

Национальный институт рака, Киев

## ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КВАНТИТАТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА



Т.Н. Туганова, Л.С. Болгова,  
М.Г. Махортова, О.И. Алексеевко

Адрес:  
Туганова Тамара Николаевна  
03022, Киев, Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
Тел.: 380 (44) 257-51-59

78

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, схема формализованной оценки цитоморфологических признаков, ядрышкообразующие регионы хромосом, квантитативные исследования.

Исследованы цитоморфологические квантитативные признаки гепатоцеллюлярного рака по специально разработанной «Схеме для формализованной оценки качественного и количественного состава опухолевых клеток», включающей 67 признаков и их градаций. Выявлены наиболее характерные цитоплазматические, ядерные и ядрышковые структурные компоненты клеток на пункционном материале 50 больных. Определение цитогенетических особенностей опухолевых клеток проводили в 2500 ядрах Ag-положительных клеток на основании исследования 14 394 ядрышек клеток гепатоцеллюлярного рака по материалу тонкоигольной аспирационной биопсии печени и 1110 ядрышек 500 ядер гепатоцитов условной нормы. Проведенные исследования позволили выявить квантитативные морфофункциональные типы ядрышкообразующих регионов хромосом для дифференциальной диагностики клеток гепатоцеллюлярного рака и гепатоцитов условной нормы. Выявленные цитоморфологические, цитогенетические и фоновые составляющие в материале пунктатов опухолей печени могут быть основополагающими для установления морфологического диагноза.

Среди относительно редко выявляемых онкологических заболеваний первичный рак печени (2–5%) отличается быстрым прогрессированием и низкими показателями продолжительности жизни больных [1, 4, 8]. Ежегодно в мире регистрируют >600 000 случаев рака печени [1, 7]. Мужчины заболевают примерно в два раза чаще, чем женщины [6].

В Украине в 2014 г. рак печени диагностирован у 1344 пациентов, а умерли в период до года со дня установления диагноза 77,7% больных. Следует подчеркнуть, что морфологическая верификация патологического процесса в печени довольно низкая и составила 53,2% [6].

В настоящее время все чаще проводится тонкоигольная биопсия патологического очага в печени для цитологической верификации.

В большинстве случаев удается получить информативный материал, который позволяет цитопатологу установить морфологический тип и степень дифференцировки данного варианта опухоли, что является основанием для дальнейшего обследования и соответствующего специального лечения пациента [2, 3, 7–9].

В ряде наблюдений из-за неадекватного пункционного материала цитологическая диагностика бывает весьма затруднительной [4, 5]. Кроме того, значительная сложность может возникнуть при дифференциальной диагностике пролиферирующих с признаками атипической гиперплазии гепатоцитов с клетками гепатоцеллюлярного

рака (ГЦР). Известно, что гепатоциты отличаются высокой реактивностью и, как правило, активно реагируют на любое воздействие различных факторов на печень. При этом в цитологических препаратах отмечается пролиферация гепатоцитов, проявляющаяся увеличением их размеров, появлением двухъядерных экземпляров, относительным полиморфизмом и гиперхроматозом ядер, гипертрофией ядрышек. Упомянутые признаки значительно затрудняют дифференциальную диагностику пролиферирующих гепатоцитов с проявлениями атипической гиперплазии и клетками ГЦР.

Принцип сравнения цитоморфологических признаков клеток органа или ткани в норме с таковыми при оценке патологически измененных экземпляров, обнаруживаемых в препаратах с различной патологией, является в цитологической диагностике определяющим. При этом чем объективнее исследование дифференциальных признаков, тем достовернее морфологическая верификация патологического процесса. В этой связи представляется обоснованным для более точной дифференциальной диагностики применение дополнительных методов исследования клеток.

Для более объективной оценки цитоморфологических признаков целесообразно применение квантитативного (количественного) исследования всех клеточных, структурных и фоновых компонентов и их частоты в цитологических препаратах.

Другим методом, позволяющим на субклеточном уровне выявлять степень пролиферации клеток и наличие малигнизации, является изучение ядрышковых организаторов (или ядрышкообразующих регионов — ЯОР) в гепатоцитах неизменной печени, так называемой условной нормы, и в клетках ГЦР. Определение качественных признаков и количественного состава основных морфофункциональных типов ЯОР позволяет по наличию крупных активных (компактных и нуклеолонемных) и мелких неактивных (кольцевидных и микроядрышек) вариантов определить особенности их проявлений и отнести исследованные клетки к доброкачественным или злокачественным образованиям, уточняя таким образом характер патологического процесса.

Цель исследования — выявить объективизированные цитоморфологические и цитогенетические признаки ГЦР.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены цитологические признаки опухолевых клеток (ОК) у 50 больных ГЦР. Цитоморфологические критерии изучали по специально разработанной нами «Схеме цитоморфологических признаков для формализованной оценки качественного и количественного состава клеток» (далее — Схема), включающей 67 признаков и их градаций. При этом учитывались особенности цитоплазматических, ядерных и ядрышковых структурных компонентов клеток.

Оценивая цитологические препараты, изучали фоновые элементы при ГЦР, определяли общую характеристику клеток (количество, расположение, размер и форму). Размер клеток и их составляющих визуально сравнивали с диаметром эритроцита: малый размер — в 1,5–2 раза больше, средний — в 2–5, крупный — в  $\geq 5$  раз больше диаметра эритроцита. Изучали характерные признаки цитоплазмы (сохранность, размер, форму и тинкториальные свойства), учитывали ее морфофункциональные критерии — наличие вакуолизации и зернистости. Оценивали также характеристику ядра и ядрышек (форму, размер, контуры, структуру хроматина, степень окраски). Всего исследовано 5000 клеток ГЦР.

Объектом цитогенетического исследования были клетки пункционного материала ГЦР (25 больных) и гепатоцитов условной нормы в виде соскобов из неизменного участка печени (5 больных). Изучены основные морфофункциональные типы ЯОР хромосом в ядрах упомянутых клеток для уточнения биологического характера роста.

Цитогенетические особенности ОК печени определяли в 2500 ядрах Ag-позитивных клеток на основании

исследования 14 394 ядрышек с разными морфофункциональными типами и 1110 ядрышек в 500 ядрах гепатоцитов условной нормы. Качественные и количественные показатели морфофункциональных типов ЯОР оценивали по 100 клеткам в материале каждого пациента.

Проведено исследование внеядрышковых аргентофильных гранул (ВАГ), их количество и характер рас-

пределения — в виде преимущественно равномерного или неравномерного расположения (гранулы образовывали скопления, бороздки, концентрировались маргинально или состояли в различных сочетаниях). Для выявления ЯОР цитологические препараты окрашивали раствором азотнокислого серебра по методике W. Howell и D. Black. Исследования основных вариантов ЯОР проводили в соответ-

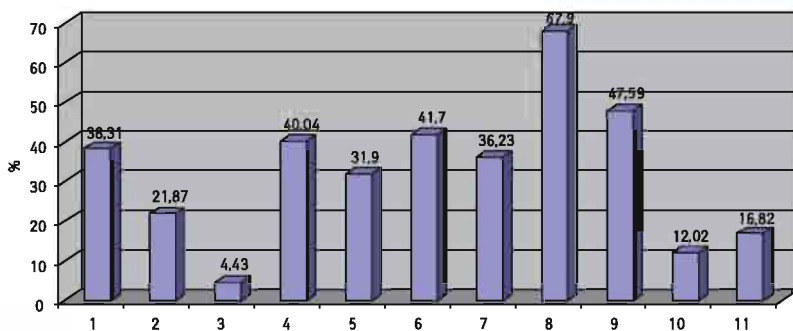


Рис. 1. Цитоплазматические показатели клеток ГЦР: 1 — ОК овальной формы; 2 — ОК полиморфной формы; 3 — признаки анаплазии ОК; 4 — умеренно развитая цитоплазма; 5 — широкая цитоплазма; 6 — частично лизированная цитоплазма; 7 — полностью лизированная цитоплазма; 8 — нечеткий контур; 9 — слабобазофильная цитоплазма; 10 — мелковакуолизованная цитоплазма; 11 — наличие зернистости в цитоплазме

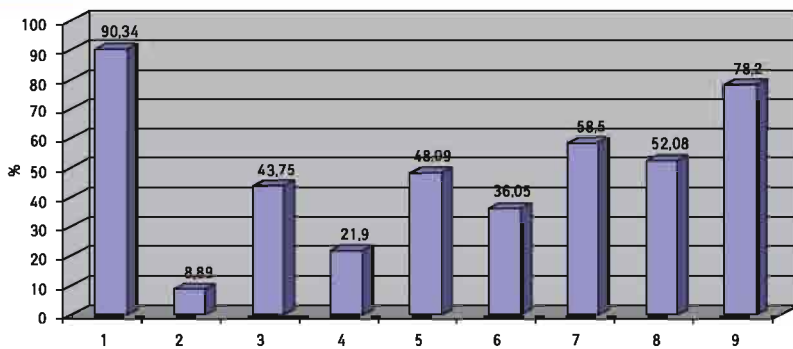


Рис. 2. Показатели ядер клеток ГЦР: 1 — одно ядро в клетке; 2 — два и более ядер в клетке; 3 — ядра мелкого размера; 4 — ядра большого размера; 5 — ядра округлой формы; 6 — ядра полигональной формы; 7 — нормохромные ядра; 8 — ядра с неравномерной мелкоглыбчатой структурой хроматина; 9 — эксцентрично расположенные ядра

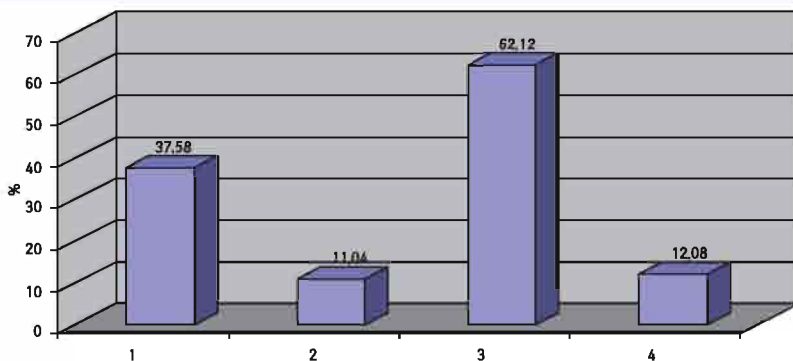
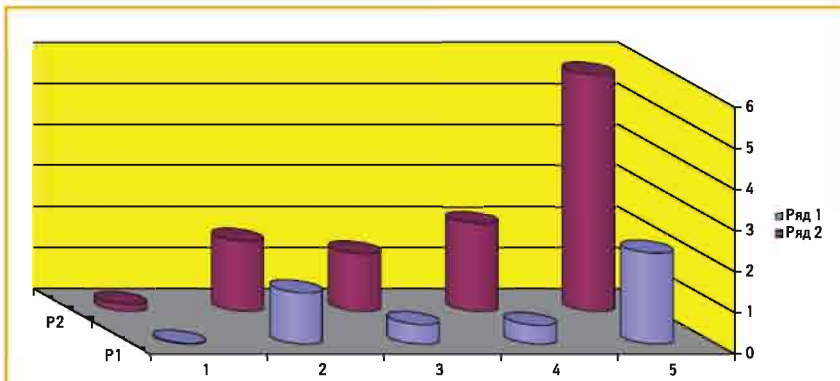
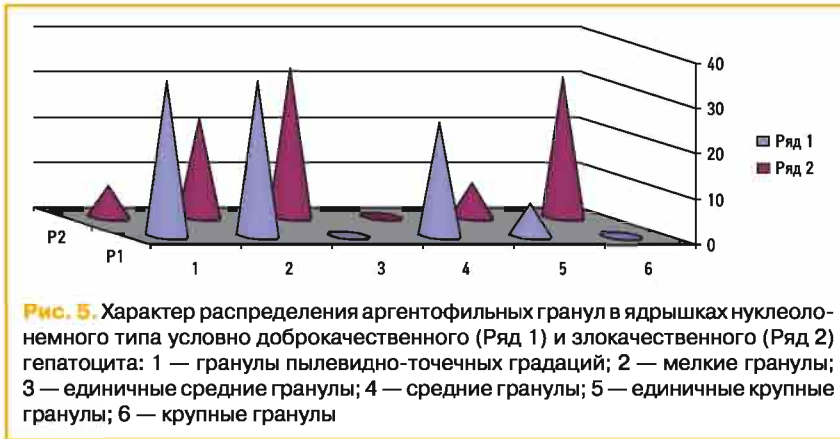


Рис. 3. Ядрышковые показатели клеток ГЦР: 1 — одно ядрышко в ядре; 2 — два ядрышка в ядре; 3 — мелкие ядрышки; 4 — крупные ядрышки



**Рис. 4.** Показатели ядрышковых организаторов в клетках ГЦР и в гепатоцитах условной нормы: 1 — высокоактивные ядрышки компактного типа; 2 — ядрышки нуклеолонемного типа; 3 — малоактивные ядрышки кольцевидного типа; 4 — неактивные микроядрышки; 5 — показатели общего содержания основных типов ядрышек в ядре  
Ряд 1 — показатели ядрышек в гепатоците условной нормы.  
Ряд 2 — показатели ядрышек в клетках ГЦР.

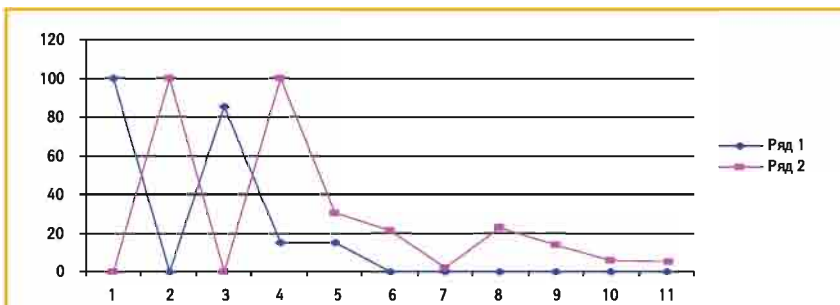


**Рис. 5.** Характер распределения аргентофильных гранул в ядрышках нуклеолонемного типа условно доброкачественного (Ряд 1) и злокачественного (Ряд 2) гепатоцита: 1 — гранулы пылевидно-точечных градаций; 2 — мелкие гранулы; 3 — единичные средние гранулы; 4 — средние гранулы; 5 — единичные крупные гранулы; 6 — крупные гранулы

ствии с классификацией П.В. Челидзе, О.В. Зацепиной и разработанной нами рабочей схемой идентификации морфофункциональных типов ядрышек при последовательном 1000-кратном увеличении иммерсионной системы светового микроскопа OLYMPUS CX 41; CX 21.

Полученные результаты исследований отражены на диаграммах и микрофотографиях (рис. 1–14).

По цитологическим препаратам пунктатов новообразований печени устанавливали морфологический диагноз в соответствии с Международной гистологической классифи-



**Рис. 6.** Распределение ВАГ в ядрах неизмененных гепатоцитов (Ряд 1) и с признаками злокачественности (Ряд 2): 1 — небольшое количество ВАГ; 2 — умеренное количество ВАГ; 3 — равномерное распределение гранул; 4 — неравномерное распределение гранул; 5 — распределение ВАГ в виде скоплений разной плотности; 6 — распределение ВАГ в виде бороздок разной ширины; 7 — маргинальное расположение; 8 — сочетание скоплений и бороздок; 9 — бороздок и маргинального расположения; 10 — скопления и маргинального расположения; 11 — скопления, бороздок и маргинального расположения гранул

кацией [10] и с учетом клинических данных.

Для статистической обработки полученных результатов использовали *t*-критерий Стьюдента с уровнем достоверности  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании цитологических препаратов по разработанной нами Схеме выявлены наиболее характерные фоновые компоненты при ГЦР: эритроциты ( $82,00 \pm 2,25\%$ ), жирнокапельный детрит ( $66,67 \pm 1,94\%$ ), лейкоциты ( $61,11 \pm 0,75\%$ ), соединительнотканнные элементы ( $66,67 \pm 0,75\%$ ) и гепатоциты без признаков атипии ( $44,45 \pm 1,5\%$ ). Кроме того, одинаково часто определялись обрывки сосудов и оксифильная субстанция ( $38,88 \pm 0,75\%$ ), реже — лимфоциты ( $27,77 \pm 0,30\%$ ). Выявляли также некротические массы ( $22,22 \pm 0,75\%$ ), мелкозернистый детрит ( $16,66 \pm 0,75\%$ ) и желчные пигменты в виде темных гранул различного размера ( $16,00 \pm 1,5\%$ ). В каждом десятом препарате встречались отдельные макрофаги.

По результатам исследований выявлено, что цитологические препараты содержали значительное количество ОК ( $66,66 \pm 0,30\%$ ), которые располагались преимущественно разрозненно ( $66,67 \pm 1,50\%$ ) и в группах ( $33,33 \pm 1,50\%$ ). Небольшое количество клеток отмечали в  $22,22 \pm 0,30\%$  наблюдений и единичные клетки ГЦР выявляли в  $11,11 \pm 0,30\%$  препаратов.

Проведенные по разработанной Схеме цитоморфологические исследования позволили выявить, что для ГЦР характерны клетки с частично ( $41,70 \pm 1,08\%$ ) и полностью лизированной ( $36,23 \pm 1,20\%$ ) цитоплазмой. Преобладали крупные клетки ( $55,45 \pm 0,97\%$ ). Они имели овальную ( $38,31 \pm 0,70\%$ ), полиморфную ( $21,87 \pm 0,30\%$ ), реже — округлую и отростчатую форму. Признаки выраженной анаплазии клеток отмечали в  $4,43 \pm 0,25\%$  образцов. Ядерно-цитоплазматическое соотношение составляло  $\frac{1}{2}$  ( $42,21 \pm 0,58\%$ ),  $\frac{1}{3}$  ( $35,52 \pm 0,77\%$ ), в остальных клетках оно было более выраженным. Преобладали клетки с умеренно развитой ( $40,04 \pm 0,53\%$ ), широкой ( $31,90 \pm 0,88\%$ ) и слабобазофильной ( $47,59 \pm 1,57\%$ ) цитоплазмой с нечеткими контурами ( $67,90 \pm 1,13\%$ ). В части клеток в цитоплазме определялись зернистость ( $16,82 \pm 0,20\%$ ) и мелкие вакуоли ( $12,02 \pm 0,40\%$ ).

Клетки ГЦР содержали в основном по одному ядру ( $90,34 \pm 0,08\%$ ), реже два и более ( $8,89 \pm 0,06\%$ ). Преобладали мелкие ядра ( $43,75 \pm 0,51\%$ ), в два раза реже выявляли ядра крупного размера ( $21,90 \pm 0,52\%$ ). У остальных ( $35,01 \pm 0,19\%$ ) клеток ядра укрупнены, средних размеров. По форме ядра чаще — округлые ( $48,09 \pm 0,57\%$ ), реже —

овальные (15,02±0,09%) и полиморфные (36,05±0,60%). Преобладали нормохромные ядра (58,50±0,28%) с неравномерной мелкоглыбчатой структурой хроматина (52,08±0,40%). Ядра клеток ГЦР располагались чаще эксцентрично (78,20±0,21%) и содержали по одному (37,58±0,37%), реже — по два и более (11,04±0,60%) ядрышек, в 47,28±0,27% случаев ядрышки не визуализировались. Ядрышки были мелкого (62,12±0,60%), крупного (12,08±0,61%) и среднего (23,07±0,67%) размера.

Для уточнения характера процесса, степени функциональной активности исследуемых клеток проведен сравнительный анализ основных морфофункциональных типов ядрышковых организаторов (ЯОР) в элементах ГЦР и гепатоцитов условной нормы, основанный на качественной и количественной характеристиках всех выявляемых вариантов ЯОР.

Качественное типирование Аг-положительных ЯОР в ядрах клеток ГЦР выявило колебание количества всех морфофункциональных типов ядрышек от 4,67±0,04 до 8,03±0,07 единицы в ядре, что в среднем составило 5,76±0,04. В гепатоцитах условной нормы общее количество ядрышек определялось от 1,51±0,02 до 2,94±0,02 в ядре при среднем значении 2,21±0,02, что существенно ниже, чем в ОК. Среднее и процентное содержание компактных ядрышек выявляли в ОК в диапазоне показателей от 0,08±0,01 единицы и 1,40±0,01% до 0,37±0,01 единицы и 6,90±0,01% соответственно при М = 0,17±0,01 единицы и 2,90±0,03%.

При этом отмечали выраженный полиморфизм компактных ядрышек, их различные размеры — от мелких, обычно множественных, до крупных, частично с неровными контурами. Необходимо подчеркнуть, что при исследовании условной нормы в подавляющем большинстве клеток компактные ЯОР отсутствовали. Они определялись в единичных наблюдениях, при выраженной пролиферации гепатоцитов, были преимущественно крупные, правильной округлой формы, с ровными, четкими контурами и варьировали от 0 до 0,04±0,01 (1,40±0,01%) при М = 0,03±0,01 (1,25±0,02%).

Показатели нуклеолонемных ядрышек в опухолевых гепатоцитах колебались в пределах от 1,18±0,02 (21,90±0,06%) до 2,56±0,04 (38,6±0,03%) при М = 1,70±0,03 (29,60±0,06%). В 98,3% ядрышек нуклеолонемного типа определялись различные варианты переходных форм. В них преобладали средние (32,6%) и крупные (38,2%) аргентофильные гранулы.

Мелкие градации аргентофильных гранул выявляли в 21,5%, пылевидно-точечные — в 7,7% нуклеолонемных

ядрышек. В дистрофически измененных ОК отмечали выраженный полиморфизм ядрышек нуклеолонемного типа (см. рис. 11, 12). По мере нарастания процесса опухолевой трансформации постепенное накопление крупных гранул в ядрышках переходного типа приводит, как правило, к формированию высоко-

активных ядрышек компактного типа (см. рис. 8, 10).

Показатели нуклеолонемных ядрышек в неопухолевых клетках снижены и находятся в диапазоне от 1,12±0,01 (38,1±0,03%) до 1,49±0,02 (87,1±0,03%) при М = 1,25±0,02 (62,3±0,01%). При этом про-



Рис. 7. Цитологические препараты. ОК ГЦР в виде сочетания крупных, мелких (а) и многоядерных (б) клеток с выраженной вакуольной дистрофией. Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000

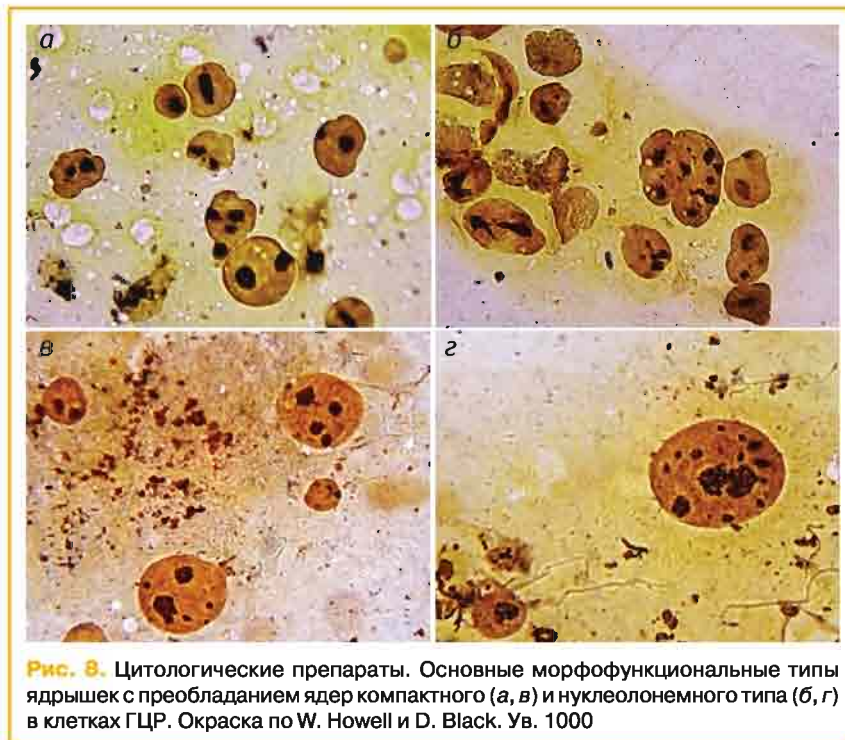
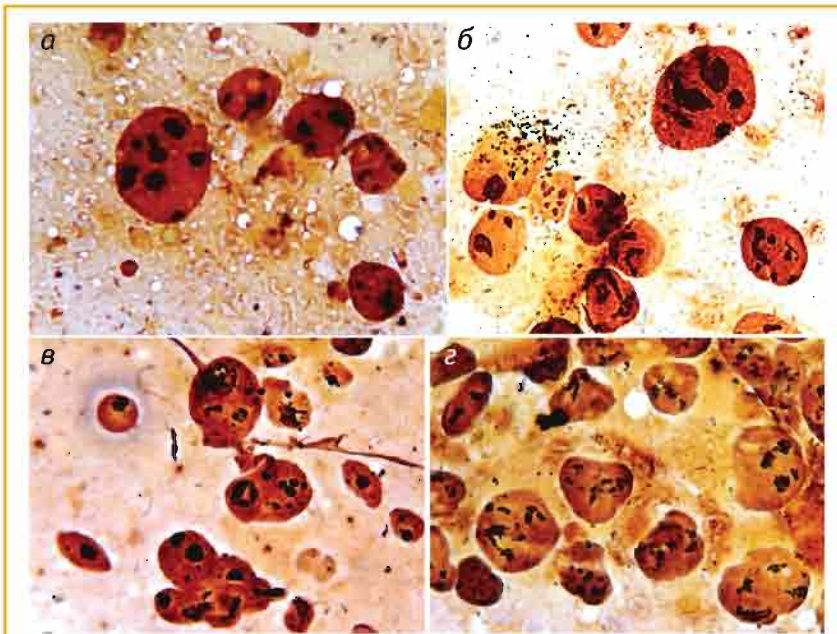


Рис. 8. Цитологические препараты. Основные морфофункциональные типы ядрышек с преобладанием ядер компактного (а, в) и нуклеолонемного типа (б, г) в клетках ГЦР. Окраска по W. Howell и D. Black. Ув. 1000



Рис. 9. Цитологические препараты. Разрозненно расположенные полиморфные клетки (а) ГЦР с включениями желчи (б) в цитоплазме. Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000



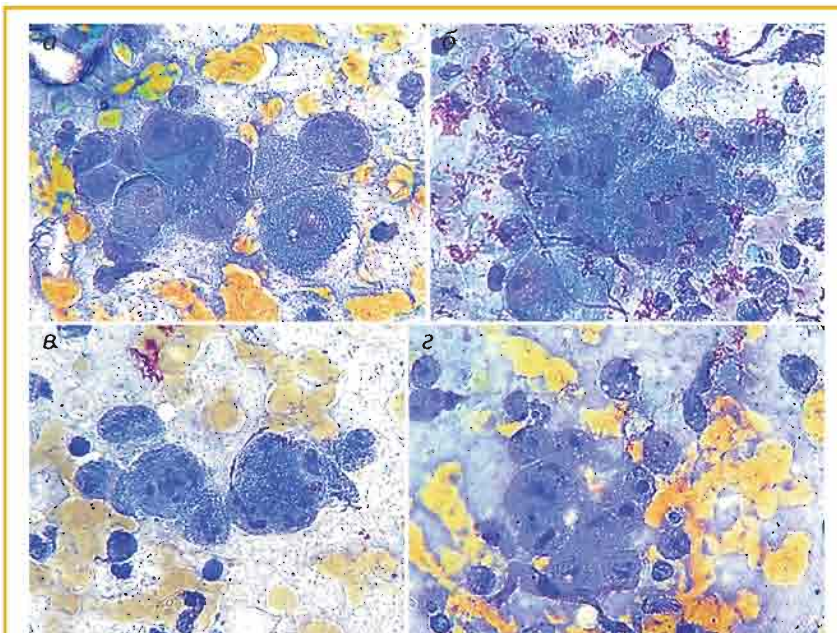
**Рис. 10.** Цитологические препараты. Основные морфофункциональные типы ядрышек: крупные компактные (а, в), резко полиморфные ядрышки нуклеолономного типа (б, в, г) и внеядрышковые гранулы (неравномерно расположенные в виде скоплений, бороздок и маргинально) (б, г) в ОК печени. Окраска по W. Howell и D. Black. Ув. 1000

центное их содержание значительно выше, чем в ОК. При различных доброкачественных пролиферативных процессах они, как правило, преобладают среди активных форм ядрышек.

Варианты переходных форм выявляли в ядрышках нуклеолономного типа при условной норме в 41%. В них, в отличие от опухолевых гепатоцитов, преобладало количество пылевидно-точечных, мелких гранул (68%), которые часто создавали видимость компактных

ядрышек, особенно в тех наблюдениях, в которых располагались плотно и густо по центру. Аргентофильные гранулы средних градаций определялись в 25% нуклеолономных ядрышек, при этом большая часть — в виде единичных форм. Крупные гранулы (7,0%) дифференцировали значительно реже в виде четких аргентофильных образований по контуру единичных нуклеолономных ядрышек.

Различалось также количество малоактивных ядрышек кольцевид-



**Рис. 11.** Цитологические препараты. Скопления (а, г), пласты (б) и разрозненные клетки (в) дистрофически измененного ГЦР. Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000

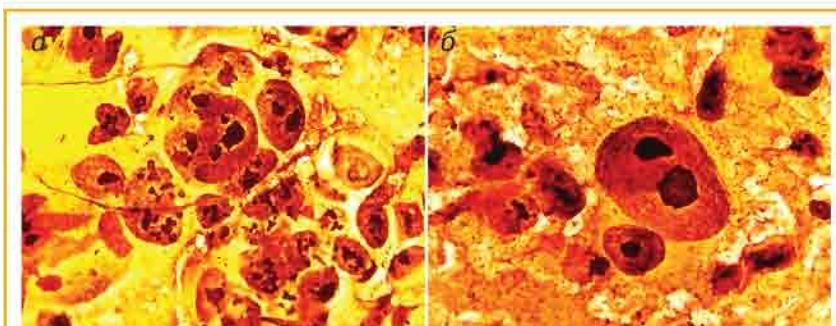
ного типа: от  $1,35 \pm 0,02$  ( $20,8 \pm 0,04\%$ ) до  $1,74 \pm 0,02$  ( $26,9 \pm 0,04\%$ ) при  $M = 1,50 \pm 0,02$  ( $24,2 \pm 0,04\%$ ) в клетках ГЦР и от  $0,15 \pm 0,01$  ( $8,8 \pm 0,04\%$ ) до  $0,80 \pm 0,04$  ( $29,6 \pm 0,04\%$ ) при  $M = 0,48 \pm 0,03$  ( $19,5 \pm 0,02\%$ ) в неопухолевых клетках печени. При ГЦР значительно преобладало количество неактивных микроядрышек — от  $1,97 \pm 0,01$  ( $34,6 \pm 0,02\%$ ) до  $3,24 \pm 0,05$  ( $49,5 \pm 0,02\%$ ) при  $M = 2,70 \pm 0,04$  ( $43,7 \pm 0,10\%$ ) по сравнению с неопухолевыми клетками печени — от  $0,07 \pm 0,01$  ( $4,7 \pm 0,02\%$ ) до  $1,00 \pm 0,05$  ( $34,0 \pm 0,02\%$ ) при  $M = 0,46 \pm 0,02$  ( $16,9 \pm 0,02\%$ ).

ВАГ в 100% ядер клеток ГЦР выявляли в умеренном количестве с преобладанием неравномерного распределения в виде скоплений (30,3%), бороздок (20,6%), сочетания скоплений и бороздок (22,5%), скоплений и маргинального расположения (13,5%), бороздок и маргинального расположения (5,6%), скоплений, бороздок и маргинального расположения (5,4%), маргинального расположения (2,1%).

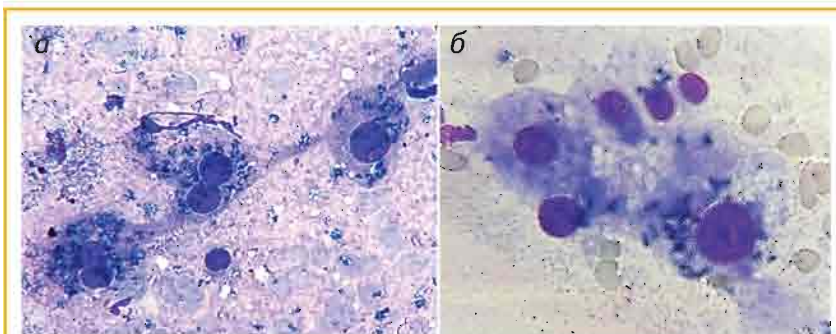
В отличие от ОК ВАГ в гепатоцитах условной нормы определялись в небольшом количестве во всех наблюдениях с преобладанием равномерного распределения (85,0%) по поверхности ядер. В 15,0% ядер расположение ВАГ носило неравномерный характер в виде преимущественно рыхлых скоплений различной протяженности (см. рис. 14).

При сравнительном количественном анализе основных морфофункциональных типов ЯОР при опухолевой трансформации гепатоцитов и условной нормы выявлено явное преобладание показателей при раке печени. Диапазон общих параметров и их средних значений выше в ОК при подсчете общего количества морфофункциональных типов ядрышек, активных ядрышек компактного и нуклеолономного типа, малоактивных кольцевидных и неактивных микроядрышек. При раке, в отличие от неопухолевых гепатоцитов, значительно выше содержание ядрышек переходного типа, что составляет 98,3%, в них преобладают гранулы средней и крупной градации. В гепатоцитах условной нормы нуклеолономные ядрышки переходного типа (41,0%) образуются преимущественно пылевидно-точечными, мелкими (68,0%) гранулами.

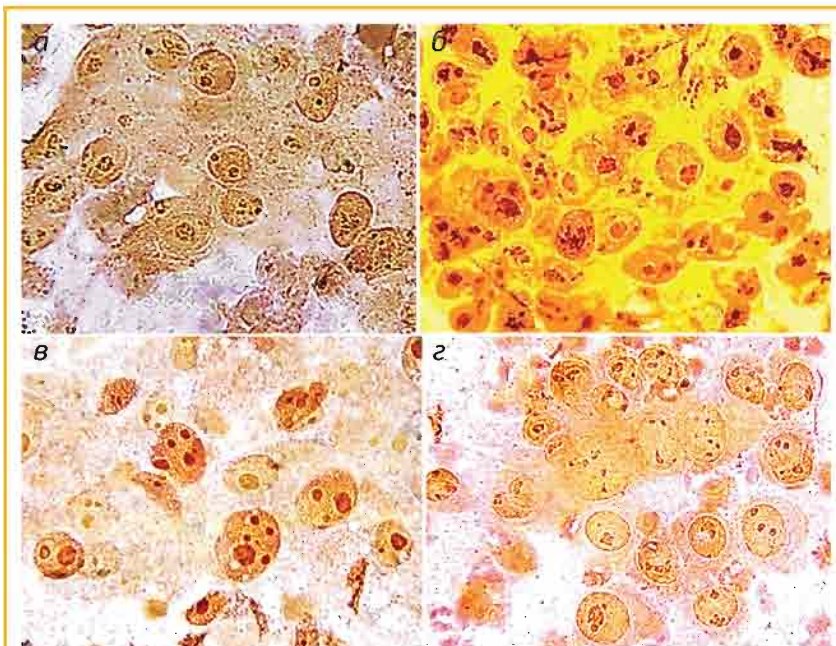
Значительно отличается количество и распределение ВАГ: при ГЦР в 100% наблюдений ВАГ в умеренном количестве распределяются неравномерно, в гепатоцитах условной нормы они в небольшом количестве размещаются в 85% случаев относительно равномерно по всей поверхности ядер и лишь в 15% — неравномерно в виде рыхлых



**Рис. 12.** Цитологические препараты. Полиморфизм ядрышковых организаторов (а, б) в дистрофически измененных клетках ГЦР. Варьирующие по величине ядрышки нуклеолонемного типа. Окраска по W. Howell и D. Black. Ув. 1000



**Рис. 13.** Цитологические препараты. Клетки печени условной нормы с признаками пролиферации (а) и начальной атипии (б). Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000



**Рис. 14.** Цитологические препараты. Ядрышковые организаторы в гепатоцитах условной нормы (а), с пролиферацией (б) и начальной опухолевой трансформацией (б, в), дистрофией (г). Окраска по W. Howell и D. Black. Ув. 1000

соотношение составляет  $\frac{1}{2}$  или  $\frac{1}{3}$  в  $\frac{2}{3}$  всех клеток.

2. Клетки ГЦР в 90% содержали по одному эксцентрично расположенному округлому ядру с неравномерно-глыбчатой структурой хроматина, в каждом из них определяются преимущественно по одному, а в каждом десятом наблюдении — по два крупных ядрышка.

3. Слабобазофильная цитоплазма ОК имеет нечеткие контуры (68%), содержит зернистость (желтый пигмент; 16%) и мелкие вакуоли (12%).

4. Фоновые компоненты цитограмм ГЦР характеризуются наличием эритроцитов (82%), лейкоцитов (61%), лимфоцитов (28%), соединительно-тканых элементов и жирнокапельного детрита (67%), наличием гепатоцитов без признаков атипии (44%), сосудов и оксифильной субстанции (39%), некротических масс (22%), мелкозернистого детрита (17%), желчных пигментов (16%).

5. Высокий процент переходных типов нуклеолонемных ядрышек (98,30%) с преобладанием в них аргентофильных гранул крупных (38%) и средних (33%) градаций и наличие ядрышек компактного типа соответствуют высокой степени пролиферации и злокачественной трансформации клеток.

6. Подтверждением наличия малигнизации исследуемых клеток является также неравномерное распределение ВАГ по поверхности ядер, чаще в виде скоплений (30,3%), бороздок (20,6%), сочетания скоплений и бороздок (22,5%), скоплений и маргинального расположения (13,5%).

7. В отличие от ОК, в гепатоцитах условной нормы общее количество различных типов ядрышковых организаторов значительно меньше. Выявляемые в части клеток единичные ядрышки компактного типа отличаются мноморфностью. Определяется низкий процент нуклеолонемных ядрышек переходного типа (41%) с преобладанием пылевидно-точечных и мелких гранул (68%).

8. Выявленные количественные цитоморфологические и цитогенетические особенности клеток ГЦР являются объективными показателями, и их применение может способствовать повышению эффективности цитологической диагностики и своевременному началу специального лечения, улучшению прогноза заболевания.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гарин А.М., Базин И.С. (2003) Злокачественные опухоли пищеварительной системы. Информедиа публишерз, Москва, 264 с.
2. Ершов В.А., Рылло А.Г., Сидорин В.С. (2007) Диагностика узловых образований печени в онкологической практике. Под ред. Г.М. Манихаса. СПб.
3. Ершов В.А., Вязовая А.Л., Наварская Р. (2009) Цитологические критерии цирроза-рака и цирроза печени человека. Клин. лаб. диагностика, 9: 43–48.
4. Колосов А.Е., Журавлёв В.А. (2002) Рак печени и прогноз для больных. СПб.
5. Усков Г.А., Лейбович Б.Е., Лобанов В.Л. (2003) Гистологическое исследование пункционных

скоплений, чем существенно отличаются от распределения в ОК.

#### ВЫВОДЫ

Проведенные многофакторные исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Установлено, цитологические препараты ГЦР в 70% наблюдений имеют высокую клеточность. ОК более чем в 77% с частично или полностью лизированной цитоплазмой. Выраженные признаки атипии ОК выявили в 4% наблюдениях. Ядерно-цитоплазматическое

биоптатов печени и его роль в системном подходе к диагностике и лечению диффузных поражений органа. *Новости клинической цитологии России*, 7(1-2): 16-19.

6. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2016) Рак в Україні, 2014-2015. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, № 17, 144 с.

7. Шапиро Н.А., Батароев Ю.К., Дворниченко В.В. (2012) Цитологическая диагностика опухолей печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Москва, 260 с.

8. Capell M.C. (Ed.) (2005) Screening, prevention and treatment of esophageal, gastric and hepatic malignancies. *Med. Clin.*, 89(2): 11-14.

9. Schreiner F.M., Yang Grace C.H. (2012) Hepatocellular carcinoma with striking rosette-like structures on smears. *Diagn. Cytopathol.*, 40(11): 991-992.

10. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. (Eds) (2000) Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: World Health Organization Classification of tumours. Lyon.

### Цитоморфологічні кількісні ознаки гепатоцелюлярного раку

*Т.М. Туганова, Л.С. Болгова, М.Г. Махортова, О.І. Алексеєнко  
Національний інститут раку, Київ*

**Резюме.** Досліджено цитоморфологічні ознаки гепатоцелюлярного раку за спеціально розробленою «Схемою для формалізованої оцінки якісного і кількісного складу пухлинних клітин», що включає 67 ознак і їх градацій. Виявлено найбільш характерні цитоплазматичні, ядерні і ядерцеві структурні компоненти клітин у пункційному матеріалі 50 хворих. Ідентифікацію цитогенетичних особливостей пухлинних клітин проводили в 2500 ядрах Ag-позитивних клітин на основі дослідження 14 394 ядерцеві клітин гепатоцелюлярного раку за матеріалом тонкоіголкової аспіраційної біопсії печінки і 1110 ядерцеві в 500 ядрах гепатоцитів умовної норми. Проведені дослідження дозволили виявити кількісні морфологічні типи ядерцеві регіонів хромосом для диференційної діагностики клітин гепатоцелюлярного раку і гепатоцитів умовної норми. Виявлені цитоморфологічні, цитогенетичні та фонові складові в матеріалі пунктів пухлин печінки можуть бути основними для встановлення морфологічного діагнозу.

**Ключові слова:** гепатоцелюлярний рак, схема формалізованої оцінки цитоморфологічних ознак, ядерцеві регіони хромосом, кількісні дослідження.

### Cytomorphological quantitative signs of hepatocellular carcinoma

*T.M. Tuganova, L.S. Bolgova, M.G. Makhortova, O.I. Alekseenko  
National Cancer Institute, Kyiv*

**Summary.** The investigation of cytomorphological signs of hepatocellular carcinoma on a specially designs «Scheme for the formal evaluation of the qualitative and quantitative composition of the tumor cells», consisting of 67 characters and their gradations. There were cytoplasmic characteristics, nuclear and nucleolar structural components of the cells in the puncture specimens of 50 patients. Detection of cytogenetic characteristics of tumor cells was carried out in 2500 nuclei Ag-positive cells on the basis of 14 394 nucleoli hepatocellular carcinoma cells by the material of fine-needle aspiration biopsy of the liver and nucleoli 1110 in 500 nuclei of hepatocytes conditional norm. Studies have revealed quantitative morphofunctional nucleolar types of chromosomal regions for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma cells and hepatocytes conditional norm. Identified cytomorphological, cytogenetic and background components in the material punctates liver tumors can be fundamental to the establishment of morphological differential diagnosis

**Key words:** hepatocellular carcinoma, scheme of formalized assessment cytomorphological signs, nucleolus organizer regions of chromosomes, quantitative investigations.