

УДК: 616-006.04-076-097.3-079.4

DOI: 10.15587/2519-4798.2020.199841

МОРФОМЕТРИЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ TTF-1 ПОЗИТИВНИХ ПУХЛИН ЛЕГЕНІВ: ВДОСКОНАЛЕННЯ ПІДХОДІВ В ДІАГНОСТИЦІ МЕТАСТАЗІВ З НЕВІДОМОГО ПЕРВИННОГО ДЖЕРЕЛА

О. В. Пославська, І. С. Шпонька

Верифікація пухлин легенів в практичній діяльності патоморфолога вийшла на зовсім інший рівень завдяки використанню додаткових високочутливих методів діагностики (імуногістохімічного (ІГХ) та цитогенетичного досліджень). Фактор транскрипції щитоподібної залози 1 (TTF-1) відіграє ключову роль у морфогенезі легенів і виражається у близько 90 % легеневих дрібноклітинних карцином. Позитивність TTF-1 при легеневих та позалегеневих нейроендокринних пухлинах активно дискутується в літературі, тому результати ІГХ щодо TTF-1 в метастазах з невідомого первинного джерела слід трактувати обережно і постійно вдосконалювати диференційно-діагностичні алгоритми, розширюючи ІГХ панелі органо-специфічними маркерами, та орієнтуватись на додаткові показники морфометричних досліджень ядер пухлинних клітин.

Мета роботи – дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик TTF-1 позитивних пухлин легенів для вдосконалення алгоритмів діагностики метастазів з невідомого первинного джерела.

Матеріали та методи. В роботі проведено ретроспективний аналіз гістологічних, морфометричних та імуногістологічних характеристик біопсійного матеріалу TTF-1 позитивних карцином легенів від 36 пацієнтів (10 жінок та 26 чоловіків) віком від 29 до 81 років (середнє 58,03±10,83 років) за період 2015–2018 рр. з архівів морфологічного відділу лікувально-діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро).

Результати. В діагностиці карцином невідомої первинної локалізації з підозрою на походження з легенів треба враховувати морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні особливості разом, що пов'язано з подібністю метастазів плоскоклітинних карцином голови та шиї, муцинозних аденокарцином шлунково-кишкового тракту та нейроендокринних карцином з клітин Меркеля до відповідних гістологічних форм первинних пухлин легенів та недостатньою чутливістю маркеру TTF-1.

Висновки. Використання мінімальних первинної (Cytokeratin, Pan AE1/AE3(+)/Vimentin(-/+)/CD45(-)/S100(-/+)) та вторинної (Ck 7+, Ck 20–, TTF-1+) імуногістохімічних панелей дасть змогу довести відповідність фенотипу карциноми невідомої первинної локалізації формі дисемінованої карциноми легенів, а додаткові маркери Ck HMW, p63, Chromogranin A, Synaptophysin і /або CD56 разом з морфометричними показниками ядер дозволять визначити гістологічну форму карциноми легенів з обґрунтуванням застосування відповідної терапії

Ключові слова: TTF-1, CK7, Ki-67, карциноми легенів, ImageJ

Copyright © 2020, O. Poslavska, I. Shponka.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Верифікація пухлин легенів в практичній діяльності патоморфолога вийшла на зовсім інший рівень завдяки використанню додаткових високочутливих методів діагностики (імуногістохімічного (ІГХ) та цитогенетичного досліджень). ІГХ має важливе значення в виявленні гістогенезу пухлин, що необхідно для їх класифікації, шляхом верифікації специфічних клітинних антигенів на зрізах тканин, отриманих з заморожених об'єктів або тканин, фіксованих в формаліні та залитих в парафін.

TTF-1 (thyroid transcription factor-1, також відомий як NKX2-1) є транскрипційним фактором, що регулює розвиток, диференціювання та експресію генів в щитоподібній залозі (фолікулярні і парафолікулярні С-клітини), але він також грає

важливу роль в активації процесів транскрипції в клітинах легенів та ЦНС. В рутинному ІГХ TTF-1 використовується для діагностики більшості бронхолегеневих аденокарцином та дрібноклітинних карцином легенів, а також фолікулярної, папілярної та медулярної карциноми щитоподібної залози [1, 2].

Але, не зважаючи на те, що фактор транскрипції щитоподібної залози 1 (TTF-1) відіграє ключову роль у морфогенезі легенів і виражається у близько 90 % легеневих дрібноклітинних карцином, він, наприклад, також експресується в змішаних ендокринно-екзокринних карциномах загальної жовчної протоки [3].

Позитивність TTF-1 при легеневих та позалегеневих нейроендокринних пухлинах активно

дискутується в літературі [4, 5], описуючи, що експресія TTF-1 при нейроендокринних пухлинах дрібноклітинного типу не є рідкістю у позалегенових локалізаціях. Тому результати ІГХ щодо TTF-1 в метастазах з невідомого первинного джерела слід трактувати обережно і постійно вдосконалювати диференційно-діагностичні алгоритми, поширюючи ІГХ панелі органоспецифічними маркерами та морфометричними показниками ядер клітин.

Мета роботи. Дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик TTF-1 позитивних пухлин легенів для вдосконалення алгоритмів діагностики метастазів з невідомого первинного джерела.

2. Матеріали та методи досліджень

В роботі проведено ретроспективний аналіз гістологічних, морфометричних та ІГХ характеристик біопсійного матеріалу TTF-1 позитивних карцином легенів від 36 пацієнтів (10 жінок та 26 чоловіків) віком від 29 до 81 років (середнє $58,03 \pm 10,83$ років) за період 2015–2018 рр. з архівів морфологічного відділу лікувально-діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро). При розподілі на групи були враховані імунофенотипи за цитокератинами й маркерами нейроендокринного диференціювання та проліферативною активністю, що є принциповими показниками в класифікації пухлин легенів.

Для морфометричного методу була використана камера мікроскопу Zeiss Primo Star – AxioCam ERC 5s з ліцензійним програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition, інформативні поля зору були зафіксовані в форматі .jpg і оброблені в програмі ImageJ з визначенням показників «периметру», «площі» та «круглості ядер», згідно методики описаної в попередніх публікаціях [6, 7].

ІГХ дослідження проводилось згідно протоколів компанії ThermoScientific (TS, США), на базі морфологічного відділу лікувально-діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро). У зрізах завтовшки 4 мкм використовували систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з виявленням білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США). Характеристики моноклональних антитіл, що були використані, занесені в табл. 1.

Статистичний аналіз виконали в програмному середовищі R version 3.4.1 (2017-06-30); The R Foundation for Statistical Computing Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit).

Для перевірки на нормальність розподілу використано тест Шапіро-Вілка. Перевірку гіпотези про рівність дисперсії вибірок здійснено із застосуванням F-тесту (критерію Фішера). Для перевірки істотності різниці середніх значень показників у групах використано t-критерій Стюдента та критерій Манна-Уїтні. Прийнято критичну границю для рівня значимості $\alpha=0,05$.

Таблиця 1

Первинні моноклональні антитіла

Первинні антитіла	Клон (розведення)	Локалізація реакції
Cytokeratin, Pan (Ck, Pan)	AE1 / AE3 (1:50)	Цитоплазма
Vimentin	Ab-2 / sp20 (1:200)	Цитоплазма
CD45	Ab-3 (1:200)	Мембрана
S100	Ab-1 (1:100)	Цитоплазма
Cytokeratin HMW (Ck HMW)	AE3 (1:200)	Цитоплазма
p63	4A4 (1:100)	Ядро
Ki-67	sp6 (1:250)	Ядро
Chromogranin A	sp12 (1:400)	Цитоплазма
Synaptophysin	sp11 (1:200)	Цитоплазма
Cytokeratin 7 (Ck7)	RCK105 (1:100)	Цитоплазма
Cytokeratin 20 (Ck20)	Ks 20.8 (1:100)	Цитоплазма
TTF-1	Ab-1 (1:200)	Ядро

3. Результати дослідження

На етапі відбору матеріалу всі спостереження пухлин легенів розглядалися на предмет «епітеліоїдної» морфології та ІГХ фенотипу TTF-1 (+)/Ck, Pan AE1/AE3 (+)/Vimentin (-/+)/CD45 (-)/S100 (-), що доводило їх епітеліальне походження. Наступна мінімальна вторинна ІГХ панель маркерів з Ck HMW, p63, Ck 7, Ck 20, Chromogranin A, Synaptophysin, разом із проліферативною активністю за Ki-67 дозволила поділити всі спостереження на 6 підгруп за типом диференціювання (табл. 2). Треба зазначити, що 4 з 6 груп мали нейроендокринне походження, що продемонстрували однаковий діагностичний профіль маркерів (Ck HMW-, p63-, Ck 7+, Ck 20-, TTF-1+, Chromogranin A+, Synaptophysin+), і були розрізнені тільки за гістологічними показниками та/або проліферативною активністю (табл. 2).

Аналізуючи дані табл. 2, треба відмітити, що дві нозологічні одиниці атипичний карциноїд та великоклітинна нейроендокринна карцинома були представлені виключно чоловіками, що можливо говорить про особливості шляхів патогенезу. Взагалі чоловіки значно переважали серед когорти пацієнтів з епітеліальними пухлинами легенів, що пов'язують в літературі з палінням та/або урбанізацією. Великоклітинна нейроендокринна карцинома також характеризувалась найбільшим серед нейроендокринних пухлин ІІІ, який прогресивно збільшувався від типового карциноїда вниз (табл. 2). До того ж, останні 4 підгрупи нейроендокринних карцином (з 3 по 6), не дивлячись на однаковий імунофенотип, були розрізнені між собою за гістологічною картиною (рис. 1, А, Д, 3).

Таблиця 2

Розподіл первинних пухлин легенів у пацієнтів за статтю, віком та проліферативною активністю за маркером Ki-67 (%), n=36, (M±SD)

№	Фенотип карциноми легенів	n	Стать	Середній вік, роки	ІП за Ki-67, %
1	Плоскоклітинний рак легенів (Ck HMW+, p63+, Ck 7+, Ck 20-, TTF-1+, Chromogranin A-, Synaptofisin-)	3	Ж 2 (5,5 %)	52,5±14,8	43,3±5,4
			Ч 1 (2,8 %)	65,0	
2	Аденокарцинома легенів (Ck HMW-, p63-, Ck 7+, Ck 20-, TTF-1+, Chromogranin A-, Synaptofisin-)	5	Ж 1 (20,0 %)	65,0	23,8±20,6
			Ч 4 (80,0 %)	60,5±3,3	
3	Типовий карциноїд (Ck HMW-, p63-, Ck 7+, Ck 20-, TTF-1+, Chromogranin A+, Synaptofisin+)	6	Ж 4 (66,7 %)	54,0±16,9	2
			Ч 2 (33,3 %)	61,0±11,3	
4	Атипівний карциноїд Ck HMW-, p63-, Ck 7+, Ck 20-, TTF-1+, Chromogranin A+, Synaptofisin+)	2	Ч 2 (100,0)	47,5±9,2	10,0±1,4
5	Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома (Ck HMW-, p63-, Ck 7+, Ck 20-, TTF-1+, Chromogranin A+, Synaptofisin+)	17	Ж 3 (17,7)	53,3±3,8	47,1±14,6
			Ч 14 (82,3)	61,0±10,4	
6	Великоклітинна нейроендокринна карцинома (Ck HMW-, p63-, Ck 7+, Ck 20-, TTF-1+, Chromogranin A+, Synaptofisin+)	3	Ч 3 (100,0)	55,0±14,7	67,2±11,1

Примітка: Ж – жінки, Ч – чоловіки, ІП – індекс проліферації за Ki-67

Найбільш чисельна підгрупа досліджених пухлин (17 з 36; 47,22 %) – дрібноклітинні нейроендокринні карциноми відрізнялись формуванням розетко-подібних та трабекулярних структур з клітин, що містили овоїдні або неправильної форми ядра з гранулярним хроматином типу «сілець з перцем». Видимих ядерців в ядрах визначено не було, але зрізи містили апоптотичні тільця та купки некротичного детриту. З ІГХ особливостей відмічалась часткова втрата Ck7 та/або Synaptofisin позитивності й завжди значний відсоток забарвлених ядер на TTF-1+ (до 85 %) (рис. 1, 3–Й).

Великоклітинна карцинома (3 з 36; 8,33 %), на відміну, від попередньої групи відрізнялась більшими розмірами ядер з чітко відмежованими ядерцями та великими ділянками некрозу. З ІГХ особливостей відмічалась часткова втрата Synaptofisin позитивності й також великий відсоток забарвлених ядер на TTF-1+ (до 78 %). Патерни плоскоклітинної карциноми та аденокарциноми інколи були частиною великоклітинних карцином, але недостатньо розвинуті для верифікації змішаних форм (менше 10 % будови пухлин.)

Групи карциноїдів були дуже подібними за гістологічною картиною та ІГХ характеристиками.

Але значно відрізнялись мітотичною активністю із збільшенням мітозів саме в атипівних карциноїдах – до 9 в 10 полях зору із збільшенням $\times 400$ (рис. 1).

Згідно класифікації пухлин легенів та розподілом їх на діагностичні одиниці, нами було відокремлено також 6 підгруп, що продемонстрували різні морфометричні показники «площі», «периметру» та «коефіцієнту круглості ядер» в програмі ImageJ, порівнюючи їх з розмірами нормальних лімфоцитів (табл. 3).

Аналізуючи дані таблиці 3, треба зазначити, що найбільшими розмірами характеризувалась підгрупа плоскоклітинних карцином, що більше ніж в 5 разів перевищувала за «площею» та більше ніж в 2 рази за «периметром» розміри нормальних лімфоцитів, форма ядер була досить «некруглою» та полігональною, про що говорить «коефіцієнт круглості» (чим ближчий він до 1,0 тим кругліші ядра). Великоклітинна нейроендокринна карцинома та аденокарцинома легенів посіли друге та третє місце відповідно і також мали овоїдні або полігональні ядра (всі $p < 0,05$). Інші три підгрупи нейроендокринних карцином були дуже подібні між собою з найбільшим ядрами в дрібноклітинній нейроендокринній карциномі.

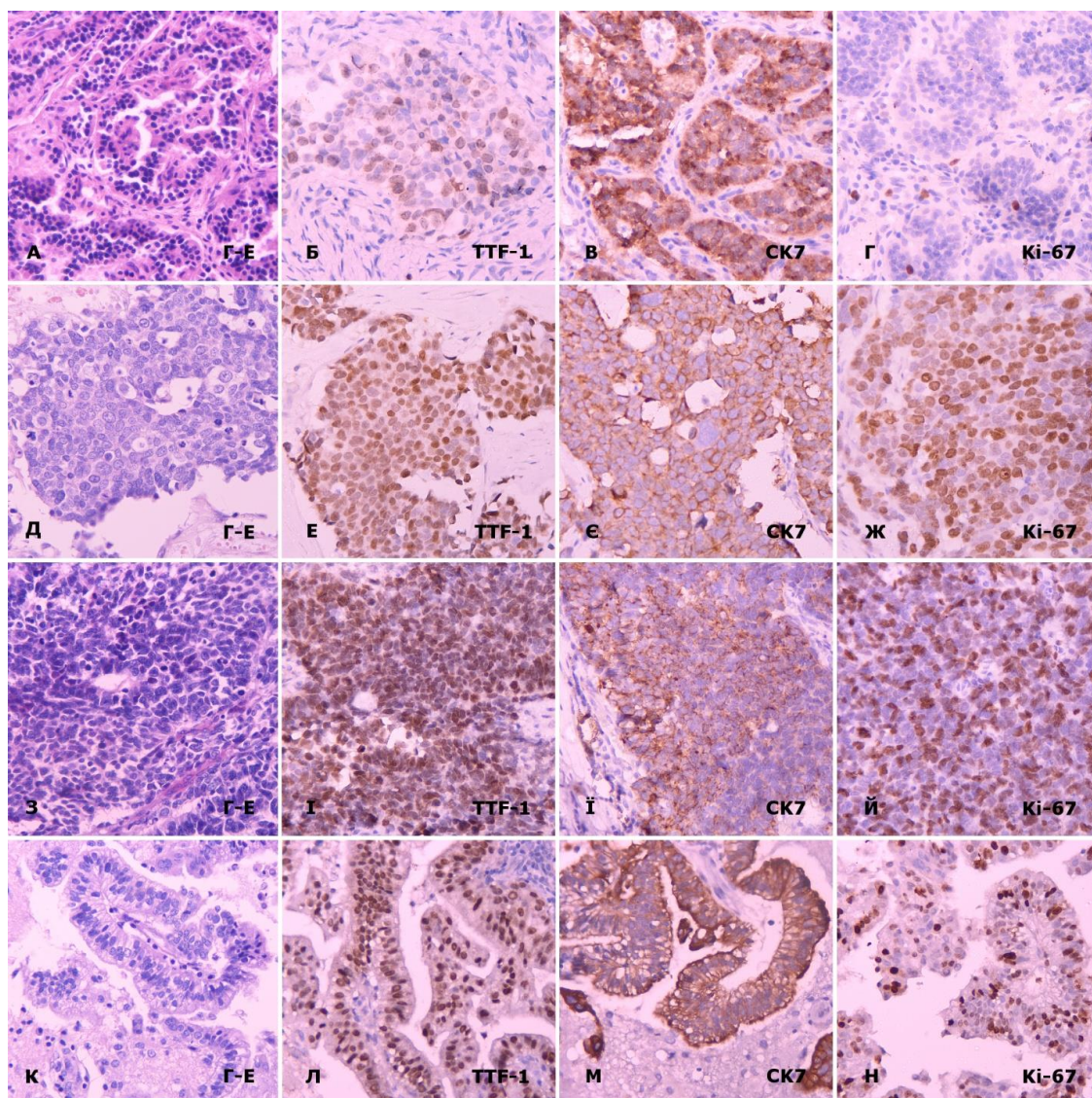


Рис. 1. А–Г: типовий карциноїд легенів (А: забарвлення гематоксилін – еозин (Г–Е), Б–Г: ІГХ з гематоксиліном Майєра, Ki-67 на рівні 2 %). Д–Ж: атипичний карциноїд легенів (Д: забарвлення (Г–Е), Е–Ж: ІГХ з гематоксиліном Майєра, Ki-67 на рівні 57 %). З–Й: дрібноклітинний рак легенів (З: забарвлення (Г–Е), І–Й: ІГХ з гематоксиліном Майєра, Ki-67 на рівні 62 %). К–Н: високодиференційована папілярна аденокарцинома легенів (К: забарвлення (Г–Е), Л–Н: ІГХ з гематоксиліном Майєра, Ki-67 на рівні 27 %)

Таблиця 3

Показники морфометричного дослідження спостережень CK7(+)/TTF-1(+) – первинних пухлин легенів в програмі ImageJ, M±SD, мкм.

Фенотип первинної CK7+, TTF-1+ пухлини легенів	Площа (мкм ²)	Периметр (мкм)	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ)
Лімфоцити лімфатичного вузла (норма)	16,7±2,7	15,9±1,5	0,75±0,09
Плоскоклітинний рак легенів	90,6±24,8*	37,3±8,9*	0,69±0,06*
Аденокарцинома легенів	30,9±6,9*	23,1±3,5*	0,53±0,09*
Типовий карциноїд	12,8±1,2	13,6±2,5	0,75±0,02
Атипичний карциноїд	24,1±3,1*	14,7±2,5*	0,78±0,02*
Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома	21,5±5,1	18,5±2,1	0,72±0,05
Великоклітинна нейроендокринна карцинома	55,7±12,1*	30,8±3,8*	0,57±0,02*

Примітка: * – порівняння проводили з розмірами нормальних лімфоцитів лімфатичного вузла (**нормою**), статистично вірогідна різниця вважалась при $p < 0,05$

4. Обговорення результатів дослідження

Була оцінена корисність ІГХ маркерів, гістологічних особливостей та морфометричних показників в диференційній діагностиці первинних ТТФ-1+ пухлин легенів. Перша підгрупа плоскоклітинних карцином за своїми ІГХ фенотипом (Ск НМВ+, р63+, Chromogranin A-, Synaptophysin-), гістологічними особливостями (щільні епітеліальні контакти, ознаки кератинізації), морфометричними показниками (великі, полігональні ядра) та метастатичним розповсюдженням в регіональні лімфатичні була дуже подібна до плоскоклітинних карцином голови та шиї, з якими має бути проведена ретельна диференційна діагностика, у випадку невідомого первинного джерела. В літературі повідомляється про частоту легеневиx злoякісних захворювань у пацієнтів з раком голови та шиї в межах від 4,5 % до 14 %, до того ж синхронні злoякісні захворювання легенів найчастіше асоціюються з первинними пухлинами саме гортані й глотки [1]. Первинний плоскоклітинний рак легені важко відрізнити від такої метастатичної карциноми голови та шиї. Відсоток позитивного ТТФ-1 відмічають до 10 % плоскоклітинних карцином легенів, але він завжди негативний при раці голови та шиї. Тож у цьому випадку ТТФ-1 є корисним, але йому не вистачає чутливості.

Аденокарцинома легенів представляє найбільшу складність для діагностики метастатичних варіантів аденокарцином з інших локалізацій завдяки типовій гістології з муцинозним компонентом, але 3 ІГХ маркери – ТТФ-1+, Ск7+ і Ск20– можуть бути корисними в визначенні саме первинного джерела як легені (рис. 1, К–Н). За даними авторів, 72 % легеневиx аденокарцином є позитивним для ТТФ-1 [1, 5]. Але треба враховувати, що невелика частка муцинозних бронхо-альвеолярних карцином легенів також імітують метастази з первинного джерела із шлунково-кишкового тракту (CDX2 – позитивні).

ІГХ панель з маркерів Chromogranin A, Synaptophysin, нейрофіламенти, CD56, білок S-100 є корисними в визначенні нейроендокринної природи ТТФ-1+ пухлин легенів. Але між собою 4 підгрупи (типовий карциноід, атиповий карциноід дрібноклітинна та великоклітинна нейроендокринна карцинома) можуть бути розрізнені за морфометричними показниками та гістологічною картиною (наявність ядерець, некрозів та кількість мітозів на 10 полів зору при $\times 400$). Диференційна діагностика з іншими нейроендокринними пухлинами викликає складності в верифікації метастатичної карциноми з клітин Меркеля [8–10]. За розмірами останні займають проміжне положення між дрібноклітинною та великоклітинною нейроендокринними карциномами легенів, але карциноми з клітин Меркеля є строго позитивними на Ск20 і не-

гативні – для ТТФ-1. Складність виникає у випадках ТТФ-1 – негативних пухлин легенів, але набір з трьох ІГХ маркерів: Ск20, нейрофіламенти та ТТФ-1, є корисним для розрізнення між раком з клітин Меркеля та дрібноклітинним раком легенів.

Обмеження дослідження. Полягає у відсутності порівняння морфологічних та імуногістохімічних характеристик ТТФ-1 негативних пухлин легенів, які складають більше ніж 20 %, особливо нейроендокринного походження з метастазами пухлин інших локалізацій.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні клініко-морфологічних та імуногістохімічних характеристик ТТФ-1 негативних пухлин легенів для вдосконалення діагностичних критеріїв раків з невідомого первинного джерела.

5. Висновки

В діагностиці карцином невідомого первинного джерела з підозрою на легеневе походження треба враховувати морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні особливості разом, що пов'язано з подібністю метастазів плоскоклітинних карцином голови та шиї, муцинозних аденокарцином шлунково-кишкового тракту та нейроендокринних карцином з клітин Меркеля до відповідних гістологічних форм первинних пухлин легенів через недостатню чутливість маркеру ТТФ-1.

Використання мінімальних первинної (Ск, Pan AE1/AE3(+)/Vimentin(-/+)/CD45(-)/S100(-/+)) та вторинної (Ск 7+, Ск 20–, ТТФ-1+) імуногістохімічних панелей дасть змогу довести відповідність фенотипу карциноми невідомої первинної локалізації формі дисемінованої карциноми легенів, а додаткові маркери Ск НМВ, р63, Chromogranin A, Synaptophysin і/або CD56 разом з морфометричними показниками ядер дозволять визначити гістологічну форму карциноми легенів з обґрунтуванням застосування відповідної терапії.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії і судової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Морфологічні та молекулярно-генетичні критерії діагностики та прогнозу перебігу передпухлинних станів та новоутворень різних локалізацій» (номер державної реєстрації 0119U100027, термін виконання 2019–2022).

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Jagirdar, J. (2008). Application of Immunohistochemistry to the Diagnosis of Primary and Metastatic Carcinoma to the Lung. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 132, 384–396.
2. Bobos, M., Hytiroglou, P., Kostopoulos, I., Karkavelas, G., Papadimitriou, C. S. (2006). Immunohistochemical Distinction Between Merkel Cell Carcinoma and Small Cell Carcinoma of the Lung. *The American Journal of Dermatopathology*, 28 (2), 99–104. doi: <http://doi.org/10.1097/01.dad.0000183701.67366.c7>

3. Verset, L., Arvanitakis, M., Loi, P., Closset, J., Delhaye, M., Rummelink, M., Demetter, P. (2011). TTF-1 positive small cell cancers: Don't think they're always primary pulmonary! *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3 (10), 144–147. doi: <http://doi.org/10.4251/wjgo.v3.i10.144>
4. Travis, W. D. (2012). Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Modern Pathology*, 25 (S1), S18–S30. doi: <http://doi.org/10.1038/modpathol.2011.150>
5. Varadhachary, G. R., Raber, M. N. (2014). Cancer of Unknown Primary Site. *New England Journal of Medicine*, 371 (8), 757–765. doi: <http://doi.org/10.1056/nejmra1303917>
6. Пославська, О. В. (2016). Визначення лінійних розмірів та площ окремих морфологічних об'єктів на мікрофотографіях за допомогою програми ImageJ. *Морфологія*, 10 (3), 377–381.
7. Пославська, О. В., Шпонька, І. С., Гриценко, П. О., Алексеєнко, О. А. (2018). Морфометричний аналіз панцитокератин-негативних непластичних ушкоджень лімфатичних вузлів ший. *Медичні перспективи*, 23 (1), 30–37. doi: <http://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124915>
8. Leech, S. N., Kolar, A. J. O., Barrett, P. D., Sinclair, S. A., Leonard, N. (2001). Merkel cell carcinoma can be distinguished from metastatic small cell carcinoma using antibodies to cytokeratin 20 and thyroid transcription factor 1. *Journal of Clinical Pathology*, 54 (9), 727–729. doi: <http://doi.org/10.1136/jcp.54.9.727>
9. Kervarrec, T., Tallet, A., Miquelestre-Standley, E., Houben, R., Schrama, D., Gambichler, T. et. al. (2019). Morphologic and immunophenotypic features distinguishing Merkel cell polyomavirus-positive and negative Merkel cell carcinoma. *Modern Pathology*, 32 (11), 1605–1616. doi: <http://doi.org/10.1038/s41379-019-0288-7>
10. Ross, J. S., Wang, K., Gay, L., Otto, G. A., White, E., Iwanik, K. et. al. (2015). Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site. *JAMA Oncology*, 1 (1), 40–49. doi: <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.216>

Received date 06.02.2020

Accepted date 19.02.2020

Published date 31.03.2020

Пославська Олександра Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра патологічної анатомії і судової медицини, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044
E-mail: alexandra.poslavskaya@gmail.com

Шпонька Ігор Станіславович, доктор медичних наук, професор, перший проректор, кафедра патологічної анатомії і судової медицини, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044