

Вопросы морфологической диагностики злокачественных новообразований у детей, подростков и молодых взрослых. Опыт работы патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Д.М. Коновалов, Л.В. Сидоренко

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Людмила Васильевна Сидоренко ludmila.sidorenko@fccho-moscow.ru

В постановке диагноза, определении прогноза и выборе оптимальной тактики лечения морфологическое исследование опухолевого субстрата играет ведущую роль. Для уточнения особенностей течения различных злокачественных новообразований (ЗНО), выделения более точных клинко-морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических диагностических критериев опухолевой патологии применяется широкий спектр дополнительных методов исследования, недоступный для большинства лабораторий патологии в регионах Российской Федерации (РФ). В одной трети случаев при постановке морфологического диагноза в региональных лабораториях имеются ошибки и неточности. В результате выбор ошибочной терапевтической стратегии приводит к снижению показателей общей выживаемости. Создание системы специализированных референс-центров морфологической диагностики ЗНО поможет минимизировать ошибки. Кроме того, систематизация морфологических диагнозов в рамках Национального детского популяционного ракового регистра позволит проводить онкоэпидемиологические исследования среди детского населения РФ. Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева в настоящее время фактически выполняет роль такого центра. За период 2012–2016 гг. проведено 72 361 гистологическое исследование, 103 029 иммуногистохимических исследований, 6507 гистохимических исследований, 618 исследований с применением методов гибридизации in situ. Материал для референс-диагностики поступил из 63 субъектов РФ. Повышенная нагрузка на персонал лаборатории патологии обуславливает формирование системы аналогичных центров морфологической диагностики с обоснованием статуса, расширением штатов, правового и финансового обеспечения.

Ключевые слова: морфологическая диагностика, специализированные референс-центры, региональные лаборатории патологии, ошибки при постановке диагноза, национальный детский популяционный раковый регистр

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-40-44

Questions of the morphological diagnosis of the malignant neoplasms among children, adolescents and young adults. Experience of the Pathologoanatomic Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia

D.M. Kononov, L.V. Sidorenko

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Morphological study plays a leading role in the diagnosis, the determination of prognosis and the choice of optimal tactics of treatment of malignant neoplasms. But morphological, immunohistochemical and molecular biological diagnostic criteria for tumor pathology is inaccessible to most pathology laboratories in the regions of the Russian Federation. In one third of the cases morphological diagnosis there are errors and inaccuracies. As a result, the choice of the wrong therapeutic strategy leads to a decrease in the overall survival rates. Creation of a system of specialized reference centers for morphological diagnosis of malignant tumors will help to minimize errors. In addition, the systematization of morphological diagnoses within the framework of the national children's population cancer register will allow carrying out oncoepidemiological studies among the children of the Russian Federation. National medical research center of pediatric Hematology, Oncology and immunology named after Dmitry Rogachev is now effectively plays the role of such a centre. During the period 2012–2016 72.361 histological studies, 103.029 immunohistochemical studies, 6507 histochemical studies, 618 studies using in situ hybridization methods were conducted. Material for reference diagnostics was received from 63 territories of the Russian Federation. The increased load on the pathology laboratory staff causes the formation of a system of similar centers of morphological diagnostics with justification of the status, expansion of staff, legal and financial support.

Key words: morphological diagnosis, specialized reference centers, regional pathology laboratory, errors in diagnosis, national child population-based cancer registry

Актуальность

За последние десятилетия улучшение показателей выживаемости детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в диапазоне 75–98 % в нашей стране произошло благодаря расширению возможностей диагностики, внедрению программного лечения и успехам сопроводительной терапии [1]. Несмотря на отсутствие единых стандартов лечения подростков и молодых взрослых, имеются публикации о более высоких показателях общей выживаемости при лечении их по «педиатрическим» технологиям. Отмечено выраженное гистогенетическое сходство большинства ЗНО пациентов этой возрастной категории с детскими опухолями [2]. В постановке диагноза, определении прогноза и выборе оптимальной тактики лечения морфологическое исследование опухолевого субстрата играет ведущую роль. Определение гистогенетической принадлежности опухоли вследствие разнообразия строения новообразований, изменений гисто- и морфогенеза в процессе неопластического роста, зачастую сопряжено со значительными трудностями. В основу Всеобщей номенклатуры опухолей человека (Всемирная организация здравоохранения, 1959 г.) с учетом клинического течения заболевания были положены гистогенетический и локализационный принципы. В настоящее время не существует единой классификации, отражающей все формы новообразований. Несмотря на наличие, казалось бы, принципиально единой основы опухолевого роста, последний настолько разнообразен, что дать общую схему строения опухолей, в которую укладывалось бы все множество различных форм существующих новообразований, практически невозможно. Кроме того, признаки злокачественной опухоли не всегда бывают строго специфичны и могут возникать при регенераторных, воспалительных, диспластических процессах, а также в ходе функциональной перестройки органа или ткани.

Для уточнения особенностей течения различных ЗНО, выделения более точных клинико-морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических диагностических критериев опухолевой патологии применяется широкий спектр дополнительных методов исследования. В связи с расширением представлений о биологии новообразований идет активное изучение новых молекулярных маркеров, ассоциированных с особенностями развития различных подвидов опухолей в пределах одной гистогенетической группы. Недавние достижения в технологии секвенирования позволили более точно изучить разнообразные механизмы опухолевого роста, в связи с чем классические классификационные схемы, используемые в патологической анатомии опухолей человека, в определенной мере вступили в противоречие с современными достижениями клинической онкологии.

Следует отметить, что широкое внедрение инновационных технологий морфологической диагностики для большинства патологоанатомических лабораторий регионов Российской Федерации (РФ) ограничено, поскольку качественная диагностика тесно связана с производственными ресурсами и требует значительных экономических затрат [3].

Зачастую диагностические возможности лабораторий не соответствуют решаемым задачам из-за отсутствия ряда «ключевых» реагентов, дефектов технологии, сложных рабочих процессов, различной квалификационной подготовки персонала патологоанатомических отделений, что критически влияет на качество диагностики [4].

В 10–15 % ежегодных консультаций врачей имеют место трудности морфологической диагностики (ошибочность, неточность), что приводит к ошибкам в выборе стратегии лечения [5, 6].

Значимым фактором у детей является специфичность гистологических вариантов опухоли, в связи с чем интерпретация результатов морфологического исследования специалистами патологоанатомических отделений многопрофильных детских больниц или онкологических диспансеров бывает затруднительна.

Трудности морфологической диагностики в регионах являются основанием для обращения в крупные специализированные центры, что значительно увеличивает нагрузку на персонал отделений патологии федерального уровня [7].

Изменение диагноза при референс-пересмотре требует корректировки программы лечения, приводит к удлинению сроков начала адекватной терапии и дополнительным экономическим затратам, снижая эффективность лечения и, в конечном итоге влияя на показатели выживаемости в целом. Следует учитывать первично-генерализованный характер детских опухолей, требующий оперативности при организации биопсии и выполнении прижизненных патологоанатомических исследований. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод: эффективность лечения напрямую зависит от качества прижизненной диагностики биопсийного материала опухоли.

Принимая во внимание необходимость широкого внедрения новых технологий диагностики и лечения ЗНО, неоднозначные возможности территорий в плане оснащения региональных патологоанатомических отделений современным оборудованием и реагентами, различную квалификационную подготовку кадров на местах, назрела необходимость поиска новых организационных форм деятельности, таких как референс-диагностика. Вопрос отечественной практики в плане улучшения морфологической диагностики ЗНО у детей путем формирования системы специализированных референс-центров актуален и для создания

Национального популяционного детского ракового регистра. Достоверная и своевременная информация о заболеваемости, смертности, распространенности опухолевой патологии среди детского населения России в рамках единой базы данных федерального уровня важна для оценки динамики онкоэпидемиологических процессов, состояния онкопедиатрической службы и эффективности ее деятельности. Возможности иммуногистохимических и иммуноцитохимических исследований, молекулярно-биологических методов морфологической диагностики опухолей в определении гистогенеза новообразований могут послужить основой для модификации ряда существующих классификаций, определения маркеров, важных для прогноза и чувствительности к таргетной терапии при лечении ЗНО. Вопрос выносится на всеобщее обсуждение, поскольку требует принятия мер как на федеральном, так и на региональном уровне [8].

Цель исследования — анализ 5-летней работы патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по прижизненной диагностике ЗНО в целях обоснования необходимости создания системы специализированных референс-центров морфологической диагностики.

Материалы и методы

Источником информации послужили данные журналов регистрации поступления биопсийного (операционного) материала и выдачи результатов прижизненных патологоанатомических исследований (учетная форма 014-2/у). Также были использованы протоколы прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала (учетная форма 014-1/у). Проанализированы все случаи амбулаторного обращения (по направлению из регионов) и направления из круглосуточного и дневного стационаров ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Из исследования были исключены случаи морфологического исследования биопсийного материала, не вошедшие в базу данных медицинской информационной системы и случаи патологоанатомических вскрытий. Анализ проведен с использованием документального, аналитического методов, а также методов описательной статистики и экспертных оценок. Статистическая обработка проводилась с применением пакета программных приложений Microsoft Excel XP.

Результаты

Абсолютное число прижизненной биопсии новообразований, зарегистрированных в медицинской документации патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период 2012–2016 гг., составило

15 894 случая. Материал для морфологического исследования при амбулаторном обращении был направлен из 63 субъектов РФ. В выборку вошли протоколы 12 170 случаев морфологических исследований, выполненных сотрудниками отделения с применением гистологических, иммуногистохимических, гистохимических методов исследования. В анализ были включены также случаи с применением методов *in situ* гибридизации с использованием зондов EBER, Каппа и Lambda. Среднегодовое поступление материала для морфологической диагностики в патологоанатомическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева от каждого субъекта РФ варьировало от 10 до 50 комплектов парафиновых блоков. При повозрастном распределении пациентов от 0 до 18 лет наибольшее число составили подростки от 13 до 18 лет — 20 % ($n = 2444$), наименьшее — больные первого года жизни — 5 % ($n = 645$). В остальных группах пациентов детского возраста распределение было равномерным и варьировало от 13,8 до 15,1 %. В 47,5 % случаев ($n = 3796$) морфологическое исследование проводилось пациентам старше 18 лет. При анализе нозологической структуры поступившего биопсийного материала абсолютное количество случаев, классифицируемых в рубрике новообразования, болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, соответствующие профилю учреждения, составило 78 % ($n = 9614$). В остальных случаях были диагностированы доброкачественные новообразования ($n = 2556$).

Более одной трети абсолютного числа всех ЗНО, включенных в исследование, составили лимфомы 33,9 % ($n = 3265$). При исследовании биопсийного (операционного) материала доля опухолей мягких тканей и костей также составила около одной трети случаев — 28,2 % ($n = 2704$). Опухоли головы и шеи занимают 3-е место — 15,0 % ($n = 1444$). Далее распределение биопсийного (операционного) материала по нозологическим формам ЗНО в убывающей последовательности было следующим: опухоли почек и мочевыводящих путей — 8,3 % ($n = 830$), опухоли желудочно-кишечного тракта — 7,8 % ($n = 745$), опухоли надпочечников — 3,4 % ($n = 323$), опухоли печени — 3,1 % ($n = 299$).

Среди доброкачественных новообразований около половины случаев составили новообразования кожи — 47 % ($n = 1202$). Распределение по нозологическим формам доброкачественных новообразований варьировало от 8,0 % (новообразования молочной железы, $n = 280$) до 3,0 % (новообразования костей, $n = 74$).

Проведено 72 361 гистологическое исследование, 103 029 иммуногистохимических исследований, 6507 гистохимических исследований, 618 исследований с применением методов *in situ* гибридизации. Удельный вес исследованного биопсийного (операционного) материала пациентов, госпитализированных в профиль-

ные отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России составил 32,6 % ($n = 3978$). Среднегодовое число биопсийного (операционного) материала, подлежащего первичной диагностике, составило 3315 случаев, референс-диагностике – 1435 случаев. Расхождение диагнозов было зарегистрировано в 17,5 % случаев ($n = 2130$) и отмечалось практически во всех нозологических группах. Наибольшие трудности при референс-пересмотре вызвала диагностика новообразований головного мозга, костей, мягких тканей, неходжкинских лимфом. В 15,6 % наблюдений ($n = 1899$) имело место уточнение диагноза в связи с изменением стадии заболевания (неходжкинские лимфомы, саркома Юинга). Наибольшее число абсолютных случаев первичной диагностики биопсийного материала поступило из Московского региона (среднегодовое, $n = 325$) и Санкт-Петербурга (среднегодовое, $n = 152$).

Обсуждение

С момента открытия и в течение 5 лет ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России фактически выполняло функцию специализированного референс-центра по диагностике ЗНО у детей РФ, обеспечивая качественную морфологическую диагностику в соответствии с современными технологиями. По данным Госкомстата, среднегодовое число случаев впервые установленного диагноза ЗНО у детей от 0 до 18 лет за период 2010–2016 гг. составляет 4173 случая [9]. Это практически эквивалентно среднегодовому числу случаев верификации диагноза ЗНО ($n = 4750$), зарегистрированных в патологоанатомическом отделении нашего Центра.

В 47 % случаев ($n = 5720$) морфологическая диагностика проводилась пациентам старше 18 лет (возрастной диапазон – от 19 до 35 лет). При анализе структуры нозологических форм поступившего биопсийного материала этой возрастной группы выявлена специфика структуры, аналогичная подростковой заболеваемости ЗНО. В целом в возрастной группе от 15 до 30 лет удельный вес неэпителиальных опухолей составил 86,9 % всех случаев ЗНО ($n = 4975$). Доминировали лимфопролиферативные заболевания, опухоли центральной нервной системы, костей, саркомы мягких тканей. Эпителиальные «взрослые» опухоли составили лишь 13 % ($n = 745$).

Выполнение исследований 4–5-й категорий сложности, к которым относится исследование биопсийного материала, полученного от пациентов с иммунопатологическими процессами, опухолями и опухолеподобными заболеваниями, при средних сроках оформления заключения морфологического исследования биопсийного (операционного) материала в соответствии с установленными стандартами 5,8 дня обуславливает высокую нагрузку на персонал

патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России [10].

С учетом вышеизложенного назрела необходимость формирования системы специализированных референс-центров морфологической диагностики ЗНО в федеральных округах с определением статуса, штатной структуры, правовой и финансовой поддержки.

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в рамках организационно-методического руководства деятельности медицинских организаций по профилям «детская онкология», «гематология» в соответствии с нормативными документами способен взять на себя функцию ведущей организации по созданию современной системы специализированных центров референс-диагностики ЗНО [11]. Централизация морфологических исследований на базе специализированных центров по лечению ЗНО позволит минимизировать ошибки и неточности при постановке диагноза. Кроме того, систематизация морфологических данных в качестве наиболее важной составляющей Национального детского популяционного регистра позволит своевременно проводить расширенный анализ основных медико-статистических характеристик ЗНО и экономических затрат на популяционном уровне.

Выводы

1. Создание системы специализированных референс-центров морфологической диагностики ЗНО следует рассматривать как часть региональной политики, проводимой ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России по обеспечению доступности квалифицированной медицинской помощи по профилям «детская онкология», «гематология» в регионах в качестве ведущей организации.

2. Ограниченность производственного ресурса морфологических лабораторий лечебно-профилактических учреждений регионов РФ в одной трети случаев приводит к ошибкам и неточностям при постановке диагноза, снижая эффективность лечения и показатели общей выживаемости.

3. Создание системы специализированных референс-центров морфологической диагностики из числа наиболее соответствующих современным стандартам региональных лабораторий патологии обеспечит высокое качество проводимых диагностических исследований, комплексное мониторинговое и объективизацию результатов диагностики.

4. Увеличение нагрузки при выполнении морфологических исследований на персонал патологоанатомических отделений специализированных центров при выполнении исследований 4–5-й категорий сложности обуславливает необходимость расширения штатного расписания, правовой и финансовой поддержки.

5. Система специализированных референс-центров морфологической диагностики в рамках Национального детского популяционного регистра ЗНО позволит на качественно новом уровне формировать базу данных детей и подростков с опухолевой патологией, проводить популяционные эпидемиологические исследования и принципиально изменить уровень информационной поддержки при принятии решений на федеральном и региональном уровнях.

6. Использование достижений современной молекулярной биологии для систематизации основных нозологических форм в детской онкологии с точки зрения морфологической семиотики новообразований

послужит основой для модификации традиционных классификаций опухолевых заболеваний и определения прогностических маркеров.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Современные подходы и направления реабилитации детей онкологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2014;5(63):2–9. [Tseitlin G.Ya., Volodin N.N., Roumyantsev A.G. Modern approaches and branches in rehabilitation in paediatric oncology. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation 2014;5(63):2–9. (In Russ.)].
2. Семочкин С.В., Лория С.С., Аршанская А.Г. и др. Десятилетний опыт терапии подростков и лиц молодого возраста с лимфомой Ходжкина по протоколу DAL-HD-90m. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2007;6(4):22–8. [Semochkin S.V., Loriya S.S., Arshanskaya A.G. et al. Ten years of experience in the therapy of adolescents and young adults with Hodgkin's lymphoma using the DAL-HD-90m protocol. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2007;6(4):22–8. (In Russ.)].
3. Shahsiah R., DeKoning J., Samie S. et al. Validation of a next generation sequencing panel for detection of hotspot cancer mutations in a clinical laboratory. Pathol Res Pract 2017;213(2):98–105. doi: 10.1016/j.prp.2016.11.016.
4. Криволапов Ю.А., Пешков М.В., Леенман Е.Е. и др. Первый опыт проведения внешнего контроля качества иммуногистохимических исследований в диагностике лимфопролиферативных заболеваний. Архив патологии 2011;73(2):25–32. [Krivolapov Yu.A., Peshkov M.V., Leenman Ye.Ye. et al. The first experience of external quality control of immunohistochemical studies in the diagnosis of lymphoproliferative diseases. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 2011;73(2):25–32. (In Russ.)].
5. Юрин А.Г., Ковальский Г.Б. Анализ качества прижизненной диагностики рака почки. Архив патологии 2011;73(2):3–6. [Yurin A.G., Kovalsky G.B. Analysis of the quality of intravital diagnosis of kidney cancer. Arkhiv patologii = Archive of Pathology 2011;73(2):3–6. (In Russ.)].
6. Li X. Pitfalls in the pathological diagnosis of lymphoma. Chin Clin Oncol 2015;4(1):3. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.11.04.
7. Leefink A.G., Boucherie R.J., Hans E.W. et al. Predicting turnaround time reductions of the diagnostic track in the histopathology laboratory using mathematical modelling. J Clin Pathol 2016;69(9):793–800. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203349.
8. Crothers B.A., Darragh T.M., Tambouret R.H. et al. Trends in Cervical Cytology Screening and Reporting Practices: Results From the College of American Pathologists 2011 PAP Education Supplemental Questionnaire. Arch Pathol Lab Med 2016;140(1):13–21. doi: 10.5858/arpa.2015-0004-CP.
9. «Здравоохранение в России – 2017». Интернет-портал Росстата (http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf).
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 179н от 24.03.2016 «О правилах проведения патологоанатомических исследований».
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 622 от 11.09.2017 «О сети национальных медицинских исследовательских (научно-практических) центров».

Статья поступила в редакцию: 25.02.2018. Принята в печать: 26.03.2018.
Article was received by the editorial staff: 25.02.2018. Accepted for publication: 26.03.2018.