

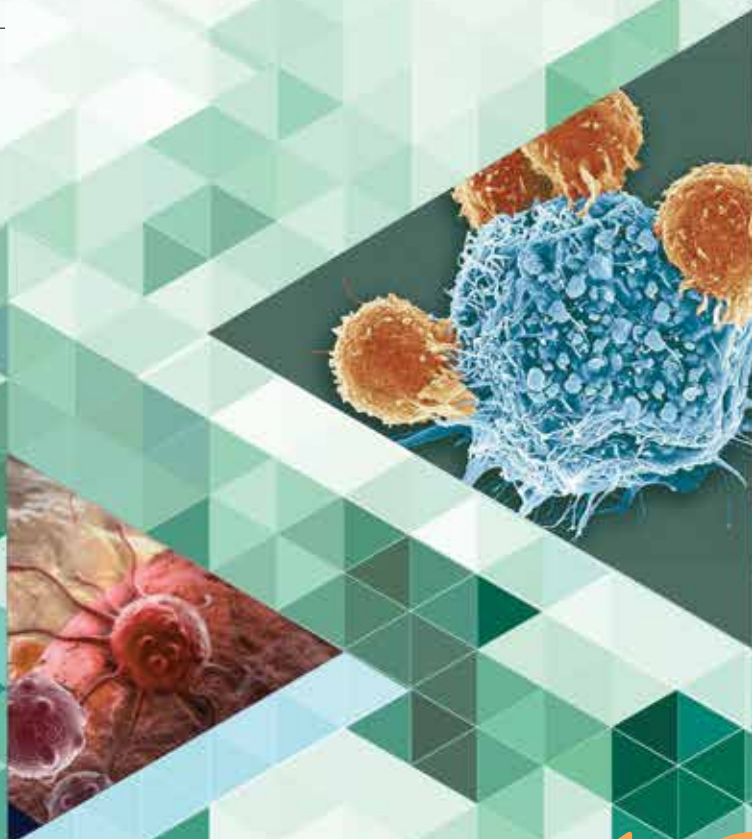
ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Клеточные блоки на основе желатина:
опыт применения в цитологической
лаборатории*

*Особенности патоморфологической
диагностики раннего рака
желудочно-кишечного тракта*

*Диффузная срединная глиома
с мутацией H3 K27M*



ONCOPATHOLOGY

www.oncopathology.ru

ТОМ 4 1-2
2 0 2 1

ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения опухолей различной локализации, обобщение доступной информации в области онкопатологии, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области. В журнале обозреваются наиболее важные научные события, публикуются выводы и постановления национальных и международных конгрессов, результаты фундаментальных и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.



ОНКОПАТОЛОГИЯ

Е ж е к в а р т а л ь н ы й н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й р е ц е н з и р у е м ы й ж у р н а л

www.oncopathology.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Горбань Нина Андреевна, к.м.н., член правления Российского общества онкопатологов (РООП), начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Петров Семен Венидиктович, д.м.н., профессор, вице-президент РООП, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Святивода Елена Анатольевна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 7 Г .

1-2²¹ ТОМ 4

Учредитель:
Общероссийская общественная
организация «Российское общество
онкопатологов»
e-mail: info@oncopathology.ru
www.oncopathology.ru

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять главному
редактору **Н.А. Горбань**
e-mail: pegovanina@mail.ru
Редактор **А.В. Лукина**
Корректор **М.А. Андросова**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
e-mail: base@abvpress.ru
Контакты для рекламодателей
+7 (916) 105-67-47,
e-mail: info@oncopathology.ru

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Онкопатология»
обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения
авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции.

ISSN 2618-7019 (Print)
Онкопатология. 2021.
Том 4. № 1–2. 1–60.
Сдано в печать 13.04.2021.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор». 127273,
Москва, Сигнальный проезд, 19
Тираж 500 экз. Бесплатно.
www.oncopathology.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Голуб Елена Викторовна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической патологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии») Минздрава России (Обнинск, Россия)

Гриневиц Вячеслав Николаевич, к.м.н., президент РООП, заведующий отделением онкопатологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

Демидова Ирина Анатольевна, к.м.н., вице-президент РООП, заведующая молекулярно-биологической лабораторией ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Забозлаев Федор Георгиевич, д.м.н., профессор, член правления РООП, заведующий кафедрой патологоанатомической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (ФМБА) России, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 83» ФМБА (Москва, Россия)

Калинин Дмитрий Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Ковригина Алла Михайловна, д.б.н., член правления РООП, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, профессор кафедры патологоанатомической анатомии, цитологии и молекулярной патологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА» России (Москва, Россия)

Ковылина Марта Владимировна, к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ОКДЦ ПАО «Газпром», руководитель лаборатории уроморфологии кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Майновская Ольга Александровна, к.м.н., руководитель патоморфологической лаборатории ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Михайленко Дмитрий Сергеевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии с группой молекулярной генетики НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Михайлова Галина Федоровна, д.б.н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической патологии клиничко-морфологического отдела МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Савёлов Никита Александрович, вице-президент РООП, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии и хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы», главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

Тертычный Александр Семенович, д.м.н., заведующий лабораторией кафедры патологической анатомии лечебного факультета им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федоров Дмитрий Николаевич, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Шкаврова Татьяна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетической патологии клинко-морфологического отдела МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Бадве Сунил, доктор медицины, член Королевского колледжа патологов, профессор кафедры патологии и лабораторной медицины Университета Индианы—Пердью Индианаполиса (Индианаполис, США)

Лопес-Белтран Антонио, доктор медицины, доктор философии, профессор кафедры патологической анатомии медицинского факультета Университета Кордовы (Кордова, Испания), директор отдела патологической анатомии Клинического центра им. Шампалимауда (Лиссабон, Португалия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдалиан Ашот Меружанович, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ» (Москва, Россия)

Агеева Татьяна Августовна, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая лабораторией морфологической и молекулярно-генетической диагностики Регионального центра высоких медицинских технологий (Новосибирск, Россия)

Артемьева Анна Сергеевна, к.м.н., член правления РООП, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, заведующая патологоанатомическим отделением с прозектурой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Бобин Александр Николаевич, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (Москва, Россия)

Волкова Лариса Владимировна, д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (БФУ им. И. Канта), заведующая лабораторией иммуногистохимической и патологоанатомической диагностики Клинико-диагностического центра ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (Калининград, Россия)

Глатко Сергей Борисович, член правления РООП, заслуженный врач РФ, заведующий патологоанатомическим отделением БУЗОО «Клинический онкологический диспансер» (Омск, Россия)

Гуревич Лариса Евсеевна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Должиков Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, врач-патологоанатом отделения онкоморфологии ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро» (Белгород, Россия)

Ивченко Сергей Николаевич, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница» (Салехард, Россия)

Кирьянов Николай Александрович, д.м.н., заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (Ижевск, Россия)

Кудайбергенова Асель Галимовна, к.м.н., ученый секретарь РООП, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лоскутова Кюнняя Саввична, к.м.н., главный внештатный патологоанатом Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), заведующая патологоанатомическим отделением ГБУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный медицинский центр» (Якутск, Россия)

Мордовцева Вероника Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Россия)

Москвичев Евгений Васильевич, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением БУ Чувашской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (Чебоксары, Россия)

Понкина Ольга Николаевна, к.м.н., главный внештатный специалист по патологической анатомии Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» (Краснодар, Россия)

Семенова Анна Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторно-диагностической службой ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск, Россия)

Стрельников Владимир Викторович, д.б.н., заведующий лабораторией эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Талалаев Александр Гаврилович, д.м.н., вице-президент РООП, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хадиева Елена Дмитриевна, к.м.н., главный внештатный патологоанатом Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, заведующая патологоанатомическим отделением БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница» (Ханты-Мансийск, Россия)

Хоржевский Владимир Алексеевич, к.м.н., заместитель главного врача по патологоанатомическим вопросам КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро» (Красноярск, Россия)

THE JOURNAL IS INTENDED FOR SPECIALISTS INVOLVED IN THE MORPHOLOGIC DIAGNOSIS OF ONCOLOGICAL DISEASES

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of tumors of various localization, a synthesis of available information in the field of oncopathology, publication and analysis of results of domestic research in this area.

The journal surveys the most important scientific events, publishes the conclusions and resolutions of major conferences and congresses, results of fundamental and clinical research and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.



ONCO PATHOLOGY

Quarterly peer-reviewed scientific and practical journal

www.oncopathology.ru

CHIEF EDITOR

Gorban Nina A., MD, PhD, Board Member of the Russian Society of Oncopathology (RSOP), Head of the Center of Pathomorphology and Molecular Genetic Diagnostics at the Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Petrov Semen V., MD, PhD, Professor, Vice-President of the RSOP, Winner of the Russian Government Award in Science and Technology, Head of the Laboratory of Immunohistochemical Diagnostics at the Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Svyatovoda Elena A., Pathologist in the Department of Anatomic Pathology at the N.N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2017

Founder:

All-russian public organization
"Russian Society
of Oncopathologists"
e-mail: info@oncopathology.ru
www.oncopathology.ru

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19,
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to

chief editor N.A. Gorban
e-mail: perovanina@mail.ru
Editor A.V. Lukina
Proofreader M.A. Androsova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
e-mail: base@abvpress.ru

Contacts for advertisers
+7 (916) 105-67-47,
e-mail: info@oncopathology.ru

If materials are reprinted

**in whole or in part, reference
must necessarily be made
to the "Onkopatologiya".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.**

1-2^{vol. 4}
'21

ISSN 2618-7019 (Print)

Onkopatologiya. 2021.
Volume 4. No. 1-2. 1-60.
Submitted: 13.04.2021.

© PH "ABV-Press", 2021

Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.

500 copies. Free distribution.

www.oncopathology.ru

EDITORIAL BOARD

Golub Elena V., MD, PhD, Leading Researcher in the Laboratory of Molecular Genetic Pathology at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Grinevich Vyacheslav N., MD, PhD, President of the RSOP, Head of the Department of Oncopathology at the P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Pathology at the A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Demidova Irina A., MD, PhD, Vice-President of the RSOP, Head of the Laboratory of Molecular Biology at the Moscow City Cancer Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Zabozlaev Fedor G., MD, PhD, Professor, Board Member of the RSOP, Head of the Department of Anatomic Pathology, Cytology, and Molecular Pathology at the Institute of Postgraduate Education, Federal Medical and Biological Agency, Head of the Department of Anatomic Pathology at the City Clinical Hospital No. 83 (Moscow, Russia)

Kalinin Dmitriy V., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karyakin Oleg B., MD, PhD, Head of the Department of Radiotherapy and Surgery for Urologic Diseases with a Group of Brachytherapy for Prostate Cancer at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Kovrigina Alla M., MD, PhD, Board Member of the RSOP, Head of the Department of Anatomic Pathology at the National Medical Research Center for Hematology, Professor in the Department of Anatomic Pathology, Cytology, and Molecular Pathology at the Institute of Postgraduate Education, Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Kovylin Marta V., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the Clinical Diagnostic Center of the Public Joint Stock Company “Gazprom”, Head of the Laboratory of Urologic Morphology, Department of Urology at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Maynovskaya Olga A., MD, PhD, Head of the Laboratory of Pathomorphology at the A.N. Ryzhikh State Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhaylenko Dmitriy S., MD, PhD, Leading Researcher in the Department of Anatomic Pathology with a Group of Molecular Genetics at the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhaylova Galina F., MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Pathology, Department of Clinical Morphology at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Savelov Nikita A., Vice-President of the RSOP, Head of the Department of Anatomic Pathology at the Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Ter-Ovanesov Mikhail D., MD, PhD, Professor, Deputy Chief Physician for Oncology and Surgery in the City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department, Principal Researcher in the Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia, Professor in the Department of Oncology and Hematology at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tertychnyy Aleksandr S., MD, PhD, Head of the Laboratory in the Department of Anatomic Pathology, A.I. Strukov Medical Faculty at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedorov Dmitriy N., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Shkavrova Tatyana G., PhD, Senior Researcher in the Laboratory of Molecular Genetic Pathology, Department of Clinical Morphology at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

FOREIGN EDITORS

Badve Sunil S., MD (Path), FRCPath, Professor of Pathology and Laboratory Medicine Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University–Purdue University Indianapolis (Indianapolis, USA)

Lopez-Beltran Antonio, MD, PhD, Full-Professor of Anatomic Pathology, Cordoba University Medical School (Cordoba, Spain), Director of Anatomic Pathology Champalimaud Clinical Center (Lisbon, Portugal)

EDITORIAL COUNCIL

Avdalyan Ashot M., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the City Clinical Hospital No. 40 (Moscow, Russia)

Ageeva Tatyana A., MD, PhD, Professor in the Department of Anatomic Pathology at the Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Laboratory of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics at the Regional Center of High Medical Technologies (Novosibirsk, Russia)

Artemyeva Anna S., MD, PhD, Board Member of the RSOP, Head of the Research Laboratory of Tumor Morphology, Head of the Department of Anatomic Pathology at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Bobin Aleksandr N., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the N.N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia (Moscow, Russia)

Volkova Larisa V., MD, PhD, Professor in the Department of Fundamental Medicine at the Immanuel Kant Baltic Federal University, Head of the Laboratory of Immunohistochemical and Pathological Diagnostics at the Clinical and Diagnostic Center of the Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)

Glatko Sergey B., Board Member of the RSOP, Honored Physician of Russia, Head of the Department of Anatomic Pathology at the Omsk Clinical Oncology Dispensary (Omsk, Russia)

Gurevich Larisa E., MD, PhD, Professor, Principal Researcher in the Department of Anatomic Pathology at the M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (Moscow, Russia)

Dolzhikov Aleksandr A., MD, PhD, Professor, Pathologist in the Department of Oncomorphology at the Belgorod Bureau of Pathology (Belgorod, Russia)

Ivchenko Sergey N., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the Salekhard Clinical Hospital (Salekhard, Russia)

Kiryanov Nikolay A., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Izhevsk, Russia)

Kudaybergenova Asel G., MD, PhD, Academic Secretary of the RSOP, Senior Researcher in the Laboratory of Clinical Cytology, Department of Anatomic Pathology of Human Tumors, Research Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia), Pathologist in the Department of Anatomic Pathology at the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Loskutova Kyunnyay S., MD, PhD, Head of Anatomic Pathology Counseling in the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), Head of the Department of Anatomic Pathology at the Republican Hospital No. 1 – National Medical Center (Yakutsk, Russia)

Mordovtseva Veronika V., MD, PhD, Professor in the Department of Skin and Venereal Diseases with a Course of Cosmetology at the Moscow State University of Food Production (Moscow, Russia)

Moskvichev Evgeniy V., MD, PhD, Head of the Department of Anatomic Pathology at the Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of Chuvashia (Cheboksary, Russia)

Ponkina Olga N., MD, PhD, Head of Anatomic Pathology Counseling in the Ministry of Health of Krasnodar Region, Head of the Department of Anatomic Pathology at the S.V. Ochapovskiy Research Institute, Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Semenova Anna B., MD, PhD, Head of Laboratory Diagnostic Service at the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine (Chelyabinsk, Russia)

Strelnikov Vladimir V., MD, PhD, Head of the Laboratory of Epigenetics at the Research Center for Medical Genetics, Professor in the Department of Molecular and Cellular Genetics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Talalaev Aleksandr G., MD, PhD, Vice-President of the RSOP, Professor, Head of the Department of Anatomic Pathology, Faculty of Pediatrics at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Khadieva Elena D., MD, PhD, Head of Anatomic Pathology Counseling in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra Healthcare Department, Head of the Department of Anatomic Pathology at the Khanty-Mansiysk Clinical Hospital (Khanty-Mansiysk, Russia)

Khorzhevskiy Vladimir A., MD, PhD, Deputy Chief Physician for Anatomic Pathology at the Krasnoyarsk Regional Bureau of Pathology (Krasnoyarsk, Россия)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*М.В. Савостикова, Е.С. Федосеева, Е.Ю. Фурминская, Н.А. Горбань***Клеточные блоки на основе желатина: опыт применения в цитологической лаборатории 10**

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*И.В. Булычева, А.В. Федорова***Основы алгоритма рентгеноморфологического исследования костных препаратов 18***М.А. Мягчева, Е.А. Захаров, Д.В. Столповская, О.Е. Ильинская***Особенности патоморфологической диагностики раннего рака
желудочно-кишечного тракта 32***М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Л.В. Решетов, Н.А. Горбань, Д.Ю. Пушкарь***Макроскопическое исследование почки 42**

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Д.А. Ситовская, Т.В. Соколова, И.А. Курносов, Ю.М. Забродская***Диффузная срединная глиома с мутацией *НЗ К27М*: обзор литературы
и собственные наблюдения 49****ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 58**

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- M.V. Savostikova, E.S. Fedoseeva, E. Yu. Furminskaya, N.A. Gorban*
Gelatin cell blocks: experience of use in a cytology laboratory 10

REVIEWS AND LECTURES

- I.V. Bulycheva, A.V. Fedorova*
Algorithm of X-ray morphological examination of bone specimens. 18
- M.A. Myagcheva, E.A. Zakharov, D.V. Stolpovskaya, O.E. Ilyinskaya*
Pathomorphological diagnostics of early gastrointestinal cancer 32
- M.V. Kovyлина, E.A. Prilepskaya, L.V. Reshetov, N.A. Gorban, D. Yu. Pushkar*
Macroscopic study for kidney 42

CASE FROM PRACTICE

- D.A. Sitovskaia, T.V. Sokolova, I.A. Kurnosov, Yu.M. Zabrodskaiа*
Diffuse midline glioma with *H3 K27M* mutation: literature review and own observations 49

- INFORMATION FOR AUTHORS 58**

КЛЕТОЧНЫЕ БЛОКИ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

М.В. Савостикова, Е.С. Федосеева, Е.Ю. Фурминская, Н.А. Горбань

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации;
Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Евгения Сергеевна Федосеева dorigen@mail.ru

Введение. Технология клеточных блоков — важный этап в развитии морфологического метода, позволяющий эффективно дополнять цитологическую диагностику. Суть метода заключается в приготовлении из осажденной биологической жидкости «твердофазного» материала для морфологической оценки, возможности длительного хранения и проведения дополнительных исследований.

Цель исследования — оценить достоинства и ограничения технологии клеточных блоков для применения в повседневной практике цитологической лаборатории.

Материалы и методы. За 2016–2017 гг. было изготовлено 169 клеточных блоков из различного биологического материала от пациентов с онкологическим анамнезом. В каждом случае была проведена предварительная оценка традиционных цитологических препаратов (Cytospin-3). Для изготовления клеточного блока остаточный объем осажденной жидкости смешивали с раствором желатина, после застывания блока осуществляли его гистологическую проводку по протоколу исследования биопсийного материала с последующим окрашиванием срезов гематоксилином — эозином.

Результаты. Из 169 клеточных блоков 35 (20,7 %) оказались недостаточно информативными. Во всех клеточных блоках удовлетворительного качества морфологическая картина была узнаваемой и позволила поставить правильный диагноз. Были выявлены основные причины неудовлетворительного качества клеточных блоков. Представлены варианты решения типовых ошибок преаналитического этапа. В статье рассмотрены несколько наглядных примеров использования технологии клеточных блоков в рутинной морфологической диагностике.

Выводы. Технология клеточных блоков эффективно дополняет цитологический метод, что позволяет рекомендовать ее для внедрения в рутинную практику цитологической лаборатории.

Ключевые слова: клеточный блок, желатин, цитологическое исследование, выпотные жидкости

Для цитирования: Савостикова М.В., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю., Горбань Н.А. Клеточные блоки на основе желатина: опыт применения в цитологической лаборатории. Онкопатология 2021;4(1–2):10–7.

DOI: 10.17650/2618-7019-2021-4-1-2-10-17



Gelatin cell blocks: experience of use in a cytology laboratory

M.V. Savostikova, E.S. Fedoseeva, E. Yu. Furminskaya, N.A. Gorban

Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Background. The technique of cell blocks is an important step in the development of the morphological method, which effectively complements cytological diagnosis. It is based on the preparation of solid-phase material from sediment for morphological evaluation, long-term storage, and additional examinations.

Objective: to evaluate the advantages and limitations of cell block technology for routine practice of a cytology laboratory.

Materials and methods. We prepared 169 cell blocks from various specimens collected from cancer patients between 2016 and 2017. Each specimen was initially examined using conventional cytology (Cytospin-3). The remaining sediment was mixed with gelatin to prepare cell blocks. After block solidification, we performed its histological examination according to the protocol of biopsy material analysis, followed by staining of sections with hematoxylin and eosin.

Results. Thirty-five out of 169 cell blocks (20.7 %) had poor quality. All cell blocks of moderate quality allowed proper examination and correct diagnosis. We have identified the main causes of poor quality of cell blocks and found ways to address typical errors of the preanalytic stage. The article provides several examples illustrating the use of cell block technology in routine morphological diagnostics.

Conclusions. The cell block technology effectively complements the cytological method and, therefore, can be recommended for implementation in routine practice of a cytological laboratory.

Key words: cell block, gelatin, cytological examination, effusion fluids

For citation: Savostikova M.V., Fedoseeva E.S., Furminskaya E. Yu., Gorban N.A. Gelatin cell blocks: experience of use in a cytology laboratory. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2021;4(1–2):10–7. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Появление технологии клеточных блоков (КБ; cell block) — важный этап в развитии морфологического метода, позволивший успешно консолидировать усилия цитологов и патологов в улучшении качества диагностики опухолевых поражений. На сегодняшний день в России и в мире используют множество ее модификаций, но суть остается неизменной: перед цитологом стоит задача превратить клеточную взвесь, имеющую ограниченные сроки хранения, в «твердофазный» материал, который можно оценить морфологически, заархивировать и при необходимости провести дополнительные исследования.

Первое упоминание о КБ встречается в научной литературе еще в конце XIX века [1], когда патолог L.P.H. Vahrenberg наблюдал спонтанное свертывание отстаивающейся асцитической жидкости. После удаления супернатанта к осадку последовательно добавлялся спирт до образования плотного сгустка, который затем был помещен в целлоидин и обработан по аналогии с гистологическим материалом. В результате на срезах, полученных из сформированных блоков, были обнаружены клетки опухоли. Вовлечение брюшины в метастатический процесс затем подтвердили при традиционном гистологическом исследовании. К сожалению, на тот момент метод не получил должного освещения в научном сообществе. В дальнейшем отдельные исследователи предпринимали попытки изучения выпотных жидкостей путем фиксации клеточного осадка в формалине [2]. В 1901 г. методика была дополнена предварительным центрифугированием образцов с целью концентрации клеток опухоли [3].

С середины XX века метод КБ уже довольно прочно входит в повседневную практику морфолога наряду с традиционным методом клеточных пленок (cell films), одним из основоположников которого является Г.Н. Папаниколау [4, 5]. Он предложил сравнительно простой вариант этой методики, при котором жидкость без сгустков смешивали с 50 % спиртом в соотношении 1:1, центрифугировали в течение 30 мин на скорости 2500 об/мин, затем к осадку добавляли несколько капель альбумина Майера. Полученную смесь в виде пленок распределяли на предметные стекла, подсушивали на воздухе перед фиксацией в эфирно-спиртовом растворе, а затем окрашивали и покрывали тонким слоем целлоидина.

Клеточные блоки использовали наравне с традиционными препаратами, так как они отличались рядом преимуществ: большей концентрацией клеток в поле зрения, возможностью детального изучения структуры опухолевых комплексов и применения разнообразных красителей, в том числе для выявления кислотоустойчивых организмов [5]. В качестве фиксаторов использовали формалин, пикриновую кислоту, раствор Ценкера, жидкость Орта, спирты [1, 6–12]. Некоторые современные специалисты-морфологи

прибегают, например, к фиксации клеточного осадка в растворе Натана (100 % этанол и 40 % формалин в соотношении 9:1) с последующим его перемещением на фильтровальную бумагу и стандартной гистологической проводкой [13].

Агрегации клеточной взвеси добивались различными методами: непосредственно фиксацией или замораживанием клеточного осадка, использованием плазмы/тромбина, агара, крахмала, желатина и даже колбасной обертки [14–20]. Приведем один из вариантов приготовления клеточного блока образца 1960 г.: жидкость без сгустков центрифугируют в течение 15 мин на скорости 2500 об/мин, после чего супернатант удаляют, а к осадку добавляют 10 % раствор формалина; образец помещают в теплую водяную баню на 10 мин — осадок в виде оформленного комочка всплывает на поверхность, после чего его аккуратно перемещают в камеру для гистологической проводки [21].

В 2000 г. голландскими коллегами был разработан метод AgarCyto [22], который и сейчас успешно используют в мировой практике. Протокол включает первичную фиксацию материала в смеси этанол/карбовакс, вторичную — в Unifix™ (Klinipath, Нидерланды), после чего образец помещают в 2 % раствор агарозы, и затем в парафин.

За последнее десятилетие появились различные коммерческие наборы и среды, пользующиеся широким применением в России и за рубежом: HistoGel™ и Shandon Cytoblock Kit™ (Thermo Scientific™ Shandon™, Великобритания) [23–25]. Разнообразие методик приготовления КБ обусловлено, в том числе, попытками лабораторий адаптировать и усовершенствовать стандартные протоколы, предлагаемые производителями: например, среду HistoGel™ используют с предварительным добавлением к образцу 95 % этанола, что позволяет исследователям добиться более высокой клеточности блоков [26].

В 2005 г. была предложена автоматизированная система Cellient™ Cell Block System (Hologic, Австралия), которая позволяет получать КБ высокого качества, существенно снижая временные затраты в сравнении с «ручными» методиками. Исследователи отмечают сопоставимые по качеству результаты иммуноцитохимического (ИЦХ) и молекулярно-генетических исследований [27–29]. При большом потоке исследований переход на автоматизированные системы приготовления КБ со стандартизованными протоколами видится особенно перспективным, поскольку решает большинство проблем, связанных с ошибками преаналитического этапа.

Цель исследования — оценить достоинства и ограничения технологии КБ для применения в повседневной практике цитологической лаборатории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сотрудниками нашей лаборатории за 2016–2017 гг. было изготовлено 169 КБ из биологического материала

(табл. 1) от пациентов с различными гистологическими типами опухолей (табл. 2).

Таблица 1. Материал, использованный для приготовления клеточных блоков

Table 1. Biomaterial used for cell blocks

Биоматериал Biomaterial	Число пациентов Number of patients
Асцитическая жидкость Ascitic fluid	90
Плевральный выпот Pleural effusion	36
Смыв с брюшной полости Abdominal cavity lavage	25
Тазовый выпот/смыв Pelvic effusion/lavage	5
Пунктат лимфатического узла Lymph node puncture specimen	3
Моча Urine	2
Аспират из полости матки Uterine aspiration specimen	2
Пунктат поджелудочной железы Pancreatic puncture specimen	2
Пунктат легкого Lung puncture specimen	1
Перикардиальный выпот Pericardial effusion	1
Смыв с мочевого пузыря Bladder lavage	1
Отпечаток с брюшины Peritoneal imprint	1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>169</i>

В каждом случае была проведена морфологическая оценка материала на традиционных цитологических препаратах, приготовленных с помощью цитоцентрифуги Cytospin-3 и окрашенных по Лейшману. Оставшийся объем осадка использовали для изготовления КБ и серии традиционных неокрашенных препаратов с целью проведения дальнейшего ИЦХ-исследования (при необходимости).

Методика приготовления КБ на основе желатина:

- 1) рабочий раствор желатина приготавливали из гранулированного пищевого желатина объемом 1 мл, растворенного в 12 мл горячей воды (+45–50 °С). В дальнейшем рабочий раствор желатина хранили в холодильнике (+4 °С);
- 2) предварительно растопленный рабочий раствор желатина смешивали с клеточным осадком в соотношении 1:1. Соотношение могло незначительно варьировать в зависимости от плотности опухолевых клеток в соответствующих цитоло-

Таблица 2. Данные онкологического анамнеза

Table 2. Cancer history

Клинико-морфологический диагноз Clinical and morphological diagnosis	Число пациентов Number of patients
Рак желудка Gastric cancer	53
Рак яичников/маточной трубы Ovarian/fallopian tube cancer	49
Первично-множественные злокачественные опухоли Multiple primary malignant tumors	14
Рак легкого Lung cancer	11
Рак тела матки Uterine cancer	10
Метастатические поражения без выявленного первичного очага Metastatic lesions without primary tumor identified	10
Рак молочной железы Breast cancer	7
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	6
Рак почки/мочевого пузыря Kidney/Bladder cancer	3
Рак кишки Bowel cancer	2
Опухоль средостения Mediastinal tumor	2
Рак шейки матки Cervical cancer	1
Мезотелиома Mesothelioma	1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>169</i>

гических препаратах и физических свойств клеточного осадка;

- 3) полученную смесь аккуратно перемешивали, не допуская образования пузырей, после чего пробирку помещали в морозильную камеру на 3–4 мин;
- 4) достав пробирку из морозилки, сразу же опускали ее на несколько секунд в емкость с горячей водой для более легкого отделения желатинового блока от стенок пробирки. В том случае, если в лаборатории используют не стеклянные пробирки, а пластиковые, можно воспользоваться одноразовым шпателем для извлечения блока;
- 5) извлеченный из пробирки желатиновый блок помещали в емкость с 10 % забуференным формалином (в соотношении объемов не менее чем 1:10).

Гистологическую проводку осуществляли по протоколу исследования биопсийного материала (среднее время фиксации – 10 ч). При невозможности осуществить проводку КБ на следующий рабочий день емкость

можно хранить в холодильнике при температуре +4 °С. Срезы с парафиновых блоков были окрашены гематоксилином—эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все образцы были оценены на традиционных цитологических препаратах, Cytospin-3 (табл. 3).

Таблица 3. Результаты оценки традиционных препаратов, Cytospin-3
Table 3. Results of the assessment of conventional cytological samples, Cytospin-3

Варианты цитологических заключений Variants of cytological reports	Число пациентов Number of patients
Наличие опухоли (утвердительно) Tumor identified	154
Подозрение на опухоль Suspected tumor	7
Данных, указывающих на опухолевый процесс, нет No evidence of tumor	8
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>169</i>

Во всех 154 случаях с утвердительным цитологическим заключением о наличии опухолевых клеток диагноз был подтвержден как на гистологическом материале, так и с помощью ИЦХ/ИГХ-исследований.

В группе неуверенных цитологических заключений (7 случаев с подозрением на опухоль) в 5 случаях проводили ИЦХ-исследования с помощью иммуноштейнера Ventana BenchMark Ultra на неокрашенных цитологических препаратах.

У 2 пациенток с асцитическим выпотом было высказано подозрение в отношении мезотелиомы: в 1 случае проводили дифференциальный диагноз между реактивной пролиферацией мезотелия и мезотелиомой, во 2-м — между эпителиоклеточной мезотелиомой и метастатической карциномой. В обоих наблюдениях удалось подтвердить мезотелиому: в 1-м — с помощью ИЦХ-исследования (ЭМА+, Вег-ЕР4-, десмин-), во 2-м — по биопсии брюшины с последующим ИГХ-исследованием (WT1+, D2-40+, калретенин+, СК5/6-, СК7-, СК20-, ER-, PR-).

У 3 пациентов, в анамнезе которых рак желудка, наличие раковых клеток в асцитическом выпоте подтвердили положительной экспрессией Вег-ЕР4.

В 1 наблюдении у пациента, в анамнезе которого рак поджелудочной железы, экспрессии Вег-ЕР4 в подозрительных клетках не выявили, что свидетельствовало о реактивном характере асцитического выпота.

Еще в 1 наблюдении при подтвержденном гистологически и иммуногистохимически мелкоклеточном раке легкого в материале плевральной жидкости выявляли лишь единичные клетки в виде «голых» ядер, крайне подозрительные на опухолевые. Проводить

в таком случае ИЦХ-исследование было нецелесообразно.

Во всех случаях цитологических заключений об отсутствии опухолевого процесса при ИЦХ-исследовании экспрессии Вег-ЕР4 не выявили, что подтвердило реактивный характер выпота.

Таким образом, чувствительность, специфичность и точность цитологической диагностики составили 100, 88,9 и 99,4 % соответственно.

В каждом случае были сформированы КБ, 35 (20,7 %) из 169 оказались неинформативными либо малоинформативными (рис. 1). КБ считали не-/малоинформативным при полном отсутствии либо низкой клеточности материала (<50 клеток в поле зрения, ×100). Во всех клеточных блоках удовлетворительного качества морфологическая картина была узнаваемой и позволила поставить правильный диагноз.

Анализ качества КБ выявил 2 основные причины низкой информативности: исходно низкая клеточность биологического материала и нарушение методики приготовления блока. Качество и информативность КБ в значительной степени зависят от клеточности исходного материала, которую можно оценить на традиционных цитопрепаратах. Такая предварительная оценка позволяет принять решение о целесообразности изготовления КБ. При низкой клеточности цитопрепаратов (единичные опухолевые клетки в поле зрения, ×100) формирование КБ не рекомендуется. В некоторых случаях даже при недостаточно высокой клеточности исходного материала КБ, тем не менее, может быть приготовлен: например, если получение дополнительной порции выпота невозможно, а материал необходимо сохранить.

При достаточной клеточности цитопрепаратов (>100 клеток в поле зрения, ×100) информативность КБ остается высокой, если соблюдены правила преаналитики.

Ошибки преаналитического этапа (табл. 4) главным образом были связаны с недостатком опыта (основная часть неинформативных КБ была отмечена в начале исследования), однако по мере его приобретения большинство проблем удалось решить. Так, например, ввиду



Рис. 1. Качество клеточных блоков
Fig. 1. Quality of cell blocks

Таблица 4. Ошибки в приготовлении клеточных блоков, их причины и пути решения

Table 4. Errors in preparing cell blocks, their causes, and solutions

Типовая ошибка Typical error	Причина Cause	Вариант решения Solution
Пузыри в гистологических срезах Bubbles in histological sections	Вспенивание осадка при перемешивании Foaming of the sediment during mixing	Аккуратное перемешивание шпателем без образования пузырей Gently mix with a spatula without forming bubbles
Неравномерное распределение материала на срезе Unequal distribution of biomaterial in the section	Плохо перемешаны осадок и желатин The sediment and gelatin were insufficiently mixed	Тщательное перемешивание до застывания желатина Thoroughly mix until gelatin solidifies
Низкая информативность клеточного блока при достаточной клеточности исходного материала Low quality of the cell block despite sufficient cellular content of initial sample	Желатина добавлено больше, чем нужно Too much gelatin was added	Приготовление более концентрированного рабочего раствора желатина и добавление меньшего его объема к осадку Prepare more concentrated gelatin solution and add smaller volume of it to the sediment

слишком интенсивного перемешивания осадка с желатином на гистологических срезах с КБ были видны характерные пузыри (рис. 2), а при недостаточно тщательном перемешивании желатина и осадка клетки были неравномерно распределены в окрашенных гистологических препаратах (рис. 3). Оба эти недостатка удается устранить, если правильно выбрать момент и температуру застывания рабочего раствора желатина. Слишком горячий рабочий раствор желатина пагубно влияет на качество КБ, а более холодный быстро застывает и не позволяет равномерно распределить материал. Если КБ систематически оказывается «переразбавлен» желатином (малоклеточный при адекватном исходном материале), следует добавить к осадку более концентрированный рабочий раствор желатина в меньшем объеме. К снижению качества КБ также приводит наличие значительной примеси крови. Эту проблему можно решить при помощи гемолизирующих растворов (например, CytoLyt® (Hologic)), добавляемых к осадку перед изготовлением КБ.

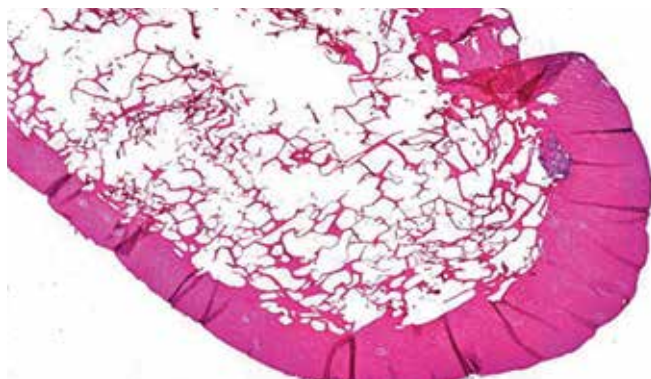


Рис. 2. Дефект в виде пузырей в гистологическом срезе с клеточного блока, возникающий при вспенивании осадка, $\times 40$ (окраска гематоксилином–эозином)

Fig. 2. Bubbles in the histological section of the cell block formed due to sediment foaming, $\times 40$ (staining with hematoxylin and eosin)

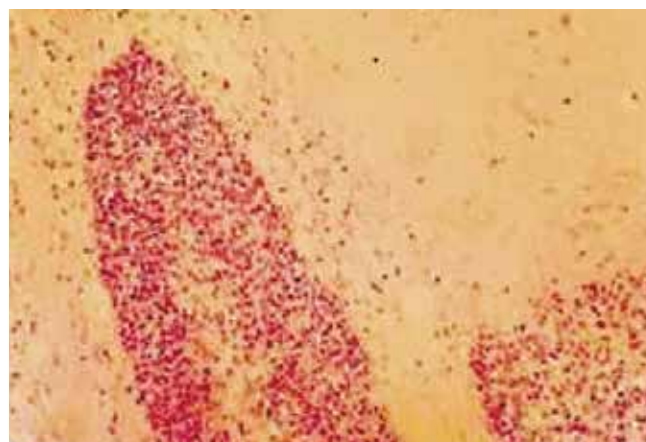


Рис. 3. Неравномерное распределение материала в клеточном блоке ввиду неадекватного перемешивания, $\times 100$ (окраска гематоксилином–эозином)

Fig. 3. Unequal distribution of biomaterial in the cell block due to insufficient mixing, $\times 100$ (staining with hematoxylin and eosin)

Морфологическая картина среза с КБ и цитологического препарата имеют безусловное сходство, но есть и различия, которые необходимо учитывать. Так, в материале из асцитической жидкости от женщины 32 лет, в анамнезе которой светлоклеточный рак яичников, и в цитологическом препарате (рис. 4), и в срезе с КБ (рис. 5) хорошо различимы железистоподобные структуры из клеток опухоли с характерной для светлоклеточного рака яичников метакромной сердцевинкой.

В цитологическом (рис. 6) и гистологическом (рис. 7) препаратах из асцитической жидкости при диссеминированном перстневидноклеточном раке желудка отчетливо видны лежащие преимущественно разрозненно клетки опухоли, в том числе с эксцентрично расположенными ядрами вплоть до перстневидной морфологии.

Приведем еще одно наблюдение. Мужчина 34 лет, в анамнезе: 2012 г. — новообразование грудной железы,

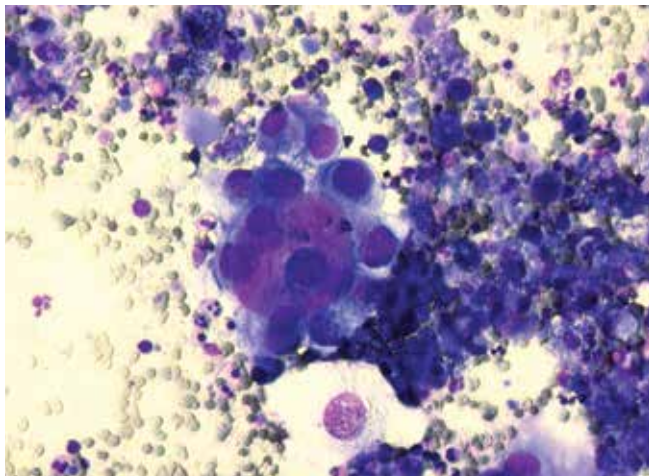


Рис. 4. Метастаз светлоклеточного рака яичников, ×1000 (традиционный цитологический препарат, Cytospin-3, окраска по Лейшману)

Fig. 4. Metastasis of clear-cell ovarian cancer, ×1000 (conventional cytology, Cytospin-3, Leishman staining)

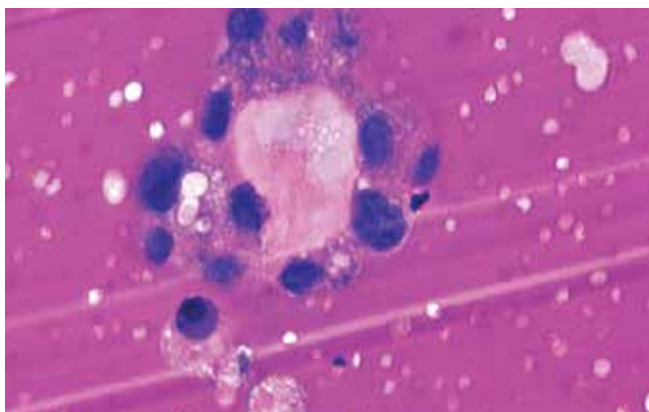


Рис. 5. Метастаз светлоклеточного рака яичников, ×1000 (срез с клеточного блока, окраска гематоксилином—эозином)

Fig. 5. Metastasis from clear-cell ovarian cancer, ×1000 (section of the cell block, staining with hematoxylin and eosin)

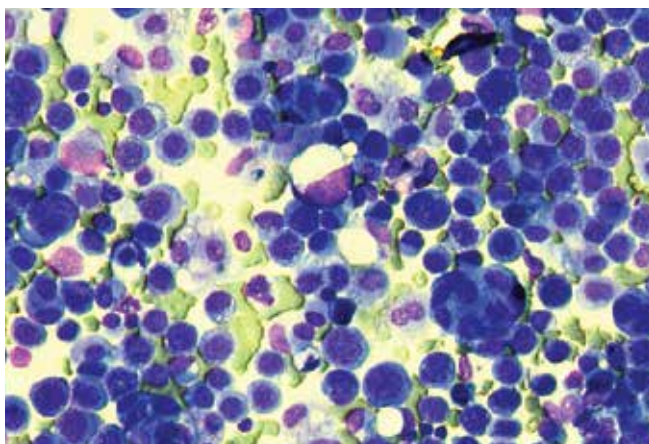


Рис. 6. Метастаз перстневидноклеточного рака, ×400 (традиционный цитологический препарат, Cytospin-3, окраска по Лейшману)

Fig. 6. Metastasis from signet ring cell carcinoma, ×400 (conventional cytology, Cytospin-3, Leishman staining)

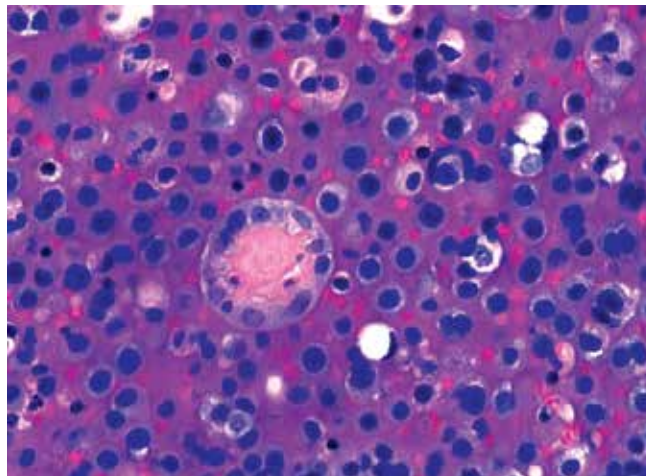


Рис. 7. Метастаз перстневидноклеточного рака, ×400 (срез с клеточного блока, окраска гематоксилином—эозином)

Fig. 7. Metastasis from signet ring cell carcinoma, ×400 (section of the cell block, staining with hematoxylin and eosin)

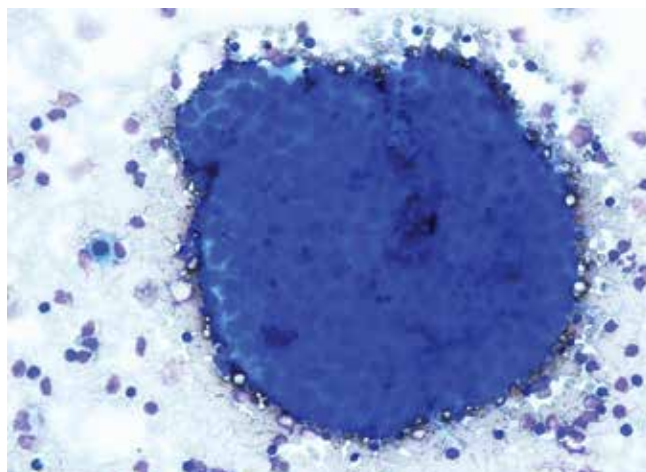


Рис. 8. Метастаз рака молочной железы, ×400 (традиционный цитологический препарат, Cytospin-3, окраска по Лейшману)

Fig. 8. Metastasis from breast cancer, ×400 (conventional cytology, Cytospin-3, Leishman staining)

операция по месту жительства (гист.: гинекомастия); 2013 г. — бронхит, лечение по месту жительства без эффекта; 2014 г. — саркоидоз легких, лечение по месту жительства без эффекта; 2015 г. — пневмония, плеврит. Из плевральной жидкости от данного пациента с неясным на протяжении длительного времени диагнозом приготовили цитологические препараты и КБ. В цитологических препаратах (рис. 8) отмечалось множество трехмерных (шаровидных, сосочкоподобных) скоплений относительно мономорфных опухолевых клеток, характерных для рака молочной железы. При этом на срезе с КБ (рис. 9) мы имели возможность лучше рассмотреть их железистую структуру, оценить количество митозов.

Морфологические особенности клеток асцитической жидкости, подозрительных в отношении

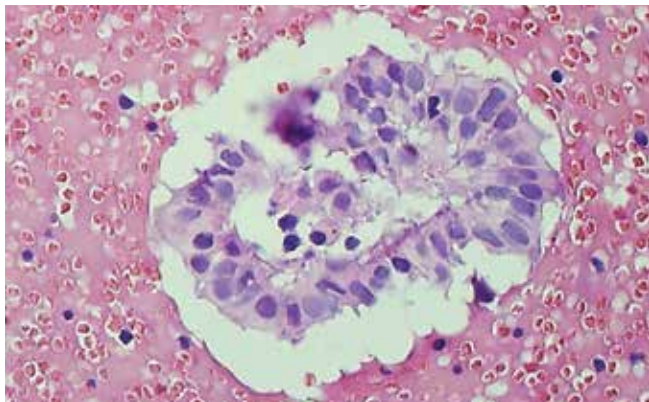


Рис. 9. Метастаз рака молочной железы, $\times 400$ (срез с клеточного блока, окраска гематоксилином—эозином)

Fig. 9. Metastasis from breast cancer, $\times 400$ (section of the cell block, staining with hematoxylin and eosin)

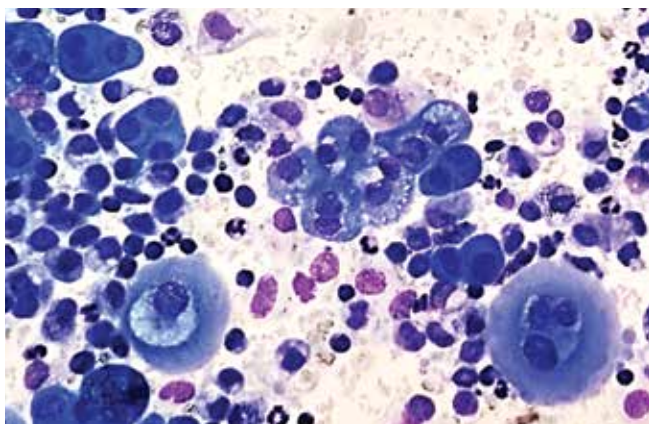


Рис. 10. Подозрение на мезотелиому, $\times 1000$ (традиционный цитологический препарат, Cytospin-3, окраска по Лейшману)

Fig. 10. Suspected mesothelioma, $\times 1000$ (conventional cytology, Cytospin-3, Leishman staining)

мезотелиомы, более выражены в цитологическом препарате (рис. 10): разделение цитоплазмы клетки на экто- и эндоплазму. В срезе с КБ (рис. 11) также видны полиморфные клетки с ядрами неправильной формы, лежащие разрозненно и в небольших группах. Гистологически и иммуногистохимически подтверждена эпителиоидноклеточная мезотелиома брюшины.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Технология КБ независимо от варианта исполнения позволяет модифицировать ряд аспектов работы цитологической лаборатории как в преаналитике, так и при непосредственной морфологической оценке препаратов. Отечественные и зарубежные исследователи отмечают повышение эффективности цитологической диагностики в сочетании с традиционным методом [23, 24, 30–32].

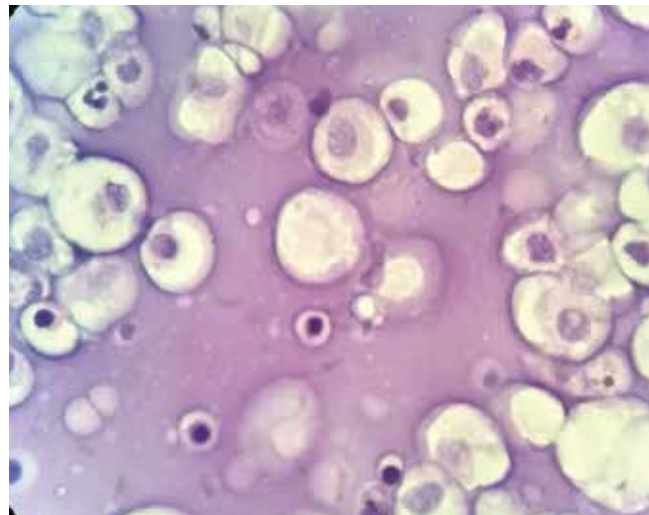


Рис. 11. Подозрение на мезотелиому, $\times 1000$ (срез с клеточного блока, окраска гематоксилином—эозином)

Fig. 11. Suspected mesothelioma, $\times 1000$ (section of the cell block, staining with hematoxylin and eosin)

Среди **преимуществ метода КБ** на преаналитическом этапе нами в первую очередь были отмечены возможность архивирования материала биологических жидкостей (рекомендуется при достаточной клеточности), быстрота и техническая простота изготовления, возможность приготовления серийных срезов для дополнительных исследований по стандартизованным протоколам (ИГХ, молекулярно-генетических). При этом приготовление КБ на желатиновой (или агарозной) основе не требует значительных финансовых затрат. Отмечались и **морфологические особенности КБ**: лучшая визуализация структурных компонентов опухоли, особенно при наличии трехмерных клеточных скоплений, митотических фигур, нуклеол в части случаев.

Ограничения метода в основном связаны с ошибками, допущенными в ходе приготовления КБ: потеря клеточности материала при нарушении методики, низкая информативность при исходно скудной клеточности (в подобных случаях формирование КБ нецелесообразно). В отличие от традиционных цитологических препаратов, в ряде случаев могут хуже визуализироваться индивидуальные морфологические особенности клеток опухоли.

Отмеченные нами достоинства и недостатки технологии КБ согласуются с данными мировой литературы, однако российский опыт на сегодняшний день в основном ограничивается крупными учреждениями онкологического профиля. При этом простота и эффективность метода позволяют рекомендовать его для внедрения в рутинную практику каждой цитологической лаборатории.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Bahrenberg L.P.H. On the diagnostic results of the microscopical examination of the ascitic fluid in two cases of carcinoma involving the peritoneum. *Cleveland Med Gaz* 1896;11:273–4.
- Mandlebaum F.S. A case of actinomycosis. *Proc New York Path Soc* 1900;178–9.
- Josefson A. Primär lungkancer med svulstceller i pleuraexsudat och sputum. *Hygiea* 1901;63:435–45.
- Papanicolaou G.N. *Atlas of Exfoliative Cytology*. Cambridge: Harvard University Press, 1954.
- Sattenspiel E. Cytological diagnosis of cancer in transudates and exudates; a comparison of the Papanicolaou method and the paraffin block technique. *Surg Gynec Obst* 1949;89:478–84.
- Baganz H.M., Ehrich W.E. Cytological and chemical study of pleural fluid with special reference to the cell block technic. *J Philadelphia Gen Hosp* 1950;1:79–84.
- Bothreau N.R. Use of paraffin-embedding methods in the cytologic study of various bodily secretions. *Am J Med* 1950;8:733–7.
- Chapman C.B., Whalen E.J. The examination of serous fluids by cell block technic. *New England J Med* 1947;237:215–20.
- Goldman A. Value of cytological study of effusions. *J Missouri MA* 1929;26:593–6.
- Hunter W.C., Richardson H.L. Cytologic recognition of cancer in exfoliated material from various sources; useful modifications of Papanicolaou techniques. *Surg Gynec Obst* 1947;85:275–80.
- Lande K.E. Examination of effusions in tumor cases. *J Lab Clin Med* 1939;24:685–9.
- Seecof D.P., Boetsch N. The value of examining body fluids for tumor cells. *Proc New York Path Soc* 1924;24:2–9.
- Nithyananda A.N., Narayan E., Smith M.M., Horn J.M. Cell block cytology. Improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. *Am J Clin Pathol* 2000;114:599–606.
- Luse S.A., Reagan J.W. A histocytological study of effusions. II. Effusions associated with malignant tumors. *Cancer* 1954;7:1167–81.
- Birge R.F., McMullen T., Davis S.K. A rapid method for paraffin section study of exfoliated neoplastic cells in bodily fluids. *Am J Clin Path* 1948;18:754.
- Carson C.P., Valdes Dapena A. Coagulated plasma as an embedding medium in the cytologic study of body fluids. *Am J Clin Path* 1951;21:96–8.
- Gold H., Carrie A. The detection of malignant cells in pleural and ascitic fluids. *Canad MAJ* 1950;62:84–5.
- Luse S.A., Reagan J.W. A histocytological and electron microscopic study of effusions associated with malignant disease. *Ann New York Acad Sci* 1956;63:1331–47.
- Venable D.R. Bronchogenic carcinoma; report of a case diagnosed from fixed frozen sections of sediment from pleural exudate. *South MJ* 1943;36:175–80.
- Wihman G. Cytological findings in exudates and transudates. *Acta Path Microbiol Scandinav* 1948;25:87–97.
- James W., Reagan M.D. Exfoliative cytology of pleural, peritoneal and pericardial fluids. *CA Cancer J Clin* 1960;10:153–9. DOI: 10.3322/canjclin.10.5.153.
- Kerstens H.M., Robben J.C., Poddighe P.J. et al. AgarCyto: a novel cell-processing method for multiple molecular diagnostic analyses of the uterine cervix. *J Histochem Cytochem* 2000;48(5):709–18. DOI: 10.1177/002215540004800515.
- Волченко Н.Н., Борисова О.В., Баранова И.Б. Технология «клеточный блок» в цитологической практике. Клиническая лабораторная диагностика 2015;60(8):37–9. [Volchenko N.N., Borisova O.V., Baranova I. The technology “cell block” in cytological practice. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Clinical Cell Diagnostics* 2015;60(8):37–9. (In Russ.)].
- Khan S., Omar T., Michelow P. Effectiveness of the cell block technique in diagnostic cytopathology. *J Cytol* 2012;29(3):177–82. DOI: 10.4103/0970-9371.101167.
- Benkovich V., Cuda J., Khalbuss W. et al. Comparison of cell block preparation using HistoGel and plasma thrombin techniques. *J Am Soc Cytopathology* 2012;1(1 Suppl):S114–5. DOI: 10.1016/j.jasc.2012.08.249.
- Rekhtman N., Buonocore D.J., Rudomina D. et al. Novel modification of HistoGel-based cell block preparation method: improved sufficiency for molecular studies. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(4):529–35. DOI: 10.5858/arpa.2017-0030-OA.
- Ban Hemel B.M., Suurmeijer A.J. Effective application of the methanol-based PreservCyt™ fixative and the Cellient™ automated cell block processor to diagnostic cytopathology, immunocytochemistry, and molecular biology. *Diagn Cytopathol* 2013;41(8):734–41. DOI: 10.1002/dc.22963.
- Kruger A.M., Stevens M.W., Kerley K.J., Carter C.D. Comparison of the Cellient™ automated cell block system and agar cell block method. *Cytopathology* 2014;25(6):381–8. DOI: 10.1111/cyt.12216.
- Xing W., Hou A.Y., Fischer A. et al. The Cellient automated cell block system is useful in the differential diagnosis of atypical glandular cells in Papanicolaou tests. *Cancer Cytopathol* 2014;122(1):8–14. DOI: 10.1002/cncy.21343.
- Mathew E.P., Nair V. Role of cell block in cytopathologic evaluation of image-guided fine needle aspiration cytology. *J Cytol* 2017;34(3):133–8.
- Shivakumarswamy U., Arakeri S.U., Karigowdar M.H., Yelikar B. Diagnostic utility of the cell block method versus the conventional smear study in pleural fluid cytology. *J Cytol* 2012;29(1):11–5.
- Matreja S.S., Malukani K., Nandedkar S.S. et al. Comparison of efficacy of cell block versus conventional smear study in exudative fluids. *Niger Postgrad Med J* 2017;24(4):245–9.

ORCID авторов / ORCID of authors

M.B. Савостикова / M.V. Savostikova: <https://orcid.org/0000-0002-4643-044X>
 E.C. Федосеева / E.S. Furminskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0812-5601>
 E.Ю. Фурминская / E.Yu. Furminskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3705-6094>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.02.2021. **Принята к публикации:** 16.03.2021.
Article submitted: 08.02.2021. **Accepted for publication:** 16.03.2021.

ОСНОВЫ АЛГОРИТМА РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

И. В. Булычева, А. В. Федорова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ирина Владиславовна Булычева irena@boulytcheva.com

Для многих патологов диагностика заболеваний костей остается малоизученным разделом. Костная патология требует знания специальной терминологии, особого приготовления образцов ткани с применением декальцинации, обязательного сопоставления морфологической картины с данными лучевых методов исследования, включающих рентгенографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также мультидисциплинарный подход с участием хирурга-ортопеда, лучевого диагноста, патолога и, при опухолевых процессах, онколога. Осуществление современных подходов к диагностике костных опухолей невозможно без соблюдения особых правил или алгоритма морфологического исследования.

Ключевые слова: патология костей, диагностика опухолей костей, мультидисциплинарный подход

Для цитирования: Булычева И. В., Федорова А. В. Основы алгоритма рентгеноморфологического исследования костных препаратов. Онкопатология 2021;4(1-2):18-31.

DOI: 10.17650/2618-7019-2021-4-1-2-18-31



Algorithm of X-ray morphological examination of bone specimens

I. V. Bulycheva, A. V. Fedorova

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

For many pathologists, the diagnosis of bone diseases remains challenging. Bone pathology requires deep knowledge of special terminology, skills in preparing tissue samples using decalcification, comparison of morphological characteristics and findings of different visualization methods, including X-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging, as well as a multidisciplinary approach with the involvement of an orthopedic surgeon, a specialist in radiation diagnostics, a pathologist, and an oncologist (in case of malignancy).

Key words: bone pathology, diagnosis of bone tumors, multidisciplinary approach

For citation: Bulycheva I. V., Fedorova A. V. Algorithm of X-ray morphological examination of bone specimens. Onkopatologiya = Oncopathology 2021;4(1-2):18-31. (In Russ.).

Для многих патологов диагностика заболеваний костей остается малоизученным разделом. Костная патология требует знания специальной терминологии, особого приготовления образцов ткани с применением декальцинации, обязательного сопоставления морфологической картины с данными лучевых методов исследования, включающих рентгенографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также мультидисциплинарный подход с участием хирурга-ортопеда, лучевого диагноста, патолога и, при опухолевых процессах, онколога [1]. Первичные опухоли костей – редкие и гетерогенные злокачественные новообразования. Пристальный интерес онкологов к саркомам костей связан с тем, что эти опухоли, в особенности остеосаркома, чаще встречаются

у детей и молодых людей, отличаются крайне агрессивным клиническим течением, неблагоприятным прогнозом и во многих случаях резистентностью к проводимой терапии. Традиционные подходы к лечению сарком костей, включающие хирургические методы и химиотерапию, имеют свои ограничения. Поэтому в последнее время внимание исследователей и практических онкологов привлекают принципиально новые патогенетические подходы в лечении, которые основаны на современных достижениях биохимии, молекулярной биологии и иммунологии опухолей, в частности, новейших методов иммунотерапии, направленных на подавление контрольных точек иммунитета, контролирующих в физиологических условиях выраженность и длительность аутоиммунного ответа

и предотвращающих повреждение собственных тканей организма [2–4]. Осуществление современных подходов к диагностике костных опухолей невозможно без соблюдения особых правил или алгоритма морфологического исследования.

Морфолог должен уметь отличать нормальные костные структуры, в частности, 4 типа нормальной пластинчатой кости (рис. 1):

- трабекулярная пластинчатая кость;
- кортикальная пластинчатая кость;
- интерстициальная пластинчатая кость;
- концентрическая пластинчатая кость.

Три последних типа кости формируют кортикальную пластинку и встречаются в субхондральных зонах, расположенных под суставным хрящом.

Трабекулярная пластинчатая кость встречается в костномозговом канале и не содержит сосудов. Остеоциты трабекулярной кости питаются за счет клеточных отростков и канальцевой системы.

Кортикальный слой кости представлен собственно кортикальной и концентрической пластинчатой костью (рис. 2). Скорлупчатая кость наподобие луковичной шелухи окутывает кортикальный слой. Интерстициальная пластинчатая кость располагается между остеонами, выполняет цементирующую функцию и, как правило, представлена запустевшими остеоцитарными лакунами. Концентрическая пластинчатая кость представлена слоями коллагена вокруг артерий и вен с наличием в структуре плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток. В двумерном пространстве эта структура называется остеоном (см. рис. 2). В трехмерном пространстве остеоны формируют цилиндры, ориентированные вокруг центрально расположенного гаверсова канала, они составляют гаверсову систему.



Рис. 1. Пластинчатая кость. Характеризуется малой клеточностью, мономорфностью остеоцитов, параллельным расположением волокон коллагена. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 1. Lamellar bone. It is characterized by low cellularity, monomorphic osteocytes, parallel arrangement of collagen fibers. Histological section, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

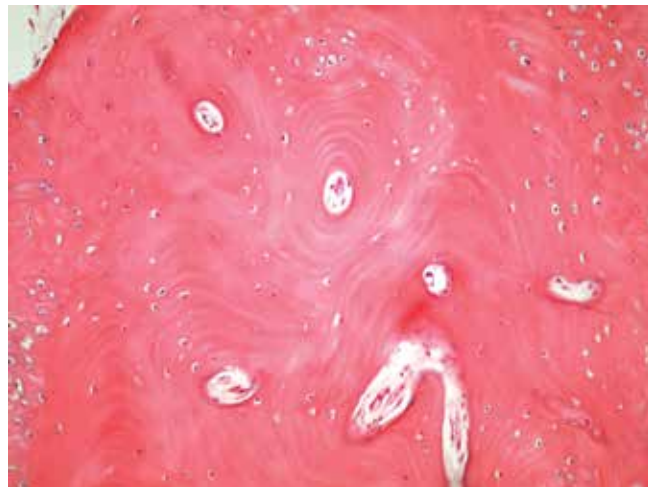


Рис. 2. Структуры остеонов с сосудами, плюрипотентная мезенхимальная ткань, концентрическая и интерстициальная пластинчатая кость. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. Structures of osteons with vessels; pluripotent mesenchymal tissue; concentric and interstitial lamellar bone. Histological section, hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

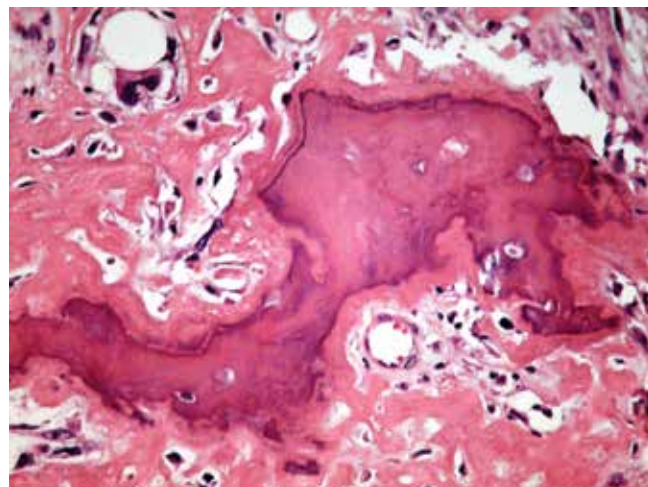


Рис. 3. Пациентка Д., 73 лет. Внекостная остеосаркома. Структуры патологического остеоида, продуцируемого опухолевыми клетками. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. Patient D., 73 years old. Extracranial osteosarcoma. Structures of the pathological osteoid produced by tumor cells. Histological section, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

Наиболее важной морфологической диагностической единицей является остеоид. Остеоид — это неминерализованная грубоволокнистая или пластинчатая кость (рис. 3, 4).

Поскольку большинство костных препаратов подвергаются декальцинации, термин «остеоид» применим не для всех исследований. Более правильно использовать термин «остеоид» при описании недекальцинированной кости. Для приготовления минерализованных костных препаратов применяются специальный заливочный пластик и особый микротом. В рутинной морфологической практике данный метод не используется

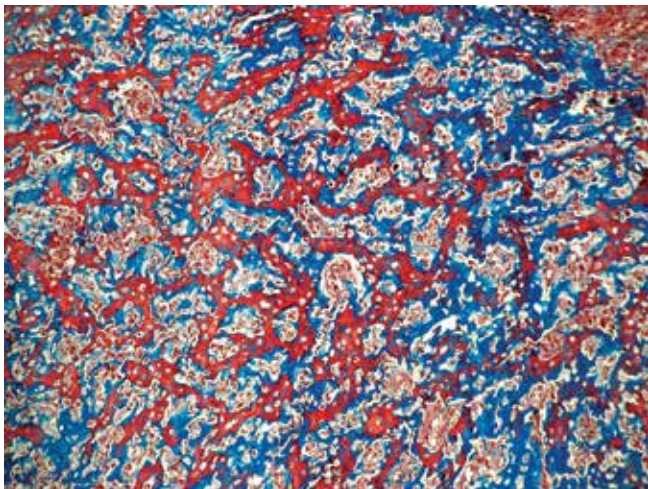


Рис. 4. Внекостная остеосаркома. Структуры патологического остеоида, продуцируемого опухолевыми клетками, подчеркнуты при дополнительном окрашивании. Микропрепарат, окраска трихромом по Массону, $\times 200$

Fig. 4. Extramedullary osteosarcoma. Structures of the pathological osteoid produced by tumor cells after additional staining. Histological section, Masson's trichrome staining, $\times 200$

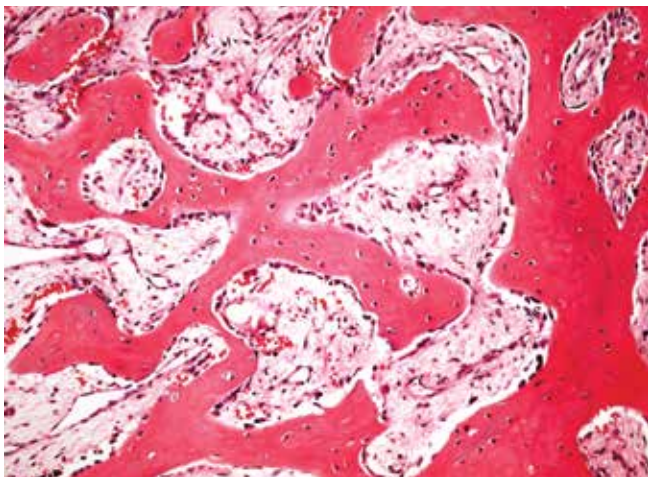


Рис. 5. Грубоволокнистая новообразованная кость. Характеризуется высокой клеточностью, повышенной активностью преимущественно остеобластов, полиморфизмом остеоцитов, хаотическим расположением волокон коллагена. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 5. Coarse fibers of newly developed bone. It is characterized by high cellularity, increased activity of osteoblasts, osteocyte polymorphism, and chaotically arranged collagen fibers. Histological section, hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

за исключением специализированных лабораторий по изучению метаболических заболеваний скелета, таких, например, как рахит или остеопороз.

При гистологическом исследовании выделяются 2 основных типа незрелых костных структур: волокнистая (“woven”) кость и пластинчатая (“lamella”) кость. Различие между этими 2 типами кости определяется характером расположения коллагена I-го типа в костных структурах.

Грубоволокнистую (“woven”) кость (рис. 5) характеризуют 3 основных критерия:

- хаотическое расположение волокон коллагена I-го типа;
- большое количество остеоцитов на единицу площади;
- полиморфизм остеоцитов.

Пластинчатую (“lamella”) кость (см. рис. 1) также характеризуют 3 основных критерия:

- параллельное расположение коллагена I-го типа;
- малое количество остеоцитов на единицу площади;
- мономорфность остеоцитов.

Умение дифференцировать эти 2 основных типа костных структур является принципиально важным, поскольку наличие незрелой грубоволокнистой (“woven”) кости после закрытия ростковой пластинки всегда является отражением патологического процесса.

Опухоли, продуцирующие кость, как доброкачественные, так и злокачественные, характеризуются продукцией незрелой грубоволокнистой (“woven”) кости опухолевыми клетками.

Оба типа костных структур могут наблюдаться при реактивных процессах. Реактивная пластинчатая кость откладывается медленно, в то время как реактивная грубоволокнистая кость накапливается быстро. Медленно растущее новообразование характеризуется отложением пластинчатой кости, быстро прогрессирующее костное новообразование представлено волокнистой костью.

Очаг поражения может локализоваться в эпифизе, метафизе, диафизе, энхондральной пластинке, кортикальном слое кости, костномозговом канале, и для каждого процесса есть своя излюбленная локализация (рис. 6).

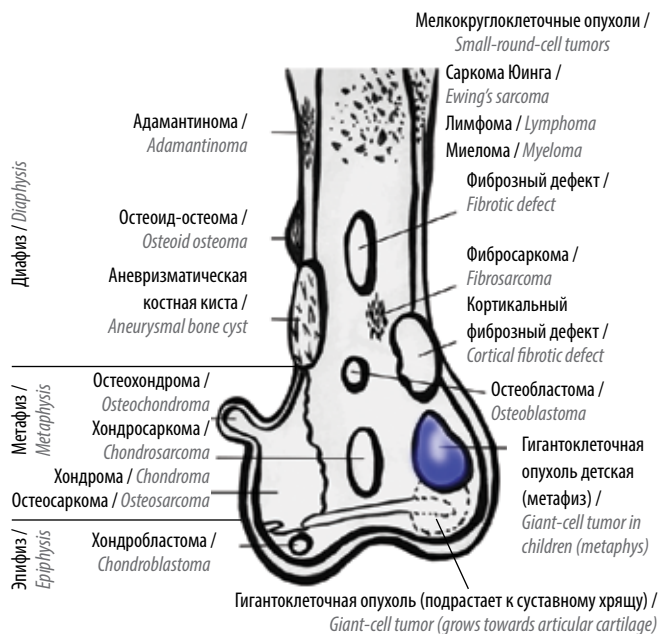


Рис. 6. Схема расположения опухолей костей

Fig. 6. Scheme demonstrating the location of bone tumors

Становится очевидной важная роль патологов в дальнейшем успешном продвижении по пути развития методов лечения опухолей костей. Уровень и качество работы современного патолога-диагноста необходимо постоянно повышать соответственно ритму времени [5–7]. Большинство патологов не имеют достаточного практического опыта в диагностике костных опухолей и опухолеподобных процессов в костях. Тем не менее морфологический диагноз является ключевым в решении вопроса о выборе тактики лечения и непосредственно влияет на прогноз заболевания [8, 9]. Кроме морфологической картины патолог при оценке костной патологии должен уметь оценивать результаты анатомических и функциональных диагностических методов, которые используют для оценки костной системы [10, 11].

К анатомическим методам относятся рентгенография, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), дополненная в отдельных случаях внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование, также в отдельных случаях дополненное доплерографией; к функциональным — радионуклидное исследование (остеосцинтиграфия), позитронно-эмиссионная томография. Кроме того, в настоящий момент широко используются такие гибридные методы диагностики, как однофотонно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с РКТ, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с РКТ; в отдельных учреждениях начато внедрение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с МРТ. Гибридные методы позволяют одновременно оценивать анатомические и функциональные аспекты выявленных процессов, позволяя с высокой точностью совместить находки по каждому из них.

Несмотря на кажущуюся простоту и длительное существование рентгенографии, а также наличие других, более точных диагностических методов, классический рентгеновский снимок не теряет своей актуальности в диагностике изменений в костях. В большом количестве случаев диагноз либо дифференциально-диагностический ряд может быть предположен по данным только рентгенографии. При этом точность метода повышается при правильном выполнении снимка: необходимо выполнение минимум 2 проекций для точной оценки локализации выявленных изменений (рис. 7), должна быть соблюдена правильная центровка снимка (с захватом ближайших суставов), для каждой кости необходимо знать стандартные и дополнительные укладки. На правильно выполненном снимке изменения в костной ткани начинают визуализироваться при сдвиге в минеральном составе кости на 25–50 %.

Основной рентгенологический симптом, который выявляется на рентгенограмме при наличии костной опухоли, — зона костной деструкции. Выделяют пластический тип деструкции (преобладающее уплотне-

ние костной структуры), литический (преобладание разрежения костной структуры) и смешанный (рис. 8). Соотношение литического и пластического компонентов отличается для различных видов костных образований, что определяет дифференциально-диагностический ряд.



Рис. 7. Остеохондрома. Пример важности выполнения рентгенограммы в 2 проекциях: а — в прямой проекции очаг разрежения структуры с частично склерозированным контуром проецируется на центральный отдел кости; б — в боковой проекции в исходящее из коркового слоя экзофитное новообразование на широком основании

Fig. 7. Osteochondroma. Example demonstrating the importance of performing X-ray in 2 projections: а — frontal view shows a rarefaction focus with a partially sclerosed contour in the central part of the bone; б — lateral view shows an exophytic neoplasm on a broad base originating from the cortical layer

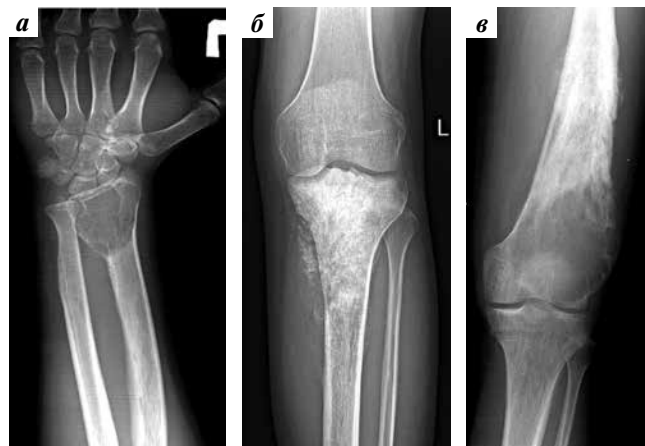


Рис. 8. Рентгенография: а — зона литической деструкции в дистальном эпиметафизе лучевой кости при гигантоклеточной опухоли; б — зона пластической деструкции в проксимальном эпиметадиафизе большеберцовой кости при остеосаркоме; в — зона смешанной деструкции в дистальном эпиметадиафизе бедренной кости при остеосаркоме

Fig. 8. X-ray scan: а — area of lytic destruction in the distal epimetaphysis of the radial bone in a patient with giant-cell tumor; б — area of plastic destruction in the proximal epimetadiaphysis of the tibia in a patient with osteosarcoma; в — area of mixed destruction in the distal epimetadiaphysis of the femur in a patient with osteosarcoma

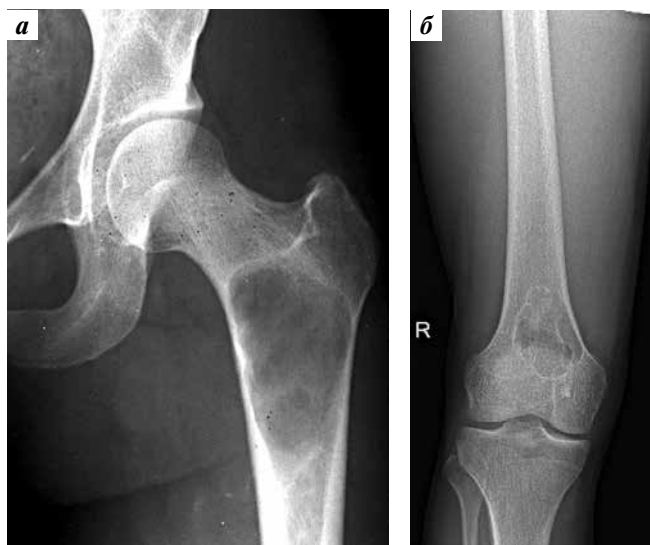


Рис. 9. Рентгенография: а – узкая, четкая зона перехода (костная киста); б – четкая переходная зона за счет ободка склероза (неоссифицирующая фиброма)

Fig. 9. X-ray scan: а – narrow, clear transitioning area (bone cyst); б – clear transition area due to sclerosis rim (non-ossifying fibroma)



Рис. 10. Рентгенография. Размытая, нечеткая граница очага деструкции, т. е. широкая переходная зона (остеосаркома)

Fig. 10. X-ray scan: vague border of the destruction focus, i. e. wide transition area (osteosarcoma)

Далее по критериям «четкий/нечеткий» оценивается контур зоны деструкции. В иностранной литературе используется термин “zone of transition” – «переходная зона». Считается, что для медленно протекающих (условно доброкачественных) процессов характерен четкий контур (или узкая переходная зона) (рис. 9), а для агрессивно протекающих (в том числе злокачественных) процессов – нечеткий (широкая переходная зона) (рис. 10). Следует отметить, что данный признак информативен только для рентгенологических методов (рентгенографии и, отчасти, РКТ) и должен

с осторожностью интерпретироваться при анализе изображений, полученных при МРТ, так как метод МРТ имеет очень высокую тканевую специфичность. Это обуславливает то, что зачастую даже однозначно злокачественное новообразование на изображениях, полученных при МРТ, может иметь очень четкий контур.

Далее оценивается состояние коркового слоя кости и периоста.

Корковый слой может быть не изменен (при локализации процесса внутрикостно), истончен (при росте новообразования внутрикостно происходит его так называемое подрывание изнутри, при росте на поверхности кости – подрывание снаружи) и разрушен. В большинстве случаев разрушение коркового слоя сопровождается формированием внекостного компонента. При небольших размерах внекостного компонента (и при отсутствии в его структуре плотных включений) он может быть не виден на рентгенограмме, что не говорит о его отсутствии. Большие внекостные компоненты проявляются увеличением объема и плотности прилежащих мягких тканей.

Коротко отметим, что периостальной реакцией называется реакция периоста (надкостницы), которая может происходить в ответ на изменения в соответствующей кости, в ответ на изменения в прилежащих мягких тканях и в ответ на системные изменения в организме. Периост – это богатый фибробластами и камбиальными клетками соединительнотканый «рукав», охватывающий кость. С возрастом периост приобретает более плотную связь с корковым слоем вследствие склероза фиксирующих его волокон Шарпея. Периост обладает фиброзным поверхностным и камбиальным внутренним слоями. В норме периост плохо заметен. Любой процесс, вызывающий отслойку камбиального слоя периоста от кости, стимулирует активацию остеобластов и продукцию ими остеоида, что отражается на рентгенограммах. Характер периостальной реакции зависит от срока и природы патологического процесса в кости.

Глобально мы выделяем агрессивные и неагрессивные типы периостальных реакций, при этом агрессивная периостальная реакция не обязательно будет характеризовать только опухолевый процесс, а также может проявляться при других быстро прогрессирующих состояниях (например, при остром остеомиелите).

К неагрессивным типам периостальных реакций относятся:

- различные виды костной скорлупы (т. е. те изменения, которые также принято называть «вздутием» коркового слоя, что не совсем корректно с точки зрения природы процесса). Данный тип периостальной реакции характерен для гигантоклеточной опухоли, фиброзной дисплазии, костной кисты, неоссифицирующей фибромы, может выявляться при медленно растущих злокачественных процессах (высокодифференцированная хондросаркома, плазмоцитомы, метастазы рака почки) (рис. 11а);



Рис. 11. Рентгенограммы. Различные виды периостальной реакции: а – периостальная скорлупа при аневризальной костной кисте; б – топограмма. Линейная ассимилированная периостальная реакция при остеоид-остеоме; в – линейная неассимилированная периостальная реакция при синдроме Пьера Мари Бамбергера (метастазы во внутригрудные лимфатические узлы); г – угол Кодмана и спикулы при остеосаркоме; д – слоистый периостоз при саркоме Юинга

Fig. 11. X-ray scans. Various periosteal reactions: a – periosteal shell in a patient with aneurysmal bone cyst; б – topogram. Linear assimilated periosteal reaction in a patient with osteoid osteoma; в – linear unassimilated periosteal reaction in a patient with Pierre Marie Bamberger syndrome (metastases to the intrathoracic lymph nodes); г – Codman angle and spiculas in a patient with osteosarcoma; д – layered periostosis in a patient with Ewing's sarcoma

– линейная ассимилированная периостальная реакция (т.е. та, которую принято также не совсем корректно называть «утолщением» коркового слоя). Данный тип периостальной реакции характерен для остеоид-остеомы, хронического венозного стаза нижних конечностей (рис. 11б).

К агрессивным типам периостальной реакции относятся:

- линейная неассимилированная (которая проявляется тонкой полоской обызвествления, параллельной корковому слою). Термин «ассимиляция» означает тесную связь изменений с корковым слоем. Если мы говорим, что рентгенологически граница между обызвествленным периостом и корковым слоем прослеживается, речь идет о неассимилированном периостозе; если такая граница не прослеживается – об ассимилированном. Промежуточное место занимает так называемая частично ассимилированная периостальная реакция, о которой мы говорим при частичном слиянии измененного периоста с костью, как правило, в краевых отделах. Линейный неассимилированный тип периостальной реакции встречается при различных агрессивно протекающих процессах опухолевой и воспалительной природы (рис. 11в);
- прерванная линейная неассимилированная (угол Кодмана), которая формируется за счет разрушения коркового слоя и периоста при формировании внекостного компонента. Данный тип периостальной реакции характерен для злокачественных опухолей с внекостным компонентом, также может встречаться при остром остеомиелите, поднадкостничной гематоме (рис. 11г);

- прерванная линейная ассимилированная (kozyрек). Характерна для несколько менее агрессивно протекающих процессов, формируется на фоне неагрессивно протекавших процессов, которые в какой-то момент времени перешли в более активную фазу и сформировали внекостный компонент;
- спикообразная, одна из наиболее агрессивных периостальных реакций. Характерна для остеосарком, опухолей семейства саркомы Юинга, острого остеомиелита, в черепе – для талассемии (см. рис. 11д);
- слоистая (по типу «луковичного периостоза»), которая формируется за счет нескольких неассимилированных слоев и говорит о «волнообразном» течении процесса в кости. Данная периостальная реакция характерна для опухолей семейства саркомы Юинга, остеомиелита, остеосарком (рис. 11д);
- комплексная периостальная реакция – при сочетании различных вышеперечисленных видов периостоза.

Оценивая рентгенограмму, в особенности при наличии в кости новообразования литического характера, всегда следует учесть риск развития патологического перелома либо его угрозы (рис. 12). Зачастую рентгенография является наиболее информативным методом для выявления линии перелома, в особенности без расхождения отломков, поскольку такие переломы могут быть пропущены при МРТ за счет усреднения магнитно-резонансного сигнала от окружающих тканей и также не всегда четко видны по данным РКТ.

На последнем этапе анализа рентгенограммы оцениваются остальные попавшие в зону исследования отделы костей, прилежащие суставы, мягкие ткани.

Как видно из вышесказанного, стандартная рентгенография позволяет получить достаточно большое



Рис. 12. Рентгенограмма. Перелом плечевой кости на фоне очага литической деструкции при солитарной костной кисте

Fig. 12. X-ray scan: humerus fracture on the background of a lytic destruction focus in a patient with solitary bone cyst

количество информации при условной простоте, доступности и невысокой стоимости метода. Рентгенография позволяет достаточно точно выявить наличие и характер деструкции кости, характер костеобразования, изменения со стороны коркового слоя и периоста. Однако у данной методики также имеются свои недостатки. Рентгенография позволяет оценить наличие зоны деструкции, но не тип ткани, на которую происходит замещение нормальной структуры кости (в отличие от МРТ, которая позволяет с высочайшей точностью различать солидный, кистозный, фиброзный, хрящевой компоненты и др.). Очень важным минусом рентгенографии также является невозможность четко определить истинные границы новообразования — как распространенность по кости, так и внескостного компонента. Зачастую истинные размеры новообразований в костях больше видимой по данным рентгенографии зоны деструкции, в особенности это касается изменений на стадии инфильтрации костного мозга, доступных визуализации только по данным МРТ. К недостаткам рентгенографии также следует отнести неудовлетворительную визуализацию осевого скелета, что обусловлено в первую очередь особенностями суммации изображения в данных локализациях (при этом при исследовании трубчатых костей суммация выражена в меньшей степени по причине меньшего объема различных тканей в конечностях). Помимо этого, не следует забывать, что при любом рентгенологическом исследовании пациент получает лучевую нагрузку, что может быть критично при необходимости обследования детей, беременных женщин.

Рентгеновская компьютерная томография с физической точки зрения представляет собой то же рентгенологическое изображение, но разложенное на составляющие части на поперечных срезах. Это позволяет избежать эффекта суммации и более подробно рассмотреть структуру исследуемых тканей. При анализе изображений, полученных при РКТ, мы оцениваем те же параметры, что рассматривали выше для рентгенографии, однако видим их более подробно. Важно не пренебрегать такой возможностью РКТ, как построение мультипланарных реконструкций, которые позволяют более точно оценить взаимоотношения между исследуемыми объектами, точнее выявить линии перелома и изменения размеров объектов по вертикальной оси (что, например, критически необходимо при оценке высоты тел позвонков, поскольку компрессионные переломы не всегда находят отражение на аксиальных срезах). Также к преимуществам РКТ относится более точная дифференцировка между различными тканями, что позволяет точнее, чем по данным рентгенографии, оценить внутреннюю структуру новообразования и распространенность внескостного компонента (тем не менее тканевая специфичность РКТ все равно сильно уступает таковой при МРТ). При РКТ более точно выявляются мелкие плотные включения в структуре новообразований, как правило, более четко выявляется характер оссификации — по хрящевому либо по костному типу (для первого больше характерен либо крап, либо обызвествление по периферии хрящевых долек в виде колец и полуколец; для второго — облаковидная, диффузная, бесформенная оссификация). Из-за отсутствия эффекта суммации РКТ является методом выбора при рентгенологической диагностике осевого скелета.

Рентгеновская компьютерная томография — метод, под контролем которого удобно проводить малоинвазивные хирургические вмешательства (биопсия, остеопластика и, в частности, вертебропластика и т. д.), поэтому выполняется на этапе планирования хирургического лечения пациентов с новообразованиями костей. По данным РКТ определяется угроза патологического перелома, планируется зона вертебропластики, выбирается наиболее удобная и информативная зона для биопсии. Только при биопсии, выполненной под контролем РКТ, можно проследить ход иглы и достоверно судить об участке опухоли, из которого был взят материал, что зачастую играет важную роль при патоморфологической оценке биоптата.

Основным недостатком РКТ является большая лучевая нагрузка по сравнению с рентгенографией. К преимуществам следует отнести относительную легкость в техническом исполнении — исследование стандартизировано, не требует от лаборанта знания множества специфических укладок, делается с большой скоростью.

Магнитно-резонансная томография является методом, который наиболее точно позволяет оценить

состояние костей и мягких тканей *in vivo*. Метод не связан с рентгеновским облучением и позволяет получить информацию иного рода, чем та, что мы получаем по данным рентгенографии и РКТ. Изображения, полученные при МРТ, связаны с особенностями возбуждения и релаксации ядер водорода в постоянном внешнем магнитном поле при воздействии на них радиочастотным излучением определенной частоты. Магнитные свойства ядер водорода отличаются в различных тканях в организме, что обуславливает их различное отображение в разных режимах МРТ. Метод позволяет с высокой точностью различать солидный (опухолевый) компонент, кистозный компонент, фиброзную ткань, жировую ткань и т. д.

Основными используемыми при оценке костной ткани режимами являются T1, T2 и T2 с различными типами жироподавления (FS – FatSat, TIRM – Turbo Inversion Recovery Magnitude, STIR – Short Tau Inversion Recovery). Режимы T1 и T2 отображают время релаксации атомов водорода в различных тканях, жироподавление может дополнять как режим T1, так и режим T2.

При анализе изображений, полученных при МРТ, используются термины «повышенный» (отображается на изображениях белым цветом) и «пониженный» (черный) МР-сигнал. В различных режимах ткани характеризуются преобладанием повышенного, пониженного либо промежуточного (различные оттенки серого) МР-сигнала, таким образом, анализируя различные последовательности, можно сделать выводы о том, из какой ткани преимущественно состоит исследуемый объект (см. таблицу). Метод обладает очень высокой тканевой специфичностью, по точности изображения в наибольшей степени приближается к патоморфологическому препарату. Это обуславливает возможность высказаться о внутренней структуре новообразований, соотношении их с окружающими тканями (что особенно важно в оценке распространенности внекостного компонента, а также в оценке истинной распространенности по костномозговому каналу; и то, и другое крайне затруднительно точно оценить по данным рентгенологических методов). Метод очень чувствителен и из анатомических методов позволяет первым диагностировать изменения в костной ткани, что важно, например, при выявлении метастатического поражения на ранних стадиях (инфильтрации костного мозга).

Как и в рентгенографии, для корректной интерпретации МР-изображений важна правильность проведенного исследования. Основным правилом является необходимость выполнения 3 основных режимов (T1, T2, T2 с одним из видов жироподавления). Во избежание ошибок мы настоятельно рекомендуем воздержаться от анализа исследования, в котором отсутствует любой из перечисленных режимов. Желательно выполнение всех 3 режимов в одной проекции (зависит от зоны исследования, так, для позвоночника на-

иболее информативны будут 3 режима в сагиттальной проекции, для длинной трубчатой кости – в аксиальной либо коронарной, для паравертебрально расположенных процессов – в коронарной либо аксиальной и т. д.). Также необходимо исследование в других перпендикулярных проекциях (как минимум в режиме T2). Протокол T2 в коронарной проекции наиболее приближен к картине, которую увидит хирург во время операции, поэтому мы стараемся не пропускать этот протокол при исследованиях опухолей любой локализации.

Основным минусом МРТ является длительность проводимого исследования (не менее 20 мин для выполнения стандартных проекций), что очень проблематично для пациентов с костными опухолями, многие из которых испытывают во время исследования сильную боль, связанную, в том числе, с вынужденным положением конечности. Этот момент всегда стоит учитывать при планировании исследования, и руководствоваться принципом проведения «минимального достаточного» количества протоколов, что требует тесной совместной работы врача и лаборанта, большого опыта лаборанта, выполняющего исследование.

Спорным остается вопрос применения контрастного усиления в магнитно-резонансной диагностике костной патологии. Большинство процессов в костях, как доброкачественных, так и злокачественных, характеризуются повышенным контрастированием по сравнению с окружающими тканями. Контрастирование может быть эффективным при выявлении рецидива опухоли малых размеров, при оценке изменений в костях в динамике (например, на фоне проведения химиотерапии). Однако в данных случаях большей информативностью будет обладать дополнительная методика контрастирования, называемая динамическим контрастным усилением. При стандартном контрастировании диагностический протокол выполняется 1 раз после введения контрастного препарата, что позволяет «на глаз» (т. е. качественно) оценить степень накопления тканями контрастного вещества. При МРТ с динамическим контрастным усилением начиная с момента введения контрастного вещества через короткие (0,5–3,0 с) промежутки времени выполняются быстрые диагностические протоколы, по которым впоследствии автоматически строится кривая накопления контрастного препарата по времени, могут быть также рассчитаны различные полуколичественные параметры контрастирования, что делает метод более объективным. Для оценки постконтрастных протоколов мы рекомендуем выполнять режим T1 с жироподавлением, при котором теоретически высокий МР-сигнал будут иметь только ткани, накопившие контрастное вещество. При этом обязательным является выполнение до и после введения контрастного препарата одного и того же протокола по всем параметрам (в особенности по параметрам TR и TE).








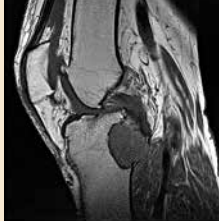





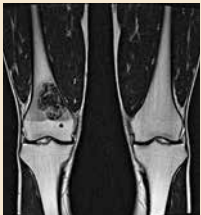


Информативны также протоколы, которые позволяют автоматически сделать вычитание и увидеть постконтрастное изображение только тех зон, которые накопили контрастный препарат. В целом, контрастирование в костно-мышечной системе дает важную диагности-

ческую информацию в ограниченном ряде случаев, и его рутинное применение всем пациентам спорно.






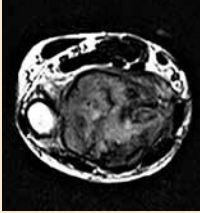
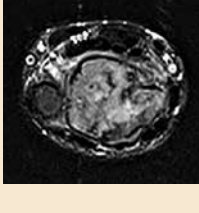
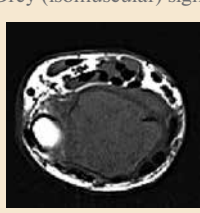
Основными плюсами МРТ как методики являются высочайшая тканевая специфичность и отсутствие лучевой нагрузки. К минусам относятся невозможность

Отображение различных тканей по данным диагностических методов

Appearance of various tissues visualized using different diagnostic methods

Ткань Tissue	Вид на рентгеновских снимках X-ray	Магнитно-резонансная томография в режиме T2 T2-weighted magnetic resonance imaging	Магнитно-резонансная томография в режиме T2 с жироподавлением Fat-suppressed T2-weighted magnetic resonance imaging	Магнитно-резонансная томография в режиме T1 T1-weighted magnetic resonance imaging
Неизменная костная ткань Intact bone tissue				
Жидкость (при крупной субхондральной дегенеративной кисте (Geode)) Fluid (large subchondral degenerative cyst (Geode))	Зона лизиса Area of lysis 	Высокий МР-сигнал («жидкостной») High-intensity signal (liquid) 	Высокий МР-сигнал («жидкостной») Intermediate-intensity signal (liquid) 	Низкий МР-сигнал Low-intensity signal 
Хрящевая ткань (при хондросаркоме) Cartilage (chondrosarcoma)	Зона лизиса Area of lysis 	Высокий МР-сигнал (близкий к «жидкостному», структура дольчатая) High-intensity signal (close to liquid; lobular structure) 	Высокий МР-сигнал (близкий к «жидкостному», структура дольчатая) High-intensity signal (close to liquid; lobular structure) 	Низкий МР-сигнал Low-intensity signal 
Фиброзная ткань (при неоссифицирующей фиброме) Fibrous tissue (non-ossifying fibroma)	Зона лизиса Area of lysis 	Низкий МР-сигнал Low-intensity signal 	Преимущественно низкий МР-сигнал Primarily low-intensity signal 	Низкий МР-сигнал Low-intensity signal 

Окончание таблицы
End of the table

Ткань Tissue	Вид на рентгеновских снимках X-ray	Магнитно-резонансная томография в режиме T2 T2-weighted magnetic resonance imaging	Магнитно-резонансная томография в режиме T2 с жироподавлением Fat-suppressed T2-weighted magnetic resonance imaging	Магнитно-резонансная томография в режиме T1 T1-weighted magnetic resonance imaging
Опухолевый остеоид (при остеосаркоме) Tumor osteoid (osteosarcoma)	Пластическая деструкция Plastic destruction 	Низкий МР-сигнал (близок к корковому слою) Low-intensity signal (close to the cortical layer) 	Низкий МР-сигнал (близок к корковому слою) Low-intensity signal (close to the cortical layer) 	Низкий МР-сигнал (близок к корковому слою) Low-intensity signal (close to the cortical layer) 
Солидный компонент неosteобразующих опухолей (при гигантоклеточной опухоли) Solid component of non-bone-forming tumors (giant-cell tumor)	Зона лизиса Area of lysis 	«Серый» МР-сигнал Grey signal 	«Серый» МР-сигнал Grey signal 	«Серый» (изомышечный) МР-сигнал Grey (isomuscular) signal 

Примечание. Для врачей других специальностей (не рентгенологов), которым бывает трудно сориентироваться в режимах магнитно-резонансной томографии, мы рекомендуем всегда сопоставлять ткани в патологическом процессе в кости с другими тканями на уровне исследования, структура которых вам точно известна (например, с уверенностью можно говорить о жировой ткани в подкожной жировой клетчатке, жидкости — в суставных сумках, в мочевом пузыре, ликворе; фиброзной ткани — в связках и менисках и т. д.).

Note. Doctors of other specialties (non-radiologists), who may find it difficult to interpret findings of magnetic resonance imaging in different modes, should always compare the pathological bone tissues and other tissues, the structure of which they know very well (for example, adipose tissue in the subcutaneous fat, fluid in the joints, bladder, and liquor; fibrous tissue in the ligaments and menisci, etc.).

дифференцировать участки минерализации при стандартных протоколах, техническая сложность и длительность проводимого исследования.

В завершение следует отметить, что РКТ и МРТ не исключают и не заменяют друг друга. Имея разную физическую основу, методы дают различную информацию о состоянии костной ткани, дополняя друг друга. Для точной оценки костной патологии наиболее оптимальным является комплексное обследование пациента с сочетанием различных методов (для осевого скелета — РКТ + МРТ, для длинных трубчатых костей — рентгенография + МРТ, в отдельных случаях дополненная РКТ). В таблице показаны примеры анализа тканей с использованием различных методов исследования.

Морфологическое исследование костных препаратов отличается рядом особенностей, включающих обязательное предварительное изучение рентгенограмм, адекватное выпиливание костного образца и применение методов декальцинации. Знакомство с рентгенологической картиной представляется принципиально важным для патолога, исследующего костный биоптат.

Лучевые методы отражают анатомические и физиологические изменения, происходящие в кости. При проведении дифференциальной диагностики рентгенолог основывается на статистической вероятности соответствия рентгенологических и морфологических изменений. Патолог полагается на знание того,

как наблюдаемые им изменения в кости отражаются на рентгенограмме, сравнивает и сопоставляет каждый последующий случай с предыдущим, тем самым накапливая опыт и уверенность в правильности морфологического диагноза.

Хрящевой матрикс практически полностью представлен гиалиновым хрящом и при отсутствии в его структуре кальция неотличим по плотности от воды. Как нормальный, так и опухолевый гиалиновый хрящ растет дольками, в виде групп пролиферирующих хондроцитов, что наблюдается при подрастании хрящевых структур к кортикальной пластинке.

Гиалиновый хрящ лишен кровеносных сосудов и способен перемещать питательные вещества путем диффузии на расстояние до 2 см. Опухолевый хрящ по мере роста перестает обеспечивать себя питанием, подвергается ишемии и изменениям pH матрикса, что приводит к отложению извести и появлению плотных включений, видимых на рентгенограммах. Вторичный некроз хрящевой ткани приводит к замене хрящевой ткани на костную вследствие процесса энхондрального окостенения. Если кость формируется в центрах хрящевой дольки, образуются структуры наподобие воздушной кукурузы, если по периферии — структуры в виде замкнутых или изломанных колец (рис. 13).

Фиброзная или клеточная ткань на рентгенограммах выглядит литическим очагом и, прежде чем стать видимой, должна заместить достаточный объем ткани в пораженной кости.

Диагностика костного очага невозможна без контроля чувствительными лучевыми методами. Корреляция между рентгенологической картиной и морфологическими признаками является основополагающим



Рис. 13. Хондросаркома бедренной кости

Fig. 13. Femoral chondrosarcoma



Рис. 14. Макропрепарат. Гигантоклеточная опухоль. Проксимальный отдел большеберцовой кости на распиле. Опухолевый узел кистозно-солидного строения. Состояние после лечения деносуабом

Fig. 14. Gross specimen. Giant-cell tumor. Proximal tibial section. Cystic-solid tumor node after therapy with denosumab



Рис. 15. Макропрепарат. Толщина костной пластинки

Fig. 15. Gross specimen. Bone plate thickness

принципом диагностики костных новообразований. Решение вопроса о методе взятия морфологического материала также должно быть коллегиальным. Открытая биопсия, как правило, предоставляет более информативный материал для патолога, а также в меньшей мере сопровождается компрессией и повреждением ткани.

Срочное исследование замороженных срезов с костными включениями затруднено, но возможно. Непосредственно опухолевая ткань, как правило, значительно мягче, чем костная ткань по периферии очага поражения. Всегда существует возможность выделить более мягкие фрагменты ткани для приготовления замороженных срезов. Выбранный метод позволяет оценить, адекватно ли взят материал для последующего планового гистологического исследования. Все костные препараты должны обязательно фиксироваться и подвергаться декальцинации в той или иной степени, за исключением мягкотканых фрагментов. Рекомендуется более длительная фиксация, чем для других тканей. Правильно фиксируются лишь тонкие срезы толщиной 3 или 4 мм (рис. 14, 15). Для выпиливания подобных препаратов применяются специальные



Рис. 16. Различные модели ленточных пил для макроскопического исследования костных препаратов. Основная задача врача заключается в детальном исследовании всей площади опухолевого узла и приготовлении максимально тонкой пластинки для дальнейшей декальцинации
Fig. 16. Various models of bandsaws for macroscopic examination of bone specimens. The main task of the doctor is to analyze in detail the entire area of the tumor node and prepare the thinnest possible plate for further decalcification

пилы (рис. 16), достаточно мощные и способные выпиливать образцы повышенной плотности [12].

При исследовании суставов необходимо оценивать состояние поверхности суставного хряща, субартикулярной кости, синовиальной оболочки.

Важно правильно выбрать проекцию, в которой выпиливается костный объект, что во многом зависит от результатов клинического обследования [13]. Настоятельно рекомендуется выполнение рентгенологического исследования препарата с последующей цифровой документирующей фотографией и описанием поверхностей удаленной кости, размеров, локализации и характера ткани опухоли (см. рис. 15).

Особенно важно отражать в протоколе состояние кортикальной пластинки, эндоста, периоста, а также прилежащих мягких тканей. Обязательно фиксируется состояние краев резекции, в том числе костномозгового канала. Если операции предшествовала пункционная биопсия, исследуется весь канал по ходу манипуляции, включая мягкотканый компонент и кожу, а также послеоперационный рубец.

Опухолевый узел необходимо сфотографировать до начала дальнейших манипуляций. Поверхность опиленного необходимо промыть под струей воды мягкой губкой и освободить от костных опилок. Рекомендуется сопоставить длинную ось фотокамеры с длинной осью опухолевого узла, чтобы опухоль полностью поместилась в рамку фотоаппарата. В дальнейшем выполняется приготовление картограммы или выбор фрагментов опухолевого узла для диагностики [14].

Возможны варианты приготовления образцов опухоли для гистологического исследования. Картограмма готовится из декальцинированной костной пластинки толщиной до 0,5 см. Фрагменты костной



Рис. 17. Опухолевый узел после декальцинации. Гистотопограмма
Fig. 17. Tumor node after decalcification. Histotopogram



Рис. 18. Классическая центральная остеосаркома бедренной кости. Картограмма. Препарат выполнен врачом-патологоанатомом больницы №62 И.В. Казачком

Fig. 18. Classic central osteosarcoma of the femur. Cartogram. The specimen was prepared by the pathologist of hospital No. 62 I.V. Kazachok

ткани и опухоли могут быть сформированы в отдельные блоки на усмотрение врача-патолога (рис. 17, 18). Мягкотканый компонент опухоли исследуется сразу после фиксации.

Процесс декальцинации заключается в удалении из ткани ионов кальция. В рутинной практике это достигается применением сильных кислот, диссоциирующих на водород и соответствующий анион. Ионы водорода активизируют активность ионов кальция и растворяют кристаллы гидроксиапатита. Основным преимуществом метода является скорость реакции. Однако метод декальцинации кислотой обладает рядом отрицательных качеств. Так, процесс приготовления образцов не может быть закончен до полного растворения кальция. После обработки сильными кислотами ткани плохо окрашиваются. Кислота повреждает структуру белков ДНК/РНК и создает технические сложности для молекулярно-биологических и иммуногистохимических исследований.

Альтернативным методом является декальцинация в растворе этилендиаминтетраацетата. Метод проводится в нейтральной среде. Процесс долгов и применяется для декальцинации столбиков (трепанов) ткани

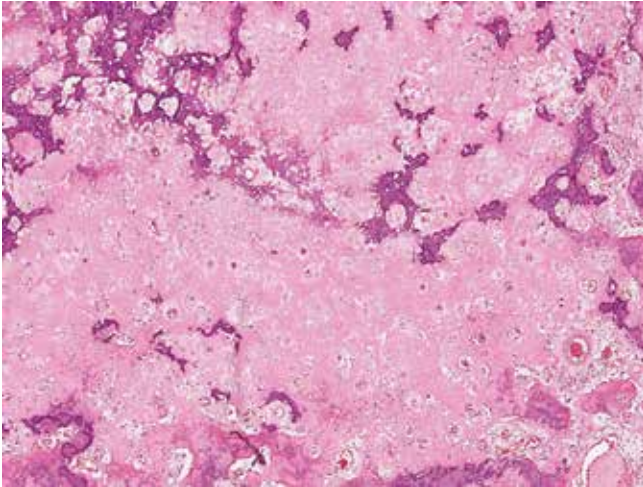


Рис. 19. Классическая центральная остеосаркома, остеобластический вариант гистологического строения опухоли. Тотальный некроз опухолевой ткани, более 90 % по критерию Huvos (A.G. Huvos, 1988)

Fig. 19. Classic central osteosarcoma, osteoblastic variant. Total necrosis of tumor tissue: more than 90 % according to the Huvos criterion (A.G. Huvos, 1988)



Рис. 20. Клинический пример. Опухолевый узел представлен 3 различными по гистологическому строению зонами (диафиз, метафиз, метаэпифиз). На этом примере показано, что необходимо детальное изучение всего операционного материала

Fig. 20. Clinical example. The tumor node is represented by 3 different histological areas (diaphysis, metaphysis, metaepiphysis). This example shows that detailed examination of the entire surgical material is required

костного мозга. Процесс декальцинации возможен сильными (азотная) и слабыми (муравьиная) кислотами, последний метод предпочтительней, так как в меньшей степени повреждает белковые структуры ткани.

В каждом конкретном случае применяемые методы могут изменяться в зависимости от целей и поставленных задач (рис. 18, 19). Для оценки степени патоморфоза опухоли вредна излишняя декальцинация, повреждающая ядра клеток и не позволяющая получить адекватное окрашивание. Для диагностики важна скорость морфологического ответа [15–17]. Для оценки изменений в костном мозге важны сохранные костные структуры и четко окрашенный ядерный хроматин.

Степень декальцинации образцов рекомендуется оценивать повторными рентгенологическими исследованиями.

В качестве иллюстрации важности соблюдения алгоритма исследования костных опухолей приводим краткий клинический пример. Пациент 34 лет с опухолью бедренной кости находился на лечении с диагнозом гигантоклеточной опухоли с вторичной аневризмальной кистой. Диагноз был поставлен на основании пункционной биопсии зон опухоли без признаков

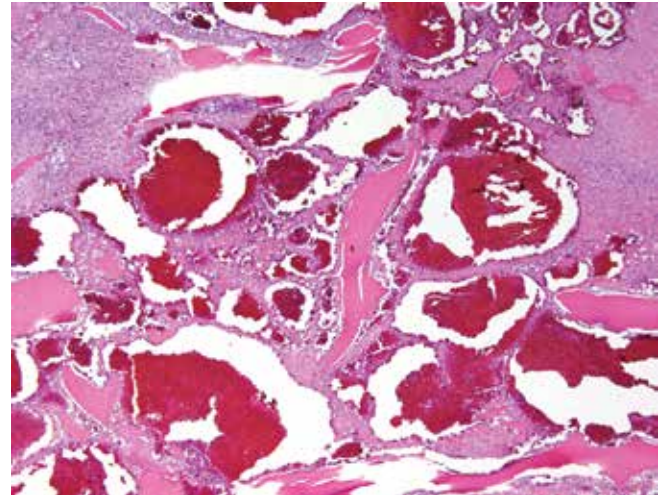


Рис. 21. Гистологическое строение опухолевого узла в зоне метафиза. Картина аневризмальной костной кисты. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином. Публикуется с любезного разрешения профессора клиники Мэйо, Carrie Inwards, США

Fig. 21. Histological structure of the tumor node in the area of the metaphysis. Pattern of aneurysmal bone cyst. Histological section, hematoxylin and eosin staining. The picture was kindly provided by Carrie Inwards, Professor of Mayo Clinic, USA

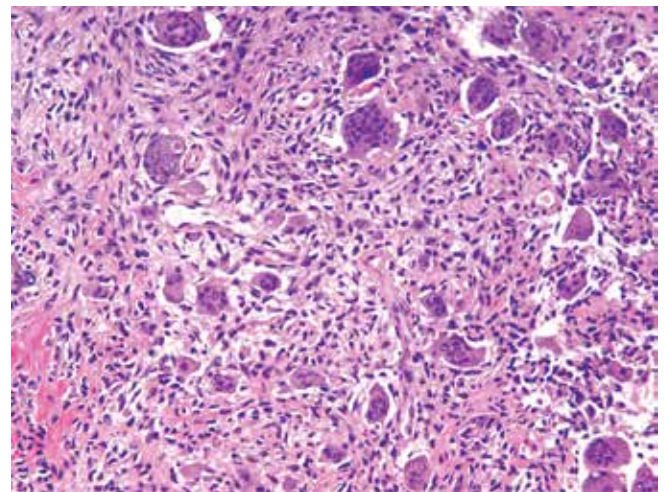


Рис. 22. Гистологическое строение опухолевого узла в зоне эпифиза. Картина доброкачественной гигантоклеточной опухоли. Публикуется с любезного разрешения профессора клиники Мэйо, Carrie Inwards, США

Fig. 22. Histological structure of the tumor node in the area of the epiphysis. Pattern of benign giant-cell tumor. The picture was kindly provided by Carrie Inwards, Professor of Mayo Clinic, USA

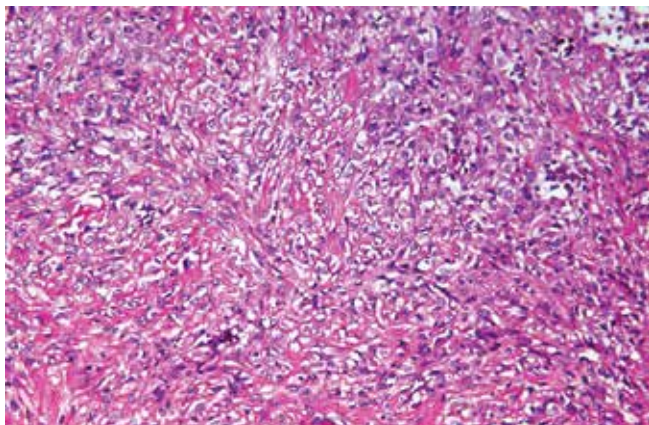


Рис. 23. Гистологическое строение опухолевого узла в зоне метаэпифиза. Картина низкодифференцированной (grade 3) саркомы. Публикуется с любезного разрешения профессора клиники Мэйо, Carrie Inwards, США

Fig. 23. Histological structure of the tumor node in the area of the meta-epiphysis. Pattern of poorly differentiated (grade 3) sarcoma. The picture was kindly provided by Carrie Inwards, Professor of Mayo Clinic, USA

злокачественного роста. При исследовании всего опухолевого узла был установлен диагноз конвенциональной остеобластической остеосаркомы (рис. 20–23).

С целью стандартизации патологоанатомического исследования необходимо заполнение идентичных для всех лабораторий протоколов исследования биопсийного и операционного материала. В направлении на гистологическое исследование необходимо указать название пораженной кости, метод взятия биопсии/объем операции, расположение очага в кости, размер опухолевого узла, данные рентгенологического исследования [18].

В гистологическом заключении должны быть отражены гистологический вариант опухоли по классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г., степень дифференцировки опухоли (G), митотическая активность, наличие некроза, ангиолимфатической инвазии, состояние краев резекции, регионарных лимфатических узлов, стадия (pTNM).

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Баччинни П., Бертони Ф., Булычева И.В. Дифференциальная диагностика гигантоклеточных опухолей костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2013;(3). [Baccini P., Bertoni F., Bulysheva I.V. Differential diagnosis of giant-cell bone tumors. Sarcomas of bones, soft tissues, and skin tumors 2013;(3). (In Russ.)].
2. Shen J.K., Cote G.M., Choy E. et al. Programmed cell death ligand 1 expression in osteosarcoma. Cancer Immunol Res 2014;2(7):690–8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0224.
3. McCaughan G.J., Fulham M.J., Mahar A. et al. Programmed cell death-1 blockade in recurrent disseminated Ewing sarcoma. J Hematol Oncol 2016;9(1):48. DOI: 10.1186/s13045-016-0278-x.
4. Grunewald T.G.P., Cidre-Aranaz F., Surdez D. et al. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primers 2018;4(1):5. DOI: 10.1038/s41572-018-0003-x.
5. Соловьев Ю.Н., Булычева И.В. Семинар по костной патологии. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;(1):55–7. [Solovyev Yu.N., Bulysheva I.V. Seminar on bone pathology. Sarcomas of bones, soft tissues, and skin tumors 2012;(1):55–7. (In Russ.)].
6. Соловьев Ю.Н., Булычева И.В. Первичные злокачественные опухоли костей, современное состояние вопроса. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;(2):57–64. [Solovyev Yu.N., Bulysheva I.V. Primary bone cancers: current state of the problem. Sarcomas of bones, soft tissues, and skin tumors 2012;(2):57–64. (In Russ.)].
7. Nielsen G.P., Rosenbeg A.E. Diagnostic pathology. Bone. Amirsys, 2012.
8. Angelini A., Guerra G., Mavrogenis A.F. et al. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. J Surg Oncol 2012; 106(8):929–37. DOI: 10.1002/jso.23173.
9. Dean D.C., Shen S., Hornicek F.J., Duan Z. From genomics to metabolomics: emerging metastatic biomarkers in osteosarcoma. Cancer Metastasis Rev 2018;37(4):719–31. DOI: 10.1007/s10555-018-9763-8.
10. Walcott B.P., Nahed B.V., Mohyeldin A. et al. Chordoma: current concepts, management, and future directions. Lancet Oncol 2012;13(2):69–76. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70337-0.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
12. Van Maldegem A., Conley A.P., Rutkowski P. et al. Outcome of first-line systemic treatment for unresectable conventional, dedifferentiated, mesenchymal, and clear cell chondrosarcoma. Oncologist 2019;24(1):110–6. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0574.
13. Rodionova S.S. The postmenopausal form of osteoporosis. Ter Arkh 1997;69(10):21–4.
14. Huvos A.G. Surgical pathology of bone sarcomas. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
15. Thompson P.A., Chintagumpala M. Targeted therapy in bone and soft tissue sarcoma in children and adolescents. Curr Oncol Rep 2012;14(2):197–205. DOI: 10.1007/s11912-012-0223-2.
16. Mahoney K.M., Rennert P.D., Freeman G.J. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. Nat Rev Drug Discov 2015; 14(8):561–84. DOI: 10.1038/nrd4591.
17. Isakoff M.S., Bielack S.S., Meltzer P., Gorlick R. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. J Clin Oncol 2015;33(27):3029–35. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4895.
18. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 5th edn.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.10.2020. **Принята к публикации:** 21.11.2020.
Article submitted: 26.10.2020. **Accepted for publication:** 21.11.2020.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

М.А. Мягчева¹, Е.А. Захаров¹, Д.В. Столповская², О.Е. Ильинская³

¹ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136 Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211;

²ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»; Россия, 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8, корп. 2, лит. А, пом. 6Н;

³ООО «Централизованная лаборатория «АВК-Мед»; Россия, 603105 Нижний Новгород, ул. Ошарская, 14В

Контакты: Марина Анатольевна Мягчева rina060509@mail.ru

Патологоанатомическое исследование образцов подслизистой диссекции и резекции слизистой оболочки является сложной многоэтапной процедурой. Прецизионное изучение доброкачественных опухолей и ранних карцином желудочно-кишечного тракта позволяет оценивать радикальность проведенного эндоскопического лечения и выделять группу пациентов, для которых возможно излечение без выполнения полостных оперативных вмешательств. Использование унифицированной терминологии, классификаций и систем стадирования обеспечивает оптимальное взаимодействие мультидисциплинарной команды, участвующей в лечении пациентов с раковыми опухолями желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: ранний рак желудка, эндоскопическая резекция слизистой оболочки, подслизистая эндоскопическая диссекция, классификация Haggitt, классификация Kikuchi

Для цитирования: Мягчева М.А., Захаров Е.А., Столповская Д.В., Ильинская О.Е. Особенности патоморфологической диагностики раннего рака желудочно-кишечного тракта. Онкопатология 2021;4(1-2):32-41.

DOI: 10.17650/2618-7019-2021-4-1-2-32-41



Pathomorphological diagnostics of early gastrointestinal cancer

М.А. Myagcheva¹, Е.А. Zakharov¹, D. V. Stolpovskaya², O. E. Ilyinskaya³

¹Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vanaeva St., Nizhny Novgorod 603136, Russia;

²National Center for Clinical Morphological Diagnostics, LLC; office 6H, 8/2A Oleko Dundicha St., Saint Petersburg 192283, Russia;

³Centralized Laboratory "AVK-Med" LLC; 14B Osharskaya St., Nizhny Novgorod 603105, Russia

Pathological examination of samples collected at submucosal dissection and mucosal resection is a complex multi-stage procedure. Precise assessment of benign tumors and early carcinomas of the gastrointestinal tract enables the evaluation of the effectiveness of endoscopic treatment and aids in identifying patients that do not require abdominal surgical interventions. The use of unified terminology, as well as classifications and staging systems ensures optimal interaction between the members of a multidisciplinary team involved in the treatment of patients with gastrointestinal cancers.

Key words: early gastric cancer, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, Haggitt classification, Kikuchi classification

For citation: Myagcheva M.A., Zakharov E.A., Stolpovskaya D.V., Ilyinskaya O.E. Pathomorphological diagnostics of early gastrointestinal cancer. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2021;4(1-2):32-41. (In Russ.).

В общей структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют 25 % среди мужского населения и 20 % среди женского [1]. Выявление раковых опухолей на ранних стадиях остается одной из наиболее важных задач в онкологии. Впервые термин «ранний рак» был введен Японским обществом гастроинтестинальной эндоскопии для опухолей желудка. На сегодняшний день о раннем раке говорят

применимо к пищеводу, желудку, тонкой и толстой кишке, подразумевая раковую опухоль, распространяющуюся в пределах слизистой оболочки и подслизистого слоя стенки органа. Данная категория образований выделена на основании низкой частоты лимфогенного метастазирования карцином ЖКТ с инвазией в пределах слизистой и подслизистой оболочек. Отсутствие необходимости удаления регионарных лимфатических узлов позволяет проводить лечение таких пациентов

с использованием эндоскопических методов удаления опухоли без полостного оперативного вмешательства. Для определения тактики ведения пациентов с ранним раком ЖКТ ключевую роль играет оценка успешности проведенного эндоскопического удаления опухоли. Применение патологами стандартизированного протокола для обработки, сбора и оценки эндоскопических образцов резекции слизистой оболочки (endoscopic mucosal resection, EMR) и эндоскопической подслизистой диссекции (endoscopic submucosal dissection, ESD) имеет решающее значение для постановки точного диагноза и прогнозирования течения заболевания при раннем раке ЖКТ.

На данный момент многими зарубежными профессиональными сообществами утверждены рекомендации по морфологическому исследованию образцов EMR и ESD при раннем раке ЖКТ. Это позволяет стандартизировать подходы к формулировке патологоанатомического заключения и применять общепринятую терминологию в повседневной практике эндоскопистов, хирургов, патологоанатомов. Работа мультидисциплинарной команды по лечению рака ЖКТ базируется на заключении патоморфолога и распространенности опухолевого процесса.

Образцы с доброкачественными и злокачественными опухолями получают в результате 2 эндоскопических техник: ESD и EMR. Удаление образования может быть проведено единым блоком или путем его фрагментации, что существенно влияет на технику патологоанатомического исследования и полноту оценки уровня радикальности выполненного вмешательства.

В 2002 г. международным консенсусом эндоскопистов, патологов и хирургов была создана Парижская классификация неоплазий ЖКТ [2]. Согласно данной классификации все поверхностные образования подразделяются на 2 большие группы: полиповидные и не полиповидные поражения. Среди полиповидных неоплазий, в свою очередь, выделяют образования на ножке (I-p) и на широком основании (I-s). Группа непалиповидных неоплазий включает приподнятые, плоские, углубленные и подрывные образования. С патологоанатомической точки зрения важно учитывать тип неоплазии по Парижской классификации для применения правильной методики вырезки и оценки уровня инвазии выявленной раковой опухоли.

Подготовка образца к морфологическому исследованию начинается непосредственно после удаления опухоли. Врач-эндоскопист фиксирует плоские образования булавками к пробковой подложке с захватом ткани вне поражения для предотвращения подворачивания краев лоскута слизистой оболочки (рис. 1). При удалении плоских образований в виде нескольких частей раскалывание на подложке фрагментов также позволит избежать деформации образца [3]. Полипы на ножке не подвергают прикреплению к твердой поверхности и непосредственно после удаления помеща-

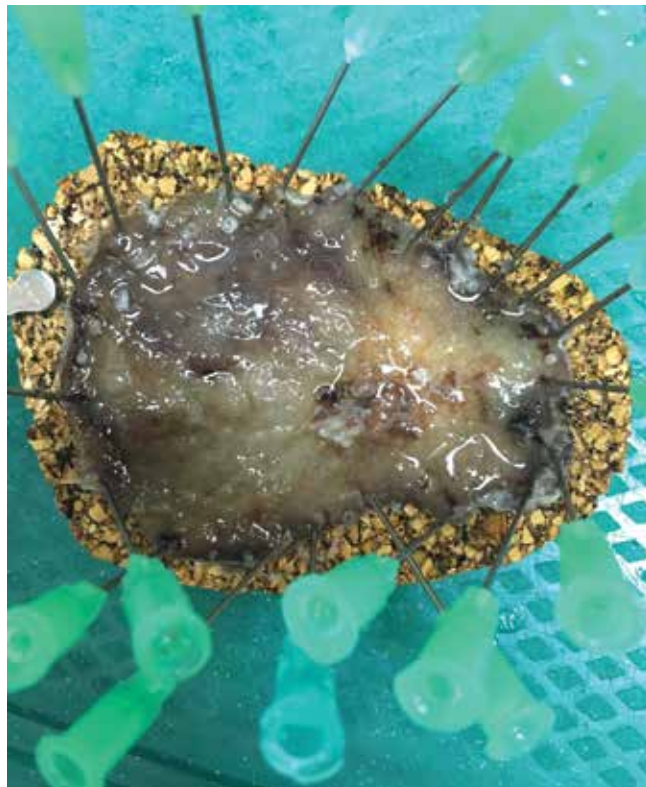


Рис. 1. Образец, фиксированный 10 % забуференным формалином

Fig. 1. Sample fixed with 10 % buffered formalin

ют в раствор фиксирующей жидкости, стандартом которой является 10 % нейтральный забуференный формалин в соотношении объема образца к объему фиксатора 1:20.

Для обнаружения микрофокусов раннего рака все образцы ESD и EMR должны быть исследованы по единому протоколу независимо от эндоскопического заключения о злокачественном или доброкачественном характере процесса.

Патологоанатомическая оценка препарата начинается с изучения направления на прижизненное патологоанатомическое исследование. Эндоскопические классификации, описывающие характер роста образования и рельефа поверхности наряду с сосудистым рисунком, дают патологу представление о предполагаемой нозологии и наличии инвазии подслизистой оболочки. На основании полученной информации патолог выбирает протокол проведения макроскопического и микроскопического исследования образования [4].

При макроскопическом исследовании удаленного лоскута слизистой оболочки патологоанатом уже не видит тех структур рельефа поверхности и сосудистого рисунка, которые были доступны врачу-эндоскописту при осмотре в режиме узкого спектра с применением увеличения, поэтому не всегда удается четко идентифицировать границы поражения без микроскопического подтверждения.

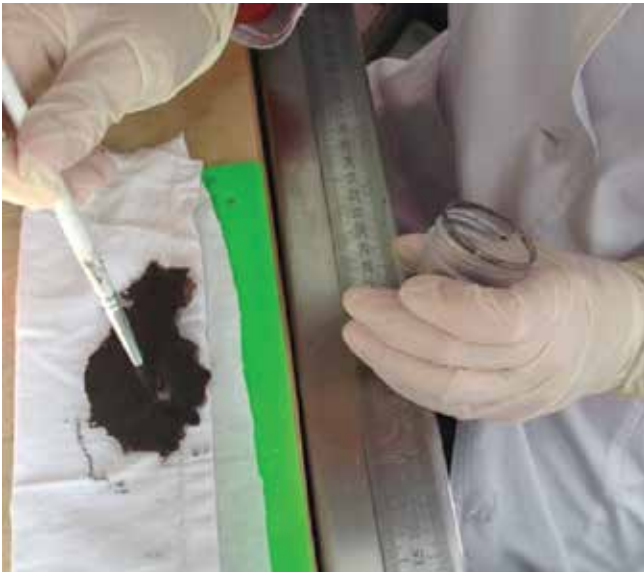


Рис. 2. *Окрашивание вертикального края резекции*
Fig. 2. *Staining of the vertical resection margin*

Образования на широком основании имеют 2 края резекции: вертикальный (глубокий VM) и горизонтальный (латеральный НМ). Для полиповидных поражений границей резекции является ножка полипа [5].

Во время вырезки важно сориентировать образец согласно меткам эндоскописта (апикальный и каудальный край) и провести фотодокументирование. Это позволит после гистологического исследования провести картирование опухоли, обозначив участки инвазивной карциномы на макрофотографии образования, и сопоставить с эндоскопическим заключением.

По рекомендациям Royal College of Pathologists и European Society of Gastrointestinal Endoscopy для достоверной оценки краев резекции образований, не имеющих ножку, необходимо окрашивать глубокую границу резекции гистологическим красителем перед вырезкой (рис. 2). Полиповидные образования целесообразно окрашивать в области основания ножки ввиду искусственного окрашивания тканевых структур, не являющихся истинной границей резекции, из-за проникновения красителя сквозь микроразрывы в подслизистую основу [5, 6].

Одним из самых трудоемких этапов макроскопического исследования образования, удаленного методом ESD и EMR, является нарезка образца на фрагменты с определенным шагом. При выполнении разрезов важно производить их строго перпендикулярно мышечной пластинке слизистой оболочки для получения послойно ориентированных срезов в микропрепаратах (рис. 3, 4). Единого мнения о значении интервала, с которым должны выполняться разрезы, не существует. В рекомендации Royal College of Pathologists специалисты придерживаются интервала 3 мм, в то время как мультидисциплинарный консенсус специалистов США предлагает шаг 2 мм [7]. Если

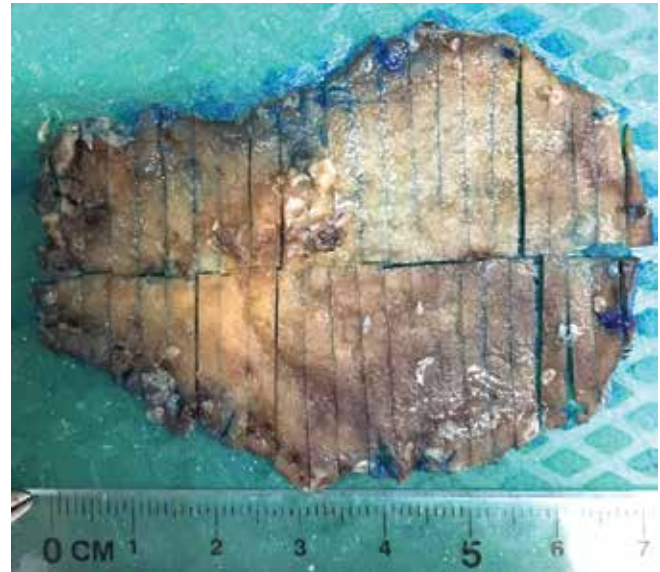


Рис. 3. *Последовательные серийные срезы лоскута слизистой оболочки*
Fig. 3. *Consecutive serial sections of the mucosal flap*



Рис. 4. *Последовательные серийные срезы лоскута слизистой оболочки*
Fig. 4. *Consecutive serial sections of the mucosal flap*

на каком-либо участке образование визуально расположено менее чем в 3 мм от горизонтального края резекции, разрезы выполняют перпендикулярно границе резекции для более точного измерения расстояния от опухолевых структур до края препарата при микроскопии [6, 8]. Для полиповидных образований ключевым моментом является получение информативного среза ножки полипа. Если размер опухоли не превышает 1 см, допускается продольное рассечение на 2 половины с микротомией на 3 разных уровнях для каждого образца, для более крупных образований применяется нарезка с шагом 2 мм, и обязательно соблюдается

правильная ориентация плоскости разреза для достоверной оценки инвазии в ножку полипа.

Укладывание в кассету тканевых образцов с соблюдением одинаковой ориентации и четкой нумерации фрагментов позволяет проводить анализ образования с определенным шагом и реконструировать его структуру после микроскопического исследования. Зарисовка в протоколе макроскопического исследования схематичного плана образования и расположения тканевых фрагментов позволяет проще ориентироваться в топографии опухоли при гистологическом изучении образцов.

После вырезки производится стандартная процедура проводки образцов и изготовления парафиновых блоков. На данном этапе сохранение ориентации и порядка фрагментов во многом зависит от квалификации лаборанта, поэтому при исследовании образцов ESD и EMR очень важна организация стандартизованного подхода на всех этапах работы с препаратами в патологоанатомическом отделении. Далее проводится микротомия парафиновых блоков с получением срезов толщиной 3 мкм с последующим окрашиванием их гематоксилином и эозином.

При микроскопическом исследовании врач-патологоанатом должен отразить ряд параметров в своем заключении:

- гистологический тип опухоли согласно классификации опухолей ЖКТ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 5-го издания;
- степень дифференцировки опухоли;
- размер опухоли с гистологическим картированием;
- глубину и ширину инвазии в подслизистый слой для злокачественных образований (в мкм):
 - по классификации Kikuchi (для образований на широком основании);
 - по классификации Haggitt (для образований на ножке);
- стадию по TNM AJCC 8 edn;
- наличие/отсутствие лимфоваскулярной инвазии (L, V);
- tumor budding для злокачественных опухолей колоректальной локализации;
- вовлечение краев резекции (вертикального и горизонтального);
- наличие фоновых процессов и изменений в краях резекции.

В 2019 г. было опубликовано новое издание классификации опухолей ЖКТ ВОЗ, в которой наряду с более детализированным описанием гистологических подтипов злокачественных опухолей были изменены критерии градации степеней дифференцировки опухолей нескольких локализаций [9].

Для опухолей пищевода критерии распределения по степеням злокачественности совпадают в классификациях ВОЗ и TNM AJCC 8 edn. Градирование **плоскоклеточных карцином пищевода** приведено в табл. 1 [9, 10].

Таблица 1. Градирование плоскоклеточных карцином пищевода по TNM 8 edn и WHO 2019

Table 1. Grading of esophageal squamous cell carcinomas according to TNM 8 edn and WHO 2019

Градация Grade	Характеристика Characteristics
G1	Наблюдаются признаки ороговения опухолевых клеток с формированием роговых жемчужин, цитологические признаки атипии минимальные. Митотическая активность низкая Signs of tumor cell keratinization with keratin pearl formation; minimal cytological signs of atypia. Mitotic activity is low
G2	Характеризуется переменными гистологическими признаками от паракератоза до слабо кератинизированных образований. В большинстве случаев роговые «жемчужины» отсутствуют Variable histologic features, ranging from parakeratotic to poorly keratinizing lesions. Generally, pearl formation is absent
G3	Опухолевые клетки с базалоидной морфологией формируют гнезда, часто с центральными некрозами. Гнезда располагаются плотно друг к другу с единичными включениями клеток с признаками ороговения Predominantly basal-like cells forming nests with frequent central necrosis. Nests are arranged close to each other and occasionally punctuated by small numbers of keratinizing cells

Аденокарциномы пищевода градируются по следующей классификации (табл. 2) [9, 10].

Таблица 2. Градирование аденокарцином пищевода по TNM 8 edn и WHO 2019

Table 2. Grading of esophageal adenocarcinomas according to TNM 8 edn and WHO 2019

Градация Grade	Характеристика Characteristics
G1	Тубулярные структуры более 95 % опухоли Tubular structures occupying more than 95 % of the tumor
G2	Тубулярные структуры от 50 % до 95 % опухоли Tubular structures occupying 50 % to 95 % of the tumor
G3	Менее 50 % тубулярных структур Less than 50 % of tubular structures

Градирование **аденокарцином желудка (без дополнительных уточнений и папиллярные)** по степени дифференцировки приведено в табл. 3 [9, 10].

Степени дифференцировки **аденокарцином толстой кишки** приведены в табл. 4 [9, 10].

Измерение размера раковой опухоли проводится для плоских образований при микроскопии каждого тканевого образца, и выбирается наибольшее значение. Также проводится суммарная оценка количества фрагментов с инвазивной опухолью, с учетом схемы

Таблица 3. Градирование аденокарцином желудка по TNM 8 edn и WHO 2019**Table 3.** Grading of gastric adenocarcinomas according to TNM 8 edn and WHO 2019

TNM 8 edn	WHO 2019
G1. Высокодифференцированные аденокарциномы — хорошо сформированные железы G1. Well differentiated adenocarcinomas; well-formed glands	Low-grade
G2. Умереннодифференцированные аденокарциномы G2. Moderately differentiated adenocarcinoma	
G3. Низкодифференцированные аденокарциномы — плохо сформированные железы, солидные поля или индивидуальные клетки G3. Poorly differentiated adenocarcinoma; poorly formed glands, solid areas, or individual cells	High-grade

макроскопической картины и интервала нарезки образования реконструируется 2-й размер инвазивного компонента (рис. 5) [11]. Ширина инвазивного фронта раковой опухоли наряду с другими неблагоприятными факторами, по данным Н. Уэно и соавт., является предиктором метастатического поражения лимфатических узлов при превышении значения в 4000 мкм (рис. 6, 7) [12].

Измерение глубины инвазии раковой опухоли — ответственный момент для определения курбельности выполненной резекции и выбора тактики дальнейшего ведения пациента. Выделяют внутрислизистые карциномы (m) и раковые опухоли с инвазией в подслизистый слой стенки полого органа (sm). Внутрислизистые карциномы пищевода, в свою очередь, подразделяются на интраэпителиальные (m1), с инвазией в собственную пластинку слизистой оболочки (m2) и инвазивно растущие в мышечную пластинку слизистой оболочки (m3). В желудке и толстой кишке разделение интрамукозальных опухолей на уровни не применяется (табл. 5).

R. Haggitt и соавт. для образований, имеющих ножку, разработали систему оценки глубины инвазии раковой

Таблица 4. Градирование аденокарцином толстой кишки по TNM 8 edn и WHO 2019**Table 4.** Grading of colon adenocarcinomas according to TNM 8 edn and WHO 2019

TNM 8 edn	WHO 2019	
G1. Тубулярные структуры более 95 % опухоли G1. Tubular structures occupying more than 95 % of the tumor	Low-grade	
G2. Тубулярные структуры от 50 % до 95 % опухоли G2. Tubular structures occupying 50 % to 95 % of the tumor		
G3. Менее 50 % тубулярных структур G3. Less than 50 % of tubular structures	High-grade (если статус MSI отрицательный) High-grade (if MSI-negative)	Low-grade (если выявлена MSI) Low-grade (if MSI-positive)
G4. Нет формирования железистых структур, озер муцина, нет признаков плоскоклеточной или нейроэндокринной дифференцировки G4. No glandular structures, no mucin lakes, no signs of squamous cell or neuroendocrine differentiation		

Примечание. MSI — микросателлитная нестабильность.
Note. MSI — microsatellite instability.

опухоли в подслизистый слой, исходя из разделения образования на 4 уровня: головка, шейка, ножка и основание полипа [13, 14] (рис. 8). Для опухолей на широком основании глубина инвазии раковой опухоли оценивается по R. Kikuchi [14, 15] (рис. 9). Подслизистая основа в этом случае разделяется на 3 слоя: верхняя треть (Sm1), средняя треть (Sm2), нижняя треть (Sm3). В эндоскопически резецированных опухолях нет собственно мышечной оболочки и потому нет возможности достоверно разделить подслизистую основу на 3 уровня для применения классификации по Kikuchi. Для объективизации измерения глубины инвазии опухоли

**Рис. 5.** Схема оценки гистологического препарата**Fig. 5.** Scheme of histological section assessment

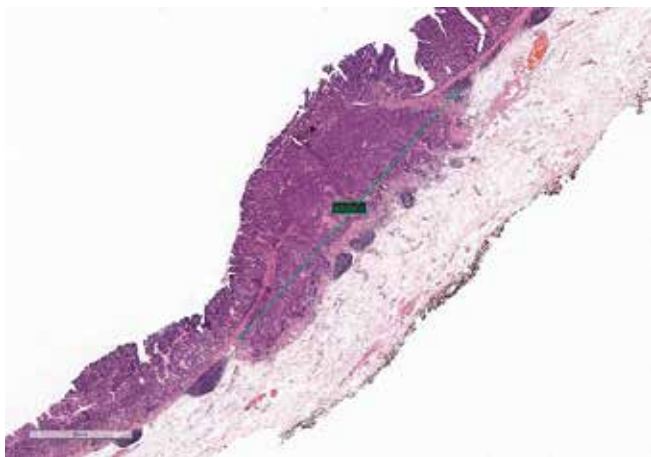


Рис. 6. Оценка ширины инвазивного компонента опухоли
Fig. 6. Measurement of the invasive tumor component

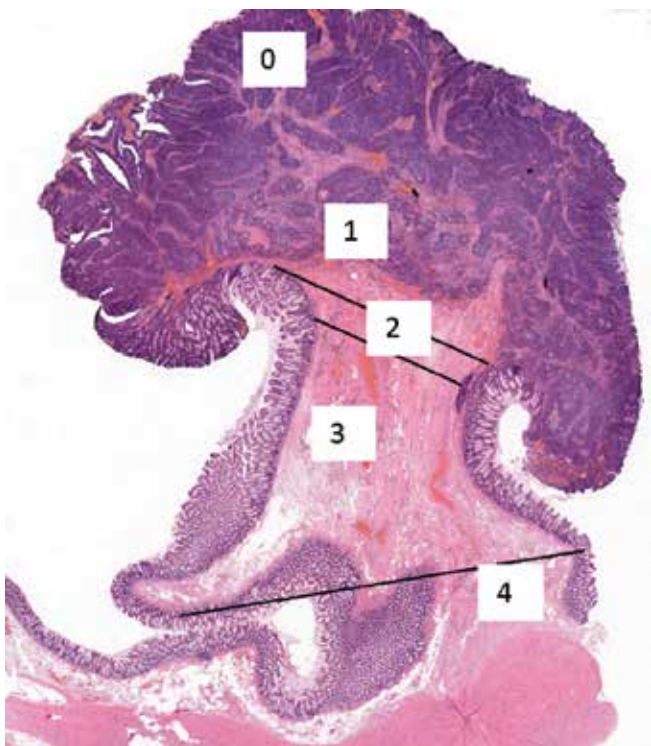


Рис. 7. Пример оценки инвазивной карциномы по классификации Haggitt
Fig. 7. Example of the assessment of invasive carcinoma using the Haggitt classification system

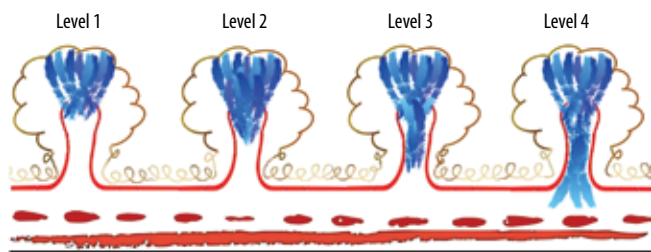


Рис. 8. Классификация уровня инвазии раковой опухоли в подслизистый слой по Haggitt
Fig. 8. Haggitt classification of depth of invasion to the submucosa

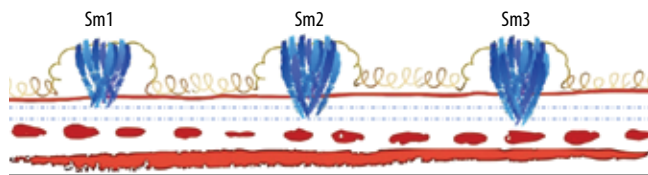


Рис. 9. Классификация уровня инвазии раковой опухоли в подслизистый слой по Kikuchi
Fig. 9. Kikuchi classification of depth of invasion to the submucosa

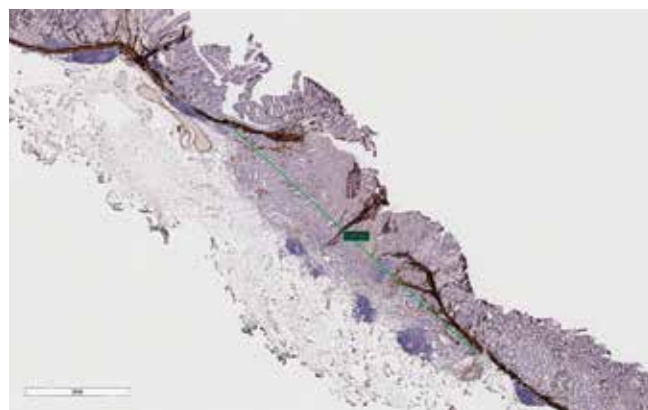


Рис. 10. Иммуногистохимическое окрашивание собственной мышечной пластинки слизистой оболочки антителами к SMA
Fig. 10. Immunohistochemical staining of the lamina propria and mucosa with anti-SMA antibodies

в данных случаях пользуются определением размера инвазивного компонента опухоли от мышечной пластинки слизистой оболочки до самого глубокого опухолевого комплекса в мкм [16]. В спорных ситуациях возможно применение иммуногистохимического метода для более точной идентификации мышечной пластинки слизистой оболочки (антитела к SMA и десмину) (рис. 10). По данным N. Eleftheriadis и соавт., частота метастатического поражения лимфатических узлов напрямую зависит от глубины инвазии раковой опухоли, что позволяет при ранних раках выполнить радикальное лечение с применением лишь эндоскопического удаления образования [17, 18] (табл. 5, рис. 11).

Таблица 5. Частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы, %

Table 5. Frequency of metastasis to regional lymph nodes, %

Глубина инвазии Depth of invasion		Пищевод Esophagus	Желудок Stomach	Кишечник Intestine
M	M1	0		
	M2	0	0	0
	M3	0-4		
Sm	Sm1	0-13	0	0
	Sm2	19-26	14-20	10
	Sm3	54-67	19-24	10-16

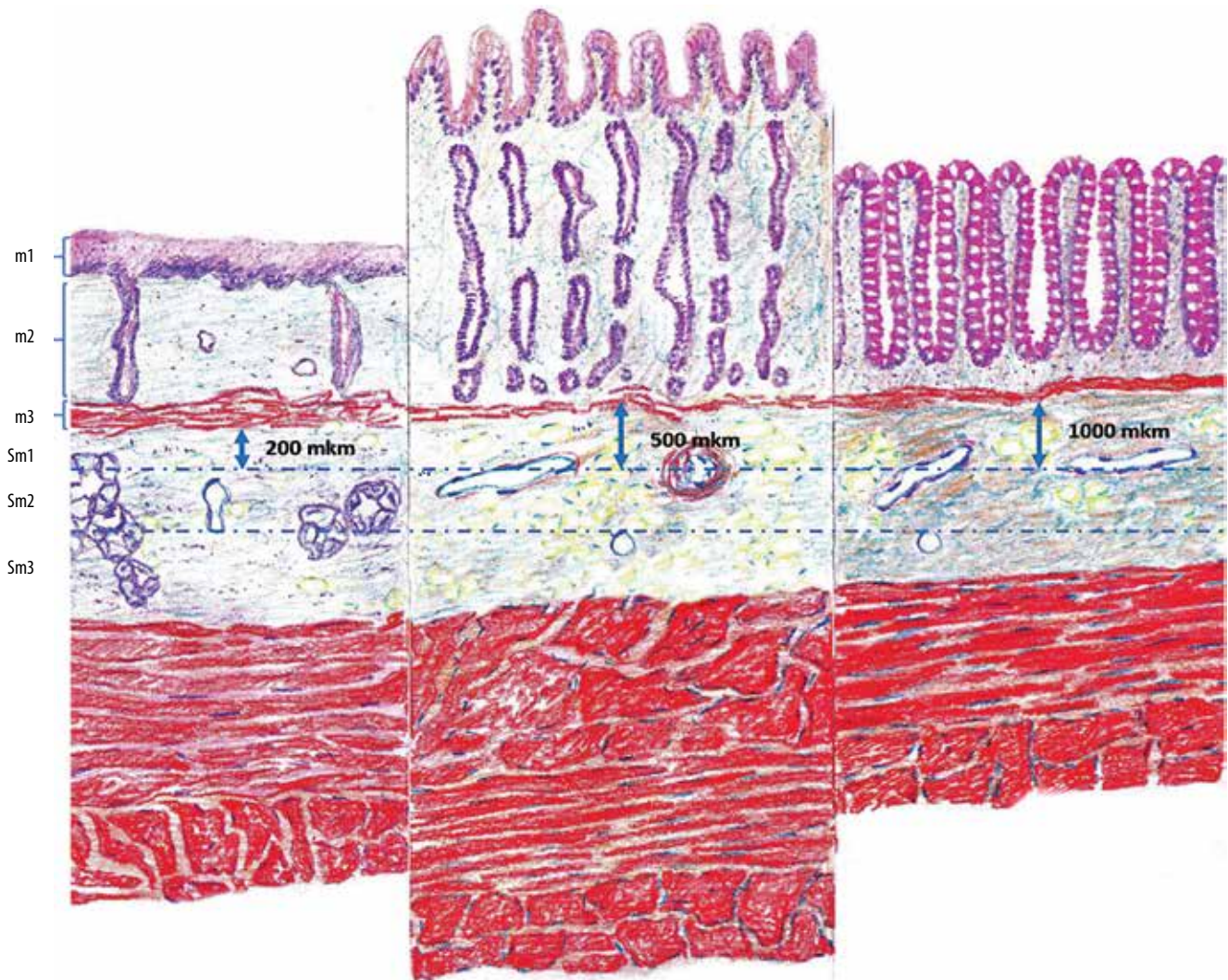


Рис. 11. Схема уровней инвазии опухолей пищевода желудка и толстой кишки

Fig. 11. Scheme demonstrating levels of invasion of esophageal, gastric, and colon tumors

Мэппинг, или картирование, опухоли — обозначение на фотографии макропрепарата участков поражения опухолевым процессом с опциональной разбивкой на уровни инвазии (рис. 12, 13). Данная техника позволяет проводить детальный анализ образования и сопоставлять эндоскопические и гистологические находки [3].

При стадировании раннего **рака пищевода и желудка** по системе **TNM** выделяют:

- Tis (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки, тяжелая дисплазия);
- T1 (инвазия в пределах собственной пластинки, мышечной пластинки слизистой оболочки или подслизистого слоя):
 - T1a (инвазия в пределах собственной пластинки или мышечной пластинки слизистой оболочки);
 - T1b (инвазия в подслизистый слой).

При стадировании **раннего рака толстой кишки** нет подразделения инвазии в подслизистый слой на уровни а и б, выделяют:

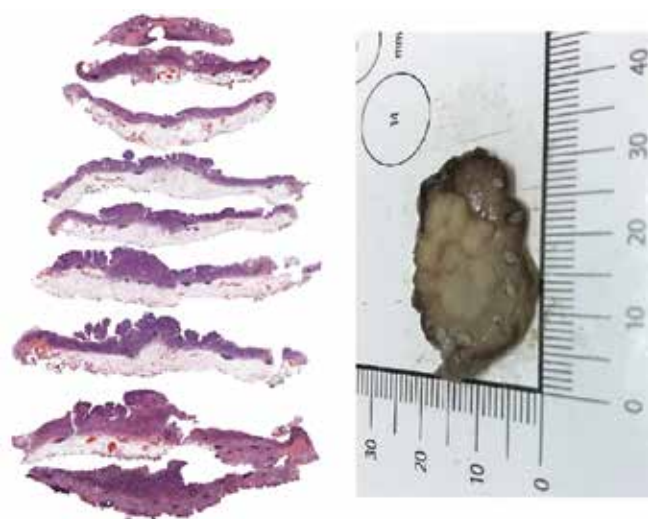


Рис. 12. Картирование (мэппинг) опухоли

Fig. 12. Tumor mapping

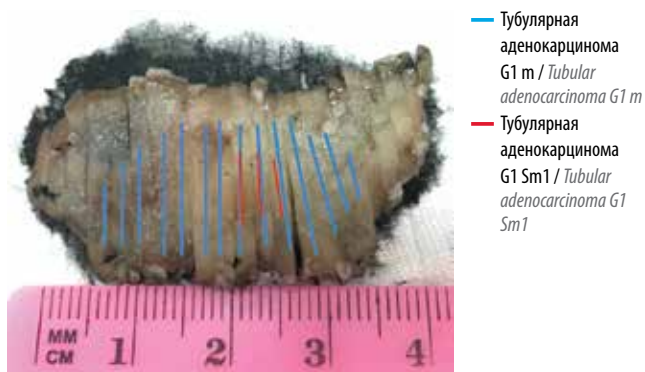


Рис. 13. Пример схемы картирования инвазивной аденокарциномы

Fig. 13. Example of invasive adenocarcinoma mapping

- Tis – преинвазивный рак (интрамукозальная инвазия или инвазия собственной пластинки слизистой оболочки). Дисплазия высокой степени не считается раком *in situ*;
- T1 – опухоль распространяется в подслизистый слой стенки кишки.

Прогностически важным фактором, ассоциированным с частотой метастатического поражения лимфатических узлов, является наличие **лимфоваскулярной инвазии**, которую не всегда возможно определить при окраске гематоксилином и эозином. Лимфоваскулярную инвазию описывают как наличие опухолевых комплексов в округлых или щелевидных пространствах с эндотелиальной выстилкой. Во время эндоскопической операции образец подвергается диатермической коагуляции и механической травматизации, что может быть причиной ложноотрицательных и ложноположительных результатов в исследовании лимфоваскулярной инвазии. В сложных для интерпретации случаях возможно применение иммуногистохимического исследования с антителами к подопланину (D2-40) и CD34 для идентификации эндотелия сосудов.

Tumor budding (опухолевое «почкование») определяется как единичные опухолевые клетки или кластеры, содержащие до 4 опухолевых клеток [19]. Это независимый предиктор метастазирования в лимфатические узлы для pT1 колоректального рака и независимый предиктор выживаемости пациентов со II стадией колоректального рака.

Данный показатель считается в 1 горячей точке на увеличении 200 в инвазивном фронте опухоли (рис. 14):

- 0–4 почек – низкий уровень почкования (Bd1);
- 5–9 почек – промежуточный уровень почкования (Bd2);
- 10 или более почек – высокий уровень почкования (Bd3).

Единого консенсуса по оценке статуса краев резекции в мире не существует. По рекомендациям большинства авторов приемлемым считается расстояние от края резекции до опухолевых комплексов, равное 1 мм, но существуют мнения о более высоком уровне

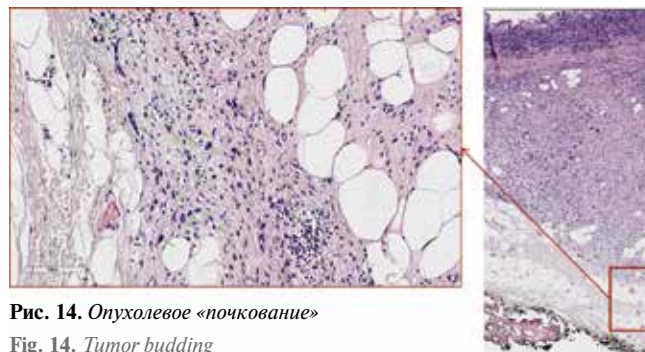


Рис. 14. Опухолевое «почкование»

Fig. 14. Tumor budding

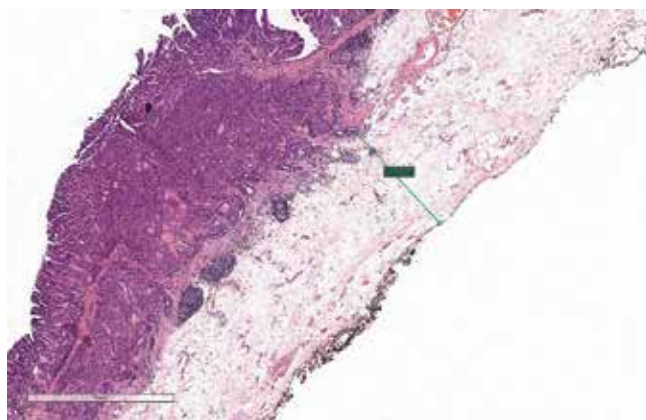


Рис. 15. Пример оценки вертикального края резекции

Fig. 15. Example of the assessment of vertical resection margin

радикальности операции при отступе 2 мм. Некоторые специалисты считают отрицательным край резекции, если непосредственно в окрашенной линии резекции препарата не наблюдаются клетки раковой опухоли. Большой риск локального рецидива и метастатического поражения лимфатических узлов наблюдается при вовлечении вертикального края резекции, в то время как положительный горизонтальный край резекции может являться показанием для повторного эндоскопического вмешательства без выполнения полостной операции (рис. 15) [5].

Международными сообществами четко определены факторы неблагоприятного прогноза, свидетельствующие о нерадикальности проведенного эндоскопического лечения. Для опухолей пищевода низкая степень дифференцировки, глубина инвазии в подслизистый слой более 200 мкм, наличие лимфоваскулярной или периневральной инвазии, вовлечение краев резекции в опухолевый процесс свидетельствуют о необходимости выполнения оперативного вмешательства [20]. Для опухолей желудка критериями, свидетельствующими о неблагоприятном прогнозе после эндоскопического удаления опухоли, являются низкая степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии в подслизистый слой более 500 мкм, наличие лимфоваскулярной или периневральной инвазии, вовлечение краев резекции в опухолевый процесс [22]. Для

опухолей колоректальной локализации факторы неблагоприятного прогноза включают аналогичные характеристики за исключением глубины инвазии в подслизистый слой, которая должна превышать 1000 мкм [16, 21, 23].

На сегодняшний день высокотехнологичное эндоскопическое оборудование позволяет диагностировать и удалять злокачественные опухоли ЖКТ на ранних стадиях без полостного оперативного вмешательства. На практике полноценное лечение раннего рака пищеварительной системы невозможно без слаженной

работы команды патологов, эндоскопистов и онкологов. Использование единой терминологии, общепринятых классификаций и систем стадирования является важным звеном в формировании междисциплинарного взаимодействия в команде специалистов, участвующих в диагностике и лечении пациентов с опухолями ЖКТ. Исследование образцов раннего рака пищеварительной трубки должно выполняться по стандартизованному протоколу для полноценного изучения опухоли и оценки радикальности проведенного эндоскопического лечения.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2019 250 p. (In Russ.)].
2. Paris Workshop Participants 2003. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc* 2002;58(6 Suppl):S3–43. DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x.
3. Mojtahed A., Shimoda T. Proper pathologic preparation and assessment of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection specimens. *Gastrointest Endosc* 2011;13:95–9. DOI: 10.1016/j.tgie.2011.02.007.
4. Berr F., Oyama T., Ponchon T. et al. Atlas of Early Neoplasias of the Gastrointestinal Tract. Endoscopic Diagnosis and Therapeutic Decisions, 2nd edn. Springer International Publishing, 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-01114-7.
5. Pimentel-Nunes P., Dinis-Ribeiro M., Poncho T. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:829–54. DOI: 10.1055/s-0034-1392882.
6. Loughrey M.B., Quirke P., Shepherd N.A. et al. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. The Royal College of Pathologist, 2018. Available at: <http://www.rcpath.org>.
7. Kaltenbach T., Anderson J.C., Burke C.A. et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2020;91(3):486–519. DOI: 10.1016/J.GIE.2020.01.029.
8. Grabsch H.I., Mapstone N.P., Novelli M. Standards and datasets for reporting cancers Dataset for histopathological reporting of oesophageal and gastric carcinoma. The Royal College of Pathologist, 2019. Available at: <http://www.rcpath.org>.
9. WHO (World Health Organization). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2019.
10. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388.
11. Ferlitsch M., Moss A., Hassan C. et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:270–97. DOI: 10.1055/s-0043-102569.
12. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y. et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(2):385–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.022.
13. Haggitt R., Glotzbach R., Soffer E., Wruble L. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89(2):328–36. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90333-6.
14. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020 г. [Colon cancer and rectosigmoid cancer. Clinical guideline. Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (In Russ.)].
15. Kikuchi R., Takano M., Takagi K. et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995;38(12):1286–95. DOI: 10.1007/BF02049154.
16. Beaton C., Twine C., Williams G., Radcliffe A. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15(7):788–97. DOI: 10.1111/codi.12129.
17. Eleftheriadis N., Inoue H., Ikeda H. et al. Definition and staging of early esophageal, gastric and colorectal cancer. *J Tumor* 2014;2:161–78. DOI: 10.6051/j.issn.1819-6187.2014.02.43.
18. Yang D., Othman M., Draganov P. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for Barrett’s esophagus and colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(6):1019–28. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.030.
19. Lugli A., Kirsch R., Ajioka Y. et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathol* 2017;1–13. DOI: 10.1038/modpathol.2017.46.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2020. August 4, 2020.
21. Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clinical Oncol* 2020;25:1–42. DOI: 10.1007/s10147-019-01485-z.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer Screening Version 3.2020. August 14, 2020.
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colorectal Cancer Screening Version 2.2020. June 8, 2020.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧКИ

М.В. Ковылина¹, Е.А. Прилепская¹, Л.В. Решетов¹, Н.А. Горбань², Д.Ю. Пушкар¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Дедегатская, 20, стр. 1;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия,
121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Леонид Владимирович Решетов leoshtoltz@gmail.com

Радикальная нефрэктомия или резекция почки остаются «золотым стандартом» лечения локализованного рака почки. Одна из основных задач патологов — получение максимального объема прогностической информации, которая определяет прогноз и тактику ведения пациента. Поэтому очень важным становится внедрение стандартизации вырезки и морфологического заключения. Правильная и аккуратная вырезка является первым шагом для постановки точного диагноза.

Ключевые слова: анатомия почки, опухолевые/неопухолевые поражения почки, биопсия, нефрэктомия, стандартизация морфологического исследования

Для цитирования: Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Решетов Л.В. и др. Макроскопическое исследование почки. Онкопатология 2021;4(1–2):42–8.

DOI: 10.17650/2618-7019-2021-4-1-2-42-48



Macroscopic study for kidney

M.V. Kovylyina¹, E.A. Prilepskaya¹, L.V. Reshetov¹, N.A. Gorban², D.Yu. Pushkar¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²Central Clinical Hospital, Presidential Administration of Russia; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Radical nephrectomy resection remains the gold standard treatment for localized kidney cancer. One of the main tasks of pathologists is to obtain the amount of predictive information that determines the forecast and tactics of doing business. Therefore, it is very important to introduce standardization of clipping and morphological conclusion. Correct and accurate cutting is the first step to making an accurate diagnosis.

Key words: kidney anatomy, kidney nontumor/tumor, biopsy, nephrectomy, standardization of morphological examination

For citation: Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Reshetov L.V. et al. Macroscopic study for kidney. Onkopatologiya = Oncopathology 2021;4(1–2):42–8. (In Russ.).

Морфологическое исследование почки выполняют при различных патологических процессах, каждый из которых требует особого подхода. При неопухолевых заболеваниях чаще всего выполняется биопсийное исследование, при опухолях — радикальная нефрэктомия или резекция почки, которые остаются «золотым стандартом» диагностики и лечения локализованного рака. Для определения прогноза и тактики ведения пациента необходим максимальный объем прогностической информации, который можно получить только при правильно выполненном морфологическом исследовании. Поэтому необходимо внедрение стандартизации вырезки и морфологического заключения. Правильная и аккуратная вырезка является первым шагом для постановки точного диагноза.

Знание и понимание анатомии и гистологического строения почки необходимы для правильной оценки любого патологического процесса. Почка — это парный орган выделительной системы человека, имеет форму боба. Различают выпуклый латеральный и вогнутый медиальный края почки, переднюю и заднюю поверхности, верхний и нижний полюсы. С медиальной стороны имеется углубление — синус почки, который открывается воротами, содержащими почечные артерии, вены и мочеточник. Лимфатические сосуды, формирующиеся из сплетений лимфатических капилляров и сосудов почки, выходят в области ворот и впадают в прилежащие регионарные лимфатические узлы, в том числе преаортальные, парааортальные, ретрокавальные и почечные. Задняя поверхность почки

вплотную прилегает к задней брюшной стенке на границе квадратной мышцы поясницы и поясничной мышцы. Верхний полюс почки как бы накрыт надпочечником и прилегает к диафрагме. Почка покрыта плотной фиброзной капсулой, от которой отходят в паренхиму органа пучки соединительнотканых волокон. Над ней располагается паранефральная жировая клетчатка, а затем почечная фасция (фасция Герота). Листки фасции — передний и задний — срастаются по наружному краю и медиально переходят по сосудам к срединной плоскости. Почечная фасция фиксирует почку к задней брюшной стенке.

Паренхима почки состоит из 2 слоев: коркового и мозгового. Корковый слой образован почечными тельцами, состоящими из почечных клубочков вместе с капсулой Шумлянско-Боумена, мозговой слой состоит из канальцев. Канальцы образуют пирамиды почки, заканчивающиеся почечным сосочком, открывающимся в малые чашечки. Малые чашечки впадают в 2–3 большие чашечки, образующие почечную лоханку.

Биопсия почки. Электронная микроскопия и иммунофлуоресценция являются ведущими методами в исследовании биоптатов почки при неопухолевых заболеваниях. При работе с биоптатами почки при поражении клубочков необходимо соблюдать фундаментальные правила [1]: основным принципом работы с биоптатом является его правильная ориентация, что требует при работе с маленькими биоптатами использования увеличительной линзы для определения перехода коркового вещества в мозговое. Под микроскопом мозговое вещество имеет ярко-красный цвет, обусловленный сосудистыми сплетениями гломерул. Прямые сосуды коркового вещества выглядят как тонкие прожилки, проходящие через белесоватую ткань. Со стороны коркового вещества берут 1 мм ткани на иммунофлуоресцентное исследование, следующий миллиметр ткани берут для электронной микроскопии, помещая в глутаровый альдегид. Если на исследование присылают несколько биоптатов, такие манипуляции необходимо проделать с каждым из них. В случае, когда невозможно различить корковое и мозговое вещество, на исследование берут 1 мм ткани с одного конца биоптата на иммунофлуоресценцию и 1 мм с противоположного конца. При широких биопсиях 1 полный срез коркового вещества берут на иммунофлуоресцентное исследование и 1 см³ из коркового вещества — в глутаровый альдегид для электронной микроскопии. Остальная ткань направляется на рутинное гистологическое исследование [2].

При исследовании биоптата опухоли почки ориентация препарата не имеет принципиального значения.

Нефрэктомия выполняется как при опухолевой, так и при неопухолевой патологии, что необходимо учитывать в работе с полученным материалом. Макроскопическое описание операционного материала имеет

большое значение и включает в себя важные моменты, которые помогают в трактовке гистологической картины, правильном стадировании опухолей почки и др. Вырезку почки нельзя проводить без подробных клинических данных.

Нефрэктомия при неопухолевых заболеваниях. Макроскопическое описание и вырезка почки при неопухолевых заболеваниях должны быть проведены тщательно, с учетом клинического диагноза. До начала вырезки нужно решить, необходимо ли брать ткань для иммунофлуоресцентного и ультраструктурного исследований. Почку, синус почки и паранефральную жировую клетчатку оценивают как 3 отдельных компонента (табл. 1) [3].

Таблица 1. Описание структур почки при неопухолевых заболеваниях
Table 1. Description of kidney structures in patients with non-tumor diseases

Структура почки Kidney structure	Описываемые параметры Parameters described
Синус почки Renal sinus Сосуды Vessels Лимфатические узлы Lymph nodes Мочеточник Ureter	Наличие атеросклеротических бляшек, тромбоза Presence of atherosclerotic plaques, thrombosis Количество и размер Number and size Длина, наличие стеноза или дилатаций; характеристика слизистой оболочки (розовая, красная) Length, presence of stenosis or dilatation; characteristics of the mucous membrane (pink, red)
Почка Kidney Капсула почки Renal capsule Корковое вещество Renal cortex Мозговое вещество Renal medulla Собирательная система Collecting duct system	Размер, форма Size, shape Поверхность (гладкая/мелко бугристая), прозрачная/мутная, отделяется легко/плотно припаянная Surface (smooth/rough), transparent/opaque, easy to separate/tightly fixed Толщина и цвет, наличие кист, очаговых изменений Thickness and color, presence of cysts, focal changes Толщина, цвет и размер пирамид, наличие кист, очаговых изменений Thickness, color, and size of the pyramids, presence of cysts, focal changes Конфигурация (наличие стенозов, дилатаций), содержимое (в том числе конкременты), характеристика слизистой оболочки (розовая, красная, др.) Configuration (presence of stenoses, dilatations), content (including concretions), characteristics of the mucous membrane (pink, red, etc.)
Паранефральная клетчатка Perirenal fat	Характеристика Characteristics
Надпочечник Adrenal gland	Характеристика и размер Characteristics and size

Макроскопическое исследование материала радикальной нефрэктомии и резекции почки при опухолях.

Рак почки является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей внутренних органов, характеризующейся значительной опухольассоциированной смертностью как у женщин, так и у мужчин. Несмотря на то, что радикальная нефрэктомия или резекция почки остаются «золотым стандартом» лечения локализованного рака почки, за последнее время была внедрена таргетная терапия метастатического почечно-клеточного рака, и точная диагностика, классификация и стадирование стали играть решающую роль не только в определении дальнейшего прогноза, но и в выборе дальнейшего метода лечения пациентов. Правильная и аккуратная вырезка является первым шагом для постановки точного диагноза и определения стадии почечно-клеточного рака. Почка с опухолью должна быть доставлена целиком без надрезов и вместе с тканями, окружающими почку. Если была необходимость в отделении паранефральной клетчатки от почки во время операции, это должно быть описано в направлении. Лимфатические узлы (если выполнялась лимфаденэктомия) рекомендовано присылать в отдельном контейнере. В направлении на патологоанатомическое исследование следует указать следующую сопроводительную информацию: паспортные данные пациента и клинические данные, в которых должны быть указаны сторона поражения, локализация опухоли, клинический дифференциальный диагноз (особенно необходим в случае проведения срочного гистологического исследования); тип оперативного вмешательства; протяженность лимфаденэктомии; семейные генетические синдромы (некоторые генетические синдромы ассоциированы со специфическими подтипами почечно-клеточного рака); информация о предшествующих биопсиях, операциях на почке; особенности, выявленные интраоперационно.

Если клиницисту требуется взять на исследование фрагмент нефиксированной ткани опухоли, забор материала должен проводиться патологоанатомом, для того чтобы не повредить материал для дальнейшей оценки. Материал для исследования должен быть доставлен без фиксирующего раствора в течение 60 мин. При невозможности доставки в эти сроки должна быть договоренность между урологическим и патологоанатомическим отделениями о способе доставки и фиксации [4].

Необходимо правильно подготовить материал к фиксации и последующей вырезке:

- следует избегать повреждения капсулы перед началом вырезки материала;
- для правильной ориентации образца хирург обязан указывать в направлении сторону поражения (левая или правая). При осмотре следует обратить внимание на соответствие, ориентируясь на надпочечник, мочеточник и почечные сосуды, которые являются структурами, по которым можно определить

сторону поражения (мочеточник идет вниз и находится сзади от почечной вены и артерии);

- необходимо локализовать структуры синуса: мочеточник, почечные артерию и вену; в вену должен быть установлен зонд;
- поверхность образца должна быть осмотрена на наличие повреждений, и любые подозрительные участки должны быть описаны. Необязательно маркировать чернилами края резекции, в большинстве случаев опухоль не выходит за пределы жировой ткани и фасции Герота. При окрашивании всего края резекции возникают трудности в дальнейшем процессе вырезки материала. Маркировать нужно только те участки, которые подозрительны в отношении положительного края резекции. Обязательной является маркировка при резекции почки — это край резекции со стороны паренхимы и паранефральной жировой клетчатки (рис. 1);
- паранефральная жировая клетчатка должна быть исследована перпендикулярными к капсуле почки разрезами с целью выявления областей, подозрительных на инвазию. Наличие инвазии в паранефральную клетчатку и/или в клетчатку почечного синуса необходимо отразить в макроскопическом описании (рис. 2–5);
- если почка удалена с надпочечником, надпочечник должен быть исследован параллельными разрезами для исключения патологических образований;

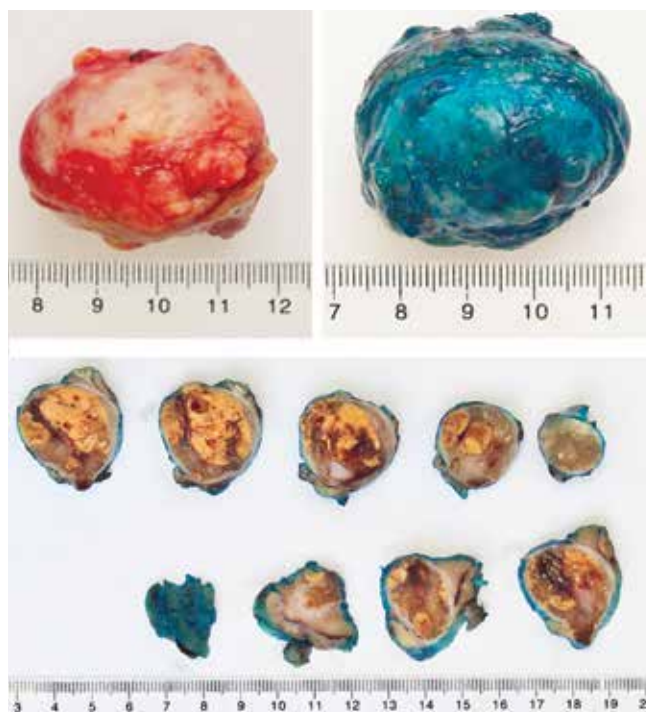


Рис. 1. Материал парциальной нефрэктомии. Опухолевый узел с прилегающей тканью почки, представленной минимально. Окрашенный край резекции

Fig. 1. Gross specimen obtained at partial nephrectomy. Tumor with the adjacent kidney tissue (represented minimally). Stained resection margin

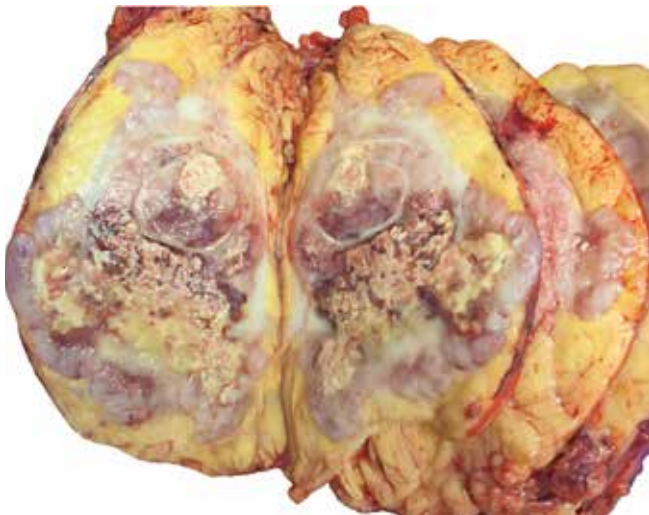


Рис. 2. Опухоль почки с обширными очагами некроза и инвазивным ростом в паранефральную клетчатку

Fig. 2. Kidney tumor with extensive necrosis invading perirenal fat



Рис. 4. Параллельные срезы через опухоль

Fig. 4. Parallel sections of the tumor

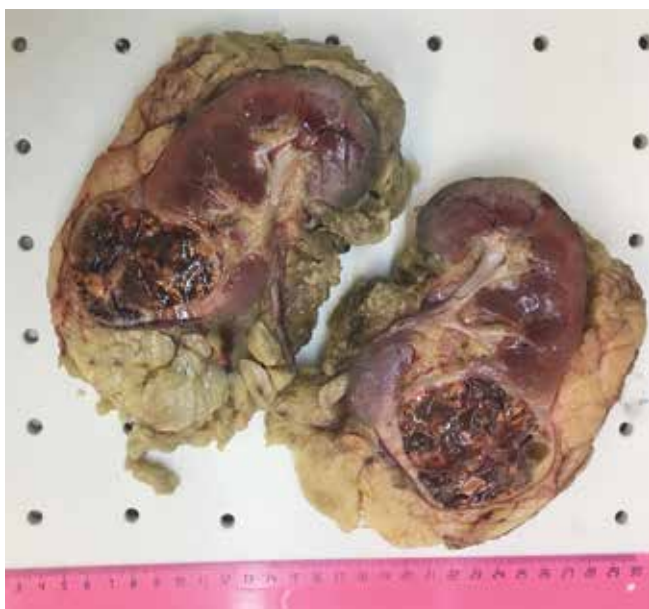


Рис. 3. Первый разрез вдоль длинной оси почки через лоханку

Fig. 3. First incision along the long axis of the kidney through the renal pelvis

- согласно рекомендациям ISUP 2014 первый разрез должен быть проведен вдоль длинной оси почки для лучшего обзора чашечно-лоханочной системы и почечных сосудов (рис. 3, 5–7); если опухоль прорастает в лоханку, это необходимо отразить в описании;
- для выявления инвазии в венозную систему синуса почки разрезы должны быть проведены вдоль зондов, установленных в вены;
- материал должен быть зафиксирован 10 % нейтральным забуференным формалином на 24 ч. Макроскопическое описание должно включать:
- размеры и массу почки с опухолью и жировой клетчаткой;



Рис. 5. Опухолевый узел в центральной части почки имеет характерный для светлоклеточного варианта желтый цвет

Fig. 5. Tumor node in the central part of the kidney is yellow, which is typical of clear-cell variant

- размеры почки с опухолью без жировой клетчатки;
- локализацию и размер опухоли. Размер опухоли является ключевым фактором для стадирования опухоли по системе UICC/AJCC TNM (табл. 2) и коррелирует с инвазией в паранефральную клетчатку, инвазией в клетчатку синуса, прогнозом и метастатическим потенциалом. Для точного определения максимального размера опухоли необходимо выполнить перпендикулярные разрезы (см. рис. 3, 4). Продолженный рост в паранефральную жировую клетчатку и жировую клетчатку синуса необходимо включать в размер опухоли; сателлитные узлы и тромбы в почечной вене не включают в размер;
- характеристику опухоли (форма, цвет, консистенция, наличие кровоизлияний и некрозов). Для



Рис. 6. Опухолевый узел белесовато-серого цвета с некрозом в центре. Макроскопическая картина характерна для папиллярного рака

Fig. 6. Whitish-gray tumor node with necrosis in its center. The macroscopic pattern is typical of papillary cancer

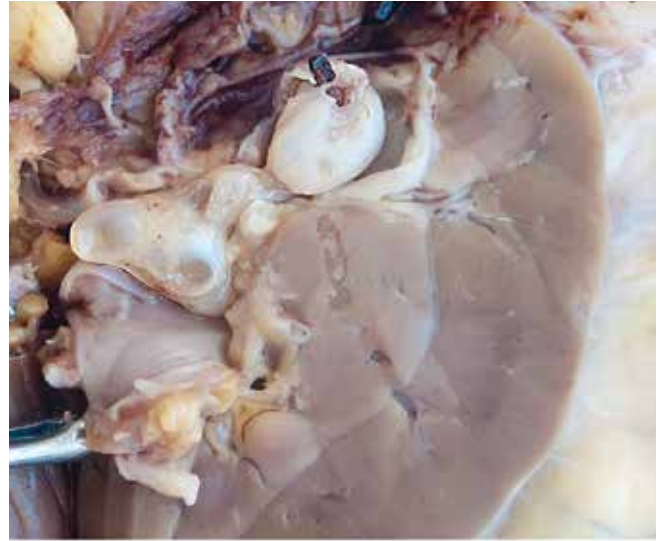


Рис. 8. Кистозная нефрома с пролабированием в просвет чашечно-лоханочного комплекса

Fig. 8. Cystic nephroma invading the pelvicalyceal system

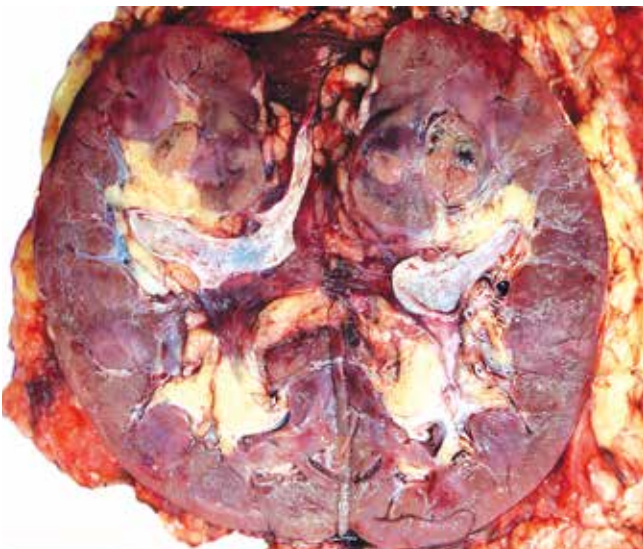


Рис. 7. Опухоль коричневого цвета, характерного для хромофобного рака и онкоцитомы

Fig. 7. Brown tumor, which is typical of chromophobe cancer and oncocytoma

разных вариантов опухолей почек характерны определенные характеристики, и уже во время вырезки материала можно предположить вариант опухоли (рис. 5–8). Необходимо указать наличие некроза и его объем, так как это является прогностическим признаком при светлоклеточном варианте почечно-клеточного рака. Если опухолевый узел неоднородный, необходимо взять фрагменты из разных его участков (так как морфологическое строение или градация опухоли могут отличаться в разных участках, и в сложных случаях участки с классическим строением помогают постановке правильного

диагноза без дополнительных методов исследования), а при гетерогенности градации – правильно градировать;

- характеристику паренхимы почки вне зоны опухоли;
- описание структур синуса почки: наличие инвазии в клетчатку, в почечную вену, пальпируемые узлы (рис. 9);
- описание надпочечника.

Во время вырезки гистологического материала необходимо взять на исследование 1 фрагмент опухоли на каждый сантиметр максимального диаметра, уделяя особое внимание макроскопическим изменениям (некрозы, кровоизлияния и др.). Также необходимо взять фрагменты опухоли, находящиеся рядом с чашечно-лоханочной системой, паранефральной жировой клетчаткой, жировой клетчаткой синуса почки.

При мультифокальном поражении рекомендовано исследовать минимум 5 наибольших по размеру опухолей. Также необходимо исследовать нормальную почечную паренхиму вблизи и на расстоянии от опухоли. Макроскопическое распознавание структур синуса, как правило, не вызывает сложностей. Округлые опухолевые узлы в клетчатке синуса, расположенные



Рис. 9. Опухолевый тромб в почечной вене

Fig. 9. Tumor thrombus in the renal vein

Таблица 2. Классификация опухолей почек AJCC (8-е издание) [6]

Table 2. AJCC tumor staging for renal cell carcinoma (8th edition) [6]

Категория Category	Характеристика Characteristics
pT – первичная опухоль pT – primary tumor	
pTx	Первичная опухоль не может быть исследована Primary tumor cannot be assessed
pT0	Первичная опухоль не определяется No evidence of primary tumor
pT1	Опухоль максимальным диаметром менее 7 см, ограничена почкой Tumor ≤7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
pT1a	Опухоль менее 4 см, ограничена почкой Tumor ≤4 cm in greatest dimension, limited to the kidney
pT1b	Опухоль более 4 см, но менее 7 см, ограничена почкой Tumor >4 but ≤7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
pT2	Опухоль максимальным диаметром более 7 см, ограничена почкой Tumor >7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
pT2a	Опухоль более 7 см, но менее 10 см Tumor >7 cm but ≤10 cm in greatest dimension
pT2b	Опухоль более 10 см Tumor >10 cm

pT3	Опухоль распространяется в крупные вены или перинефральную жировую клетчатку, но не прорастает в надпочечник на стороне опухоли и не распространяется на фасцию Герота Tumor extends into major veins or perinephric tissues, but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota's fascia
pT3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее ветви (имеющие в стенке гладкомышечную ткань), или опухоль прорастает периренальную клетчатку и/или клетчатку синуса, но не распространяется на фасцию Герота Tumor grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle containing) branches, or tumor invades perirenal and/or renal sinus fat but not beyond Gerota's fascia
pT3b	Опухоль макроскопически определяется в нижней полой вене ниже диафрагмы Tumor grossly extends into the vena cava below the diaphragm
pT3c	Опухоль макроскопически определяется в нижней полой вене выше диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены Tumor grossly extends into vena cava above diaphragm or invades the wall of the vena cava
pT4	Опухоль прорастает фасцию Герота (включая дальнейшее распространение на надпочечник со стороны опухоли) Tumor invades beyond Gerota's fascia (includes contiguous extension into ipsilateral adrenal gland)
N – регионарные лимфатические узлы N – regional lymph nodes	
Nx	Лимфатические узлы не могут быть исследованы Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	В регионарных лимфатических узлах метастазы не определяются No regional lymph node metastasis
N1	Определяются метастазы в регионарные лимфатические узлы Metastasis in regional lymph nodes

отдельно от опухоли, являются, как правило, инвазией опухоли в вены синуса.

Инвазия в жировую клетчатку синуса происходит при прорастании интравенозной опухоли за пределы стенки сосуда. Когда опухолевые узлы в клетчатке синуса трудно интерпретировать макроскопически, ISUP рекомендует исследование минимум 3 фрагментов из клетчатки синуса. Если инвазия в клетчатку синуса очевидна или не определяется (при маленьких периферических опухолях), 1 фрагмента, взятого из синуса почки, достаточно для подтверждения макроскопической оценки. Лоханка почки, паранефральная жировая клетчатка, особенно если опухоль прилежит близко к ним, также должны быть исследованы. На исследование берут края резекции почечной вены и артерии, даже если они макроскопически не изменены (у почечной вены стенка тоньше, чем у артерии). Далее

вену и артерию рассекают продольным разрезом и забирают все измененные участки. Также на исследование берут край резекции мочеточника. При парциальной нефрэктомии исследуют хирургические края резекции (край резекции паренхимы почки и край резекции паранефральной жировой клетчатки). Из клетчатки выделяют все лимфатические узлы, определяемые визуально и пальпаторно; если лимфатические узлы не присылают отдельно, вся жировая клетчатка синуса почки должна быть макроскопически исследована на наличие лимфатических узлов. Также берут 1 фрагмент из неизмененного надпочечника и из его образований, если они определяются.

Материал парциальной нефрэктомии (резекции почки) представляет собой опухоль, окруженную почечной паренхимой. На исследование ткань опухоли берут так же, как при радикальной нефрэктомии, единственным отличием является забор на исследование края резекции паренхимы. Край резекции паренхимы окрашивают чернилами и разрезают перпендикулярными разрезами для оценки расстояния от края резекции до опухоли (см. рис. 1) [5].

ПРИМЕР МАКРОСКОПИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ

Правая почка с паранефральной клетчаткой и мочеточником, размерами (указать 3 размера) ... см, нефиксированная, правый надпочечник размером ... см. Окружающая жировая клетчатка толщиной от ... до ... см. Почка размерами ... см. Мочеточник длиной ... см и диаметром ... см, почечная вена длиной ... см и диаметром ... см, просвет свободный/выполнен тромбом (характеристики тромба), интима гладкая, серого цвета с матовым

блеском. Почечная артерия ... см длиной и диаметром ... см, просвет свободный/выполнен тромбом (характеристики тромба), интима гладкая/с наличием фиброзных бляшек (форма, степень сужения просвета), матово-белого/желтого цвета. В верхнем полюсе почки определяется образование круглой формы, ... цвета, с участками кровоизлияний и некроза (указать %), размерами ... см. Опухоль прорастает/не прорастает за пределы капсулы. Синус почки интактный/с наличием опухолевых узлов. Паренхима почки вне зоны опухоли ... цвета, с хорошо/плохо различимой кортико-медуллярной дифференциацией. Лоханка и чашечки покрыты гладкой/шероховатой слизистой оболочкой; прорастание опухоли есть/нет. Надпочечник листовидной формы, корковое вещество желто-коричневого цвета, мозговое вещество черно-коричневого цвета, новообразования есть/нет. Жировая ткань исследована тонкими секционными разрезами, лимфатические узлы есть (количество, размеры от... до ... см)/нет.

1. Край резекции почечной вены — 1 фрагмент.
2. Край резекции почечной артерии — 1 фрагмент.
3. Край резекции мочеточника — 1 фрагмент.
4. Опухоль, капсула и паранефральная жировая клетчатка — 2–4 фрагмента.
5. Опухоль и ткань почки — 1–3 фрагмента.
6. Опухоль и лоханка — 1–2 фрагмента.
7. Опухоль и клетчатка синуса — 1–3 фрагмента.
8. Опухоль с участком кровоизлияния — 1 фрагмент.
9. Опухоль — 3 фрагмента.
10. Ткань почки вне зоны опухоли — 1 фрагмент.
11. Ткань надпочечника — 1 фрагмент [7].

Приведенная схема применяется при исследовании опухолей паренхимы почки, но не для опухолей лоханки.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. RCPA (Royal College of Pathologists of Australasia). Guidelines for Authors of Structured Cancer Pathology Reporting Protocols. RCPA, Surry Hills NSW, 2016.
2. WHO (World Health Organization). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ. Lyon: IARC Press, 2016.
3. DeCastro G.J., McKiernan J.M. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am* 2008;35:581–91.
4. Collins S., McKiernan J., Landman J. Update on the epidemiology and biology of renal cortical neoplasms. *J Endourol* 2006;12:975–85.
5. Srigley J.R., McGowan T., MacLean A. et al. Standardized synoptic cancer pathology reporting: A population-based approach. *J Surg Oncol* 2009; 99(8):517–24.
6. AJCC Cancer Staging Manual 7th edn. Eds.: S.E. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton et al. New York: Springer, 2010.
7. CAP (College of American Pathologists) (2012–2013). Cancer protocols and checklists. Available at: <http://www.cap.org>.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ю. Пушкарь / D.Yu. Pushkar: <http://orcid.org/0000-0002-6096-5723>
 М.В. Ковылина / M.V. Kovylyna: <http://orcid.org/0000-0002-2422-5058>
 Е.А. Прилепская / E.A. Prilepskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6218-7104>
 Л.В. Решетов / L.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0003-4647-9910>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.12.2020. **Принята к публикации:** 25.01.2021.
Article submitted: 25.12.2020. **Accepted for publication:** 25.01.2021.

ДИФФУЗНАЯ СРЕДИННАЯ ГЛИОМА С МУТАЦИЕЙ H3 K27M: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Д.А. Ситовская^{1,2}, Т.В. Соколова¹, И.А. Курносков³, Ю.М. Забродская^{1,4}

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Дарья Александровна Ситовская daliya_16@mail.ru

Диффузная срединная глиома (ДСГ) с мутацией H3 K27M – новая нозология, введенная в классификацию Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы в 2016 г. Это редкая глиальная опухоль с преимущественно астроцитарной дифференцировкой, высокой степени анаплазии (grade IV), характеризующаяся мутациями в генах H3F3A или HIST1H3B/C с K27M. Типичной локализацией данной опухоли является срединная линия головного мозга, включающая таламус, гипоталамус, пинеальную область, мост, спинной мозг.

Авторами представлен анализ 6 наблюдений ДСГ с мутацией H3 K27M у пациентов, оперированных в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова по поводу опухолей срединной локализации, проиллюстрированный 2 клиническими примерами. Отмечено сочетание диффузного типа роста с экзофитным компонентом, с распространением в желудочки или в хиазмально-селлярную область. По гистологическому строению ДСГ с мутацией H3 K27M имели картину астроцитарных опухолей с различной степенью анаплазии: от диффузной астроцитомы до глиобластомы, и в 1 наблюдении – с обширным распространением опухоли по типу глиоматоза. Точный диагноз установлен только при применении иммуногистохимического исследования с выявлением экспрессии мутантного H3 K27M.

Ключевые слова: диффузная срединная глиома, мутация H3 K27M, глиобластома, опухоли мозга

Для цитирования: Ситовская Д.А., Соколова Т.В., Курносков И.А., Забродская Ю.М. Диффузная срединная глиома с мутацией H3 K27M: обзор литературы и собственные наблюдения. Онкопатология 2021;4(1–2):49–57.

DOI: 10.17650/2618-7019-2021-4-1-2-49-57



Diffuse midline glioma with H3 K27M mutation: literature review and own observations

D.A. Sitovskaia^{1,2}, T.V. Sokolova¹, I.A. Kurnosov³, Yu.M. Zabrodskaya^{1,4}

¹A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery – branch of the V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovskogo St., Saint Petersburg 191014, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia;

6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

Diffuse midline glioma (DMG), H3 K27M-mutant is a new nosology introduced in the WHO classification of CNS tumors in 2016. It is a rare glial tumor with predominantly astrocytic differentiation, high degree of anaplasia (grade IV), characterized by mutations in the H3F3A or HIST1H3B/C genes with K27M. The typical localization is the midline of the brain, which includes the thalamus, hypothalamus, pineal region, bridge, and spinal cord.

The authors present an analysis of 6 cases of DMG with H3 K27M-mutant in patients operated on at the A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery for midline tumors. A combination of diffuse growth type with an exophytic component, with spread to the ventricles or to the chiasmally-sellar region, was noted, had a picture of astrocytic tumors with different degrees of anaplasia: from diffuse astrocytoma to glioblastoma, and in one case with an extensive spread of the tumor by the type of gliomatosis. An accurate diagnosis was established only when immunohistochemical studies were used to detect the expression of mutant H3 K27M.

Key words: diffuse midline glioma, H3 K27M mutation, glioblastoma, brain tumor

For citation: Sitovskaia D.A., Sokolova T.V., Kurnosov I.A., Zabrodskaja Yu.M. Diffuse midline glioma with H3 K27M mutation: literature review and own observations. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2021;4(1–2):49–57. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Новая классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей центральной нервной системы, выпущенная в 2016 г., вывела современную патологию на молекулярный уровень [1], обусловив переход от традиционного принципа использования нейропатологических диагнозов, которые преимущественно основаны на микроскопических характеристиках, к использованию молекулярно-ориентированных диагнозов. В обновленной классификации впервые введена новая нозология: диффузная глиома средней линии (диффузная срединная глиома, ДСГ) с мутацией H3 K27M [1, 2].

Так, по определению ВОЗ, ДСГ с мутацией H3 K27M (diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant) – злокачественная опухоль с высокой градацией малигнизации (grade IV), с преимущественно астроцитарной дифференцировкой, характеризующаяся мутациями в генах H3F3A или HIST1H3B/C с K27M (мутациями в генах канонического гистона H3 с заменой в его молекуле лизина в позиции 27 на метионин) [1]. Типичной локализацией данной опухоли является срединная линия головного мозга, включающая таламус, гипоталамус, пинеальную область, мост, спинной мозг, что обуславливает невозможность радикального оперативного вмешательства в связи с анатомической и физиологической дозволенностью. К сожалению, поскольку это новый подтип онкологической патологии с неблагоприятным прогнозом, оптимальная лечебная тактика все еще остается неясной [3–6]. Из-за ограниченного количества исследований все еще не было сделано окончательного вывода относительно прогностического значения степени резекции, химио- и лучевой терапии для пациентов с ДСГ [4].

Ученые давно отмечали особенности течения глиом, интимно связанных с мостом, у детей [7–9]. Хотя предыдущие исследования показали, что данная патология преобладает в педиатрической популяции, она также может встречаться у взрослых пациентов [1, 3, 10]. Не только характеристики, но и прогнозы ДСГ с мутацией H3 K27M у детей и взрослых все еще нуждаются в систематическом изучении [3, 10, 11]. По данным ВОЗ, медиана возраста пациентов при постановке диагноза ДСГ составляет 5–11 лет, причем понтинные опухоли (в области моста) возникают в среднем раньше (примерно в возрасте 7 лет), чем таламические – в области зрительных бугров (примерно в возрасте 11 лет) [1]. Два больших исследования, основанные на данных аутопсий, показали, что менингеальная диссеминация встречается примерно в 40 % случаев

диффузной глиомы, интимно связанной с мостом [12, 13]. Диффузная опухолевая инвазия ствола мозга довольно часто встречается, достигая 25 % случаев, включая поражение верхнего шейного отдела спинного мозга и таламуса [12, 14]. У некоторых пациентов распространенность опухоли достигает лобных или, что реже, затылочных долей, создавая некоторое фенотипическое пересечение с церебральным глиоматозом.

Большое количество работ посвящено прогностическому значению мутации H3 K27M в ДСГ [3–6, 10–12, 15, 16]. Ученые предположили, что наличие мутации H3 K27M в опухоли определяет неблагоприятный клинический исход [4, 6, 16]. Средняя выживаемость взрослых пациентов по данным K.C. Schreck и соавт. составила 17,6 мес [17]. Примечательно, что взрослые пациенты с ДСГ и первичной глиобластомой имели схожую выживаемость, что подтверждает текущую градацию мутантных опухолей H3 K27M как IV степень анаплазии по классификации ВОЗ. В.К. Kleinschmidt-DeMasters и соавт. сообщили, что взрослые и педиатрические ДСГ имели сходные гистологические особенности и неблагоприятный прогноз (8,9 мес) [3]. По данным J.C. Landolfi и соавт., в случаях, когда ДСГ ограничена поражением стволовых структур, у взрослых, по сравнению с педиатрическими пациентами, имелась тенденция к увеличению выживаемости [18]. Этот результат предполагает, что диффузные глиомы ствола мозга могут быть более агрессивными у детей.

При гистологическом исследовании для ДСГ более характерны мелкие и мономорфные клетки, реже они могут быть большими и плеоморфными. Обычно клетки имеют астроцитарную морфологию, хотя и олигодендроглиальная также может встречаться. Примерно 10 % диффузных глиом, интимно связанных с мостом, отличаются отсутствием митотических фигур, микроваскулярной пролиферации и некроза, что в совокупности делает их гистологически соответствующими градации II по классификации ВОЗ. Остальные случаи относятся к злокачественным опухолям с высокой митотической активностью, а также с наличием фокусов некроза и микроваскулярной пролиферации [1].

Что касается молекулярных биомаркеров, H3 K27M-мутантная ДСГ, согласно ранее полученным данным, имеет низкий индекс метилирования MGMT и мутации промотора TERT как у взрослых, так и в педиатрических когортах [5, 19]. Кроме того, мутация H3 K27M встречалась исключительно у пациентов с ДСГ, в то время как коделеция 1p/19q и мутация IDH не выявлялись независимо от возраста пациента. Примечательно, что индекс Ki-67 в детских ДСГ был

значительно выше, чем у взрослых пациентов. Ученые предположили, что более благоприятный прогноз наблюдается у взрослых пациентов с ДСГ с низким индексом Ki-67 [20].

Самое большое исследование, посвященное распространенности ДСГ, опубликовано Н. Jiang и соавт. [21]. В их выборке исследовано 116 пациентов различных возрастных категорий (рис. 1). Взрослая группа включала 57 (49,1 %) пациентов, педиатрическая – 59 (50,9 %). Средний возраст пациентов взрослой группы составил $35,1 \pm 11,8$ года, педиатрической – $8,9 \pm 4,1$ года. Во взрослой группе преобладала таламическая локализация, в детской – ствольная. Размер опухоли во взрослой группе составил $3,9 \pm 1,5$ см, объем резекции – 26,8 %. В детской группе размер опухоли составил $4,4 \pm 0,9$ см, объем резекции – 5,7 %. Выживаемость взрослых составила 9,7–22,3 мес, медиана – 16,0 мес; выживаемость детей – 8,3–11,7 мес, медиана – 10,0 мес. Согласно данным этого исследования, более выраженные клинические, радиологические и молекулярные изменения наблюдались у детей с *H3 K27M*-мутантной ДСГ по сравнению со взрослыми пациентами, также в педиатрической популяции отмечался более неблагоприятный прогноз.

Цель исследования – изучить морфологические и иммуногистохимические (ИГХ) характеристики у пациентов с ДСГ, оперированных в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институ-

те им. проф. А.Л. Поленова (РНХИ им. проф. А.Л. Поленова).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно исследован биопсийный и аутопсийный материал патологоанатомического отделения РНХИ им. проф. А.Л. Поленова за период с 2017 по 2020 г., полученный от 6 пациентов, из них 4 женщины и 2 мужчин, оперированных по поводу объемных образований срединной локализации, у которых после патоморфологического исследования была верифицирована ДСГ с мутацией *H3 K27M*. Операционный материал фиксировали в 10 % забуференном формалине, обезжовивали стандартным способом и заливали в парафин. Изучали гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также результаты ИГХ-реакций. ИГХ-методом определяли GFAP, Olig-2, мутации *H3 K27M* и *IDH-1*, p53, уровень пролиферативной активности Ki-67 (антитела фирмы Dako (Дания), система визуализации EnVision).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2017 по 2020 г. в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова диагноз ДСГ установлен 6 пациентам (см. таблицу) в возрасте от 28 до 66 лет, средний возраст составил 46,2 года. Во всех исследованных случаях предоперационный диагноз не совпал с диагнозом, верифицированным при патоморфологическом исследовании.

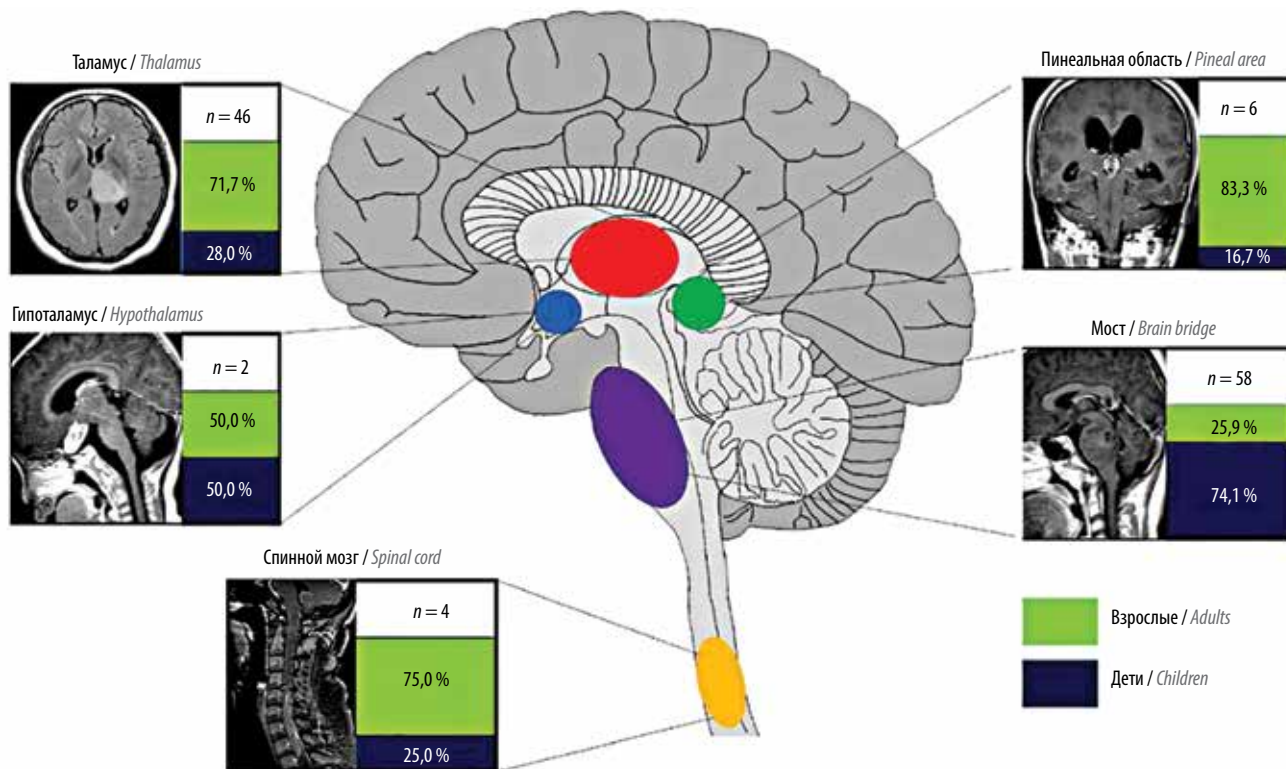


Рис. 1. Распределение *H3 K27M*-мутантной диффузной срединной глиомы во взрослой и педиатрической когортах [21]

Fig. 1. Distribution of *H3 K27M*-mutant diffuse midline glioma in adult and pediatric cohorts [21]

Клинико-морфологические особенности диффузной срединной глиомы с мутацией H3 K27M
Clinical and morphological characteristics H3 K27M-mutant diffuse midline glioma

Пациент Patient	Локализация Location	Предоперационный диагноз Preoperative diagnosis	Гистологическая картина Histology	Уровень пролиферативной активности (Ki-67), % Proliferative activity (Ki-67), %
К., жен., 41 год K., female, 41 years old	IV желудочек Fourth ventricle	Эпендимома Ependymoma	Диффузная астроцитомы Diffuse astrocytoma	2–4
М., муж., 53 года M., male, 53 years old	Подкорковые ядра с распространением в височную долю Subcortical nuclei with invasion to the temporal lobe	Астроцитомы Astrocytoma	Анапластическая астроцитомы Anaplastic astrocytoma	10–12
Б., жен., 28 лет B., female, 28 years old	Пинеальная область с распространением в III желудочек Pineal region with invasion to the third ventricle	Эпендимома Ependymoma	Глиобластома Glioblastoma	8–10
Е., жен., 51 год E., female, 51 years old	Таламус с распространением в хиазмально-селлярную область Thalamus with invasion to the chiasmoseillar region	Краниофарингиома Craniopharyngioma	Глиобластома Glioblastoma	35–50
А., муж., 66 лет A., male, 66 years old	III желудочек Third ventricle	Эпендимома Ependymoma	Глиобластома Glioblastoma	18–20
Ю., жен., 38 лет Yu., female, 38 years old	Базальные ядра с распространением в хиазмально-селлярную область и III желудочек Basal nuclei with invasion to the chiasmoseillar region and third ventricle	Глиома Glioma	Глиобластома Glioblastoma	8–10

В 3 случаях предоперационный диагноз был «эпендимома», в 1 случае — «краниофарингиома», в остальных — «глиома» и «астроцитомы». При гистологическом исследовании в 4 случаях морфологическая картина соответствовала глиобластоме (grade IV), в 1 случае — анапластической астроцитоме (grade III), и еще в 1 — диффузной астроцитоме (grade II). При ИГХ-исследовании подтверждена глиальная природа опухоли, опухоли имели разный индекс пролиферативной активности Ki-67, во всех случаях выявлены диффузная ядерная экспрессия мутантного H3 K27M и отрицательная экспрессия IDH-1. Глиальная природа опухоли, срединная локализация и наличие мутантного гистона H3 с заменой K27M позволили установить пациентам диагноз ДСГ с мутацией H3 K27M.

Представляем 2 клинических наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка К., 41 года, поступила в клинику РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с жалобами на периодическую головную боль в лобной и затылочной областях, головокружение, тошноту, рвоту. Предоперационный диагноз: эпендимома IV желудочка.

На T2-взвешенных изображениях (рис. 2) определялась опухоль IV желудочка, заполняющая практически весь его просвет (размерами 2,3 × 2,1 × 2,1 см), с четкими

контурами, без признаков инфильтративного роста, компримирующая заднюю поверхность ствола.

При патоморфологическом исследовании (рис. 3а–в) препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определялась морфология диффузной астроцитомы низкой степени злокачественности: умеренно клеточная, глиальная опухоль диффузного строения, состоящая из клеток с округлыми гиперхромными ядрами, располагающихся на рыхлом фибриллярном фоне. Ядерный полиморфизм слабо выражен, фокусы клеток с оптически пустой цитоплазмой, персистирующие нейроны. Также в опухоли обнаружены единичные митозы (рис. 3б).

При ИГХ-исследовании (рис. 4) подтверждена глиальная природа опухоли (рис. 4а), индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 5–6 % (рис. 4б). Мутация IDH-1 не выявлена. Кроме того, практически во всех ядрах опухолевых клеток выявлена экспрессия мутантного H3 K27M (рис. 4в). Срединная локализация, гистологическая картина астроцитарной опухоли в сочетании с мутацией гена H3 K27M позволили установить пациентке диагноз ДСГ, соответствующей IV градации malignизации по классификации ВОЗ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Е., 51 года, поступила в отделение хирургии опухолей головного и спинного мозга РНХИ

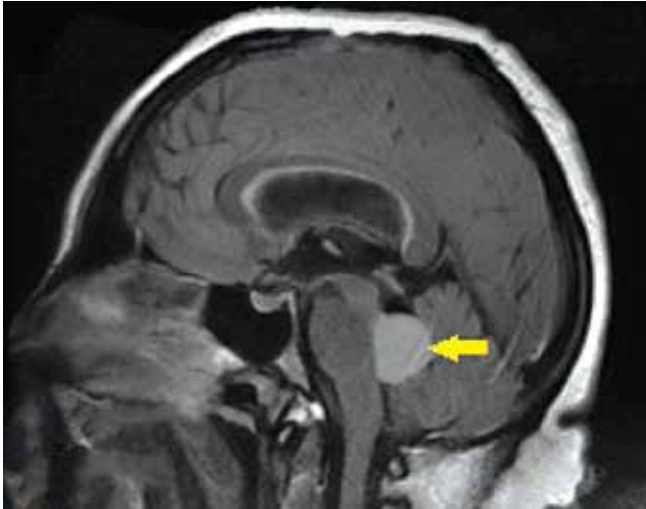


Рис. 2. Пациентка К., 41 год. Магнитно-резонансная томография, T2-взвешенные изображения: опухолевый узел в области IV желудочка (указан стрелкой)

Fig. 2. Patient K., 41 years old. Magnetic resonance imaging, T2-weighted images: a tumor node in the region of the IV ventricle (indicated by an arrow)

им. проф. А.Л. Поленова с жалобами на головные боли, усиливающиеся при ходьбе, снижение памяти, нарушение ориентировки в пространстве. Из анамнеза известно, что с октября 2017 г. у пациентки появились расстройства поведения в виде суетливости, забывчивости, дурашливости, периодические интенсивные головные боли. При проведении компьютерной томографии выявлено новообразование средней черепной ямки в проекции гипофиза, размерами $3,0 \times 2,3 \times 2,8$ см, компримирующее ствол и распространяющееся супраселлярно. Предоперационный диагноз: краниофарингиома.

Выполнены бифронтальная костно-пластическая трепанация, микрохирургическое удаление опухоли хиазмально-селлярной области из субфронтального доступа.

На 13-е сутки после оперативного вмешательства пациентка скончалась от тромбоэмболии легочной артерии.

При гистологическом исследовании операционного материала (рис. 5) выявлена диффузно растущая злокачественная глиальная опухоль, состоящая из клеток с полиморфными гиперхромными ядрами, соответствующая

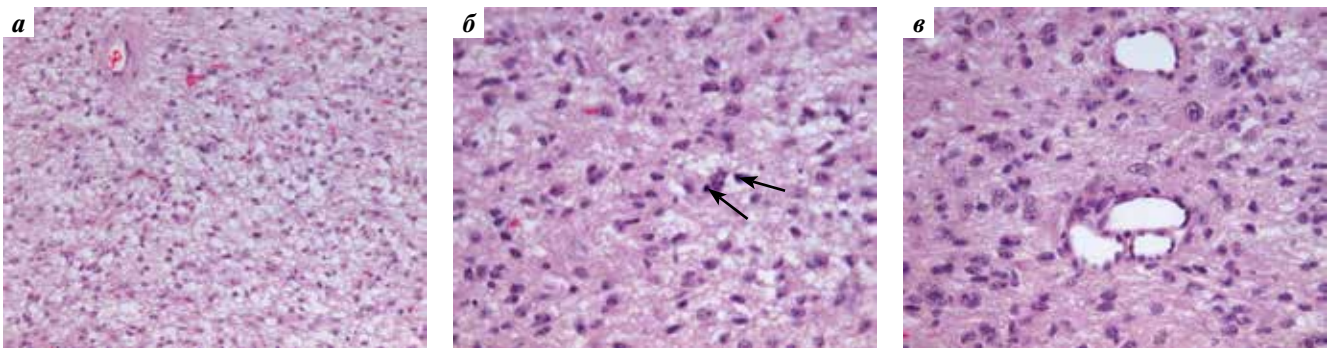


Рис. 3. Пациентка К., 41 год. Диффузная срединная глиома IV желудочка. Морфологические особенности исследуемой опухоли: а – морфология диффузной астроцитомы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – митозы в структуре опухоли (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; в – конгломераты сосудов без пролиферации эндотелия, персистирующие нейроны. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. Patient K., 41 years old. Diffuse midline glioma of the IV ventricle. Morphological features of the tumor under study: а – morphology of diffuse astrocytoma. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; б – mitoses in the tumor structure (indicated by arrows). Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; в – vascular conglomerates without endothelial proliferation, persistent neurons. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

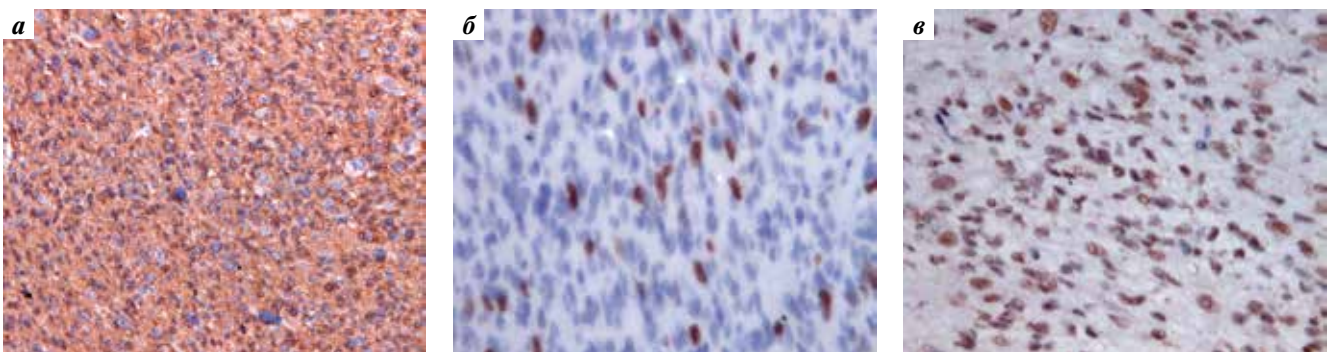


Рис. 4. Пациентка К., 41 год. Диффузная срединная глиома IV желудочка. Иммуногистохимические особенности исследуемой опухоли: а – диффузная цитоплазматическая экспрессия GFAP, $\times 200$; б – умеренная пролиферативная активность (уровень пролиферативной активности Ki-67 5–6 %), $\times 400$; в – положительная ядерная экспрессия мутантного гена H3 K27M, $\times 400$

Fig. 4. Patient K., 41 years old. Diffuse midline glioma of the IV ventricle. Immunohistochemical features of the studied tumor: а – diffuse cytoplasmic expression of GFAP, $\times 200$; б – moderate proliferative activity (Ki-67 index 5–6 %), $\times 400$; в – positive nuclear expression of the mutant gene H3 K27M, $\times 400$

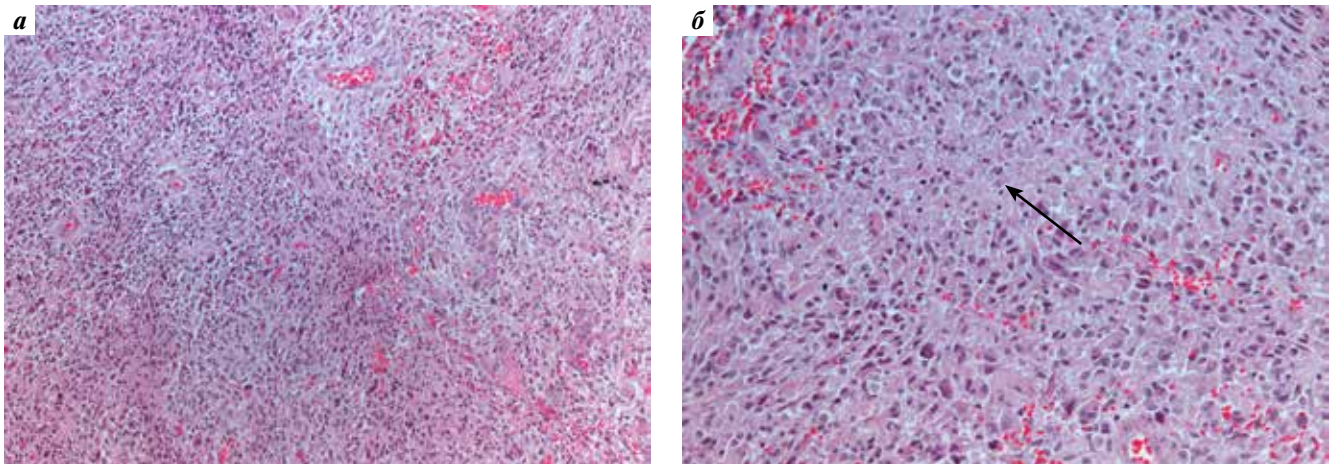


Рис. 5. Пациентка Е., 51 год. Диффузная срединная глиома таламуса. Морфологическое исследование операционного материала: а – морфология глиобластомы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – ланскартообразный некроз (указан стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 5. Patient E., 51 years old. Diffuse midline glioma of the thalamus. Morphological examination of the operating material: a – morphology of glioblastoma. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; б – perinecrotic palisades (indicated by an arrow). Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$

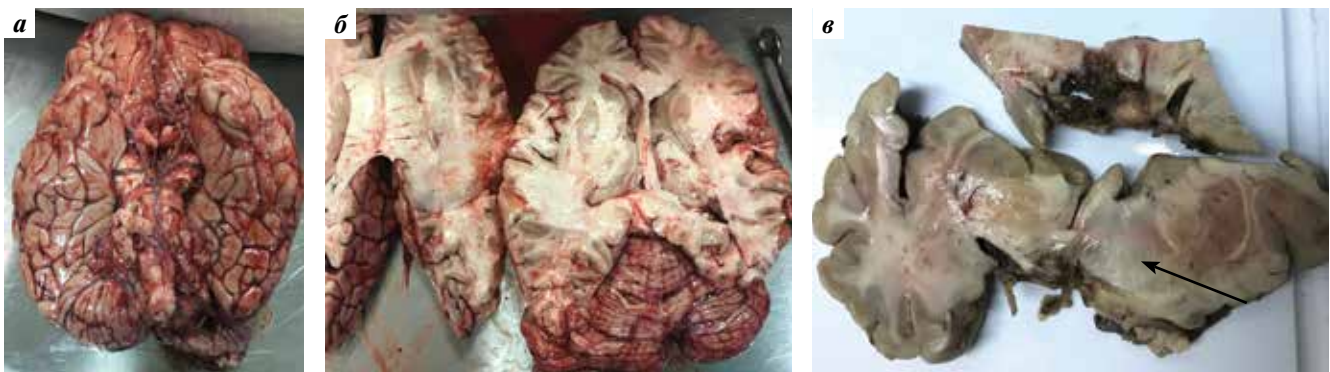


Рис. 6. Пациентка Е., 51 год. Диффузная срединная глиома таламуса. Результаты аутопсии. Макропрепарат головного мозга: а – базальная поверхность головного мозга. В краях операционной раны опухолевого роста не выявлено; б – горизонтальный разрез головного мозга. Признаков опухолевой ткани макроскопически не выявлено; в – фронтальный срез на уровне таламуса. В верхней части рисунка – край операционной раны с рыхлыми бурого цвета краями. Стрелкой указана опухоль

Fig. 6. Patient E., 51 years old. Diffuse midline glioma of the thalamus. Autopsy results. Anatomical preparation of the brain: a – basal surface of the brain. In the edges of the surgical wound, tumor not found; б – horizontal section of the brain. No signs of tumor tissue macroscopically; в – frontal section at the level of the thalamus. In the upper part of the figure – the edge of the surgical wound with loose brownish edges. The arrow indicates the tumor

IV градации малигнизации по классификации ВОЗ. В структуре опухоли обнаружены ланскартообразные некрозы, многочисленные сосуды с пролиферацией эндотелия.

При проведении посмертного патологоанатомического исследования макроскопических признаков опухолевой диссеминации не выявлено (рис. 6). На серийных фронтальных срезах головного мозга (рис. 6в) в правом таламусе выявлен опухолевый узел $d = 3,5$ см, гомогенный, беловато-серого цвета, однородной структуры, без четких границ с прилежащей мозговой тканью, плотной консистенции. В области дна III желудочка и хиазмы – операционная рана, края рыхлые, буроватого цвета (рис. 6в).

При гистологическом исследовании материала выявлен диффузный рост опухоли по типу церебрального глиоматоза (рис. 7) с инвазией в гипофиз. В структуре опухоли

обнаружена выраженная морфологическая гетерогенность: наличие гигантских дву- и многоядерных клеток, формирование уплотненных пилоидных структур с розенталевской дистрофией, наличие периваскулярных розеток и розеткоподобных структур. Комплексы опухолевых клеток были обнаружены в периваскулярных пространствах Вирхова–Робена, в ядрах гиппокампа и моста, в хиазме, мозжечке.

При ИГХ-исследовании (рис. 8) подтверждена глиальная природа опухоли, индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 35–50%. Экспрессия IDH была отрицательной. Кроме того, практически во всех ядрах опухолевых клеток выявлена экспрессия мутантного H3 K27M, что позволило установить пациентке диагноз ДСГ, соответствующей IV градации малигнизации по классификации ВОЗ.

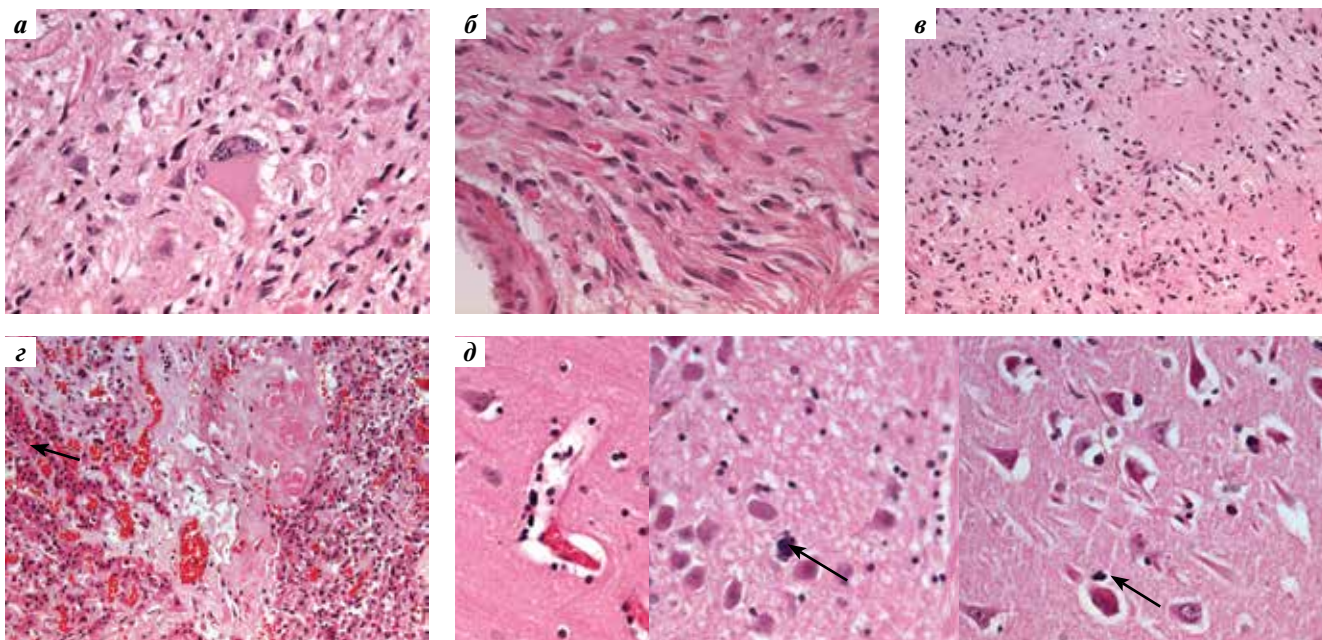


Рис. 7. Пациентка Е., 51 год. Диффузная срединная глиома таламуса. Гистологическое исследование аутопсийного материала: а – гигантская двуядерная клетка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; б – уплотненные пилоидные структуры (розенталевская дистрофия). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; в – розеткоподобные структуры. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; г – инвазия в гипофиз (стрелкой указана ткань гипофиза). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; д – опухолевые клетки в периваскулярных пространствах, в ядрах моста (указано стрелкой), в ядрах гиппокампа (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 7. Patient E., 51 years old. Diffuse midline glioma of the thalamus. Histological examination of autopsy material: a – giant binucleated cell. Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; б – compacted piloid structures (Rosenthal dystrophy). Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; в – rosette-like structures. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; г – invasion of the pituitary gland (pituitary tissue indicated by the arrow). Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; д – tumor cells in the perivascular spaces, in the nuclei of the bridge (indicated by the arrow), in the nuclei of the hippocampus (indicated by the arrow). Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$

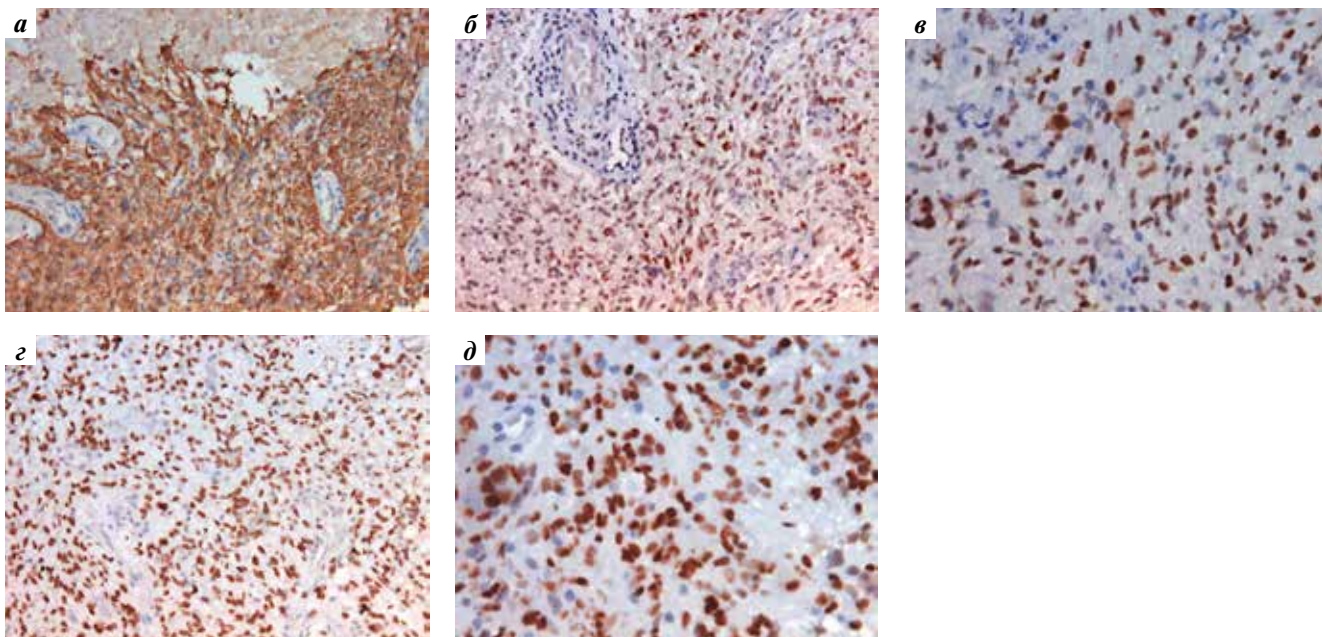


Рис. 8. Пациентка Е., 51 год. Диффузная срединная глиома таламуса. Иммуногистохимические особенности исследуемой опухоли: а – диффузная цитоплазматическая экспрессия GFAP, $\times 200$; б – положительная ядерная экспрессия Olig², $\times 200$; в – высокая пролиферативная активность (уровень пролиферативной активности Ki-67 35–50 %), $\times 400$; г – положительная ядерная экспрессия мутантного гена p53 (50–85 % ядер клеток), $\times 400$

Fig. 8. Patient E., 51 years old. Diffuse midline glioma of the thalamus. Immunohistochemical features of the studied tumor: a – diffuse cytoplasmic expression of GFAP, $\times 200$; б – positive nuclear expression of Olig², $\times 200$; в – high proliferative activity (Ki-67 index 35–50 %), $\times 400$; г – positive nuclear expression of the mutant gene p53 (50–85 % of cell nuclei), $\times 400$

ВЫВОДЫ

Представленные клинические наблюдения ДСГ с мутацией *H3 K27M* продемонстрировали характерную локализацию опухолей по центральной линии с поражением таламуса, пинеальной области, гипоталамуса и ствола головного мозга у пациентов разного возраста. Отмечалось сочетание диффузного типа роста с экзофитным компонентом, с распространением в желудочки или в хиазмально-селлярную область. Нетипичный тип роста для глиом создавал прецедент ошибочной трактовки при предоперационной лучевой диагностике. По гистологическому строению ДСГ с мутацией *H3 K27M* имели картину астроцитарных

опухолей с разной степенью анаплазии: от диффузной астроцитомы до глиобластомы, и в 1 наблюдении – с обширным распространением опухоли по типу глиоматоза. Точный диагноз установлен только при применении ИГХ-исследования с выявлением экспрессии мутантного *H3 K27M*. Таким образом, при новообразованиях глиального вида, независимо от степени дифференцировки и пролиферативной активности, с диффузным и диффузно-экзофитным ростом по средней линии при наличии мутантного гистона опухоли *H3 K27M* присваивается IV степень злокачественности, что сопряжено с худшим прогнозом для пациента.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
2. Louis D.N., Giannini C., Capper D. et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, *H3 K27M*-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol* 2018;135(4):639–42. DOI: 10.1007/s00401-018-1826-y.
3. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Mulchy Levy J.M. *H3 K27M*-mutant gliomas in adults vs. children share similar histological features and adverse prognosis. *Clin Neuropathol* 2018;37(2018):53–63. DOI: 10.5414/NP301085.
4. Karremann M., Gielen G.H., Hoffmann M. et al. Diffuse high-grade gliomas with *H3 K27M* mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro Oncol* 2018;20(1):123–31. DOI: 10.1093/neuonc/now149.
5. Meyronet D., Esteban-Mader M., Bonnet C. et al. Characteristics of *H3 K27M*-mutant gliomas in adults. *Neuro Oncol* 2017;19(8):1127–34. DOI: 10.1093/neuonc/now274.
6. Lu V.M., Alvi M.A., McDonald K.L., Daniels D.J. Impact of the *H3 K27M* mutation on survival in pediatric high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Pediatr* 2018;23(3):308–16. DOI: 10.3171/2018.9.PEDS18419.
7. Buczkowicz P., Hoeman C., Rakopoulos P. et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet* 2014;46(5):451–6. DOI: 10.1038/ng.2936.
8. Monje M., Mitra S.S., Freret M.E. et al. Hedgehog-responsive candidate cell of origin for diffuse intrinsic pontine glioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(11):4453–8. DOI: 10.1073/pnas.1101657108.
9. Jones C., Baker S. Unique genetic and epigenetic mechanisms driving paediatric diffuse high-grade glioma. *Nat Rev Cancer* 2014;14:651–61. DOI: 10.1038/nrc3811.
10. Ebrahimi A., Skardelly M., Schuhmann M.U. et al. High frequency of *H3 K27M* mutations in adult midline gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019. DOI: 10.1007/s00432-018-02836-5.
11. Daoud E.V., Rajaram V., Cai C. et al. Adult brainstem gliomas with *H3 K27M* mutation: radiology, pathology, and prognosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018;77(4):302–11.
12. Buczkowicz P., Bartels U., Bouffet E. et al. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):573–81. DOI: 10.1007/s00401-014-1319-6.
13. Yoshimura J., Onda K., Tanaka R., Takahashi H. Clinicopathological study of diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003;43(8):375–82. DOI: 10.2176/nmc.43.375.
14. Caretti V., Bugiani M., Freret M. et al. Subventricular spread of diffuse intrinsic pontine glioma. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):605–7. DOI: 10.1007/s00401-014-1307-x.
15. Aihara K., Mukasa A., Gotoh K. et al. *H3F3A K27M* mutations in thalamic gliomas from young adult patients. *Neuro Oncol* 2014;16(1):140–6.
16. Castel D., Philippe C., Kergrohen T. et al. Transcriptomic and epigenetic profiling of “diffuse midline gliomas, *H3 K27M*-mutant” discriminate two subgroups based on the type of histone H3 mutated and not supratentorial or infratentorial location. *Acta Neuropathol Commun* 2018;6(1):117. DOI: 10.1186/s40478-018-0614-1.
17. Schreck K.C., Ranjan S., Skorupan N. et al. Incidence and clinicopathologic features of *H3 K27M* mutations in adults with radiographically-determined midline gliomas. *J Neurooncol* 2019;143(1):87–93. DOI: 10.1007/s11060-019-03134-x.
18. Landolfi J.C., Thaler H.T., DeAngelis L.M. Adult brainstem gliomas. *Neurology* 1998;51(4):1136–9. DOI: 10.1212/wnl.51.4.1136.
19. Cohen K.J., Heideman R.L., Zhou T. et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children’s Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011;13(4):410–16.
20. Li Y., Qian Z., Xu K. et al. Radiomic features predict Ki-67 expression level and survival in lower grade gliomas. *J Neurooncol* 2017;135(2):317–24.
21. Jiang H., Yang K., Ren X. et al. Diffuse midline glioma with an *H3 K27M* mutation: A comparison integrating the clinical, radiological, molecular features between adult and pediatric patients [retracted in: *Neuro Oncol* 2020;22(5):736]. *Neuro Oncol* 2019; noz152. DOI: 10.1093/neuonc/now152.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Ситовская / D.A. Sitovskaia: <https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Ю.М. Забродская / Yu.M. Zabrodskaja: <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова.

Все пациенты подписали информированное согласие на использование своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery.

All patients gave written informed consent to the publication of their data.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкопатология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

- Первая страница должна содержать:
 - название статьи,
 - инициалы и фамилии всех авторов,
 - ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
 - полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
 - адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.
- Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак молочной железы (РМЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60. Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу perovanina@mail.ru с обязательным указанием названия журнала.

ОНКОПАТОЛОГИЯ

ONCOPATHOLOGY

www.oncopathology.ru