40. Прогностическое значение апоптического и пролиферативного индексов при внутрипротоковой папилломе молочной железы

Е.И. Аболмасов, А.Е. Аболмасов, Е.Л. Сомова Луганский государственный медицинский университет

Доброкачественные заболевания молочных желез диагностируются у каждой 4-й женщины в возрасте до 30 лет. У пациенток старше 40 лет различные патологические состояния молочных желез выявляются в 60% случаях. Внутрипротоковая папиллома составляет 1% всех выявленных случаев доброкачественных заболеваний молочной железы и является фактором риска развития рака молочной железы.

Цель исследования — проанализировать возможное прогностическое значение апоптического индекса (АИ) и пролиферативного индекса (ПИ) в качестве дополнительных прогностических показателей. Под нашим наблюдением находились 357 женщин в возрасте 38—67 лет (средний возраст составил 52,5 года) с доброкачественными заболеваниями, из них 18 — с диагнозом внутрипротоковая папиллома. Диагноз был установлен на основании клинических данных, дополнительных методов исследования: УЗИ молочных желез, маммография, дуктография, цитологическое исследование. АИ — параметр, который характеризует долю клеток, обладающих морфологическими признаками апопотоза. АИ определяли методом флуоресцентной микроскопии с использованием красителя Акридин оранжевый.

 $AH = \frac{\kappa оличество \ anonmuческих \ \kappa леток}{oбщее \ число \ \kappa леток} \cdot 100.$

 ΠU — соответствует доле опухолевых клеток, находящихся в митотическом цикле. ΠU определялись методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа (тестовые системы IPO 38, KI-67).

 $\Pi H = \frac{\kappa оличество положительных клеток}{oбщее количество} \cdot 100.$

Результаты исследования оценивались по данным канцер-регистра, а именно злокачественная трансформация: 1) у 2 пациенток был позже диагностирован рак ипсилатеральной молочной железы. Пациентки имели следующие индексы: AU-4,1%, $\Pi U-51,5$ и AU-15,6%, $\Pi U-46,3\%$ соответственно; 2) у остальных пациенток продолжения болезни зарегистрировано не было, индексы сотавляли $-AU-11,4\pm8,3\%$, $\Pi U-22,1\pm4,9\%$.

При одновременном определении АИ и ПИ только второй из них может трактоваться в качестве самостоятельного прогностического фактора. Риск развития рака молочной железы у пациентов с внутрипротоковой папилломой выше, чем у женщин общей популяции. Они должны наблюдаться: 1 раз в 3 мес в течение 1-го года, 1 раз в 6 мес в течение 2-го года, с последующим ежегодным осмотром, УЗ-контролем, маммографическим исследованием.

41. Цитогенетичні дослідження клітин епітелію шийки матки при тяжкій дисплазії

О.І. Алексєєнко, Л.С. Болгова Національний інститут раку, Київ

Зростання захворюванності на рак шийки матки (ШМ) зумовлює необхідність покращання цитологічної діагностики дисплазій з використанням додаткових методів дослідження.

Мета — вивчити цитогенетичні показники клітин плоского (ПЕ) і циліндричного епітелія (ЦЕ) при тяжкій дисплазії (ТД) шийки матки (ШМ). Досліджені цитогенетичні особливості клітин ПЕ і ЦЕ в мазках із ШМ, пофарбованих розчином срібла за методикою W.M. Howell, D.A. Black у 30 жінок при ТД.

При цитогенетичному дослідженні визначено, що в клітинах ПЕ і ЦЕ з ознаками ТД загальне число ядерець становило відповідно $5,47\pm0,04$ і $5,74\pm0,05$ в ядрі. При цьому

серед активних типів ядерець виявлені компактні (в $\Pi E - 1,18\pm0,04$ і в $\Pi E - 1,07\pm0,06\%$) і перехідні нуклеолонемно-компактні форми ($16,21\pm0,24$ і $14,92\pm0,27\%$ відповідно).

Отримані цитогенетичні показники клітин ПЕ і ЦЕ з ознаками ТД ШМ вказують на посилену проліферативну активність і злоякісну трансформацію досліджених клітин.

42. Особенности метастазирования рака молочной железы в зависимости от иммуногистохимического фенотипа опухоли

М.В. Артеменко, А.И. Асеев, И.Н. Бондаренко, В.Ф. Завизион, Эль М.Х. Хажж

Днепропетровская государственная медицинская академия

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) за последние годы вышла на 2-е место среди злокачественных опухолей у женщин Украины. Около 23% случаев РМЖ регистрируется в IV стадии. У многих пациентов после окончания первичного лечения возникают отдаленные изменения. Цель работы — изучить закономерности метастазирования РМЖ в зависимости от иммуногистохимических (ИГХ) показателей биологической агрессивности. Проанализировать распространенность и локализацию метастазов РМЖ в зависимости от ИГХ-показателей.

Проанализированы данные 94 пациентов с метастатическим РМЖ. Средний возраст — 50,94±5,32 года. Все больные получали хотя бы одну линию лечения. Распространенность опухоли оценивалась по данным компьютерной томографии грудной клетки, живота, таза, головы (по показаниям) и остеосцинтиграфии. Изучены ИГХ-показатели эстрогеновых, прогестероновых рецепторов и Her2-neu. Использованы стандартные методы статистической обработки информации.

Метастазы в регионарных лимфатических узлах (РЛУ) были выявлены у 48 пациентов, в отдаленных (ОЛУ) — у 84, в печени — у 30, в легких — у 61, в костях — у 55. Первично-метастатический РМЖ наблюдался у 26 больных. По ИГХ-статусу пациентов распределили на 4 группы: люминальный А, люминальный В, рак с тройными негативными рецепторами (ТНР) — по 25, Her2/neu+ — 19 больных. Люминальный А тип РМЖ отличается меньшей частотой местного рецидива и отдаленных метастазов. Метастазы в РЛУ чаще всего отмечаются при Her2/neu+ РМЖ. Опухоли с ТНР отличаются более частым поражением ОЛУ и наименьшей частотой поражения костей. По одной больной с Her2/neu+ и ТНР имели метастазы в головном мозгу, которые диагностированы в процессе лечения. Костные метастазы чаще развиваются у больных люминальным А РМЖ.

Подтверждены отличия закономерностей метастазирования РМЖ в зависимости от ИГХ статуса опухоли

43. Закономірності метастазування раку молочної залози в кістках залежно від ІГХ-показників біологічної агресивності

М.В. Артеменко, Ель М.Х. Хажж, І.М. Бондаренко, В.Ф. Завізіон, М.Б. Завізіон

Дніпропетровська державна медична академія

Рак молочної залози (РМЗ) займає одне з перших місць серед онкологічних патологій у жінок. Серйозною проблемою, що впливає на прогноз та якість життя, є метастатичне ураження скелета. Залежність метастазування в кістках від імуногістохімічного (ІГХ) типу пухлин недостатньо вивчена.

Мета роботи — вивчити закономірності метастазування РМЗ в кістках залежно від ІГХ-показників біологічної агресивності. Ретроспективно за архівними історіями хвороб вивчено клінічні дані 94 пацієнток, хворих на РМЗ, віком від 29 до 74 років. Виділено 4 групи хворих: з люмінальним А, люмінальним В підтипом, та з потрійно-негативним РМЗ (ПНРМЗ) (по 25 пацієнток кожна) та з гіперекспресією Нег-2/пец (19 хворих). Усі хворі мали метастатичний РМЗ та хоча б одну лінію лікування (хіміо- або гормонотерапії) за стандартними схемами в анамнезі. Усім пацієнткам у процесі обстеження, лікування та подальшого спостереження проводили дослідження розповсюдженості пухлини за допомогою комп'ютерної томографії та остеосцинтиграфії. Вивчалася наявність та кількість метастазів у кістки, закономір-

ності виявлення метастазів у кістки залежно від ІГХ-показників біологічної агресивності первинної пухлини.

Частота метастатичного ураження кісток відрізняється залежно від групи хворих (p<0,05, тест ксі-квадрат). Найбільша кількість пацієнтів із метастазами в кістках спостерігалася у групі з люмінальним А РМЗ — 68%. Дещо менше та приблизно однаково кістки були уражені у пацієнтів із гіперекспресією Her-2/neu, люмінальним В та ПНРМЗ — у 58% пацієнтів, 56 та 52% відповідно. Достовірно рідше у всіх групах хворих відзначаються поодинокі метастази в кістках (p<0,05, тест ксі-квадрат).

У хворих із люмінальним А підтипом пухлини частота ураження кісток є найвищою. Поодинокі метастази в кістках є досить рідким явищем, характерним є мультивогнищеві ураження скелета чи відсутність кісткових метастазів.

44. Клинико-морфологические особенности первично-множественного рака молочной железы

Ю.И. Бобко, С.Э. Савицкий

Гродненская областная клиническая больница, Беларусь

Цель — оценить клинико-морфологические особенности первично-множественного рака молочной железы.

Проанализированы данные о 345 больных первичномножественным раком молочной железы (РМЖ) за период с 2000 по 2010 г. Определен рецепторный статус опухолей у 36 пациентов синхронным и у 47 метахронным РМЖ.

У 172 (49,8%) больных выявлялось синхронное поражение молочных желез, у 173 (50,2%) — метахронное. По данным литературы преобладают метахронные варианты (69,6%) над синхронными (21,4%). Средний возраст больных с метахронным PMЖ - 51 год, синхронным - 61 год. В обеих группах преобладал протоковый РМЖ. У 66% пациенток синхронные опухоли (ПМСО) имели аналогичный рецепторный статус. Оверэкспрессия ER и PR — в 75%. Высокое содержание ER при отрицательном прогестиновом статусе — 12,5%. ER, PR негативный статус — 12,5%. В 33% случаев в рецепторный статусе ПМСО различен, из них в 75% критично для определения тактики лечения. Большинство вторых опухолей в составе метахронного варианта появлялось в интервале с 48 по 55 мес после выявления первичного РМЖ. В 51% вторых метахронных опухолей отсутствовали рецепторы эстрогена и прогестерона в клетках РМЖ, что прогностически неблагоприятно.

Выводы: 1.Выявлена характерная для РБ особенность частоты отмечаемости метахронного и синхронного первичномножественного РМЖ. 2.Выявлена достоверная разница в возрастном распределении больных синхронным и метахронным РМЖ. 3. Протоковый вариант РМЖ является наиболее часто отмечаемым вариантом первично-множественный рак (ПМР) молочной железы. 4. Ввиду высокого процентного содержания различных по рецепторному статусу опухолей в составе ПМСО, для правильного определения лечебной тактики необходимо определение рецепторного статуса в обеих опухолях. 5. При аналогичной структуре опухолей в целом у 87,5% больных ПМС РМЖ ожидаем хороший ответ на антиэстрогенотерапию а, в 75% — благоприятный длительный прогноз. 6. Высокое процентное соотношение прогностически неблагоприятных повторных первично-множественныхм метахронных опухолей делает особенно актуальной проблему диспансеризации больных, излеченных от РМЖ.

45. Поэтапная морфологическая верификация местно-распространенного рака щитовидной железы

В.В. Бойко, В.Н. Горбенко, Ю.А. Винник, Л.Г. Тарасенко, А.В. Бурьян, Е.В. Волосов

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины» Харьковская медицинская академия последипломного образования.

Цель работы — определить гистологическую форму местно-распространенного рака щитовидной железы (РЩЖ) до хирургического этапа лечения при наличии сочетанных патологических изменений органа для возможности проведения неоадъювантной терапии.

Проводилась тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ), лимаденэктомия метастатически измененных лимфатических узлов шеи, а также эксцизионная биопсия ткани опухоли, после чего проведено морфологическое исследование гистологического среза, проведенного на криотомекриостате через всю толщу щитовидной железы (ЩЖ).

Из 116 пациентов местно-распространенным РЩЖ, которым проведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия под контролем УЗИ, цитологически форма рака выявлена у 89 человек. Изучение структуры гистологического среза показало наличие сочетанной патологии органа, такой как очаговый атоиммунный тиреоидит в 44% случаев, коллоидного зоба — в 27% случаев, фолликулярной аденомы — в 8% случаев, базедовификации — в 2% случаев, а также участки некроза при анапластической форме рака. Наличие сочетанной патологии в ЩЖ способствовало ложноотрицательным результатам ТАПБ у 27 пациентов. Лимфаденэктомия метастатически измененных лимфатических узлов шеи была произведена у 9 пациентов с сомнительным результатом ТАПБ, а у 18 больных произведена эксцизионная биопсия опухоли, причем у 4 из них во время выполнения трахеостомии по клиническим показаниям ввиду наличия дыхательной недостаточности. Таким образом, поэтапное морфологическое исследовании позволило у всех 116 пациентов до хирургического этапа лечения установить гистологическую форму РЩЖ и у 29 из них провести неоадъювантную химиолучевую терапию для уменьшения инвазии опухоли на окружающие ткани.

Поэтапное выполнение тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии под контролем УЗИ, диагностической лимфаденэктомии и эксцизионной биопсии опухоли позволяет получить морфологическую верификацию диагноза у всех пациентов с местно-распространенным РЩЖ.

46. Теоретическое обоснование и морфологические особенности структуры гистологических типов рака легкого, предпосылки к изучению гистогенеза

Л.С. Болгова

Национальный институт рака, Киев

Изучение строения и развития эпителиальных структур легкого у животных и человека на гистологическом и ультраструктурном уровнях свидетельствует о наиболее быстром размножении клеток альвеолярного эпителия Для него характерен наиболее высокий митотический индекс. Известно также, что любой патологический процесс в легком начинает свое развитие из альвеол.

Выявленные особенности ставят задачу — изучения возможного начала и направленности роста рака легкого (РЛ) для уточнения его гистогенетических аспектов.

Изучен материал 103 больных. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, часть — по W. Howell, D. Black, проведены иммуногистохимические реакции.

Выявлен рост рака легкого в направлении от базальной мембраны к центру предсуществующей альвеолы по оценке комплекса клеточных, тканевых и иммунногистохимических признаков.

47. Специальное цитологическое исследование операционного материала для уточнения роста рака легкого

Л.С. Болгова, С.В. Мариненко

Национальный институт рака, Киев

Рак легкого (РЛ) называют бронхогенным, подразумевая его развитие из эпителия бронха, однако единого мнения ученых об этом еще нет. Изучить начало и развитие РЛ у человека невозможно, поэтому ученые пытаются подойти к решению этого вопроса с разных сторон.

Цель — изучить характер изменений слизистой оболочки бронха в области развития экзофитного, эндоперибронхиального и перибронхиального роста РЛ. Изучены макроскопические и ми-

кроскопические данные удаленных опухолей легких у 31 больного с центрально растущим плоскоклеточным РЛ.

Выявлен: экзофитный — у 17, эндоперибронхиальный — у 8 и перибронхиальный тип роста — у 6 больных. В соскобах из поверхности опухолей и измененной слизистой оболочки ближайшего к опухоли бронха раковые клетки найдены, соответственно, у 29; 50 и 50% больных. В соскобах остальных — найден только бронхиальный эпителий.

Установлено, что большинство раковых опухолей в бронхе растут под его эпителием.

48. Состояние и перспективы цитологической диагностики опухолей основных локализаций

Л.С. Болгова, Т.Н. Туганова, О.И. Алексеенко, Е.А. Логинова, В.И. Лобода, О.И. Рудая, Т.М. Ярошук, С.В. Мариненко, Т.А. Магась

Национальный институт рака, Киев

Цель — представить результаты цитологической диагностики опухолей основных локализаций и определить перспективы метода.

Проведен анализ результатов цитологической диагностики 5698 больных, обследованных в нашем институте в 2009 г. для подтверждения или исключения опухоли. Из них с гинекологическими заболеваниями — 2770, легких — 1268, молочной железы — 1227, печени — 320, поджелудочной железы — 113 больных. Препараты окрашены по Паппенгейму, Папаниколау.

Результаты цитологической диагностики в зависимости от наличия доброкачественных или злокачественных опухолей упомянутых органов колебались от 43 до 92%.

Применение методики повышения концентрации клеток в цитограммах и выполнение иммуноцитохимических реакций позволит повысить результаты цитологической диагностики с уточнением гистогенеза опухоли и определением прогноза.

49. Возможности определения цитоморфологобиофизических параметров в ранней диагностике злокачественных процессов *E.B. Высоцкая, Н.А. Щукии, С.Н. Пушкарь*

Е.В. Высоцкая, Н.А. Щукин, С.Н. Пушкарь ХНУРЭ, ХМАПО, Харьков

Ранняя диагностика злокачественных опухолей является актуальной проблемой современной медицины, позволяющая достичь значительного прогресса в лечении онкологических заболеваний. Одним из приоритетных направлений в своевременных исследованиях определения злокачественных процессов в организме является разработка математических методов и моделей. Для определения злокачественных процессов по цитоморфологобиофизическим параметрам нами предлагается использовать метод дискриминантных функций. Нами предлагается использовать цитоморфологобиофизическую диагностику для определения злокачественного характера опухолевого синдрома у пациента. Данная диагностика относится к лабораторно-аналитическим методам исследованиям и позволяет установить связь между злокачественным процессом и цитоморфологобиофизическими параметрами популяции клеток букального эпителия. Неинвазивной и легкодоступной методики — весьма перспективной а плане возможного элемента скриниговых программ.

Исследованы данные 150 пациентов. Все пациенты были разделены на 3 группы по 50 человек: с доброкачественными опухолями; со злокачественными опухолями; практически здоровые пациенты. Для определения информативных признаков, был проанализирован 41 цитоморфологобиофизический показатель, из которых выявлены 13 значимых: 2 показателя формы клетки: овальная и удлиненная; 4 показателя целостности мембраны клетки: целая, разрушена, расслоенная, уплотнена; 2 показателя формы ядра клетки: овальная и округлая; 2 показателя окраса ядра клетки: серый и зернистый, показатели: мембрана ядра клетки целая, характер движения ядер в норме, амплитуда движения ядер низкая.

Получены две дискриминантные функции, на основании которых корректно классифицированы 98% пациентов

со злокачественными опухолями. Оценка значимости дискриминантных функций была проверена λ-статистикой Уилкса.

Таким образом, предложен метод информативный в плане возможности косвенно заподозрить злокачественный процесс в организме по цитоморфологобиофизическим параметрам. Метод, позволяющий на основании полученных дискриминантных функций заподозрить наличие злокачественной опухоли, перспективен в плане применения в качестве элемента селективных скрининговых программ.

50. Определение доброкачественного или злокачественного характера опухоли по цитоморфологобиофизическим параметрам

Е.В. Высоцкая, Н.А. Щукин, С.Н. Пушкарь, ХНУРЭ, ХМАПО, Харьков

Распознавание опухолей, особенно злокачественных, является ответственной задачей не только хирурга, но и каждого врача, поскольку лишь при раннем правильном диагнозе можно ожидать благоприятного исхода лечения.

Нами предлагается использовать цитоморфологобиофизическую диагностику для определения доброкачественного или злокачественного характера опухоли у пациента. Данная диагностика относится к лабораторно-аналитическим методам исследованиям и позволяет установить связь между больными органами и цитоморфологобиофизическими параметрами популяции клеток букального эпителия неинвазивно, исключая возможность инфицирования и травмы. Одним из приоритетных направлений в своевременных исследованиях определения доброкачественного или злокачественного характера опухоли является разработка математических методов и моделей. Для определения доброкачественного или злокачественного характера опухоли по цитоморфологобиофизическим параметрам нами предлагается использовать метод дискриминантных функций.

Исследованы данные 150 пациентов. Все пациенты были разделены на 3 группы по 50 человек: с доброкачественными опухолями; со злокачественными опухолями; практически здоровые пациенты. Для определения информативных признаков, был проанализирован 41 цитоморфологобиофизический показатель, из которых выявлены 13 значимых: 2 показателя формы клетки: овальная и удлиненная; 4 показателя целостности мембраны клетки: целая, разрушена, расслоенная, уплотнена; 2 показателя формы ядра клетки: овальная и округлая; 2 показателя окраса ядра клетки: серый и зернистый, показатели: мембрана ядра клетки целая, характер движения ядер в норме, амплитуда движения ядер низкая. Получены две дискриминантные функции, на основании которых корректно классифицированы 98% пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями. Оценка значимости дискриминантных функций проверена λ-статистикой Уилкса.

Таким образом, предложен метод определения доброкачественного или злокачественного характера опухоли по цитоморфологобиофизическим параметрам, который позволяет на основании полученных дискриминантных функций определить доброкачественность или злокачественность опухоли.

51. Аналіз ефективності використання цитологічного дослідження для ранньої діагностики раку шийки матки

Г.О. Вакуленко, Є.С. Козачук, В.М. Краснопольська, І.О. Милашевська, І.Б. Щепотін

Національний медичний університет ім.О.О. Богомольця, Київ

Рак шийки матки (РШМ) у структурі онкогінекологічної захворюваності посідає 2-ге місце після раку тіла матки. На долю цервікальних неоплазій припадає близько 10% усіх злоякісних пухлин у світі. За останні роки простежується «омолодження» РШМ в усіх країна світу, і Україна не є винятком. Пік захворюваності на злоякісні новоутворення шийки матки змістився на 30—35 років. Майже 70% хворих виявляють у І та ІІ стадії, 25% — у ІІІ стадії, 6іля 5% — у ІV стадії пухлинного процесу. В останні роки

спостерігається збільшення хворих з безсимптомним перебігом РШМ — до 86%. Проблема своєчасної діагностики РШМ в Україні, як і в інших країнах, далека від вирішення. РШМ належить до «візуальних» локалізацій, раннє виявлення яких немає труднощів, за умови адекватного використання таких загальнодоступних методів діагностики, як кольпоскопія (проста та розширена) та цитологічного дослідження мазків з шийки матки.

РШМ належить до нозологічних форм злоякісних новоутворень, що відповідають усім вимогам проведення популяційного скринінгу. Ця патологія має широку розповсюдженість і є актуальною проблемою охорони здоров'я, тривалий період розвитку та можливість ефективного раннього виявлення передклінічної фази захворювання. Існує надійний скринінг-тест — цитологічне дослідження мазків, узятих із шийки матки і цервікального каналу. Виявлення захворювання на початковій (безсимптомній) стадії перебігу захворювання дає змогу застосувати органозберігаючі методи лікування, запобігає інвалідизації та смертності, зберігає репродуктивну функцію та якість життя жінок. За даними літератури, правильно організований цитологічний скринінг РШМ має досить високу ефективність. Досі повністю не використовуються всі унікальні можливості методу цитологічного скринінгу РШМ.

Державні відповідні органи зобов'язані забезпечити базовий рівень організованого скринінгу з обліком науково обгрунтованих положень і фінансових можливостей. Доведено, що фінансові витрати на проведення ефективного скринінгу нижчі, ніж на лікування хворих з інвазивним РШМ. Базову систему скринінгу можуть ефективно доповнити заходи індивідуальної профілактики з використанням вищої частоти обстеження у групах підвищеного ризику, що, у свою чергу, дасть змогу своєчасно провести адекватне патогенетичне лікування патології шийки матки.

52. Алгоритм диагностического поиска первичного источника карцином

Н.В. Волкова, Л.А. Панова

Донецкий областной противоопухолевый центр

О метастазах без первичной локализации можно говорить лишь тогда, когда заболевание проявилось метастазом и локализация опухоли на момент гистологического исследования неизвестна. Такие состояния составляют 3–5% всех злокачественных опухолей. При этом в 29% случаев первичная опухоль выявляется прижизненно, 70% — при аутопсии, а 1% — не определяется вообще.

Целью исследования явилась разработка алгоритма диагностического поиска при карциномах без первичной локализации опухоли. Материалом для исследования послужили парафиновые блоки метастатических опухолей 80 больных, находившихся на лечении в Донецком областном противоопухолевом центре. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином и далее проводилось иммуногистохимическое исследование.

Эпителиальная природа опухоли во всех случаях подтверждалась наличием в ее клетках цитокератинов широкого спектра (АЕ1\АЕ3). Затем определялся вид карциномы. В зависимости от вида все опухоли были разделены на следующие группы: аденокарциномы, плоскоклеточный рак, нейроэндокринный рак, недифференцированный рак. Нейроэндокринная природа рака подтверждалась наличием в клетках синаптофизина и/или хромогранина А. Плоскоклеточный рак отличали по экспрессии цитокератинов 5/6/10/13. Основную группу составили аденокарциномы. По преобладанию гистологической структуры были выделены: железистая, папиллярная, солидно-альвеолярная. Все пациенты были распределены по полу. Обязательно учитывалась локализация метастаза. Во всех аденокарциномах определялась экспрессия цитокератинов 7 и 20 (ЦК7 и ЦК 20). В зависимости от экспрессии данных маркеров все больные с аденокарциномами разделились на 4 группы: ЦК7+/ЦК20+, ЦК7+/ЦК20-, ЦК7-/ЦК20+, ЦК7-/ЦК20-. Далее использовались органоспецифические маркеры, если таковые имелись, либо различные комбинации цитокератинов. Группа недифференцированных карцином типировалась по тому же принципу.

В результате работы в 37 случаях первичный очаг был определен, в 26 случаях круг поиска сужен до 2–3 органов, в 15 — до 4–5, в 2 случаях с источником определиться не смогли. Таким образом, использование четкого алгоритма поиска с помощью иммуногистохимического метода помогает определить локализацию первичной опухоли в 46,25%, а в 51,25% — сузить круг поиска до нескольких органов.

53. Строение сосудистого компонента стромы зрелых и анапластических глиом в зависимости от гистогенеза

В.Ф. Гандера, Н.Д. Мельник

Донецкий областной противоопухолевый центр

До настоящего времени нет систематических данных о васкуляризации глиом в зависимости от степени зрелости и гистогенеза опухолей. Цель нашего исследования — выявить различия в сосудистом компоненте стромы опухолей астроцитарного и олигидендроглиального рядов.

Исследованы по 15 случаев зрелых и анапластических астроцитом и олигодендроглиом. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по методам ван Гизона, Вейгерта (на эластику), ШИК-реактивом. Изучали степень васкуляризации, выраженность пролиферации эндотелиальных клеток и альтеративного васкулита. В астроцитарных опухолях строгой зависимости степени васкуляризации от зоны не выявлено, в олигодендроглиомах она нарастала от центра к периферии, что сопровождалось образованием ангиоматозных структур на границе между опухолью и окружающей здоровой тканью головного мозга. С другой стороны в астроглиальных опухолях сосуды располагались группами, имея общую адвентицию.

В зрелых опухолях пролиферация эндотелия минимальна, альтеративные изменения выражались в фибриноидном набухании и плазматическом пропитывании стенки сосудов. В анапластических аналогах пролиферация эндотелия приводила к резкому сужению вплоть до облитерации просвета, с формированием гломкрулоидных структур. Фибриноидные изменения заканчивались фибриноидным некрозом, а также склерозом и гиалинозом стенки. Причем изменения эндотелия резче в незрелых астроцитомах, а альтеративные процессы — в незрелых олигодендроглиомах.

Таким образом, в астроглиальных опухолях чаще, чем в олигодендроглиальных, отмечаются случаи с большим количеством сосудов и более выраженной пролиферацией эндотелия в них. В зрелых и анапластических олигодендроглиомах чаще наблюдаетя преобладание альтеративного компонента васкулита. Распределение сосудов в пределах опухолей неравномерно, но лишь в опухолях олигодендроглиального генеза характерно нарастание плотности сосудистого компонента стромы от центра опухоли к ее периферии. Это может помочь в дооперационной диагностике, а также предотвратить кровотечение во время операции.

54. Органна специфіка патоморфологічної діагностики нейроендокринних пухлин

О.М. Грабовий, М.Б. Зарецький, Л.М. Яременко Національний інститут раку, Київ

Серед багатьох різновидів пухлин у людини існують новоутворення різної локалізації, що походять із клітин, для яких притаманна здатність поглинати й декарбоксилювати попередники біогенних амінів, продукувати біогенні аміни й поліпептидні гормони. Ці властивості роблять їх схожими із клітинами нервової системи, що й стало підґрунтям визначити ці новоутворення як нейроендокринні пухлини (НЕП).

Незалежно від органної належності, гістологічне дослідження НЕП повинно встановити її тип і ступінь злоякісності. Для верифікації НЕП рекомендована ІГХ-панель, що включає антитіла до: синаптофизину (маркер дрібних везикул), хромограніну (продукт нейросекреторних гранул) і CD56 (молекула нейрональної адгезії, N-CAM,

мембранозв'язувальний антиген). Додатково можуть бути використані такі маркери, як протеїновий генний продукт (PGP) 9,5 і нейронспецифічна енолаза, які, однак, не мають самостійного діагностичного значення, оскільки їх специфічність неоднозначна.

Широке застосування ІГХ-методів дослідження у ряді випадків дає можливість верифікувати НЕП, коли навіть не виникає підозра на новоутворення цієї природи при рутинному гістологічному дослідженні. Відповідно до консенсусу ENETS було запропоновано поділяти НЕП травного тракту на 3 групи згідно з потенціалом їх злоякісності за мітотичною і проліферативною активністю (Кі-67) клітин пухлини. Мітотичний/Кі-67 індекси цілком виправдовують себе й при оцінці злоякісності пухлин, що не належать до травної системи. Однак конкретні значення цих показників для НЕП різних органних систем можуть відрізнятися. З цієї причини рекомендується вказувати фактичний рівень проліферативної активності на додаток до ступеня злоякісності.

Локальні особливості верифікації НЕП стосуються органів які мають у своєму складі нейроендокринні клітини різного походження й, відповідно, у них можуть виникати різні гістогенетичні типи пухлин. При диференційній діагностиці каршиноїлу й парагангліоми має значення виявлення експресії цитокератинів. Ідентифікація специфічних гормонів НЕП панкреас не має достовірне значення для Grade-стадіювання й типування пухлини. Однак ці дослідження мають виконуватися при клінічній необхідності в інтересах пацієнта. Для НЕП шлунка це має певне прогностичне значення й може мати виражений зв'язок між клінічними й патоморфологічними даними. ІГХ визначення специфічних гормонів для дуоденальних і панкреатичних НЕП доцільно, коли клінічно розпізнані відповідні ендокринні порушення. Доведено, що позитивна реакція на певні маркери, такі як цитокератин 19, пов'язана з негативним прогнозом при НЕП панкреас, однак цей показник недостатньо стабільний для його використання як специфічного.

55. Морфофункціональна гетерогенність клітин пухлин як показник їх патогенетичного потенціалу

О.М. Грабовий, М.Б. Зарецький, О.М. Потороча, С.А. Антонюк, А.Д. Великошапко Національний інститут раку, Київ

Мета роботи — визначити зв'язок між представництвом різних морфофункціональних типів клітин пухлин та ступеня їх злоякісності. Матеріал дослідження — первинні біопсії та операційний матеріал від хворих на нейробластому, меланоцитарні пухлини шкіри, епітеліальні пухлини товстої кишки, уротеліальні пухлини сечового міхура. Методи дослідження — загальногістологічний, імуно- та гістохімічні, морфометричний, денсиметричний, математичні.

Сьогодні є загальновизнаним, що рак є генетичною патологією. Клітини новоутворень з'являються завдяки накопиченню мутацій у критичних прото-онкогенах і генах-супресорах пухлинного росту. У свою чергу, зміни в геномі призводять до порушення багаточисленних внутрішньоклітинних процесів, що сприяє закріпленню нового, «пухлинного» фенотипу, що проявляється злоякісністю пухлини. Генетичні порушення, які призводять до виникнення пухлини, супроводжуються змінами молекулярних сигнальних каскадів, які ϵ певною мірою специфічними для кожної конкретної пухлини та привносять унікальні доповнення до загальних механізмів пухлинного росту. Це веде не лише до формування специфічних властивостей кожної конкретної пухлини, але призводить до розвитку гетерогенності її клітинного складу, виникнення у пухлині декількох субпопуляцій клітин, що відрізняються своїми властивостями. Це, в свою чергу, призводить до того, що кожна пухлина має свій доволі специфічний клітинний склад і її клітинні субпопуляції відрізняються проліферативним потенціалом, здатністю до інвазії та метастазування, а також чутливістю до дії лікувальних факторів.

Проведений кореляційний аналіз виявив у більшості пухлин дві пари ознак клітин, що прямо стійко пов'язані між собою: площа перетину ядра та вміст у ньому нуклеїнових кислот; площа перетину цитоплазми та вміст у ній РНК. Серед досліджених пухлин у $\approx ^1/_5$ визначалося порушення кореляції між площею перетину цитоплазми та вмістом у ній РНК, та визначалася висока кореляція між іншими показниками. Виявлені стійкі зв'язки між морфофункціональними ознаками клітин пухлини дали змогу розподілити клітини на групи та визначити клітинний спектр кожної окремої клітини. Також спостерігається певне зміщення пікових значень отриманих варіаційних рядів за мірою зростання злоякісності пухлини.

Визначення морфофункціональних типів клітин у складі пухлини та їх співідношення може сприяти підвищенню об'єктивності оцінки їх злоякісності, прогнозування характеру їх розвитку та чутливості до лікувальних впливів.

56. Анализ случаев гастроинтестинальных опухолей

И.П. Ерко, А.А. Молошок, О.В. Матвийчук, Л.В. Шеремок Областной онкологический диспансер, Чернигов Областное паталогоанатомическое бюро, Чернигов

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) — это новая нозологическая единица, выделенная в 1998 г. после открытия мутации в гене С — КІТ в большей части стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Иммуногистохимический маркер мутации белок СД 117. Разработаны методы таргетной терапии GIST.

Цель исследования — проанализировать случаи GIST по локализации, полу, возрасту, особенностям клинической картины, степени злокачественности.

Изучено 17 случаев GIST за период с 2005 по 2010 г. Диагноз подтвержден иммуногистохимически. GIST отмечались в возрасте от 20 до 81 года, чаще после 50 лет, по локализации: желудок — 12, тонкий кишечник — 3, по 1 GIST прямой кишки и поджелудочной железы. Больные жаловались на боль в животе, слабость, в ряде случаев повышение температуры тела, рвоту с примесью крови, мелену. Диагностировались при ЭГДС и КТ. Размеры опухоли колебались от 3,5 до 13 см. Опухоли, как правило, имели преимущественно экзоорганный рост, инфильтрировали мышечную оболочку желудка с изъязвлением слизистой оболочки. По характеру росту GIST выглядел как рыхлая, хорошо очерченная, инкапсулированная масса. В 2 случаях диагностированы метастазы в сальнике и брюшине, 2 случая GIST выявлены при других оперативных вмешательствах. По степени риска агрессивности GIST распределялись: очень низкий -3, низкий -4, средний -6, высокий -4. Выполнены операции: проксимальная резекция желудка — 3, субтотальная резекция желудка — 2, клиновидная резекция желудка -7, БАР прямой кишки -1, резекция тонкой кишки -3, дистальная панкреатспленэктомия — 1. Гистологически преобладали GIST с веретенообразными клетками, реже отмечались смесь веретенообразных и эпителиоидных клеток. В одном случае выявлен параганглиомоподобный характер роста.

GIST чаще отмечались в возрасте старше 50 лет, чаще у женщин, преобладало поражение желудка. Рост преимущественно экзоорганный. Клиническая симптоматика неспецифична. Опухоли диагностировались при ЭГДС и КТ, либо были случайной находкой при других операциях. Диагноз GIST основывается на экспрессии СД 117 и гистологической картине опухоли. Риск агрессивности преимущественно средний.

Нейроэндокринные опухоли желудочнокишечного тракта

И.П. Ерко, А.А. Молошок, Н.П. Захаров, Ю.В. Рудич, В.И. Грибанова

Областной онкологический диспансер, Чернигов Областное паталогоанатомическое бюро, Чернигов

Интерес к нейроэндокринным опухолям (НЭО) возрос в связи со значительным ростом частоты (5-кратным

за 30 лет) и возможностями иммуногистохимической (ИГХ) диагностики.

Цель — проанализировать НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по локализации, полу, возрасту, особенностям клинического течения, степени злокачественности. Проанализировано 32 случая НЭО ЖКТ с 2003 по 2010 г., по данным канцер-реестра. Диагноз НЭО включал гистологическую и ИГХ оценку новообразования (хромогранин A, синаптофизин).

По локализациям НЭО распределялись: желудок — 15, кишечник -10, поджелудочная железа -7. 68% НЭО диагностировались в возрасте старше 50 лет, 59,3% — у женщин, НЭО червеобразного отростка до 40 лет. В желудке НЭО локализовались: тело - 7, выходной отдел - 6, проксимальный - 2, диагностировались при ЭГДС, отмечалась анемия, признаков гипергастронемии, синдрома Золлингера — Элинсона и множественной эндокринной неоплазии, не было. Размеры НЭО >4 см. Выполнены операции: Гарлока, гастрэктомия, субтотальная резекция желудка, клиновидная резекция желудка. Преобладали НЭО с высоким потенциалом злокачественности. Умерли в течение 1 года 6 больных. НЭО поджелудочной железы: тело - 4, головка - 2, хвост - 1, сопровождалисьболевым синдромом, в 2 случаях — механической желтухой, диагностировались при УЗИ и КТ, гормональных синдромов не было, характеризовались как низким, так и высоким потенциалом злокачественности. Операции: удаление опухоли — 5, X9A - 1, лапаротомия — 1 (умер больной в течение 1 мес). НЭО кишечника распределялись: толстый -6, в том числе 2 — прямая кишка, тонкий — 4, аппендикс — 2. Отмечалась анемия, диагностировались при колоноскопии. НЭО аппендикса характеризовались низким потенциалом злокачественности, прямой кишки — высоким, тонкой кишки — средним. Выполнены: пробная лапаратомия, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, резекция тонкой кишки, правостороння гемиколэктомия.

НЭО отмечались чаще в возрасте старше 50 лет, у женщин. Клиническая картина неспецифична, без признаков карциноидного синдрома. Чаще отмечаются НЭО желудка и кишечника. Диагностика при ЭГДС, колоноскопии, КТ и УЗИ. Верификация — ИГХ. НЭО желудка и прямой кишки отличались более агрессивным течением.

58. Изменение иммуногистохимического фенотипа рака молочной железы вследствие химиотерапии

В.Ф. Завизион, И.В. Беленький, В.А. Гуртовой, С.В. Андрющенко, М.В. Артёменко, Н.В. Макарова, М.Б. Завизион, А.В. Прохач Днепропетровская государственная медицинская академия, 4-я Городская многопрофильная клиническая больница, Днепропетровск

Первичная диагностика рака молочной железы (РМЖ) включает иммуногистохимическое исследование (ИГХИ), позволяющее индивидуально планировать дальнейшее лечение опухоли. Первичный иммуногистохимический (ИГХ) тип опухоли является ориентиром для всех последующих линий лечения. Существует мнение, что каждый последующий рецидив опухоли происходит за счет выживших после предыдущего лечения клонов. Соответственно — лечение рецидива должно быть ориентировано не на анамнестический, а текущий ИГХ статус

Цели исследования — изучить характер изменения ИГХ характеристик РМЖ после химиотерапии (ХТ). Изучен фенотип РМЖ на этапе первичной диагностики и после ХТ у 20 больных. Материал для первичного исследования получен путем трепан-биопсии опухоли. ХТ проводилась в неоадъювантном или циторедуктивном режиме. Повторное ИГХИ проводилось по операционному материалу.

Проведен анализ результатов ИГХИ РМЖ в динамике у 20 больных. При первичном ИГХИ 6 больных имели люминальный А тип опухоли, 5 — люминальный В, 4 — Her2/neu позитивный, 5 — рак с тройными негативными рецепторами. Повторное ИГХИ показало изменения во всех группах. В группе первично люминального А рака в 1 случае опухоль стала люминальной В. В группе первично люминального В рака

в 2 случаях опухоль приобрела характеристики люминального А рака, и 1 опухоль стала Her2/neu позитивной. В группе первично Her2/neu позитивных РМЖ 1 опухоль стала тройной негативной и 1 люминальной В. Среди опухолей с первично тройными негативными рецепторами 2 стали Her2/neu позитивными и 1 — люминальной А.

ИГХ статус РМЖ после проведенной XT может измениться вследствие гибели доминирующих клеточных клонов, обеспечивающих первичный фенотип. Выжившие клоны могут иметь гистохимический статус, отличающийся от первичного. Дальнейшее лечение следует проводить, ориентируясь на текущий ИГХ фенотип опухоли. Необходимость изучения ИГХ статуса метастатической или рецидивной опухоли перед началом каждой последующей линии терапии требует изучения.

59. Молекулярно-біологічні особливості раку молочної залози (РМЗ) у хворих молодого віку

Л.М. Захарцева¹, О.Є. Лобанова², І.Б. Щепотіп².3

¹Київський міський клінічний онкологічний центр
²Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ
³Національний інститут раку, Київ

РМЗ у хворих молодого віку має нижчі показники виживаності, ніж у хворих старших вікових груп. Враховуючи те, що серед пацієнтів із рівнозначними стадіями РМЗ нижчі показники виживаності відзначено у пацієнток віком до 35 років, ймовірно, більш несприятливий перебіг захворювання пов'язаний з молекулярно-біологічними особливостями самої пухлини.

Мета — дослідити молекулярно-біологічні особливості РМЗ у хворих молодого віку. В дослідження включено 573 хворих, з них основна група — 254 хворі віком ≤35 років, контрольна — 319 хворих віком >35 років. Проведено гістологічні та імуногістохімічні дослідження пухлин 573 хворих, у 35 хворих у випадках значення імуногістохімічного показника HER-2/neu 2+, проведено дослідження FISH-методом.

За результатом дослідження тільки у 49,3% хворих віком до 35 років у клітинах РМЗ була експресія ЕР і у 44,5% -ПР, що в 1,5 раза рідше, ніж у хворих віком старше 35 років. Відзначено різницю в рівні експресії білка р53 у різних вікових групах, у 25,2% випадків основної групи мають високий рівень експресії р53 (>40% клітин), а в контрольній групі — тільки 11,3% випадків (р<0,0001). Експресію р63 мали >40% клітин у 13,8% випадків основної групи та 1,3% випадків контрольної групи (p<0,0001). У хворих молодого віку гіперекспресія HER-2/neu була в 17,3% випадків, у контрольній групі в 19,7% (р=0,159). Експресія НЕП1 визначена у 15,4% РМЗ хворих основної групи і в 8,2% — контрольної групи (p=0,01). Експресія VEGFR частіше відзначалась у хворих молодого віку — 15,7%, порівняно з контрольною групою — 8,2%(р=0,007). Мітотична активність в тканині РМЗ у хворих молодого віку була значно більша, ніж у хворих старшого віку: у хворих основної групи мітотичний індекс >40% клітин мали 29,1% хворих, а в контрольній — 12,5%.

Виявлено статистично істотні відмінності між групами хворих молодого і старшого віку за такими показниками експресії: ЕР, ПР, СК 5/14, р53, р63, Кі67, ВRCA, VEGFR, Her-1. РМЗ у пацієнток віком до 35 років має експресією ЕР на 23,5%, ПР на 20,1% рідше, ніж у хворих старше 35 років, але на 15% частіше відзначається імунофенотип базально-подібного раку, на 19,7% експресія р53, на 12,6% р63, на 7% BRCA1, на 7,5% VEGFR, на 7,2% Her1, що зумовлює гірші показники виживаності цієї вікової категорії хворих.

60. Трепанбиопсия печени под ультразвуковым контролем в оценке эффективности проводимого лечения

А.Д. Зубов, Р.В. Ищенко, А.В. Мотрий, М.П. Новиков Донецкий областной противоопухолевый центр

В настоящее время одной из актуальных проблем современной онкологии является обязательное получение достоверной

цитологической и гистологической картины как из первичной опухоли, так и из зон ее метастатического распространения для выработки схем комплексного и комбинированного лечения.

Цель исследования — разработка временных интервалов и показаний к динамической трепанбиопсии печени в процессе комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей. В исследование включены 24 пациента с первичными и вторичными очаговыми поражениям печени, проходившие лечение в Донецком областном противоопухолевом центре, которым выполнялась динамическая трепанбиопсия пораженного участка печени. Всем пациентам выполнено УЗИ печени, проведены стандартные биохимические исследования. Для оценки выраженности гистологических изменений всем больным ранее выполнена чрескожная пункционная трепанбиопсия печени (ЧПТП).

У 16 пациентов (66,7±2,95%) выполнена динамическая трепанбиопсия через 3 нед после специального лечения из очагов печени разного характера реакции на лекарственную терапию. Во всех случаях из изучаемых зон получен материал, достаточный для анализа. Выраженность различий гистологических изменений ткани печени в биоптатах из разных очагов была такова, что могла оказать влияние на принятие решения о тактике ведения больного и выборе дальнейшей терапии.

Наиболее благоприятным временным интервалом для выполнения динамической трепанбиопсии печени в процессе комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей является 3 нед после завершения предыдущего противоопухолевого курса лечения.

61. Сравнительная характеристика содержания калликреинов в тканях злокачественных и доброкачественных эпителиальных опухолей яичников

А.Л. Ивченко, И.В. Пирогова, Т.В. Базаринская

Харьковская медицинская академия последипломного образования Харьковский областной клинический онкологический центр

Для выбора оптимального метода комбинированного лечения необходима оценка прогноза заболевания. С этой целью используются различные клинико-морфологические критерии молекулярно-биологические онкомаркеры. Относительно новым направлением в изучении опухолевых молекулярно-биологических маркеров является изучение тканевых калликреинов (hk), относящихся к ферментам группы сериновых протеиназ.

Целью исследования было изучение содержания hk 5 и 13 в тканях злокачественных и доброкачественных эпителиальных опухолей яичников (ЗЭОЯ и ДЭОЯ). Исследование выполнено на базе гинекологического отделения Харьковского областного клинического онкологического центра и включало комплексное обследование 22 женщин с ДЭОЯ (контрольная группа) и 56 женщин рака яичника (основная группа).

Содержание hk 5 и 13 в цитозольном экстракте удаленных во время операции опухолей. Концентрацию hk 5 и 13 определяли иммуноферментным методом с использованием препаратов антител к hk 5 и 13. В контрольной группе содержание hk5 колебалось от 0,1 до 1,3 нг/мг белка (в среднем $0,25\pm0,24$ нг/мг белка), в основной группе — от 0,1 до 3,1 нг/мг белка (в среднем $0,89\pm0,72$ нг/мг белка) — то есть среднее содержание hk5 у женщин основной группе было более, чем в 3 раза выше (p<0,001). Несколько иные закономерности выявлены при анализе содержания в цитозольном экстракте hk 13. Среднее содержание hk 13 у женщин контрольной группы составило $1,09\pm1,66$ нг/мг белка — от 0,3 до 8,2 нг/мг белка. В основной группе среднее содержание hk 13 составило $0,61\pm0,55$ нг/мг белка — от 0 до 2,1 нг/мг белка (p=0,026 в сравнении с контрольной группой).

Выводы: 1. Содержание hk 13 в цитозольном экстракте тканей ЗЭОЯ достоверно ниже, чем в тканях яичников при их доброкачественных опухолях. 2. Содержание hk 5 в цито-

зольном экстракте тканей ЗЭОЯ достоверно выше, чем в тканях яичников при их доброкачественных опухолях. З. Полученные данные свидетельствует о перспективности использования данных показателей в качестве молекулярно-биологических маркеров и факторов исхода рака яичника.

62. Експресія VEGF шийки матки при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії, асоційованій з папіломавірусною інфекцією у жінок із вторинним безпліддям

Е.О. Кіндратів, І.О. Михайлюк

Івано-Франківський національний медичний університет

VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) відіграє ключову роль в неоангіогенезі, стимулюючи розмноження і міграцію ендотеліоцитів. Гіперекспресія VEGF асоціюється з пухлинною прогресією та несприятливим фактором в перебігу карцином, зокрема раку шийки матки (ШМ).

Мета дослідження — встановити рівень експресії VEGF при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії, асоційованій з папіломавірусною інфекцією у жінок із вторинним безпліддям. Досліджено біоптати ШМ 18 жінок віком від 23 до 37 років. Клініко-анатомічний матеріал був розподілений на 3 групи: 1-ша — 7 пацієнток із ЦІН-І (дисплазія легкого ступеня); 2-га — 5 із ЦІН-ІІ (дисплазія помірного ступеня); 3-тя група — 6 із ЦІН-ІІІ (з яких 4 пацієнтки з дисплазією тяжкого ступеня і 2 — з преінвазивним раком). Для імуногістохімічного дослідження використовували моноклональні антитіла до VEGF (клон VG1, DakoCytomation). Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра.

Аналізуючи дані іммуногістохімічного дослідження виявлені певні закономірності експресії VEGFy ШМу пацієнток із ЦІН на фоні вторинного безпліддя. У контрольній групі відзнався негативний статус VEGF ектоцервіксу. При ЦІН-І дифузне цитоплазматичне забарвлення виявлялось у клітинах базального та парабазального шарів. При цьому у 2 (28,6%) випадках інтенсивність забарвлення розцінювалась як помірна, у 5 (71,4%) спостерігали позитивне забарвлення окремих епітеліальних клітин. При ЦІН-ІІ слабка реакція VEGF спостерігалась у 40,0%, при цьому вона проявлялась як окремими позитивними епітеліальними клітинами, так і незначною інтенсивністю забарвлення всієї товщі ектоцервіксу. В одному випадку при ЦІН-ІІ відзначалась різко інтенсивна експресія VEGF.

Помірна та виражена інтенсивність забарвлення виявлена у всіх зразках ШМ при ЦІН-ІІІ, причому остання у 100,0% спостерігалась при преінвазивній карциномі ШМ. Вищий рівень інтенсивності експресії VEGF визначався у випадках, в яких шляхом ПЛР встановлені найвищі показники вірусного навантаження ВПЛ ВКР (>5 Ід Γ E/105) 16 та 18 типів. У дослідженні визначено прямий кореляційний зв'язок рівня експресії VEGF зі ступенем тяжкості ЦІН ШМ (r=+0,75) показниками вірусного навантаження ВПЛ ВКР (r=+0,72).

63. Морфологическая диагностика гастроинтестинальных стромальных опухолей: собственный опыт

Е.А. Кошик

Донецкий областной противоопухолевый центр

В отечественной литературе интерес к гастроинтестинальным стромальным опухолям (GIST — gastrointestinal stromal tumors) наблюдается в последние 2—3 года. В связи с этим имеются объективные причины недостаточного знания морфологической диагностики GIST, их особенностей. Целью работы явилось изучение особенностей морфологии и иммуногистохимических характеристик гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Материалом для исследования послужил операционный материал опухолей желудка и кишечника больных, находив-

шихся на лечении в ДОПЦ с 2005 по 2010 г. Изготовленные гистологические срезы, окрашивались гематоксилин-эозином и подвергались иммуногистохимическому окрашиванию с антителами к гладкомышечному актину (SMA), Vimentin, S 100, CD 34, CD 117 (c-kit). В имеющемся собственном материале 16 случаев (5 женщин и 11 мужчин). Возраст пациентов от 44 до 74 лет. Гистологическая структура GIST отмечалась достаточно вариабельная. Наиболее часто выявляли веретеноклеточный гистологический вариант (в 9 случаях), в 2 случаях — эпителиоидноклеточный, в 5 — смешанные GIST. При иммуногистохимическом исследовании типичным иммунофенотипом GIST считалась коэкспрессия CD117 и CD34. В зависимости от наличия тех или иных маркеров были выделены следующие варианты дифференцировки: типичный GIST — при полном наборе типичных свойств (68,75%), CD117 — негативные, но CD34 — позитивные GIST(6,25%), глиальные/шванновские GIST (18,75%), гастроинтестинальные лейомиогенные опухоли (6,25%). Частота экспрессии различных иммуногистохимических маркеров отличалась в зависимости от локализации опухоли, ее гистологического варианта, размеров.

Таким образом, диагностика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта не должна основываться на гистологической очевидности: верификация всех веретено- и эпителиоидноклеточных опухолей желудочно-кишечного тракта требует выполнения иммуногистохимического исследования. Разнообразие вариантов GIST определяет необходимость классификации гистологических, иммуноморфологических и молекулярно-биологических вариантов, прежде всего, для определения прогноза и лечения.

64. Диагностическая ценность определения маркеров протеолиза и апоптоза в сыворотке крови для оценки эффективности лучевой терапии

В.А. Кубышкин, А.И. Крадинов, В.В. Опрышко Крымский государственный медицинский университет, Симферополь

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает изучение участия процессов протеолиза и апоптоза в карциногенезе. Считается, что связанное с протеолитическими процессами разрушение внеклеточного матрикса и свойство опухолевых клеток уклоняться от запуска процессов апоптоза являются одними из ключевых неспецифических признаков развития рака. Действие лучевой терапии (ЛТ) может приводить к изменениям в реакциях изученных систем, но как проявляются эти изменения и могут ли они иметь диагностическую ценность для оценки эффективности ЛТ, остается неизвестно.

Цель — установить диагностическую ценность определения в сыворотке крови маркеров апоптоза и протеолиза для оценки эффективности ЛТ больных злокачественными новообразованиями. Под наблюдением находились 75 больных раком различной локализации: рак грудной железы (n=14), тела (n=22) и шейки матки (n=21), легких (n=7), области головы и шеи (n=11). Применяли стандартные схемы ЛТ в адъювантном и неоадъювантном режиме. В начале и конце периода ЛТ в сыворотке крови определяли трипсиноподобную и эластазоподобною активность, альфа-1-ингибитор протеиназ и кислотостабильные ингибиторы. Из показателей апоптоза исследовали фактор некроза опухоли (TNF)-α, каспазу 8 и р53 протеин. Контрольную группу составили 14 здоровых людей.

Полученные результаты показали, что после курса ЛТ злокачественных новообразований в сыворотке крови происходит нормализация показателей протеолиза с преимущественным снижением активности альфа-1-ингибитора протеиназ. В уровне каспазы 8 и р53 после курса ЛТ не происходит существенных изменений, тогда как уровень TNF-α повышается. Отмеченные изменения характерны для неоадьювантной ЛТ и еще более выражены при ЛТ в адъювантном режиме. Предполагается, что изменения в концентрации альфа-1-ингибитора протеиназ в большей степени зависят от состояния опухолевой ткани, а повышение $TNF-\alpha$ зависит от действия лучевой терапии.

Повышение уровня TNF- α на фоне снижения активности α -1-ингибитора протеиназ может использоваться в качестве дополнительного неспецифического критерия эффективности лучевой терапии.

65. Морфологические варианты инфильтративных форм рака молочной железы и их иммуногистохимическая характеристика

А.А. Молошок, Л.В. Шеремок, Ю.В. Рудич Областное патологоанатомическое бюро, Чернигов

Рак молочной железы (РМЖ) как гетерогенная патология отличается значительной вариабельностью в морфологии, иммунофенотипе и биологическом поведении опухоли. Морфологическое строение и иммуногистохимические характеристики (ИГХ) опухолевого процесса позволяют выбрать таргетную терапию и определить прогноз заболевания.

Цель — проанализировать морфологическое строение РМЖ и его ИГХ-характеристику в зависимости от возраста. Проанализирован 731 случай РМЖ за период с 2008 по 2010 г. Учитывались гистологическое строение, ИГХ-характеристика рака, а также фоновая патология в различных возрастных группах.

31% больных был в возрасте от 30 до 49 лет, 69% — старше 50. Инфильтрирующий протоковый рак (ИПР) составил 73,9%, дольковый — 13,8%, протоково-дольковый — 4,1%, медуллярный -3,3%, слизистый -2,1%, тубулярный -0,9%, прочие (смешанная эпителиально-мезенхимальная опухоль, метапластический, плеоморфный и папиллярный рак) — 1,9%. Во всех возрастных группах превалирует ИПР (82%). В 20-29 лет чаще, чем в остальных группах, отмечается дольковый рак, в возрасте 60-69 лет — медуллярный. До 40 лет не выявлен тубулярный, слизистый и редкие формы рака. В 13,5% случаев РМЖ во всех возрастных группах отмечались участки неинфильтрирующего протокового рака преимущественно комедо-карцинома или криброзного строения. При ИГХ-исследовании люминальный подтип А рака составил 53,8%, B - 7,4%, базальный - 26,1%, Her2new -12,7%. В возрасте до 30 лет не отмечался базальный подтип, но чаще, чем в остальных возрастных группах, выявлялся Her2new-подтип (20%). Her2new-подтип также чаще отмечался до 40 лет (36,6%) и в 50-59 лет (16%). Базальный подтип рака — чаще в возрасте 30-59 лет (30-39-30,6%)40-49-29,2%, 50-59-29,1%).

РМЖ чаще диагностируется в возрасте 50—59 лет. Преобладает ИПР. Инфильтрирующий дольковый рак в сравнении с другими возрастными группами превалирует в группе 20—49 лет, медуллярный — 50—59 лет. Неинфильтрирующий протоковый рак при ИПР чаще наблюдается в возрастной группе до 40 лет. Во всех возрастных группах преобладает люминальный подтип рака. В возрасте до 30 лет не отмечался базальный подтип, но чаще диагностировался Her2new-подтип.

66. Патогенетичні аспекти виникнення та розвитку папілярної тироїдної мікрокарциноми

О.В. Мужичук, Н.І. Афанасьєва

Харківський національний медичний університет, Україна ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва НАМН України», Харків

Особливої уваги заслуговують питання тироїдного канцерогенезу для визначення механізмів виникнення та розвитку неопластичної трансформації тироцитів. У попередніх дослідженнях нами доведено, що тироїдна мікрокарцинома (МК) у 61% випадків діагностується на фоні доброякісної патології щитоподібної залози (ШЗ).

Мета — визначити роль маркерів апоптозу та клітинної проліферації в папілярних МК ЩЗ для встановлення патогенетичних

зв'язків між доброякісними тироїдними захворюваннями та злоякісною трансформацією тироцитів. Експресію p53, p21^{WAFI}\CIP1, p63 та Ki-67 вивчено у 65 зразках тканини папілярного раку (ПР) ЩЗ із розміром пухлини T2—3, в 11 випадках — у тканині ТМК та в параканкрозній тканині (ПКТ). Дослідження проводили на депарафінізованих зрізах. Використовували первинні антитіла до p21^{WAFI}\CIP1 (клон SX118), p53 (клон DO-7), p63 (клон 4A 4) та Ki- 67 (клон MIВ-1). Візуалізацію продуктів реакції проводили з використанням системи En Vision (Dako Cytomation). Оцінку реакції проводили за допомогою світлового мікроскопу (збільшення x1250, масляна імерсія) з визначенням індексу мітки (ІМ) та за наявності реакції для Ki-67.

У папілярних МК показники експресії р53 не відрізнялися від аналогічних показників при ПР більшого розміру. Експресія р $21^{\text{WAF1/CIP1}}$ у товщі МК спостерігалася частіше та була на більш високому рівні, ніж у товщі пухлин більшого розміру. У ПКТ, що оточувала МК, також спостерігалася тенденція щодо підвищення показників експресії цього маркера. Аналогічно і з показниками експресії р63, які у тканині МК мали тенденцію, а в ПКТ при МК були значно збільшені порівняно з пухлинами більшого розміру. Також у ПКТ МК спостерігалося збільшення проліферативної активності клітин. Таким чином, за показниками експресії р53 та р63 папілярні МК практично не відрізнялися у кращий бік від пухлин великого розміру. Компенсаторне ж збільшення експресії p21WAF1/CIP1 у товщі МК, з одного боку, є позитивним моментом, а з другого — свідчить про напруження антипроліферативних механізмів. Показники експресії p21WAF1/CIP1 та p63 в доброякісно зміненій ПКТ та у клітинах МК мали спільні риси. У параканкрозній тиреоїдній тканині, що оточувала МК, експресія p21WAF1/CIP1 мала тенденцію до збільшення. Підвищення показників експресії р63 у ПКТ МК супроводжувалося високими показниками його експресії в пухлинній. Спостерігалося підвищення показників експресії р63 та проліферативної активності (за рівнем Кі-67) в оточенні папілярних МК до рівня пухлинної тканини. Зазначені зміни у клітинах доброякісних утворів тиреоїдної паренхіми, які оточують малі за розмірами осередки тиреоїдного раку, на імуногістохімічному рівні доводять, що розвиток злоякісної пухлини відбувається саме з цих клітин.

Отримані результати свідчать, що виявлено спільні ланки клітинної проліферації та апоптозу при злоякісних пухлинах ЩЗ різного розміру та її доброякісних захворюваннях. Таким чином, злоякісна тиреоїдна пухлина може виникати саме з доброякісно змінених тироцитів.

67. Особенности патоморфологической диагностики нейроэндокринных опухолей

Л.А. Панова, Н.В. Волкова

Донецкий областной противоопухолевый центр

На сегодня в развитых странах мира наблюдается значительное повышение диагностики нейроэндокринных опухолей. За период с 1973 г. заболеваемость в мире выросла с 1,1 до 5,25 на 100 000 населения. Точный показатель заболеваемости в Украине не известен, в связи со сложностью дифференциальной диагностики, необходимостью иммуногистохимического исследованя. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) развиваются из нейроэндокринных клеток и имеют общие клинические и морфологические особенности независимо от их локализации.

В нашей практике эти опухоли чаще всего наблюдались в легких, кишечнике, поджелудочной железе, надпочечнике, параганглиях. Предварительный диагноз устанавливается при гематоксилин-эозиновой окраске препаратов. При подозрении на НЭО производится иммуногистохимическое исследование с использованием хромогранина А, синаптофизина, Ki-67. Последний показатель необходим для определения митотического индекса, а, следовательно, уровня зрелости опухоли.

В Донецком противоопухолевом центре метод иммуногистохимического исследования при подозрении на НЭО проводится с 2010 г. За это время выполнено 67 исследований, из них диагноз НЭО был подтвержден в 52 случаях.

Поскольку лечение НЭО существенно отличается от терапии других злокачественных опухолей, точность диагностики имеет большое значение и позволяет применить адекватные лечебные меры и повысить их эффективность.

68. Метастазы злокачественной опухоли из невыявленного первичного очага

П.М. Пихут, Д.Г. Андронаки, В.Х. Чуперка

Иститут онкологии Молдовы, Кишинев, Республика Молдова

Цель — определить возможность выявления первичной опухоли при наличии одного или нескольких метастатических поражений в условиях онкологического стационара.

399 пациентов были госпитализированы в отделение общей онкологии с 2001 по 2009 г. с диагнозом «метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага». Больные были в возрасте от 16 до 89 лет, средний возраст — 59.8 года, мужчин — 223 (55.9%), женщин — 176 (44.1%). Больные распределялись на 2 группы по количеству метастатических поражений: солитарные метастазы (кости, печень, лимфатические узлы, мягкие ткани и др.) — 171 (42.9%) пациент, синхронные метастазы в органах, тканях и/или лимфатических узлах — 227 (57.1%) пациентов.

Для установления первичной опухоли использовались различные инструментальные и морфологические методы. Наиболее часто отмечались метастазы рака различной структуры (62,6%), метастазы злокачественной меланомы (11,45%), метастазы злокачественной опухоли без определенного гистогенеза (3,05%).

Первичная опухоль установлена в 248 (62,2%) случаях. Наиболее часто очаг локализовался в легких (26,0%), коже (13,4%), почках (7,3%), предстательной железе (5,7%), молочной железе (4,9%); как гематологическое поражение (20,4%). Первичный очаг не был установлен в 151 (37,8%) случаях.

Выводы: полученные результаты указывают на определенные трудности при установлении первичной опухоли даже в условиях специализированного стационара (в 37,8% случаев первичная опухоль не была выявлена).

69. Применение опухолевых маркеров для определения первичной опухоли у пациентов с метастазами без выявленного первичного очага

П.М. Пихут, И. Мереуцэ, В. Стратан

Институт онкологии Молдовы, Кишинев, Республика Молдова

Цель — эффективность определения уровня опухолевых маркеров для выявления первичной опухоли у пациентов с диагнозом «метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага».

Уровень маркеров определялся у 399 пациентов, проходивших обследование в отделении общей онкологии с 2001 по 2009 г. с диагнозом «метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага». Первичная опухоль выявлена в 62,2% случаев. Диагноз подтверждался инструментальными методами, морфологически и определением уровня опухолевых маркеров.

Уровень ПСА был повышен в 97,6% случаев рака предстательной железы, СА 15-3 — в 73% случаев рака молочной железы, СА 125 — в 84% случаев рака яичника и тела матки, РЭА + СА 19-9 — в 62% случаев колоректального рака, АФП — в 72% случаев первичного рака печени и в 53% — случаев метастатического рака печени. На основании проведенных исследований был разработан алгоритм определения уровня опухолевых маркеров у пациентов с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (№ 4586 от 24.11.2007).

Полученные результаты указывают на высокую эффективность определения уровня опухолевых маркеров в сочетании с инструментальными и морфологическими методами исследования для определения первичной опухоли (до 63%), особенно у больных в тяжелом состоянии и при массивных патологических переломах.

70. Возможности цитологического метода в диагностике базальноподобного рака молочной железы

Т.Ю. Погорелая, Н.Ф. Щуров, Д.И. Кебало, Э.Д. Званцева, Ш. Фероз

Запорожская медицинская академия последипломного образования Запорожский областной клинический онкологический диспансер.

В последние годы в диагностике рака молочной железы (РМЖ) широкое распространение получили иммуноцитохимические методы исследования.

Цель работы — определить возможности цитологического метода в диагностике базальноподобного РМЖ. Исследования проведены у 155 больных РМЖ I-III стадии. Больным производилась пункционная биопсия опухоли. При изучении рецепторного статуса РМЖ применялся иммуноцитохимический метод. Полученный материал окрашивался по методу Паппенгейма (азур-2-эозином), с использованием моноклональных антител фирмы «ДАКО».

У пациентов с верифицированным диагнозом РМЖ гистохимическим методом базальноподобный РМЖ определен у 31(20,0%) больного, диагноз базальноподобный РМЖ подтвержден цитологически у 29 (18,7%) больных. Ошибочно отрицательные цитологические заключения имели место в 2 (1,29%) случаях. Экспрессия антигена Кі-67 наблюдалась в 23 случаев. У больных базальноподобным РМЖ изучено наличие рецепторов к лектинам. Установлено, что чувствительность цитохимического метода в диагностике базальноподобного РМЖ составила 91,1%, специфичность — 98,2%, эффективность — 94,5%.

Использование цитологического метода в диагностике базальноподобного РМЖ обеспечивает высокую точность диагностики и позволяет на дооперационном этапе выбрать рациональную программу лечения.

71. Применение витальных красителей в эндоскопической практике

И.В. Разумейко, Г.С. Бойко Национальный институт рака, Киев

В настоящее время условием проведения качественного диагностического эндоскопического обследования является не только рутинная гастроскопия с биопсией, но и использование витальных красителей (хромоэндоскопия). Этод метод позволяет контрастно отобразить поражение слизистой оболочки и облегчить целенаправленный забор биоптатов.

В отделении эндоскопической диагностики применяется метод хромоэзофагогастроскопии с растворами метиленового синего 0,5% и конго-рот 0,3%. Условием проведения хромоэндоскопии является предварительная очистка слизистой оболочки от слизи и отмывание излишнего красителя с исследуемого участка. С помощью катетера, вводимого через биопсийный канал эндоскопа, производится орошение слизистой красителем. Исследования выполнялись на эндоскопах Olympus GIF XQ40.

Использование хромоскопии позволило с высокой точностью определять мелкие новообразования и их границы, прицельно взять биопсию, избегая участков некроза опухоли. Выявляемые с помощью окраски метиленовым синим изменения слизистой оболочки пищевода позволяют определять границы и рельеф поверхности раннего рака с высокой точностью. Четко визуализируется кишечная форма метаплазии пищевода (атипическая гиперплазия эпителия, пограничная по развитию с аденокарциномой пищевода), определяются участки для взятия биоптатов. Использование раствора конго красный позволило выявить участки метаплазии в дистальных отделах пищевода при желудочной форме метаплазии или эктопии слизистой желудка с продуцированием соляной кислоты. Применение витальных красителей во время полипэктомии дало более полное представление о границах распространения патологического процесса и позволяло выполнять полипэктомию в пределах здоровых тканей.

Применение метода хромоэндоскопии улучшает качество эндоскопического обследования пациентов, помогает выявлять ранние, порой только эндоскопически определяемые, клинически бессимптомные образования желудочно-кишечного тракта. Метод не требует дорогостоящей аппаратуры, не сложен в применении.

72. Особенности распределения ядрышковых организаторов в плоскоклеточном раке шейки матки

Т.Н. Туганова Национальный институт рака, Киев

Цитодиагностика плоскоклеточного рака (ПР) и диспла-

зий (Д) шейки матки (ШМ) дополнена исследованием ядрышковых организаторов (ЯО), структурные особенности которых отражают степень функциональной активности клеток.

Цель — выявить особенности распределения ЯО в ПР ШМ. В 2280 ядрах клеток ПР ШМ проведено качественное типирование основных типов ядрышек (Я) (17254) с Ад+ гранулами (АГ). Данные сопоставлены с показателями ЯО при умеренной Д.

Среднее содержание ЯО в ядре при $\Pi P = (7,60\pm0,071)$, что выше данного показателя при умеренных Д $(4,36\pm0,083)$. Значимые различия выявлены в содержании активных форм Я. Значительно выше процент Я переходного типа и крупных АГ в ПР (88,9%; 36,0%) при сравнении с умеренными Д (29,2%; 13,1%).

Полученные различия в распределении ЯО отражают рост показателей по мере проявления опухолевой трансформации, являются диагностическим маркером степени злокачественности.

73. Оцінка експресії білка р53 в пухлині хворих на метахронний рак молочної залози

В. Є. Чешук 1 , В. В. Штефура 2 , Л.М. Захарцева 2 , О. Є. Лобанова 1 , В.В. Зайчук¹, В.П. Паукова², М.С. Малець², М.Ф. Анікусько², I.Б. Шепотін^{1,3}

¹Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ ²Київський міський клінічний онкологічний центр ³Національний інститут раку, Київ

Первинно-множинний метахронний рак молочної залози (ПММРМЗ) все частіше відзначається серед загальної кількості випадків раку молочної залози (РМЗ). Пов'язано це з тим, що зростає виживаність хворих з однобічним РМЗ, комплексне лікування включає застосування променевої терапії, яка може сприяти розвитку контрлатерального РМЗ. У питанні діагностики ПММРМЗ важливе значення має рання діагностика первинної та вторинної пухлин, що впливає на результат лікування.

Мета — підвищити ранню діагностику вторинного метахронного процесу в молочній залозі та створити чіткий алгоритм дій при виявленні групи підвищеного ризику розвитку ПММРМЗ. У дослідження включено 145 хворих на РМЗ, з них 28 — без метахронного та двобічного ураження (контрольна група), 106 — без метахронного та двобічного ураження молодого віку (контрольна група молодих) та 11 хворих на ПММРМЗ (дослідна група). Усім хворим проводили патогістологічний метод дослідження — для визначення гістологічного варіанту, імуногістохімічний — для визначення частоти та рівня експресії маркера р53.

У >80% випадків досліджуваної групи виявлявся підвищений рівень експресії мутантного гена р53 у пухлині. При порівнянні результатів у дослідній та контрольній групах виявили статистично істотні відмінності експресії показника р53 (р=0,012). Відмінності між дослідною і контрольною групами молодих виявилися близькими до того, щоб бути істотними (р=0,075), при збільшенні кількості пацієнтів вони можуть стати істотними.

Гіперекспресія мутантного білка р53 в пухлині дозволяє прогнозувати підвищений ризик розвитку контрлатерального

РМЗ. Це сприяє більш ранній діагностиці вторинного метахронного процесу в молочній залозі.

74. Макроскопические и микроскопические изменения слизистой оболочки бронхов при железистом раке легкого

Т.М. Ярошук, Л.С. Болгова Национальный институт рака, Киев

При цитологической диагностике железистого рака легкого (ЖРЛ) по эксфолиативному материалу не всегда можно диагностировать патологический процесс. Это явилось основанием для изучения поражения слизистой оболочки бронхов при даной опухоли.

Цель — уточнить состояние ближайшего к опухоли бронха и его слизистой оболочки. Изучены макро- и микроскопиче-

ские изменения слизистой оболочки бронхов у 49 больных по операционному материалу и соскобах из слизистой оболочки бронхов, прилегающих к опухоли или пораженных опухолевым ростом. Цитологические препараты окрашивали по методу Паппенгейма и Папаниколау.

При макроскопическом исследовании установлено, что у большинства 29 (59%) больных слизистая оболочка бронхов не изменена. При этом опухолевые клетки выявлены у 6 (21%), а при наличии макроскопических изменений — у 11 (55%) из 20 больных.

У большинства больных с ЖРЛ не найдена связь опухоли с бронхами, что не может подтвердить развитие ЖРЛ из эпителия бронхов и нуждается в дополнительных исследованиях.