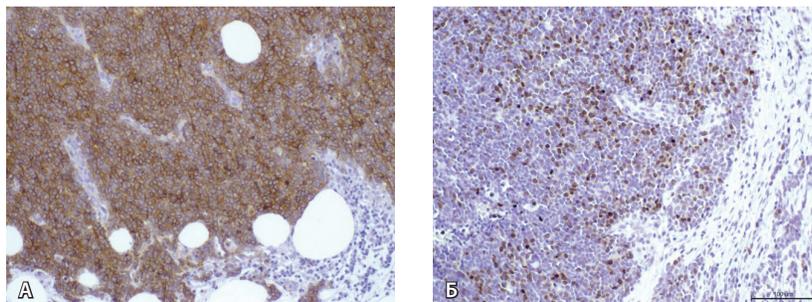


Рис. 1. А – интенсивная мембранная и цитоплазматическая экспрессия рецепторов к соматостатину 2А типа в карциноме Меркеля, ×250. Б – экспрессия сурвивина в ядрах клеток карциномы Меркеля, ×250 (микрофото из личного архива Л.Е. Гуревич)

не достаточно. Из таблицы видно, что в 8 (42,1%) случаях опухоли локализовались в области головы, в 3 (15,8%) – в области конечностей, в 3 (15,8%) – в области туловища и мягких тканей ягодиц, что близко к тому распределению, которое приводится в большинстве публикаций. Еще в 4 случаях первичная локализация опухоли не была установлена. Только в 4 (21,05%) наблюдениях клинический и морфологический диагноз КМ был установлен сразу, в остальных случаях первоначальный диагноз был ошибочным. В большинстве случаев метастазы КМ локализовались в лимфатических узлах, наиболее часто в паховых. В 2 случаях были зафиксированы локальные рецидивы, в 8 – данные отсутствовали. В нашей



Рис. 2. А – опухоль верхнего века левого глаза. Б – макропрепарат удаленной опухоли. В – внешний вид пациента после удаления глаза. Г – рецидив опухоли через 2 месяца после первой операции (фото из личного архива Е.Е. Гришиной)



Пациенты с подтвержденным морфологическим диагнозом «карцинома Меркеля» (собственные данные)

№ п/п	Случай / пол / возраст	Локализация	Начальный клинический диагноз	Размер опухоли	Метастазы	Ki67
1.	А. / м / 82	Верхнее веко левого глаза	Карцинома Меркеля? Лимфома?	4,5 см	Рецидив местный, регионарные ЛУ	65
2.	А. / м / 58	Правая голень	НЭК	нд	Локальные рецидивы (2)	80
3.	Б. / м / 57	Правая голень	Карцинома Меркеля	нд	Паховые ЛУ	75
4.	Г. / ж / 64	Волосистая часть головы	НЭК	нд	Паховые (максимальный размер 9 см), забрюшинные, подмышечные ЛУ	48,5
5.	Г. / ж / 66	Мизинец левой руки	Карцинома Меркеля	нд	ЛУ подмышечные слева	55
6.	Е. / м / 56	Правое предплечье	Невринома	3×2 см	нд	33,5
7.	Ж. / ж / 74	Нижнее веко	Базалиома кожи века	0,8 см	нд	54,5
8.	К. / м / 56	Правая подлопаточная область	Липома правой подлопаточной области	нд	нд	50
9.	К. / ж / 65	Левая подглазничная область	Базалиома? Ангиосаркома?	нд	нд	53,5
10.	К. / ж / 58	нд	Метастазы НЭК НПЛ	нд	4 ЛУ малого таза	78
11.	Л. / м / 63	Передняя поверхность шеи	Карцинома Меркеля + ПКР	2,5×1,8×1,0 см	Левая подлопаточная область	75
12.	М. / м / 73	нд	Лимфаденит? Лимфогранулематоз?	нд	Паховые ЛУ справа	81,5
13.	М. / ж / 57	Волосистая часть головы	Базалиома	нд	СЖ	нд
14.	М. / ж / 61	нд	Мелкоклеточная НЭК	нд	Паховые ЛУ справа	32,5
15.	П. / м / 40	Кожа и мягкие ткани ягодицы	Лимфома	нд	нд	75
16.	П. / ж / 78	Верхняя челюсть	Фиброма верхней челюсти	нд	нд	85
17.	П. / м / 85	Кожа правой ягодицы	Меланома	нд	Паховые ЛУ слева	46,5
18.	Р. / ж / 50	нд	Метастаз НЭК НПЛ	нд	Паховые ЛУ	34
19.	Р. / м / 80	Правое крыло носа	Пиогенная гранулема кожи правого крыла носа	1,0×0,8 см	?	65

Ж – женщина, ЛУ – лимфатический узел, м – мужчина, нд – нет данных, НПЛ – неизвестная первичная локализация, НЭК – нейроэндокринная карцинома, ПКР – плоскоклеточный рак, СЖ – слюнная железа

выборке была примерно равная пропорция пациентов обоего пола (10 мужчин и 9 женщин), возраст пациентов варьировал от 40 до 85 лет, преобладали пациенты старше 60 лет (57,9%), в возрасте 50–60 лет были 6 (31,6%) и только 2 (10,5%) – до 50 лет. Во всех наблюдениях диагноз был подтвержден после иммуногистохимического исследования: клетки опухолей экспрессировали нейроэндокринные маркеры – синаптофизин, хромогранин А, CD56 во всех случаях, кроме 1, ЦК20 был положителен, по dot-like типу, индекс пролиферации опухолевых клеток Ki67 в разных опухолях варьировал в очень широких

пределах. Рецепторы к соматостатину 2А типа экспрессировали 66,7% (6/9) опухолей (рис. 1А), что мало отличается от результатов, полученных В.В. Делекторской и соавт. [57], ядерная экспрессия сурвивина наблюдалась во всех исследованных случаях (11/11) (рис. 1Б), p53 – в 88,9% (8/9), а CD117 – в 57,1% (4/7) случаев.

Ниже мы приводим более подробное описание 2 клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение 1

Больной А. 82 лет (случай № 1 в таблице, выделен цветом) обратился в клинику с жалобами на опухоль

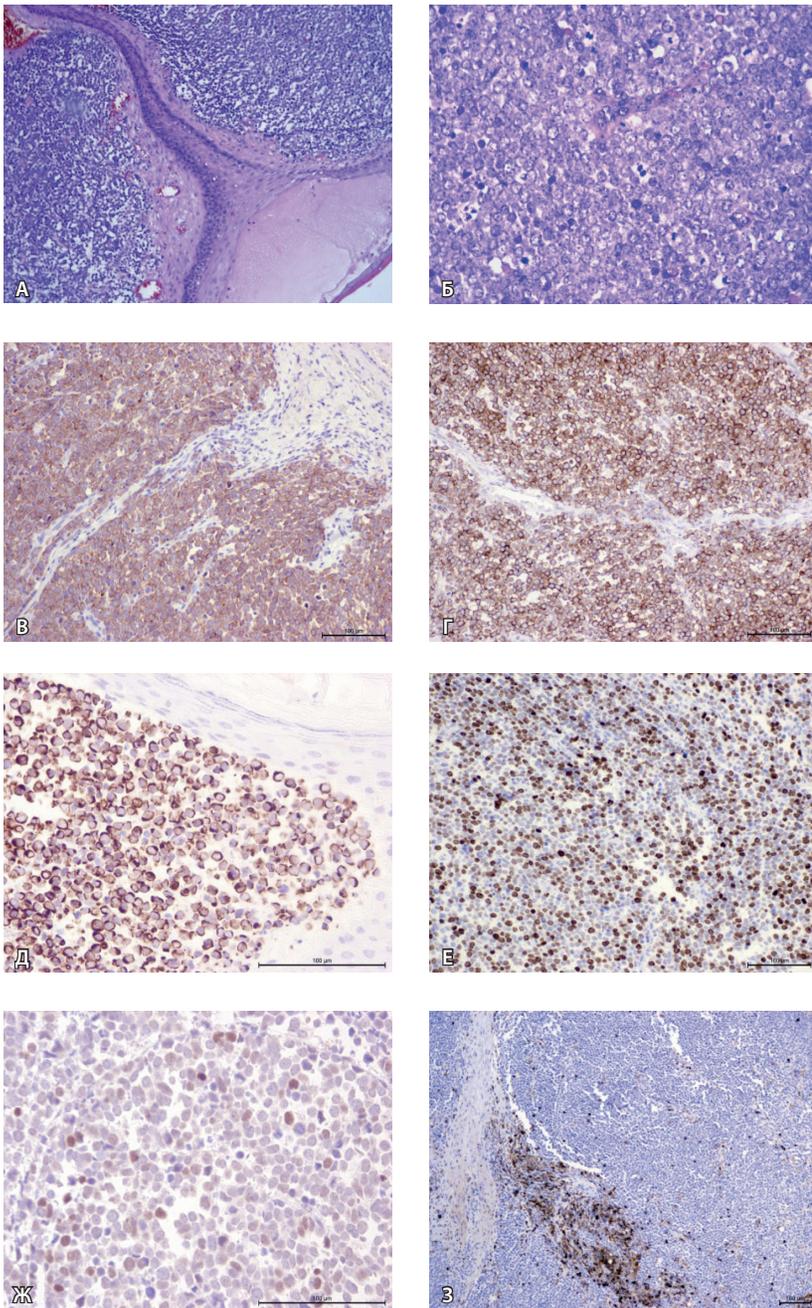


Рис. 3. **А** – рост карциномы Меркеля в дерме без прорастания эпидермиса (× 125). **Б** – большое количество фигур митозов (× 400). **В** – экспрессия в клетках опухоли синаптофизина. **Г** – экспрессия хромогранина А (× 250). **Д** – dote-like экспрессия цитокератина 20 (× 400). **Е** – экспрессия Ki67 в ядрах опухолевых клеток (× 250). **Ж** – экспрессия протеина p53 в ядрах опухолевых клеток (× 400). **З** – обильный лимфоидный инфильтрат в строме вокруг опухолевых комплексов и слабая лимфоидная инфильтрация в опухоли; реакция с общим лимфоцитарным антигеном (× 125) (микрофото из личного архива Л.Е. Гуревич)

верхнего века левого глаза. Опухоль выросла в течение 2 месяцев, быстро увеличилась в размерах, мешала обзору, периодически кровоточила. При осмотре обращала на себя внимание опухоль верхнего века левого глаза,

ярко-красного цвета, с плотно-бугристой поверхностью, эластичной консистенции, больших размеров (5×4×3 см) (рис. 2А, Б); опухоль распространялась на всю толщу века, инфильтрируя кожу, хрящ и конъюнктиву века, вызывая полный птоз верхнего века (рис. 2А). При прикосновении поверхность опухоли со стороны пальпебральной конъюнктивы кровоточила. Возможно, такой быстрый рост опухоли стимулировался тем, что пациент использовал примочки с горячей водой. Верхнее веко левого глаза вместе с опухолью было полностью иссечено единым блоком с захватом наружной и внутренней спаек век до тарзоорбитальной спайки, после чего была выполнена пластика и образовавшийся дефект замещен кожно-мышечным лоскутом с виска (рис. 2В). Обследование различных органов и систем не выявило никакой патологии. Региональные лимфатические узлы не были увеличены, не пальпировались. При компьютерной томографии орбит с контрастированием распространения опухоли в полость левой орбиты не наблюдалось.

Из анамнеза жизни пациента известно, что он был военнослужащим, служил в Семипалатинске. После выхода в отставку до недавнего времени жил в Казахстане и длительно подвергался солнечной инсоляции. При появлении опухоли века самостоятельно прибегал к тепловым процедурам, используя примочки с кипятком.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выявили карциному Меркеля. Опухоль построению была низкодифференцированной и представляла собой мелкоклеточный вариант КМ. Опухоль состояла из крупных округлых солидных комплексов, окруженных тонкими септами фиброзной ткани; была образована из мономорфных мелких клеток с узкой цитоплазмой, округлыми ядрами с мелкодисперсным хроматином и без видимых ядрышек (рис. 3А); росла в дерме, в отдельных участках локально инвазировала подлежащую жировую клетчатку. В ткани опухоли были видны многочисленные фигуры митозов (рис. 3Б): 80–100 в 10 РПЗ (при увеличении объектива × 400). При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессировали синаптофизин (рис. 3В), хромогранин А (рис. 3Г), цитокератины широкого спектра (клон AE1/AE3), а также ЦК20 по dote-like типу (рис. 3Д), средний индекс пролиферации Ki67 (клон MIB-1, ДАКО) был равен 65% (рис. 3Е), в ядрах части клеток наблюдалась экспрессия p53 (рис. 3Ж) и сурвивина. Лимфоидная инфильтрация опухоли была слабо выраженной (это было выявлено по экспрессии общего лейкоцитарного антигена, клон CD45) (рис. 3З), отсутствовала экспрессия рецепторов к соматостатину 2А и 5-го типа. С учетом всего комплекса характерных особенностей – локализация опухоли на лице (на верхнем веке), ярко-красный цвет, быстрый

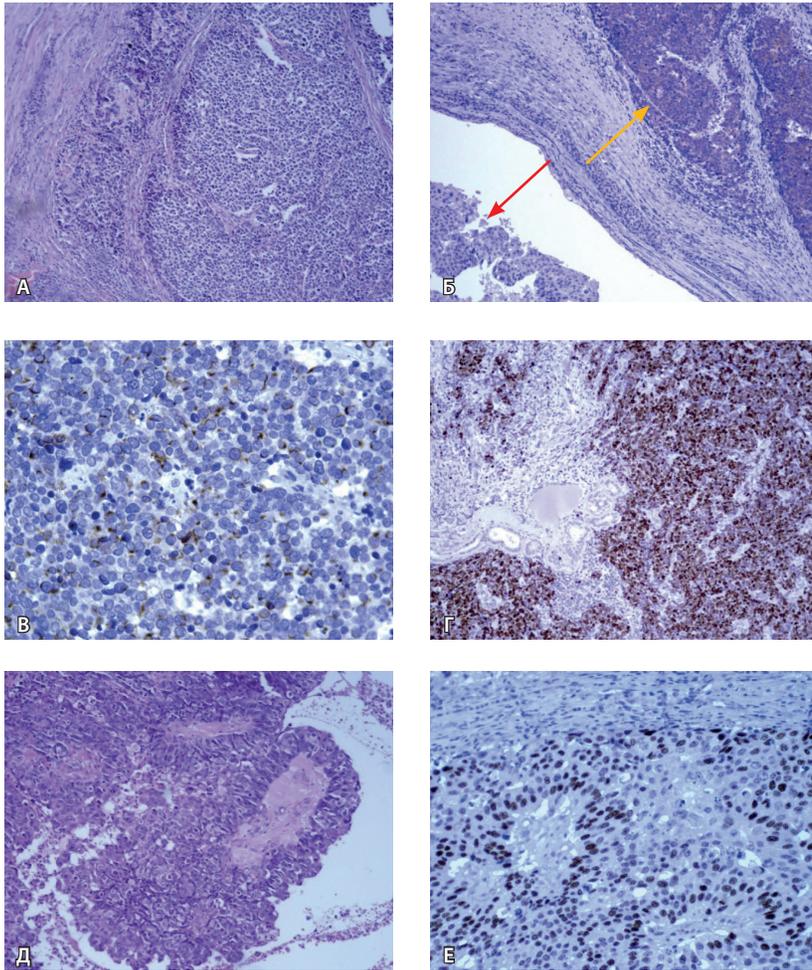


Рис. 4. **А** – карцинома Меркеля, мелкоклеточный вариант строения (×125). **Б** – опухоль из двух компонентов: карцинома Меркеля (верхний правый угол, желтая стрелка) и порокарцинома (нижний левый угол, красная стрелка), разделенные тонкой прослойкой дермы, экспрессия синаптофизина в карциноме Меркеля и отсутствие – в клетках порокарциномы (×40). **В** – dot-like экспрессия цитокератина 20 в клетках карциномы Меркеля (×400). **Г** – экспрессия Ki67 в большинстве клеток карциномы Меркеля (×250). **Д** – папиллярные структуры порокарциномы кожи (×125). **Е** – экспрессия p63 в клетках порокарциномы (микрофото из личного архива Л.Е. Гуревич)

рост и ее иммунофенотип – заключительный диагноз звучал так: «Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля (карцинома Меркеля)».

Через 2 месяца после удаления опухоли возник рецидив в области наружного края послеоперационного рубца. Рецидивная опухоль была ярко-красного цвета, около 3 мм в диаметре. Несмотря на разъяснительные беседы, пациент продолжал использовать тепловые примочки. Опухоль быстро увеличивалась в размерах и через 2 недели достигла 1 см (рис. 2Г). Пальпировался увеличенный предушный лимфатический узел и были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах. Больному была выполнена экзентерация левой орбиты и лимфодиссекция пораженных лимфатических

узлов. Пациент от дальнейшего лечения отказался, витальный прогноз для него плохой.

В этом клиническом наблюдении КМ развилась по классическому сценарию и ее можно легко оценить по критериям AEIOU [24]: А+ (бессимптомное течение), Е+ (быстрый рост), I-? (иммуносупрессия, вероятно, есть, но отсутствуют соответствующие данные), О+ (возраст более 50 лет), U+ (открытые для ультрафиолетового облучения участки кожи), то есть имелись 4 из 5 критериев, что, по данным литературы, характерно для 52% пациентов с КМ. У нашего пациента имелся и дополнительный критерий КМ: красный цвет опухоли. В его анамнезе присутствуют также факторы повышенного риска развития КМ: светлая кожа, и он долго жил в местности с повышенной инсоляцией.

В качестве комментария заметим: в статье С.И. Коровина и соавт. [67] представлено интересное и в чем-то подобное описанному нами наблюдение, которое хотелось бы привести в кратком изложении. Пациентка 65 лет обратилась с жалобами на рецидив опухоли на коже левой щеки, которую ей удалили несколько месяцев назад с иссечением образования и пластикой дефекта. Был поставлен диагноз КМ, специального лечения не проводилось. Через несколько месяцев возник рецидив, пациентке было выполнено иссечение рецидивной опухоли, еще через 2 месяца она обратилась с повторным рецидивом, после чего ей был назначен курс лучевой терапии на опухоль в суммарной дозе 40 Гр, в результате лечения была отмечена редукция образования на 80%. Однако примерно через 4 месяца при проведении компьютерной томографии головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза у пациентки был выявлен локальный рецидив и отдаленные метастазы во внутренние органы. После этого больная получила курс паллиативной химиотерапии по схеме VAC (винкристин, доксорубин, циклофосфамид), на фоне проводимого лечения было отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания.

Эти два наблюдения еще раз убедительно свидетельствуют об очень агрессивном характере КМ; большинство из этих опухолей хотя и отвечают на лечение, но эффект может быть только кратковременным.

Клиническое наблюдение 2

Приводим описание одного из двух ранее нами опубликованных наблюдений [68] возникновения нескольких опухолей у пациентов с трансплантированными органами. Через 10 лет после пересадки почки, в течение которых пациент Л. 63 лет (случай № 11 в таблице, выделен цветом) получал иммуносупрессивную терапию, на коже передней поверхности шеи развилась грибовидная опухоль диаметром 3 см. Опухоль имела сложное строение и состояла из двух морфологически и гистогенетически различных



новообразований, тесно прилежащих друг к другу и разделенных узкой прослойкой дермы. Одна из опухолей по строению и иммунофенотипу соответствовала КМ, с солидным типом роста, она была образована из мелких гнезд небольших, мономорфных, округлых клеток с мелкодисперсным ядерным хроматином и узким ободком цитоплазмы, с многочисленными митозами и очагами некроза (рис. 4А, Б). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали CD56, хромогранин А и синаптофизин (рис. 4Б), а также ЦК20 по dot-like типу (рис. 4В), индекс пролиферации Ki67 был равен 75% (рис. 4Г). Отсутствовала экспрессия рецепторов к соматостатину 2А и 5-го типа и p53. В соответствии с гистологическим строением и иммунофенотипом опухоли она была расценена как нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля.

Вторая опухоль исходила из стенки кистозной полости, предположительно трихолеммальной кисты или расширенной поры, инвазировала окружающую дерму, формируя солидные и папиллярные структуры из крупных полиморфных клеток с пузырьковидными ядрами, заметными ядрышками и слабо эозинофильной цитоплазмой. Часть клеток содержала в цитоплазме крупные оптически пустые вакуоли (признаки себацеллярной дифференцировки) (рис. 4Д). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали p63 (рис. 4Е), цитокератины широкого спектра (клон AE1/AE3), неравномерно, не во всех клетках опухоли – цитокератины 5/6, 7 и 14 и не экспрессировали ЦК20, нейроэндокринные маркеры – синаптофизин (рис. 4Б), хромогранин А и CD56.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, Nghiem P. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17077. doi: 10.1038/nrdp.2017.77.
2. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L, Testori A, Stratigos A, Garbe C; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396–403. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.131.
3. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105(1):107–10.
4. Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. *Cancer*. 1978;42(5):2311–21. doi: 10.1002/1097-0142(197811)42:5<2311::aid-cn-cr2820420531>3.0.co;2-l.
5. Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Haustieren und beim Menschen. *Arch Mikrosk Anat* 11: 636–52.
6. De Wolff-Peeters C, Marien K, Mebis J, Desmet V. A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer*. 1980;46(8):1810–6. doi: 10.1002/1097-0142(19801015)46:8<1810::aid-cn-cr2820460819>3.0.co;2-7.
7. Tilling T, Moll I. Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer*. 2012;2012:680410. doi: 10.1155/2012/680410.
8. Erovic I, Erovic BM. Merkel cell carcinoma: the past, the present, and the future. *J Skin Cancer*. 2013;2013:929364. doi: 10.1155/2013/929364.
9. Jaeger T, Ring J, Andres C. Histological, immunohistological, and clinical features of merkel cell carcinoma in correlation to merkel cell polyomavirus status. *J Skin Cancer*. 2012;2012:983421. doi: 10.1155/2012/983421.

В соответствии с гистологическим строением и иммунофенотипом опухоли она была расценена как порокарцинома кожи с признаками плоскоклеточной и себацеллярной дифференцировки.

Очевидно, что это наблюдение хорошо иллюстрирует повышенный риск развития опухолей кожи вообще и КМ в частности у пациентов, перенесших трансплантацию органов. У нашего пациента опухоль развилась в наиболее типичной для КМ локализации (голова/шея) через 10 лет после трансплантации, что укладывается в тот временной интервал, который, по данным литературы, проходит от момента пересадки органов до возникновения у некоторых пациентов опухолей, и в первую очередь опухолей кожи. К сожалению, мы не имели возможности определить МСРyV-статус у этого пациента, но, согласно данным литературы, обычно сложные КМ имеют вируснегативный статус, что служит также фактором менее благоприятного прогноза.

Заключение

Редкость и недостаточная изученность КМ, их быстрый рост, поздняя диагностика, агрессивный биологический потенциал и отсутствие единых стандартов лечения не позволяют сегодня излечить большинство пациентов с этой патологией. Решение проблемы состоит в поиске тех клеточных мишеней, которые позволят разработать новые эффективные таргетные препараты для лечения этих агрессивных опухолей. Необходимо также обобщение результатов многоцентровых исследований данной патологии. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



10. Pulitzer M. Merkel Cell Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(2):399–408. doi: 10.1016/j.path.2017.01.013.
11. Хайрутдинов ВР. Рак из клеток Меркеля. *Практическая онкология.* 2012;13(2):107–13. [Khayrutdinov VR. [Merkel cell carcinoma]. *Practical Oncology.* 2012;13(2):107–13. Russian.]
12. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol.* 2010;37(1):20–7. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x.
13. Higaki-Mori H, Kuwamoto S, Iwasaki T, Kato M, Murakami I, Nagata K, Sano H, Horie Y, Yoshida Y, Yamamoto O, Adachi K, Nanba E, Hayashi K. Association of Merkel cell polyomavirus infection with clinicopathological differences in Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2012;43(12):2282–91. doi: 10.1016/j.humpath.2012.04.002.
14. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319(5866):1096–100. doi: 10.1126/science.1152586.
15. Liu W, MacDonald M, You J. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Curr Opin Virol.* 2016;20:20–7. doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011.
16. Kuwamoto S, Higaki H, Kanai K, Iwasaki T, Sano H, Nagata K, Kato K, Kato M, Murakami I, Horie Y, Yamamoto O, Hayashi K. Association of Merkel cell polyomavirus infection with morphologic differences in Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2011;42(5):632–40. doi: 10.1016/j.humpath.2010.09.011.
17. Morais FS, Bonilha CS, Carraro E. Involvement of Merkel cell polyomavirus in the etiology and pathogenesis of Merkel cell carcinoma: A systematic review. *Cancer Res J. Special Issue: Lifestyle and Cancer Risk.* 2014;2(6–1):1–10. doi: 10.11648/j.crj.s.2014020601.11.
18. Cimino PJ, Robirds DH, Tripp SR, Pfeifer JD, Abel HJ, Duncavage EJ. Retinoblastoma gene mutations detected by whole exome sequencing of Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2014;27(8):1073–87. doi: 10.1038/modpathol.2013.235.
19. Pulitzer MP, Brannon AR, Berger MF, Louis P, Scott SN, Jungbluth AA, Coit DG, Brownell I, Busam KJ. Cutaneous squamous and neuroendocrine carcinoma: genetically and immunohistochemically different from Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2015;28(8):1023–32. doi: 10.1038/modpathol.2015.60.
20. DeCaprio JA. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1732):20160276. doi: 10.1098/rstb.2016.0276.
21. Capella C, Marando A, Longhi E, Bernasconi B, Finzi G, Parravicini C, Sessa F, La Rosa S. Primary gastric Merkel cell carcinoma harboring DNA polyomavirus: first description of an unusual high-grade neuroendocrine carcinoma. *Hum Pathol.* 2014;45(6):1310–4. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.019.
22. Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest.* 1985;52(4):334–53.
23. Pan Z, Chen YY, Wu X, Trisal V, Wilczynski SP, Weiss LM, Chu PG, Wu H. Merkel cell carcinoma of lymph node with unknown primary has a significantly lower association with Merkel cell polyomavirus than its cutaneous counterpart. *Mod Pathol.* 2014;27(9):1182–92. doi: 10.1038/modpathol.2013.250.
24. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):375–81. doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.020.
25. Lai JH, Fleming KE, Ly TY, Pasternak S, Godlewski M, Doucette S, Walsh NM. Pure versus combined Merkel cell carcinomas: immunohistochemical evaluation of cellular proteins (p53, Bcl-2, and c-kit) reveals significant overexpression of p53 in combined tumors. *Hum Pathol.* 2015;46(9):1290–6. doi: 10.1016/j.humpath.2015.05.008.
26. Liang E, Brower JV, Rice SR, Buehler DG, Saha S, Kimple RJ. Merkel cell carcinoma analysis of outcomes: A 30-year experience. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129476. doi: 10.1371/journal.pone.0129476.
27. Paulson KG, Lemos BD, Feng B, Jaimes N, Peñas PF, Bi X, Maher E, Cohen L, Leonard JH, Granter SR, Chin L, Nghiem P. Array-CGH reveals recurrent genomic changes in Merkel cell carcinoma including amplification of L-Myc. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1547–55. doi: 10.1038/jid.2008.365.
28. Leonard JH, Hayard N. Loss of heterozygosity of chromosome 13 in Merkel cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997;20(1):93–7. doi: 10.1002/(sici)1098-2264(199709)20:1<93::aid-gcc14>3.0.co;2-g.
29. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Weaver AL, Roenigk RK, Brewer JD, Otley CC. Unknown primary Merkel cell carcinoma: 23 new cases and a review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):433–40. doi: 10.1016/j.jaad.2012.07.035.
30. Harms PW, Collie AM, Hovelson DH, Cani AK, Verhaegen ME, Patel RM, Fullen DR, Omata K, Dlugosz AA, Tomlins SA, Billings SD. Next generation sequencing of Cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation. *Mod Pathol.* 2016;29(3):240–8. doi: 10.1038/modpathol.2015.154.
31. Kontis E, Vezakis A, Pantiora E, Stasinopoulou S, Polydorou A, Voros D, Fragulidis GP. Merkel cell carcinoma of unknown primary site; case presentation and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2015;4(4):434–7. doi: 10.1016/j.amsu.2015.10.013.
32. Lilo MT, Chen Y, LeBlanc RE. INSM1 Is More Sensitive and Interpretable than Conventional Immunohistochemical Stains Used to Diagnose Merkel Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(11):1541–8. doi: 10.1097/PAS.0000000000001136.
33. Wu J, Wang X, Lin C, Yu S, Cai L, Gao Z. Carcinosarcoma of native renal pelvis in recipient after a renal transplant: a case report. *World J Surg Oncol.* 2014;12:407. doi: 10.1186/1477-7819-12-407.
34. Tuzuner A, Çakır F, Akyol C, Çelebi ZK, Ceylaner S, Ceylaner G, Sengül S, Keven K. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma of the allograft after renal transplantation: report of two cases. *Transplant Proc.* 2013;45(3):958–60. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.054.
35. Kanitakis J, Euvrard S, Chouvet B, Butnaru AC, Claudy A. Merkel cell carcinoma in organ-transplant recipients: report of two cases with unusual histological features and literature review. *J Cutan Pathol.* 2006;33(10):686–94. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00529.x.
36. Koljonen V, Sahi H, Böhling T, Mäkilä H. Post-transplant Merkel Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):442–7. doi: 10.2340/00015555-2284.
37. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlisch KS, Finch JL, Hernandez BY, Fraumeni JF Jr, Madeleine MM, Engels EA. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2):dju382. doi: 10.1093/jnci/dju382.
38. Garrett GL, Zargham H, Schulman JM, Jafarian F, Yu SS, Arron ST. Merkel cell carcinoma in organ transplant recipients: Case reports and review of the literature. *JAAD Case Rep.* 2015;1(6):S29–32. doi: 10.1016/j.jdcrr.2015.09.017.
39. Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GF, Tinguley M. Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology.* 2013;80(6):302–9. doi: 10.1159/000350757.
40. Kim J, McNiff JM. Nuclear expression of survivin portends a poor prognosis in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2008;21(6):764–9. doi: 10.1038/modpathol.2008.61.
41. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, Jakub JW, Roenigk RK, Brewer JD, Weaver AL, Otley CC. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):425–32. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.036.
42. Fleming KE, Ly TY, Pasternak S, Godlewski M, Doucette S, Walsh NM. Support for p63 expression as an adverse prognostic marker in Merkel cell carcinoma: report on a Canadian cohort. *Hum Pathol.* 2014;45(5):952–60. doi: 10.1016/j.humpath.2013.12.008.
43. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T, Joensuu H. Merkel cell polyomavirus

- infection, large T antigen, retinoblastoma protein and outcome in Merkel cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4806–13. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3363.
44. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, Sober AJ, Sondak VK, Gershenwald JE, Nghiem P. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases from the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9):djw042. doi: 10.1093/jnci/djw042.
45. Tseng J, Dhungel B, Mills JK, Diggs BS, Weerasinghe R, Fortino J, Vetto JT. Merkel cell carcinoma: what makes a difference? *Am J Surg.* 2015;209(2):342–6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.06.013.46.
46. Andea AA, Patel R, Ponnazhagan S, Kumar S, DeVilliers P, Jhala D, Eltoum IE, Siegal GP. Merkel cell carcinoma: correlation of KIT expression with survival and evaluation of KIT gene mutational status. *Hum Pathol.* 2010;41(10):1405–12. doi: 10.1016/j.humpath.2010.02.010.
47. Erovic BM, Al Habeeb A, Harris L, Goldstein DP, Ghazarian D, Irish JC. Significant overexpression of the Merkel cell polyomavirus (MCPyV) large T antigen in Merkel cell carcinoma. *Head Neck.* 2013;35(2):184–9. doi: 10.1002/hed.22942.
48. Krasagakis K, Fragiadaki I, Metaxari M, Krüger-Krasagakis S, Tzanakakis GN, Stathopoulos EN, Eberle J, Tavernarakis N, Tosca AD. KIT receptor activation by autocrine and paracrine stem cell factor stimulates growth of merkel cell carcinoma in vitro. *J Cell Physiol.* 2011;226(4):1099–109. doi: 10.1002/jcp.22431.
49. Swick BL, Srikantha R, Messingham KN. Specific analysis of KIT and PDGFR- α expression and mutational status in Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2013;40(7):623–30. doi: 10.1111/cup.12160.
50. Waltari M, Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T, Joensuu H. Association of Merkel cell polyomavirus infection with tumor p53, KIT, stem cell factor, PDGFR- α and survival in Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2011;129(3):619–28. doi: 10.1002/ijc.25720.
51. Samlowski WE, Moon J, Tuthill RJ, Heinrich MC, Balzer-Haas NS, Merl SA, DeConti RC, Thompson JA, Witter MT, Flaherty LE, Sondak VK. A phase II trial of imatinib mesylate in merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): A Southwest Oncology Group study (S0331). *Am J Clin Oncol.* 2010;33(5):495–9. doi: 10.1097/COC.0b013e3181b9cf04.
52. Arora R, Shuda M, Guastafierro A, Feng H, Toptan T, Tolstov Y, Normolle D, Vollmer LL, Vogt A, Dömling A, Brodsky JL, Chang Y, Moore PS. Survivin is a therapeutic target in Merkel cell carcinoma. *Sci Transl Med.* 2012;4(133):133ra56. doi: 10.1126/scitranslmed.3003713.
53. Xie H, Lee L, Caramuta S, Höög A, Browaldh N, Björnham V, Larsson C, Lui WO. MicroRNA expression patterns related to merkel cell polyomavirus infection in human merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):507–17. doi: 10.1038/jid.2013.355.
54. Dresang LR, Guastafierro A, Arora R, Normolle D, Chang Y, Moore PS. Response of Merkel cell polyomavirus-positive merkel cell carcinoma xenografts to a survivin inhibitor. *PLoS One.* 2013;8(11):e80543. doi: 10.1371/journal.pone.0080543.
55. Gomez B, He L, Tsai YC, Wu TC, Viscidi RP, Hung CF. Creation of a Merkel cell polyomavirus small T antigen-expressing murine tumor model and a DNA vaccine targeting small T antigen. *Cell Biosci.* 2013;3(1):29. doi: 10.1186/2045-3701-3-29.
56. Sahi H, Koljonen V, Kavola H, Haglund C, Tukainen E, Sihto H, Böhling T. Bcl-2 expression indicates better prognosis of Merkel cell carcinoma regardless of the presence of Merkel cell polyomavirus. *Virchows Arch.* 2012;461(5):553–9. doi: 10.1007/s00428-012-1310-3.
57. Делекторская ВВ, Орлова КВ, Демидов ЛВ. Рецепторы соматостатина 2- и 5-го подтипов в карциноме из клеток Меркеля: иммуногистохимическое исследование. Технологии живых систем. 2015;(2):56–62. [Delektorskaya VV, Orlova KV, Demidov LV. [Somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in Merkel cell carcinoma: immunohistochemical study]. Technologies of Living Systems. 2015;(2):56–62. Russian.]
58. Orlova KV, Delektorskaya VV, Vishnevskaya YV, Kondratieva TT, Orel NF, Markovich AA, Demidov LV, Subramanian S. Somatostatin receptor type 2 expression in Merkel cell carcinoma as a prognostic factor. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018;32(6):e236–7. doi: 10.1111/jdv.14769.
59. di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, Zilembo N, di Leo A. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer.* 1996;77(2):402–8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<402::AID-CNCR25>3.0.CO;2-4.
60. Fakiha M, Letertre P, Vuillez JP, Lebeau J. Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(3):382–4. doi: 10.4103/0973-1482.73352.
61. von der Grün J, Winkelmann R, Meissner M, Wieland U, Silling S, Martin D, Fokas E, Rödel C, Rödel F, Balermas P. Merkel cell polyoma viral load and intratumoral CD8+ lymphocyte infiltration predict overall survival in patients with Merkel cell carcinoma. *Front Oncol.* 2019;9:20. doi: 10.3389/fonc.2019.00020.
62. Colunga A, Pulliam T, Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma in the Age of Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2018;24(9):2035–43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0439.
63. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, Berry S, Chartash EK, Daud A, Fling SP, Friedlander PA, Kluger HM, Kohrt HE, Lundgren L, Margolin K, Mitchell A, Olencki T, Pardoll DM, Reddy SA, Shantha EM, Sharfman WH, Sharon E, Shemanski LR, Shinohara MM, Sunshine JC, Taube JM, Thompson JA, Townson SM, Yearley JH, Topalian SL, Cheever MA. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2542–52. doi: 10.1056/NEJMoa1603702.
64. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, Bowen GM, Contreras CM, Daniels GA, Decker R, Farma JM, Fisher K, Gastman B, Ghosh K, Grekin RC, Grossman K, Ho AL, Lewis KD, Loss M, Lydiatt DD, Messina J, Nehal KS, Nghiem P, Puzanov I, Schmults CD, Shaha AR, Thomas V, Xu YG, Zic JA, Hoffmann KG, Engh AM. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(6):742–74. doi: 10.6004/jnccn.2018.0055.
65. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, Shih KC, Lebbé C, Linette GP, Milella M, Brownell I, Lewis KD, Lorch JH, Chin K, Mahnke L, von Heydebreck A, Cuillerot JM, Nghiem P. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374–85. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3.
66. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer.* 2013;2013:327150. doi: 10.1155/2013/327150.
67. Коровин СИ, Колесниченко ВА, Кукушкина МН, Паливец АЮ, Остафийчук ВВ. Карцинома Меркеля: клиника, диагностика и лечение. Клінічна Онкологія. 2014;13(1):1–6. [Интернет]. Доступно на: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2014/04/341.pdf>. [Korovin SI, Kolesnichenko VA, Kukushkina MN, Palivets AYU, Ostafiychuk VV. [Merkel cell carcinoma: symptoms, diagnostics and treatment]. Clinical Oncology. 2014;13(1):1–6. [Internet]. Available from: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2014/04/341.pdf>. Russian.]
68. Казанцева ИА, Гуревич ЛЕ, Бобров МА. Редкие клинические наблюдения «комбинированных» карцином кожи у реципиентов аллотрансплантата трупной почки. Альманах клинической медицины. 2018;46(4):367–73. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-367-373. [Kazantseva IA, Gurevich LE, Bobrov MA. [Rare clinical cases of “combined” skin carcinomas in cadaver renal allograft recipients]. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(4):367–73. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-367-373.]



Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): a lecture with a brief overview of 19 cases and demonstration of two clinical observations

L.E. Gurevich¹ • E.E. Grishina¹

The lecture deals with epidemiology, clinical morphological and genetic characteristics of a rare aggressive neuroendocrine carcinoma of the skin, or Merkel cell carcinoma (MC). We describe the algorithms for the differential diagnosis of these tumors and their treatment approaches, and focus on the main unresolved issues, such as delayed and erroneous diagnosis, the search for new diagnostic markers and targets for the development of more effective treatment methods. We provide a brief clinical and morphological analysis of 19 own observations of MC in 10 men and 9 women aged 40 to 85 years (57.9% of the patients were above 60 years, 31.6% from 50 to 60 years, and 10.5%, below 50 years). In 42.1% of the cases, the tumors were located in the head, in 15.8% in the limbs, and in 15.8% in the trunk and soft tissues; in the rest of the cases the primary tumor location was not identified. Only in 4 cases MC was diagnosed immediately; in all other cases, the initial diagnoses had been wrong. The diagnosis of MC was established after the analysis of medical files, histological and immunohistochemical biopsy studies and was confirmed by immunohistochemistry. All the tumors were expressing synaptophysin, chromogranin A, CD56; in all cases except one, cytokeratin 20 of the dot-like type, type 2A somatostatin receptors in 66.7%, nuclear survivin in 100%, p53 in 88.9%, CD117 in 57.1%. To illustrate the topic, we present 2 clinical observations of MC. The first case was an 82-year old man who had been living for a long time in the territory with increased sun radiation. A bright red tumor developed on his left upper eyelid, becoming gigantic (5 cm in diameter) within 2 months and bleeding. Despite the radical excision of the tumor, at 2 months after the surgery he developed local recurrence and

metastases in regional lymph nodes. Thereafter, he underwent the orbital exenteration and lymphodissection of the affected lymph nodes. The second observation was a 63-year old man. At 10 years after he had had his renal transplant, he developed a mixed skin tumor on the anterior neck surface. The tumor was represented by MC and porocarcinoma with signs of squamous and sebaceous differentiation. These observations demonstrate MC rapid growth, its aggressive potential and such risk factors as prolonged high isolation and long-term drug immunosuppression after organ transplantation. **Conclusion:** At present, the rarity and low understanding of MC, its rapid growth, late diagnosis, aggressive biological potential and the lack of uniform treatment standards do not allow for cure in most such patients. The solution to the problem lies in the search for the cellular targets that would allow for the development of new effective targeted treatments for these aggressive tumors. In addition, integration of any results obtained in multicenter studies of the disease is essential.

Key words: skin tumors, Merkel cell carcinoma, clinical course, diagnosis, immunophenotype, relapse

For citation: Gurevich LE, Grishina EE. Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): a lecture with a brief overview of 19 cases and demonstration of two clinical observations. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):125–39. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-014.

Received 16 January 2020; revised 2 March 2020; accepted 6 March 2020; published online 27 March 2020

Larisa E. Gurevich – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Oncology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 22.
E-mail: larisgur@mail.ru

Elena E. Grishina – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Oncology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Первичная фолликулярная карцинома почки. Клиническое наблюдение и обзор литературы

Волченко Н.Н.¹ • Гоева Н.С.¹ • Воробьев Н.В.^{1,2} • Мурадян А.Г.^{1,3} • Ратушная В.В.¹

Первичная фолликулярная карцинома почки (англ. primary thyroid-like follicular renal cell carcinoma) – чрезвычайно редкий вариант почечноклеточного рака с низким потенциалом злокачественности и относительно хорошим прогнозом, не включен в классификацию опухолей почки Всемирной организации здравоохранения. Эта опухоль характеризуется сходным морфологическим строением с первичным фолликулярным раком щитовидной железы, но отличным от нее иммунофенотипом, что важно для морфологической диагностики. Хирургический метод признан единственным методом радикального лечения. Описано собственное наблюдение фолликулярной карциномы почки у мужчины 68 лет, у которого при контрольном обследовании по поводу рака толстой кишки в анамнезе обнаружена опухоль почки. Заболевание протекало бессимптомно. В плановом порядке

выполнена лапароскопическая нефрэктомия. При патологоанатомическом исследовании опухоль была похожа на фолликулярную опухоль щитовидной железы. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли отсутствовала экспрессия RCC, TTF-1, тиреоглобулина, CD-10, синаптофизина, хромогранина А. Дифференциальная диагностика проводилась в первую очередь с метастазом от первичной опухоли щитовидной железы, с высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью, а также с так называемой тиреоидной почкой, развивающейся при длительном хроническом течении пиелонефрита. **Заключение.** Представленное нами наблюдение первичной фолликулярной карциномы почки свидетельствует о том, что этот редкий вариант опухоли почек неоднороден и по особенностям строения, и по иммунофенотипу опухолевых клеток. Необходимо увеличение периода наблюдения

пациентов и накопление большего числа случаев данного заболевания. Это позволит более объективно оценить частоту встречаемости этих опухолей в популяции, их клинические характеристики и морфологическую вариабельность.

Ключевые слова: мочеполовая система, почечноклеточная карцинома, тиреоидоподобная фолликулярная карцинома

Для цитирования: Волченко НН, Гоева НС, Воробьев НВ, Мурадян АГ, Ратушная ВВ. Первичная фолликулярная карцинома почки. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):140–5. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-027.

Поступила 02.06.2020; доработана 23.06.2020; принята к публикации 30.06.2020; опубликована онлайн 29.07.2020

Рак почки составляет 3–4% от всех злокачественных опухолей у взрослых, занимает 9-е место среди злокачественных опухолей, выявляемых у мужчин, и 14-е место – у женщин. Подавляющее большинство опухолей (~80%) представлены почечноклеточным раком [1].

В 2016 г. в классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения появилось несколько новых гистологических форм почечноклеточного рака: почечноклеточный рак, ассоциированный с нейробластомой; почечноклеточный рак, связанный с транслокацией хромосомы 11; муцинозный тубулярный рак; веретенклеточный рак почки. Тогда же было заявлено о новой опухоли – первичной фолликулярной карциноме почки, подобной карциноме щитовидной железы (англ. primary thyroid-like follicular renal cell carcinoma), которая и по сей день не включена в классификацию ввиду своей редкости [1]. На настоящий момент, по данным литературы, в мире описано не более 23 наблюдений фолликулярной карциномы почки [2].

Мы представляем собственное наблюдение первичной фолликулярной карциномы почки.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 68 лет. При контрольном обследовании в феврале 2019 г. выявлена опухоль нижнего полюса правой почки размерами до 51 мм в диаметре.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2018 г. пациенту проведена эндоскопическая полипэктомия сигмовидной кишки. Гистологически выявлена высокодифференцированная аденокарцинома с инвазией в субэпителиальную основу (I ст., pT1N0M0). Пациент имел длительный рабочий стаж (в течение 11 лет) на производстве концентрированной азотной кислоты.

Из сопутствующих заболеваний у пациента имелись гипертоническая болезнь II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 3-й степени, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, компенсированный сахарный диабет 2-го типа, ожирение I степени (индекс массы тела 34,7), жировой гепатоз.

Проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование.



По данным ультразвукового исследования брюшной полости, забрюшинного пространства в нижней трети левой почки по задней поверхности определяется анэхогенное тонкостенное образование с ровным четким контуром размерами 43×45 мм, в средней трети правой почки визуализируется анэхогенное тонкостенное образование с ровным четким контуром размерами 17×14 мм, в нижней трети правой почки визуализируется образование повышенной эхогенности с неровным четким контуром, практически аваскулярное, размерами 47×42×59 мм, вовлекающее чашечно-лоханочную систему.

Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства показала: в нижней трети паренхимы правой почки по передней поверхности определяется кистозно-солидное образование неправильной формы, размерами 4,8×5,1×4,4 см, плотностью от +24 до +12 ЕН, распространяющееся в чашечно-лоханочную систему, неоднородно накапливающее контрастное вещество. В нижнем полюсе левой почки отмечаются образования, содержащие жидкость, округлой формы с четкими ровными контурами, в диаметре 4,5 см, жидкостной плотности, в диаметре 1,5 см, на границе верхней и средней трети по выпуклому контуру в диаметре 0,8 см. Аналогичные образования отмечаются в правой почке в средней трети по выпуклому контуру, жидкостной плотности, размерами 2,6×1,8 см, в нижнем полюсе диаметром 1,7 см. С обеих сторон в паранефральной клетчатке визуализируются фиброзные тяжи (рис. 1).

Учитывая наличие локализованного новообразования почки, трактованного как рак, согласно решению мультидисциплинарного консилиума, пациенту проведена операция в объеме лапароскопической нефрэктомии справа с резекцией правого надпочечника и паракаваальной лимфаденэктомией. Хирургическое вмешательство проводилось согласно стандартной методике. Продолжительность хирургического вмешательства – 120 минут, объем кровопотери – 50 мл. Течение послеоперационного периода – без особенностей (расчетная скорость клубочковой фильтрации до операции – 76,4 мл/мин/1,73 м², после операции – 53,7 мл/мин/1,73 м²). Пациент выписан из стационара на 6-е сутки после хирургического вмешательства в удовлетворительном состоянии.

При плановом патологоанатомическом исследовании в нижних сегментах правой почки с близким расположением к лоханке определяется плотноватый

серо-коричневый опухолевый узел размерами 5×4,5×4 см, с относительно четкими границами, прорастающий в паранефральную клетчатку.

Гистологически опухоль представлена микро- и нормофолликулярными структурами с выстилкой из клеток кубической формы с округлыми, относительно мономорфными ядрами и слабозозинофильной цитоплазмой. Имеются немногочисленные кистозно-расширенные фолликулярные структуры, а также мелкие фолликулы с щелевидными просветами, местами сливающиеся между собой. В просветах крупных фолликулов имеется плотная коллоидоподобная субстанция. Строма опухоли скудная, в виде тонких соединительнотканых септ, местами с интерстициальным отеком, микрокальцинатами (рис. 2). Опухоль прорастает фиброзную капсулу почки с инфильтрацией паранефральной жировой клетчатки. Проведено иммуногистохимическое исследование на иммуноштейнере Ventana BenchMark XT с использованием системы детекции ultraView Universal DAB Detection Kit. Клетки опухоли экспрессировали общий цитокератин (СК) (АЕ1/АЕ3, RTU), очагово – виментин (V9, RTU) (рис. 3, 4). Реакция с антителами к СК-7 (OV-TL 12/30, RTU), RCC (SPN314, RTU), TTF-1 (8G7G3/1, RTU), WT-1 (6F-H2, RTU), тиреоглобулин (Polyclonal, RTU), CD-10 (56C6, RTU), синаптофизину (Polyclonal, RTU), хромогранину А (LK2H10, 1:150) отрицательная (рис. 5).

Обсуждение

В 1996 г. S.K. Angell и соавт. [3] опубликовали описание случая уникальной опухоли почки у женщины 39 лет. Новообразование напоминало классическую папиллярную карциному щитовидной железы с наличием в опухоли фолликулов, содержащих коллоид, с типичными для рака щитовидной железы ядерными признаками, но без достоверного первичного опухолевого поражения щитовидной железы. Было высказано предположение о предшествовавшей aberrантной ткани щитовидной железы в почке с последующей злокачественной трансформацией или метастазе папиллярного рака со спонтанной резорбцией первичного узла в щитовидной железе. Однако в ходе анализа своего наблюдения авторы не нашли логичного объяснения этим гипотезам.

Позднее в литературе появился ряд сообщений об аналогичных новообразованиях в почке, которые по своей гистологической структуре

Волченко Надежда Николаевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением онкоморфологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>. E-mail: mniioi.morphology@mail.ru

Гоева Наталья Сергеевна – врач-патологоанатом, отделение онкоморфологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6023-2300> ✉ 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 139 77 91. E-mail: natalia.lisago@yandex.ru

Воробьев Николай Владимирович – канд. мед. наук, руководитель отделения урологии¹; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2040-0493>. E-mail: dr.vorobyev@mail.ru

Мурадян Аветик Гагикович – врач-уролог, отделение онкоурологии¹; ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-6289>. E-mail: mdmuradyan@gmail.com

Ратушная Виктория Валерьевна – врач отделения ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5025-3378>. E-mail: vika_rat@list.ru

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, Российская Федерация

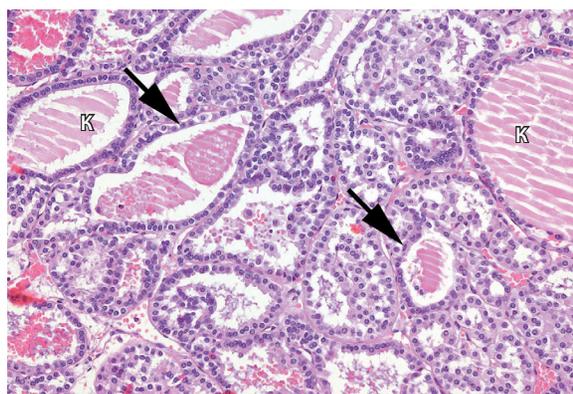
² ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

³ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением, артериальная фаза: **А** – аксиальная, **Б** – фронтальная, **В** – сагиттальная плоскости. Стрелками отмечена опухоль нижней трети правой почки, распространяющаяся в чашечно-лоханочную систему, неоднородно накапливающая контрастный препарат

Рис. 2. Первичная фолликулярная карцинома почки. Опухоль состоит из фолликулярных структур (черные стрелки) с коллоидоподобным материалом в просвете (обозначен литерой К). Видны также кистозно расширенные и плотно упакованные, сливающиеся фолликулы. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$



напоминали фолликулярные опухоли, типичные для щитовидной железы [4–6].

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения ввела новый нозологический термин «первичная фолликулярная карцинома почки, как в щитовидной железе» (англ. primary thyroid-like follicular renal cell carcinoma), объединяющий все вышеупомянутые наблюдения схожих между собой опухолей, но не внесенный в классификацию ввиду своей редкости [1].

На данный момент сообщается о 23 наблюдениях этой опухоли у пациентов обоих полов в возрасте от 19 до 83 лет (медиана – 35 лет). Выявлены половозрастные особенности. Большинство заболевших (65%) женщины, при этом среди них отмечается более ранний дебют заболевания: у 76,4% пациенток диагноз устанавливается в возрасте менее 40 лет [6]. У мужчин эти опухоли диагностируются на 6–7-м десятке жизни [6]. В этой связи заметим: почечноклеточный рак диагностируется у мужчин вдвое чаще, чем у женщин, в основном после 40 лет, пик заболеваемости приходится на 7-е десятилетие жизни.

В половине наблюдений опухоли протекали бессимптомно и были случайной находкой при обследовании по поводу другой патологии. В остальных случаях течение заболевания сопровождалось макрогематурией и болевым синдромом, что свойственно многим другим опухолям мочеполовой системы [7]. Во всех описанных наблюдениях это было одностороннее, наиболее часто (61%) – правостороннее поражение почек. Средний размер опухоли составил 4,8 см (от 1,1 до 11,8 см).

При клинико-инструментальном обследовании эти опухоли аналогичны большому спектру как злокачественных, так и доброкачественных опухолей той же локализации.

Макроскопически фолликулярная карцинома почки описывается как сероватый, четко очерченный, иногда в собственной фиброзной капсуле, опухолевый узел. В опухолях больших размеров имеется расстройство кровообращения с кровоизлияниями и реже с некрозом. В некоторых наблюдениях отмечено распространение опухоли в околопочечную жировую ткань, в одном из них – с прорастанием в стенку чашечно-лоханочной системы.

Микроскопически опухоль напоминает фолликулярные опухоли щитовидной железы, представлена множеством фолликулярных структур разного размера, в просвете которых содержится коллоидоподобный эозинофильный материал. Возможно также наличие кистозно расширенных фолликулов и участков из плотно упакованных фолликулов без коллоидных включений в просвете, а также участков солидного строения. Клетки опухоли кубической, округлой формы с эозинофильной или амфифильной цитоплазмой,



с мономорфными ядрами, не содержащими ядрышки. Митотическая активность низкая или отсутствует. В опухоли может наблюдаться диффузная лимфоидная инфильтрация, обычно с формированием лимфоидных фолликулов, а также очаговое отложение кальцинатов.

Иммуногистохимическое исследование играет важную вспомогательную роль в постановке диагноза первичной фолликулярной карциномы почки. Во всех описанных наблюдениях реакция с антителами варьирует: в большинстве случаев эти опухоли экспрессируют СК-7, PAX2, PAX8, виментин. Обязательным условием для диагноза первичной фолликулярной карциномы почки служит отсутствие экспрессии TTF-1, тиреоглобулина и маркеров почечноклеточных опухолей (RCC, CD-10) [7].

Дифференциальная диагностика проводится с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями, метастазами первичных опухолей щитовидной железы, малигнизированной струмой яичников (*struma ovarii*), а также с так называемой тиреоидной почкой, развивающейся при длительном хроническом течении пиелонефрита.

Метастазы фолликулярной карциномы щитовидной железы в почку встречаются крайне редко, по данным литературы описано всего 16 наблюдений, при этом во всех, за исключением одного, метастазы были обнаружены и в других органах, костях, головном мозге [4, 7, 8]. Метастаз рака щитовидной железы легко дифференцировать с помощью иммуногистохимического исследования по наличию положительной реакции с TTF-1, тиреоглобулином.

Струма яичников – зрелая монодермальная тератома яичников, состоящая исключительно или преимущественно из ткани щитовидной железы. Это наиболее частый вариант монодермальных тератом. Описаны крайне редкие случаи злокачественной трансформации, при которых выявляются очаги папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы [9]. Нам не известны наблюдения метастазов малигнизированной струмы яичника в почку. Однако такой вариант в литературе рассматривается, поскольку в одном из наблюдений описывается сочетание первичной фолликулярной карциномы почки и малигнизированной тератомы яичника в анамнезе у женщины, имеющей метастазы в большом сальнике и по брюшине [6]. Кроме того, описывается положительная реакция с антителами к TTF-1, тиреоглобулину в структурах диссеминированной тератомы.

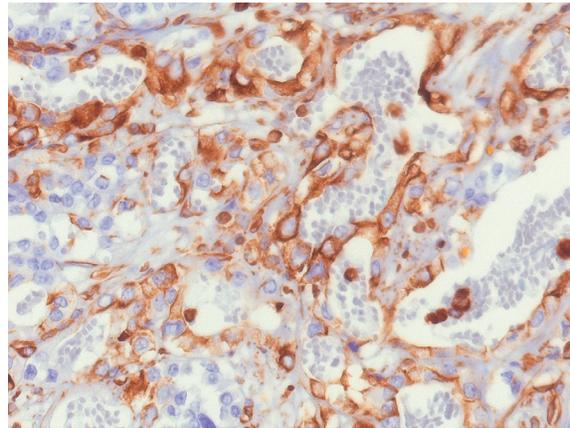


Рис. 3. Положительная реакция с антителами к общему цитокератину в клетках опухоли; × 400

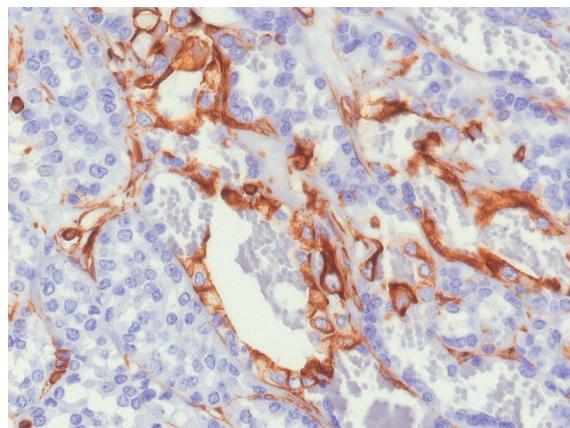


Рис. 4. Очаговая экспрессия виментина в клетках первичной фолликулярной карциномы почки; × 400

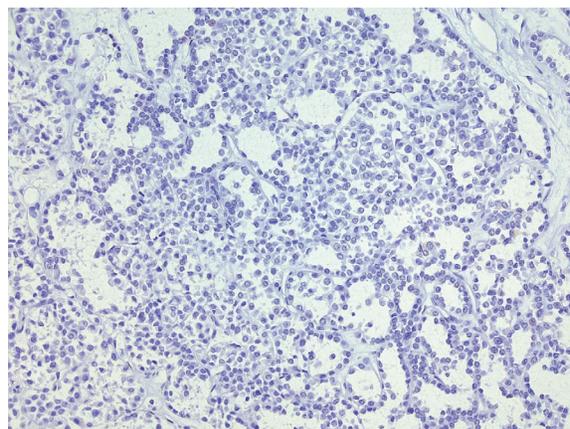


Рис. 5. Отсутствие экспрессии тиреоглобулина в клетках первичной фолликулярной карциномы почки; × 400

Первичная нейроэндокринная опухоль почки – редкое новообразование (по данным литературы – менее 100 наблюдений), часто ассоциировано с подковообразной почкой [10]. Возникает преимущественно у мужчин старше 45 лет (средний возраст 47 лет). Морфологически нейроэндокринные опухоли состоят из округлых мономорфных клеток, расположенных диффузно, или

формирующих комплексы железистоподобных структур в виде «розеток», «палисада», а также крибозные структуры и узкие трабекулы. Клетки опухоли имеют центрально расположенное ядро и своеобразную структуру хроматина в виде «соли и перца». При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли дают положительную реакцию с хромогранинном, синаптофизинном, NSE.

«Тиреоидная» почка – неопухоловое доброкачественное поражение почек, часто двустороннее, диффузно вовлекающее ткань почки. Это следствие терминальной стадии почечных заболеваний, в частности пиелонефрита. Всегда сопровождается характерной клинической картиной. Микроскопически определяется фокальная гипертрофия и эктазия канальцев с отложением в их просветах гомогенных эозинофильных эпителиальных «слепков», наряду с гломерулосклерозом и интерстициальным фиброзом с воспалительной инфильтрацией [5].

В нашем наблюдении опухоль была обнаружена в правой почке у мужчины в возрасте 68 лет как случайная находка при контрольном обследовании по поводу рака толстой кишки и не имела клинических проявлений. При патологоанатомическом исследовании учитывался вид опухоли в виде солитарного узла, относительно четко отграниченного от окружающих тканей, при

микроскопическом исследовании определялась фолликулярная структура опухоли с гомогенным коллоидоподобным содержимым в просвете, но без клеточного полиморфизма, митотической активности. Отсутствовали некроз, очаги кровоизлияний, признаки хронического воспалительного процесса в почке. Иммуногистохимически опухоль демонстрировала положительную реакцию с цитокератинами, очагово положительную – с виментином, отсутствовала экспрессия RCC, TTF-1, тиреоглобулина, CD-10, синаптофизина, хромогранина А. Таким образом, принимая во внимание все вышесказанное, нами был установлен диагноз первичной фолликулярной карциномы почки, подобной карциноме щитовидной железы.

Заключение

Представленное нами наблюдение первичной фолликулярной карциномы почки свидетельствует о том, что этот редкий вариант опухоли почек неоднороден и по особенностям строения, и по иммунофенотипу опухолевых клеток. Необходимо увеличение периода наблюдения пациентов и накопление большего числа случаев данного заболевания. Это позволит более объективно оценить частоту встречаемости этих опухолей в популяции, их клинические характеристики и морфологическую вариабельность. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Пациент был госпитализирован в отделение онкологической урологии и проходил обследование и лечение за счет средств обязательного медицинского страхования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Участие авторов

Н.Н. Волченко – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.С. Гоева – концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, оформление рисунков; Н.В. Воробьев и В.В. Ратушная – обследование и курация пациента в стационаре, редактирование текста; А.Г. Мурадян – обследование и курация пациента в стационаре, написание и редактирование текста, оформление рисунков. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edition. World Health Organization; 2016. 400 p.
2. Eble JN, Delahunt B. Emerging entities in renal cell neoplasia: thyroid-like follicular renal cell carcinoma and multifocal oncocytoma-like tumours associated with oncocytosis. *Pathology*. 2018;50(1):24–36. doi: 10.1016/j.pathol.2017.09.005.
3. Angell SK, Pruthi R, Freiha FS. Primary thyroidlike carcinoma of the kidney. *Urology*. 1996;48(4):632–5. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00223-3.
4. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, Paner GP, Junker K, Epstein JI. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(3):393–400. doi: 10.1097/PAS.0b013e31818cb8f5.
5. Volavšek M, Strojjan-Fležar M, Mikuz G. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney in a patient with nephrolithiasis and polycystic kidney disease: a case report. *Diagn Pathol*. 2013;8:108. doi: 10.1186/1746-1596-8-108.
6. Chen X, Dou FX, Cheng XB, Guo AT, Shi HY. [Clinicopathologic characteristics of thy-



roid-like follicular carcinoma of the kidney: an analysis of five cases and review of literature]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2016;45(10): 687–91. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.10.004.

7. Chen F, Wang Y, Wu X, Zhu Y, Jiang X, Chen S, Zhang Z, Zou Z, Yang Y, Zhu K, Wang Y, Cui J, Shi BK. Clinical characteristics and pathology of thyroid-like follicular carcinoma of the kid-

ney: Report of 3 cases and a literature review. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(2):143–50. doi: 10.3892/mco.2015.682.

8. Insabato L, Ben-Dor D, Galliani CA, Lastilla G, Bisceglia M. Primary thyroid and thyroid-like follicular carcinoma of the kidney versus solitary metastatic carcinoma of the thyroid: a vexing issue. *Virchows Arch*. 2009;454(6): 717–8. doi: 10.1007/s00428-009-0785-z.

9. Ghaouti M, Roquet L, Baron M, Pfister C, Saborin JC. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2014;9:186. doi: 10.1186/s13000-014-0186-8.

10. Zhang Q, Ming J, Zhang S, Qiu X. Primary micro neuroendocrine tumor arising in a horseshoe kidney with cyst: report of a case and review of literature. *Diagn Pathol*. 2012;7:126. doi: 10.1186/1746-1596-7-126.

Primary thyroid-like follicular renal carcinoma: a clinical case and literature review

N.N. Volchenko¹ • N.S. Goeva¹ • N.V. Vorobyev^{1,2} • A.G. Muradyan^{1,3} • V.V. Ratushnaya¹

Primary thyroid-like follicular renal cell carcinoma is an extremely rare type of renal cell cancer with low malignancy potential and relatively good prognosis. It has not been included into the World Health Organization classification of renal tumors. This tumor is characterized by morphology similar to primary thyroid follicular cancer, but with different immune phenotype, which is important for morphological diagnosis. Surgery has been recognized as the only curative treatment. We describe our own observation of follicular renal carcinoma in a 68-year old man, in whom renal tumor was identified during his regular examination due to past colon cancer. The disease was asymptomatic. The patient had elective laparoscopic nephrectomy. At pathological assessment, the tumor looked like a follicular thyroid neoplasm. Immunohistochemistry revealed no expression of RCC, TTF-1, thyroglobulin, CD-10, synaptophysin, and chromogranin A. The differential diagnosis included metastatic primary thyroid malignancy as the most probable diagnosis, as well as highly differentiated neuroendocrine

tumor and the so-called “thyroid kidney” that might occur in long-standing chronic pyelonephritis. **Conclusion:** The case of primary follicular renal carcinoma illustrates that this rare renal tumor is heterogeneous both in its structure and tumor cell immunophenotypes. Longer follow-up and accumulation of larger numbers of the disease is needed. This would allow for a more objective assessment of its prevalence in the population, of its clinical characteristics and morphological variability.

Key words: genitourinary system, renal cell carcinoma, thyroid-like follicular carcinoma

For citation: Volchenko NN, Goeva NS, Vorobyev NV, Muradyan AG, Ratushnaya VV. Primary thyroid-like follicular renal carcinoma: a clinical case and literature review. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):140–5. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-027.

Received 2 June 2020; revised 23 June 2020; accepted 30 June 2020; published online 29 July 2020

Nadezhda N. Volchenko – MD, PhD, Professor, Head of the Tumor Morphology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>. E-mail: mnioi.morphology@mail.ru

Natalia S. Goeva – MD, Pathologist, Tumor Morphology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6023-2300>

✉ 3 2-y Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 139 77 91. E-mail: natalia.lisago@yandex.ru

Nikolay V. Vorobyev – MD, PhD, Head of the Urology Department¹; Associate Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2040-0493>. E-mail: dr.vorobyev@mail.ru

Avetik G. Muradyan – MD, Urologist, Department of Urologic Oncology¹; Assistant, Chair of Urology and Kidney Surgery with the Course of Urologic Oncology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-6289>. E-mail: mdmuradyan@gmail.com

Viktoria V. Ratushnaya – MD, Department of Diagnostic Medical Sonography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5025-3378>. E-mail: vika_rat@list.ru

Informed consent statement

The patient had voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Funding

The patient was admitted to the Department of Oncurology, had his assessments and treatments financed from the obligatory medical insurance foundation.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

N.N. Volchenko, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; N.S. Goeva, the paper concept and design, text writing and editing, preparation of the figures; N.V. Vorobyev and V.V. Ratushnaya, in-patient management of the patient; A.G. Muradyan, in-patient management of the patient, text writing and editing, preparation of the figures. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

¹ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3 2-y Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Миксоидная карцинома коры надпочечника – редкий вариант аденокортикального рака. Клиническое наблюдение

Коростелева П.А.¹ • Кривошеев А.В.¹ • Воронцова С.В.¹ • Воронкова И.А.¹ • Бритвин Т.А.¹ • Кривошеева Ю.Г.¹

Коростелева Полина Артуровна – врач патологоанатомического отделения¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–13, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 74 22.
E-mail: polina.lopatieva@gmail.com

Кривошеев Алексей Викторович – мл. науч. сотр., отделение хирургической эндокринологии, отдел хирургии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3643-6810>.
E-mail: doc275@mail.ru

Воронцова Светлана Викторовна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии диагностического отдела¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3584-4345>.
E-mail: svetlanayud@yandex.ru

Воронкова Ия Александровна – канд. мед. наук, врач патологоанатомического отделения¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6687-3240>. E-mail: iya-v@yandex.ru

Бритвин Тимур Альбертович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отдела хирургии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6160-1342>.
E-mail: t.britvin@gmail.com

Кривошеева Юлия Григорьевна – врач отделения терапевтической эндокринологии, отдел терапии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2061-5235>.
E-mail: yulya.k.89@inbox.ru

Аденокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль коры надпочечников с агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Частота АКР составляет 0,5–2 случая на 1 млн населения в год. К неблагоприятным прогностическим факторам клинического течения АКР можно отнести редкие его варианты, в том числе миксоидный. Впервые этот вариант АКР был описан еще в 1979 г., но его редкость затрудняет достоверную оценку прогностической значимости. Вместе с тем имеющиеся в литературе немногочисленные данные указывают на снижение медианы выживаемости больных с миксоидным вариантом АКР более чем в 2 раза по сравнению с классическим вариантом этого рака. Приведено клиническое наблюдение редкого миксоидного варианта АКР у женщины 56 лет с синдромом Иценко – Кушинга, инвазией окружающих тканей и органа на момент диагностики с быстрым прогрессированием заболевания, закончившимся летальным исходом. Обсуждаются вариации миксоидного компонента, ассоциированные

с различными моделями клеточного роста АКР. Данный клинический пример иллюстрирует агрессивное течение болезни при миксоидном варианте АКР в сравнении с классическим и направлен на привлечение внимания врачей различных специализаций к редким вариантам АКР.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, миксоидный вариант, миксоидная карцинома коры надпочечника

Для цитирования: Коростелева ПА, Кривошеев АВ, Воронцова СВ, Воронкова ИА, Бритвин ТА, Кривошеева ЮГ. Миксоидная карцинома коры надпочечника – редкий вариант аденокортикального рака. Клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2020;48(2):146–52. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-016.

Поступила 03.01.2020; доработана 30.01.2020; принята к публикации 27.03.2020; опубликована онлайн 13.04.2020

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Аденокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная опухоль коркового слоя надпочечника с агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость АКР составляет 0,5–2 случая на 1 млн населения в год [1, 2]. АКР встречается чаще у женщин (50–60% больных), средний возраст пациентов составляет 50 лет [3]. Около половины случаев АКР протекает без признаков гормональной активности. Среди гормонально активных карцином коры надпочечника синдром сочетанной гормональной продукции

(гиперкортицизм и вирилизация) выявляется в 35% случаев, синдром Кушинга – в 30%, а изолированная гиперпродукция андрогенов отмечается у 22% больных. Эстрогенпродуцирующие опухоли встречаются в 10% наблюдений, тогда как альдостеронпродуцирующие новообразования являются казуистической редкостью и наблюдаются в 2,5% случаев [3].

Окончательный диагноз АКР устанавливается при патологоанатомическом исследовании. Морфологическая диагностика АКР основывается на анализе комплекса микроскопических критериев с оценкой их в баллах (по шкале Weiss)



и расчетом суммарного индекса. Критерии Weiss широко применяют в мировой практике для определения степени злокачественности новообразований коры надпочечника. Они включают 9 критериев, за каждый из которых присваивается 1 балл: высокий «ядерный» grade (основанный на критериях Fuhrman), высокая митотическая активность (более 5 митозов на 50 различных полей зрения при большом увеличении), наличие фигур атипичных митозов, наличие некрозов в опухоли, солидное строение более чем $\frac{1}{3}$ опухоли, количество светлых клеток менее 25% всех клеток опухоли, инвазия капсулы органа или сосудов капсулы, синусоидальная инвазия. Суммарная оценка в 3 и более баллов по шкале Weiss коррелирует со злокачественным потенциалом опухоли [4–6]. Критерии Weiss используют также для прогноза клинического течения заболевания. По данным А.М. Lucson и соавт., 5-летняя выживаемость пациентов с опухолями с оценкой по шкале Weiss менее 3 баллов равна 100%, а более 3 баллов – 62% [7]. R. Morimoto и соавт. показали значительное снижение безрецидивной и общей выживаемости при оценке по Weiss в 6 и более баллов [8]. Несмотря на доказанную роль индекса пролиферации Ki67 в прогностической стратификации АКР, отсутствие стандартизованных методов его оценки, большой разброс данных, получаемых одним исследователем, и несоответствия в их трактовке между исследователями создают значительные сложности в применении этого показателя [9].

К неблагоприятным прогностическим факторам можно отнести и такие редкие варианты АКР, как миксоидный и саркоматоидный. Миксоидный вариант АКР впервые был выделен С.К. Tang и соавт. в 1979 г. [10], на сегодня описано около 50 подобных случаев [11]. Ввиду редкости этой патологии нет достоверных данных о прогнозе при миксоидных опухолях коры надпочечника [12, 13]. Т.У. Sung и соавт. проанализировали 8 миксоидных и 1 саркоматоидный АКР, сравнили их с 14 АКР классического строения и пришли к заключению, что эти морфологические варианты опухолей, а также высокий индекс Ki67 могут быть независимыми предикторами общей выживаемости [11]. В этом исследовании медиана выживаемости для классического АКР составила 1,9 года, а для миксоидного и саркоматоподобного вариантов – всего 0,7 года [11].

Следует отметить, что миксоидный вариант АКР встречается чаще у женщин, возраст пациентов составляет 43–72 года с медианой в 53 года [14]. Опухоли обнаруживаются чаще в левом надпочечнике, в 71% случаев подобные опухоли

являются функционирующими (преимущественно для них характерна гиперпродукция кортизола) [14]. В большинстве описанных случаев размеры и вес миксоидных опухолей надпочечников варьировали в широких пределах: от 4 до 30 см и от 20 до 3200 г соответственно [14].

Мы представляем редкий клинический случай миксоидного варианта АКР с синдромом Иценко – Кушинга.

Клиническое наблюдение

Пациентка С. 56 лет поступила с жалобами на повышение артериального давления до 150/100 мм рт. ст., отеки нижних конечностей, прибавку массы тела на 6 кг за 1 месяц, боли в костях, общую слабость. Эти жалобы возникли за 5 месяцев до госпитализации в ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. По лабораторным данным у больной был подтвержден эндогенный гиперкортицизм: при проведении малой дексаметазоновой пробы (1 мг дексаметазона) отсутствовало физиологическое подавление уровня кортизола – кортизол крови утром 835 нмоль/л (норма < 50), кортизол слюны вечером 85,4 нмоль/л (норма < 9,4). Уровень адренокортикотропного гормона был подавлен и составлял менее 1 нмоль/л (референсные значения 1–11). Уровень метанефрина, норметанефрина в суточной моче, альдостерона плазмы, прямая концентрация ренина плазмы были в пределах референсных значений. Кроме того, по лабораторным данным была подтверждена гипокалиемия, уровень калия в сыворотке крови был равен 2,6 ммоль/л (референсные значения 4–5,2), вторичный сахарный диабет – гликированный гемоглобин 6,5% (референсные значения 4,3–5,8).

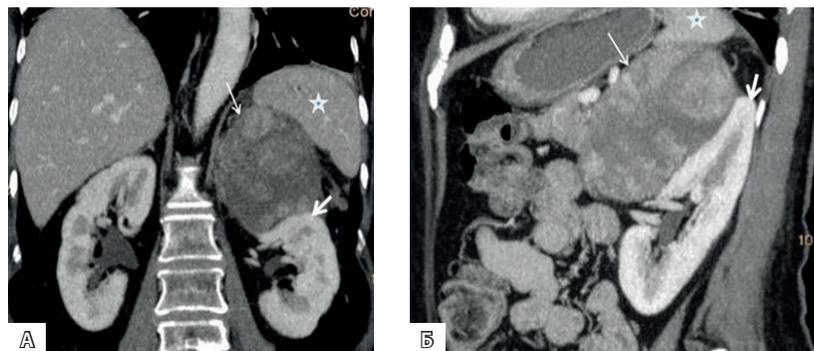
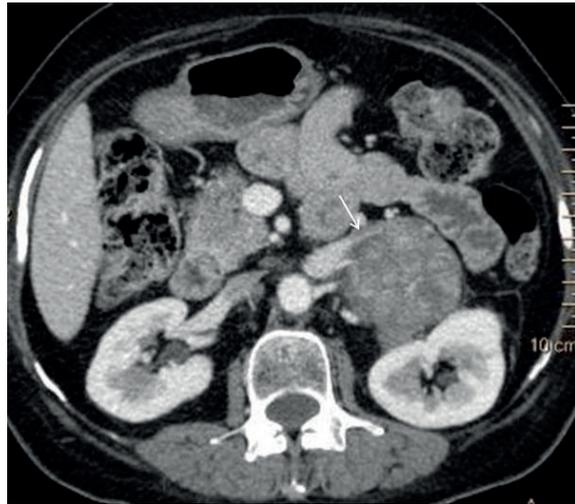


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма брюшной полости и забрюшинного пространства после внутривенного введения контрастного вещества, венозная фаза, фронтальная (А) и сагиттальная (Б) реконструкции: в забрюшинном пространстве слева, в проекции надпочечника определяется «мягкотканное» новообразование (длинная стрелка) неоднородной структуры, с четкими контурами, размерами до 9 см, интимно прилежащее к нижнему контуру селезенки (звездочка), поддавленным передневерхнемедиальным отделом оттесненной книзу и кзади левой почки (короткая стрелка)

Рис. 2.

Мультиспиральная компьютерная томограмма брюшной полости и забрюшинного пространства после внутривенного введения контрастного вещества, венозная фаза, аксиальная томограмма: не исключается инвазия опухоли левой надпочечниковой вены вплоть до левой почечной вены (стрелка)



забрюшинном пространстве определялась опухоль размерами 90×66×90 мм, с четкими неровными контурами, нативной плотностью 29 ед.Н, неоднородно накапливающая контрастное вещество. Плотность ее в артериальную фазу составила 51 ед.Н, в венозную – 86 ед.Н, в отсроченную (на 15-й минуте) – 56 ед.Н. Опухоль смещала левую почку книзу и кзади, прилежала к нижнему краю и сосудам селезенки и к хвосту поджелудочной железы (рис. 1). Отмечалась неомогенность просвета одного из притоков левой почечной вены, что, вероятно, было обусловлено инвазией опухоли (рис. 2). Визуализировались множественные парааортальные и паракавазные лимфатические узлы без реакции на контрастное усиление.

В легочной ткани с обеих сторон определялись множественные очаги округлой и неправильно-овальной формы, с четкими ровными контурами, размерами до 12 мм, вероятнее всего, метастазы (рис. 3).

По данным лабораторных и инструментальных методов исследования с учетом клинической картины заподозрен АКР.

Учитывая инвазивный характер роста опухоли пациентке была выполнена левосторонняя адреналэктомия в блоке с опухолью надпочечника и левой почкой, парааортальная и паракавальная лимфодиссекция. В послеоперационном периоде отмечалась регрессия эндогенного гиперкортицизма.

При изучении макроматериала в проекции надпочечника определялся эластичный овоидный узел желтого цвета с очагами охряно-желтого цвета, бугристой поверхностью, размером 11,0×7,0×6,5 см, интимно прилежащий к капсуле медиальной поверхности и сосудистой ножке почки (рис. 4). Просвет надпочечниковой вены был обтурирован опухолевым тромбом до места слияния ее с почечной веной. В отдельном присланной жировой клетчатке определялись диффузно рассеянные округлые узелки диаметром 0,2–0,4 см.

При микроскопическом исследовании: опухоль имела солидно-трабекулярное строение (рис. 5), состояла из полиморфных клеток с эозинофильной цитоплазмой и увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, с обширными полями некрозов. В очагах трабекулярного строения клетки обладали менее выраженной ядерной атипией, чем в солидном компоненте, с наличием внеклеточного муцина (около 10% ткани составляли очаги накопления муцина). Было выявлено более 5 митозов на 50 репрезентативных полях зрения (×400). Опухоль прорастала за пределы собственной капсулы, врастала в капсулу почки без достоверных признаков инвазии ее паренхимы. Отмечалась инвазия сосудов капсулы почки и надпочечниковой вены. В 23 исследованных лимфатических узлах опухолевого роста выявлено не было. При проведении иммуногистохимического исследования

Рис. 3.

Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки: выявляются разнокалиберные очаги в обоих легких (стрелки)

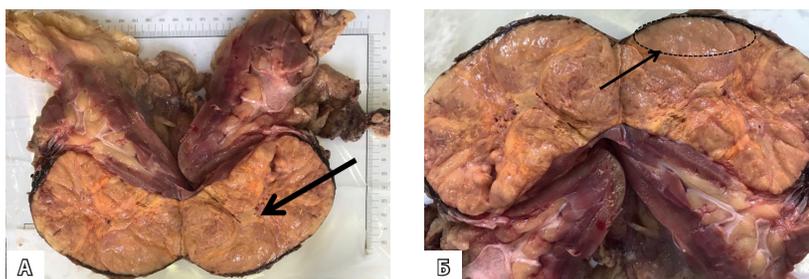
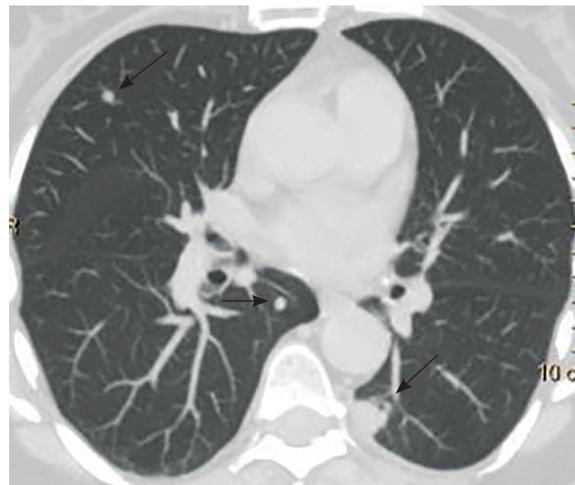


Рис. 4. Макропрепарат: адренокортикальный рак с почкой и жировой клетчаткой.

А – в проекции надпочечника определяется эластичный овоидный узел охряно-желтого цвета с бугристой поверхностью (стрелка), интимно прилежащий к капсуле медиальной поверхности и сосудистой ножке почки. **Б** – в опухолевом узле определяются участки миксоидного вида, преимущественно подкапсульно

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства до и после внутривенного болюсного введения контрастного вещества: в левом

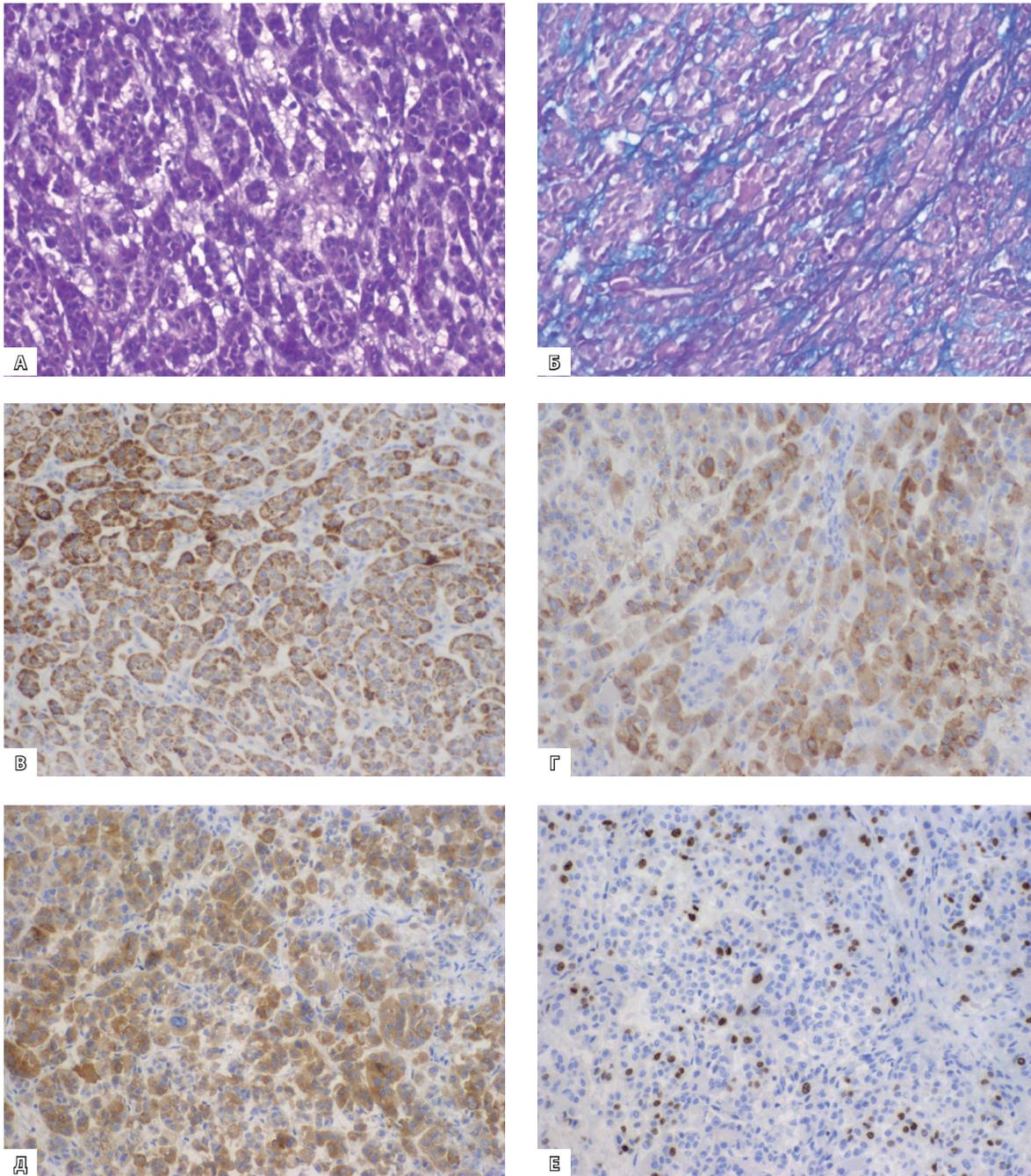


Рис. 5. Миксоидный вариант адренокортикального рака. **А** – участки трабекулярного строения с миксоидизацией стромы (гематоксилин-эозин; $\times 200$). **Б** – внеклеточный муцин (альциановый синий; $\times 200$). **В** – экспрессия мелана А в опухолевых клетках ($\times 200$). **Г** – неравномерная экспрессия ингибина-альфа в опухолевых клетках ($\times 200$). **Д** – экспрессия синаптофизина клетками опухоли ($\times 200$). **Е** – высокий индекс пролиферативной активности Ki67, неравномерное распределение популяции пролиферирующих клеток в опухоли ($\times 200$)

в клетках опухоли отмечалась экспрессия мелана А (рис. 5В), ингибина-альфа (рис. 5Г) и синаптофизина (рис. 5Д). Отсутствовала экспрессия цитокератинов широкого спектра (клон AE1/AE3) и хромогранина А (при положительном внутреннем контроле).

Индекс пролиферации Ki67 в «горячих точках» составил 26% (рис. 5Е). По шкале Weiss опухоль была оценена в 6 баллов.

На основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований был поставлен

диагноз: АКР с очагами миксоидного строения, IV стадия заболевания согласно классификации ENSAT (T4N0M1).

Спустя 8 месяцев после операции зафиксировано прогрессирование заболевания (клиника гиперкортицизма), однако в связи с низкой комплаентностью пациентки лабораторные и инструментальные данные обследований получить не удалось. Спустя 10 месяцев после операции пациентка умерла от прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Миксоидный (муцинозный) вариант АКР встречается редко, и в мировой литературе имеются лишь немногочисленные описания подобных наблюдений. В нашем случае у женщины 56 лет опухоль имела крупные размеры, как и в большинстве описанных миксоидных вариантов АКР. У нашей пациентки был диагностирован синдром Иценко – Кушинга, который может сопровождать примерно каждый третий случай АКР [3, 10, 15]. Морфологически миксоидный вариант АКР бывает сложно отличить от других типов миксоидных опухолей. Дифференциальный диагноз обычно сложен и его следует проводить с хондросаркомой, липомой, липосаркомой, миксоидной лейомиомой и лейомиосаркомой. Иммунофенотип миксоидного варианта АКР схож с иммунофенотипом классического АКР. Иммуногистохимическое исследование с использованием тканеспецифичных для коры надпочечника маркеров, таких как мелан А и ингибин-альфа, позволило подтвердить гистогенез данной опухоли.

По данным литературы, при гистологическом исследовании муцинозный компонент в АКР может определяться в различных пропорциях – от небольших очагов до миксоидизации всей ткани опухоли [7, 10, 11, 14]. В отдельных случаях в пределах одной опухоли могут встречаться участки, представленные структурами из клеток с высокой степенью злокачественности и с выраженной клеточной атипией (7–9 баллов по шкале Weiss), в сочетании с участками, состоящими из клеток со слабо и умеренно выраженной клеточной атипией, формирующих микрокистозные и псевдожелезистые структуры (4–5 баллов по шкале Weiss) [7, 10, 11, 14]. Описаны случаи миксоидного варианта АКР [14], где миксоидный компонент не превышал 20% объема опухоли, как и в нашем наблюдении. Такие опухоли обычно состоят из более крупных клеток с эозинофильной цитоплазмой и ядрами, характерными для классического

варианта АКР [14]. В своей работе М. Papotti и соавт. предлагают условно разделить миксоидные опухоли коры надпочечника на 2 группы: истинные миксоидные и классические варианты с дегенеративными миксоидными изменениями стромы [14]. *Истинные миксоидные АКР (1-я группа)* характеризуются наличием чаще всего обширных миксоидных изменений (в 60% АКР из этой группы данные изменения затрагивали более 50% стромы). Тип роста обычно трабекулярный или микроацинарный, опухолевые клетки мелкие, монотипные, с узкой, слегка эозинофильной цитоплазмой и умеренно выраженной ядерной атипией, митотический индекс низкий, некрозы, как правило, отсутствуют. При многокомпонентном АКР очаги миксоидного АКР отграничены от других его вариантов. Применение критериев Weiss для определения степени злокачественности миксоидного варианта АКР может быть затруднительно в случае так называемых чистых миксоидных опухолей [2, 4, 14, 16].

АКР с миксоидной дегенерацией стромы (2-я группа) по строению сходен с классическим вариантом этих опухолей, но характеризуется очаговыми миксоидными изменениями стромы. Миксоидный компонент в этом типе опухолей не превышает 20%, поэтому их часто трактуют как классический вариант АКР. Тип роста в таких опухолях чаще всего диффузный, опухолевые клетки крупнее, чем в опухолях 1-й группы, с эозинофильной цитоплазмой и выраженной ядерной атипией. Миксоидный АКР, представленный в нашем наблюдении, по своему гистологическому строению более всего соответствует 2-й группе опухолей (крупные клетки, до 10% миксоидных очагов в строме), однако наличие клеток с узким ободком цитоплазмы, формирующих трабекулярные структуры с миксоидизацией стромы, не смешивающихся с участками солидного строения, позволяет отнести эту опухоль и к 1-й группе (истинных миксоидных АКР). В нашем случае уже на момент диагностики была выявлена инвазия опухоли в окружающие мягкие ткани и орган, а также отдаленные метастазы.

Все сказанное позволяет предположить, что кроме 2 групп, выделенных М. Papotti [14], существует и третья, промежуточная группа описываемых опухолей. Только дальнейшие исследования в данном направлении и анализ более репрезентативных когорт этих редких опухолей надпочечников позволят разрешить противоречия.



Важно подчеркнуть, что в соответствии с имеющимися данными большинство миксоидных АКР обладают высоким злокачественным потенциалом и чаще проявляются симптомами гиперкортицизма [3]. АКР, в которых миксоидный компонент составляет 10–60%, характеризуются агрессивным клиническим течением [14, 17]. В исследовании T.Y. Sung и соавт. средний индекс пролиферативной активности Ki67 у пациентов с миксоидным вариантом АКР был выше, чем у пациентов с классическим вариантом рака, что, в свою очередь, служит дополнительным доказательством более агрессивного биологического потенциала этих опухолей коры надпочечника [11].

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в научной литературе.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

П.А. Коростелева – проведение морфологического исследования, обработка материала, обзор литературы, написание текста, оформление

Заключение

Представленное в настоящей работе описание клинического случая миксоидного варианта АКР имеет как теоретическое, так и практическое значение, поскольку, как свидетельствуют данные литературы, такие опухоли обладают особенно неблагоприятным клиническим прогнозом. Следовательно, очень важно поставить правильный диагноз, что позволит клиницистам выработать более адекватную тактику лечения и динамического наблюдения за пациентами с этой редкой патологией. Подобных наблюдений пока накоплено недостаточно, поэтому каждый новый хорошо документированный случай важен для понимания разнообразия и клинического значения вариантов АКР. ☺

рисунков; А.В. Кривошеев – курация пациента в стационаре, мониторинг пациента после выписки из стационара, выбор тактики обследования и лечения, оценка отдаленных результатов лечения, написание текста рукописи; С.В. Воронцова – проведение визуализационных исследований, создание фото КТ-снимков и подрисованных подписей, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.А. Воронкова – концепция и дизайн клинического наблюдения, подбор материала, редактирование текста; Т.А. Бритвин – консультирование пациента, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Ю.Г. Кривошеева – курация пациента в стационаре, выбор тактики обследования и лечения, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):213–27. doi: 10.1007/s12022-017-9484-5.
- Giordano TJ, Chrousos GP, de Krijger RR, Gill AM, Kawashima A, Koch CA, Medeiros LJ, Merino MJ, Papathomas TG, Papotti M, Sasano HR, Weiss LM. Adrenal cortical carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. *WHO classification of tumours of endocrine organs.* 4th edition. Vol. 10. Lyon: IARC; 2017. p. 163–9.
- Dworakowska D, Drabarek A, Wenzel I, Babińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworzczak K. Adrenocortical cancer (ACC) – literature overview and own experience. *Endokrynol Pol.* 2014;65(6):492–502. doi: 10.5603/EP.2014.0069.
- Papotti M, Libè R, Duregon E, Volante M, Bertherat J, Tissier F. The Weiss score and beyond – histopathology for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer.* 2011;2(6):333–40. doi: 10.1007/s12672-011-0088-0.
- Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 1984;8(3):163–9. doi: 10.1097/0000478-198403000-00001.
- Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol.* 2009;40(6):757–68. doi: 10.1016/j.humpath.2009.03.010.
- Lucon AM, Pereira MA, Mendonça BB, Zerbini MC, Saldanha LB, Arap S. Adrenocortical tumors: results of treatment and study of Weiss's score as a prognostic factor. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002;57(6):251–6. doi: 10.1590/s0041-87812002000600002.
- Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, Abe M, Urano A, Ishidoya S, Arai Y, Takahashi K, Sasano H, Ito S. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J.* 2008;55(1):49–55. doi: 10.1507/endocrj.k07-079.
- Papathomas TG, Pucci E, Giordano TJ, Lu H, Duregon E, Volante M, Papotti M, Lloyd RV, Tischler AS, van Nederveen FH, Nose V, Erickson L, Mete O, Asa SL, Turchini J, Gill AJ, Matias-Guiu X, Skordilis K, Stephenson TJ, Tissier F, Feelders RA, Smid M, Nigg A, Korpershoek E, van der Spek PJ, Dinjens WN, Stubbs AP, de Krijger RR. An International Ki67 Reproducibility Study in Adrenal Cortical Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(4):569–76. doi: 10.1097/PAS.0000000000000574.
- Tang CK, Harriman BB, Toker C. Myxoid adrenocortical carcinoma: a light and electron microscopic study. *Arch Pathol Lab Med.* 1979;103(12):635–8.
- Sung TY, Choi YM, Kim WG, Lee YM, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Song DE. Myxoid and Sarcomatoid Variants of Adrenocortical Carcinoma: Analysis of Rare Variants in Single Tertiary Care Center. *J Korean Med Sci.* 2017;32(5):764–71. doi: 10.3346/jkms.2017.32.5.764.
- Libè R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, Bertherat J, Volante M, Quinkler M, Chabre O, Bala M, Tabarin A, Beuschlein F, Vezzosi D, Deutschbein T, Borson-Chazot F,



Hermesen I, Stell A, Fottner C, Lebouleux S, Hahner S, Mannelli M, Berruti A, Haak H, Terzolo M, Fassnacht M, Baudin E; ENSAT network. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2119–25. doi: 10.1093/annonc/mdv329.

13. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Jeldres C, Alasker A, Isbarn H, Budäus L, Shariat SF, Guazoni G, Montorsi F, Karakiewicz PI. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation.

Eur J Cancer. 2010;46(4):713–9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.007.

14. Papotti M, Volante M, Duregon E, Delsedime L, Terzolo M, Berruti A, Rosai J. Adrenocortical tumors with myxoid features: a distinct morphologic and phenotypical variant exhibiting malignant behavior. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(7):973–83. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181e2b726.

15. Berruti A, Fassnacht M, Haak H, Else T, Baudin E, Sperone P, Kroiss M, Kerkhofs T, Williams AR, Ardito A, Lebouleux S, Volante M, Deutschbein T, Feelders R, Ronchi C, Grisanti S, Gelderblom H, Porpiglia F, Papotti M, Hammer GD, Allolio B, Terzolo M. Prognostic role of overt

hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer. *Eur Urol*. 2014;65(4):832–8. doi: 10.1016/j.euro.2013.11.006.

16. Adrenal cortical carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *WHO classification of tumors: pathology and genetics of tumors of endocrine organs*. 3rd edition. Vol. 8. Lyon: IARC; 2004. 320 p.

17. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(3):667–80. doi: 10.1677/erc.1.01029.

Myxoid adrenal cortical carcinoma, a rare type of adrenal cortical cancer. A case report

P.A. Korosteleva¹ • A.V. Krivosheev¹ • S.V. Vorontsova¹ • I.A. Voronkova¹ • T.A. Britvin¹ • Yu.G. Krivosheeva¹

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare malignancy of the adrenal cortex with aggressive clinical behavior and an unfavorable prognosis. Its estimated annual incidence is 0.5 to 2 cases per 1,000,000. The unfavorable prognostic factors include its rare variants, such as myxoid ACC. This ACC type was first reported as early as in 1979; however, its low prevalence hinders any reliable assessment of its prognostic value. Few published data indicate more than 2-fold lower median survival of patients with myxoid ACC, compared to that in classical ACC. Here we present a rare clinical case of myxoid ACC in a 56-year old woman with Cushing's syndrome, invasion of the adjacent tissues and organ by the time of diagnosis, rapid progression of the disease with fatal outcome. We discuss the variations of the myxoid component, associated with different cellular growth patterns in ACC. This

clinical case demonstrates the aggressive course of myxoid ACC type, compared to the classical one, and is aimed at drawing the attention of various medical specialists to rare ACC variants.

Key words: adrenocortical cancer, myxoid variant, myxoid carcinoma of the adrenal cortex

For citation: Korosteleva PA, Krivosheev AV, Vorontsova SV, Voronkova IA, Britvin TA, Krivosheeva YuG. Myxoid adrenal cortical carcinoma, a rare type of adrenal cortical cancer. A case report. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):146–52. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-016.

Received 03 January 2020; revised 30 January 2020; accepted 27 March 2020; published online 13 April 2020

Polina A. Korosteleva – MD, Department of Pathological Anatomy¹

✉ 61/2–13 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 22. E-mail: polina.lopatieva@gmail.com

Alexey V. Krivosheev – MD, Junior Research Fellow, Department of Endocrine Surgery¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3643-6810>. E-mail: doc275@mail.ru

Svetlana V. Vorontsova – MD, PhD, Department of Diagnostic Radiology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3584-4345>. E-mail: svetlanayud@yandex.ru

Iya A. Voronkova – MD, PhD, Department of Pathological Anatomy¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6687-3240>. E-mail: iya-v@yandex.ru

Timur A. Britvin – MD, PhD, Chief Research Fellow, Division of Surgery¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6160-1342>. E-mail: t.britvin@gmail.com

Yulia G. Krivosheeva – MD, Department of Therapeutic Endocrinology, Division of Therapy¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2061-5235>. E-mail: yulya.k.89@inbox.ru

Informed consent statement

The patient had voluntarily signed her informed consent for the disclosure of her anonymized personal medical information in a scientific publication.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

P.A. Korosteleva, morphological assessment, data management, review of the literature, text writing, preparation of the figures; A.V. Krivosheev, in-hospital patient management, outcome monitoring, choice of assessment and treatment strategy, assessment of afterhistory, text writing; S.V. Vorontsova, imaging studies, preparation of CT images and preparation of the text for the figures, editing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript; I.A. Voronkova, the concept and design of the paper, data collection, text editing; T.A. Britvin, patient counseling, editing of the manuscript, approval of the final version of the manuscript; Yu.G. Krivosheeva – in-hospital patient management, choice of assessment and treatment strategy, text editing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Информация для авторов

Принципы редакционной этики, которых придерживается журнал «Альманах клинической медицины», основаны на рекомендациях, политике, правилах практического поведения, разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (www.icmje.org), Комитетом по этике научных публикаций (<https://publicationethics.org/>), Советом научных редакторов (<https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>), Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (<http://www.wame.org/policies>), Европейской ассоциацией научных редакторов (<http://www.ease.org.uk/>), российской Ассоциацией научных редакторов и издателей (<https://rasep.ru/sovets-po-etike/deklaratsiya>). Настоящее положение базируется на документах этих организаций и на материалах издательства Elsevier. В нем раскрываются общие принципы и правила, которыми должны руководствоваться в своих взаимоотношениях участники процесса научных публикаций: авторы, рецензенты, редакторы, издатели, распространители и читатели.

Положение о принципах редакционной этики

Основные термины

Этика научных публикаций – система норм профессионального поведения во взаимоотношениях авторов, рецензентов, редакторов, издателей и читателей в процессе создания, распространения и использования научных публикаций.

Редактор – представитель научного журнала или издательства, осуществляющий подготовку материалов для публикации, а также поддерживающий общение с авторами и читателями научных публикаций.

Автор – лицо или группа лиц (коллектив авторов), участвующих в создании публикации результатов научного исследования.

Рецензент – эксперт, действующий от имени научного журнала или издательства и проводящий научную экспертизу авторских материалов с целью определения возможности их публикации.

Издатель – юридическое или физическое лицо, осуществляющее выход в свет научной публикации.

Читатель – любое лицо, ознакомившееся с опубликованными материалами.

Плагиат – умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или искусства, чужих идей или

изобретений. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве такового повлечь за собой юридическую ответственность.

Принципы профессиональной этики в деятельности редактора и издателя

В своей деятельности редактор несет ответственность за обнародование авторских произведений, что накладывает необходимость следования основополагающим принципам:

– При принятии решения о публикации редактор научного журнала руководствуется достоверностью представления данных и научной значимостью рассматриваемой работы.

– Редактор должен оценивать интеллектуальное содержание рукописей вне зависимости от расы, пола, сексуальной ориентации, религиозных взглядов, происхождения, гражданства, социального положения или политических предпочтений авторов.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться для личных целей или передаваться



третьим лицам без письменного согласия автора. Информация или идеи, полученные в ходе редактирования и связанные с возможными преимуществами, должны сохраняться конфиденциальными и не использоваться с целью получения личной выгоды.

– Редактор не должен допускать к публикации информацию, если имеется достаточно оснований полагать, что она является плагиатом. Все рукописи, поступающие в журнал «Альманах клинической медицины», проходят проверку через систему «Антиплагиат».

– Редактор совместно с издателем не должны оставлять без ответа претензии, касающиеся рассмотренных рукописей или опубликованных материалов, а также при выявлении конфликтной ситуации принимать все необходимые меры для восстановления нарушенных прав.

Этические принципы в деятельности рецензента

Рецензент осуществляет научную экспертизу авторских материалов, в связи с чем его действия должны носить непредвзятый характер, заключающийся в соблюдении следующих принципов:

– Рукопись, полученная для рецензирования, должна рассматриваться как конфиденциальный документ, который нельзя передавать для ознакомления или обсуждения третьим лицам, не имеющим на то полномочий от редакции.

– Рецензент обязан давать объективную и аргументированную оценку изложенным результатам исследования. Персональная критика автора неприемлема.

– Неопубликованные данные, полученные из представленных к рассмотрению рукописей, не должны использоваться рецензентом для личных целей.

– Рецензент, который не обладает, по его мнению, достаточной квалификацией для оценки рукописи либо не может быть объективным, например, в случае конфликта интересов с автором или организацией, должен сообщить редактору об исключении его из процесса рецензирования данной рукописи.

Принципы, которыми должен руководствоваться автор научных публикаций

Автор (или коллектив авторов) осознает, что несет первоначальную ответственность за новизну и достоверность результатов научного исследования, что предполагает соблюдение следующих принципов:

– Авторы статьи должны предоставлять достоверные результаты проведенных исследований. Заведомо ошибочные или сфальсифицированные утверждения неприемлемы.

– Авторы должны гарантировать, что результаты исследования, изложенные в предоставленной рукописи, полностью оригинальны. Заимствованные фрагменты

или утверждения должны быть оформлены как цитата с обязательным указанием автора и первоисточника. Чрезмерные заимствования из собственных произведений, а также плагиат в любых формах, включая неформальные цитаты, перефразирование или присвоение прав на результаты чужих исследований, неэтичны и неприемлемы.

– Необходимо признавать вклад всех лиц, так или иначе повлиявших на ход исследования, в частности, в статье должны быть представлены ссылки на работы, которые имели значение при проведении исследования.

– Авторы не должны предоставлять в журнал рукопись, которая была отправлена в другой журнал и находится на рассмотрении, а также статью, уже опубликованную в другом журнале.

– Соавторами статьи должны быть указаны все лица, внесшие существенный вклад в проведение исследования. Среди соавторов недопустимо указывать лиц, не участвовавших в исследовании. Согласно рекомендациям ICMJE (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) все авторы должны соответствовать одновременно всем четырем критериям авторства.

В этой связи в разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Участие авторов**» необходимо описать вклад каждого автора, используя, например, следующие формулировки:

X.X. Автор – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста;

X.X. Автор – анализ результатов, написание текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи;

X.X. Автор – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи;

X.X. Автор – уход и наблюдение за лабораторными животными, создание ортотопической модели, проведение комплексного обследования животных, написание текста;

X.X. Автор – дизайн экспериментальной части исследования, анализ результатов, написание текста;

X.X. Автор – анализ клинико-экспериментальных результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи;

X.X. Автор – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста;

X.X. Автор – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста;

X.X. Автор – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

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

– Если автор обнаружит существенные ошибки или неточности в статье на этапе ее рассмотрения или после ее опубликования, он должен как можно скорее уведомить об этом редакцию журнала.



– Авторы должны задекларировать все потенциальные **конфликты интересов**, а также раскрыть **источники финансирования работы**.

В разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Конфликт интересов**» необходимо указать наличие явных и потенциальных конфликтов интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования или их трактовку (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.), используя, например, следующие формулировки:

Х.Х. Автор получал исследовательские гранты, вознаграждение за лекции или консультации от (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор компаний (перечень фармацевтических компаний);

Х.Х. Автор – лектор, участник экспертных советов компаний (перечень компаний);

Ряд исследований, включенных в обзор, проводился с участием компании (название компании).

В случае отсутствия таковых использовать следующую формулировку: «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

В разделе рукописи «**Дополнительная информация**» в параграфе «**Финансирование**» следует указать источник(и) финансирования проведенной научной работы (при наличии таковых, например, грант), используя, к примеру, следующие формулировки:

«Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) ...».

«Исследование выполнено при финансовом обеспечении ... (название учреждения – места работы авторов)».

«Финансирование за счет средств бюджета ГБУЗ ..., частное финансирование ФИО».

«Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № ...».

«Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № ...)».

«Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы, финансирование осуществлялось университетом за счет средств на утвержденные НИР».

«Работа выполнена при финансовой поддержке грант-программы «УМНИК» 20... Фонда ... в рамках реализации научного проекта «Разработка метода диагностики ...».

В случае отсутствия финансирования использовать следующую формулировку: «Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц».

– Статья, представляющая собой результаты исследования с участием людей и животных, должна

содержать раздел «**Этическая экспертиза**», в котором должно быть отражено следующее:

Информация о результатах рассмотрения протокола исследования этическим комитетом любого уровня: а) процитировано заключение этического комитета; б) указан номер документа; в) дата его подписания, а также г) официальное наименование этического комитета.

Если исследование проведено с участием людей в качестве объектов, авторы должны подтвердить, что работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. В рукописи должно быть четко отражено, что от всех людей, ставших объектами исследования, получено добровольное информированное согласие.

Если в экспериментальном исследовании объектами исследования выступали живые люди или животные, авторы должны отразить в рукописи, что все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством и нормативными документами (перечислить таковые). Авторы также должны предоставить информацию о том, что протокол исследования рассматривался в этическом комитете с обязательным указанием названия комитета (или организации, при котором комитет создан), даты и номера протокола заседания, на котором проведение экспериментального исследования было одобрено.

Политика в отношении внесения исправлений и отзыва статьи из печати (ретракция)

Если автор обнаружит ошибку, опечатку или неточность в своей опубликованной статье, он должен незамедлительно сообщить об этом в редакцию журнала «Альманах клинической медицины». Если редакция получила обоснованные сведения от третьей стороны о том, что публикация содержит существенные ошибки, автор обязан изъять работу или исправить ошибки в максимально короткие сроки, либо опровергнуть заявление о наличии ошибок, предоставив в редакцию необходимые доказательства. В текущем выпуске печатной и электронной версии журнала редакция публикует сообщение о допущенной ошибке, а в электронной версии журнала (на сайте) появляется исправленная версия статьи. Все версии опубликованных статей поддерживаются сервисом CrossMark системы CrossRef.

В случае выявления существенных нарушений публикации этики со стороны авторов редакция журнала может отозвать статью из печати. При этом редакция действует в соответствии с Правилами отзыва (ретракция) статьи от публикации, разработанными Ассоциацией научных редакторов и издателей (<https://rasep.ru/sovet-po-etike/pravilo-otzyva-retragirovaniya-stati-ot-publikatsii>).

