

**ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПЛЕВРОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ БЛАСТОМЫ**

Б.Б. БАНТЫШ

ФГБУ ВО «Тульский государственный университет», пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация. Плевропульмональная бластома относится к редким опухолям мезенхимальной природы лёгких. Выявляется в 0,5% от общего числа всех первичных опухолей легких. Считается, что бластома возникает из примитивной плевропульмональной мезенхимальной ткани. Эта опухоль является легочным аналогом более знакомых дисэмбриональных опухолей у детей, таких как нефробластома, ретинобластома и др. Макроскопически плевропульмональная бластома — крупное кистозное, солидное или солидно-кистозное новообразование; локализуется в периферических отделах легкого или отделено от легкого и соединяется с плеврой или диафрагмой. Природа заболевания связана с мутацией гена *DICER1*, ассоциированного на 14-й хромосоме. Прогноз опухоли коррелирует с гистологическим типом как отражение чрезвычайно агрессивной природы данных новообразований в ряду от чисто кистозной до солидной опухоли. В статье дан краткий литературный обзор иммуноморфологических особенностей плевропульмональной бластомы современная классификация вариантов новообразования и описание собственное наблюдение плевропульмональной бластомы второго типа пациента 15 лет. Правильный патогистологический диагноз установлен с помощью иммуногистохимического метода.

Ключевые слова: плевропульмональная бластома, опухоль лёгких.

IMMUNOMORPHOLOGICAL FEATURES OF PLEUROPULMONARY BLASTOMA

B.B. BANTYSH

Tula State University, Lenin Avenue, 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. Pleuropulmonary blastoma refers to rare tumors of the mesenchymal nature of the lungs, which is detected in 0.5% of the total number of all primary lung tumors. It is believed that the blastoma arises from a primitive pleuropulmonary mesenchymal tissue. This tumor is a pulmonary analogue of more familiar dysembryonic tumors in children, such as nephroblastoma, retinoblastoma, and others. Macroscopically pleuropulmonary blastoma is a large cystic, solid or solid-cystic neoplasm that is located in the peripheral parts of the lung or is separated from the lung and connects to the pleura or diaphragm. The nature of the disease is associated with a mutation of the *DICER1* gene associated with the 14th chromosome. Forecast pleuropulmonary blastoma correlates with histological type as a reflection of the extremely aggressive nature of these tumors in a series of pure cystic to a solid tumor. The article presents a brief literature review of the immunomorphological features of the pleuropulmonary blastoma, a modern classification of variants of the neoplasm and a description of the own observation of the pleuropulmonary blastoma of the second type in a patient of 15 years. The correct pathohistological diagnosis is established using the immunohistochemical method.

Keywords: pleuropulmonary blastoma, lung tumors.

Плевропульмональная бластома (ППБ), код ICD Morpho 8973/3 – относится к редким опухолям мезенхимальной природы лёгких [19] Выявляется в 0,5% от общего числа всех первичных опухолей легких [2]. Соотношение между мужчинами и женщинами в случае классической бластомы легкого составляет 1,5:1 [17]. Несколько чаще отмечается поражение правого легкого. В то же время ППБ – наиболее частая первичная опухоль легких у новорожденных и детей раннего возраста [9]. В редких случаях встречаются пациенты, у которых ППБ диагностирована в возрасте старше 7 лет, по одному случаю у пациентов в 23 года [21] и в 36 лет [13]. В настоящее время существует Международный регистр по изучению ППБ, который включает лиц с ППБ и связанными состояниями со всего мира, включая Россию. В 2017 в регистре зарегистрировано 534 пациента, в том числе 4 случая из Российской Федерации.

Считается, что ППБ возникает из примитивной плевропульмональной мезенхимальной ткани. Эта опухоль является легочным аналогом более знакомых дисэмбриональных опухолей у детей, таких как нефробластома, ретинобластома и др. [7, 9]. Природа заболевания связана с мутацией гена *DICER1* ассоциированный на 14-й хромосоме [15]. Анализ связей в семьях с заболеванием позволил регистру ППБ впервые локализовать и путем секвенирования подтвердить, что мутации *DICER1* – это высоко сохраненный ген, кодирующий эндонуклеазу, которая расщепляет предшественников микро-РНК в зрелые микро-РНК. Можно предположить, что *DICER1* является геном-супрессором опухоли. У большинства больных

фиксируется герминальная мутация, связанная с потерей функции. Большинство опухолей у пациентов с герминальной мутацией *DICER1* также формируют вторую, специфичную для опухоли «точечную» мутацию одного из 5 кодонов домена РНК-азы *IIIb*. Ненормальное соотношение 5p и 3p микро-РНК в клетках ведет к изменению экспрессии матричной РНК и повышенному риску формирования опухоли [28]. Мутация гена *DICER1* установлена в соотношении 1:10 600.

В настоящее время выделяют три типа ППБ. Тип I ППБ — это заполненное воздухом полностью кистозное новообразование (средний возраст диагностирования 10 мес.). Киста обычно представляет собой многокамерную полость с тонкими перегородками, локализуется в периферических отделах легких. Кистозная форма ППБ может быть унифокальной, унилатеральной и ограничиваться пораженной долей легкого, но в большинстве случаев характеризуется мультифокальным/билатеральным поражением. Кисты в легких, которые потом диагностируются как ППБ, диагностируются в пренатальном периоде с помощью ультразвукового исследования не ранее 31-й недели гестации [20]. ППБ I типа часто неотличима при визуализации от врожденной кистозно-аденоматозной мальформации дыхательных путей (также называемой врожденной аномалией дыхательных путей). Детальное изучение семейного анамнеза может помочь определить наличие предшествующих состояний как у самого пациента, так у и членов семьи, которые могут быть ассоциированы с *DICER1*, что позволит заподозрить, что кисты являются ППБ [8, 11, 27].

Поскольку опухолевая прогрессия может отсутствовать, то данный тип можно рассматривать как опухоль с неясным биологическим потенциалом. О доброкачественном варианте развития новообразования свидетельствует и выделение в I типе бластомы ППБ *Ir* типа (*r* – регрессивный) — это кистозное проявление ППБ, который встречается редко и обычно (но не всегда) может быть диагностирован у родственников пациентов с ППБ, т.е. у взрослых. По оценке опытных патологов, определенный случай типа I может со временем превратиться в тип *Ir* ППБ.

Тип II ППБ — это солидно-кистозное новообразование (средний возраст установки диагноза — 33 мес). Эпителиальная выстилка идентичны I типу ППБ. Солидные элементы представляют собой агрессивную саркому смешанного типа.

Тип III ППБ (солидный) является агрессивной саркомой (средний возраст диагностирования — 44 мес). Все три типа возникают в периферической паренхиме легкого или висцеральной плевре [14, 23, 24].

Ежегодно в мире диагностируется 30-50 случаев ППБ типа I и 40-60 случаев типа II и III. Относительно безобидно выглядящая ранняя кистозная форма ППБ (тип I) у очень маленьких детей может прогрессировать в кистозно/солидный тип II ППБ и затем в солидный тип III, которые являются крайне агрессивными саркомами [7, 20]. В редких случаях встречаются пациенты, у которых ППБ диагностирована в возрасте старше 7 лет, в 1 случае – в 36 лет [9]. Типы II и III ППБ часто презентуют как большие по размерам злокачественные новообразования, всегда приводящие к смещению легких, сердца, диафрагмы и печени. В связи с размером масс резекция на момент постановки диагноза не всегда возможна. В этой ситуации для подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии опухоли. По данным только игольной биопсии поставить диагноз затруднительно.

Прогноз ППБ коррелирует с гистологическим типом как отражение чрезвычайно агрессивной природы данных новообразований в ряду от чисто кистозной до солидной опухоли. На основании ретроспективного анализа *Messinger Y.H. et al.* установил, что общая выживаемость составляет при типе *Ir* – 100%, при I типе – 94 %, при II типе – 71%, и наконец при III типе – 53% [20]. Наличие метастатического поражения при типах II и III на момент постановки диагноза ассоциировано с более низкими показателями выживаемости. Метастазируют ППБ II и III типа преимущественно в головной мозг, кости скелета, не отмечены метастазы в костный мозг. Лечение новообразований – комбинированная мультимодальная терапия, включающая хирургическое лечение и химиотерапию [4, 25].

Гистологическое строение опухоли варьирует, так как бластематозный, эпителиальный и стромальный компоненты могут быть представлены в различных соотношениях и различной степени зрелости. Высокодифференцированная фетальная аденокарцинома представлена атипичными железами, выстланными богатыми гликогеном эпителиоцитами, не имеющими ресничек, вокруг которых расположена мезенхима без признаков атипичности. Кроме того, имеются участки, представленные атипичными железами и мезенхимой, напоминающей по структуре эмбриональную; плевроролочная бластома детского возраста содержит атипичную эмбриональную мезенхиму с заключенным в нее нормальным эпителием [1, 16, 17]. Согласно данным *D. Francis u M. Jacobsen* [10], в бластеме легкого в 20% наблюдений выявляется миогенная дифференцировка, в 31% – миксоидная дифференцировка стромы, в 24% – наличие хрящевых образований и в 5% – костеобразование. Если определяется рабдомибластическая дифференцировка, то могут присутствовать клетки с выраженной эозинофильной цитоплазмой. Небольшие узелки незрелого хряща иногда находятся в перегородках, причем необязательно в сопровождении небольших незрелых клеток. Анапластические клетки редко обнаруживаются при ППБ I типа [26].

В тубулярных структурах опухоли выявляются эпителиальные маркеры (цитokerатин, эпителиальный мембранный антиген), тогда как в строме преобладают мезенхимные маркеры (виментин, дес-

мин, гладкомышечный актин) [6, 16]. *S.M. Bodner* и *M.N. Koss* установили, что мутации гена *p53* и суперэкспрессия его белка встречаются как в эпителиальных, так и в стромальных клетках опухоли, что подтверждает концепцию происхождения бластомы легкого из одного клеточного клона, который в последующем дифференцируется по двум путям [5]. Некоторыми исследователями была выявлена выраженная экспрессия *CD 117* в эпителиальном и стромальном компонентах бластомы легкого, что также подтверждает ее происхождение из одной полипотентной клетки [12]. Наиболее полные иммуногистохимические и электронно-микроскопические исследования проведены *J. Manivel et al.* В бластемных, крупных анапластических клетках в 100% случаев выявляется α -1-антихемотрипсин, в 50% – α -1-антитрипсин; в недифференцированных мезенхимальных элементах – виментин; в рабдомиосаркоматозных – в 100% определяется десмин, в 55% – миоглобин, в 35% – нейронспецифическая енолаза; в эпителиальной выстилке кист – раково-эмбриональный и эпителиально-мембранный антигены [3, 18, 22].

Собственное наблюдение. Представлены на консультацию с целью определения гистогенеза и биологического прогноза гистологические препараты (№ гистологического препарата 0336-37/15) и парафиновые блоки опухоли больного П., 15-ти лет. Предварительный диагноз – опухоль плевры. В гистологических препаратах бифазная опухоль, эпителиальный компонент которой представлен однорядным уплощенным или кубическим эпителием без признаков атипии, выстилающим железистые и кистозные структуры. Стромальный компонент состоит из вытянутых клеток с признаками пролиферации, образующих переплетающиеся пучки (рис. 1).

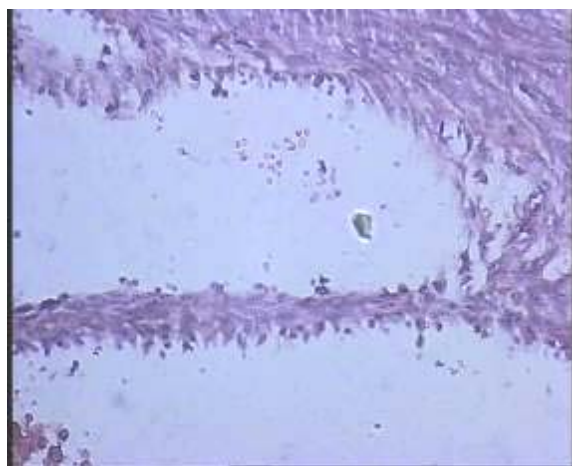


Рис. 1. Гематоксилин-эозин ($\times 100$)

При иммуногистохимическом исследовании установлена положительная реакция эпителия с антителами к цитокератинам 7 и 34 β E12, транскрипционному фактору щитовидной железы 1 (*TTF-1*) (рис. 2) и Напсин А (*Napsin A*).

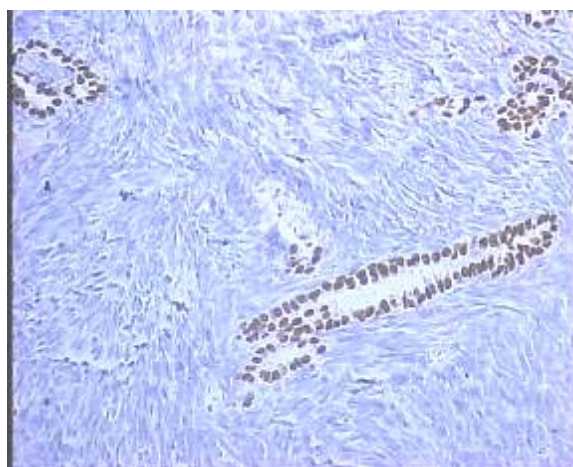


Рис. 2. *TTF 1* ($\times 200$)

В эпителии негативная реакция к фактору Вильямса (*WT-1*) и калретину (*Calretinin*). Строма новообразования позитивна к виментину (Рис. 3), *CD56* (Рис. 4) и *CD117*.

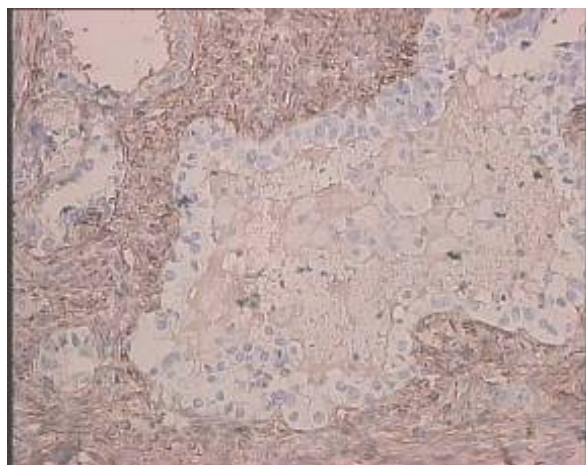


Рис. 3. Vimentin (×200)

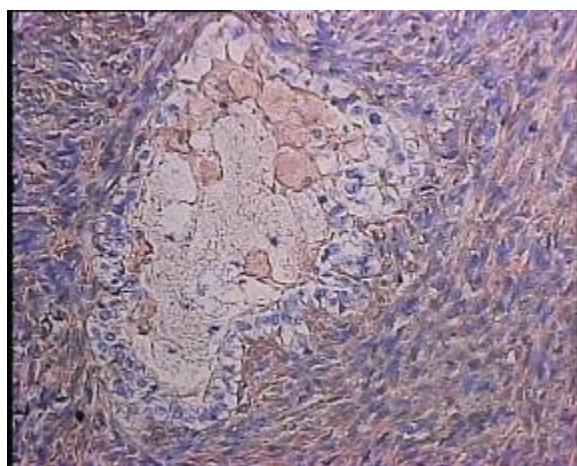


Рис. 4. CD 56 (×200)

Обращает на себя внимание позитивная реакция клеток стромы на маркер опухолевой супрессии (*p53*) и пролиферации (*Ki 67*), которые отрицательны в эпителии опухолевых желёз. На основании гистологической картины и иммуногистохимического исследования был установлен фенотип бифазной (двухкомпонентной) злокачественной опухоли типа кистозной или плеврпульмональной бластомы II типа. Рекомендовано использовать молекулярный метод диагностики с целью выявления мутации гена *DICER1*. Ввиду редкости патологии, гистологические препараты с результатами иммунофенотипирования проконсультированы у заведующей кафедрой «Патологическая анатомия» Первого Московского медицинского университета д.м.н., профессора Коган Евгении Алтаровны, которая подтвердила установленный диагноз.

Литература

1. Самсонов В.А. Бластома легкого // Архив патологии. 1994. №2. С. 66–69.
2. Armando E. Fraire, Philip T. Cagle Atlas of neoplastic pulmonary disease pathology, cytology, endoscopy and radiology // Springer Science+Business Media, LLC. 2010.
3. Barr F.G. Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma // J Pediatr Hematol Oncol. 1997. №19. P. 483–491.
4. Bisogno G., Brennan B., Orbach D. Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report // Eur J Cancer. 2014. №50(1). P. 178–184. DOI:10.1016/j.ejca.2013.08.015.
5. Bodner S.M., Koss M.N. Mutations in the *p53* gene in pulmonary blastomas: immunohistochemical and molecular studies // Human Pathol. 1996. V. 27. P. 1117–1123.

6. Colby T.V., Koss M.N., Travis W.D. Mixed epithelial and mesenchymal tumors. Tumors of the lower respiratory tract, 3rd series, Fascicle 13. Amer. Registry of Pathology, Washington DC. 1994. P. 295–305.
7. Dehner L.P., Messinger Y.H., Schultz K.A. Pleuropulmonary Blastoma: Evolution of an Entity as an Entry into a Familial Tumor Predisposition Syndrome // *Pediatr Dev Pathol*. 2015. №18(6). P. 504–511. DOI: 10.2350/15-10-1732-OA.1.
8. Dehner L.P., Messinger Y.H., Williams G.M. Type I Pleuropulmonary Blastoma versus Congenital Pulmonary Airway Malformation Type IV // *Neonatology*. 2017. №111(1). P. 76. DOI: 10.1159/000447992.
9. Dishop M.K., Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital // *Arch Pathol Lab Med*. 2008. №132(7). P. 1079–1103. DOI:10.1043/1543-2165(2008)132[1079:PAMLT] 2.0.CO;2.
10. Francis D., Jacobsen M. Pulmonary blastoma // *Curr. Top. Pathol*. 1983. V. 73. P. 265–294.
11. Feinberg A., Hall N.J., Williams G.M. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? // *J Pediatr Surg*. 2016. №51(1). P. 33–37. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2015.10.019.
12. Hansen T., Bittinger F., Kortsik C. Expression of KIT (CD117) in biphasic pulmonary blastoma // *Lung*. 2003. V. 181. P. 193–200.
13. Hill D.A., Sadeghi S., Schultz M.Z., Burr J.S., Dehner L.P. Pleuropulmonary blastoma in an adult: an initial case report // *Cancer*. 1999. №85(11). P. 2368–2374. PMID:10357407.
14. Hill D.A., Doros L., Schultz K.A. DICER1-related disorders, in Pagon RA (ed): *GeneReviews™* [Internet]. Seattle, University of Washington, Seattle, 2014.
15. Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma // *Science*. 2009. №325(5943). P. 965. DOI: 10.1126/science. 1174334.
16. Koss M.N., Hochholzer L., O'Learly T. Pulmonary blastomas // *Cancer*. 1991. V. 67. P. 2368–2381.
17. Larsen H., Sorensen J.B. Pulmonary blastoma: a review with special emphasis on prognosis and treatment // *Cancer. Treat. Rev*. 1996. V. 22. P. 145–160.
18. Manivel J.S., Priest J.R., Watterson J. Pleuropulmonary blastoma: the so-called pulmonary blastoma of childhood // *Cancer*. 1988. № 62. P. 1516–1526.
19. Modified from WHO Pathology and Genetics. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, WD Travis, E. Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink and CC Harris, IARC Press, Lyon, 2004.
20. Messinger Y.H., Stewart D.R., Priest J.R. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry // *Cancer*. 2015. №121(2). P. 276–285. DOI: 10.1002/cncr.29032.
21. Nasim Mondal, Keyur Patel Pleuropulmonary Blastoma in an Adult // *IJSR - International journal of scientific research*
22. Newton W.A., Jr., Gehan E.A., Webber B.L. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification — an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study // *Cancer*. 1995. № 76. P. 1073–1085.
23. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man OJHU, Baltimore, MD. MIM Number: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
24. Priest J.R., Watterson J., Strong L. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease // *J Pediatr*. 1996. №128(2). P. 220–224. PMID: 8636815.
25. Priest J.R., McDermott M.B., Bhatia S. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases // *Cancer*. 1997. №80(1). P. 147–161. PMID: 9210721.
26. Priest J.R., Hill D.A., Williams G.M., Moertel C.L., Messinger Y., Finkelstein M.J., Dehner L.P. Type I pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry // *J Clin Oncol*. 2006. № 24. P. 4492–4498.
27. Priest J.R., Williams G.M., Hill D.A., Dehner L.P., Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy // *Pediatr Pulmonol*. 2009. №44(1). P. 14–30. DOI:10.1002/ppul.20917.
28. Pugh T.J., Yu W., Yang J. Exome sequencing of pleuropulmonary blastoma reveals frequent biallelic loss of TP53 and two hits in DICER1 resulting in retention of 5p-derived miRNA hairpin loop sequences // *Oncogene*. 2014. №33(45). P. 5295–5302. DOI:10.1038/onc.2014.150.

References

1. Samsonov V.A. Blastoma legkogo [Neoplasms of the lung]. *Arkhiv patologii*. 1994;2:66-9. Russian.
2. Armando E. Fraire, Philip T. Cagle Atlas of neoplastic pulmonary disease pathology, cytology, endoscopy and radiology. Springer Science+Business Media, LLC. 2010.
3. Barr FG. Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:483-91.

4. Bisogno G, Brennan B, Orbach D. Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):178-84. DOI:10.1016/j.ejca.2013.08.015.
5. Bodner SM, Koss MN. Mutations in the p53 gene in pulmonary blastomas: immunohistochemical and molecular studies. *Human Pathol*. 1996;27:1117-23.
6. Colby TV, Koss MN, Travis WD. Mixed epithelial and mesenchymal tumors. Tumors of the lower respiratory tract, 3rd series, Fascicle 13. Amer. Registry of Pathology, Washington DC. 1994.
7. Dehner LP, Messinger YH, Schultz KA. Pleuropulmonary Blastoma: Evolution of an Entity as an Entry into a Familial Tumor Predisposition Syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(6):504-11. DOI: 10.2350/15-10-1732-OA.1.
8. Dehner LP, Messinger YH, Williams GM. Type I Pleuropulmonary Blastoma versus Congenital Pulmonary Airway Malformation Type IV. *Neonatology*. 2017;111(1):76. DOI: 10.1159/000447992.
9. Dishop MK, Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(7):1079-103. DOI:10.1043/1543-2165(2008)132[1079:PAMLT] 2.0.CO;2.
10. Francis D, Jacobsen M. Pulmonary blastoma. *Curr. Top. Pathol*. 1983;73:265-94.
11. Feinberg A, Hall NJ, Williams GM. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *J Pediatr Surg*. 2016;51(1):33-7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2015.10.019.
12. Hansen T, Bittinger F, Kortsik C. Expression of KIT (CD117) in biphasic pulmonary blastoma. *Lung*. 2003;181:193-200.
13. Hill DA, Sadeghi S, Schultz MZ, Burr JS, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma in an adult: an initial case report. *Cancer*. 1999;85(11):2368-74. PMID:10357407.
14. Hill DA, Doros L, Schultz KA. DICER1-related disorders, in Pagon RA (ed): *GeneReviews™* [Internet]. Seattle, University of Washington, Seattle, 2014.
15. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science*. 2009;325(5943):965. DOI: 10.1126/science. 1174334.
16. Koss MN, Hochholzer L, O'Learly T. Pulmonary blastomas. *Cancer*. 1991;67:2368-81.
17. Larsen H, Sorensen JB. Pulmonary blastoma: a review with special emphasis on prognosis and treatment. *Cancer. Treat. Rev*. 1996;22:145-60.
18. Manivel JS, Priest JR, Watterson J. Pleuropulmonary blastoma: the so-called pulmonary blastoma of childhood. *Cancer*. 1988;62:1516-26.
19. Modified from WHO Pathology and Genetics. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, WD Travis, E. Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink and CC Harris, IARC Press, Lyon; 2004.
20. Messinger YH, Stewart DR, Priest JR. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer*. 2015;121(2):276-85. DOI: 10.1002/cncr.29032.
21. Nasim Mondal, Keyur Patel Pleuropulmonary Blastoma in an Adult. *IJSR - International journal of scientific research*
22. Newton WA, Jr, Gehan EA, Webber BL. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification — an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer*. 1995;76:1073-85.
23. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man OJHU, Baltimore, MD. MIM Number: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
24. Priest JR, Watterson J, Strong L. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr*. 1996;128(2):220-4. PMID: 8636815.
25. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer*. 1997;80(1):147-61. PMID: 9210721.
26. Priest JR, Hill DA, Williams GM, Moertel CL, Messinger Y, Finkelstein MJ, Dehner LP. Type I pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Clin Oncol*. 2006;24:4492-8.
27. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(1):14-30. DOI:10.1002/ppul.20917.
28. Pugh TJ, Yu W, Yang J. Exome sequencing of pleuropulmonary blastoma reveals frequent biallelic loss of TP53 and two hits in DICER1 resulting in retention of 5p-derived miRNA hairpin loop sequences. *Oncogene*. 2014;33(45):5295-302. DOI:10.1038/onc.2014.150.

Библиографическая ссылка:

Бантыш Б.Б. Иммуноморфологические особенности плевропульмональной бластомы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-8.pdf> (дата обращения: 04.04.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16013.