

Карциноматозный плеврит у женщин при злокачественных опухолях репродуктивной системы: возможности цитологического метода диагностики

Григорук О.Г.¹, Лазарев А.Ф.¹, Базулина Л.М.², Чечулин М.Н.²

Carcinomatous pleuritis in women with malignant tumors of reproductive system: potentialities of a cytological technigue

Grigoruk O.G., Lazarev A.F., Bazulina L.M., Chechulin M.N.

¹ Алтайский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул

² ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул

© Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Базулина Л.М., Чечулин М.Н.

Цитологический метод диагностики в определении характера патологии плевры при злокачественных опухолях использовали у 297 женщин. При опухолях репродуктивной системы признаки опухолевых клеток в плеврите изучены при раке молочной железы (119), яичника (73) и эндометрия (4). Использовали рутинный светооптический метод, в сложных для диагностики наблюдениях применяли иммуноцитохимические методики с набором маркеров из 2–14 антител. При диссеминации рака молочной железы по плевре специфические патогномичные признаки обнаружены в 78,2% случаев. При раке яичников по определенным цитологическим признакам, а также с учетом иммуноцитохимических данных в 34,2% наблюдений верно было указано нахождение первичной опухоли. Косвенные признаки отмечены в 61,6% случаев. При раке эндометрия особых специфических признаков не установлено. Использование иммуноцитохимических методик в некоторых случаях имеет решающее значение в дифференциальной диагностике карциноматозов.

Ключевые слова: карциноматозный плеврит, цитологическая диагностика, опухоли репродуктивной системы женщин.

A cytological technique to determine the character of pleura pathology with malignant tumors among 297 women was used. The features of malignant cells of tumors of reproductive system in pleurisies with breast carcinoma (119), ovarian (73) and endometrial carcinoma (4) were studied. A light microscopy, also immunocytochemical technique with a set of 2–14 antibodies in difficult cases for diagnostics was used. With the dissemination of breast carcinoma on pleura, the specific pathognomic characters in 78.2 % of cases are found. With ovarian carcinoma according to the certain cytological features also taking into consideration immunocytological characters in 34, 2% of observations, the site of primary tumor was exactly revealed. Indirect characters were noticed in 61, 6% of cases. With endometrial carcinoma, the special specific characters were not observed. Immunocytochemical technique can play a critical role in a differential diagnose of canceromatous pleurisies.

Key words: carcinomatous pleuritis, cytological diagnostics, tumors of reproductive system.

УДК 616.25-002-006.86-055.2-076.5:618.14-006.04

Введение

Злокачественные опухоли репродуктивной системы — рак молочной железы и гинекологические опухоли (рак тела, шейки матки и яичников) — являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, и их суммарная доля превышает 35% [2, 4]. Метастазы при опухолях репродуктивной системы возникают довольно часто даже при небольших

первичных опухолях. Нередко диссеминация рака молочной железы и гинекологических опухолей отмечается по плевре. По литературным данным, 40% карциноматозных плевритов у женщин приходится на метастазирование рака молочной железы, 21% при опухолях, возникающих в женском половом тракте, 15% — при раке легкого, 8% — лимфатической ткани, 4% — желудочно-кишечного тракта, 3% — при меланоме

и 9% — при невыявленном первичном очаге опухоли

[1, 8, 10, 11].

Учитывая, что чаще всего карциноматозные плевриты у женщин отмечаются при опухолях репродуктивной системы, была определена цель исследования — изучение возможностей цитологического метода диагностики в определении природы экссудата при злокачественных опухолях репродуктивной системы.

Материал и методы

Работа основана на изучении результатов обследования карциноматозного плеврита у 297 женщин в клиничко-диагностической (цитологической) лаборатории Алтайского краевого онкологического диспансера (АКОД) за 7 лет. Проанализированы данные 119 больных раком молочной железы, 73 — раком яичников и 4 — раком эндометрия. Рак в молочной железе, яичнике и эндометрии морфологически установлен во всех (100%) случаях в операционном материале первичной опухоли.

Доставленную в цитологическую лабораторию плевральную жидкость центрифугировали по стандартным методикам, окрашивали по методу Паппенгейма, изучали с помощью светового микроскопа.

В диагностически сложных случаях использовали возможности цитоцентрифуги Cytospin-4 (20 наблюдений), в течение 2,5 года применяли иммуноцитохимические методики с набором маркеров из 2—14 антител (Dako, Дания): эпителиальные — семейство пан-цитокератинов AE1/AE3, MNF 116, ЭМА, BerEP4, моно- и поликлональный РЭА; мезотелиальные — мезотелин, калретинин, тромбомодулин; мезенхимальный — виментин; рецепторы стероидных гормонов — эстрогенов и прогестеронов; лимфоцитарный — CD15 и маркер клеточной пролиферации Ki-67 [1, 3, 7, 12].

Применяли стандартный протокол окрашивания. Для визуализации реакции антиген — антитело использовали стрептовидин-биотиновую систему детекции LSAB2 и систему детекции на полимерной основе EnVision+ [1, 6, 7]. В качестве хромогена применяли DAB (3,3-diaminobenzidine), по-

сле проведения реакции мазки докрашивали гематоксилином.

Статистическую обработку данных проводили в программе SigmaStat 3.5, Systat Software Inc. Оценку межгрупповых различий качественных признаков выполняли с помощью точного критерия Фишера.

Группа сравнения составила 101 наблюдение карциноматозного плеврита у женщин при раке легкого (80 — при аденогенном, 2 — мелкоклеточном и 3 — при плоскоклеточном раке) и 16 — при раке желудка. Все случаи имели гистологическое подтверждение рака первичной опухоли (табл. 1). Полученные данные сопоставлены с клиническим течением заболевания и данными канцеррегистра диспансера.

Таблица 1
Характеристика карциноматозных плевритов по цитологическим данным у женщин, проходивших обследование и лечение в АКОД в течение 7 лет

Нозология, локализация	Группа	
	изучаемая	сравнения
Аденокарцинома:		
легкое	—	80
молочная железа	119	—
яичники	73	—
желудок	—	16
эндометрий	4	—
Плоскоклеточный рак легкого	—	3
Мелкоклеточный рак легкого	—	2
Карциноматоз	196	101

Результаты и обсуждение

Развитие карциноматозного плеврита при раке молочной железы, яичников и эндометрия отмечено у 3,3; 4,7 и 0,2% пациенток от абсолютного числа больных с прижизненно установленным диагнозом за изученный период (5 731, 1 557, 2 066 человек соответственно). По данным канцеррегистра диспансера, на момент развития плеврита злокачественные опухоли в анамнезе были у 167 женщин. Диссеминацию рака молочной железы по плевре отмечали в различные сроки после установления первичного диагноза — в течение года у 33 (27,7%) пациенток, отдаленные метастазы выявлены через 11—17 лет у 12 (5,5%) больных, самые поздние метастазы наблюдали у двух (1,7%) женщин через 21

год и у одной (0,8%) через 31 год. При раке яичников карциноматозный плеврит в течение года возник у 41 пациентки (56,2%), через 2–3 года — у 9 (12,3%), через 5 и 6 лет — у 2 (2,7%) и 3 (4,1%) соответственно. Отмечено единственное наблюдение (1,4%) возникновения плеврита через 17 лет с момента установления диагноза рака яичников. Плеврит с наличием опухолевых элементов при раке эндометрия в течение года возник у трех (75,0%) пациенток и у одной женщины (25,0%) — через 4 года.

Среди обратившихся за медицинской помощью впервые было цитологически диагностировано метастатическое поражение плевры при раке молочной железы у 12 (10,1%) женщин, карциноматозный плеврит при раке яичников выявлен у 17 (23,3%) пациенток, что впоследствии было установлено в окончательном диагнозе.

При сопоставлении данных цитологического исследования метастаза рака в плевральную полость с результатами гистологического изучения первичного образования в молочной железе оказалось, что большая часть наблюдений соответствовала инфильтрирующему протоковому раку — 116 (97,5%), дольковый рак отмечен в 3 случаях (2,5%). Других гистологических форм в первичном образовании молочной железы изучаемой группы больных не отмечено. Опухолевые клеточные элементы в результате метастатического поражения серозных оболочек в большинстве наблюдений обнаружены на стороне поражения. В утвердительной форме в цитологическом диагнозе плевральной жидкости указано на принадлежность клеток опухоли к молочной железе на основании патогномичных структур у 61 (51,3%) пациентки. Рак молочной железы по плевриту предполагали у 14 (11,8%) женщин. Аденогенный рак без указания на первичную опухоль диагностирован у 36 (30,2%) больных. Ретроспективный пересмотр препаратов этих женщин позволяет в 18 случаях также говорить о раке молочной железы.

Клеточные комплексы рака молочной железы в плеврите с эпителиоподобной мезотелиомой были дифференцированы в 2 случаях (1,7%), при которых с использованием иммуно-

цитохимических маркеров мезотелиома исключена. В 3 случаях (2,5%) клетки высокодифференцированной аденокарциномы с наличием секретирующих волокон у края клеток имитировали рак яичника, в 3 (2,5%) цитологически лишь констатировали злокачественные клетки без дальнейшего уточнения принадлежности опухоли. При наличии в препаратах трубчатых и сосочковых структур с беспорядочным расположением клеток говорить о раке молочной железы было проблематично.

При раке яичников во всех наблюдениях цитологически установлена серозная аденокарцинома, другие формы злокачественных опухолей яичников в плеврите отсутствовали. Высокодифференцированная папиллярная аденокарцинома отмечена чаще всего — в 35 (47,9%) наблюдениях, в 21 (28,8%) случае — умереннодифференцированная и в 3 (4,1%) — низкой дифференцировки. Степень дифференцировки в практической работе не указана в 11 случаях (15,1%). Дифференцировали аденокарциному яичника высокой дифференцировки и эпителиоидную мезотелиому в 3 наблюдениях (4,1%). В 25 случаях (34,2%) при констатации аденокарциномы в плевритах цитологически правильно было указано на метастазирование из яичников, что особенно важно у первичных больных.

При раке эндометрия во всех случаях диагностирована умеренно-дифференцированная аденокарцинома. Специфический экссудат при раке эндометрия встречается достаточно редко. Во всех наблюдениях о первичной локализации опухоли стало известно из данных канцеррегистра диспансера, в практической работе предположений о первичной опухоли в эндометрии по карциноматозному плевриту высказано не было.

Характерным цитологическим признаком рака молочной железы в экссудате является образование скоплений шаровидной формы, подобных очертанию ацинусов молочной железы (рис. 1) [9]. Такие скопления характеризовали инфильтрирующий протоковый рак. При дольковом раке в карциноматозных плевритах наблюдали клеточные структуры в виде тяжелой и цепочек из прилегающих друг к другу клеток,

которые имели неровные контуры, полиморфные ядра (рис. 2) [9].

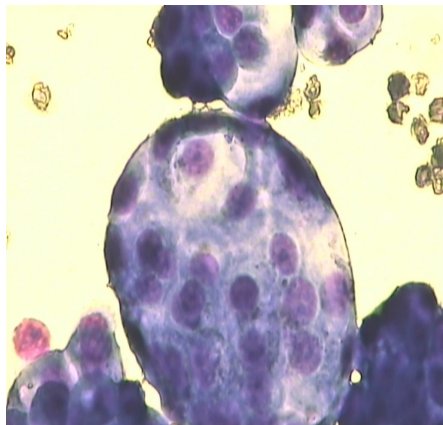


Рис. 1. Шарообразные структуры клеток протокового рака молочной железы, напоминающего ацинусы. Плевральная жидкость.

Окраска по Паппенгейму. Ув. 400

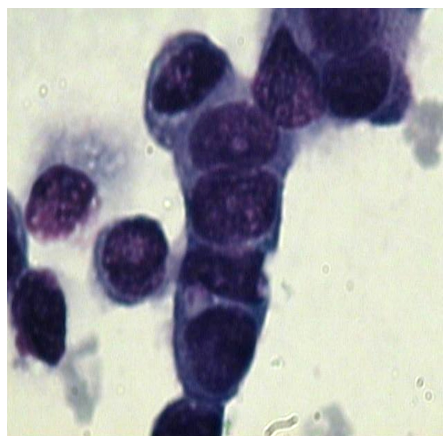


Рис. 2. Клеточные структуры в виде тяжей и цепочек при дольковом раке молочной железы. Плевральная жидкость.

Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000

При раке яичников в препаратах наблюдались железистоподобные и папиллярные структуры. Наиболее часто отмечаемым клеточным признаком, характерным для рака яичников, является более выраженная вакуолизация цитоплазмы в сравнении с карциноматозом других локализаций (рис. 3). Вакуолизация цитоплазмы установлена в 45 случаях (61,6%). Другие цитологические признаки (венчикообразная секреция, псаммомы) отмечались реже — 18 (24,7%) наблюдений.

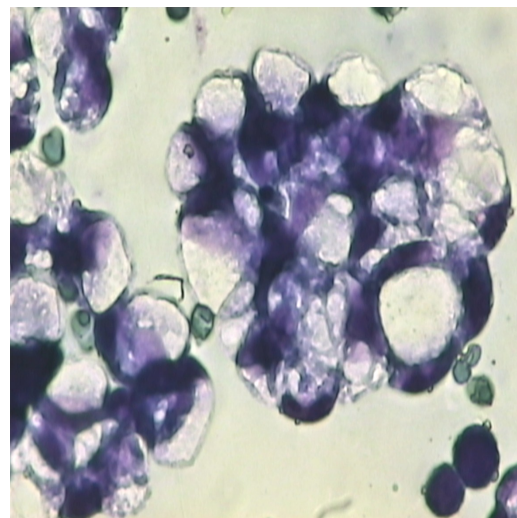


Рис. 3. Выявленная вакуолизация цитоплазмы клеток серозной аденокарциномы яичников. Плевральная жидкость.

Окраска по Паппенгейму. Ув. 400

Специфических признаков аденокарциномы тела матки в практической работе не отмечено, первичная локализация стала известной из данных канцеррегистра. В отличие от рака яичников в железистоподобных структурах при раке эндометрия в выпоте менее выражена вакуолизация цитоплазмы, она имела место лишь в единичных комплексах.

В группе сравнения при микроскопии метастазов аденогенного рака различных локализаций всегда обнаруживали железистоподобные структуры. Аденокарциномы имеют больше сходства между собой, чем различий, предполагать первичную локализацию опухоли весьма проблематично [8]. Тем не менее в 10 случаях цитологические признаки позволили говорить о метастазе рака желудка в плевральной жидкости на основании присутствия перстневидных опухолевых клеток, которых не было обнаружено при метастазе рака молочной железы или яичника в плевре.

Наиболее сложно в плевральной жидкости предполагать метастаз аденогенного рака легкого в связи с тем, что для него на светооптическом уровне не установлено особых специфических признаков, подобных шарообразным структурам при раке молочной железы или перстневидным клеткам при раке желудка. Бо-

лее приемлемым для диагностики аденогенного рака легкого является применение иммуноцитохимической реакции с маркером ТТФ-1 (thyroid transcription factor). При мелкоклеточном и плоскоклеточном раке легкого существуют цитологические патогномичные признаки опухоли. С большой вероятностью можно говорить о метастатическом поражении плевры мелкоклеточным раком легкого при обнаружении скоплений плотно прижатых мелких клеток опухоли, словно притертых друг к другу. Также признаки ороговения цитоплазмы опухолевых клеток среди большого числа нейтрофилов весьма характерны для плоскоклеточного ороговевающего рака легкого.

В связи с диагностическими трудностями исследования плевральной жидкости в практической работе ведется поиск возможностей увеличения точности диагностики с применением более качественного приготовления материала для исследования и дополнительных цитологических методов. Одним из способов является приготовление монослойных препаратов с использованием цитоцентрифуги. Применение в диагностической работе цитоцентрифуги позволило диагностировать опухолевый процесс при раке молочной железы у 15 (16,1%) из 93 больных при затруднении диагностики в традиционной обработке жидкости. Накапливаемая жидкость у этих пациенток микроскопирована неоднократно, но лишь с применением цитоцентрифуги удалось диагностировать клетки рака высокой дифференцировки. В карциноматозном плеврите при раке яичника цитоцентрифугу использовали у 4 (9,3%) больных из 43, в 1 (25,0%) наблюдении из 4 с ее помощью установлена аденокарцинома при раке эндометрия.

Иммуноцитохимические исследования проводились с целью уточнения первичной локализации опухолевого процесса у женщин, обратившихся за медицинской помощью впервые. В 1 случае иммуноцитохимические исследования были проведены для дифференциальной диагностики карциноматозного плеврита у женщины при синхронном раке яичников и молочной железы.

При раке молочной железы иммуноцитохимические исследования были проведены у 9 (15,8%) женщин. Исследование рецепторов стероидных гормонов опухолевого клеточного материала из плевральной жидкости после проведенной химиотерапии при раке молочной железы в 2 случаях было неинформативным. Во всех наблюдениях опухолевые клетки в карциноматозном плеврите при раке молочной железы были иммунопозитивны на эпителиальные антитела и иммунонегативны на мезотелиальные (табл. 2). Иммунопозитивная реакция на оба раково-эмбриональных антигена была отмечена во всех случаях, более выраженная при поликлональном раково-эмбриональном антигене. Маркер пролиферации Ki-67 исследован в 2 случаях, при которых положительная реакция выявлена в 37,6 и 43,8% клеток (рис. 4).

Иммуноцитохимические исследования при раке яичников с карциноматозным плевритом проведены у 18 (41,9%) женщин. Наиболее ценной оказалась реакция с моноклональным раково-эмбриональным антигеном (Clone II-7), которая во всех наблюдениях карциноматозного плеврита при раке яичников была негативной. Данная реакция позволила дифференцировать рак яич-

ников и молочной железы. Слабая положительная реакция отмечена в 6 наблюдениях (33,3%) при серозной аденокарциноме на мезотелиальные антитела (мезотелин, калретинин и тромбомодулин), также в 5 случаях (27,8%) отмечена позитивная реакция на виментин.

Таблица 2

Иммуноцитохимические исследования при карциноматозных плевритах

Иммунологический маркер	Карциноматоз при раке молочной железы		Карциноматоз при серозном раке яичника		Достоверность различий <i>p</i>
	Число больных	Иммуноцитохимическая реакция	Число больных	Иммуноцитохимическая реакция	
Карциноэмбриональный антиген (сЕА) моноклональный	7	Умеренно (++) и выражено (+++) позитивная реакция у 5	18	Стойконегативная (-) у 18	<0,001
Карциноэмбриональный антиген (сЕА) поликлональный	6	Умеренно (++) и выражено (+++) позитивная у 6	18	Слабо- (+) у 9 и умеренно (++) позитивная у 9	>0,05
Виментин (Vimentin)	7	Слабопозитивная (+) у 3	18	Позитивная (+) в 5 случаях	>0,05
Эпителиальный мембранный антиген (ЕМА)	6	Стойкопозитивная (цитоплазматическая) (+++) у 6	18	Слабо- (+) у 9 и умеренно (++) позитивная (цитоплазматическая) у 9	<0,001
Цитокератины (С MNF 116, с AE1/AE3)	7	Оба стойкопозитивные (++)	18	Умеренно (++) у 6 и выражено (+++) позитивная у 12	<0,05
Эпителиальный антиген (Ber-EP4)	7	Стойкопозитивная (+++) у 7	18	Стойкопозитивная (+++) у 18	>0,05
Калретинин (Calretinin)	7	Стойконегативная (+++) у 7	18	Слабопозитивная (+) у 6	>0,05
Мезотелин (Mesothelial Cell HBME-1)	7	Стойконегативная (-) у 7	18	Слабопозитивная (+) у 6	>0,05
Тромбомодулин (Thrombomodulin)	7	Стойконегативная (-) у 7	18	Слабопозитивная (+) у 6	>0,05
Лейкоцитарный антиген (CD15)	7	Негативная, слабопозитивная (+) в 2 случаях	18	Слабопозитивная (+) в 1 случае	>0,05

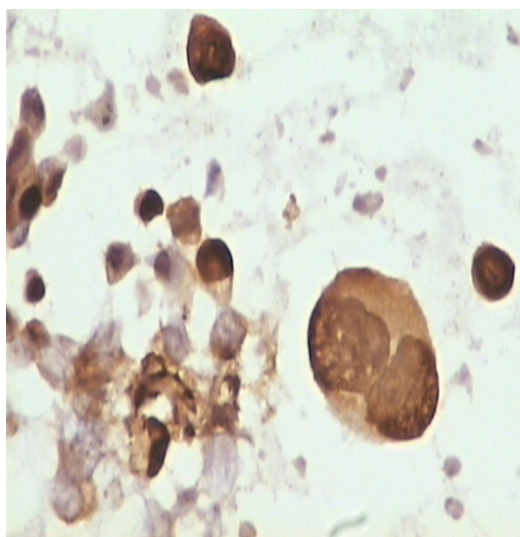


Рис. 4. Реакция маркера пролиферации ki-67 в опухолевых клетках рака молочной железы. Плевральная жидкость. Стрептовидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. Ув. 400

При раке эндометрия иммуноцитохимические исследования не проводились.

За изучаемый 7-летний период продолжительность жизни после возникновения карциноматозного плеврита у женщин при раке молочной железы до 1 года отмечена у 58 (48,7%) пациенток, от 1 года до 4 лет — у 16 (13,4%). От соматического заболевания умерла 1 пациентка (0,8%), судьбу 26 (21,8%) женщин проследить не удалось. При поддерживающей химиотерапии в условиях стационара 17 (14,3%) пациенток живы без признаков прогрессирования опухолевого процесса (от 4 до 7 лет).

Продолжительность жизни после возникновения карциноматозного плеврита при раке яичников до 1 года (3, 6, 9 мес) была у 36 (49,3%) пациенток, 2—3 года у 5 и 4 (6,8 и 5,5%) соответственно. В течение 1,5 года наблюдений живы 13 (17,8%) пациенток, 15 (20,6%) человек

сменили место жительства. Медиана выживаемости с момента установления карциноматозного плеврита при раке яичников составила 10,3 мес. Все пациентки с накоплением карциноматозного плеврита при раке эндометрия прожили лишь полгода.

Заключение

В плевральной жидкости при диссеминации рака молочной железы отмечаются специфические патогномические признаки, позволяющие дифференцировать его от аденогенного рака других локализаций в 78,2% случаев; при раке яичников в 34,2% наблюдений верно было указано нахождение первичной опухоли, хотя специфические цитологические признаки, характерные для рака яичников, отмечались лишь в 24,7% наблюдений, косвенные — выраженная вакуолизация цитоплазмы — обнаружены в 61,6% случаев; при раке эндометрия особых специфических цитологических признаков не отмечено.

Накопление плевральных выпотов отмечено у 3,3% женщин от абсолютного числа больных с прижизненно установленным диагнозом заболевания в молочной железе за данный период; развитие карциноматозного плеврита при раке яичников выявлено у 4,7% пациенток; при раке эндометрия — 0,2%.

Опухолевые клетки в карциноматозном плеврите соответствовали инфильтрирующему протоковому раку молочной железы в 97,5% наблюдений, при этом в экссудате отмечали шарообразные структуры. Метастазирование долькового рака с образованием клеточных структур в виде тяжей и цепочек из прилегающих друг к другу клеток отмечено в 2,5% случаев. При метастазе серозного рака яичников в плевральной жидкости высокую дифференцировку опухоли наблюдали в 47,9% случаев, из чего следует, что при дифференцированных формах рака не исключен плохой прогноз течения заболевания.

Больные, обратившиеся за медицинской помощью впервые, составили группу из 29 (14,8%) женщин, у

остальных на момент развития плеврита в анамнезе отмечен рак репродуктивной системы. Использование цитологического метода диагностики с применением иммуноцитохимических методик позволяет предположить первичную локализацию опухолевого процесса у женщин с наличием карциноматозного плеврита, впервые обратившихся за медицинской помощью.

Литература

1. Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морион, 2003. С. 78—88.
2. Жордания К.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10, № 24. С. 3—12.
3. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань, 2004. С. 125—132.
4. Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // Практич. онкология. 2000. № 4. С. 7—13.
5. Ascoli V., Carnovale-Scalzo C., Taccogna S., Nardi F. Utility of HBME-1 immunostaining in serous effusions // Cytopathology. 1997. V. 8, № 5. P. 328—335.
6. Dabbs D.J. Diagnostic Immunogistochemistry. 2nd ed. Elsevier. 2006. P. 828.
7. Dejmek A., Hjerpe A. Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesotheliosis: stepwise logistic regression analysis // Cytopathology. 2000. V. 11, № 1. P. 8—17.
8. Longatto A. Identification of the primary site of metastatic adenocarcinoma in serous effusion // Acta Cytologica. 2002. № 46. P. 651—658.
9. Luigi di Bonito. Immunocytochemistry's Role in Detecting Primary Tumor Site of Malignant Effusions. 34th European Congress of Cytology, Rovaniemi, Finland // J. Cytopathology. 2008. V. 19 (Suppl. 1). P. 52.
10. Schwarz C., Lubbert H., Rahn W. et. al. Medical thoracoscopy: hormone receptor content in pleural metastases due to breast cancer // J. Eur. Respir. 2004. № 24. P. 728—730.
11. Sears D., Hajdu S.I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusion // Acta cytol. 1987. № 31. P. 85.
12. WHO Classification of Tumours. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / eds. W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Muller-Hermelink, C.C. Harris. Lyon: IARC, 2004. P. 125—144.

Поступила в редакцию 29.09.2008 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Базулина Л.М., Чечулин М.Н.

Карциноматозный плеврит у женщин...

О.Г. Григорук — канд. биол. наук, Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, лаборатория молекулярной диагностики (г. Барнаул).

А.Ф. Лазарев — д-р мед. наук, профессор Алтайского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, лаборатория молекулярной диагностики (г. Барнаул).

Л.М. Базулина, ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», клиничко-диагностическая (цитологическая) лаборатория (г. Барнаул).

М.Н. Чечулин, ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», клиничко-диагностическая (цитологическая) лаборатория (г. Барнаул).

Для корреспонденции

Григорук Ольга Григорьевна, тел. 8 (3852) 36-38-54, e-mail: aocdm@ctmed.ru