

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ БРЮШИНЫ

А.Г. Абдуллаев, Н.А. Козлов, Б.Е. Полоцкий, М.И. Давыдов

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье представлена роль иммуноморфологических методов исследования в диагностике первичных и метастатических новообразований брюшины.

Ключевые слова: новообразования брюшины, иммунофенотипические особенности, дифференциальная диагностика.

IMMUNOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF THE PRIMARY AND METASTATIC PERITONEAL NEOPLASMS

A.G. Abdullaev, N.A. Kozlov, B.E. Polotskiy, M.I. Davydov

*Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences*

The article focuses on the role of immunomorphological methods in the examination and diagnosis of primary and metastatic peritoneal neoplasms.

Key words: peritoneal neoplasms, immunophenotypic particularities, differential diagnosis.

Первичные новообразования брюшины на основании своих клинико-морфологических, гистогенетических и иммунофенотипических особенностей могут быть условно разделены на три основные группы:

- первичные эпителиальные опухоли мюллеровского типа (первичный рак и пограничные опухоли брюшины);
- опухоли группы мезотелиомы (аденоматозная опухоль, мультикистозная мезотелиома, злокачественная мезотелиома);
- первичные опухоли неустановленного гистогенеза (десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, солитарная фиброзная опухоль).

Первичный рак брюшины включает группу злокачественных эпителиальных новообразований, по своим иммуноморфологическим и прогностическим параметрам сходных с поверхностными эпителиально-стромальными опухолями яичников и встречающихся почти исключительно у женщин старшей возрастной группы [7]. Предполагаемым гистогенетическим источником этой группы опухолей могут служить клетки целомического эпите-

лия, выстилающего брюшную полость и полость малого таза.

Наиболее частый гистологический вариант первичного рака брюшины — *серозная аденокарцинома*. Гораздо реже встречаются светлоклеточные, муцинозные, переходноклеточные, плоскоклеточные и псаммоматозные карциномы брюшины. Опухоль может быть отнесена к первичному раку брюшины в том случае, если она соответствует следующим критериям ВОЗ [7]:

- оба яичника имеют нормальные размеры или увеличены за счет доброкачественного процесса;
- объем поражения внегонадных структур преобладает над объемом поражения поверхности и/или ткани яичника;
- поражение яичника опухолью ограничено его поверхностью без признаков стромальной инвазии или вовлекает кортикальную строму на площади не более 5×5 см.

Первичные пограничные опухоли брюшины по своим гистологическим, иммунофенотипическим и прогностическим параметрам являются аналогами пограничных опухолей яичников. Средний возраст больных составляет 32 года [7].

Наиболее частый гистологический вариант — серозная пограничная опухоль, морфологически сходная с неинвазивными эпителиальными или десмопластическими имплантами. Одна из особенностей опухоли — наличие псаммомных телец. В редких случаях описано прогрессирование пограничной опухоли в рак.

Отдельное положение среди первичных новообразований брюшины занимают опухоли из мезотелия, различающиеся по своему биологическому потенциалу. Наиболее частые опухоли этой группы — *злокачественная мезотелиома (ЗМ)*, подразделяющаяся на основании цитоморфологических характеристик на диффузный, высокодифференцированный (низкой степени злокачественности) папиллярный и децидуоидный типы, а также наиболее редкий саркоматоидный тип, включающий десмопластический подтип [7].

Гистологически высокодифференцированный папиллярный и диффузный типы — наиболее часто встречающиеся варианты строения ЗМ брюшины [7]. В типичных случаях опухоли обоих типов формируют множественные папиллярные, простые и сложные железистые, солидные и смешанные структуры, выстланные мономорфной популяцией эпителиоидных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, четкими границами, везикулярными ядрами и 1–2 хорошо различимыми ядрышками (рис. 1). Митотическая активность может быть минимально выраженной в высокодифференцированной папиллярной мезотелиоме или, наоборот, довольно высокой в низкодифференцированных зонах диффузной мезотелиомы. Продуцируемый опухолью матрикс может варьировать от миксоидного до плотного фиброзного [12].

Морфологическая особенность *высокодифференцированной папиллярной мезотелиомы* — обязательное наличие папиллярных или тубулярно-папиллярных структур, которые выстланы одним слоем кубических или уплощенных клеток с минимальной атипией и низкой митотической активностью. В отдельных случаях наличие выраженного фиброза, сочетающегося с неравномерным расположением железистых структур опухоли и/или псаммомными тельцами, может способствовать ошибке диагноза ЗМ или аденокарциномы [7].

Клетки редко встречающейся ЗМ децидуоидного типа благодаря своей обильной стекловидной цитоплазме на свето-оптическом уровне напоминают эктопированную децидуальную ткань, однако отличаются от последней хорошо заметными ядрышками, митотической активностью, экспрессией цитокератинов и типичными ультраструктурными особенностями.

При дифференциальной диагностике наиболее важным диагностическим признаком ЗМ становится наличие очагов инвазии жировой ткани брюшной стенки или сальника. Однако оценка этого параметра может быть затруднительна или вовсе невозможна при исследовании мелких биопсий. Потенциальным источником диагностической ошибки может служить «вмуровывание» клеток нормального мезотелия в организующуюся грануляционную ткань при хронических воспалительных процессах или между жировыми дольками [7]. Кроме того, реактивная гиперплазия мезотелия не имеет высокой клеточности в стромальной части очага, характеризуется зональностью, минимальной клеточной атипией и чрезвычайно редкими фокусами некроза [12].

Диффузный тип ЗМ ввиду своих макро- и микроскопических особенностей роста может быть ошибочно принят как за вторичное поражение, так и за первичный серозный рак брюшины. При гистохимической окраске в клетках ЗМ выявляются кислые муцины (гиалуриновая кислота), тогда как для аденокарциномы типичным будет выявление нейтральных муцинов. Типичным для ЗМ будет выявление в клетках опухоли синхронной экспрессии виментина, тромбомодулина, кальретинина, кальдесмона, D2–40 и цитокератинов, при отсутствии экспрессии других эпителиальных маркеров (PЭА, B72.3, CD15, BerEP4) (рис. 2).

В свою очередь, серозный рак независимо от органной принадлежности характеризуется прямо противоположным иммунофенотипом (B72.3+/CD15+/BerEP4+/CA19–9+/ER+/calretinin-/caldesmon-/thrombomodulin-) [2]. На сегодняшний день не существует ни одного специфичного для мезотелиомы маркера. Подобное обстоятельство диктует необходимость при диагностике мезотелиомы учитывать не только иммуногистохимические, но и свето-оптические и гистохимические данные [4].

Среди представленного спектра маркеров для диагностики мезотелиомы наиболее чувствительными считаются кальретинин и BerEP4 [7]. Сводные данные по иммунофенотипическим особенностям дифференциальной диагностики злокачественной мезотелиомы приведены в табл. 1 [2, 12, 8].

Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома лишена клеточной стратификации, сложной сосочковой архитектуры и смешанной клеточной популяции, которые типичны для серозных опухолей низкой степени злокачественности; она также лишена высокой митотической активности и выраженной

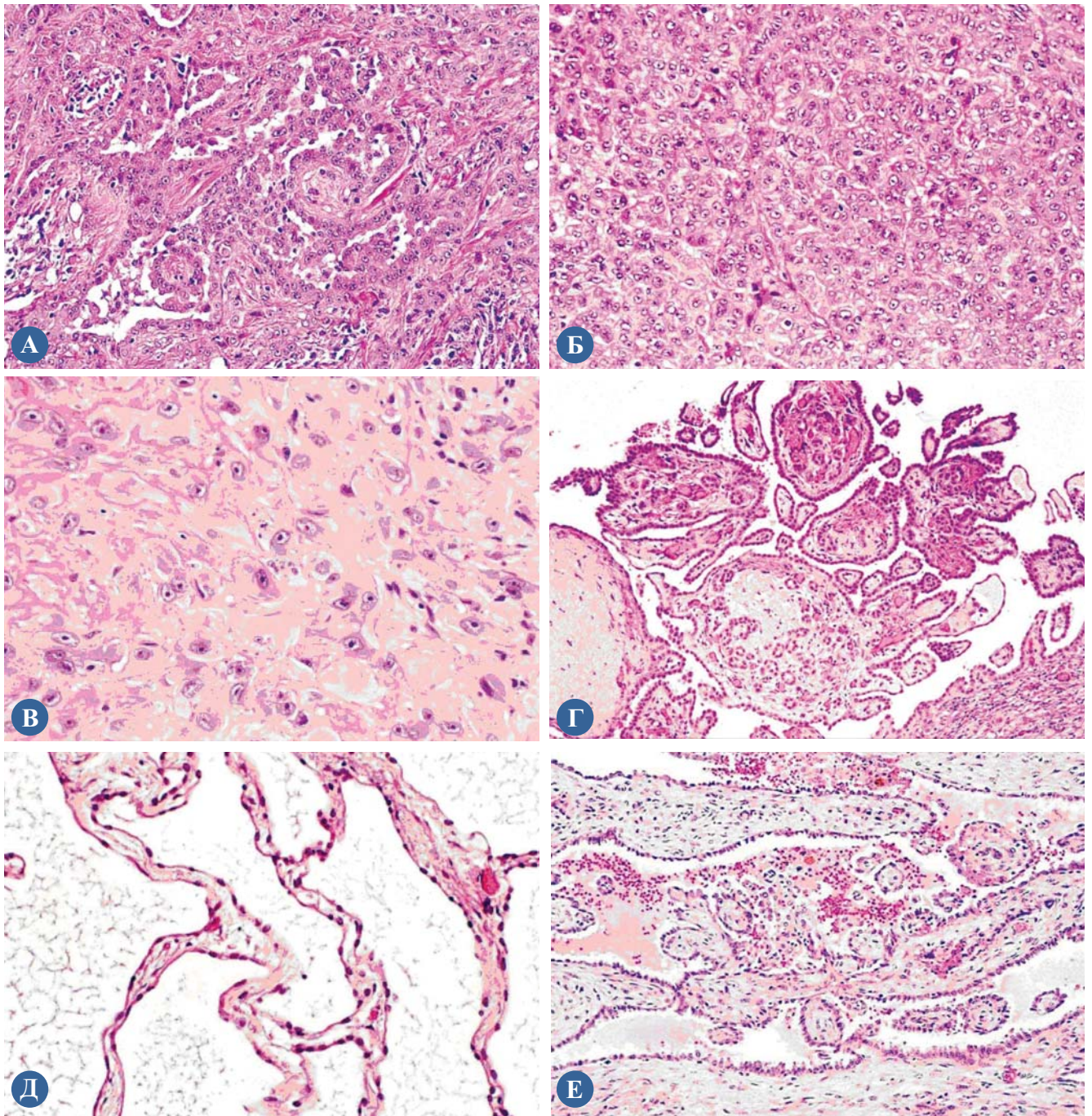


Рис. 1. А — диффузная мезотелиома, папиллярное строение [8]; Б — диффузная мезотелиома, солидное строение [8]; В — децидуоидная мезотелиома [8]; Г — высокодифференцированная папиллярная мезотелиома [8]; Д — мультикистозная мезотелиома [8]; Е — реактивная гиперплазия мезотелия, папиллярные структуры [6].

Опухоли придатков матки

атипии, присущей серозному раку. Последняя особенность позволяет отличить высокодифференцированную папиллярную мезотелиому от диффузной ЗМ, характеризующейся более выраженной клеточной атипией. Отсутствие в анамнезе перенесенных абдоминальных операций или воспалительных процессов, а также наличие сосочковых структур позволяет отличить высокодифференцированную папиллярную мезотелиому от реактивной гиперплазии мезотелия [7].

Другой медленно прогрессирующей мезотелиальной опухолью, требующей дифференциальной диагностики с ЗМ, является *мультикистозная мезотелиома* (син. — многоузловая инклюзионная киста брюшины, МКМ). Последняя, в отличие от ЗМ, чаще встречается у женщин молодого и среднего возраста, этиологически не связана с воздействием асбеста,

отличается неопределенным биологическим потенциалом, распространяется по брюшине без инвазивного роста и формирует множественные тонкостенные кисты, заполненные полупрозрачной жидкостью. Опухоль преимущественно поражает брюшину, покрывающую стенки и органы тазовой области, реже может быть представлена свободно лежащими в брюшной полости коллоидными массами. В отличие от своего злокачественного аналога МКМ не формирует макроскопически различимых бляшковидных фокусов на брюшине с очагами некроза и не обладает выраженной клеточной атипией.

В отдельных случаях кистозная лимфангиома может имитировать МКМ. Тем не менее первая чаще всего встречается у детей и подростков мужского пола, имеет внетазовую локализацию, располагаясь в брыжейке тонкой

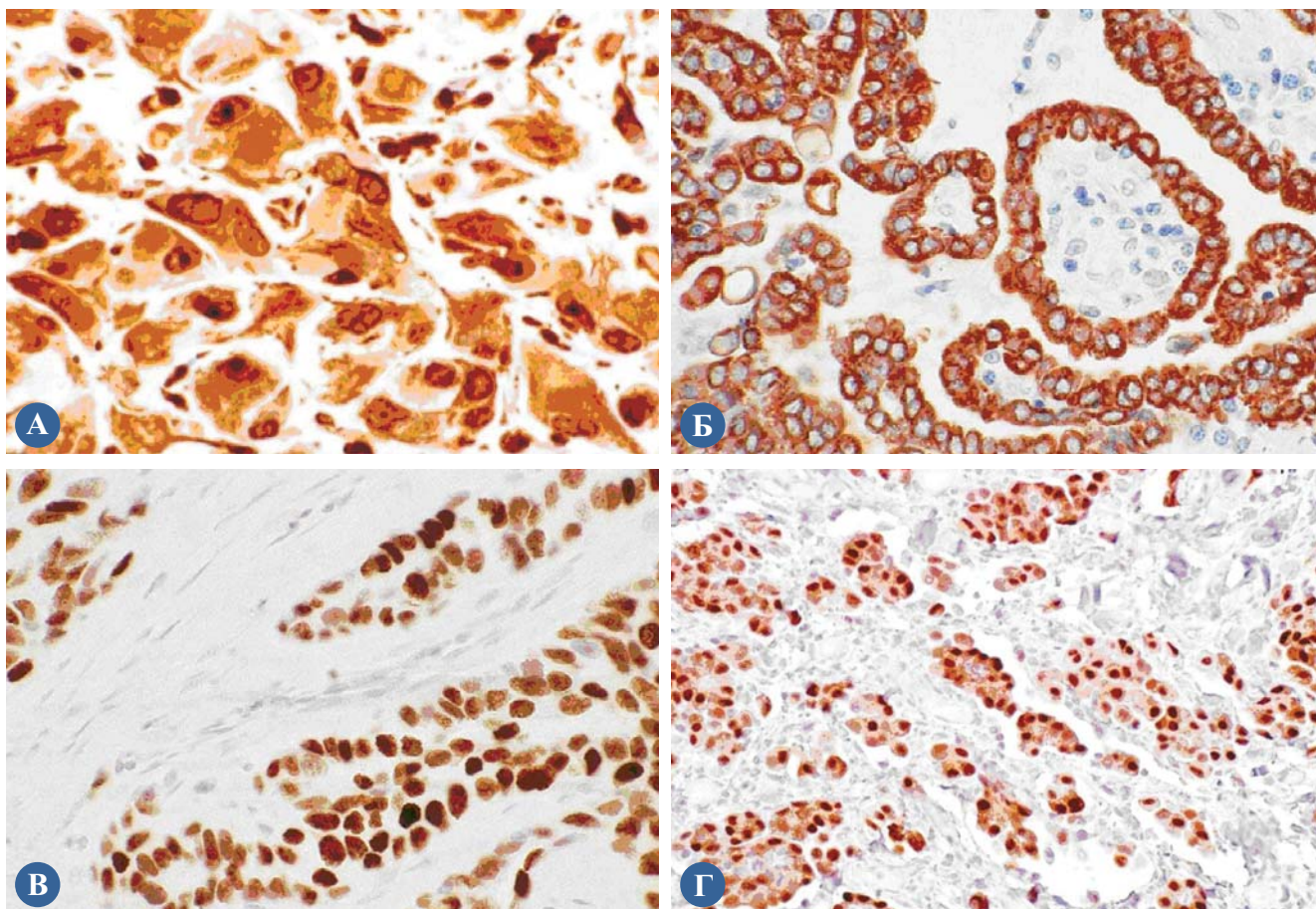


Рис. 2. А — диффузная цитоплазматическая экспрессия панцитокератина в клетках злокачественной мезотелиомы [8]; Б — диффузная цитоплазматическая экспрессия CK5/6 в клетках злокачественной мезотелиомы [2]; В — диффузная ядерная экспрессия WT-1 в клетках злокачественной мезотелиомы [2]; Г — диффузная ядерная и цитоплазматическая экспрессия кальретинина в клетках злокачественной мезотелиомы [8].

и ободочной кишки, большом сальнике или забрюшинном пространстве. Содержимое кист лимфангиомы часто имеет хилусный вид, а в муральных участках ее стенок можно обнаружить лимфоидные скопления и гладкомышечные элементы [4]. В отличие от лимфангиомы клетки МКМ не экспрессируют D2-40 и являются кератин-позитивными [7].

Аденоматоидную опухоль (АО), являющуюся крайне редким доброкачественным новообразованием мезотелия, следует дифференцировать от первичного или метастатического канцероматозного поражения брюшины. Несмотря на то, что АО в отличие от карцином лишена клеточной и ядерной атипии и обладает минимальной митотической активностью, в отдельных случаях дифференциальная диагностика опухолевого процесса в брюшной полости будет основываться на результатах иммуногистохимического исследования [7].

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМККО), новообразование неизвестного гистогенеза с дивергентной дифференцировкой, — одна из наиболее редких первичных опухолей брюшины, большинство случаев которой встречается у мужчин молодого возраста. Гистологическое строение ДМККО отличается относительной стереотипностью и характеризуется наличием как островковых скоплений, так и одиночных клеточных элементов, представленных мономорфной популяцией мелких округло-овальных клеток со скудной цитоплазмой, разделенных широкими прослойками фиброзной ткани (рис. 3).

ДМККО отличается высокой митотической активностью [7]. Анализ иммунофенотипа ДМККО показывает, что она отличается вариабельной дифференцировкой, включающей эпителиальную (СК+/ЕМА+), нейрогенную (CD57+/NSE+) и мышечную (десмин+) линии. Ядерная экспрессия WT-1 в ДМККО позволяет дифференцировать ее от саркомы Юинга и примитивной нейроэктодермальной опухоли [2, 4]. Мезотелиальное происхождение ДМККО остается предметом множественных дискуссий [7].

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) брюшины, ранее считавшаяся вариантом фиброзной мезотелиомы, впоследствии была выделена в самостоятельную нозологическую единицу. Предполагаемый источник СФО — субмезо-

телиальные фибробласты [4]. Гистологически СФО брюшины неотличима от аналогичной опухоли плевры и представлена чередующимися гипер- и гипоклеточными участками беспорядочно расположенных веретеновидных клеток с доброкачественной цитологией, погруженных в фиброзный матрикс. Иммунофенотип клеток СФО (виментин+/CD34+/ЕМА±/SMA±/S100±/десмин-/СК-) характеризуется относительным постоянством и позволяет легко дифференцировать это новообразование от мезотелиомы и других опухолей сходного строения [6]. Спектр дифференциальной диагностики СФО включает саркоматоидный рак (vimentin+/CD34-/СК+/calretinin-), саркоматоидную мезотелиому (vimentin+/CD34-/СК+/calretinin+), фибросаркому (vimentin+/CD34-/СК-/calretinin-) и плеоморфную саркому (vimentin+/CD34-/СК-/calretinin-) [2, 12].

Вторичная, или реактивная, гиперплазия мезотелия (РГМ) в отдельных случаях может

Таблица 1

Иммуногистохимические маркеры, применяемые в дифференциальной диагностике мезотелиомы

Маркер	Мезотелиома	Аденокарцинома
Виментин	+	50%
Пан-цитокератин	+	+
Цитокератин 5/6	+	—
Эпителиальный мембранный антиген	Мембрана	Цитоплазма
Раково-эмбриональный антиген	—	+
CD15 (Leu-M1)	—	+
Ber-EP4	25%	+
E-cadherin	—	+
B72.3	—	+
МOC-31	—	+
Calretinin	+	—
Thrombomodulin	+	—
Mesothelin	+	—
HMBE-1	+	—
WT-1	+	±
D2-40	+	—

Опухоли придатков матки

служить источником диагностической ошибки при исследовании биопсийного материала малого объема. Будучи стереотипной реакцией на хроническое воспаление или на наличие экссудата в брюшной полости, РГМ является частой микроскопической находкой в виде одиночных или множественных очагов пролиферации на брюшине придатков при хроническом сальпингите или эндометриозе, в большом сальнике при опухолях яичников, в стенке грыжевого мешка или в зоне лапароскопического вмешательства [12, 4].

Гистологически РГМ отличается высокой вариабельностью формируемых структур, которые могут быть солидными, трабекулярными, тубулярными, папиллярными и тубулопапиллярными. Реактивные структуры окружены фиброзной или фибринозной тканью. В целом же РГМ ограничена пределами серозной оболочки, где отмечается плавный переход между нормальным и гиперплазированным мезотелием [12]. Цитологически клетки реактивного мезотелия характеризуются слабой или умеренной ядерной атипией, наличием цитоплазматических вакуолей кислых муцинов, реже — значительным просветлением цитоплазмы. Иногда в очагах РГМ встречаются псаммомные тельца и рабдомиобластоподобные клетки мезотелия [4]. В очагах РГМ часто отмечается наличие воспалительного инфильтрата, CD68-позитивных гистиоцитов и гемосидерофагов, а также реактивный ангиоматоз [12]. Таким образом, дифференциальный

диагноз РГМ включает диффузную злокачественную мезотелиому, метастатическую аденокарциному, серозные пограничные опухоли и карциномы яичников.

В отличие от ЗМ, фокусы РГМ не формируют макроскопически различимых узлов на брюшине, не содержат очагов некроза, крупных цитоплазматических вакуолей и достоверных признаков инвазии подлежащих тканей. В реактивных мезотелиоцитах никогда не встречается тяжелая ядерная атипия. Роль таких ИГХ маркеров, как эпителиальный мембранный антиген (EMA) и p53, в дифференциальной диагностике ЗМ и РГМ остается противоречивой [4]. Показано, что интенсивная мембранная реакция с EMA и ядерная экспрессия p53 более характерны для клеток ЗМ, при этом слабая экспрессия EMA или отсутствие p53 не исключают диагноза мезотелиомы. Анализ пролиферативной активности реактивных и опухолевых мезотелиоцитов также демонстрирует наличие значительного перекреста между двумя процессами, что не позволяет использовать индекс пролиферации в рутинной диагностической практике [12]. Другим маркером, экспрессирующимся только в реактивном мезотелии, является десмин [4].

Выявление диффузной и выраженной экспрессии в клетках кальретинина, десмина и CD44, при отсутствии экспрессии E-кадгерина, позволит отличить реактивный мезотелий от клеток рака.

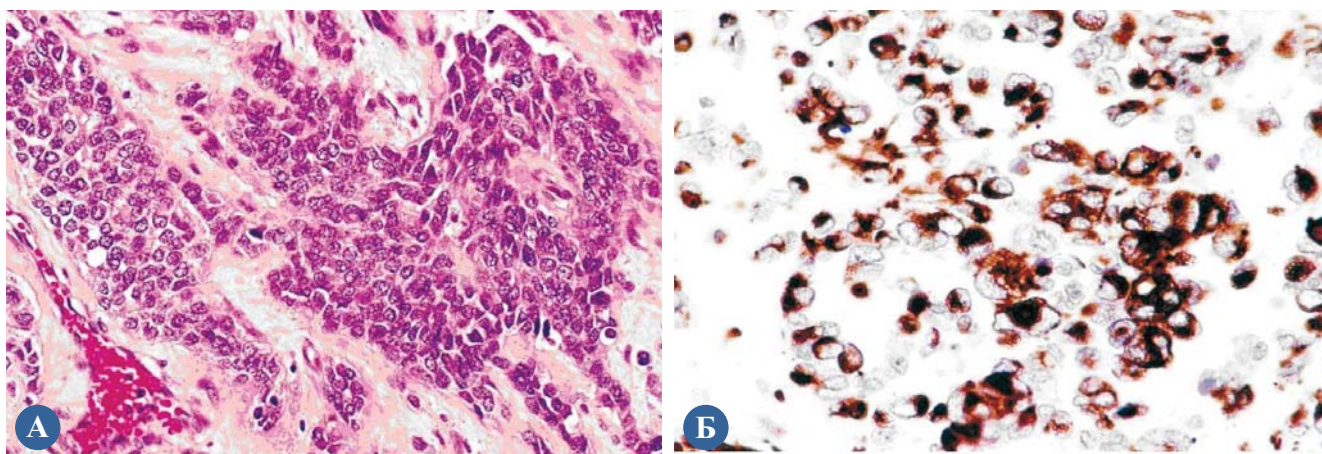


Рис. 3. А — десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, гематоксилин-эозин; Б — десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, цитоплазматическая экспрессия десмина [8].

В обширной группе вторичных опухолевых поражений брюшины особое положение занимает *псевдомиксома брюшины (ПМБ)*. Являясь описательным клиническим термином, псевдомиксома брюшины применяется для обозначения наличия на серозной поверхности брюшной полости скоплений слизи и, не будучи самостоятельным диагнозом, требует уточнения первичного фактора, вызвавшего образование слизи [1, 3].

Часто причиной скопления слизи в брюшной полости становятся высокодифференцированные муцинозные новообразования, включающие зубчатую аденому, цистаденому и ворсинчатую аденому. Подавляющее большинство этих новообразований локализуется в аппендиксе. Последнее подтверждается при выявлении ИГХ экспрессии в клетках слизиобразующего эпителия муцина «кишечного» типа (MUC2). Гораздо реже ПМБ может быть вызвана муцинозными опухолями ободочной кишки, поджелудочной железы, урахуса, желчного пузыря и желудка. В крайне редких случаях источником ПМБ может стать слизиобразующая опухоль «аппендикулярного» типа, развившаяся в тератоме яичника. При этом ряд экспертов считают, что во всех остальных случаях первичные опухоли яичников не могут быть источником ПМБ [1, 3]. Таким образом, при выявлении у больного ПМБ обязательно проводить аппендэктомия с последующим тотальным морфологическим исследованием червеобразного отростка.

Сегодня общепринятая классификация ПМБ отсутствует. Carr с соавт. [3] предлагают разделять псевдомиксому на два вида: муцинозную аденокарциному низкой степени злокачественности (G1) и муцинозную аденокарциному высокой степени злокачественности, включающую умеренно- и низкодифференцированную муцинозную аденокарциному (G2-G3) и перстневидноклеточный рак (G3).

Одна из особенностей ПМБ — характер ее распространения по брюшной полости. Часто она «избегает» серозной поверхности кишечника, преимущественно поражая большой сальник, правый купол диафрагмы, правое позадипеченочное пространство, связку Трейтца, правый латеральный канал и полость таза [3].

Морфологический диагноз ПМБ представляет определенные трудности, что вызва-

но значительным преобладанием слизистых масс над клетками опухоли, для выявления которых необходимо исследование большого количества операционного материала псевдомиксома. Определение гистологического типа опухоли — один из необходимых параметров прогноза заболевания. Так, для уточнения прогноза в морфологическом заключении должны быть отражены гистологический тип и степень злокачественности опухоли, а также первичная органная принадлежность опухоли.

Опухолевые элементы ПМБ могут быть представлены как одиночными клетками, так и мелкими кластерами и железисто-подобными структурами, флотирующими в озерах слизи и содержащими заметные количества цитоплазматического муцина. Клеточная атипия часто минимально выражена, что характерно для высокодифференцированных муцинозных новообразований низкой степени злокачественности. При выявлении перстневидноклеточных элементов процесс следует расценивать как аденокарциному высокой степени злокачественности [3].

Иммуногистохимически опухолевые клетки псевдомиксома аппендикулярного происхождения обладают не только «кишечным» иммунофенотипом (CDX2+/CK20+), но и в 30% случаев экспрессируют CK7, что отличает их от аналогичных опухолей колоректальной локализации. При этом, как и муцинозные аденокарциномы ободочной кишки, аппендикулярные опухоли экспрессируют CK8, CK18, CK19, MUC2 и DPC4 [4]. Более 80% аппендикулярных муцинозных аденокарцином, подобно своим аналогам в желудке, поджелудочной железе и яичниках, экспрессируют MUC5AC. Кроме того, наличие перекрестного иммунофенотипа CK7+/CK20+ у муцинозных опухолей яичников и аппендикса может создавать значительные трудности при дифференциальной диагностике первичной локализации ПМБ [11]. В связи с этим наиболее информативной считается ИГХ панель, включающая такие маркеры, как CK7, CK20, CDX2, MUC2 и MUC5AC (рис. 4).

Отсутствие экспрессии CK7 при диффузной и интенсивной экспрессии CK20 будет говорить о колоректальной локализации первичного очага, в свою очередь фенотип CK7+/CK20– более

Опухоли придатков матки

характерен для первичных опухолей яичников [2, 5, 11]. При синхронной экспрессии обоих маркеров решающее значение имеет оценка распространенности и интенсивности окраски. Диффузная интенсивная окраска CK7 при наличии очаговой экспрессии CK20 будет говорить в пользу гонадной локализации по сравнению с колоректальной и наоборот. Слабая фокальная экспрессия транскрипционного фактора CDX2, отвечающего за кишечную дифференцировку эпителия, часто встречается в муцинозных новообразованиях яичников и поджелудочной железы, что позволяет отличать их от аналогичных опухолей колоректальной локализации, где экспрессия имеет выраженный и диффузный характер.

Редкие муцинозные опухоли, развившиеся на фоне зрелой тератомы яичника, обладают

иммунофенотипом эпителия нижних отделов желудочно-кишечного тракта (CK7-/CK20+/CDX2+). Дифференциальная диагностика подобных новообразований основывается только на анализе клинко-морфологических данных с обязательным исключением первичного очага в желудочно-кишечном тракте [5]. Перстневидноклеточный рак в отдельных случаях способен вызывать развитие ПМБ. В случае выявления перстневидноклеточной морфологии клеток ПМБ определение органной принадлежности опухоли рекомендуется проводить с использованием панели, включающей CK7, CK20, CK5/6, TTF-1, CDX-2, MUC2, ER, PR [2, 9].

Спектр дифференциального диагноза ПМБ также включает такие патологические процессы, как эндометриоз с миксоидными изменениями,

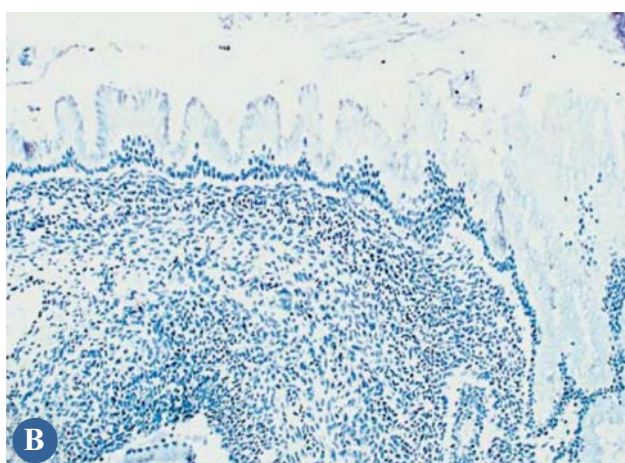
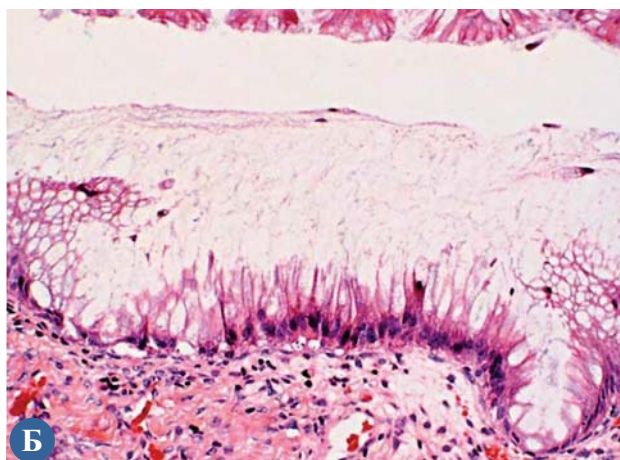
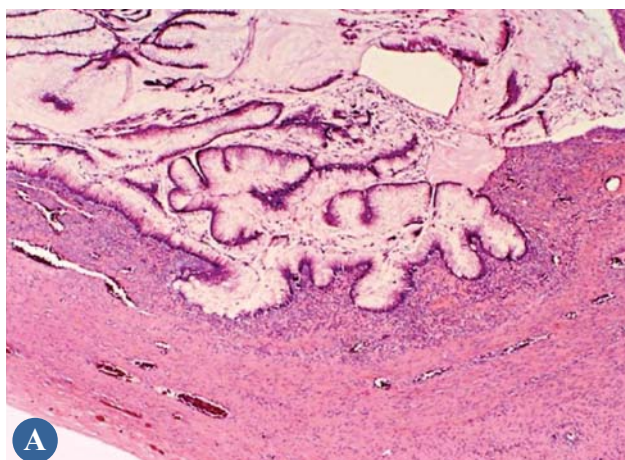


Рис. 4. А — псевдомиксома брюшины, высокодифференцированная муцинозная аденокарцинома аппендикса, гематоксилин-эозин; Б — псевдомиксома брюшины, высокодифференцированная муцинозная аденокарцинома аппендикса, гематоксилин-эозин; В — отсутствие экспрессии CK7 в клетках опухоли; Г — диффузная цитоплазматическая экспрессия CK20 в клетках опухоли [3].

миксоидную лейомиосаркому и агрессивную ангиомиксому [3].

Несмотря на то, что в отдельных случаях наблюдается прогрессирующее слизееобразую-

щей опухоли со снижением дифференцировки ее клеток, классическая ПМБ не обладает инвазивными свойствами и не метастазирует гематогенно или лимфогенно [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев А.Г., Полоцкий Б.Е., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Давыдов М.И. Псевдомиксома брюшины // Онкогинекология. — 2012. — № 4. — С. 25–34.
2. Bahrami A., Luan D.T., Jae Y.R.. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry // Arch Pathol Lab Med — 2008; 132:326–348.
3. Carr N.J., Emory T.S., Sobin L.H. Epithelial neoplasms of the appendix // Odze R.D., Goldblum R.G. (Eds.): Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. IARC Press — Lyon. — 2003 — P. 645–647.
4. Clement P.B., Young R.H. The peritoneum // Mills SE (Ed.): Sternberg's diagnostic surgical pathology, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2010. P. 2393–2412.
5. Dabbs D.J. (Ed.). Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. Saunders. 2010. P. 511–648.
6. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Lee J.C. Extrapleural solitary fibrous tumour // Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F (Eds.): World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone. IARC Press — Lyon. 2013. P. 80–83.
7. Mok S.C., Schorge J.O., Weich W.R. et al. Peritoneal tumours // Tavassoli F.A., Devilee P (Eds.): World Health Organization Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of breast and female genital organs. IARC Press — Lyon. 2003. P. 197–202.
8. Ordonez N. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: review and update // Hum Pathol — 2013; 44:1–19.
9. Terada T. An immunohistochemical study of primary signet-ring cell carcinoma of the stomach and colorectum: expression of EMA, CEA, CA19–9, CDX-2, p53, Ki-67 antigen, TTF-1 and p63 in normal mucosa and in 42 cases // Int J Clin Exp Pathol — 2013; 6(4):630–638.
10. Terada T. An immunohistochemical study of primary signet-ring cell carcinoma of the stomach and colorectum: cytokeratin profile in 42 cases // Int J Clin Exp Pathol — 2013; 6(4):703–710.
11. Vang R., Ronnett B.M. Metastatic and miscellaneous tumors of the ovary // Nucci M.R., Oliva E. (Eds.): Gynecologic pathology. Elsevier. 2009. P. 539–564.
12. Weiss S.W., Goldblum J.R. (Eds.): Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 5th ed. Mosby Elsevier. 2008. P. 789–817.