

Научно-исследовательский
институт онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ
(Москва, Россия)

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА: КРИТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД

А.О. Иванцов

SURGICAL PATHOLOGY AND MOLECULAR DIAGNOSTICS: A CRITICAL VIEW

А.О. Иванцов

Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник,
научная лаборатория морфологии опухолей,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,
Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68.
E-mail: sburikiv@mail.ru.
SPIN-код: 8347-0332.

A.O. Ivantsov

Candidate of Medicine,
Senior Researcher,
Laboratory of Tumor Morphology,
N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
E-mail: sburikiv@mail.ru.
SPIN-code: 8347-0332.

Прижизненная морфологическая диагностика является важнейшим практическим и научным инструментом, который решает диагностические проблемы многих специалистов. Правила проведения прижизненных исследований в РФ регламентированы, а выполнение просмотра гистологических препаратов при установлении диагноза является критерием качества медицинской помощи. Использование современных диагностических критериев и молекулярных маркеров показало, что гистотипы опухолей могут демонстрировать спектр морфологических вариаций. Открытие новых сведений о вариациях ДНК, РНК, белков, эпигеномных особенностей многих видов опухолей привело к созданию новых молекулярных классификаций. Молекулярная диагностика больше не представляет однократный тест, выполняемый при первичном обследовании. Современная терапия предусматривает мониторинг характеристик опухолевых клонов на протяжении всех этапов медицинской помощи. Интеграция генетики с классической морфологией привела к появлению новой дисциплины – молекулярной патологии.

Ключевые слова: молекулярная патология, молекулярная генетика, патология.

Surgical pathology is the most important practical and scientific tool that solves the diagnostic problems of many specialists. The rules for surgical pathology diagnostic are regulated. Implementation of traditional histopathology examination is a criterion of the quality of medical care. The use of modern diagnostic criteria and molecular markers has shown that histotypes of tumors can demonstrate a spectrum of morphological variations. The discovery of new information on the variations of DNA, RNA, proteins, and the epigenome characteristics of many types of tumors has

* Данная работа поддержана грантом РФФ 14-25-00111-П.

led to the creation of new molecular classifications. Molecular diagnostics no longer represents a single test performed during a primary examination. Modern therapy involves monitoring the characteristics of tumor clones throughout all stages of medical care. Integration of genetics with classical morphology led to the emergence of a new discipline – molecular pathology.

Keywords: *molecular pathology, molecular diagnostic, pathology.*

Именно от морфологической диагностики опухолей зависят важнейшие решения, принимаемые в отношении тактики лечения пациентов. В этом плане работу врачей-патологов можно сравнить с деятельностью авиадиспетчеров – именно они координируют деятельность клинических специалистов мультидисциплинарных команд.

Современная онкология представляет комплекс профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, предусматривающих взаимодействие хирургов, химиотерапевтов, радиологов и многих других специалистов.

Прижизненная морфологическая диагностика является важнейшим практическим и научным инструментом, который решает диагностические проблемы многих специалистов. Типичной практикой в настоящее время является проведение стандартного гистологического исследования, результаты которого учитываются лечащим врачом для оценки прогноза развития заболевания и, в некоторых случаях, выбора методов лечения. Поэтому в практике онкологических центров ключевое внимание уделяется, в первую очередь, работе патологоанатомической службы – именно от морфологической диагностики опухолей зависят важнейшие решения, принимаемые в отношении тактики лечения пациентов. В этом плане работу врачей-патологов можно сравнить с деятельностью авиадиспетчеров – именно они координируют деятельность клинических специалистов мультидисциплинарных команд.

В настоящее время правила проведения прижизненных патологоанатомических исследований в РФ регламентированы [1], четко определены сроки выполнения гистологической верификации злокачественного новообразования (не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления материала в патологоанатомическое отделение) [2]. Выполнение просмотра гистологических препаратов при установлении диагноза является критерием качества специализированной медицинской помощи при новообразованиях [3]. Тем не менее, подобная жесткая регламентация зачастую не позволяет снять многие практические вопросы. Например, при диагнозах повышенной сложности и ответственности (недифференцированная плеоморфная саркома мягких тканей, миксоидная липосаркома и т.д.), которые могут повлиять на тактику лечения и целесообразность применения дорогостоящих препаратов, требуется проведение консилиумов, коллегиальных обсуждений и т.п. [4, 5], что неизбежно увеличивает длительность обследования. К сожалению, до настоящего момента не существует правовых актов, регламентирующих

подобные случаи. Данная ситуация неизбежно вызывает сложности в коллегиальных решениях о тактике лечения.

На сегодняшний день не подвергается сомнению то, что опухолевые клетки в значительной мере отличаются от нормальной по целому ряду характеристик. Принципиальные отличия были описаны в 2001 г. и расширены в 2011 г. Среди них можно выделить: бесконтрольное деление, утрата способности к программируемой клеточной гибели, способность к метастазированию, генетическая нестабильность, секретирование различных биологически активных веществ [6]. Эти особенности непосредственно отражаются на морфологии самих клеток, архитектонике окружающих тканей. Комплексные изменения во внешнем облике клеток, сопровождающие приобретение ими злокачественных свойств (малигнизацию), весьма характерны и узнаваемы. Они формируют ярко выраженный неопластический фенотип, что позволяют морфологу с большой точностью дифференцировать опухолевые заболевания от других патологических процессов (рис. 1). В ряде случаев опухоль имеет сходные микроскопические характеристики тканевой принадлежности с аналогичными структурами, которые присутствуют в организме в норме. Любой участок здоровой ткани организма характеризуется определённой структурной упорядоченностью, клеточным составом. Утрата типичной гистоархитектоники, появление опухолевых клеток со специфической структурной организацией (паттерн) в совокупности с признаками клеточной атипии (увеличение размера ядер, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения (соотношение объёма ядра к цитоплазме), патологические митозы, появление крупных ядрышек) позволяют однозначно интерпретировать «микроскопический пейзаж» в терминах классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения.

Разумеется, работа морфолога в онкологии предусматривает визуальную оценку т.н. макропрепаратов – органов и тканей, извлечённых в процессе оперативных вмешательств. Однако непосредственно диагностика онкологических заболеваний начинается с микроскопического анализа патологических очагов. По сути, именно микроскопический анализ

небольших кусочков тканей, отделённых от опухоли в ходе предварительных диагностических процедур, является отправной точкой для начала лечения большинства онкологических пациентов.

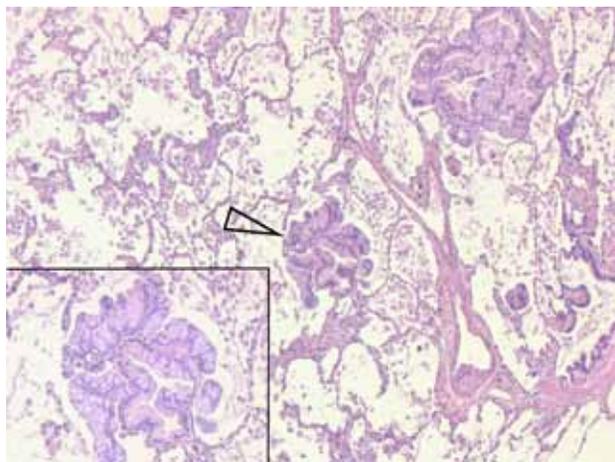


Рис. 1. Фрагмент ткани лёгкого с очагами муцинозной аденокарциномы (стрелка, на вставке), окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$ (на вставке $\times 400$)

Согласно общепринятой теории Вирхова, клетка является единым структурным элементом, основной единицей любого организма. Развитие хирургических малоинвазивных технологий позволило получить из организма больного человека фрагменты тканей, изменённых патологическим процессом. Большинство заболеваний человека сопровождаются соответствующими изменениями гистологической структуры отдельных органов и систем, которые доступны для исследования и уточнения.

Несмотря на активное развитие технологий, микроскопическая диагностика онкологических заболеваний в настоящее время представляет результат сопоставления микроскопической картины исследуемого образца с «эталонной» гистологической структурой характерной для конкретной анатомической области, а также с клиническими данными, результатами лучевых методов диагностики. И, хотя, алгоритмы электронного распознавания образов существуют, пока они не применяются в морфологии. Используя принципы нейронных сетей и самостоятельно обучаясь даже на относительно небольших объемах данных, они с высокой степенью вероятности распознают похожие объекты на других изображениях [7]. Интересно, что распознавать опухолевый фенотип и формально дифференцировать микроскопическую картину способны прошедшие непродолжительную специальную подготовку голуби (*Columbalivia*) [8], что свидетельствует об универсальности и объективности данных визуальных критериев. При этом, обучение морфолога заключается в длительном просмотре различных микроскопических паттернов и их интерпретации. Целью этих процедуры является формирование в сознании патоморфолога набора

образов, с которым соотносятся новые образцы. В этой связи нельзя не обратить внимание на то, что диагноз носит субъективный характер и зависит, в том числе, от опыта морфолога. Так, при сравнении мнения нескольких экспертов о серии морфологических образцов нередко согласие достигается лишь в части случаев.

С использованием современных диагностических критериев и молекулярных маркеров стало очевидно, что гистотипы опухолей могут демонстрировать спектр морфологических вариаций. Например, эпителиальные опухоли яичника включают 5 основных гистотипов: серозные карциномы высокой и низкой степеней злокачественности, эндометриоидная, светлоклеточная, муцинозная карциномы. Однако, папиллярные структуры в опухоли не эквивалентны серозному подтипу рака яичника, железистая архитектура опухоли не приравнивается к эндометриоидной карциноме, а наличие клеток с прозрачной цитоплазмой не является патогномоничным критерием для светлоклеточного рака. Использование иммуногистохимического метода существенно улучшило согласие между наблюдателями в спорных случаях с 53 (!) до 85–92 %. В абсолютном большинстве серозных карцином яичника высокой степени злокачественности наблюдается положительная ядерная экспрессия WT1, в то время как в эндометриоидных карциномах данный диагностический маркер негативен [9–13].

Рутинная морфологическая диагностика не всегда может полностью ответить требованию клинициста. Без дополнительных уточняющих методов результаты гистологических исследований характеризуются низкой воспроизводимостью результатов, а в ряде локализаций, как уже обсуждалось выше, высокой межнаблюдательной вариативностью [14]. Иммуногистохимический метод диагностики существенно улучшил показатели воспроизводимости результатов в диагностике рака лёгкого, молочной железы, яичников и т.д. Важно, что для некоторых, часто встречающихся в практике дифференциальных ситуаций, иммуногистохимическая панель включает небольшой набор антител. Например, алгоритм дифференциального диагноза внутри протоковых папиллярных образований молочной железы включает всего 4 иммуногистохимические реакции: CK5/6, P63, ER, PR [15].

Современная лабораторная диагностика опухолей не ограничивается работой врача-морфолога: в повседневную работу онкологической клиники активно внедряется молекулярно-генетическое тестирование злокачественных новообразований. В прошлом десятилетии были идентифицированы первые мутации, ассоциированные с ответом опухолей на те или иные препараты, или, наоборот, резистентностью к последним. Уже сейчас онкологические учреждения применяют десятки молекулярных тестов, предназначенных для персонализации лечения онкологических больных.

Кроме того, в некоторых случаях определение гистотипа опухоли и стандартных маркеров агрессивности (степень дифференцировки, количество митозов и т.д.) недостаточно для назначения индивидуализированной таргетной терапии. Ещё недавно условное клиническое деление всех первичных эпителиальных опухолей лёгкого на мелкоклеточный и немелкоклеточный рак было достаточным для определения стратегии лекарственной терапии [16–18]. Открытие активирующих мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста в группе немелкоклеточных карцином лёгкого повысило роль обязательного определения гистологического типа опухоли в группе немелкоклеточных карцином лёгкого. Данная «мишень» чаще всего встречается у некурящих женщин с гистологическим типом опухоли – аденокарцинома [19]. Однако, нередко установление гистологического типа опухоли затруднительно из-за маленького размера образца, утраты опухолевыми клетками способности к образованию структур (низкая степень дифференцировки). Безошибочно установить гистогенез опухоли в подавляющем большинстве случаев позволяет иммуногистохимический метод, который выявляет клеточные или тканевые компоненты (антигены) клетки, благодаря связыванию их с мечеными антителами. Последовательное проведение уточняющих иммуногистохимических реакций с антителами к опухоль-ассоциированным антигенам позволяет установить правильный диагноз.

Так, дифференциальная панель для диагностики подгрупп немелкоклеточного рака лёгкого в биоптатах включает 4 реакции с антителами к: TTF1, CK5/6, P40, P63. Например, в подавляющем большинстве аденокарцином лёгкого выявляется специфический ядерный белок TTF-1 (Thyroid Transcription Factor 1). Положительная ядерная экспрессия этого маркера позволяет исключить метастатическую природу поражения лёгкого и направить пациента для молекулярной оценки статуса гена рецептора эпидермального фактора роста [20]. Таким образом, использование иммуногистохимического метода повышает показатели воспроизводимости диагноза, улучшая качество морфологической диагностики. Это позволяет не дискредитировать проводимую прецизионную лекарственную терапию, списывая негативный результат лечения на внутриопухольную гетерогенность и резистентность опухоли, а не на корректность морфологического заключения. Иммуногистохимическое исследование должно выполняться во всех сложных случаях морфологической верификации опухоли лёгкого (низкая степень дифференцировки опухоли и т.д.). Любые дополнительные окрашивания выполняются с учётом сохранения объёма биоптата для последующих молекулярных исследований (рис. 2). Это требует слаженного взаимодействия патолога и генетика, а в некоторых ситуациях и перестроения внутренней работы отделения, выполняющего функции биобанка [21].

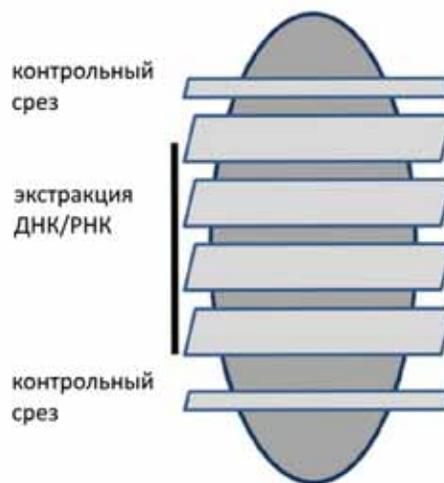


Рис. 2. Порядок выполнения серийных срезов биоптата с учётом необходимости молекулярного тестирования. Первый и последний срезы окрашиваются гематоксилином и эозином, после чего сравниваются патологом

При этом иммуногистохимический метод далеко небезупречен. По-прежнему отсутствуют достоверные тканеспецифические маркеры для различия аденокарцином поджелудочной железы и желудка. Это имеет особенное значение при установлении гистогенеза опухоли при метастатическом поражении большого и отсутствии убедительных клинических данных о первичном очаге [22]. Не всегда можно установить гистогенез опухоли неясной первичной локализации вследствие неспецифического иммунофенотипа образования [23]. Во многих локализациях присутствуют диагностические «серые зоны» [24]. Технология самого метода многоэтапна и чувствительна к любому отклонению от «стандартного» протокола [25–28], что требует слаженной работы всех сотрудников лаборатории. Даже полностью автоматизированные иммуногистостейнеры создают зоны неравномерной окраски, не гарантируя достижения оптимального результата равномерно по всей поверхности среза в правильно ориентированном и оптимально окрашенном микропрепарате с контролем на стекле [29]. Это необходимо учитывать при интерпретации предиктивных маркеров (PD-L1 и т.д.), наличие положительной экспрессии которых в опухолевых клетках необходимо для обоснования проведения иммунотерапии.

Высокотехнологичными методами в диагностике злокачественных опухолей являются флуоресцентная и хромогенная гибридизация *in situ* (*in situ hybridization*, ISH). Они относятся к группе цитогенетических методик, которые применяют для выявления и определения положения специфической последовательности ДНК на метафазных хромосомах или в интерфазных ядрах *in situ*. В обоих случаях используют ДНК-зонды (определённая последовательность нуклеотидов, меченных светящимся маркером – например, биотином), которые связываются с компле-

ментарными мишенями в опухолевом образце. Для этого в срезе ткани, фиксированном на предметном стекле для подготовки метафазных хромосом, проводят денатурацию ДНК. Далее к препарату добавляют сконструированные ДНК-зонды и осуществляют гибридизацию. Данная процедура позволяет идентифицировать комплементарные зонду нуклеотидные последовательности. Визуализацию связавшихся ДНК-зондов проводят при помощи флуоресцентного микроскопа (рис. 3).

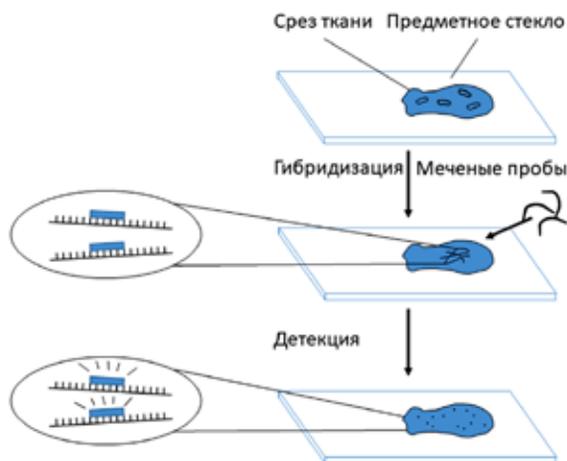


Рис. 3. Гибридизация *in situ*. Срез ткани предварительно обработан протеазой для облегчения доступа меченых зондов к нуклеиновым кислотам для гибридизации. Хромогенная ISH включает в себя обнаружение меченого гаптеном зонда с мечеными ферментами вторичными реагентами и хромогенным субстратом. Флуоресцентная ISH включает использование меченых флуорофором зондов или меченых флуоресцентных вторичных детектирующих реагентов

Стандартным методом диагностики HER2 статуса при прогнозировании течения и планирования лекарственной терапии рака молочной железы является оценка амплификации гена HER2 методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Определение наличия амплификации проводят путем подсчета соотношения сигналов, которыми помечен центромерный участок 17 хромосомы (зелёный сигнал), и сигналов, метящих ген HER/neu (красный сигнал). Соотношение больше 2 свидетельствует о наличии амплификации HER2 [30].

Применение FISH может как иметь принципиальное значение – например, в диагностике лимфомы Бёркитта (C-MYC), синовиальной саркомы (SYT-SSX1/SYT-SSX2), нейробластомы (N-MYC), так и дополнительное, как в «серых зонах» экспрессии HER2 (2+) в опухолях молочной железы. Важно отметить, что роль FISH для определения тактики таргетной терапии, например для идентификации амплификации MET при раке легкого, пока до конца не определена, опять таки в связи с количественным характером этого маркера [31].

В то же время в морфологической диагностике сохраняются ситуации, когда иммуногистохимическое исследование не имеет решающего значения, т.к. опухоли имеют неспецифический иммунофенотип. А постановка диагноза проводится в результате сопоставления основных клинических, радиографических данных, оценки топографии опухоли, интерпретации микроскопической картины. В подобных случаях решающим оказывается опыт узкого специалиста, а не широта диагностической панели. Например, отличить между собой фолликулярную аденому от фолликулярной карциномы щитовидной железы с помощью доступных иммуногистохимических маркеров не представляется возможным. Ключевыми морфологическими отличиями двух заболеваний являются: сосудистая инвазия и прорастание опухоли капсулы опухолевого узла [32].

В наши дни в систему знаний классической анатомии, цитологии, гистологии, патологической анатомии проникают новейшие представления о молекулярных характеристиках злокачественных клеток. Это свидетельствует о появлении новой интегральной дисциплины – молекулярной патологии [33].

В современной онкологии в настоящее время классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения являются основными. За полвека их существования они выдержали 4 редакции. В последней редакции распределение опухолей по типам проводится не только органным и морфологическим признакам, но молекулярным и микробиологическим (классификация острого миелоидного лейкоза [34]; классификация эмбриональных опухолей ЦНС [35], классификация опухолей ротоглотки [36], неклассифицированные опухоли лёгкого [37]). Наличие молекулярных и иных (микробиологических, радиологических и т.д.) признаков в опухоли становится, в ряде случаев, более существенным, чем её морфологический «портрет».

Кроме того, появились предиктивные маркеры (MSI-H, PD-L1), которые предсказывают эффективность системной терапии вне зависимости от гистологического типа опухоли [38, 39].

Появление высокопроизводительных молекулярных технологий привело к открытию новых сведений о вариациях ДНК, РНК, белков, эпигеномных особенностей многих видов опухолей. Обнаруженное биологическое разнообразие опухолей и анализ значительного объёма полученных данных привел к созданию новых классификаций. Известно о 140 генах, которые «стимулируют» канцерогенез при появлении в них мутаций. В большинстве злокачественных опухолей молекулярный «ландшафт» состоит из небольшого количества «гор» (генов, повреждённых в большом проценте опухолей) и гораздо большего числа «холмов» (редко повреждающихся генов). Типичная опухоль содержит от двух до восьми мутаций «генов-драйверов»; оставшиеся мутации – это пассажиры, которые не дают преимущества избирательного роста [40].

Молекулярные классификации опухолей подразделяют пациентов на группы в соответствии с выявленными генетическими мутациями, перестройками, амплификацией или делецией фрагментов хромосом опухолевых клеток. Они показали эффективность выявления различных прогностических групп пациентов с различным ожидаемым ответом на системную терапию. Таким образом, пациенты, с обнаруженными драйверными мутациями, могут получить специфические ингибиторы. Например, больные меланомой с мутацией гена BRAF достигают хороших результатов лечения с использованием вемурафениба [41] или больные с EGFR-ассоциированной аденокарциномой лёгкого демонстрируют хороший ответ на терапию гефитинибом [42]. И наоборот, пациенты с KRAS-опосредованным колоректальным раком устойчивы к лечению цетуксимабом [43].

Для многих часто встречающихся опухолей подобные классификации уже представлены в литературе: рак молочной железы [44, 45], лёгкого [46, 47], желудка [48–50], поджелудочной железы [51], яичника [52], почки [53], предстательной железы [54], мочевого пузыря [55, 56], матки [57, 58].

Однако среди многообразия доступных классификаций лишь некоторые вошли в клиническую практику. Например, план адьювантной лекарственной терапии рака молочной железы основывается на принадлежности опухоли к одному из молекулярных подтипов [59]. И пусть, пока определение подтипов проводится, по экономическим, логистическим причинам, с помощью суррогатных маркеров, это пример успешного вхождения фундаментальных открытий в повседневную диагностику. Эволюция мнений экспертов St. Gallen (Международная конференция по раку молочной железы, Санкт-Галлен, Швейцария) о роли мультипараметрических молекулярных маркеров в клинике является показательной. Если в 2015 г. подавляющее большинство экспертов не считало необходимым использовать мультигенные тест-системы для определения молекулярных подтипов рака молочной железы, предпочитая суррогатные подходы (иммуногистохимическая панель: ER, PR, HER2, Ki-67), то в 2017 г. подобную позицию заняли уже 79% экспертов. При этом 64% заявили, что более точно подтип может быть определен с помощью мультигенного теста. Кроме того, в 2017 г. сессия, посвящённая дискуссионным вопросам патологии и мультигенного тестирования, была озаглавлена «Когда традиционная патология (стадия, класс, лимфоваскулярная инвазия, ER/PR/HER2) недостаточно информативна?», что демонстрирует достижение морфологических методов своих предельных предиктивных возможностей [60–62].

В настоящее время любые классификации опухолей, которые демонстрируют прогностические отличия подтипов, но не предсказывают успех системных видов лечения (химио-, иммуно-, таргетной терапии и т.д.), определяющих увеличение

продолжительности жизни больных, востребованы клиникой существенно меньше. Например, хорошо известные молекулярные подтипы рака яичников (мезенхимальный, иммунореактивный, дифференцированный, пролиферативный). Характеристики молекулярного портрета хорошо воспроизводимы с помощью разных коммерческих мультигенных тест-систем. Продемонстрирована их ассоциация с особенностями морфологического строения. По настоящее время в доступной литературе результаты клинических исследований эффективности системной терапии в разных молекулярных группах рака яичников не представлены [52]. Тогда как наличие наследственных мутаций BRCA1/2 в опухолях яичника открывает новые возможности терапии PARP-ингибиторами [63].

С другой стороны, новейшие данные, полученные с помощью высокопроизводительных методов, обеспечили новое понимание биологического разнообразия опухолей, а также создали новые проблемы для биологов, генетиков и биоинформатиков. Современные сложности молекулярной таксономии опухолей состоят в определении конечного количества молекулярных подтипов рака и их интерпретации, оценки надёжности классификации и её подверженности влиянию внутриопухолевой гетерогенности и опухолевой эволюции. Также предстоит оценить возможность сосуществования различных систем молекулярных классификаций [64].

Некоторые вопросы могут быть разрешены с помощью использования методов жидкостной биопсии, которая позволяет анализировать опухолевые клетки и её фрагменты (циркулирующая опухолевая ДНК), полученных из жидких сред организма (кровь, слюна и т.д.) Под влиянием терапии, в ходе эволюции опухоли неизбежно формируется внутриопухолевая гетерогенность, и анализ единичного участка опухоли не может отражать полноты картины всего процесса. Именно поэтому жидкостная биопсия может являться тем подходом, который позволит получить комплексную информацию о молекулярных характеристиках прогрессирующих опухолевых очагов [65].

Важность молекулярной патологии постоянно возрастает, поскольку молекулярная диагностика больше не представляет однократный тест, выполняемый при первичном обследовании. Современные технологии терапии предусматривают мониторинг характеристик опухолевых клонов на протяжении всех этапов медицинской помощи. С другой стороны, традиционная морфология продолжит интеграцию с различными методами компьютерного анализа, искусственного интеллекта [66, 67]. Таким образом, будущее, в котором системная терапия, основанная на генетическом тестировании и эффективных прецизионных препаратах, является фундаментом клинической практики, становится всё более реальным [62].

Список литературы

1. О правилах проведения патолого-анатомических исследований: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 марта 2016 г. № 179н. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/19252>. Дата обращения: 27.08.2018.
2. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»: приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://rg.ru/2017/07/27/minzdrav-prikaz379-site-dok.html>. Дата обращения: 27.08.2018.
3. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 г. № 203н. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://minjust.consultant.ru/documents/35361>. Дата обращения: 27.08.2018.
4. Italiano A., Di Mauro I., Rapp J., Pierron G., Auger N., Alberti L., Chibon F., Escande F., Voegeli A.C., Gbnassia J.P., Kessler F., Laé M., Ranchère-Vince D., Terrier P., Baffert S., Coindre J.M., Pedeutour F. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17(4). – P. 532–538.
5. Taubi H.A., Burgess M., Bolejack V., Van Tine B.A., Schuetze S.M., Hu J., D'Angelo S., Attia S., Riedel R.F., Priebat D.A., Movva S., Davis L.E., Okuno S.H., Reed D.R., Crowley J., Butterfield L.H., Salazar R., Rodriguez-Canales J., Lazar A.J., Wistuba I.I., Baker L.H., Maki R.G., Reinke D., Patel S. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18(11). – P. 1493–1501.
6. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. // *Cell.* – 2011. – Vol. 144(5). – P. 646–74.
7. Karpathy A., Fei-Fei L. Deep Visual-Semantic Alignments for Generating Image Descriptions. // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* archive. – 2017. – Vol. 39(4). – P. 664–676.
8. Levenson R.M., Krupinski E.A., Navarro V.M., Wasserman E.A. Pigeons (*Columba livia*) as Trainable Observers of Pathology and Radiology Breast Cancer Images. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(11). – e0141357.
9. Sakamoto A., Sasaki H., Furusato M., Suzuki M., Hirai Y., Tsugane S., Fukushima M., Terashima Y. Observer disagreement in histological classification of ovarian tumors in Japan. // *Gynecol Oncol.* – 1994. – Vol. 54(1). – P. 54–8.
10. Han G., Gilks C.B., Leung S., Ewanowich C.A., Irving J.A., Longacre T.A., Soslow R.A. Mixed ovarian epithelial carcinomas with clear cell and serous components are variants of high-grade serous carcinoma: an interobserver correlative and immunohistochemical study of 32 cases. // *The American journal of surgical pathology.* – 2008. – Vol. 32. – P. 955–964.
11. Köbel M., Kalloger S.E., Baker P.M., Ewanowich C.A., Arseneau J., Zberebitskiy V., Abdulkarim S., Leung S., Duggan M.A., Fontaine D., Parker R., Huntsman D.G., Gilks C.B. Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible: a transcanadian study. // *The American journal of surgical pathology.* – 2010. – 34. – P. 984–993.
12. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. // IARS: Lyon. – 2014. – 307 p.
13. Mackenzie R., Talhouk A., Esbragh S., Lau S., Cheung D., Chow C., Le N., Cook L.S., Wilkinson N., McDermott J., Singh N., Kommoss F., Pfisterer J., Huntsman D.G., Köbel M., Kommoss S., Gilks C.B., Anglesio M.S. Morphologic and Molecular Characteristics of Mixed Epithelial Ovarian Cancers. // *Am J Surg Pathol.* – 2015. – Vol. 39(11). – P. 1548–57.
14. Nakheh R.E. Error Reduction and Prevention in Surgical Pathology Error Reduction and Prevention in Surgical Pathology. Springer-Verlag New York. // 2015. – P. 223.
15. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. // Lyon, IARC Press. – 2012. – 240 p.
16. Johnson D.H., Febrenbacher L., Novotny W.F., Herbst R.S., Nemunaitis J.J., Jablons D.M., Langer C.J., DeVore R.F. 3rd, Gaudreault J., Damico L.A., Holmgren E., Kabbinnavar F.J. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22(11). – P. 2184–91.
17. Sandler A., Gray R., Perry M.C., Brahmer J., Schiller J.H., Dowlati A., Lilienbaum R., Johnson D.H. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355(24). – P. 2542–50.
18. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C., Serwatowski P., Gatzemeier U., Digumarti R., Zukin M., Lee J.S., Mellemegaard A., Park K., Patil S., Rolski J., Goksel T., de Marinis F., Simms L., Sugarman K.P., Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26(21). – P. 3543–51.
19. Keedy V.L., Temin S., Somerfield M.R., Beasley M.B., Johnson D.H., McShane L.M., Milton D.T., Strawn J.R., Wakelee H.A., Giaccone G. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29(15). – P. 2121–7.
20. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th Edition of the WHO series on histological and genetic typing of human tumours. // Lyon, IARC Press. – 2015. – 412 p.
21. Liu A., Collins C., Diemer S. Biobanking metastases and biopsy specimens for personalized medicine. // *Journal of Biorepository Science for Applied Medicine.* – 2015. – Vol. 3. – P. 57–67.

22. Lin F., Chen Z., Wang H. Utility of Immunohistochemistry in the Pancreatobiliary Tract. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. // 2015. – Vol. 139(1). – P. 24–38.
23. Oien K.A., Dennis J.L. Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling. // *Ann Oncol*. – 2012. – 23 Suppl. 10. – x271–7.
24. Magro G., Longo F.R., Angelico G., Spadola S., Amore F.F., Salvatorelli L. Immunohistochemistry as potential diagnostic pitfall in the most common solid tumors of children and adolescents. // *Acta Histochem*. – 2015. – Vol. 117(4–5). – P. 397–414.
25. Kap M., Lam K.H., Ewing-Grabam P., Riegman P. A reference image-based method for optimization of clinical immunohistochemistry. // *Histopathology*. – 2015. – Vol. 67(2). – P. 193–205.
26. Nielsen S. External quality assessment for immunohistochemistry: experiences from Nordi QC. // *Biotech Histochem*. – 2015. – Vol. 90(5). – P. 331–40.
27. Cheung C.C., Taylor C.R., Tortlakovic E.E. Audit of Failed Immunohistochemical Slides in a Clinical Laboratory: The Role of On-Slide Controls. // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. – 2017. – Vol. 25(5). – P. 308–312.
28. Gambella A., Porro L., Pigozzi S., Fiocca R., Grillo F., Mastracci L. Section detachment in immunohistochemistry: causes, troubleshooting, and problem-solving. // *Histochem Cell Biol*. – 2017. – Vol. 148(1). – P. 95–101.
29. Cheung C.C., Swanson P.E., Nielsen S., Vyberg M., Tortlakovic E.E. Uneven Staining in Automated Immunohistochemistry: Cold and Hot Zones and Implications for Immunohistochemical Analysis of Biopsy Specimens. // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. – 2018. – Vol. 26(5). – P. 299–304.
30. Ahmed S., Sami A., Xiang J. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer. // *Breast Cancer*. – 2015. – Vol. 22(2). – P. 101–16.
31. Kim J., Kim H., Kim B. Prognostic value of MET copy number gain in non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. // *J Cancer*. – 2018. – Vol. 9(10). – P. 1836–1845.
32. Zhao L., Zhu X.Y., Jiang R., Xu M., Wang N., Chen G.G., Liu Z.M. Role of GPER1, EGFR and CXCR1 in differentiating between malignant follicular thyroid carcinoma and benign follicular thyroid adenoma. // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2015. – Vol. 8(9). – P. 11236–47.
33. Birner P., Prager G., Streubel B. Molecular pathology of cancer: how to communicate with disease. // *ESMO Open*. – 2016. – Vol. 1(5). – P. e000085.
34. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. // Lyon, IARC Press. – 2017. – P. 586.
35. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised Fourth Edition. // Lyon, IARC Press. – 2016. – 408 p.
36. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. WHO Classification of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours, 4th Edition. // Lyon, IARC Press. – 2017. – 347 p.
37. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G., Yatabe Y., Austin J.H.M., Beasley M.B., Chirieac L.R., Dacic S., Dubig E., Flieder D.B., Geisinger K., Hirsch F.R., Ishikawa Y., Kerr K.M., Noguchi M., Pelosi G., Powell C.A., Tsao M.S., Wistuba I. WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. // *J Thorac Oncol*. – 2015. – Vol. 10(9). – P. 1243–1260.
38. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kohrt H.E., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Moktrin A., Koeppe H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. // *Nature*. – 2014. – Vol. 515(7528). – P. 563–7.
39. Chang L., Chang M., Chang H.M., Chang F. Microsatellite Instability: A Predictive Biomarker for Cancer Immunotherapy. // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. – 2018. – Vol. 26(2). – P. e15–e21.
40. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A.J., Kinzler K.W. Cancer genome landscapes. // *Science*. – 2013. – Vol. 339. – P. 1546–58.
41. McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C., Larkin J., Haanen J.B., Dummer R., Ribas A., Hogg D., Hamid O., Ascierto P.A., Garbe C., Testori A., Maio M., Lorigan P., Lebbé C., Jouary T., Schadendorf D., O'Day S.J., Kirkwood J.M., Eggermont A.M., Dréno B., Sosman J.A., Flaberty K.T., Yin M., Caro I., Cheng S., Trunzer K., Hauschild A. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF (V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. // *Lancet Oncol*. – 2014. – Vol. 15(3). – P. 323–32.
42. Moiseenko F.V., Moiseyenko V.M., Aleksakhina S.N., Chubenko V.A., Volkov N.M., Kozyreva K.S., Kramchaninov M.M., Zhuravlev A.S., Shelekhova K.V., Ivantsov A.O., Venina A.R., Preobrazhenskaya E.V., Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Survival Outcomes in EGFR Mutation-Positive Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib until or beyond Progression. // *Oncol Res Treat*. – 2016. – Vol. 39(10). – P. 605–614.
43. Bertotti A., Papp E., Jones S., Adleff V., Anagnostou V., Lupo B., Sausen M., Phallen J., Hruban C.A., Tokheim C., Niknafs N., Nesselbush M., Lytle K., Sassi F., Cottino F., Migliardi G., Zanella E.R., Ribero D., Russolillo N., Mellano A., Muratore A., Paraluppi G., Salizzoni M., Marsoni S., Kragh M., Lantto J., Cassingena A., Li Q.K., Karchin R., Scharpf R., Sartore-Bianchi A., Siena S., Diaz L.A. Jr, Trusolino L., Velculescu V.E. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. // *Nature*. – 2015. – Vol. 526(7572). – P. 263–7.
44. Vuong D., Simpson P.T., Green B., Cummings M.C., Lakhani S.R. Molecular classification of breast cancer. // *Virchows Arch*. – 2014. – Vol. 465(1). – P. 1–14.

45. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Diez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. // *Breast*. – 2015. – Vol. 24, Suppl. 2. – P. S26–35.
46. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. // *Nature*. – 2014. – Vol. 511(7511). – P. 543–50.
47. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. // *Front Oncol*. – 2017. – Vol. 7. – P. 193.
48. Abn S, Lee S.J., Kim Y, Kim A, Shin N, Choi K.U., Lee C.H., Hub G.Y., Kim K.M., Setia N, Lauwers G.Y., Park D.Y. High-throughput Protein and mRNA Expression-based Classification of Gastric Cancers Can Identify Clinically Distinct Subtypes, Concordant With Recent Molecular Classifications. // *Am J SurgPathol*. – 2017. – Vol. 41(1). – P. 106–115.
49. Gullo I, Carneiro F, Oliveira C, Almeida G.M. Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications. // *Pathobiology*. – 2018. – Vol. 85(1–2). – P. 50–63.
50. Marrelli D, Polom K, Neri A, Roviello F. Clinical impact of molecular classifications in gastric cancer. // *Updates Surg*. – 2018. – Vol. 70(2). – P. 225–232.
51. Birnbaum D.J., Finetti P, Birnbaum D, Mamessier E, Bertucci F. Validation and comparison of the molecular classifications of pancreatic carcinomas. // *Mol Cancer*. – 2017. – Vol. 16(1). – P. 168.
52. Leong H.S., Galletta L, Etemadmoghadam D, George J; Australian Ovarian Cancer Study, Köbel M, Ramus S.J., Bowtell D. Efficient molecular subtype classification of high-grade serous ovarian cancer. // *J Pathol*. – 2015. – Vol. 236(3). – P. 272–7.
53. Beuselinck B, Job S, Becht E, Karadimou A, Verkarre V, Couchy G, Giraldo N, Rioux-Leclercq N, Molinie V, Sibony M. et al. Molecular subtypes of clear cell renal cell carcinoma are associated with sunitinib response in the metastatic setting. // *Clin Cancer Res*. – 2015. – Vol. 21. – P. 1329–39.
54. Wei L, Wang J, Lambert E, Schlanger S, DePriest A.D., Hu Q, Gomez E.C., Murakam M, Glenn S.T., Conroy J, Morrison C, Azabdaftari G, Mohler J.L., Liu S, Heemers H.V. Intratumoral and Intertumoral Genomic Heterogeneity of Multifocal Localized Prostate Cancer Impacts Molecular Classifications and Genomic Prognosticators. // *Eur Urol*. – 2017. – Vol. 71(2). – P. 183–192.
55. Aine M, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M, Sjö Dahl G. On Molecular Classification of Bladder Cancer: Out of One, Many. // *Eur Urol*. – 2015. – Vol. 68(6). – P. 921–3.
56. Solomon J.P., Hansel D.E. Morphologic and Molecular Characteristics of Bladder Cancer. // *Surg Pathol Clin*. – 2015. – Vol. 8(4). – P. 663–76.
57. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack A.D., Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson A.G., Pashtan I, Shen R, Benz C.C., Yau C, Laird P.W., Ding L, Zhang W, Mills G.B., Kucherlapati R, Mardis E.R., Levine D.A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. // *Nature*. – 2013. – Vol. 497(7447). – P. 67–73.
58. Talhouk A, McConechy M.K., Leung S, Li-Chang H.H., Kwon J.S., Melnyk N, Yang W, Senz J, Boyd N, Karnezis A.N., Huntsman D.G., Gilks C.B., McAlpine J.N. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. // *Br J Cancer*. – 2015. – Vol. 113(2). – P. 299–310.
59. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. – 2017. – Том 7. – С. 105–134.
60. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A, Gelber R.D., Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H.J. Panel Members. Tailoring therapies –improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. // *Ann Oncol*. – 2015. – Vol. 26(8). – P. 1533–46.
61. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/ Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. // *Breast Care (Basel)*. – 2017. – Vol. 12(2). – P. 102–107.
62. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15–18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. // *E cancer medical science*. – 2017. – Vol. 11. – P. 732.
63. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. – 2017. – Том 7. – С. 135–145.
64. Song Q., Merajver S., Li J. Cancer classification in the genomic era: five contemporary problems. // *Hum Genomics*. – 2015. – Vol. 9. – P. 27.
65. Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., Gale D., Forsbaw T, Piskorz A.M., Parkinson C, Chin S.F., Kingsbury Z, Wong A.S., Marass F, Humphray S, Hadfield J, Bentley D, Chin T.M., Brenton J.D., Caldas C, Rosenfeld N. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. // *Nature*. – 2013. – Vol. 497(7447). – P. 108–12.
66. Varghese F, Bukhari A.B., Malhotra R, De A. IHC Profiler: an open source plugin for the quantitative evaluation and automated scoring of immunohistochemistry images of human tissue samples. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(5). – e96801.
67. Tsujikawa T, Kumar S, Borkar R.N., Azimi V, Thibault G, Chang Y.H., Balter A, Kawashima R, Choe G, Sauer D, El Rassi E, Clayburgh D.R., Kulesz-Martin M.F., Lutz E.R., Zheng L, Jaffee E.M., Leysbock P, Margolin A.A., Mori M, Gray J.W., Flint P.W., Coussens L.M. Quantitative Multiplex Immunohistochemistry Reveals Myeloid-Inflamed Tumor-Immune Complexity Associated with Poor Prognosis. // *Cell Rep*. – 2017. – Vol. 19(1). – P. 203–217.

References

1. About the rules for conducting pathological anatomical studies: the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 24, 2016. No. 179H. Available at: <https://minjust.consultant.ru/documents/19252>. Accessed at: 27.08.2018. (In Russ).
2. About approval of the Order of rendering medical care to the population on the profile of «oncology»: the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 15, 2012. No. 915H. Available at: <https://rg.ru/2017/07/27/minzdrav-prikaz379-site-dok.html>. Accessed at: 27.08.2018. (In Russ).
3. About the approval of criteria for assessing the quality of care: the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 10.05.2017. No. 203H. Available at: <https://minjust.consultant.ru/documents/35361>. Accessed at: 27.08.2018. (In Russ).
4. Italiano A., Di Mauro I., Rapp J., Pierron G., Auger N., Alberti L. et al. Cibion F., Escande F., Voegeli A.C., Ghnassia J.P., Kessler F., Laé M., Ranchère-Vince D., Terrier P., Baffert S., Coindre J.M., Pedeutour F. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Apr; 17(4): 532-538.
5. Tawbi H.A., Burgess M., Bolejack V., Van Tine B.A., Schuetz S.M., Hu J., D'Angelo S., Attia S., Riedel R.F., Priebe D.A., Movva S., Davis L.E., Okuno S.H., Reed D.R., Crowley J., Butterfield L.H., Salazar R., Rodriguez-Canales J., Lazar A.J., Wistuba I.I., Baker L.H., Maki R.G., Reinke D., Patel S. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(11): 1493-1501.
6. Hanabian D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144(5): 646-74.
7. Karpathy A., Fei-Fei L. Deep Visual-Semantic Alignments for Generating Image Descriptions. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* archive. 2017; Vol. 39(4): 664-676.
8. Levenson R.M., Krupinski E.A., Navarro V.M., Wasserman E.A. Pigeons (*Columba livia*) as Trainable Observers of Pathology and Radiology Breast Cancer Images. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0141357.
9. Sakamoto A., Sasaki H., Furusato M., Suzuki M., Hirai Y., Tsugane S., Fukushima M., Terashima Y. Observer disagreement in histological classification of ovarian tumors in Japan. *Gynecol Oncol.* 1994; 54(1): 54-8.
10. Han G., Gilks C.B., Leung S., Ewanowich C.A., Irving J.A., Longacre T.A., Soslow R.A. Mixed ovarian epithelial carcinomas with clear cell and serous components are variants of high-grade serous carcinoma: an interobserver correlative and immunohistochemical study of 32 cases. *The American journal of surgical pathology.* 2008; 32: 955-964.
11. Köbel M., Kalloger S.E., Baker P.M., Ewanowich C.A., Arseneau J., Zhrebitskiy V., Abdulkarim S., Leung S., Duggan M.A., Fontaine D., Parker R., Huntsman D.G., Gilks C.B. Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible: a transcanadian study. *The American journal of surgical pathology.* 2010; 34: 984-993.
12. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARS: Lyon, 2014; 307.
13. Mackenzie R., Talboub A., Esbragh S., Lau S., Cheung D., Chow C., Le N., Cook L.S., Wilkinson N., McDermott J., Singh N., Kommos F., Pfisterer J., Huntsman D.G., Köbel M., Kommos S., Gilks C.B., Anglesio M.S. Morphologic and Molecular Characteristics of Mixed Epithelial Ovarian Cancers. *Am J Surg Pathol.* 2015 Nov; 39(11): 1548-57.
14. Nakhele R.E. Error Reduction and Prevention in Surgical Pathology Error Reduction and Prevention in Surgical Pathology. Springer-Verlag New York. 2015; 223.
15. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. Lyon, IARC Press, 2012; 240.
16. Johnson D.H., Febrenbacher L., Novotny W.F., Herbst R.S., Nemunaitis J.J., Jablons D.M., Langer C.J., De Vore R.F. 3rd, Gaudreault J., Damico L.A., Holmgren E., Kabbinnar F.J. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Johnson D.H. et al. J Clin Oncol.* 2004; 22(11): 2184-91.
17. Sandler A., Gray R., Perry M.C., Brahmer J., Schiller J.H., Dowlati A., Lilienbaum R., Johnson D.H. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(24): 2542-50.
18. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C., Serwatowski P., Gatzemeier U., Digumarti R., Zukin M., Lee J.S., Mellemaard A., Park K., Patil S., Rolski J., Goksel T., de Marinis F., Simms L., Sugarman K.P., Gandara D., Scagliotti G.V. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3543-51.
19. Keedy V.L., Temin S., Somerfield M.R., Beasley M.B., Johnson D.H., McShane L.M., Milton D.T., Strawn J.R., Wakelee H.A., Giaccone G. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29(15): 2121-7.
20. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P., Marx A., Nicholson A.G. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th Edition of the WHO series on histological and genetic typing of human tumours. 2015; 412.
21. Liu A., Collins C., Diemer S. Biobanking metastases and biopsy specimens for personalized medicine. *Journal of Biorepository Science for Applied Medicine.* 2015; 3: 57-67.
22. Lin F., Chen Z., Wang H. Utility of Immunohistochemistry in the Pancreatobiliary Tract. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2015; 139(1): 24-38.

23. Oien K.A., Dennis J.L. Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling. *Ann Oncol.* 2012; 23(10): x271-7.
24. Magro G., Longo F.R., Angelico G., Spadola S., Amore F.F., Salvatorelli L. Immunohistochemistry as potential diagnostic pitfall in the most common solid tumors of children and adolescents. *Acta Histochem.* 2015; 117(4-5): 397-414.
25. Kap M., Lam K.H., Ewing-Grabam P., Riegman P. A reference image-based method for optimization of clinical immunohistochemistry. *Histopathology.* 2015; 67(2): 193-205.
26. Nielsen S. External quality assessment for immunohistochemistry: experiences from Nordi QC. *Biotech Histochem.* 2015; 90(5): 331-40.
27. Cheung C.C., Taylor C.R., Torlakovic E.E. Audit of Failed Immunohistochemical Slides in a Clinical Laboratory: The Role of On-Slide Controls *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017; 25(5): 308-312.
28. Gambella A., Porro L., Pigozzi S., Fiocca R., Grillo F., Mastracci L. Section detachment in immunohistochemistry: causes, troubleshooting, and problem-solving. *Histochem Cell Biol.* 2017; 148(1): 95-101.
29. Cheung C.C., Swanson P.E., Nielsen S., Vyberg M., Torlakovic E.E. Uneven Staining in Automated Immunohistochemistry: Cold and Hot Zones and Implications for Immunohistochemical Analysis of Biopsy Specimens. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018; 26(5): 299-304.
30. Ahmed S., Sami A., Xiang J. HER2-directed therapy: current treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer.* 2015; 22(2): 101-16.
31. Kim J., Kim H., Kim B. Prognostic value of MET copy number gain in non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. *J Cancer.* 2018; 9(10): 1836-1845.
32. Zhao L., Zhu X.Y., Jiang R., Xu M., Wang N., Chen G.G., Liu Z.M. Role of GPER1, EGFR and CXCR1 in differentiating between malignant follicular thyroid carcinoma and benign follicular thyroid adenoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(9): 11236-47.
33. Birner P., Prager G., Streubel B. Molecular pathology of cancer: how to communicate with disease. *ESMO Open.* 2016 Nov 17; 1(5): e000085.
34. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. Lyon, IARC Press. 2017; 586.
35. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised Fourth Edition. Lyon, IARC Press. 2016; 408.
36. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. WHO Classification of Head and Neck Tumours WHO Classification of Tumours, 4th Edition. Lyon, IARC Press. 2017; 347.
37. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G., Yatabe Y., Austin J.H.M., Beasley M.B., Chirieac L.R., Dacic S., Dubig E., Flieder D.B., Geisinger K., Hirsch F.R., Ishikawa Y., Kerr K.M., Noguchi M., Pelosi G., Powell C.A., Tsao M.S., Wistuba I. WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(9): 1243-1260.
38. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kobrt H.E., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Mokatri A., Koeppe H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014; 515(7528): 563-7.
39. Chang L., Chang M., Chang H.M., Chang F. Microsatellite Instability: A Predictive Biomarker for Cancer Immunotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018; 26(2): e15-e21.
40. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A.J., Kinzler K.W. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013; 339: 1546-58.
41. McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C., Larkin J., Haanen J.B., Dummer R., Ribas A., Hogg D., Hamid O., Ascierto P.A., Garbe C., Testori A., Maio M., Lorigan P., Lebbé C., Jouary T., Schadendorf D., O'Day S.J., Kirkwood J.M., Eggermont A.M., Dréno B., Sosman J.A., Flaherty K.T., Yin M., Caro I., Cheng S., Trunzer K., Hauschild A. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF (V600E) and BRAF (V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(3): 323-32.
42. Moiseenko F.V., Moiseyenko V.M., Aleksakhina S.N., Chubenko V.A., Volkov N.M., Kozyreva K.S., Kramchaninova M.M., Zburavlev A.S., Shelekhova K.V., Ivantsov A.O., Venina A.R., Preobrazhenskaya E.V., Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Survival Outcomes in EGFR Mutation-Positive Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib until or beyond Progression. *Oncol Res Treat.* 2016; 39(10): 605-614.
43. Bertotti A., Papp E., Jones S., Adleff V., Anagnostou V., Lupo B., Sausen M., Phallen J., Hruban C.A., Tokheim C., Niknafs N., Nesselbush M., Lytle K., Sassi F., Cottino F., Migliardi G., Zanella E.R., Ribero D., Russolillo N., Mellano A., Muratore A., Paraluppi G., Salizzoni M., Marsoni S., Kragh M., Lantto J., Cassingena A., Li Q.K., Karchin R., Scharpf R., Sartore-Bianchi A., Siena S., Diaz L.A. Jr, Trusolino L., Velculescu V.E. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature.* 2015; 526(7572): 263-7.
44. Vuong D., Simpson P.T., Green B., Cummings M.C., Lakhani S.R. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch.* 2014; 465(1): 1-14.
45. Prat A., Pineda E., Adamo B., Galván P., Fernández A., Gaba L., Diez M., Viladot M., Arance A., Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015; 24(2): S26-35.
46. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 511(7511): 543-50.

47. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol.* 2017; 7: 193.
48. Abn S., Lee S.J., Kim Y., Kim A., Shin N., Choi K.U., Lee C.H., Hub G.Y., Kim K.M., Setia N., Lauwers G.Y., Park D.Y. High-throughput Protein and mRNA Expression-based Classification of Gastric Cancers Can Identify Clinically Distinct Subtypes, Concordant With Recent Molecular Classifications. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41(1): 106-115.
49. Gullo I., Carneiro F., Oliveira C., Almeida G.M. Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications. *Pathobiology.* 2018; 85(1-2): 50-63.
50. Marrelli D., Polom K., Neri A., Roviello F. Clinical impact of molecular classifications in gastric cancer. *Updates Surg.* 2018; 70(2): 225-232.
51. Birnbaum D.J., Finetti P., Birnbaum D., Mamessier E., Bertucci F. Validation and comparison of the molecular classifications of pancreatic carcinomas. *Mol Cancer.* 2017; 16(1): 168.
52. Leong H.S., Galletta L., Etemadmoghadam D., George J.; Australian Ovarian Cancer Study, Köbel M., Ramus S.J., Bowtell D. Efficient molecular subtype classification of high-grade serous ovarian cancer. *J Pathol.* 2015; 236(3): 272-7.
53. Beuselinck B., Job S., Becht E., Karadimou A., Verkarre V., Couchy G., Giraldo N., Rioux-Leclercq N., Molinie V., Sibony M. et al. Molecular subtypes of clear cell renal cell carcinoma are associated with sunitinib response in the metastatic setting. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 1329-39.
54. Wei L., Wang J., Lampert E., Schlanger S., DePriest A.D., Hu Q., Gomez E.C., Murakam M., Glenn S.T., Conroy J., Morrison C., Azabdzafari G., Mobler J.L., Liu S., Heemers H.V. Intratumoral and Intertumoral Genomic Heterogeneity of Multifocal Localized Prostate Cancer Impacts Molecular Classifications and Genomic Prognosticators. *Eur Urol.* 2017; 71(2): 183-192.
55. Aine M., Eriksson P., Liedberg F., Höglund M., Sjödal G. On Molecular Classification of Bladder Cancer: Out of One, Many. *Eur Urol.* 2015; 68(6): 921-3.
56. Solomon J.P., Hansel D.E. Morphologic and Molecular Characteristics of Bladder Cancer. *Surg Pathol Clin.* 2015; 8(4): 663-76.
57. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D., Akbani R., Liu Y., Shen H., Robertson A.G., Pashtan I., Shen R., Benz C.C., Yau C., Laird P.W., Ding L., Zhang W., Mills G.B., Kuchnerlapati R., Mardis E.R., Levine D.A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013; 497(7447): 67-73.
58. Talhouk A., McConechy M.K., Leung S., Li-Chang H.H., Kwon J.S., Melnyk N., Yang W., Senz J., Boyd N., Karnezis A.N., Huntsman D.G., Gilks C.B., McAlpine J.N. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015; 113(2): 299-310.
59. Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tyulyandin S.A. et al. Practical recommendations on the medicinal treatment of invasive breast cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2.* 2017; 7: 105-134.
60. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A., Gelber R.D., Gnant M., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J. Panel Members. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1533-46.
61. Gnant M., Harbeck N., Thomssen C. St. Gallen/ Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel).* 2017; 12(2): 102-107.
62. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *Ecancer medical science.* 2017; 11: 732.
63. Tyulyandin S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Tyulyandina A.S. et al. Practical recommendations on the medicinal treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and tubal cancer. *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO #3s2.* 2017; 7: 135-145.
64. Song Q., Merajver S., Li J. Cancer classification in the genomic era: five contemporary problems. *Hum Genomics.* 2015; 9: 27.
65. Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., Gale D., Forshew T., Piskorz A.M., Parkinson C., Chin S.F., Kingsbury Z., Wong A.S., Marass F., Humphray S., Hadfield J., Bentley D., Chin T.M., Brenton J.D., Caldas C., Rosenfeld N. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature.* 2013; 497(7447): 108-12.
66. Varghese F., Bukhari A.B., Malhotra R., De A. IHC Profiler: an open source plugin for the quantitative evaluation and automated scoring of immunohistochemistry images of human tissue samples. *PLoS One.* 2014; 9(5): e96801.
67. Tsujikawa T., Kumar S., Borkar R.N., Azimi V., Thibault G., Chang Y.H., Balter A., Kawashima R., Choe G., Sauer D., El Rassi E., Clayburgh D.R., Kulesz-Martin M.F., Lutz E.R., Zheng L., Jaffee E.M., Leysbock P., Margolin A.A., Mori M., Gray J.W., Flint P.W., Coussens L.M. Quantitative Multiplex Immunohistochemistry Reveals Myeloid-Inflamed Tumor-Immune Complexity Associated with Poor Prognosis. *Cell Rep.* 2017; 19(1): 203-217.