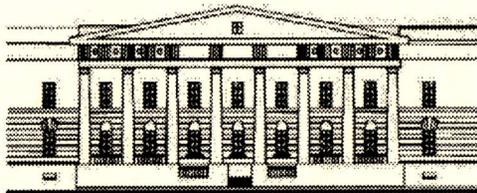


Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**



**СОВРЕМЕННАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ:
РЕАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ.**

АКТОВАЯ РЕЧЬ
25 декабря 2018 года

**Академик РАН, д.м.н., профессор
Г.А. ФРАНК**

Москва
2018

Современная патологическая анатомия: реальные возможности и перспективы.

Прежде всего, хочу поблагодарить Ректорат и Ученый совет РМАНПО за высокую честь, оказанную мне – поручение произнести Актовую речь.

Мне довелось слышать Актовые речи наших великих медиков: И.А. Кассирского (1970), А.В. Смольяникова (1972), А.И. Воробьева (2003), так что слова благодарности отнюдь не штамп и не шаблон.

Тема речи – современная патологическая анатомия: реальные возможности и перспективы. Однако сначала немного истории, ведь без корней не обойтись.

Научный период, названный морфологическим, начинается с первых дней XIX века, когда во Франции замечательные ученые-клиницисты Крювелье, Лазннек и другие не только наблюдают и лечат больных людей, но и сами после смерти вскрывают их тела. Они стремились выявить и описать органые изменения, отражающие клинические симптомы и явления, тем самым приведя к зарождению новой науки – патологической анатомии на основе клинко-анатомических сопоставлений.

Благодаря работам знаменитых ученых и практиков XIX века Карла Рокитанского (Вена) и Рудольфа Вирхова (Берлин), патологическая анатомия стала основой медицины.

Тогда же появились базовые понятия топографического и органопатологического диагноза.

Первая клиника (греч. – постель) на 7 коек в 1640 году появилась в Лейдене (Голландия), откуда замечательный врач Ван Свитен был переведен в Вену Марией-Терезией, где и служил прозектором Карл Рокитанский. Одновременно в Италии создавалась Падуанская школа (Морганьи), первая акушерская клиника – в Страсбурге (Фрид 1740), первая хирургическая – в Париже (Дезо 1780), первая глазная – в Геттингене. Основателем терапевтической клиники в России принято считать профессора патологии и терапии Матвея Яковлевича Мудрова (первая половина XIX века).

Клод Бернар указал на необходимость понимания физиологических основ диагноза, отсюда получила начало экспериментальная медицина. Ван

Свитену принадлежит знаменитый тезис – кто хорошо диагностирует, тот и лечит хорошо.

Уже при Петре Великом и в раннее послепетровское время в специальной инструкции, утвержденной Правительственным Сенатом, было указано: «После смерти больных в госпиталях производить анатомирование их для узнания причин смерти, разьяснения болезни и недействительности лечения...».

Великий хирург Н.И. Пирогов организовал в Медико-хирургической Академии секционный курс и стал первым в России клиническим прозектором.

Одной из первых кафедр Центрального Института Усовершенствования врачей в 1930 году стала кафедра патологической анатомии, которую возглавил В.Т. Талалаев, а профессорами были А.И. Абрикосов и Ф.И. Пожарский.

До середины XX века основной деятельностью патологоанатомов была аутопсийная работа. Однако уже в это время все большую роль приобретает прижизненное исследование органов и тканей, удаленных посредством биопсий и хирургических операций.

Сегодня прижизненные исследования в нашей стране, как и во всех развитых странах, составляют 95% всего объема работы.

При этом прижизненные патологоанатомические исследования служат основой диагноза для врача-клинициста не только в онкологии, но и практически во всех медицинских специальностях: гастроэнтерологии, эндокринологии, нефрологии, кардиологии, ревматологии, инфекционной патологии и т.д.

Следует подчеркнуть, что современный патологоанатомический диагноз требует значительно большей полноты и характеристик, чем это было еще в недавнем прошлом. Клинициста уже не может удовлетворить диагноз «рак» или «аденокарцинома». Необходимо уточнить вариант опухоли в соответствии с современными классификациями ВОЗ, эти варианты позволяют установить прогноз болезни и выработать оптимальную тактику лечения. Более того, морфолог определяет некоторые биологические

характеристики опухоли и может предсказать ответ на лекарственное лечение – чувствительность или резистентность – так называемые предиктивные характеристики. Точно также следует подходить и к диагностике инфекционных, ревматических и других заболеваний.

Особое место занимают исследования боевых травм. Уникальный опыт был накоплен во время Великой Отечественной войны, обобщенный в трудах Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова и др. Новые данные были получены патологоанатомами во время боевых действий в Афганистане и Чечне.

В сущности, в самом конце XX века патологическая анатомия вступила в новый этап своего развития. Можно с уверенностью сказать, что это не просто новый этап, это качественный скачок, поскольку ни обычная гистохимия, ни даже электронная микроскопия не давала такой информации, какие сегодня возможны благодаря новейшим технологиям и методикам.

Все началось с использования иммуногистохимических маркеров в виде поликлональных и моноклональных антител. В течение нескольких лет эти методы заняли свое определенное и четкое место в патологоанатомической прижизненной диагностике, прежде всего в онкоморфологии, однако они также крайне необходимы и при широком спектре неопухольевых заболеваний.

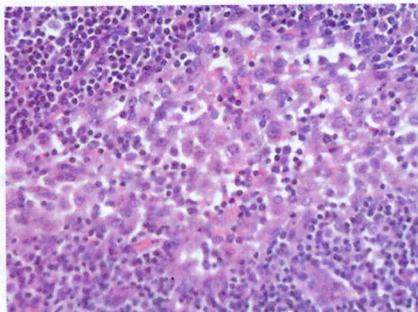
Благодаря успехам других наук и мультидисциплинарному подходу, в работе патолога оказалась широкая палитра методических возможностей, это: иммунохимия, морфометрический анализ, лазерная микродиссекция, клеточная и тканевая культура, гибридизация *in situ*, полимеразная цепная реакция *in situ*, Саузерн и Нозерн-блот гибридизация, генетические методы: FISH, анализ метафазных пластинок, секвенирование, анализ микросателлитной нестабильности.

Патологоанатом сегодня, при жизни пациента получая фрагменты ткани практически из любого органа или участка тела, должен помочь клиницисту получить полную морфологическую картину, а иногда и нозологическую классификационную характеристику, патологического процесса, оценить прогноз течения болезни и дать предиктивную оценку заболевания. В разделе онкоморфологии все эти данные исключительно важны для выработки оптимального индивидуализированного плана лечения. Необходимо

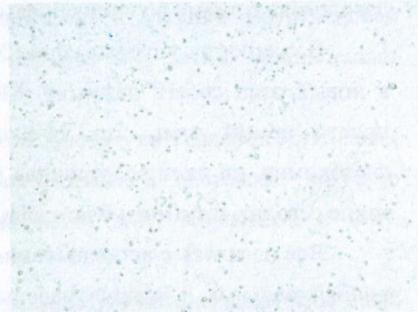
предсказать вероятность ответа на химиотерапию – негативного или позитивного, резистентность к гормонотерапии, ответа на таргетную терапию.

Одним из важнейших методов в современной морфологии стала и гибридизация in situ как флуоресцентная, так и хромогенная. Каждый из этих вариантов имеет свои достоинства и свои недостатки.

Метастаз рака в лимфатический узел



Окрашивание гематоксилин и эозин.



Иммуногистохимическая реакция с антителами к вирусу Эпштейн-Барр



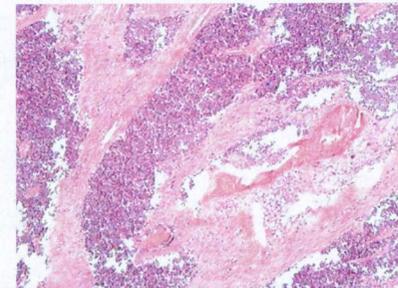
Иммуногистохимическая реакция с антителами к ВПЧ6



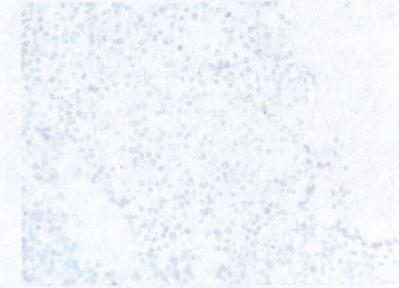
Иммуногистохимическая реакция с антителами к ВПЧ6

Без этих методов сегодня невозможно установить диагноз круглоклеточной опухоли (недифференцированный рак, лимфома, саркома Юинга, рабдомиосаркома, нейросаркома, и т.д.), веретенноклеточной и полиморфноклеточной опухоли.

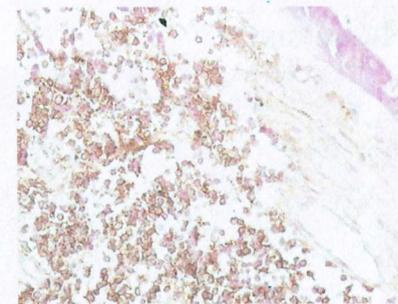
Саркома Юинга



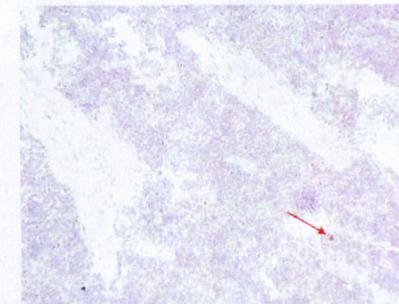
Окрашивание гематоксилин и эозин



Иммуногистохимическая реакция с антителами к панцитокератину

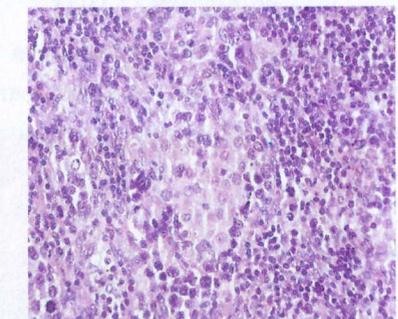


Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD99



Иммуногистохимическая реакция с антителами к общему лейкоцитарному антигену

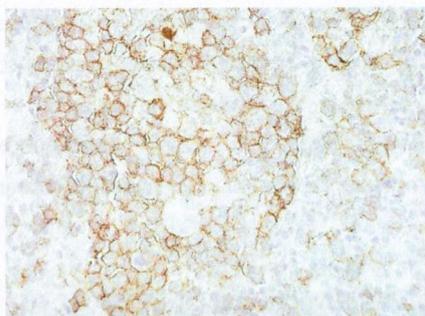
Фолликулярная лимфома



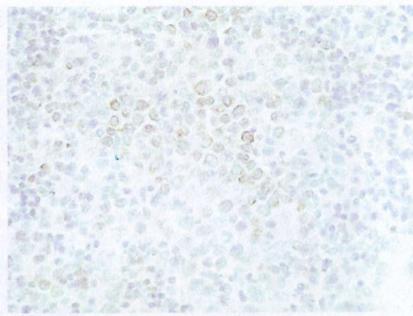
Окрашивание гематоксилин и эозин



FISH. Транслокация t(14;18)(q32;q21). BCL2

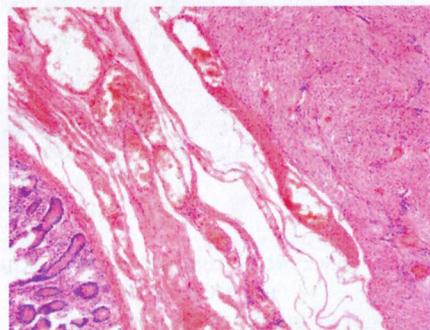


Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD20

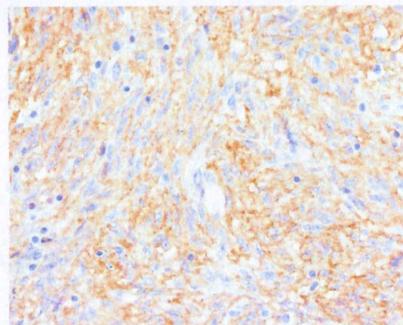


Иммуногистохимическая реакция с антителами к BCL2

Опухоль кишки GIST



Окрашивание гематоксилин и эозин



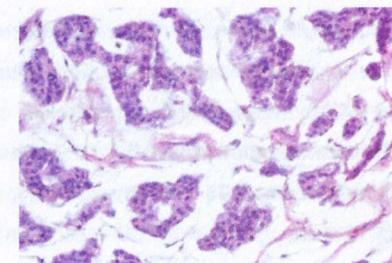
Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD117

Этапы развития патологической анатомии:

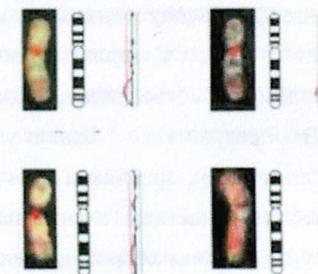
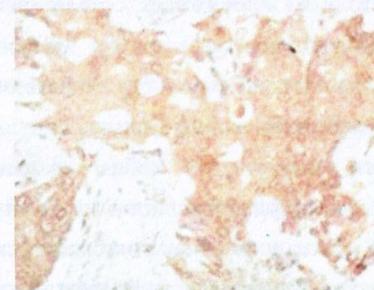
Аутопсийная диагностика:



Прижизненная биопсийная диагностика:



Субклеточная и молекулярно-биологическая диагностика:



Изменились наши представления 25-летней давности, и сегодня мы хорошо знаем, что опухоли структурно и биологически гетерогенные. Это касается и самих первичных очагов и метастазов.

Данное обстоятельство существенно меняет представление о прогнозе и предсказание ответа на лечебное воздействие, что требует еще большей ответственности при переходе к персонализированной медицине и разработке стандартов диагностики и лечения. Казалось бы, рутинная оценка пролиферативной активности по показателю экспрессии Ki67 в злокачественном новообразовании, тем не менее, вызывает значительные трудности при анализе разных нозологических форм и разных участков опухоли.

Вот наши данные по начальному раку желудка, по гистологическим вариантам: тубулярная аденокарцинома 60%, перстневидноклеточный рак и эндокринноклеточные опухоли по 13%, рак сочетанного строения – 14%. Отмечено преобладание дифференцированных форм, кишечный тип

экспрессии муцинов, изменение дифференцировки и характера муцинов с увеличением размеров новообразования.

Тубулярная аденокарцинома: соотношение мужчины/женщины – 1,8:1, перстневидноклеточный рак 1:1, рак сочетанного строения 1:1; по возрасту соответственно: 75 % старше 50 лет, 50 % моложе 50 лет, 50 % моложе 50 лет. По форме роста: 51 % экзофитная форма, 10 % эндофитная форма, 10 % экзофитная форма, метастазы в лимфатические узлы соответственно 4,6 %, 3,6 %, 12 %.

По начальным эндокринноклеточным опухолям. Карциноид (высокодифференцированный) мужчины/женщины – 1:1,7, сложный карциноид – 1,4:1. Соответственно – 10 % экзофитная форма без метастазов в лимфоузлы, 32 % экзофитная форма, 20 % метастазы в лимфоузлы.

В результате был установлен комплекс неблагоприятных морфологических признаков начального рака желудка, свидетельствующих о вероятности метастазов в лимфатических узлах: сочетанная гистологическая структура (включая нейроэндокринные опухоли), снижение дифференцировки аденогенного и карциноидного компонентов, выраженная экспрессия маркеров пролиферации (PCNA и Ki67) и онкопротеина HER2.

Сегодня по стандарту и клиническим рекомендациям рак молочной железы помимо классического морфологического описания требует оценки молекулярно-биологического суррогатного типа по экспрессии эстрогеновых рецепторов, прогестерона, HER2-статуса и Ki67.

Иммуногистохимические исследования позволяют во многом оценить инвазивный и метастатический потенциал злокачественных новообразований. При этом можно использовать не только пролиферативную активность и апоптоз, но и экспрессию металлопротеиназ и их ингибиторов, β -катенин, E-кадгерин и многое другое. Этим же целям служит морфометрический анализ межклеточного матрикса и неоангиогенеза.

Первые классификации опухолей ВОЗ появились в 1967 году (Histological typing of tumors), также называлось и второе издание, а уже третье в начале 2000 гг. – Pathology and Genetics. Пересмотренное 4-е издание начало выходить в последние 2 года.

Варианты и подтипы опухолей постоянно меняются как по числу, так и по сущности. Это зависит не только от гистологической структуры, но и от новых сведений относительно иммуногистохимических реакций, молекулярно-генетических данных и клинко-анатомических сопоставлений. Результаты современных лечебных воздействий также учитываются при выделении или объединении вариантов (хотя задействованы они не всегда). Таким образом, классификация стала весьма подвижной системой, и широко известные нозологические формы то исчезают, то появляются вновь (опухоль Беркитта, опухоли из клеток Гюртле щитовидной железы).

Нам представляется, что успех или неудача того или иного метода лечения не должны быть единственным поводом для выделения и объединения вариантов новообразований как, например, при лимфоме Ходжкина или же саркомах мягких тканей с миксоидным или светлоклеточным компонентом.

Исключительно важное значение имеют исследования морфологии предрака и раннего рака, так как успех лечения злокачественных новообразований прямо зависит от стадии процесса. А в нашей стране по сей день такие локализации как желудок, легкое, яичники и другие в I стадии выявляются не более чем в 10 % случаев. Удалось добиться консенсуса в оценке патологоанатомами неинвазивного рака и тяжелых диспластических изменений в желудке, легком, эндометрии и шейке матки (плоскоэпителиальных и железистых изменений), предстательной железе, мочевом пузыре, печени, желчных протоках, ряде опухолей головы, шеи и ряде других.

Крайне сложными остаются проблемы диагноза опухолей кроветворной системы (как солидных, так и лейкозов), центральной нервной системы, мягких тканей.

Особое внимание привлекают опухоли детского возраста в силу их другой нозологической специфичности. Более того, при той же структуре, что и взрослые, их клиническое поведение нередко совершенно иное.

В нашей стране онкоморфологическая школа, созданная Г.Э. Корицким, Л.М. Шабалом, З.В. Гольберт, продолжателем которой я позволяю себя считать, всегда занимала и продолжает занимать ведущие позиции.

Сегодня, когда современные способы лечения опухолей определяются прежде всего комплексом данных, полученных от онкоморфолога, наша работа особенно динамична и интересна. Мы с большим энтузиазмом занимаемся разработкой таких тем, как определение чувствительности опухолей к таргетной и иммунотерапии, проводится активная работа по оценке ответа опухолей разной локализации на лечебные воздействия и динамики резорбции в аспекте планирования дальнейшего лечения. Сегодня, когда некоторые нозологические варианты определяются преимущественно по экспрессии белков, а иногда и молекулярно-генетических нарушений, мы уделяем большое внимание внедрению этих методов в рутинную практику. Так, например, при наличии плоскоклеточного рака полости рта невозможно определить его вариант и ответ на лечение без уточнения ассоциации с вирусом папилломы человека (HPV ассоциированные и HPV неассоциированные). Расширение наших познаний о свойствах опухолей позволяют получить неожиданно хороший эффект, например, от антиандрогенной терапии рака слюнной железы у мужчин и молочной железы у женщин.

К сожалению, достаточно часто приходится встречаться с тем, что, даже используя все имеющиеся в арсенале методики, решить вопрос о характере процесса не удастся. Мы не можем решить, что у пациента: опухоль или неопухольный процесс? Добро или зло? Каков гистогенез, органная и нозологическая принадлежность опухоли? В этих случаях следует честно сказать «не знаю» и дать формальное описание структурных изменений. Такие ситуации нередко бывают при исследовании биопсийного материала. Иногда клиницист получает материал при трепанобиопсии или эксцизионной биопсии не из самого очага опухоли, а из ткани рядом, фиброзной капсулы или очага некроза, что, естественно, не дает морфологу возможностей правильной оценки. Онкологи знают, что даже когда манипуляция происходит под контролем УЗИ или КТ, исключить подобное не всегда удается.

И здесь следует сказать о необходимости теснейшего контакта клинициста и патолога. Морфолог должен знать об особенностях анамнеза, клинического течения болезни, точной локализации процесса, результатах инструментальных и лабораторных исследований, и эта информация от гематолога, дерматолога, гинеколога, гастроэнтеролога и т.д. должна быть совсем разной и отнюдь не формальной. Как часто клиницист даже не считает нужным сообщить о ранее «излеченной» опухоли или хроническом заболевании или предопухольном процессе. Клиницист и патолог не контрагенты, а члены одной команды – сдвоенный центрфорвард, решающие единую общую задачу: поразить одну цель – установить точный полный диагноз и попытаться вылечить больного.

В замечательной книге немецкого клинициста Роберта Хегглина (русский перевод с 7 издания вышел в Москве под редакцией Е.М. Тареева в 1965 г.) автор указал на 3 основных фактора неправильного диагноза:

- a. незнание;
- b. недостаточное обследование вследствие:
 1. плохих привычек;
 2. недостаточных возможностей;
 3. неподходящих больных;
 4. плохой техники;
 5. недостатка времени;
- c. ошибки в суждении вследствие:
 1. недостаточно конструктивного мышления;
 2. установки на безошибочность своего диагноза;
 3. предвзятости мнения;
 4. самолюбия и тщеславия;
 5. нелогичности выводов;
 6. нерешительности характера;
 7. стремления «ставить особо интересные диагнозы»
 8. других черт характера врача, таких как склонность к пессимизму или излишний оптимизм.

К сожалению, врачей из третьей, четвертой и особенно 7 группы становится слишком много.

Врачей патологоанатомов и техников-лаборантов у нас в стране явно не хватает, хотя в последние годы ситуация стала улучшаться, но растет и число врачей, ставящих только редкие диагнозы или, наоборот, только ясные, банальные диагнозы, без учета клинико-морфологических сопоставлений. Оба этих типа одинаково опасны для наших пациентов.

Не менее опасна сегодняшняя коммерциализация медицины в целом и патологической анатомии как составной ее части.

Так, в ряде случаев для иммуногистохимического исследования достаточно 8–10 реакций с антителами, а врач делает 20 и больше, совершенно неоправданно увеличивая стоимость исследования.

Называть наши действия услугами можно только для учета финансово-экономических показателей, но никак не по существу деятельности врача.

Недаром вышеупомянутый И.А. Кассирский писал: «Медицина является наукой, а врачевание – искусством, и там, где она перестает быть искусством, медицина теряет свое значение как наука».

Прижизненная патологоанатомическая диагностика становится все более технологичной, появляются новые аппараты, автоматизированные и роботизированные системы обработки тканей, изготовления препаратов и постановки реакций, что облегчает работу техников-лаборантов, но отнюдь не заменяет их. Напротив, требует от лаборантов еще большего уровня знаний, большей квалификации, большей эрудиции, четкости и неуклонного следования правилам и стандартам. Без соблюдения стандартов невозможно получить качественные препараты, адекватно оценить изменения и поставить правильный диагноз.

В развитых странах в последние годы появились центры внешнего контроля качества гистологических и иммуногистохимических исследований, которые помогают лабораториям выявить и устранить ошибки на преаналитическом и аналитическом этапе морфологических исследований.

Изучив зарубежный опыт, мы при активной поддержке Минздрава России и лично министра В.И. Скворцовой создали такой центр для

лабораторий России при нашей Академии. Он называется Центр контроля качества иммуногистохимических исследований. Проведено уже 2 пилотных раунда и один полноценный в этом году, касающийся ИГХ диагностики рака молочной железы. В этом последнем раунде приняли участие 29 лабораторий. Оценка была проведена 4 независимыми экспертами. Наихудшие показатели по одному из анализируемых маркеров составили 30 % неудовлетворительных результатов. На места были высланы результаты экспертной оценки и подробные рекомендации по исправлению ошибок. Ряд лабораторий учли замечания и выразили готовность к повторению участия по той же программе в 2019 году. В настоящее время проводится очередной раунд по раку легкого.

Новым широким направлением несколько лет назад стала иммунотерапия в онкологии, в связи с возможностью успешного лечения пациентов, резистентных к химиотерапии и таргетной терапии. Нобелевскую премию за 2018 год получили американец Джеймс Эллисон и японец Тасуку Хондзэ, которые показали как заблокировать белки опухолевых и лимфоидных клеток, мешающих иммунной систем уничтожать элементы злокачественного новообразования, которые после воздействия возвращаются к программируемой клеточной гибели путем апоптоза. Еще в 1993 году Хондзэ открыл белок PD-1, экспрессирующийся на Т-лимфоцитах как и белок CTLA-4, открытый Эллисоном. Оказалось, что блокирование этих белков отключают Т-клеточный тормоз и дают возможность иммунной системе атаковать клетки рака.

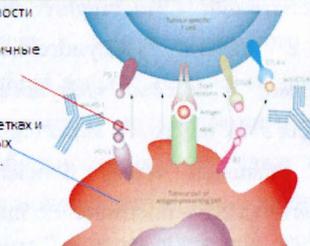
Роль сигнального пути PD-1/PD-L1

PD-1 – рецептор-ингибитор на поверхности активированных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, НК и моноцитов. Специфические лиганды: PD-L1 и PD-L2¹

PD-L1 – трансмембранный белок, экспрессирующийся на опухолевых клетках и опухоли-инфильтрирующих лимфоидных клетках различных солидных опухолей. Блокирует избыточную активацию эффекторных Т лимфоцитов путём взаимодействия с рецептором PD-1²

Взаимодействие PD-1/PD-L1 индуцирует апоптоз активированных Т-лимфоцитов и способствует «иммунному утомлению»³

Экспрессия PD-L1 – предиктор эффективности анти-PD1/PD-L1 терапии⁴

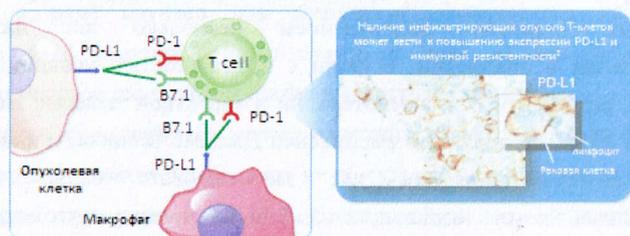


1 Pardoll DJF *Nat Rev Cancer* 2012
2 Lichtenstein T et al. *J Clin Cell Immunol* 2012
3 McDermott DF, Atkins RB. *Mol Cancer Med* 2013
4 Havel RR et al. *Nature* 2014

Одно из последних наших исследований, проведенное по инициативе RUSSCO, посвящено анализу PD-L1 статуса карцином легкого, мочевого пузыря, полости рта. Полученные результаты по раку мочевого пузыря стали крупнейшими на сегодняшний день, они опубликованы в этом году (VirhArch)

Экспрессия PD-L1 – потенциальный биомаркер для иммуноонкологических агентов

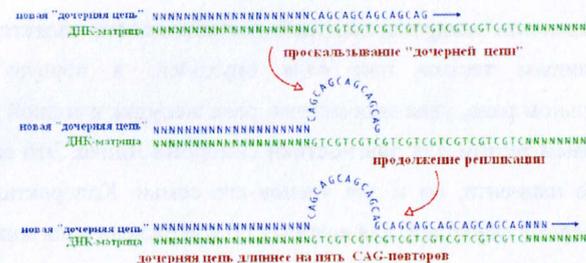
Опухолевые клетки и иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль, экспрессируют PD-L1. Экспрессия PD-L1 в микроокружении опухоли может ингибировать противоопухолевую активность Т-клеток.



5. Okazaki et al. 2014; 2. Fidler 2012

Современная новая стратегия терапии злокачественных опухолей направлена на клеточное звено иммунитета – Т-лимфоциты, которые после активации дендритными и антиген-презентирующими клетками должны уничтожить раковую клетку. Однако раковые клетки имеют множество различных механизмов ускользания от распознавания и уничтожения их иммунной системой. Существуют две большие группы злокачественных опухолей: с низкой иммуногенностью, которые не распознаются Т-лимфоцитами, и высоко иммуногенные солидные опухоли, например меланома. Для этих опухолей характерно нарушение системы репарации ДНК (dMMR – mismatch repair deficiency) и наличие микросателлитной нестабильности (MSI – microsatellite instability). Эти опухоли объединяются в одну группу не по признаку локализации и морфологическому строению, а по признаку молекулярных характеристик, резко повышающих их мутагенность. Такие опухоли лучше реагируют на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Механизм микросателлитной нестабильности



Молекулярной характеристикой опухолей ННПРТК является проявление микросателлитной нестабильности

Система репарации неспаренных оснований ДНК отвечает за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований. За работу системы репарации ДНК отвечают 6 генов – MSH1, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MSH13. Микросателлитная нестабильность была открыта в 1970 году Bert Vogelstein при создании теории канцерогенеза колоректального рака. Микросателлиты представляют собой короткие последовательности в ДНК из 1–65 оснований, повторяющиеся до нескольких десятков раз. Микросателлиты встречаются и в норме, но при dMMR их число увеличивается, и этот феномен может быть выявлен. Таким образом, dMMR и MSI описывают один и тот же процесс и в большинстве случаев являются тождественными. Наличие MSI демонстрирует, что система репарации белков неспособна устранять ошибки репликации ДНК, которые происходят в S-фазе клеточного цикла. MSI определяет двумя методами ПЦР, которая амплифицирует микросателлитные повторы в ДНК и, сравнивая их длины между опухолевыми и нормальными клетками, определяет уровень нестабильности генома. Чаще всего сейчас применяется модель из 5 маркеров на мононуклеотидные и динуклеотидные последовательности. Когда нестабильны 2 и более маркеров, то уровень MSI считают высоким. Второй метод – это иммуногистохимическое исследование экспрессии белков MSH1, MLH1, PMS2, MSH6 с помощью моноклональных антител. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка устанавливается дефицит MMR.

Обе методики показывают высокую конкордантность (более 95 %) и являются взаимодополняющими.

Определение микросателлитной нестабильности является сейчас очень востребованным тестом при ряде опухолей, в первую очередь при колоректальном раке, раке эндометрия, раке желудка и тонкой кишки, а также скрининговым тестом для диагностики синдрома Линча. Это важно не только для самого пациента, но и для членов его семьи. Колоректальный рак был одной из первых опухолей, для которых подтверждена роль микросателлитной нестабильности и эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета.

23 мая 2017 г. управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США приняло беспрецедентное решение, аналогов которому раньше не было – утверждено «ран tumor» показание для иммунотерапии ингибитором контрольных точек иммунитета Пембролизумабом злокачественных опухолей, которые объединены только общими молекулярными особенностями: нарушением системы репарации и микросателлитной нестабильностью.

И, вероятно, совсем скоро последние тенденции предсказания возможностей терапии любой злокачественной опухоли вне зависимости от ее морфологических характеристик станут реальностью, но пока еще нам трудно себе представить, что онколог начнет лечить больного, не имея сведений о структуре новообразования, наличия или отсутствия признаков злокачественного роста.

«Слухи о моей смерти сильно преувеличены» М. Твен

Спасибо за внимание