

Макроскопическое исследование биопсийного и операционного материала

Руководство
для врачей-патологоанатомов

Под редакцией
Ю.А. Криволапова

УДК 616-091(035)
ББК 52.5я75
М16

М16 Макроскопическое исследование биопсийного и операционного материала. Руководство для врачей-патологоанатомов / под ред. Ю.А. Криволапова. — М.: Практическая медицина, 2020. — 352 с.: ил.

ISBN 978-5-98811-574-8

Книга содержит подробную информацию о макроскопическом исследовании биопсийного и операционного материала, который встречается в повседневной практике врачей-патологоанатомов. Каждая глава руководства посвящена исследованию объектов различной анатомической локализации. Отдельные главы содержат сведения общего характера: определение краев резекции и их маркировка, исследование объектов с ятрогенными повреждениями и механическими травмами.

Книга подготовлена коллективом авторов, ее материал основан на зарубежном и собственном опыте работы врачей-патологоанатомов. Авторы будут искренне благодарны коллегам за замечания и предложения по улучшению этого руководства. Просьба направлять письма на электронный адрес издательства.

Для врачей-патологоанатомов и медицинских лабораторных техников (лаборантов-гистологов).

УДК 616-091(035)
ББК 52.5я75

Научно-практическое издание

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПСИЙНОГО И ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА

Руководство для врачей-патологоанатомов

Под редакцией
Криволапова Юрия Александровича

Главный редактор	канд. мед. наук <i>Д.Д. Проценко</i>
Редактор	<i>Т.Е. Федосова</i>
Корректор	<i>И.Р. Балдано</i>
Макет, верстка	<i>В.С. Чукашев</i>
Иллюстрации	<i>В.Ф. Блесткин</i>

Подписано в печать 31.01.2020
Формат 70×100¹/₁₆. Объем 19 авт. л. / 22 п. л.
Бумага мелованная. Печать офсетная.
Тираж 1000 экз. Заказ

Издательство «Практическая медицина».
119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., 7.
Тел. +7 (495) 324-93-29. E-mail: medprint@mail.ru (редакция).
Тел. +7 (495) 981-91-03. E-mail: opt@medprint.ru (отдел реализации)

WWW.MEDPRINT.RU

ISBN 978-5-98811-574-8



© Коллектив авторов, 2019
© практическая медицина, иллюстрации, 2019
© практическая медицина, оформление, 2019

Оглавление

Коллектив авторов	6
1 Общие положения <i>Ю.А. Криволапов</i>	7
2 Края резекции <i>А.А. Жаров, Ю.А. Криволапов</i>	11
3 Маркировка краев резекции <i>А.А. Жаров, Ю.А. Криволапов</i>	23
4 Сложный препарат <i>А.А. Жаров, Ю.А. Криволапов</i>	30
5 Глазное яблоко <i>А.А. Жаров</i>	35
6 Полость рта и ротоглотка <i>А.А. Жаров</i>	55
7 Полость носа, параназальные синусы, наружный нос <i>А.А. Жаров</i>	75
8 Гортань <i>А.А. Жаров</i>	80
9 Большие слюнные железы <i>А.А. Жаров</i>	88
10 Радикальная лимфодиссекция шеи <i>А.А. Жаров, Ю.А. Криволапов</i>	96
11 Пищевод <i>В.А. Хоржевский</i>	105

12	Желудок	113
	<i>В.А. Хоржевский</i>	
13	Неопухолевые заболевания кишечника	120
	<i>В.А. Хоржевский</i>	
14	Опухолевые заболевания кишечника	126
	<i>В.А. Хоржевский</i>	
15	Червеобразный отросток	141
	<i>В.А. Хоржевский</i>	
16	Печень	143
	<i>С.В. Гаппоев</i>	
17	Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	157
	<i>С.В. Гаппоев</i>	
18	Поджелудочная железа	167
	<i>В.А. Хоржевский</i>	
19	Легкие	176
	<i>А.С. Артемьева</i>	
20	Молочная железа	184
	<i>А.С. Артемьева</i>	
21	Вульва	197
	<i>А.С. Артемьева</i>	
22	Матка, шейка матки, влагалище и плацента	201
	<i>А.С. Артемьева</i>	
23	Яичники, фаллопиевы трубы и брюшина	216
	<i>А.С. Артемьева</i>	
24	Почка	223
	<i>М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская</i>	
25	Мочевой пузырь	229
	<i>Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина</i>	
26	Простата	237
	<i>М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская</i>	

27	Яички	246
	<i>И.А. Бехтерева</i>	
28	Мужской половой член	252
	<i>И.А. Бехтерева</i>	
29	Тканевые образцы в дерматопатологии	258
	<i>А.И. Храмцов</i>	
30	Исследование макропрепаратов мягких тканей	272
	<i>А.И. Храмцов</i>	
31	Кости и суставы	280
	<i>А.И. Храмцов</i>	
32	Ампутированные конечности и их части	296
	<i>А.И. Храмцов</i>	
33	Щитовидная железа	305
	<i>А.А. Жаров</i>	
34	Паращитовидные железы	318
	<i>А.А. Жаров</i>	
35	Надпочечники	324
	<i>В.А. Хоржевский</i>	
36	Лимфатический узел	329
	<i>Ю.А. Криволапов</i>	
37	Селезенка	336
	<i>Ю.А. Криволапов</i>	
38	Тимус	339
	<i>Ю.А. Криволапов</i>	
39	Костный мозг	344
	<i>Ю.А. Криволапов</i>	
40	Опухоли центральной нервной системы	346
	<i>М.В. Рыжова</i>	
41	Операционный материал в случаях механической травмы и ятрогенных повреждений	351
	<i>А.А. Каниболоцкий</i>	

Ю.А. Криволапов

Материал для прижизненных патолого-анатомических исследований, доставляемый в патолого-анатомические отделения, условно делится на две категории:

- фрагменты тканей, иссеченные с диагностическими целями, — биопсийный материал;
- фрагменты тканей, органов и целые органы, иссеченные с лечебными целями, — операционный материал.

Операционный материал исследуют с целью подтверждения и уточнения уже установленного диагноза, обоснования действий хирурга и определения распространенности патологического процесса. Примером материала, который можно отнести к обеим категориям, служит соскоб эндометрия. Выскабливание полости матки по поводу кровотечения дает операционный материал, который становится объектом диагностического исследования.

Макроскопическое описание должно быть полным и точным. Кусочки для микроскопического исследования необходимо вырезать так, чтобы а) не нарушать анатомическую целостность материала и б) в микроскопическом срезе сохранялись топографические соотношения, характерные для исследуемого материала. Поскольку при исследовании операционного материала диагноз, как правило, известен, в макроскопическом описании следует в большей степени уделить внимание размерам и распространенности патологического процесса и его отношению к окружающим тканям. В этом смысле макроскопическое описание сходно с текстом протокола патолого-анатомического вскрытия, на основании которого формулируется патолого-анатомический диагноз, микроскопическое исследование подтверждает и уточняет его. Случаи обнаружения каких-либо значительных находок при микроскопическом исследовании операционного материала должны быть скорее исключением. Заключение должно содержать гистогенетическое определение опухоли, степень дифференцировки, локализацию, степень распространенности опухоли, состояние краев резекции, расстояние между опухолевым фронтом и ближайшим краем резекции, наличие инвазии в кровеносные сосуды и лимфатические пространства, характеристику фоновых и сопутствующих патологических процессов и состояние регионарных лимфатических узлов.

Протокол макроскопического изучения биопсийного и операционного материала должен содержать перечисление всех доставленных объектов, их

размеры в сантиметрах и массу в граммах. Для мелких объектов (лимфатические узлы, паращитовидные железы и др.) удобно использовать электронные весы с точностью взвешивания до 0,01 г (10 мг). Материал эндоскопических и пункционных биопсий взвешивать не нужно.

Операционный и биопсийный материал необходимо описывать при возможности до фиксации, когда сохранены естественные цвет и консистенция тканей. Вырезать блоки целесообразно после фиксации. Если нет возможности доставить материал в патолого-анатомическую лабораторию сразу после операции нефиксированным, его помещают в емкость, которая не должна деформировать материал из-за несоответствия ее размеров и размеров объекта, и заливают фиксирующей жидкостью. Объем фиксатора должен в 10 или более раз превышать объем материала. Этикетку с фамилией, инициалами больного, номером истории болезни и номером отделения (названием учреждения) прикрепляют к емкости так, чтобы она при транспортировке материала не отклеилась. Удобно делать надписи на обычной наклейке из медицинского лейкопластыря. Иногда картонную бирку с надписью, сделанной простым карандашом, помещают вместе с объектом внутрь емкости.

Нефиксированный операционный материал в вакуумной пластиковой упаковке, т. е. без доступа воздуха, может храниться при температуре около 4 °С до 36 часов. Аутолитические изменения при таких условиях не возникают. Это позволяет доставлять операционные препараты санитарным транспортом, оборудованным холодильниками, из отдаленных медицинских организаций, которые не имеют собственного патолого-анатомического отделения.

Вместе с материалом в лабораторию должно поступать направление на гистологическое исследование, оформленное на бланке установленного образца (форма 014/у). Нельзя принимать материал для исследования без направления. Также недопустимо принимать биопсийный и операционный материал без направления на временное хранение (на время, пока будет доставлено направление).

В направлении должны быть указаны паспортные данные больного, номер истории болезни, краткий диагноз с учетом задач, которые стоят перед гистологическим исследованием, кратко изложены клинические данные. Принципиально важно в направлении давать ссылки на предыдущие биопсийные исследования, указывать характер и объем проводившегося лечения (операции, химиотерапия, лучевая терапия). В тех случаях, когда в лабораторию направляют готовые микропрепараты или парафиновые блоки для пересмотра или дополнительных исследований, врач, заполняющий направление, обязан указать количество гистологических препаратов или блоков и точную маркировку каждого объекта, например: «3 гистологических препарата № 48921/2018, 48922/2018, 48923/2018 и 1 парафиновый блок № 489213/2018». Заключение патологоанатома по готовым препаратам должно начинаться словами: «Исследованы 3 гистологических препарата удовлетворительного (низкого, хорошего и т. д.) качества № ...».

В случаях, когда материал доставлен в патолого-анатомическую лабораторию неправильно фиксированным, это обязательно нужно отмечать в описании.

Оптимальный фиксатор для повседневной работы с большинством объектов — нейтральный 4 % раствор формальдегида (10 % раствор формалина).

Перед началом вырезки лаборант извлекает биопсийный и операционный материал из фиксатора и недолго промывает его в проточной воде или физиологическом растворе. Кусочки тканей для проводки удобно вырезать специальными ножами с одноразовыми лезвиями к ним и использованным одноразовым лезвием для микротомных ножей, закрепленным в хирургическом зажиме (Кохера). Для предотвращения контаминации одних объектов исследования при вырезке фрагментами ткани других объектов доску, на которой вырезают, рекомендуется накрывать листком неразмокающей вощаной бумаги, который заменяют перед исследованием нового объекта (случая). Удобны одноразовые доски из ламинированного картона или тонкого пластика. Необходимо также перед вырезкой каждого объекта тщательно мыть инструменты (особенно бранши пинцета Шора).

Макроскопическое описание операционного материала обязательно должно содержать указание на те изменения, которые возникли в объекте исследования в результате действия хирурга: доставлены ли полые органы вскрытыми («участок тонкой кишки длиной 50 см вскрыт хирургом вдоль брыжейки по всей длине»), прошиты ли какие-либо участки с целью отметить их для патологоанатома («в глубине кожного разреза длиной 5 см, сделанного хирургом, в верхненаружном квадранте молочной железы обнаруживается деревянистой плотности очаг звездчатой формы белого цвета 1 см в наибольшем измерении, прошитый через центр черной ниткой»), оставлены ли лигатуры, скобки, дренажи и пр.

При исследовании операционного материала в ряде случаев необходимо оценить, распространяется ли патологический процесс за пределы краев резекции. Для этого следует маркировать края резекции (подробнее см. гл. 2).

Один из самых ответственных разделов аналитического этапа исследования биопсийного и операционного материала — маркировка вырезанных кусочков, парафиновых блоков и гистологических препаратов.

Вырезанные для гистологической проводки кусочки помещают в маркированные пластиковые кассеты. Одна из граней кассеты имеет специальную шероховатую поверхность для надписи простым карандашом или принтером. Маркировка каждой кассеты должна быть уникальной и содержать номер случая, год и номер кассеты, если вырезанные из макропрепарата кусочки были размещены в нескольких кассетах. При нанесении маркировки специальными принтерами для кассет, кроме буквенно-цифрового кода, на кассету может быть нанесен уникальный штрих-код или QR-код (двухмерный штрих-код), необходимый для идентификации кассет в лабораторной информационной системе.

Толщина кусочков должна быть около 3 мм, слишком тонкие ломтики ткани могут сильно искривиться при проводке, а толстые — недостаточно дегидратироваться и пропитаться парафином. В любом случае толщина вырезанного кусочка не должна быть больше высоты внутреннего пространства пластиковой кассеты (5 мм). Необходимо следить, чтобы размер биоптата не был меньше размера отверстий в кассете. Нужно помнить, что ткани при проводке сжимаются.

Вырезанные кусочки при ручной проводке могут упаковываться в марлевый мешочек, который завязывают ниткой из хлопка. Вместе с биоматериалом в мешочек помещают бирку размером $0,5-1 \times 3$ см из плотной неразмокающей бумаги с номером, написанным простым карандашом. Использование кассет предпочтительнее, т. к. марля препятствует диффузии растворов и парафина, чем ухудшает качество парафиновых блоков. Кроме того, с марлей при проводке из одной емкости в другую переносится большое количество среды, в которой находился объект. Такое «перетаскивание» содержимого приводит к быстрому загрязнению растворов и парафинов, поэтому их приходится намного чаще менять.

Автоматы для гистологической проводки тканей (тканевые процессоры) бывают карусельного и закрытого типов. В карусельных автоматах кассеты с материалом переносятся из одного стакана в другой по заданной программе. Главный недостаток аппаратов карусельного типа — перенос корзин с кассетами через открытое пространство, что приводит к загрязнению атмосферы в лаборатории. Процессоры закрытого типа по заданной программе пропускают растворы для обезвоживания и пропитывания тканей через единственную ванну (реторту), где находятся кассеты с материалом. В программе можно задать не только время и последовательность смены растворов, но и температуру, давление, если это предусмотрено конструкцией процессора. Для парафиновой проводки целесообразно использовать несколько программ: для биопсийного, для операционного, для секционного материала, программу выходного дня и отдельную программу для материала, который поступил для исследования уже фиксированным.

До определенного предела ускорить фиксацию, обезвоживание тканей и пропитывание парафином без опасности обезобразить гистологическое строение тканей можно только с помощью активного перемешивания содержимого емкостей при проводке. Повышение температуры в рабочей емкости процессора любым способом, в том числе и микроволнами (СВЧ-волны), также приводит к уменьшению времени проводки, но негативно отражается на качестве гистологических препаратов. Особенно плохими гистологические препараты получаются при использовании так называемых экспресс-методов гистологической проводки.

Для формирования парафиновых блоков удобны металлические формочки из полированной стали с прямоугольным углублением, куда помещается пропитанная парафином ткань и заливается парафин для формирования блока. Поверх металлической формочки на расплавленный парафин укладывается пластмассовая кассета с маркировкой, в которой проводился этот кусочек. После застывания парафина металлическая формочка легко снимается, а парафиновый блок оказывается закрепленным на пластмассовой кассете с уникальной маркировкой. Современные микротомы комплектуются специальными блокодержателями, в которых пластиковая кассета с парафиновым блоком может быть закреплена практически мгновенно. Парафиновый блок хранится в архиве вместе с маркированной кассетой.

А.А. Жаров, Ю.А. Криволапов

Край резекции — это совокупность искусственных поверхностей, возникающих во время операции в результате рассечения органов и структур для удаления органа, комплекса органов или участка тканей, содержащих патологический процесс. Также к понятию «край резекции» приравнивается поверхность серозной оболочки удаленных органов, которые частично или полностью ею покрыты.

Как определить и забрать края резекции

В поисках краев резекции в первую очередь важно правильно анатомически ориентировать и расправить препарат, для этого следует обращать внимание на наличие и расположение серозных и эпителиальных поверхностей, замечать в препарате лигатуры, клипсы, дренажные трубки и катетеры, участки со следами электрокоагуляции. Лигатуры и клипсы чаще всего накладываются в области крупных сосудисто-нервных пучков, а трубки обычно располагаются в области естественных или искусственных отверстий, что помогает в ориентировке препарата.

Часто для того, чтобы помочь в ориентировке операционного препарата или чтобы отметить места, на которые следует обратить особое внимание, хирург может прошить лигатурами разной длины и цвета или отметить металлическими клипсами важные анатомические края и структуры препарата или особенно важные края резекции. Маркировка операционного препарата должна сопровождаться соответствующими пояснениями в виде текста и графической схемы в направлении. В трудных ситуациях, когда операционный препарат имеет сложное строение, следует пригласить хирурга в вырезную комнату, для того чтобы он принял участие в ориентировке препарата и отыскании истинных краев резекции. Если нет возможности пригласить хирурга на вырезку, а строение препарата вызывает многочисленные вопросы, следует детально описать препарат, снабдив заключение схемой препарата с указанием точек и направления забранных срезов. Всегда полезно сделать фотографии операционного препарата.

Необходимо требовать от хирурга исключить нанесение ненужных дополнительных разрезов в удаляемых органах и тканях, т. к. это не только

затрудняет ориентировку препарата, но и может привести к неправильной трактовке статуса края резекции. В случае ненамеренного рассечения тканей, входящих в край резекции, хирург должен отметить такой разрез лигатурой или даже ушить ложные края резекции после выделения препарата, так чтобы они не были расценены как истинный край резекции. Информация о таком ушитом повреждении должна быть подробно изложена в направлении.

Основные типы краев резекции

Края резекции представлены самыми разными тканями: ими может быть кожа, слизистая оболочка, жировая клетчатка, кость, края кровеносных сосудов и срезы нервных стволов, входящих в препарат. Чаще всего краем резекции будет комплексная поверхность, включающая в себя срезы всех тканей, рассеченных при выделении операционного препарата. Исследование каждой из этих тканей — необходимое условие для установления статуса края резекции «R». Значение разных краев резекции неодинаково и определяется как удаленностью опухолевой ткани от края резекции, так и склонностью опухоли к локальной инвазии. Некоторые структуры (например, крупные нервные стволы при злокачественных новообразованиях головы и шеи или область апекса в простате), ввиду морфологических особенностей, являются зонами, в которых экстраорганный распространение наиболее вероятно, и поэтому они должны быть забраны для исследования отдельно.

Условно можно выделить несколько типов краев резекции, встречающихся в повседневной практике.

Осевые края резекции — поверхности хирургических срезов концов резецированной части цилиндрического полого органа (кишки, пищевода, желудка, мочеочника, уретры) (рис. 2.1).

Циркулярный край резекции — поверхность операционного препарата, образовавшаяся в результате препарирования вдоль фасциальных футляров и адвентициальных оболочек удаляемых органов. Примером циркулярных краев резекции могут служить мезоректальная фасция при резекциях прямой кишки, адвентициальный край резекции пищевода, шейка матки и ее параметриальный край резекции, почка и край резекции периренальной фасции (паранефральной клетчатки).

Квадратные края резекции выделяют при серийном рассечении препарата поверхностно расположенных новообразований, с образованием срезов, в плане имеющих квадратную или прямоугольную форму, в котором один из краев среза представлен эпителием, а три других являются краями резекции. Типичный пример — ладьевидный или эллиптический фрагмент кожи с патологическим очагом (рис. 2.2). Обычно осевые края резекции у такого препарата свободны от опухоли и имеют наименьшее значение с точки зрения вероятности распространения опухоли. Наибольшего внимания от патологоанатома требуют ближайшие к опухоли глубокий и боковые края резекции.

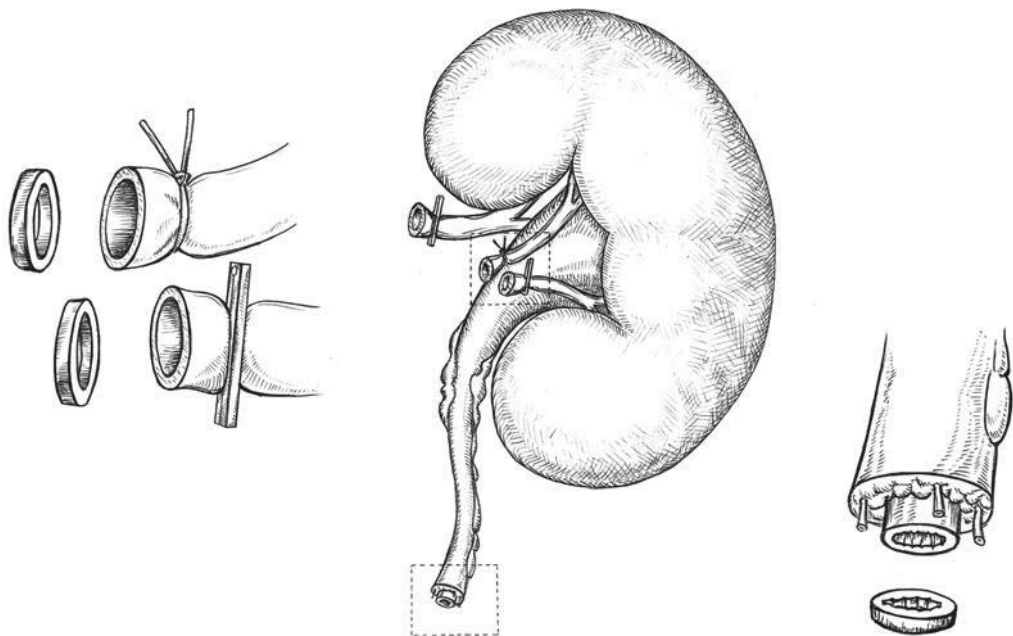
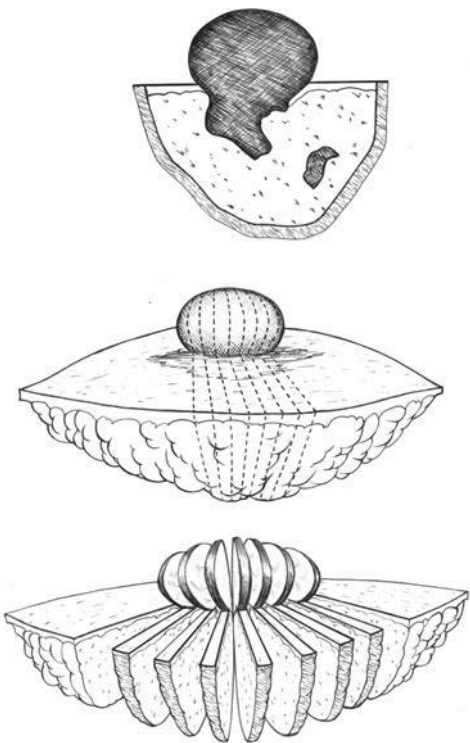


Рис. 2.1. Осевые края резекции

Рис. 2.2. Квадрангулярные края резекции в препарате иссеченной опухоли кожи

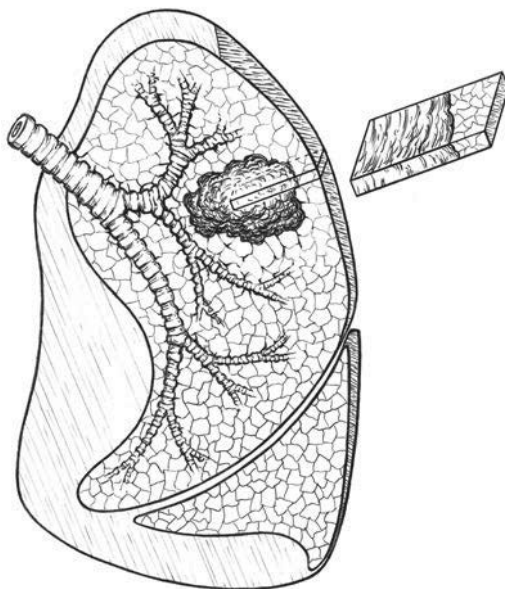


Необходимо уделять внимание не только непосредственной вовлеченности края резекции в опухолевый рост, но и оценить состояние участков эпителия из края резекции, указать в них наличие диспластических изменений, признаков радиального роста меланомы или наличие невусных элементов. Также важно указывать ближайший к опухоли край резекции и расстояние до него, эта информация может потребоваться хирургу при планировании повторной расширенной резекции.

Поверхность серозной оболочки органа (рис. 2.3) не является истинным краем резекции, но статус серозной оболочки может быть приравнен к краю резекции, поскольку разрушение этой мембраны и выход опухолевых клеток за ее пределы означает возможность диссеминации опухоли по брюшине с развитием карциноматоза. Для оценки риска развития карциноматоза следует указывать расстояние между инвазивным фронтом опухоли до поверхности серозной оболочки (например, при карциномах тела матки).

Сложный препарат со множественными краями резекции. Нередко многие из перечисленных типов краев резекции сочетаются в одном препарате. Типичные примеры препаратов такого типа — сложные, мультиорганные препараты (конгломераты), а также препараты глубоко расположенных мягкотканых опухолей. Обычно они имеют три и более поверхности, которые могут быть расценены как края резекции (латеральный/медиаальный, верхний, нижний, поверхностный/глубокий), часто они требуют дифференциальной окраски тушью разных цветов. В некоторых случаях хирург может облегчить задачу патологу и отдельно прислать забранные им во время операции и топографически маркированные фрагменты ткани, относящиеся либо к хирургическому краю (края резекции *in vivo*), либо к краю препарата. Это

Рис. 2.3. Поверхность серозной оболочки легкого



сильно экономит время патологу, которому не нужно выделять многочисленные истинные края резекции и принимать решение о способе их забора анфас или в плоскости, перпендикулярной краю.

Забор краев резекции для микроскопического исследования

Края резекции могут быть забраны двумя способами. Край может быть взят анфас — параллельно плоскости края резекции — или же перпендикулярно ей (рис. 2.4). Решение о том, как забрать для исследования край резекции, принимается патологоанатомом и зависит главным образом от расстояния опухоли до края резекции при макроскопическом исследовании. Это решение чрезвычайно важно и, как правило, не может быть пересмотрено после забора кусочков.

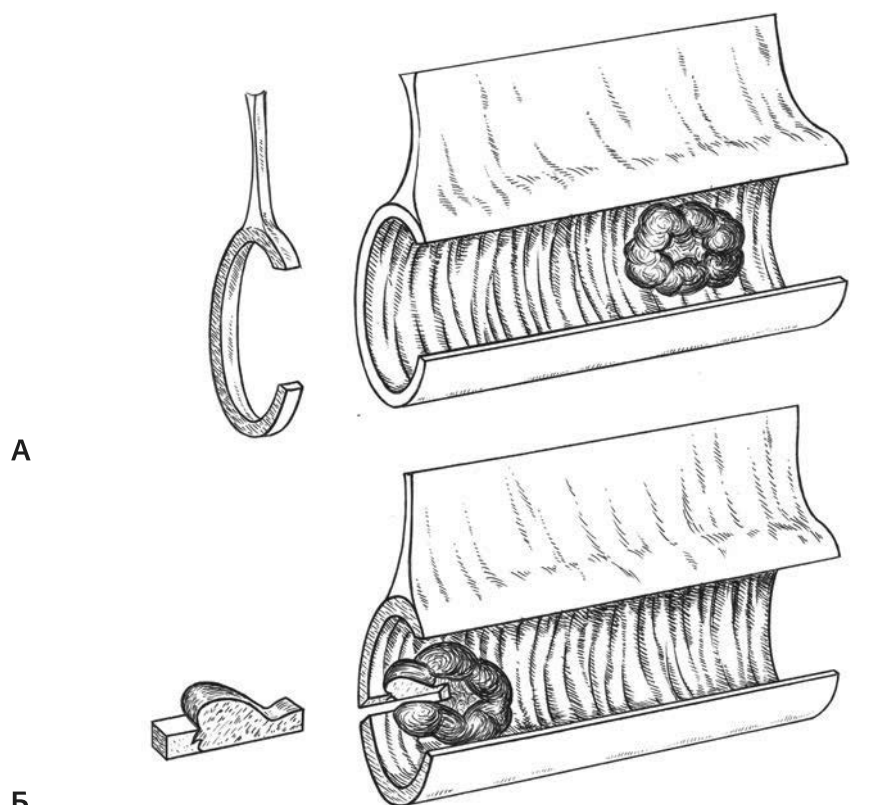


Рис. 2.4.

Забор краев резекции для микроскопического исследования:

А — забор края резекции анфас; Б — забор ближайшего к опухоли участка края резекции

Забор края резекции анфас. Материал для исследования края резекции забирается в плоскости, параллельной плоскости края резекции, и укладывается в кассету плашмя. Т. е. на гистологическое исследование забирается вся поверхность площади края резекции, это позволяет исследовать максимальную площадь края при минимальном количестве забранных кусочков. Забор края анфас в большей степени подходит для исследования небольших полых органов, таких как кровеносные сосуды, мочеточник, уретра, желчные протоки. У такого способа забора края резекции есть существенный недостаток: гистологические срезы не позволяют изучить истинные взаимоотношения между краем резекции и границей опухолевой ткани. По этой причине анфас-срезы должны применяться в двух случаях:

- когда опухоль расположена далеко от края резекции и край резекции макроскопически свободен от нее;
- когда исследуются цилиндрические или трубчатые структуры малого диаметра и невозможно использовать перпендикулярные сечения.

Если расстояние между краем резекции и видимой границей опухолевой ткани мало и есть сомнения в отношении прорастания края резекции опухолью, необходимо использовать **перпендикулярные сечения**. Это позволит измерить расстояние истинной границы опухолевой ткани от края резекции при гистологическом исследовании.

Главное преимущество перпендикулярных срезов состоит в том, что они демонстрируют истинные взаимоотношения между границей опухолевой ткани и краем резекции. Это позволяет дифференцировать края резекции, истинно содержащие опухолевую ткань, от краев резекции, где опухолевая ткань расположена очень близко от края резекции, но не является его частью. Значительным недостатком забора кусочков в перпендикулярной плоскости является то, что исследуется лишь небольшой участок края резекции. Если выбран этот способ забора края резекции, необходимо тщательно осмотреть весь край резекции и взять в блок фрагмент ткани из того участка, где расстояние между видимой на глаз границей опухолевой ткани и плоскостью края резекции минимальное.

В макроскопическом описании следует четко указать способ забора края резекции для предотвращения ложной интерпретации при возможном повторном исследовании материала другими патологами.

При заборе краев резекции необходимо учитывать особенности местного распространения опухолей, зависящие в значительной степени от свойств опухоли и ее органной локализации.

Чаще всего встречается непосредственное, прямое вовлечение прилежащих к опухоли тканей. Особенной склонностью к вовлечению в опухолевый процесс обладают низкодифференцированные опухоли с инфильтративным фронтом роста, например перстневидноклеточный рак, который способен прорасти сквозь все ткани стенки желудка и обнаруживаться на значительных расстояниях от макроскопически определяемого очага. Доброкачественные, а также высокодифференцированные злокачественные опухоли с экспансивным типом роста обладают меньшей способностью к локальному распро-

странению в здоровых тканях и позволяют выполнить органосохраняющее, консервативное хирургическое вмешательство.

Разновидностью местного распространения при инвазивном росте служит периневральная инвазия (нейротропизм, периневральное распространение) — важная в клиническом отношении форма инвазивного роста, которая связана с плохим прогнозом и высокой частотой локорегиональных рецидивов. Периневральная инвазия определяется как наличие опухолевых клеток в пределах любой из трех оболочек нервного ствола или прилегание к нерву на протяжении, с вовлечением не менее чем одной трети длины окружности нервного ствола. Контакт на меньшем протяжении, чем одна треть окружности сечения нервного ствола, не расценивается как инвазия и условно определяется как «прилегание». Особенной склонностью к периневральной инвазии обладают опухоли поджелудочной железы, опухоли толстой и прямой кишки, гепатобилиарного тракта, желудка, простаты, а также некоторые опухоли головы и шеи.

При гистологическом исследовании наблюдают разные варианты вовлечения нервных стволов в опухолевый процесс, например полное и неполное окружение нервного ствола, концентрические ламинаты и тангенциальный контакт, распространение опухолевых клеток вдоль нервных стволов, которое происходит как в антеградном, так и в ретроградном направлении, иногда с переходом на соседние нервные стволы. Реактивная воспалительная инфильтрация, скопления экстрацеллюлярной слизи могут в значительной степени маскировать опухолевые клетки вокруг нервных стволов, для обнаружения и документирования периневральной инвазии при необходимости следует применить иммуногистохимические способы исследования с использованием специфических антител, например, к протеину S-100 или SOX-10.

Другой вариант развития опухолевого процесса — «скачкообразное» или «прерывистое» распространение в виде лимфоваскулярной и/или трансцелломиической диссеминации. Особенной склонностью к подобному типу распространения отличаются низкодифференцированные злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта.

Трансцелломиическое распространение характерно для серозных полостей (полость брюшины, плевры, перикарда), а также суставных полостей и субарахноидального пространства. Серозные полости, заполненные жидкостью, представляют собой идеальную среду для распространения опухолевых клеток. Наличие трансцелломиического способа диссеминации определяет необходимость рассматривать серозную оболочку как край резекции и указывать отношение опухоли к покрывающей пораженный орган брюшине (плевре) и отмечать наличие дефектов серозной оболочки, обнаруженных при макроскопическом и гистологическом исследовании.

Феномен ангиолимфатической инвазии определяется как присутствие опухолевых клеток или эмболов в просветах сосудистых структур, обладающих эндотелиальной выстилкой (лимфатические и/или кровеносные сосуды) в перитуморальных тканях. При гистологическом исследовании признаки ангиолимфатической инвазии чаще всего выявляют у инвазивного фронта опухоли. Нередко опухолевые клетки выявляются в периваскулярных

лимфоидных инфильтратах, наличие которых должно вызывать опасение о вероятности вовлечения в опухолевый процесс сосудов микроциркулярного русла. К микроскопическим признакам ангиолимфатической инвазии относят присутствие опухолевых клеток в пределах пространств, выстланных эндотелием, где опухолевые клетки окружены клетками крови, наличие эластической мембраны вокруг опухолевой ткани (в тех случаях, когда опухолевая ткань полностью выполняет просвет сосуда), фиксация опухолевых клеток или их кластеров к сосудистой стенке.

Поиск признаков лимфоваскулярной инвазии требует тщательного исследования микропрепаратов, поскольку опухолевые клетки и их кластеры, расположенные во внутрисосудистом просвете, могут быть скрыты многочисленными клетками циркулирующей крови либо заключены в фибриновый тромб. Иногда сложно различить опухолевую ткань, которая полностью выполняет просвет кровеносного сосуда, и мелкий островок или узкий тяж опухолевых клеток вблизи от инвазивного фронта. Кроме того, структуры сосудистой стенки часто скрыты реактивной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. В таких случаях с помощью гистохимических окрасок можно попытаться выявить остатки эластических мембран. Феномен искусственной ретракции стромы вокруг опухолевого гнезда может имитировать просвет сосуда, в котором расположен опухолевый эмбол. Искусственная ретракция стромы обычно встречается на значительном протяжении, в крупных фокусах опухоли, в то время как феномен ангиолимфатической инвазии — это более ограниченное в своих размерах явление. Если в одном поле зрения обнаружена группа опухолевых кластеров, окруженных оптически пустыми пространствами, то это скорее артефакт, чем истинная ангиоваскулярная инвазия. Просвет искусственного пространства характеризуется более гладкими контурами и более округлой формой, в отличие от истинных сосудистых пространств, обладающих более угловатыми контурами и щелевидной формой. Необходимо обратить внимание на наличие эндотелиальной выстилки, в принципиальных случаях могут помочь иммуногистохимические реакции с использованием разнообразных эндотелиальных маркеров (CD31, CD34, фактор фон Виллебранда, D2–40).

Другим артефактом, который может симулировать ангиолимфатическую инвазию, служит эффект «выдавливания» частиц опухолевой ткани в просвет кровеносных сосудов, особенно характерный для легко распадающихся опухолей с нежной консистенцией или некротизированных опухолей. В распознавании такого артефакта может помочь выявление в составе опухолевых псевдоэмболов некротических масс, элементов стромы опухоли, обнаружение псевдоэмболов в просветах крупных толстостенных кровеносных сосудов без признаков роста опухоли в их стенке, особенно в сосудах большого диаметра, располагающихся по периферии среза, а также наличие краш-артефактов ядер опухолевых клеток.

Мультифокальный (аппозиционный) рост как тип распространения опухоли характерен в первую очередь для уротелиальной карциномы мочевых путей. Поэтому опухоль, выявленная в крае резекции, может указывать не на степень распространенности первичной опухоли, а на присутствие первично-

множественных синхронных опухолей, расположенных в пределах опухолевого поля. В таких случаях требуется экстенсивное исследование тканей между опухолью, по поводу которой было произведено вмешательство, и краем резекции, позитивным в отношении опухолевого роста.

Статус края резекции

Для отражения статуса краев резекции в системе TNM предусмотрен параметр «R».

R₀ — нет остаточной опухоли (негативные края резекции).

R₁ — микроскопически выявленная остаточная опухоль.

R₂ — макроскопически выявленная остаточная опухоль.

После ориентировки препарата и выявления всех краев резекции в препарате выявляются наиболее значимые края, т. е. такие края, которые располагаются ближе всего к опухоли и где выявление опухоли наиболее вероятно. Расстояния до краев резекции необходимо указать в заключении.

Положительный край резекции

Край резекции должен рассматриваться как позитивный в отношении опухолевого роста в том случае, если край содержит опухолевую ткань, обладающую всеми свойствами инвазивного роста, или если край резекции содержит элементы карциномы *in situ*.

Критерии достаточного расстояния для обозначения края резекции в качестве негативного различны для разных органов и не всегда стандартизованы. Часто понятие о положительном или отрицательном крае резекции связано с простым обнаружением опухолевых клеток в окрашенном крае резекции, однако в некоторых случаях это не совсем верно. Оценки клиницистов могут не совпадать с мнением патолога об указанных расстояниях, например, в силу послеоперационной ретракции, т. е. сжатия тканей, из-за которого патолог указывает нередко меньшее расстояние до края резекции, чем ожидает хирург. В фиксированных и обезвоженных препаратах эта разница может быть еще больше.

Реактивные изменения в тканях по периферии опухоли, такие как фиброз и воспалительная инфильтрация, могут в значительной степени стирать видимую невооруженным глазом границу опухолевой ткани и маскировать истинное состояние края резекции, макроскопически имитируя опухолевый процесс. В таких случаях решение вопроса о наличии опухолевой ткани в крае резекции может быть отложено до микроскопического исследования, а в макроскопическом описании следует ограничиться замечанием, что граница опухолевой ткани достоверно не определяется.

Молочная железа. В настоящее время положительным краем резекции считается такой край, который содержит пересеченную ткань как инвазивной опухоли, так и протоки с признаками внутрипротоковой карциномы

in situ. Тем не менее наличие признаков ангиолимфатической инвазии, так же как наличие дольковой карциномы *in situ* или протоков с признаками атипической гиперплазии у края резекции, не служит поводом для того, чтобы рассматривать его как положительный.

Подходы к определению негативного края резекции отличаются. В онкопластической хирургии (когда органосохраняющая тактика оперативного лечения сочетается с косметическими вмешательствами) требуется расстояние не менее 1 см от края резекции до границы опухоли. Большинство авторов считают пограничным расстояние 2 мм и рассматривают край резекции как негативный, если опухоль отстоит от него более чем на 2 мм, а также если край резекции представлен листком фасции большой грудной мышцы. При дистанции менее 2 мм обозначают состояние как опухоль, близкую к краю резекции.

Простата. Присутствие аденокарциномы простаты близко к краю резекции, но не соприкасающейся с ним, расценивается как негативный край резекции. С особой тщательностью необходимо исследовать апикальные отделы простаты, где капсула истончается и практически отсутствует, а также в заднелатеральных отделах, где располагается основная масса сосудисто-нервных пучков и почти полностью отсутствует парапростатическая клетчатка.

Желудок. Ввиду распространенной сети лимфатических сосудов в стенке желудка и особенной склонности опухолей желудка к внутриорганной интрамуральной лимфогенной диссеминации оптимальным считается расстояние в 2–3 см при раннем раке и 5–6 см при распространенных опухолях в направлениях от первичной опухоли до проксимального края резекции. Если гистологически подтверждено отсутствие неопластического роста в краях резекции, то расстояние от опухоли до краев практически не влияет на выживаемость, даже если оно меньше рекомендуемого (рис. 2.5).

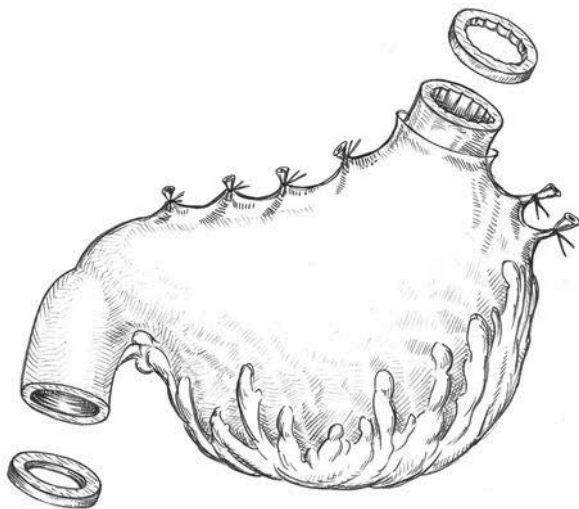


Рис. 2.5. Забор осевых краев резекции в препарате желудка после гастрэктомии

Пищевод. Для достижения оптимального иссечения опухоли пищевода рекомендуемая дистанция составляет 10 см в проксимальном и не менее 5 см в дистальном направлении от видимых границ первичной опухоли.

Циркулярный край резекции пищевода — независимый прогностический фактор в отношении рецидива заболевания, однако существуют расхождения в определении позитивного циркулярного края резекции. Согласно определению одних авторов позитивным следует считать только такой край резекции, в котором присутствуют опухолевые клетки. Другие авторы рассматривают циркулярный край резекции пищевода как позитивный уже тогда, когда опухолевые клетки расположены на расстоянии ≤ 1 мм от края резекции.

Толстая кишка. Применение стандартных процедур резекции толстой кишки крупными блоками не вызывает необходимости в точном определении минимальных границ оптимальной резекции опухолей толстой кишки. Было показано, что интрамурально распространение опухолей в толстой кишке — довольно редкое явление и не превышает обычно 1 см, за исключением случаев с крупными опухолями. Поэтому достижение негативного осевого края редко представляет проблему при операциях по поводу колоректальных опухолей.

Существуют особенности при опухолях прямой кишки ввиду наличия циркулярного края резекции. Позитивным в отношении опухолевого роста является циркулярный край резекции кишки, в котором менее чем в 1 мм от окрашенного тушью края резекции обнаруживается опухолевая ткань. Это может быть непосредственное распространение опухоли прямой кишки на параректальную клетчатку, либо опухолевые депозиты в мезоректальной фасции, либо пораженные метастазами опухоли лимфатические узлы, либо неадекватное иссечение опухоли.

Принцип тотальной мезоректальной эксцизии прямой кишки подразумевает иссечение острым путем параректальной клетчатки вместе с содержащимися в ней регионарными лимфатическими узлами, прилежащей мезоректальной фасцией и прямой кишкой с первичной опухолью, что увеличивает вероятность получения негативного края резекции.

Поджелудочная железа. В отношении поджелудочной железы существует значимое расхождение мнений. Часть патологоанатомов считают позитивным край резекции, только если опухолевые клетки присутствуют на поверхности препарата, т. е. соприкасаются с красочным слоем (расстояние между опухолью и краем резекции равно нулю).

Другие специалисты придерживаются определения, основанного на дистанции 1 мм, считая позитивным край резекции в том случае, если клетки находятся в пределах дистанции 1 мм от края резекции. Это правило «одного миллиметра» — не более чем адаптация определения позитивного края резекции для прямой кишки, основанного на тщательном исследовании корреляционной связи между минимальной дистанцией и местным рецидивом опухоли, в отношении же поджелудочной железы такого рода исследования не проводились.

В отсутствие данных, связывающих частоту местного рецидива опухоли и дистанции от опухолевой ткани до края резекции, предлагается использовать

иной подход, основанный на предположении, что минимальная достаточная дистанция зависит от характера инвазивного фронта опухоли. Вероятность позитивного края резекции и, соответственно, рецидива значительно возрастает, если опухоль обладает выраженной склонностью к инфильтративному росту. При одинаковом расстоянии фронта инвазии от края резекции у опухоли компактного строения с экспансивным характером роста вероятность радикального удаления опухоли выше.

Печень. Отмечено, что большее расстояние от опухоли в печени до края резекции коррелирует со значительным увеличением пятилетней выживаемости пациентов.

Другие исследования показали, что значение расстояния между краем резекции и границами опухоли переоценено и что биологические свойства опухоли — более важный предиктор как внутripеченочных рецидивов опухоли, так и общей выживаемости.

Негативный край резекции

Преимущества гистологически негативного края резекции в отношении частоты местных рецидивов и общей выживаемости были убедительно продемонстрированы множеством исследований, но количество нормальных тканей, которое должно быть удалено хирургом вместе с опухолью, недостаточно стандартизировано. Местные рецидивы опухоли возникают даже при отсутствии в краях резекции опухолевой ткани, которое подтверждалось детальным гистологическим исследованием краев резекции после адекватного оперативного вмешательства. Особенно высокая вероятность рецидива отмечена для опухолей полости рта, поднижнечелюстной области, миндалин и глотки, даже после регистрации негативных в отношении опухолевого роста краев резекции.

А.А. Жаров, Ю.А. Криволапов

Окрашивание краев резекции тушью и другими специальными красителями обязательно для использования в онкоморфологической практике, без него невозможно точное определение степени распространенности опухолевого процесса.

Окрашивание краев резекции в операционном препарате позволяет решить следующие задачи:

- маркировка истинных краев резекции макропрепарата;
- выделение участков макропрепарата, представляющих для патологоанатома особый интерес (например, поверхность серозной оболочки органа);
- ориентировка фрагмента ткани при заливке в парафиновые блоки.

Использование туши — простейший и наиболее эффективный способ связать топографию макропрепарата с гистологическим срезом и достоверно подтвердить тот факт, что маркированная тушью сторона гистологического среза является истинным краем резекции.

Нанесение туши на поверхность макропрепарата облегчает оценку статуса краев резекции. При микроскопическом исследовании граница среза, маркированная тушью, воспринимается как край резекции. Неправильная техника окраски тушью операционного и биопсийного препарата может привести к ложной интерпретации изменений, обнаруженных при гистологическом исследовании. Это обязывает патологоанатома отнестись к окраске краев со всей возможной аккуратностью, для того чтобы избежать ложного суждения об изменениях в краях резекции операционного препарата. Необходимо помнить, что небрежная маркировка краев резекции может причинить непоправимый вред пациенту.

Истинно позитивный край резекции. При микроскопическом исследовании истинно позитивный край резекции отмечают в гистологическом препарате из блока, содержащего правильно окрашенный тушью край резекции, если в нем выявляется опухолевая ткань, соприкасающаяся с полоской туши (см. рис. 3.1).

Ложнонегативный край резекции. Край резекции может быть ложно интерпретирован как негативный при неаккуратном нанесении туши на правильно идентифицированную в макропрепарате поверхность резекции, если в микроскоп видна граница среза, содержащая опухолевую ткань, но красочный слой на данном участке отсутствует (см. рис. 3.2).

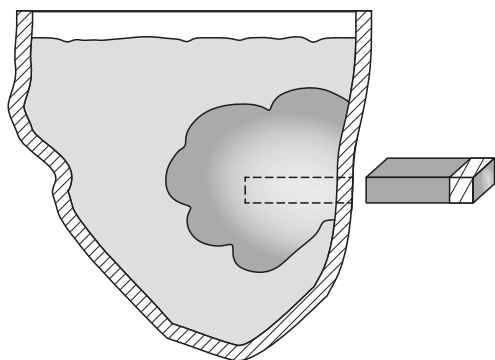


Рис. 3.1. Истинно позитивный край резекции

Схематично показан фрагмент ткани с опухолью, достигающей истинного края резекции, окрашенный черной тушью. На схеме вырезанного блока (справа) видно, как опухолевая ткань непосредственно контактирует с красочным слоем

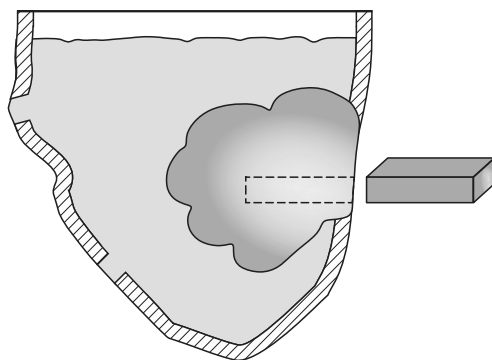


Рис. 3.2. Ложнонегативный край резекции

Красочный слой на поверхности края резекции препарата прерывается, в результате при исследовании микропрепарата край резекции не идентифицируется как позитивный, поскольку на нем нет красочного слоя

Ложнопозитивный край резекции. Граница гистологического среза может быть ложно интерпретирована как позитивный край резекции, если на поверхности макропрепарата, которая не является истинным краем резекции, содержится опухолевая ткань, а при микроскопическом исследовании на ней обнаруживается красочный слой (рис. 3.3).

Поверхность, не являющаяся истинным краем резекции, может оказаться случайно окрашенной в следующих случаях:

- неправильная оценка анатомии операционного препарата с нанесением цветовой маркировки на неверно идентифицированные анатомические области;
- артификальная контаминация поверхностей избытком туши, испачканными тушью перчатками, салфетками или бумажными полотенцами, лезвием ножа, которым производятся сечения препарата;
- затекание избытка туши в глубокие щели и дефекты, образовавшиеся при выделении препарата хирургом острым путем, или в капиллярные пространства рыхлой соединительнотканной клетчатки, частично расслоенной при выделении органа тупым путем.

Учитывая возможность технических погрешностей, влекущих ошибочную оценку статуса краев резекции, патологоанатом при вырезке операционного материала должен быть чрезвычайно внимателен и замечать все артификальные дефекты в области истинного края резекции, которые случайно могут быть окрашены и создадут иллюзию истинного края резекции. Особенно часто это бывает, если края резекции богаты мягкой и легко деформируемой жировой клетчаткой, как, например, края резекции сектора

молочной железы. Другая опасная ситуация возникает при наличии дополнительных надразов в области истинных краев операционного препарата. Такое возможно, например, если хирург решает, что отступил от границ опухоли недостаточно и проводит дополнительный разрез снару́жи от первого. При отсутствии настороженности патолога к особенностям тканей и деталям выполнения операции «ложные» поверхности могут быть окрашены тушью и интерпретированы как истинные края. По этой причине категорически не рекомендуется проводить окрашивание препарата путем полного погружения иссеченного органа в емкость с тушью.

Дефекты топографической многоцветной окраски поверхностей макропрепарата. При использовании красок нескольких цветов для маркировки разных краев резекции (верхний, нижний, латеральный, медиальный и т. п.) операционного препарата возможны случайные затеки избытка краски с одной поверхности на другую (рис. 3.4). Другой причиной переноса цветной метки в неположенное место могут быть выпачканные краской перчатки, салфетки или инструменты.

Ошибка в топографическом обозначении позитивного края резекции дает хирургу ложную установку на дополнительное иссечение тканей в том месте, где роста опухоли на самом деле нет, а действительно пораженный опухолью участок останется неудаленным.

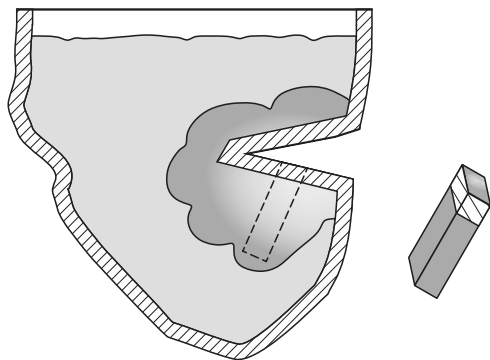


Рис. 3.3. Ложнопозитивный край резекции

Поверхности глубокого искусственного дефекта, проникающего в толщу опухоли, окрашены, наравне с истинным краем, избытком туши и при микроскопическом исследовании воспринимаются как истинный край резекции

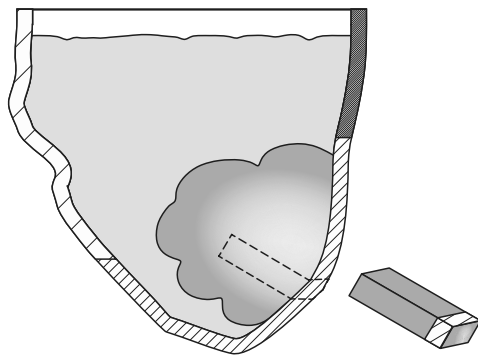


Рис. 3.4. Ложная пространственная маркировка краев резекции

Краска с одного края резекции попала на другой, создав ложное представление о топографии позитивного края резекции. Краска с глубокого края резекции (показана серым цветом) оказалась на поверхности бокового края резекции, который должен быть окрашен тушью черного цвета. В результате срезы медиального края резекции при микроскопическом исследовании будут ошибочно восприниматься как срезы верхнего края резекции

Техника маркировки красителями поверхностей операционного препарата

Аппликаторы

Тушь на ткани чаще всего наносят при помощи деревянных палочек, заточенных в форме лопаточки или отвертки, либо гигиенических ватных палочек, которые удобны для обработки небольших поверхностей.

Для покрытия краской обширных по площади поверхностей, например фасциального края резекции молочной железы после радикальной мастэктомии или при исследовании препаратов мягкотканых опухолей, удобно использовать сложенную в несколько слоев марлевую салфетку. Салфетку берут таким образом, чтобы использовать угол, лишенный выпадающих нитей. Для этого необходимо свернуть салфетку вчетверо и образовавшийся уголок поместить на подушечку указательного пальца, после чего, прижав салфетку к горлышку флакона с тушью, необильно пропитать его краской и слегка отжать. Далее промокательными движениями равномерно покрыть поверхность края резекции краской. Нужно избегать повторного окрашивания одного и того же участка, т. к. если несколько раз промокать один и тот же участок, то нанесенный ранее красочный слой может начать стираться, особенно если поверхность края резекции — жировая клетчатка. При необходимости можно повторно пропитать салфетку.

Метод с марлевой салфеткой особенно удобен, когда на поверхности макропрепарата есть щели, дефекты и неровности. Необильно смоченная тушью салфетка и легкие движения позволяют окрасить поверхности «сухой кистью» и предотвратить затекание туши в каждую трещину края резекции.

Тушь

Для окраски краев резекции традиционно используется черная индийская тушь — водная суспензия частиц сажи. Часто в тушь добавляется связующее вещество, например желатин или шеллак, и фенол в качестве консерванта.

Основным качеством, которым должна обладать тушь, — это ее водостойкость. Чтобы проверить тушь, на листке чертежной бумаги проводят несколько линий различной толщины. После того как тушь высохнет, листок в наклонном положении помещают под водопроводный кран на 1 минуту. Водостойкая тушь, пригодная для гистологических целей, не размоется и не потечет.

Необходимо проверить тушь на недиагностическом фрагменте ткани с последующим использованием стандартной фиксации, проводки, заливки в блоки и окрасок, принятых в отделении. При микроскопическом исследовании нужно оценить качество маркировки края среза: степень смыывания туши, контрастность туши по отношению к использованным гистологическим красителям, прочность фиксации красочного слоя на поверхности ткани.