

## Срочная морфологическая диагностика в онкологии

Н.Н. ВОЛЧЕНКО, О.В. БОРИСОВА, В.Ю. МЕЛЬНИКОВА, А.Г. ЕРМОЛАЕВА, Ю.К. ГЛУХОВА, Е.Н. СЛАВНОВА

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** — показать преимущества и ограничения срочной морфологической диагностики в онкологии.

**Материал и методы.** За период с 2017 по 2019 г. срочное интраоперационное гистологическое исследование выполнено 765 пациентам, срочное интраоперационное цитологическое исследование — 2692 пациентам (24 877 объектов исследования). Для срочного гистологического исследования применяли криостатные срезы, препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Срочное гистологическое исследование проводили в течение 20—30 мин. Для срочной окраски цитологических препаратов применяли набор Лейкодиф-200 (Чехия). Срочное цитологическое исследование занимает 10—15 мин. Для исследования экссудатов из серозных полостей, а иногда и лимфатических узлов применяли иммунофлуоресцентное исследование (ИФИ) с антителом к эпителиальному антигену Ber-EP4 FITC (Dako). ИФИ проводили на флуоресцентном микроскопе Carl Zeiss Imager M1. В период с 2011 по 2017 г. исследовано 218 образцов EBUS-FBNA, полученных от 172 пациентов: без применения ROSE-диагностики — 178, с применением — 40 наблюдений.

**Результаты.** Достоверность интраоперационной морфологической верификации диагноза при гистологическом исследовании составляет 98—99%, при цитологическом исследовании — 95,2%, в 5% может быть сомнительной, в 1% наблюдений нельзя было решить вопрос о злокачественности процесса. Чувствительность исследования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) при раке молочной железы (РМЖ) составила 95,7%, специфичность — 99,7%, достоверность — 99,1%, эффективность — 93,1%. Срочное цитологическое исследование СЛУ при раннем РМЖ в 71% случаев позволило обнаружить макрометастазы рака. Микрометастазы составляют 16% от всех гистологически выявленных метастазов, из них цитологически обнаружено только 23% из всех микрометастазов. При меланоме метастазы в СЛУ выявлены в 5% наблюдений. При адекватном взятии материала точность срочной интраоперационной диагностики с целью уточнения степени распространенности опухолевого процесса составляет 97—98%. Чувствительность ROSE-диагностики при EBUS-TBNA составила 96%, специфичность — 100%, точность — 98%. Эффективность без ROSE составила 76%, с применением ROSE — 80%. У 40% пациентов применение ROSE позволило уточнить стадию опухолевого процесса.

**Заключение.** Важность срочной интраоперационной морфологической диагностики в онкологии несомненна, поскольку является эффективным методом, способствует адекватному проведению хирургического лечения, которое является залогом длительной безрецидивной выживаемости. В настоящее время отмечается общая тенденция к уменьшению объема резецированных тканей с соблюдением принципов онкологической безопасности, что улучшает качество жизни пациентов и не ухудшает прогноз заболевания, поэтому количество интраоперационных морфологических исследований возрастает. Особенно актуально интраоперационное исследование СЛУ при РМЖ и меланоме, а также краев резекции при РМЖ. Также чрезвычайно актуальна ROSE-диагностика для морфологической верификации труднодоступных образований минимально инвазивными методами.

**Ключевые слова:** срочное интраоперационное морфологическое исследование, сторожевой лимфатический узел, края резекции, ROSE-диагностика.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Волченко Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>

Борисова О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5160-3168>

Мельникова В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-9667-1164>

Ермолаева А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-2844-1943>

Глухова Ю.К. — <https://orcid.org/0000-0001-6062-2635>

Славнова Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2307-4355>

**Автор, ответственный за переписку:** Борисова Олеся Владимировна — e-mail: borisova07@bk.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Волченко Н.Н., Борисова О.В., Мельникова В.Ю., Ермолаева А.Г., Глухова Ю.К., Славнова Е.Н. Срочная морфологическая диагностика в онкологии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2020;9(1):5-13. <https://doi.org/10.17116/onkolog202090115>

## Urgent morphological diagnosis in oncology

N.N. VOLCHENKO, O.V. BORISOVA, V.Yu. MELNIKOVA, A.G. ERMOLAEVA, Yu.K. GLUKHOVA, E.N. SLAVNOVA

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Objective** — to show the advantages and limitations of urgent morphological diagnosis in oncology.

**Subjects and methods.** In the period from 2017 to 2019, an urgent intraoperative histological examination was performed in 765 patients; an urgent intraoperative cytological examination was conducted in 2.692 patients (24.877 study objects). For urgent histological

examination, cryostat sections were used; the specimens were stained with hematoxylin and eosin. An urgent histological examination was carried out for 20—30 minutes. The Leukodif kit (Czech Republic) was used for urgent staining of cytological specimens. It takes 10—15 minutes to make urgent cytological examination. An immunofluorescence study (IFS) using anti-epithelial antigen (Dako Ber-EP4 FITC) was employed to examine exudates from serous cavities and sometimes lymph nodes. IFS was performed on a Carl Zeiss Imager M1 fluorescence microscope. In 2011 to 2017, examinations were made in 218 endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-FBNA) samples obtained from 172 patients: without Rapid On-Site Cytological Examination (ROSE) in 178, by applying 40 cases.

**Results.** The significance of intraoperative morphological verification of the diagnosis was 98—99% on histological examination and 95.2% on cytological examination; it might be doubtful in 5% of cases; the impossibility of deciding whether the process was malignant was in 1%. Examinations of sentinel lymph nodes (SLN) in breast cancer (BC) showed a sensitivity of 95.7%, a specificity of 99.7%, a significance of 99.1%, and an effectiveness of 93.1%. Urgent cytological study of SLN in early BC revealed macrometastases in 71% of cases. Micrometastases accounted for 16% of all histologically detected metastases, of which only 23% of all micrometastases had been cytologically detected. SLN metastases were seen in 5% of melanomas. When materials were adequately sampled, the accuracy of urgent intraoperative diagnosis in clarifying the extent of the tumor process was 97—98%. ROSE (to explain what it was?) during EBUS-TBNA showed a sensitivity of 96%, a specificity of 100%, and an accuracy of 98%. The effectiveness without ROSE was 76%; that with ROSE was 80%. ROSE could specify the stage of the tumor process in 40% of patients.

**Conclusion.** The importance of urgent intraoperative morphological diagnosis in oncology is undeniable, since it is an effective method and contributes to adequate surgical treatment, which is the key to long-term disease-free survival. Currently, there is a general tendency to reduce tissue resection volumes in compliance with the principles of cancer safety, which improves quality of life in patients and does not worsen disease prognosis, so the number of intraoperative morphological studies is on the rise. Of particular relevance is the intraoperative study of SLN in BC and melanoma, as well as that of resection margins in BC. ROSE is also extremely relevant to morphologically verify the masses that are hard to reach using minimally invasive techniques.

**Keywords:** urgent intraoperative morphological examination, sentinel lymph node, resection margins, ROSE diagnosis.

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Volchenko N.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>

Borisova O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5160-3168>

Melnikova V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-9667-1164>

Ermolaeva A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-2844-1943>

Glukhova Yu.K. — <https://orcid.org/0000-0001-6062-2635>

Slavnova E.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2307-4355>

**Corresponding author:** Borisova O.V. — e-mail: [borisova07@bk.ru](mailto:borisova07@bk.ru)

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Volchenko NN, Borisova OV, Melnikova VYu, Ermolaeva AG, Glukhova YuK, Slavnova EN. Urgent morphological diagnosis in oncology. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2020;9(1):5-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog202090115>

Срочная морфологическая диагностика в онкологии подразделяется на следующие два раздела: срочная интраоперационная морфологическая диагностика (СИМД) и rapid on-site evaluation (ROSE) — быстрая оценка на месте.

Цель СИМД — адекватное выполнение хирургического вмешательства. Важность СИМД остается несомненной, так как определяет тактику хирурга во время операции, позволяет избежать повторных операций или излишне обширных хирургических вмешательств.

Задачи интраоперационной морфологической диагностики:

- морфологическая верификация диагноза при невозможности дооперационной диагностики или в случае, когда морфологический диагноз не соответствует операционным находкам;
- уточнение степени распространенности опухолевого процесса путем изучения зон регионарного метастазирования, состояния органов высокого риска метастазирования, экссудатов из грудной и брюшной полостей;
- установление абластичности операционных краев резекции;
- определение состояния тканей, окружающих опухоль, при выполнении экономных операционных вмешательств;
- контроль информативности взятого материала при диагностических операциях [1—4].

Цитологическое или гистологическое исследование при СИМД имеет свои преимущества и недостатки. Основные недостатки исследования замороженных срезов — ограниченное количество используемых участков и более низкое качество гистологических препаратов, чем при плановом гистологическом исследовании после приготовления парафиновых блоков, что влияет на точность морфологического диагноза. В замороженных срезах образуются кристаллы льда, вследствие чего происходит деформация материала и искажается архитектура ткани. Гистологическое и цитологическое исследования зависят от качества и информативности полученного материала. Совместное использование цитологического и гистологического исследований приводит к лучшей корреляции СИМД с плановым гистологическим исследованием. В некоторых случаях морфологическое исследование может отложить постановку диагноза до планового гистологического исследования, чтобы избежать ошибочного диагноза. Такой подход может привести к повторным хирургическим вмешательствам, но при неясном диагнозе и небольшом количестве полученного материала нет необходимости любой ценой добиваться интраоперационного морфологического исследования, особенно если речь идет о редких опухолях. При поражениях размером менее 1 см не следует использовать весь материал для срочного исследования, так как можно не получить категоричного заключения ни при срочном, ни при плановом исследовании.

Быстрая оценка на месте (ROSE) — это цитоморфологическая диагностическая процедура, которая позволяет в течение нескольких минут оценить адекватность полученного материала для рутинного цитологического, гистологического, иммуноморфологического и молекулярно-генетических исследований. Чаще применяется при эндобронхиальном ультразвуковом исследовании с тонкоигольной трансbronхиальной пункцией (EBUS-TBNA) или КТ-исследовании при периферических образованиях в легких, лимфаденопатии средостения, а также при образованиях в поджелудочной железе, подслизистых образованиях в полых органах, опухолях забрюшинного пространства. Применение ROSE-диагностики также оправдано при пункциях печени, щитовидной и молочной железы, подмышечных лимфатических узлов и др. Цитолог находится рядом с диагнозом, проводящим манипуляцию, при получении материала проводится срочная окраска в течение 3 мин и оценка цитологом при микроскопическом исследовании адекватности полученного материала. При неинформативности материала сразу же проводится повторный забор образца. Это уменьшает число повторных процедур особенно с использованием наркоза и является эффективной и экономичной методикой. Окончательное заключение дается после планового морфологического исследования.

Появление персонализированной медицины увеличило спрос на молекулярные исследования, что делает ROSE-диагностику еще более актуальной. Точный диагноз во время ROSE может помочь эндоскопистам решить, сколько образцов опухоли необходимо взять, например, для молекулярно-генетического исследования при аденокарциноме требуется большее количество образцов, тогда как одного образца может быть достаточно при плоскоклеточной карциноме [5–9].

Для интраоперационной морфологической верификации диагноза необходимо иметь правильно оформленные сопроводительные документы с указанием анамнестических данных, стадии процесса, характера предоперационного лечения, сроков его проведения.

Цель исследования — показать преимущества и ограничения срочной морфологической диагностики в онкологии.

## Материал и методы

За период с 2017 по 2019 г. срочное интраоперационное гистологическое исследование выполнено 765 пациентам, срочное интраоперационное цитологическое исследование — 2692 пациентам (24 877 объектов исследования). Для срочного гистологического исследования применяли криостатные срезы, препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Срочное гистологическое исследование проводили в течение 20–30 мин. Для срочной окраски цитологических препаратов использовали набор Лейкодиф (Чехия). Срочное цитологическое исследование занимает 10–15 мин. Для исследования экссудатов из серозных полостей, а иногда и лимфатических узлов применяли иммунофлюоресцентное исследование (ИФИ) с антителом к эпителиальному антигену Her-EP4 FITC (Dako). ИФИ осуществляли на флюоресцентном микроскопе Carl Zeiss Imager M1. В период с 2011 по 2017 г. исследовано 218 образцов EBUS-FBNA, полученных от 172 пациентов: без применения ROSE-диагностики — 178, с применением — 40.

## Результаты исследования

### Интраоперационная морфологическая верификация опухолей различных локализаций

**Периферический рак легкого.** В настоящее время заболеваемость периферическим раком легкого увеличивается, особенно растет доля аденокарцином. Совершенствование радиологических методов позволяет обнаружить мелкие очаги в легких, не доступные для дооперационной морфологической диагностики, что ведет к увеличению количества интраоперационных исследований.

**Гистологическое исследование.** Достоверность гистологического исследования в диагностике рака легкого составляет 99%. Злокачественный процесс установлен в 44,3% наблюдений, при этом в 85% выявлена аденокарцинома легкого, а в 14,8% — метастазы аденокарциномы кишечного типа, желудка и меланомы в ткани легкого. Нейроэндокринные опухоли установлены в 8,2% наблюдений. При использовании СИМД удается избежать излишне радикальных операций при туберкулезе, саркоидозе, гамартоме, продуктивном воспалении. В настоящее время важно не только установить диагноз рака, но и его гистологическую форму. Известно, что микропапиллярный и солидный варианты аденокарциномы легкого характеризуются более агрессивным течением с более высоким риском рецидива и требуют обширных хирургических резекций, тогда как при аденокарциноме со стелющимся типом роста (lepidic тип) и микроинвазивной аденокарциноме возможны более экономные резекции. С другой стороны, точное гистологическое определение подтипа аденокарциномы является сложной задачей, поскольку часто имеется гетерогенность опухоли. Определение гистологического типа — задача планового морфологического исследования, однако при наличии в операционном образце структур с неблагоприятным прогнозом необходимо их отмечать. Возможна ошибка в определении степени инвазии в образцах замороженных тканей по сравнению с результатами, полученными при плановом гистологическом исследовании, что связано с неудачным выбором материала для срочного исследования и разрушением альвеолярных пространств в замороженных образцах.

**Цитологическое исследование.** Достоверность цитологического исследования при раке легкого составляет 97,2%. Цитологически определить подтип аденокарциномы трудно, что связано с нарушением структурных признаков в цитологических препаратах, а также с гетерогенностью опухоли [10–13]. Наибольшие трудности цитологического исследования возникают при дифференциальной диагностике между реактивной пролиферацией пневмоцитов и аденокарциномой со стелющимся типом роста (рис. 1), а иногда и с редкими опухолями, например, пневмоцитомой, с которой связана одна из наших ошибок при цитологическом исследовании (рис. 2). При срочном цитологическом исследовании образований в легком гиподиагностика составила 6,7%, что связано с материалом, полученным из очага некроза и воспаления. В этих случаях рекомендуется повторное исследование.

**Рак молочной железы (РМЖ).** СИМД при образованиях в молочной железе в настоящее время применяют крайне редко, так как морфологический диагноз является результатом исследования дооперационных трепанобиопсий. При неуверенном дооперационном диагнозе проводится срочное морфологическое исследование.

Таблица 1. Достоверность цитологического исследования при СИМД

Локализация	Совпадение диагнозов, %	Расхождение диагнозов, %	Количество неинформативного материала, %	Совпадение по данным литературы, %
Легкое	95,5—97,0	3,0—4,5	3,0—7,0	79,0—98,0
Молочная железа	95,8—97,4	4,2—2,6	2,6—4,6	90,0—96,0
Мягкие ткани и кости	90,2—93,8	9,8—6,2	5,0—12,3	65,0—93,4
Печень, поджелудочная железа	92,3—97,5	7,7—2,5	4,4—2,5	73,0—93,6

**Гистологическое исследование.** Чувствительность интраоперационного гистологического диагноза составляет 97%, специфичность — 99%. Однозначно судить о характере процесса не удается в 1—2% наблюдений. Наибольшие сложности гистологического исследования возникают при склерозирующем аденозе с радиальным рубцом, когда создается ложное впечатление инвазивного роста рака. Случаи гипердиагностики возможны при пролиферирующем папилломатозе с гиперплазией эпителия протоков и формированием железистых и папиллярных структур особенно с центральным некрозом, что можно ошибочно принять за внутрипротоковый рак. Противопоказаниями к срочному интраоперационному исследованию при опухолях молочной железы являются внутрипротоковый и внутридольковый рак (*cr in situ*), внутрипротоковая папиллома. Высокодифференцированная папиллярная и тубулярная карциномы, инвазивный дольковый рак часто при СИМД неправильно диагностируются как доброкачественные поражения из-за отсутствия признаков клеточной атипии.

**Цитологическое исследование.** Интраоперационно цитологически опухоли молочной железы исследуются крайне редко: при отсутствии дооперационного морфологического диагноза или при интраоперационных находках. Цитологическая гиподиагностика составила 3,8%, что связано с морфологическими особенностями опухолевых клеток особенно при дольковом РМЖ, а также с выраженными дистрофическими изменениями опухолевых клеток. Цитологическая гипердиагностика не превысила 1% и связана с выраженными реактивными изменениями эпителия.

**Опухоли яичников.** Характерно отсутствие дооперационной морфологической диагностики вследствие опасности разрыва кист (опухоль яичников чаще имеет кистозную форму) и возможности диссеминации опухоли по брюшине, что приводит к 100% интраоперационной морфологической диагностике.

**Гистологическое исследование.** В 30% наблюдений проведено двустороннее исследование яичников. При СИМД сравнительно просто диагностируются неопухолевые поражения яичников, такие как фолликулярная, лютеиновая, эндометриодная кисты, эндометриоз и др. СИМД опухолей яичников имеет ряд ограничений при пограничных опухолях. Около 20% серозных пограничных опухолей иногда содержит небольшие очаги серозного рака, которые могут не попасть в срез при срочном исследовании из-за ограниченного количества отбора проб [14, 15]. По нашим данным, ошибка при исследовании пограничных опухолей яичников была связана с гиподиагностикой и составила 7%, что связано в основном с наличием микроочагов рака. Возможности интраоперационного исследования муцинозных пограничных опухолей особенно ограничены из-за больших размеров опухоли и гетерогенности структуры: в одной и той же опухоли присутствуют доброкачественные,

пограничные и злокачественные участки. В классификации ВОЗ (4-е издание, 2014 г.) приведены требования к вырезке материала для планового гистологического исследования: для опухолей менее 10 см в наибольшем измерении 1 блок на каждый сантиметр максимального размера; для образований более 10 см — по 2 блока на каждый сантиметр, особое внимание следует уделять участкам солидного строения, что неосуществимо в условиях СИМД [16]. Интраоперационное заключение в предположительной форме может даваться при опухолях стромы полового тяжа и герминогенных опухолях. В 14,3% случаев при СИМД выявлены метастазы в яичнике эндометриодной аденокарциномы, аденокарциномы шейки матки, желудка, молочной железы и почки, подтвержденные плановым гистологическим исследованием. Чувствительность СИМД при опухолях яичников составляет 98,7%, специфичность — 99%.

**Цитологическое исследование.** Цитологически интраоперационно опухоли яичников в нашем учреждении практически не исследуются, а исследуются экссудаты из малого таза с целью уточнения распространенности опухолевого процесса.

СИМД не используется для морфологической верификации диагноза при опухолях щитовидной железы, почки, средостения. Интраоперационная морфологическая верификация диагноза не применяется для уточнения гистогенеза и степени дифференцировки опухоли, решения вопроса: первичная опухоль или метастаз, для диагностики сарком мягких тканей, злокачественных лимфом, опухолевых узлов полиморфного строения, оценки степени лецебного патоморфоза.

Достоверность интраоперационной морфологической верификации диагноза при гистологическом исследовании составляет 98—99%, при цитологическом исследовании — 95,2% (табл. 1), в 5% СИМД может быть сомнительной, в 1% наблюдений нельзя решить вопрос о злокачественности процесса.

#### Адекватная оценка лимфатического коллектора

В последнее время СИМД переживает «второе рождение» в связи с чрезвычайной актуальностью проблемы интраоперационного исследования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) при РМЖ, раке шейки матки и меланоме. Исследование СЛУ на наличие метастазов является предикторным фактором поражения несигнальных лимфатических узлов и определяет объем лимфодиссекции. При исследовании макроскопически неизмененных лимфатических узлов в 30—40% случаев обнаруживаются метастазы, а при микроскопическом исследовании лимфатических узлов, макроскопически похожих на метастатические, в 25—30% случаев метастазы не выявляются. Срочное интраоперационное гистологическое исследование лимфатических узлов может быть неадекватным в 25% наблюдений из-за по-

**Таблица 2. Сравнение цитологического и гистологического исследований при СИМД СЛУ**

Исследование	Всего метастазов	Микрометастазы		Макрометастазы
		число СЛУ/число пациентов		
Срочное цитологическое	88 (10,5%)/68	5 (0,6% из всех СЛУ, 3,6% из всех метастазов)/5		83/63
Плановое гистологическое	139 (16,6%)/116	22 (2,6% из всех СЛУ, 16% из всех метастазов)/22		117/94

**Таблица 3. Цитологическая гиподиагностика метастазов в СЛУ**

Гиподиагностика всего	Микрометастазы	Изолированные опухолевые клетки	Макрометастазы	
			пропущены цитологом	не попали в срез соскоба
51 СЛУ (48 пациенток)	15 СЛУ (15 пациенток)	2 СЛУ (2 пациентки)	5 (СЛУ) (4 пациентки)	29 СЛУ (27 пациенток)

тери опухолевых клеток при небольшом объеме поражения лимфатического узла [4].

По данным литературы [17–19], чувствительность срочного цитологического исследования лимфатических узлов колеблется от 33 до 96%.

Интраоперационную оценку состояния лимфатических узлов в нашем исследовании осуществляли с помощью цитологического исследования соскобов с поверхности разреза или серийных срезов. Определение СЛУ проводили с использованием радиоизотопного коллоида Технефит 99mTc, сцинтиграфии в режиме ОФЭКТ и ОФЭКТ-КТ. Интраоперационно для детекции СЛУ использовали портативный гамма-детектор NEO2000. Соскобы для цитологического исследования имеют ряд преимуществ: в короткие сроки можно сделать несколько препаратов с поверхности разреза, лучше серийные; лимфатический узел в дальнейшем отправляют на плановое гистологическое исследование.

При срочной интраоперационной цитологической диагностике исследовано 837 СЛУ (609 пациенток). Цитологически метастазы выявлены в 88 (10,5%) СЛУ у 68 пациенток, т.е. у каждой 9-й, в том числе у 5 при микрометастазах. При плановом гистологическом исследовании метастазы определены в 139 (16,6%) СЛУ у 116 пациенток, т.е. практически у каждой 5-й пациентки, из них в 22 (16%) наблюдениях — микрометастазы (**табл. 2**). Таким образом, цитологически метастазы не выявлены в 51 СЛУ (48 пациенток). Срочное цитологическое исследование СЛУ в 71% случаев позволило обнаружить макрометастазы рака (**рис. 3**). В 29% цитологически макрометастазы не обнаружены.

Мы проанализировали причины цитологической гиподиагностики (**табл. 3**). Истинная цитологическая гиподиагностика (единичные опухолевые клетки были пропущены цитологом) составляет 0,5%, как правило, при дольковой карциноме. Классическая дольковая карцинома характеризуется мелкими клетками размером с лимфоцит или немного крупнее, не образующими железистоподобные структуры, а рассыпанными как лимфоидные элементы. При этом отсутствуют признаки атипии, что имитирует лимфоидные элементы и приводит к гиподиагностике (**рис. 4**). В остальных случаях макрометастазы не попали в срез, так как метастазы в лимфатическом узле практически всегда начинают формироваться в корковом слое подкапсульно и не все попадают в плоскость среза, с которого берется соскоб. В идеа-

ле СЛУ должен нарезаться с интервалом 2 мм, что позволяет обнаруживать большинство макрометастазов. Микрометастазы составляют 16% от всех гистологически выявленных метастазов, из них цитологически обнаружены только 23% из всех микрометастазов. Чувствительность исследования СЛУ составила 95,7%, специфичность — 99,7%, достоверность — 99,1%, эффективность — 93,1%. В настоящее время исследование СЛУ при РМЖ применяется не только при раннем раке, но также после неoadъювантной химиотерапии. Необходимо исследовать большее количество СЛУ, для того чтобы с большей вероятностью обнаружить метастазы.

СИМД СЛУ необходима у пациентов с меланомой кожи на ранней стадии. Первое многоцентровое исследование селективной лимфаденэктомии (MSLT-1) показало, что статус СЛУ является наиболее важным прогностическим фактором [20–22]. Анализ данных литературы показывает, что достаточно малое количество исследований посвящено срочному интраоперационному цитологическому исследованию СЛУ при меланоме. В работе N. Jonjic и соавт. [24] показано, что при исследовании 427 СЛУ от 201 пациента чувствительность цитологического метода составила 57% при 99% специфичности. V. Soo и соавт. [25] обследовали 229 пациентов: чувствительность составила 33% при 100% специфичности. Следует отметить, что, по данным A. Fahu и соавт. [26], интраоперационное цитологическое исследование замороженных срезов СЛУ позволило выявить только 47,4% метастазов меланомы, а 23% удалось обнаружить только с помощью иммуногистохимического исследования.

В нашей работе при меланоме исследовано 142 СЛУ. Метастазы выявлены в 7 (5%) наблюдениях (**рис. 5**). Неудачно взят материал в 2 наблюдениях (микрометастазы). Чувствительность составила 100%, специфичность — 100%, достоверность — 100%, эффективность — 98,6%. В 2 наблюдениях цитологически в СЛУ имелись единичные опухолевые клетки меланомы, подтвержденные при пересмотре несколькими цитологами, не обнаруженные при плановом гистологическом исследовании, однако в 1 случае метастазы были обнаружены не в СЛУ при дорезке материала. Вероятно, в данных наблюдениях произошла потеря опухолевых клеток при приготовлении цитологических препаратов. По данным крупного многоцентрового исследования MSLT-2 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial), имеются небольшие метастазы в лимфатических уз-

лах, которые не обнаруживаются при стандартном гистологическом исследовании. Оценка не сторожевых лимфатических узлов с использованием иммуногистохимии показывает, что частота обнаружения occultных метастазов в них может достигать 8—10% [21]. Этот же факт подтверждают китайские исследователи M. Ren и соавт. [27]: применение иммуногистохимии с антителами S100, мелан А и НМВ45 выявило пропущенные метастазы меланомы после рутинного гистологического исследования в 12,1% наблюдений. В исследовании экспертной группы американских патологов показано, что в 8% наблюдений при пересмотре гистологических препаратов выявляются существенные расхождения в гистологической оценке СЛУ, что влияет на тактику ведения пациентов и прогноз заболевания [28]. Таким образом, при морфологическом исследовании СЛУ как цитологическом, так и гистологическом возникает еще очень много проблем. В случае затруднения цитологической оценки можно провести срочное иммунофлюоресцентное исследование с эпителиальным маркером Вег-EP4, что позволит избежать ряда ошибок. В нашей работе этот метод только начинает применяться на практике для исследования СЛУ при РМЖ, такая работа крайне необходима. Иммуноморфологический метод повышает эффективность рутинного способа исследования, по данным литературы, на 22—24%, по нашим данным, — на 3% (рис. 6) [4]. Необходимо развивать молекулярно-диагностические методы исследования для интраоперационного выявления метастазов в лимфатических узлах, такие как OSNA при метастазах аденогенного рака (одноэтапный анализ амплификации нуклеиновых кислот), чувствительность которого значительно выше морфологического исследования. Метод основан на количественной оценке копий мРНК цитоцератина 19. Усредненная чувствительность и специфичность для OSNA, по данным литературы, составляют 87 и 92% соответственно [29].

Причины гипер- и гиподиагностики при интраоперационном морфологическом исследовании лимфатических узлов:

- исследование не всех удаленных лимфатических узлов;
- микрометастазы (для выявления необходим правильный забор материала: СЛУ должен нарезаться с интервалом 2 мм, что позволяет обнаруживать большинство макро- и микрометастазов);
- выраженные дистрофические изменения клеток опухоли;
- воспаление с наличием крупных полиморфных гистиоцитов;
- гистологический тип опухоли (например, мелкоклеточный лимфоцитоподобный рак бывает трудно отличить от гиперплазии лимфатического узла);
- пролиферация гистиоцитов и эндотелия сосудов, которая может быть принята за метастаз рака.

Данные, полученные нами при исследовании СЛУ при РМЖ и меланоме, согласуются с результатами, указанными в литературе.

Рекомендации для улучшения срочной цитологической диагностики метастатического поражения лимфатических узлов:

- Прежде всего необходимо отрабатывать технику забора материала. При размере лимфатического узла более 5 мм делать многочисленные разрезы и, соответственно, соскобы с каждой поверхности разреза. С поверхности разреза лучше брать соскоб, а не мазки-отпечатки.

- Оптимально исследовать более одного СЛУ, но не более 5 лимфатических узлов из-за ограничения временных рамок.
- Необходимо тщательно просматривать цитологические препараты, несмотря на срочность интраоперационного исследования, так как единичные опухолевые клетки можно пропустить.
- Активно внедрять в клиническую практику флюоресцентное иммуноцитохимическое исследование и молекулярно-диагностический метод исследования OSNA.

#### Уточнение степени распространенности опухолевого процесса

При злокачественных опухолях яичников, желудка, кишечника, мочевого пузыря, тела матки, поджелудочной железы исследуют серозу-серозную оболочку брюшной полости и малого таза, при опухолях легких — плевру.

*Гистологическое исследование.* При адекватном взятии материала точность срочной интраоперационной диагностики составляет 97—98%. Наибольшие сложности возникают при диссеминации перстневидно-клеточно-го рака из мелких клеток по брюшине, так как единичные деформированные опухолевые клетки зажаты десмопластической стромой, что требует проведения планового ИГХ-исследования.

*Цитологическое исследование.* Цитологически для выявления диссеминации по серозным оболочкам чаще исследуют серозные выпоты. При исследовании плевральной и асцитической жидкости проанализировано 1045 срочных интраоперационных цитологических исследований. Для диагностики характера экссудата из серозных полостей в сложных случаях при СИМД применяется ИФИ. При перстневидно-клеточном раке и пограничных опухолях яичника, когда регистрируется наибольшее число ошибочных заключений, ИФИ асцитической жидкости обязательно (рис. 7, а, б). Применение ИФИ позволило повысить эффективность цитологического выявления диссеминации по серозным оболочкам. ИФИ повышает чувствительность цитологического метода с 62 до 93%, специфичность с 95 до 99%. ИФИ в 79% случаев позволяет подтвердить диссеминацию опухоли, заподозренную при рутинном цитологическом исследовании, а в 15% определить малочисленные опухолевые комплексы, не выявленные при рутинном цитологическом исследовании, в 7% избежать гипердиагностики опухолевой диссеминации.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков с образований серозных оболочек так же сложно, как и гистологическое, особенно при перстневидно-клеточном раке из мелких клеток, так как часто опухолевые клетки из-за выраженной плотной стромы не попадают в цитологические препараты или их сложно дифференцировать с реактивным мезотелием. Необходимо отработать методику ИФИ мазков-отпечатков с брюшины.

#### Контроль абластичности краев резекции

Основной целью хирурга является достижение чистых краев резекции. Положительный край резекции или близкий край (расстояние от опухоли до края резекции 2 мм и менее) оказывает существенное негативное влияние на местный рецидив, региональный рецидив, отдаленные метастазы и общую выживаемость [30].

**Гистологическое исследование.** При раке легкого опухолевые клетки в крае резекции гистологически выявлены в 10% случаев, что потребовало дополнительной резекции стенки бронха.

Гистологическое исследование при раке желудка: в 10% случаев в краях резекции выявлен рак, в 2% — подозрение на наличие опухолевых клеток, при раке пищевода — 3,5% (неясно). При раке желудка из-за подслизистого и интратанкетного роста опухоль распространяется далеко за пределы макроскопически определяемых границ поражения, особенно при диффузном типе рака. Следовательно, необходимо широкое иссечение на расстоянии 3–5 см от видимой границы опухоли со срочным интраоперационным исследованием краев резекции. Особое значение придается проксимальному краю резекции [31].

**Цитологическое исследование.** В нашем институте широко применяется цитологическое исследование краев резекции при опухолях головы и шеи. Опухолевые клетки выявлены в 6,8% наблюдений. Часто материал неинформативный или крайне скудный в 30–40% наблюдений, что не позволяет провести адекватную оценку.

В настоящее время с развитием онкопластических операций, особенно при РМЖ, имеется тенденция к проведению экономных резекций, что требует срочного интраоперационного исследования краев резекции.

Интраоперационная оценка хирургических краев при РМЖ у пациентов с экономными резекциями необходима. Однако это достаточно большая проблема, так как при срочном гистологическом исследовании отбор проб ограничен и СИМД значительно уступает плановому гистологическому исследованию. Кроме того, ткань молочной железы всегда содержит большое количество жира, который плохо поддается заморозке, что не позволяет адекватно оценить материал [32–34]. Отрицательные края резекции зависят от множества факторов, включая количество исследованных срезов и методику оценки. Изменения в понимании биологии РМЖ и широкое использование адьювантной системной терапии при ранних стадиях также повлияли на отношение к ширине поля от опухоли до края резекции. В течение многих лет считалось, что оставшиеся опухолевые клетки являются основной причиной местного рецидива, а убеждение в том, что большие отрицательные поля улучшают исход заболевания, было логическим продолжением этого взгляда. В настоящее время стало понятно, что развитие местного рецидива зависит от гормонального и HER-2-статуса опухоли: реже рецидивы развиваются при гормонозависимых и HER-2-отрицательных опухолях, чаще — у пациентов с тройным негативным молекулярным подтипом независимо от того, проводилось хирургическое или консервативное лечение. При экономных операциях важно не оставлять инвазивный компонент опухоли в оставшейся ткани, тогда как влияние на рецидив заболевания очагов *cr in situ* в этой ткани является спорным вопросом. Фактором риска для положительных краев резекции при РМЖ при экономных резекциях является наличие DCIS (*ductal cr in situ*) по периферии опухолевого узла. Некоторыми авторами показано, что смертность в течение 10 лет от прогрессирования заболевания у пациентов с DCIS, получивших адьювантную терапию, не превышает 1%. Имеют значение размер DCIS, степень дифференцировки опухоли, наличие мультицентричных очагов, ширина поля от опухоли до края резекции. Например, обширный внутрипротоковый компонент DCIS может быть разме-

ром около 3 см и более. У пациентов с DCIS при величине отступа от опухоли до края резекции 2 мм минимизируется риск развития рецидива, но ширина поля более 2 мм не дает дополнительного преимущества [35].

В нашем институте края резекции при РМЖ исследуются цитологически. Сведений из источников литературы по цитологическому исследованию краев резекции при РМЖ практически нет. Материал забирает хирург, и в отделение доставляются цитологические препараты с маркированными краями: верхний, нижний, латеральный, медиальный, фасциальный и подсосковая зона. Для контроля абластичности краев резекции при РМЖ цитологически исследован 2 561 край резекции (1997 пациенток). Достоверность исследования составила 99%, чувствительность — 97%, специфичность — 100%, эффективность — 98%. Основная проблема заключается в том, что у молодых пациенток при отсутствии эпителия материал (только жировая ткань) образец для исследования не может считаться взятым адекватно, поскольку 80% доставленного материала составляет жировая ткань. Цитологически оценить ширину поля невозможно, поэтому хирурги опираются фактически только на макроскопические признаки опухоли, которые не всегда совпадают с ее микроскопическими границами. У 2,5% больных в крае резекции обнаружены опухолевые клетки. Ложноотрицательные цитологические заключения составили 1,2%. Фактором, определяющим морфологическую гиподиагностику опухолевого роста в краях резекции при СИМД особенно при цитологическом исследовании является инвазивная дольковая карцинома, характеризующаяся мелкими клетками размером с лимфоцит или немного крупнее, не образующими железистоподобных структур со слабовыраженными признаками атипии.

#### ROSE-диагностика

При открытой биопсии опухолей средостения, костей и мягких тканей используется ROSE-диагностика, когда цитолог оценивает наличие и количество адекватного материала для планового гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза. Цитолог дает заключение о наличии или отсутствии опухолевого процесса, а о гистологической форме высказывается в предположительной форме (например, метастаз рака, вероятно, аденогенного, веретенноклеточная саркома или неходжкинская лимфома). Для точного диагноза требуются плановое гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования. Чувствительность EBUS-TBNA составила 96%, специфичность — 100%, точность — 98%. Эффективность без ROSE — 76%, с применением ROSE — 80%. Оценка информативности цитологических препаратов при EBUS-TBNA с использованием ROSE показала, что без ROSE неинформативный материал составляет 24%, а с применением ROSE — 17%. У 40% пациентов с помощью ROSE-диагностики удалось уточнить стадию опухолевого процесса.

#### Заключение

СИМД в онкологии, несомненно, играет важную роль и является эффективным методом диагностики, способствует адекватному проведению хирургического лечения, которое является залогом длительной безрецидивной выживаемости. В настоящее время

отмечается общая тенденция к уменьшению объема резецированных тканей с соблюдением принципов онкологической безопасности, что улучшает качество жизни пациентов и не ухудшает прогноз заболевания, поэтому количество интраоперационных морфологических исследований возрастает. Особенно актуально интраоперационное исследование СЛУ при РМЖ и меланоме, а также краев резекции при РМЖ. Также чрезвычайно важна ROSE-диагностика для морфологической верификации труднодоступных образований минимально инвазивными методами.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.Н.В., О.В.Б.  
Сбор и обработка материала: О.В.Б., В.Ю.М., А.Г.Е., Ю.К.Г.  
Статистическая обработка: Н.Н.В., О.В.Б., В.Ю.М., А.Г.Е., Ю.К.Г.  
Написание текста: О.В.Б.  
Редактирование: Н.Н.В.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волченко Н.Н., Гладунова З.Д., Славнова Е.Н., Ермолаева А.Г., Мельникова В.Ю. Возможности цитологического исследования метастатического поражения лимфатических узлов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;12:39-43. Volchenko NN, Gladunova ZD, Slavnova EN, Ermolaeva AG, Melnikova VYu. Capabilities of cytological assay in the detection of metastatic lesions of the lymph nodes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Clinical Laboratory Diagnosis)*. 2009;12:39-43. (In Russ.).
2. Волченко Н.Н., Гладунова З.Д., Славнова Е.Н. *Срочная интраоперационная цитологическая диагностика при опухолях различных локализаций*. Пособие для врачей. М. 2004. Volchenko NN, Gladunova ZD, Slavnova EN. *Srochnaya intraoperatsionnaya tsitologicheskaya diagnostika pri opukholyakh razlichnykh lokalizatsii*. Posobie dlya vrachei (Urgent intraoperative cytological diagnostics for tumors of various locations. Manual for doctors). М. 2004.
3. Волченко Н.Н., Борисова О.В., Ермолаева А.Г., Мельникова В.Ю., Петров А.Н., Славнова Е.Н. Срочная интраоперационная морфологическая диагностика в онкологии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(4):5-11. Volchenko NN, Borisova OV, Ermolaeva AG, Melnikova VYu, Petrov AN, Slavnova EN. Rapid intraoperative morphological diagnosis in oncology. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2015;4(4):5-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2015445-11>
4. Волченко Н.Н., Борисова О.В., Ермолаева А.Г., Мельникова А.Г., Глухова Ю.К. Срочное интраоперационное цитологическое исследование сторожевых лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(3):169-174. Volchenko NN, Borisova OV, Ermolaeva AG, Melnikova VYu, Gluhova YuK. Urgent intraoperative cytological examination of sentinel lymph nodes in early breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2019;8(3):169-174. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2019803115169>
5. Cardoso AV, Neves I, Magalhães A, Sucena M, Barroca H, Fernandes G. The value of rapid on-site evaluation during EBUS-TBNA. *Rev Port Pneumol*. 2015;21(5):253-258. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.02.003>
6. Gupta N, Klein M, Chau K, Vadalia B, Khutti S, Gimenez C, Das K. Adequate at rapid on-site evaluation (ROSE), but inadequate on final cytologic diagnosis: Analysis of 606 cases of endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspirations (EBUS-TBNA). *Diagn Cytopathol*. 2019;47(5):367-373. <https://doi.org/10.1002/dc.24121>
7. Walia S, Aron M, Hu E, Chopra S. Utility of rapid on-site evaluation for needle core biopsies and fine-needle aspiration cytology done for diagnosis of mass lesions of the liver. *J Am Soc Cytopathol*. 2019;8(2):69-77. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2018.08.001>
8. Shield PW, Cosier J, Ellerby G, Gartrell M, Papadimos D. Rapid on-site evaluation of fine needle aspiration specimens by cytology scientists: a review of 3032 specimens. *Cytopathology*. 2014;25(5):322-329. <https://doi.org/10.1111/cyt.12157>
9. Krishnan K, Dalal S, Nayar R, Keswani RN, Keefer L, Komanduri S. Rapid on-site evaluation of endoscopic ultrasound core biopsy specimens has excellent specificity and positive predictive value for gastrointestinal lesions. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):2007-2012. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2613-1>
10. Takahashi Y, Kuroda H, Oya Y, Matsutani N, Matsushita H, Kawamura M. Challenges for real-time intraoperative diagnosis of high risk histology in lung adenocarcinoma: A necessity for sublobar resection. *Thorac Cancer*. 2019;10(8):1663-1668. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13133>
11. Mikubo M, Naito M, Matsui Y, Shiomi K, Ichinoe M, Yoshida T, Satoh Y. Relevance of intraoperative pleural lavage cytology and histologic subtype in lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(6):1654-1660. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.07.035>
12. Sugiyama T, Tajiri T, Fujita H, Hiraiwa S, Toguchi S, Nomura N, Machida T, Nakamura Y, Nakagawa T, Yamada S, Iwazaki M, Nakamura N. Diagnostic utility and pitfalls of intraoperative pulmonary imprint cytology based on final pathological diagnoses. *Cytopathology*. 2019;30(1):74-81. <https://doi.org/10.1111/cyt.12649>
13. Elif Ulker Akyildiz. Intraoperative pathology consultation for pulmonary lesions: errors and deferrals. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):7961-7966.
14. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, Yiannou P, Panoskaltis T, Voulgaris Z. Intraoperative assessment of epithelial and non-epithelial ovarian tumors: a 7-year review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(6):657-660.
15. Sukumaran R, Somanathan T, Mathews A, Kattor J, Sambasivan S, Nair RP. Role of frozen section in intraoperative assessment of ovarian masses: a tertiary oncology center experience. *Indian J Surg Oncol*. 2014;5(2):99-103. <https://doi.org/10.1007/s13193-014-0311-x>
16. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young RH. *WHO Classification of tumours of female reproductive organs*. Lyon: IARC Press; 2014.
17. Faller E, Tunon de Lara C, Fournier M, Brouste V, Mathoulin-Pellissier S, Bussieres E, De Mascarel I, Macrogan G. Accuracy of intraoperative imprint cytology of sentinel lymph nodes in cT1 infiltrating breast cancer. *Bull Cancer*. 2011;98(9):1047-57. <https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1433>
18. Upender S, Mohan H, Handa U, Attri AK. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma by imprint cytol-



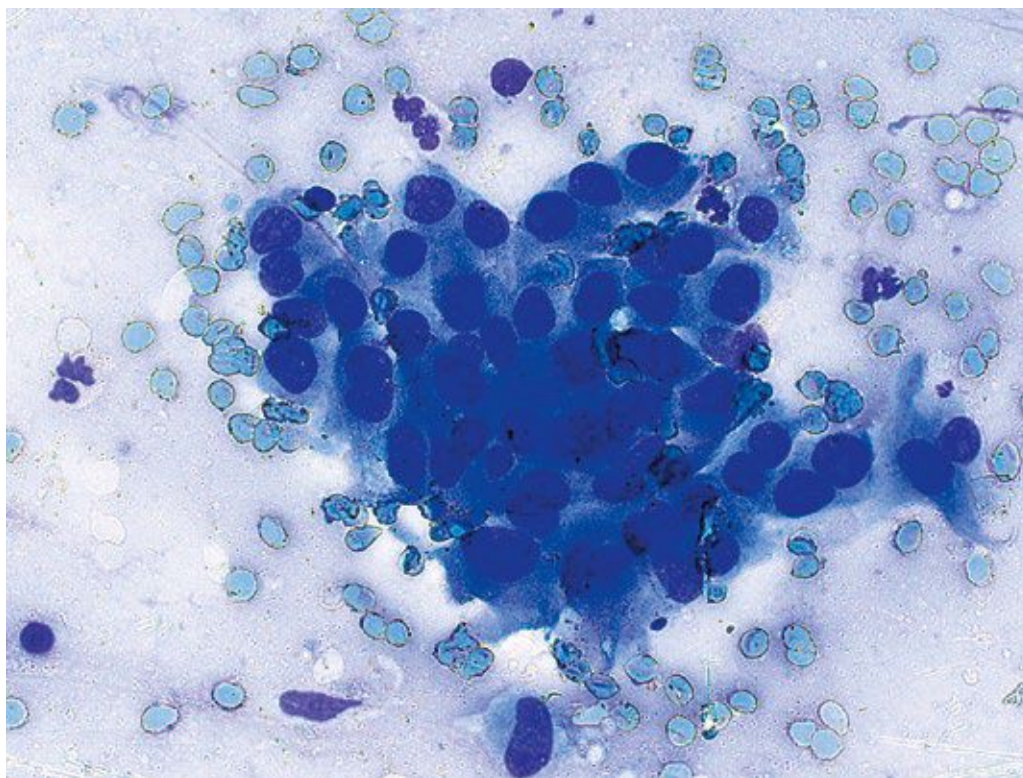
- ogy, frozen section and rapid immunohistochemistry. *Diagn Cytopathol.* 2009;37(12):871-875.  
https://doi.org/10.1002/dc.21120
19. Perez-Sanchez VM, Vela-Chavez TA, Villarreal-Colin P, Bargallo-Rocha E, Ramirez-Ugalde MT, Munoz-Gonzalez D, Zeichner-Gancz I. Intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer: experience at a tertiary care center in Mexico. *Med Oncol.* 2010;27(2):233-236.  
https://doi.org/10.1007/s12032-009-9197-9
  20. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, Jahkola T, Bowles TL, Testori A, Beitsch PD, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-2222.  
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613210
  21. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, et al; German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):757-767.  
https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00141-8
  22. Prieto VG. Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. *Clin Lab Med.* 2017;37(3):417-430.  
https://doi.org/10.1016/j.clm.2017.05.002
  23. Wright FC, Souter LH, Kellett S, Easson A, Murray C, Toye J, McCready D, Nessim C, Ghazarian D, Hong NJL, Johnson S, Goldstein DP, Petrella T; Melanoma Disease Site Group. Primary excision margins, sentinel lymph node biopsy, and completion lymph node dissection in cutaneous melanoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2019;26(4):541-550.  
https://doi.org/10.3747/co.26.4885
  24. Jonjić N, Rajković Molek K, Seili-Bekafigo I, Grbac Ivanković S, Giroto N, Jurišić D, Zamolo G, Pavlović Ružić I, Prpić Massari L. Predictive value of intraoperative sentinel lymph node imprint cytology analysis for metastasis in patients with melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(2):99-106.
  25. Soo V, Shen P, Pichardo R, Azzazy H, Stewart JH, Geisinger KR, Levine EA. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(5):1612-1617.
  26. Fahy AS, Grotz TE, Keeney GL, Glasgow AE, Habermann EB, Erickson L, Hieken TJ, Jakub JW. Frozen section analysis of SLNs in trunk and extremity melanoma has a high false negative rate but can spare some patients a second operation. *J Surg Oncol.* 2016;114(7):879-883.  
https://doi.org/10.1002/jso.24430
  27. Ren M, Kong YY, Cai X, Shen XX, Lyu JJ. Application of sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2018;47(5):360-365.  
https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.05.009
  28. Dandekar M, Lowe L, Fullen DR, Johnson TM, Sabel MS, Wong SL, Patel RM. Discordance in histopathologic evaluation of melanoma sentinel lymph node biopsy with clinical follow-up: results from a prospectively collected database. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3406-3411.  
https://doi.org/10.1245/s10434-014-3773-8
  29. Shi F, Zhang Q, Liang Z, Zhang M, Liu X. One-step nucleic acid amplification assay is an accurate technique for sentinel lymph node biopsy of breast cancer patients: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2017;117(8):1185-1191.  
https://doi.org/10.1038/bjc.2017.262
  30. Smits RW, Koljenović S, Hardillo JA, Ten Hove I, Meeuwis CA, Sewnaik A, Dronkers EA, Bakker Schut TC, Langeveld TP, Molenaar J, et al. Resection margins in oral cancer surgery: room for improvement. *Head Neck.* 2016;38(suppl 1):2197-2203.  
https://doi.org/10.1002/hed.24075
  31. Shin D, Park SS. Clinical importance and surgical decision-making regarding proximal resection margin for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2013;5(1):4-11.  
https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i1.4
  32. Heiss N, Rousson V, Ifticene-Treboux A, Lehr HA, Delaloye JF. Risk factors for positive resection margins of breast cancer tumorectomy specimen following breast-conserving surgery. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017;32(2).  
https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0023
  33. Dämmrich M, Thomssen C, Hillemanns P, Kreipe H. Intraoperative pathological rapid investigations in breast surgery. *Pathologie.* 2012;33(5):424-429.  
https://doi.org/10.1007/s00292-012-1596-6
  34. Galimberti V, Taffurelli M, Leonardi MC, Aristei C, Trentin C, Cassano E, Pietribiasi F, Corso G, Munzone E, Tondini C, Frigerio A, Cataliotti L, Santini D. Surgical resection margins after breast-conserving surgery: Senonetwork recommendations. *Tumori.* 2016;3:284-289.  
https://doi.org/10.5301/tj.5000500
  35. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer.* 2018;124(7):1335-1341.  
https://doi.org/10.1002/cncr.31221

Поступила 10.10.19

Received 10.10.19

Принята в печать 19.11.19

Accepted 19.11.19

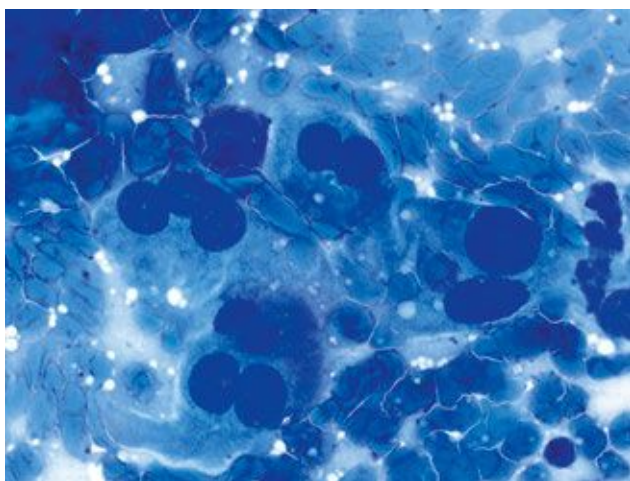


**Рис. 1.** Аденокарцинома со стелющимся типом роста (lepidic тип).

Атипия клеточных элементов выражена слабо, цитологически сложно дифференцировать от реактивной пролиферации пневмоцитов,  $\times 500$ .  
Здесь и на рис. 2—5: окраска Лейкодиф.

**Fig. 1.** Lepidic growth adenocarcinoma.

Atypia of cellular elements is weakly pronounced, cytologically difficult to differentiate from reactive pneumocyte proliferation,  $\times 500$ .  
Here and in fig. 2—5: Leukodif staining.

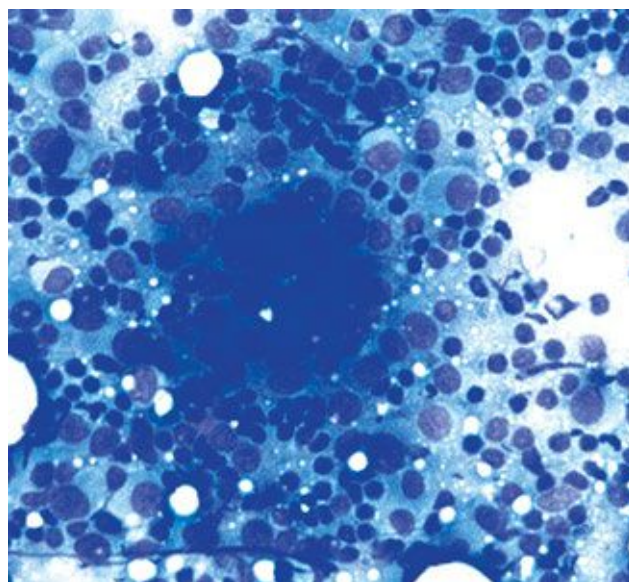


**Рис. 2.** Пневмоцитома легкого.

Выражена атипия клеточных элементов, что может быть причиной гипердиагностики,  $\times 1000$ .

**Fig. 2.** Pulmonary pneumocytoma.

Atypia of cellular elements is pronounced, which may cause overdiagnosis,  $\times 1000$ .



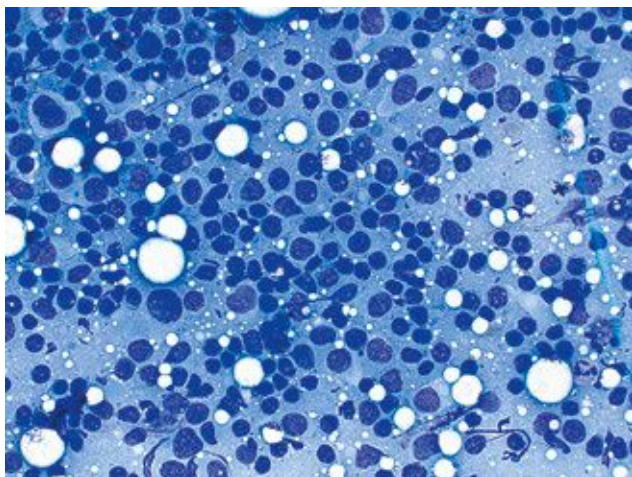
**Рис. 3.** Метастаз РМЖ в СЛУ.

Среди лимфоидных элементов скопление клеток РМЖ неспецифического типа,  $\times 1000$ .

**Fig. 3.** BC SLN metastasis.

Accumulation of the nonspecific type of BC cells among the lymphoid elements,  $\times 1000$ .



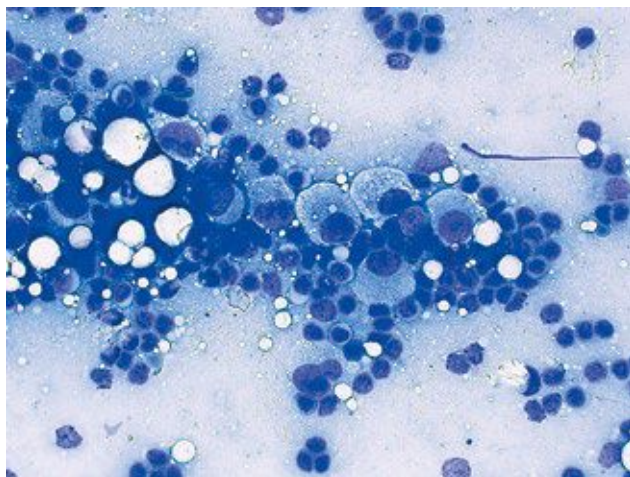


**Рис. 4. Метастаз дольчатого РМЖ в СЛУ.**

Среди лимфоидных элементов мелкие опухолевые клетки размером с лимфоцит или немного крупнее, не образующие железистоподобные структуры с отсутствием признаков атипии,  $\times 500$ .

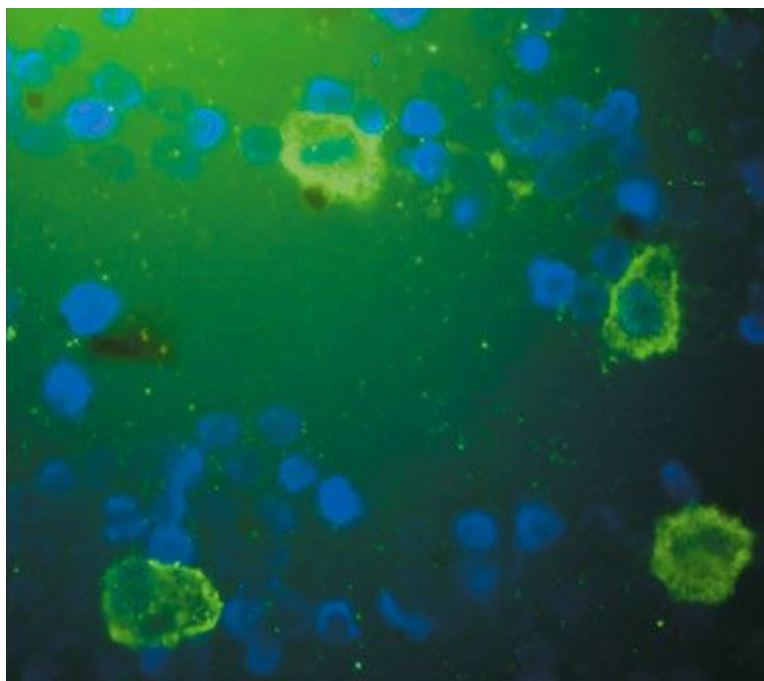
**Fig. 4. Lobular BC SLN metastasis.**

Among the lymphoid elements, there are small tumor cells the size of a lymphocyte or slightly larger, which do not form gland-like structures with no signs of atypia,  $\times 500$ .



**Рис. 5. Метастаз эпителиоидно-клеточной меланомы в СЛУ,  $\times 500$ .**

**Fig. 5. Epithelioid cell melanoma metastasis in SLN,  $\times 500$ .**



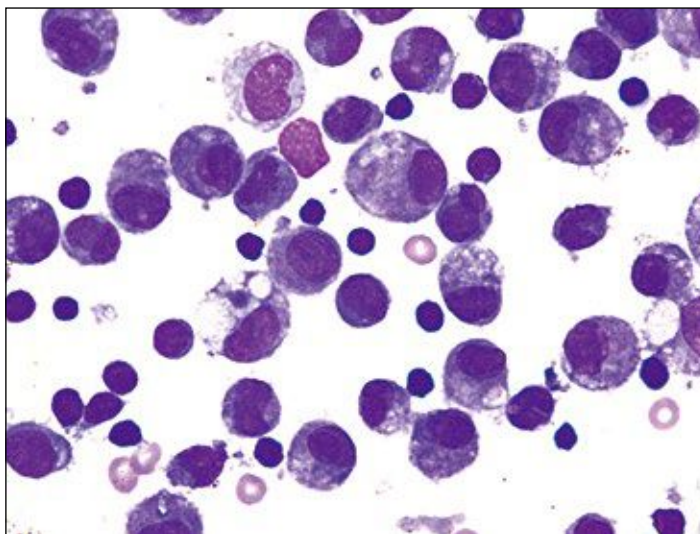
**Рис. 6. Иммунофлуоресцентное исследование. Метастаз дольчатого РМЖ в СЛУ.**

В опухолевых клетках отмечена экспрессия эпителиального маркера Ber-Ep4 (зеленое мембранное свечение),  $\times 500$ .

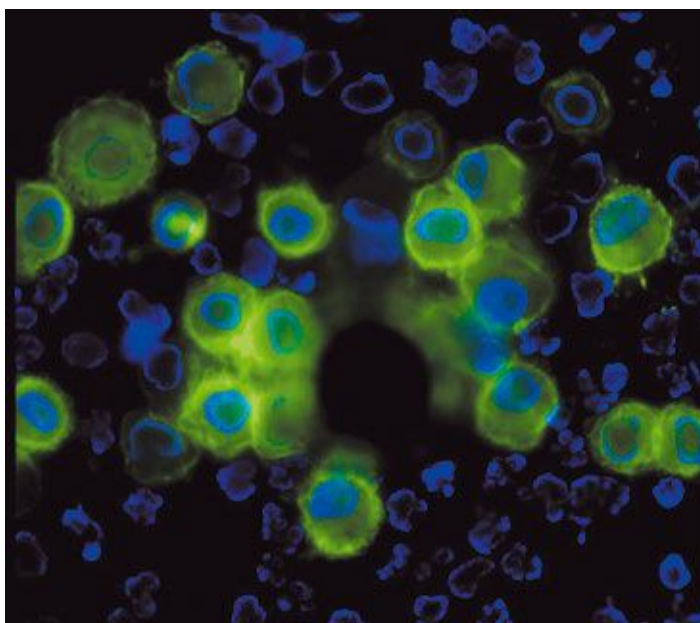
**Fig. 6. Immunofluorescence study. Lobular BC SLN metastasis.**

The tumor cells show the expression of the epithelial marker Ber-Ep4 (green membrane glow),  $\times 500$ .





а/а



б/б

**Рис. 7.** Цитологическое (а) и флуоресцентное иммуноцитохимическое исследование асцитической жидкости с эпителиальным маркером Ber-Ep4 (б) при перстневидно-клеточном раке желудка.

а — окраска Лейкодиф,  $\times 500$ ; б —  $\times 500$ .

**Fig. 7.** Cytological (a) and fluorescence immunocytochemical studies of ascites fluid with the epithelial marker Ber-Ep4 (b) in signet ring cell carcinoma of the stomach.

а — Leukodif stainong,  $\times 500$ . б —  $\times 500$ .