

## ЗНАЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЦНС.



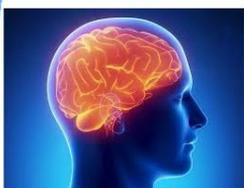
Ж.И.Вострикова

Конференция РООП «Онкоцитология»  
Москва, 9-10.11.2018г

## Головной мозг

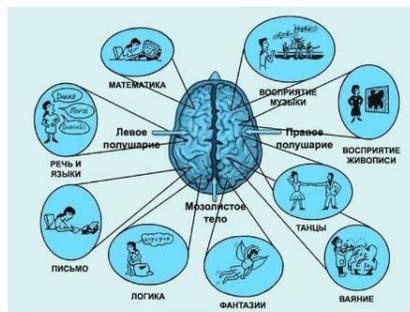


Этот орган очень важен  
Мыслит, думает, подскажет



Головной мозг - основной орган нервной системы, выполняющий множество функций  
Находится в полости черепа и обладает формой, которая в общих чертах соответствует внутренним очертаниям черепной полости

Мозг человека состоит из двух полушарий. Функции правого и левого полушария различаются



Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают особое место среди новообразований человека. Это обусловлено рядом обстоятельств, основным из которых является локализация патологического процесса. Беспрепятственный и часто инфильтративный рост опухолей в пределах полости черепа и позвоночного канала приводит к разрушению жизненно важных структур, что свидетельствует о клинической злокачественности всех, без исключения, новообразований ЦНС.

Опухоли этой локализации отличаются чрезвычайным разнообразием гистологических форм, что объясняется их происхождением из элементов различных тканей. Частота их по составу в целом примерно 4,5% до 8%, из общего числа первичных новообразований на их долю приходится около 9%. В детском возрасте они занимают по частоте второе место после лейкозов. Идет отчетливое увеличение данных новообразований в 1,5 раза каждое десятилетие. Более 90% новообразований диагностировано прижизненно.

**В 2016г.** была опубликована новая (третья) редакция **международной морфологической классификации ВОЗ опухолей ЦНС**. Несмотря на название, в классификации приведены также и опухоли периферических нервов.

Наряду с гистологической характеристикой новообразований, новая классификация, так же как и старая, подразделяет все опухоли на 4 степени злокачественности. Однако в качестве критериев, определяющих степень малигнизации, принята не длительность жизни больных после "радикальных" операций, а суммарная оценка таких гистологических признаков, как атипия ядер, клеточный полиморфизм, митотическая активность, пролиферация эндотелия сосудов и наличие очагов некрозов.

Важнейшим событием **2016** года в нейроонкологии, равно как и нейрохирургии и нейроморфологии, явился выход новой

**«Классификации опухолей центральной нервной системы» ВОЗ, с наличием значимой молекулярно-генетической характеристикой или хромосомной аберрацией.** (Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds) :WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4 th edition).IARC: Lyon, 2016.)

В связи с появлением новых нозологических единиц в классификации несколько изменился список новообразований с разной степенью злокачественности.

Темп, который взяли зарубежные коллеги в изучении молекулярных особенностей опухолей центральной нервной системы в последнее десятилетие, впечатляет. Будущая классификация опухолей ЦНС, вероятно, будет значимо отличаться от уже опубликованной. Во многом эти достижения связаны с внедрением методики

**метиляционного профилирования ДНК с использованием Illumina Human Methylation 450 BeadChip и метода полного экзомного секвенирования.**

**Все опухоли и опухолеподобные процессы ЦНС  
разделены на следующие группы:**

**1. Нейроэпителиальные /нейроэктодермальные  
опухоли:**

– до 70% от основной массы

астроцитомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, эпендимомы, глиобластомы, опухоли хориоидного сплетения, глионейрональные и смешанные, опухоли пинеальной области, прочие; эмбриональные/медуллобластомы,нейробластомы, PNET, тератома.

**2. Опухоли черепно-мозговых и параспинальных  
нервов:**

- а) невриномы,
- б) нейрофибромы,
- в) периневромы\_.

**3. Из оболочек мозга (менингососудистые опухоли) :**

- менингиомы.

**4. Мезенхимальные :**

– липомы, ангиомы, хондромы, остеомы, саркомы.

**5. Первичные меланоцитарные и опухоли неизвестного  
гистогенеза.**

**6. Опухоли хиазмально-селлярной области.**

## 7. Лимфомы и гемопоэтические опухоли:

- а) лимфома,
- б) плазмоцитома,
- в) гранулоцитарная саркома.

## 8. Герминоклеточные опухоли.

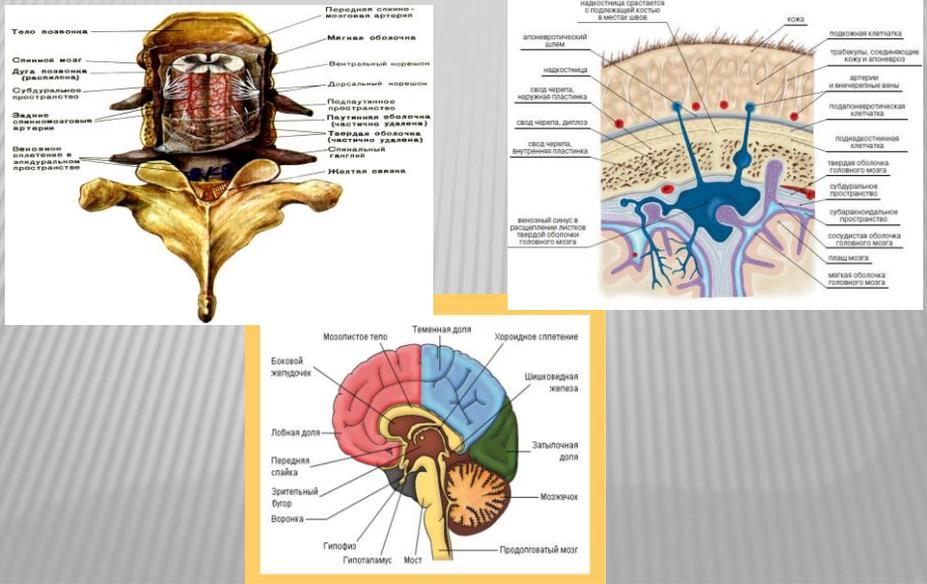
## 9. Метастатические опухоли.

### **ЗНАЧИМЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

1. **Диффузная (GII) и анапластическая астроцитома (GIII)** *мутация в гене IDH (ИГХ, ПЦР) позитивный прогноз;*
- ✗ 2. **Олигодендроглиома GII/GIII** – мутация в гене IDH, делеция 1p 19q (ИГХ, ПЦР) – позитивный прогноз;
- ✗ 3. **Глиобластома (GIV)** – мутация в гене IDH (ИГХ, ПЦР) – позитивный прогноз;
- ✗ 4. **Диффузная глиома средней линии (GIV)** – с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A)(50–80% в зависимости от локализации) (ИГХ) – негативный прогноз;
- ✗ 5. **Эпендимома (GII/GIII)** – с химерой RELA (RELA-fusion-positive) (70% у детей) (L1CAM – ИГХ, ПЦР, FISH) – негативный прогноз;
- ✗ 6. **Медуллобластома (GIV)** с активацией сигнального каскада WNT (10%) (ИГХ) – позитивный прогноз; с активацией сигнального каскада SHH (30%) (ПЦР) – негативный прогноз;
- ✗ 7. **Эмбриональная опухоль с многослойными розетками (GIV)** – с повреждением гена C19MC(95%) (FISH) – негативный прогноз.

✗

## АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ОБОЛОЧЕК.



## Расположение новообразований по локализациям.



Получение достоверного морфологического диагноза перед нейрохирургическим вмешательством позволяет не только **определить план лечения, объем операции, но и выбрать доступ для хирургического вмешательства , а в некоторых случаях вообще отказаться от операции в пользу лучевого лечения или гормоно(химио)терапии.**

Например, в настоящее время разработаны методы нехирургического лечения первичных лимфом головного мозга (агрессивная химиотерапия препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер) и лучевая терапия.

**Поэтому всё актуальней становится долечевная морфологическая диагностика опухоли, где особенно велика роль цитологического метода при исследовании материала стереотаксической биопсии или аспирационной пункции тонкой иглой под контролем КТ.**

Однако первые серьезные работы, посвященные диагностическим биопсиям мозга (Adams J.H., Graham D., Doyle D., 1981; Sugita K. et al., 1975), опубликованы только в 1980-х годах после появления компьютерного томографа, когда нейрохирурги получили возможность направлять биопсийную иглу непосредственно в очаг поражения под контролем прибора.

Одновременно появились работы по лечению неоперабельных глиом, для чего в ткань опухоли вводили источники короткофокусного излучения (брахитерапия) (Gleason C.A., Wise B.L., Feinstein B., 1978; Mundinger F. et al., 1980; Colombo F. et al., 1984; Lunsford L.D. et al., 1995).

Это требовало установления гистологического типа опухоли и определения ее границ. К патоморфологу были предъявлены жесткие требования верификации диагноза в предельно короткие сроки .

Именно в таких диагностических ситуациях стали очевидны все **преимущества цитоморфологического метода**, которые заключаются в его простоте и доступности. Метод мало травматичен, с его помощью возможно получение диагностически значимого материала из труднодоступных или нежелательных для открытой биопсии локализаций; также, имеется возможность срочного интраоперационного (в т.ч. неоднократного) исследования небольшого объема такого сложного рыхлого материала, как мозговая ткань - отсутствуют артефакты замораживания и травматизации, как биоматериала, так и самого пациента.

**Это особенно важно, когда диагностика минимальных клинических проявлений заболевания не оправдывает травматическую диагностическую краниотомию (Munar S. et al., 1985), а объем взятого при стереотаксической пункции биоптата настолько мал, что полученные срезы бывают малоинформативны.**

Самого серьезного внимания заслуживают вопросы цитоморфологической верификации всех этих опухолей, их дифференциальной диагностики и правильной интерпретации цитологических данных, особенно, в связи с широким применением в комбинированном лечении высокоэффективных химиопрепаратов и средств таргетной терапии, а также с новейшими разработками в области лучевой терапии опухолей центральной нервной системы (гамма-нож и т. п.).

**Указанные выше аспекты определяют возросший интерес к изучению вопросов цитологической диагностики опухолей центральной и периферической нервной системы.**

В настоящее время уже установлены основные цитогистологические параллели строения опухолей нервной системы.

Также, систематизированы типы опухолей нервной системы в зависимости от их гистогенеза, локализации и цитологических особенностей. Разработаны цитологические критерии диагностики редких опухолей нервной системы.

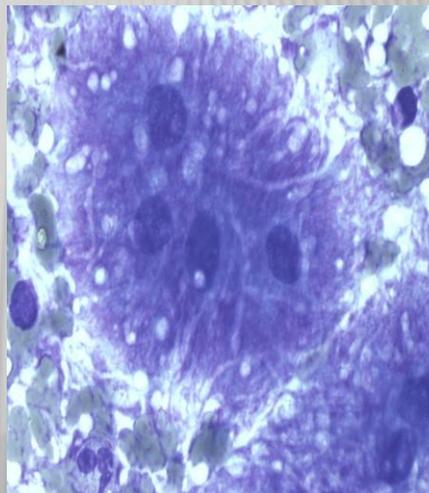
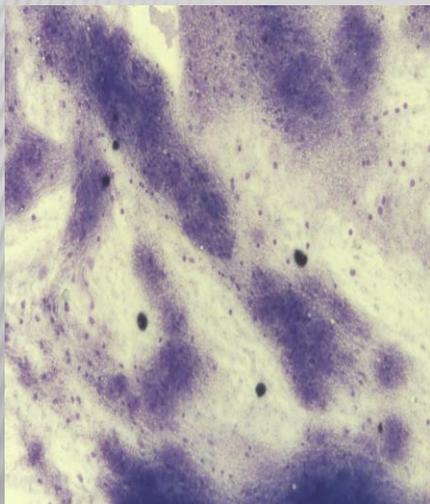
**Предложена цитологическая классификация опухолей нервной системы, основанная на выявлении клеточных, структурных и функциональных особенностей различных новообразований, что позволяет унифицировать совместную работу нейрохирурга и цитопатолога.**

**Хочется отметить вклад коллег Балязина В.А., Шапиро Н.А., Шакунова А.Н., Батороева Ю.К. и других.**

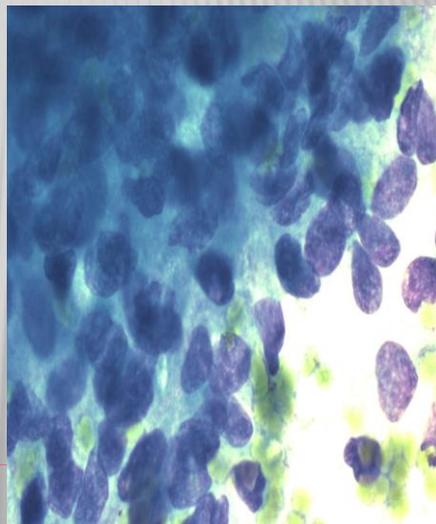
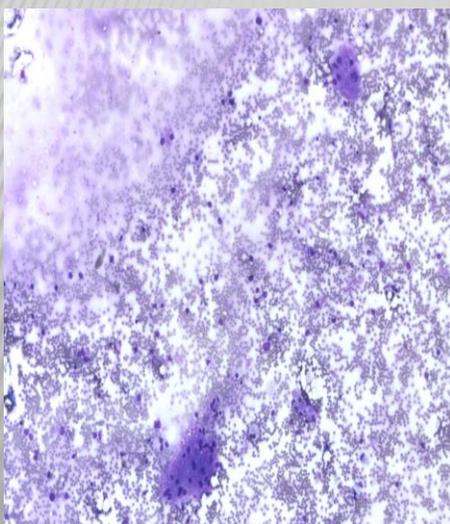
**1. Установлено, что цитологические признаки** опухолей адекватно и объективно отражают гистологическое строение и степень дифференцировки различных опухолей нервной системы и позволяют с большой точностью верифицировать гистологическую форму опухоли (личные исследования – до 96-98%).

**2. На основании сравнительного анализа результатов цитологического и гистологического исследования установлена высокая точность, чувствительность и специфичность цитологического метода при диагностике опухолей нервной системы.**

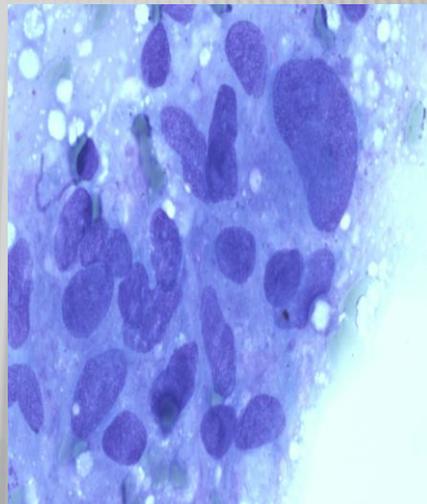
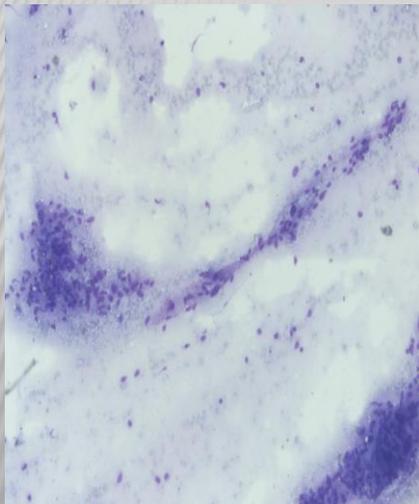
**ПАЦИЕНТ М., ЖЕН, 33Г. ОПУХОЛЬ ПРАВОГО ПОЛУШАРИЯ.  
ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:  
АСТРОЦИТОМА, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ФИБРИЛЛЯРНАЯ.**



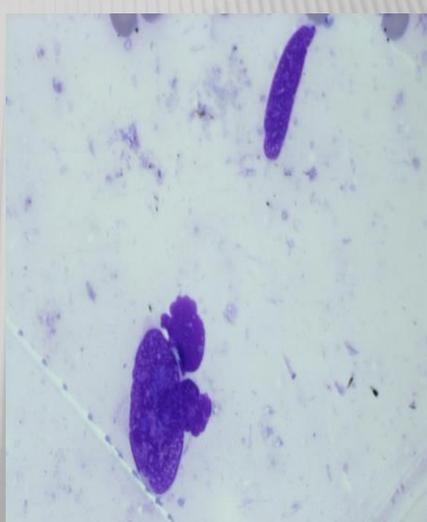
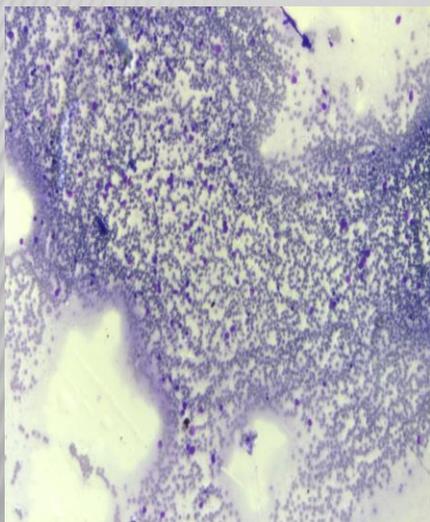
**ПАЦИЕНТ Д., ЖЕН, 65Л. ОПУХОЛЬ ПРАВОЙ ТЕМЕННОЙ  
ДОЛИ.  
ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:  
АСТРОЦИТОМА ПРОТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ.**



**ПАЦИЕНТ О., МУЖ., 53Г. ОПУХОЛЬ ПРАВОЙ ЛОБНОЙ ДОЛИ  
ГОЛ/МОЗГА.  
ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:  
ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМА.**



**ПАЦИЕНТ А., ЖЕН., 77Л. НОВООБРАЗОВАНИЕ ПРАВОГО  
МОСТОМОЗЖЕЧКОВОГО УГЛА.  
ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:  
НЕВРИНОМА.**

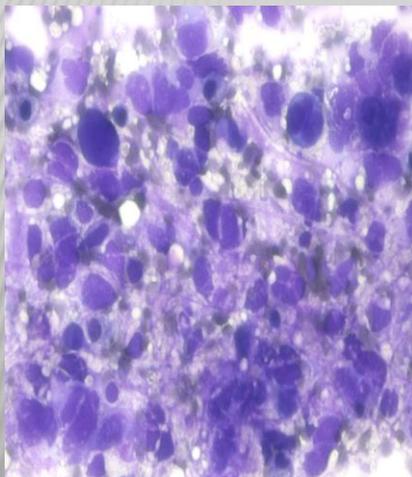


**3. На основе цитологических критериев систематизированы типы опухолей центральной и периферической нервной системы в зависимости от их гистогенеза и локализации.**

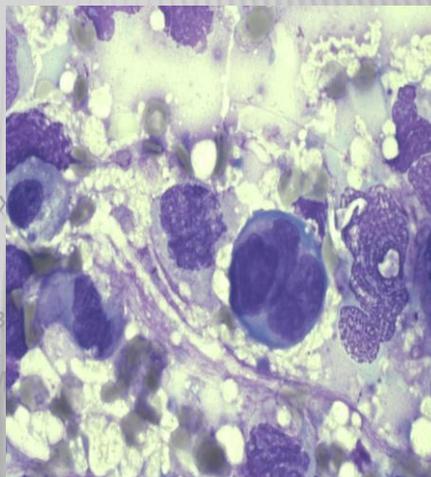
**4. Разработан рациональный алгоритм дифференциальной цитологической диагностики опухолей центральной и периферической нервной системы, основанный на результатах цитологического, иммуноцитохимического и кариоморфометрического исследования с учетом гистогенеза опухолей.**

**ПАЦИЕНТ М.,Ж,49Л. ОПУХОЛЬ ТЕМЕННО-ВИСОЧНОЙ ОБЛАСТИ СЛЕВА. ГЛИОМА?**

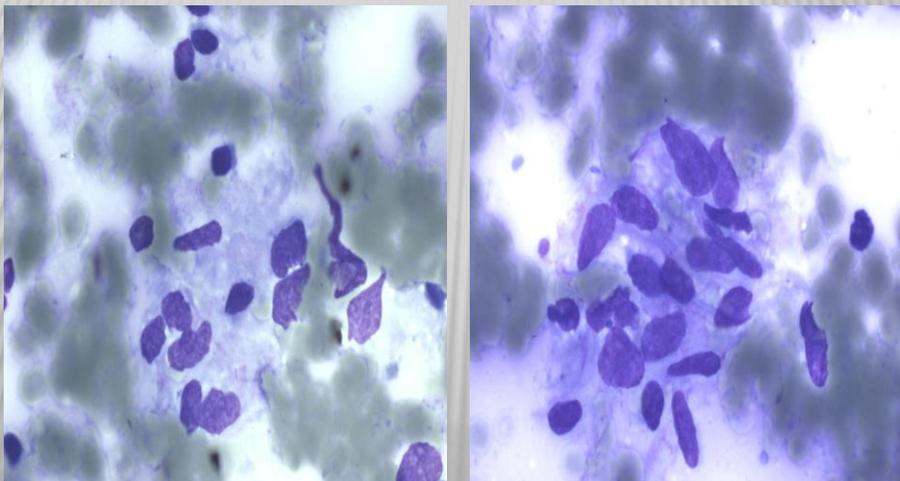
**ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:  
ГЛИОБЛАСТОМА ПОЛИМОРФНОКЛЕТОЧНАЯ.**



М., Ж  
НО-В  
КОЕ  
ВИМ



**ПАЦИЕНТ П., ЖЕН., 57Л. ОПУХОЛЬ ЛЕВОЙ ЛОБНОЙ ДОЛИ  
Г/МОЗГА.  
ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ:  
ГЛИОБЛАСТОМА.**



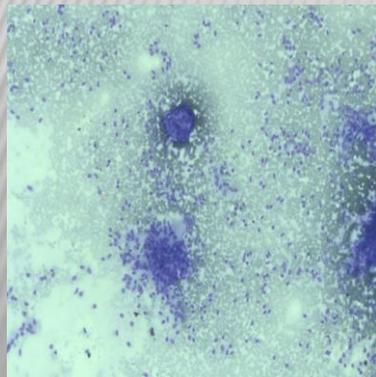
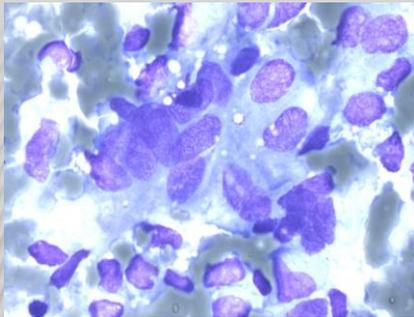
Знание точной локализации, характера роста опухоли, анамнестических данных (пол, возраст, длительность заболевания), а также учет начальных симптомов заболевания, данных инструментальных обследований – КТ, МРТ, особенно при интраоперационной диагностике, помогает ориентировать цитолога на гистогенез и вариант опухоли.

**При сравнении микроскопической картины цитологических и гистологических препаратов установлено, что в мазках сохраняются признаки, отражающие как клеточный состав, так и гистоархитектонику опухолей. В них яснее и отчетливее, чем в гистологических срезах, выявляются особенности морфологии клеток опухоли (длина и количество отростков, расположение и плотность волокон, структура хроматина, присутствие ядрышек и ВЦВ) и признаки полиморфизма (атипии/анаплазии).**

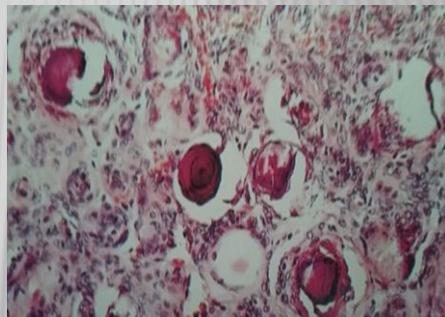
Это позволяет определять не только гистогенез и гистотип опухоли, но также и степень ее злокачественности.

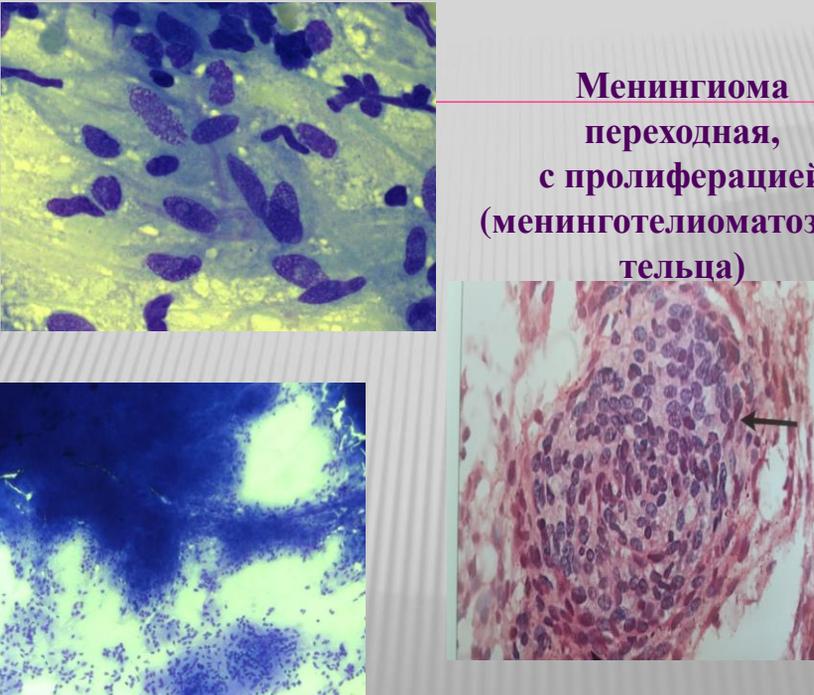
**Основными критериями цитологической диагностики опухолей НС являются:**

- количество клеток и характер их расположения;
- преобладающий фенотип клеток;
- характер цитоплазмы, ее отростков и ядер;
- пролиферативная активность (фигуры митозов, индекс пролиферации);
- формирование характерных тканевых структур (розетки, сосочки, псаммомы), признаки гиперплазии эндотелия и пролиферации сосудов (бифуркации, сосудистые почки, «гломерулоидные» структуры);
- признаки некроза (макрофаги, детрит);
- фон цитологического препарата (нейропиль, миелиновые волокна).



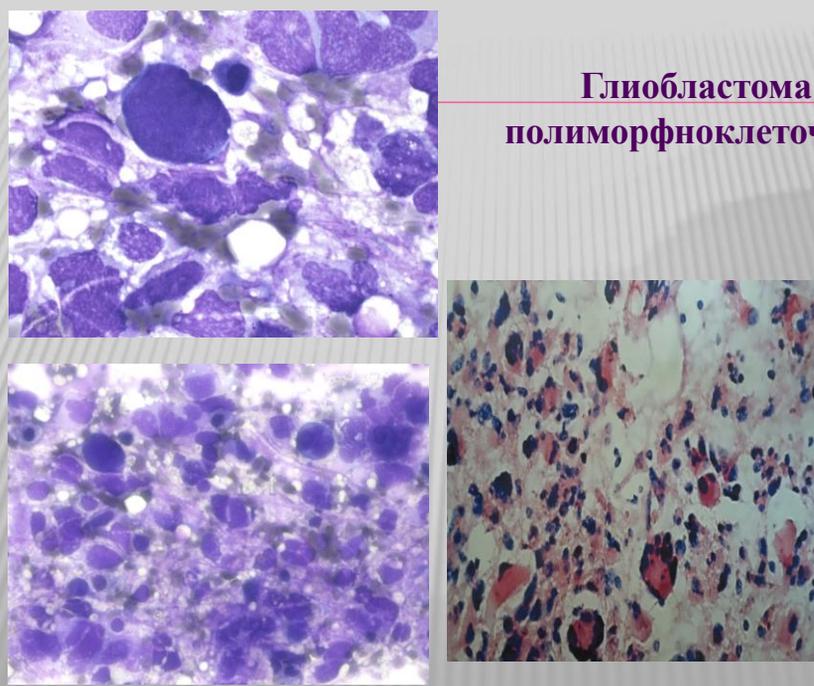
**Псаммная  
менингиома  
(псаммомные тельца)**





The top-left image shows a histological section of meningioma tissue with characteristic whorled architecture and hyperchromatic nuclei. The bottom-left image is a fluorescence micrograph showing bright spots against a dark background. The right image is a histological section showing a dense cellular area with a black arrow pointing to a specific feature.

**Менингиома  
переходная,  
с пролиферацией  
(менинготелиоматозные  
тельца)**



The top-left image shows a histological section of glioblastoma with pleomorphic cells and large nuclei. The bottom-left image is another histological section showing cellular detail. The right image is a histological section showing a dense cellular area with a black arrow pointing to a specific feature.

**Глиобластома  
полиморфноклеточная**

**Алгоритм цитологического исследования и верификации/заключения врача-специалиста (цитолога/цитопатолога) включает в себя последовательное поэтапное решение следующих вопросов:**

- **опухоль или не опухоль;**
- **определение клеточного субстрата опухоли и фенотип клеток опухоли:** астроцитарный, олигодендроглиальный, эпендимальный, нейрональный, менингеальный, нейроэндокринный, мезенхимальный и пр.;
- **определение наличия или отсутствия полиморфизма клеток и ядер;**
- **определение пролиферативной активности – количество митозов, индекс пролиферации;**

- **поиск признаков гиперплазии сосудов и пролиферации эндотелия, характеризующихся появлением «гломерулоидных» клубков сосудов;**
- **поиск признаков некроза, которые могут проявляться наличием некротических масс (абсолютный признак) и макрофагов;**
- **кариоморфометрия;**
- **иммунофенотипирование.**

Диагностически значимые для морфологической диагностики опухолей ЦНС структурные признаки, определяющиеся при цитологическом исследовании:

- 1) **розетки** (нейробластома, медуллобластома, эпендимома);
- 2) **сосочки** (эпендимома, опухоли хориоидного сплетения);
- 3) **концентрические менинготелиоматозные тельца** (менингиома);
- 4) **псаммомы** (опухоли хориоидного сплетения, менингиома);
- 5) нормальные и пролиферирующие **сосуды** (астроцитомы, глиобластома, менингиома, сосудистая мальформация).

**Однако, и у цитологического метода есть ограничения, и поэтому гистологический метод имеет определенные преимущества перед ним, которые проявляются в возможностях:**

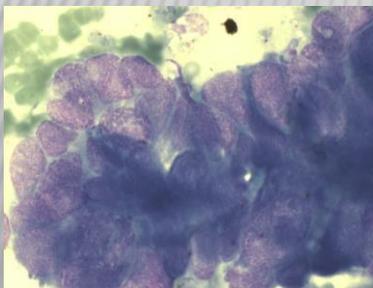
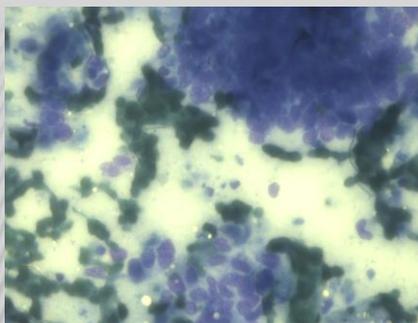
- оценки типа некрозов («географический», характерный только для опухоли, или ишемический);
- выявления особенностей гистоархитектоники – наличия или отсутствия сосочковых и «ангиоцентрических» структур, периваскулярного типа строения, инвазии капсулы, клеточного типа и глубины инфильтратов;
- стандартизованной оценки пролиферативной активности (подсчет митотического индекса и индекса мечения (labeling index)).

### Преимущество цитологического метода при диагностике опухолей ЦНС:

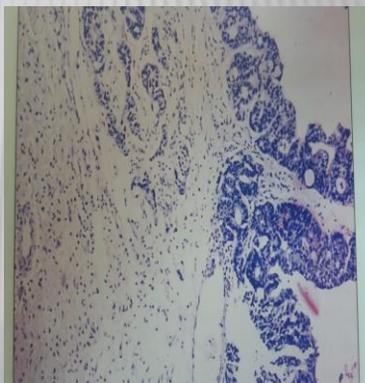
- а) возможность исследования **минимального объема** биопсированного материала, даже очень рыхлой консистенции, особенно при получении из функционально значимых структур ЦНС;
- б) **дооперационное** исследования материала, полученного при еще более щадящей, чем биопсия процедуре – тонкоигольной аспирационной пункции патологического очага (иногда и неоднократной);
- в) предельно **короткие сроки** окраски материала, в зависимости от методики – от 15–20 секунд до 2–3 мин.;

- г) **качество** окрашенных цитологических препаратов, полученных во время интраоперационного исследования не уступает препаратам для планового исследования;
- д) в сравнении с экспресс-морфологическим исследованием замороженных срезов опухолей ЦНС позволяет лучше рассмотреть детали ядра и клетки, что делает возможным **более точно** установить диагноз во время интраоперационного исследования некоторых нозологических форм (лимфомы ЦНС, глиомы, метастатические опухоли).

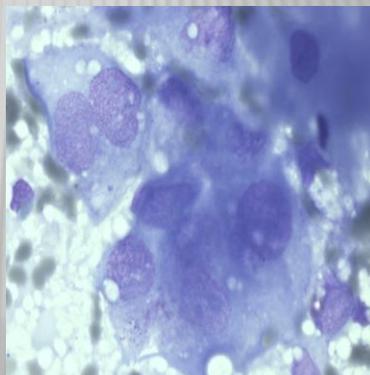
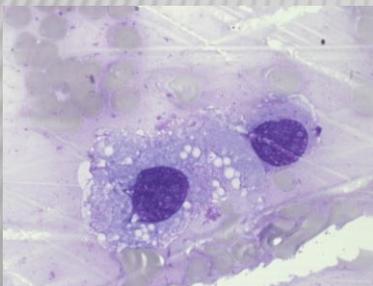
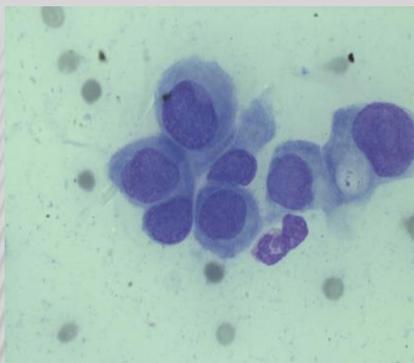
е) на полученных цитологических мазках возможно проведение всех типов **дополнительных** морфологических исследований (ИЦХ, РИФЦ), включая и молекулярно-биологические.



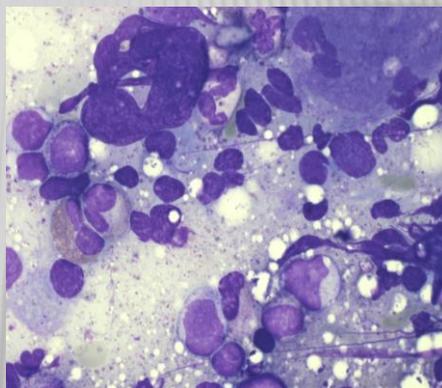
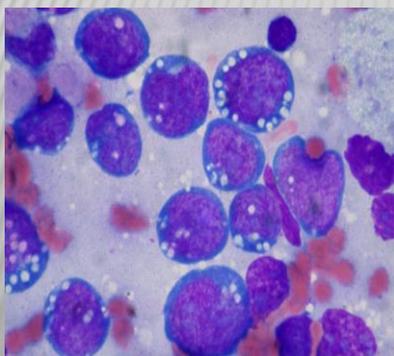
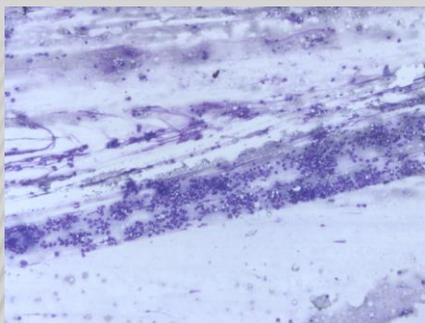
**Метастаз  
аденокарциномы  
кишечного типа.  
Анамнез:  
колоректальный рак.**

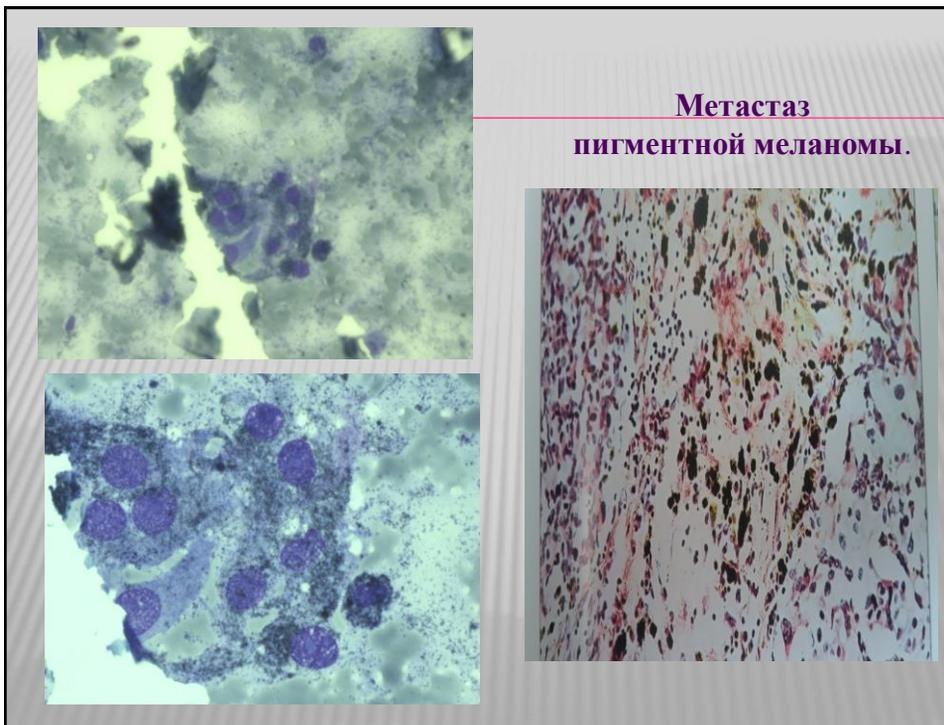


**Метастаз  
G2 аденокарциномы.**



**Лимфома. МТС в L4**





*В цитологической лаборатории ФГБУ «РНИОИ» за период наблюдения и диагностики 1,5г, было проведено более 600 исследований с разной патологией и нозологией новообразований ЦНС. Показатель специфичности метода в нашей работе, совместно с отделением НЕЙРООНКОЛОГИИ, составил в среднем 92,5 %, чувствительности/верификация – 96-98%.*

**ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ОПУХОЛИ,  
УСТАНОВЛЕННАЯ ОПЫТНЫМ ЦИТОПАТОЛОГОМ,  
НЕРЕДКО ПРИРАВНИВАЕТСЯ К  
ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОМУ ДИАГНОЗУ. ВЫСОКАЯ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ЦИТОЛОГА  
(ВРАЧА КЛД) ЗАКЛЮЧАЕТСЯ НЕ ТОЛЬКО ВО  
ВСЕСТОРОННЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ  
ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИССЛЕДОВАНИЯ, НО, ЧТО НЕ  
МЕНЕЕ ВАЖНО, С УЧЕТОМ ОГРАНИЧЕНИЙ  
ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА. МЕТОДИКИ  
ДОПОЛНЯЮТ ДРУГ ДРУГА, И ЛУЧШЕ ОБА МЕТОДА  
ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПАРАЛЛЕЛЬНО. НО, ЕСЛИ ДИАГНОЗ  
ОСНОВАН НА СТРУКТУРЕ ОЧАГА ПОРАЖЕНИЯ, ТО  
БОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫ ЗАМОРОЖЕННЫЕ СРЕЗЫ.  
ВО ВСЕХ ОСТАЛЬНЫХ СЛУЧАЯХ – ПРЕИМУЩЕСТВО  
У ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА. ЧЕМ ВЫШЕ  
УРОВЕНЬ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТА, ТЕМ НИЖЕ  
СУБЪЕКТИВИЗМ ДИАГНОСТИКИ.**

