

ЛИТЕРАТУРА

1. Явишева Т.М., Щербаков С.Д., Савлущинская Л.А. Особенности работы морфофункциональных зон в нормальном эпителии, фиброаденоме и раке молочной железы. Докл Акад Наук 2005;404(1):125—8.
2. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы. Вестн РАМН 2001;9:65—70.
3. Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: Implications for therapy and prognosis. Oncologist 2008;13(Suppl 3):21—6.
4. Vaupel P., Kallinowski F., Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. Cancer Res 1989;49:6449—65.
5. Horsman M.R., Overgaard J. The oxygen effect and tumor microenvironment. In: Basic clinical radiobiology. G.G. Steel, ed. London: Arnold, 2002. p. 58—168.
6. Horsman M.R., Overgaard J. Preclinical studies on how to deal with patients intolerance to nicotine and carbon. Radiother Oncol 2004;70:301—9.
7. Koritzinsky M., Seigneure R., Magagnin M.G. et al. The hypoxic proteome is influenced by gene-specific changes in mRNA translation. Radiother Oncol 2005;76:177—86.
8. Sorensen B.S., Hao J., Overgaard J. et al. Influence of oxygen concentration and pH on expression of hypoxia induced genes. Radiother Oncol 2005;76:187—93.
9. Nordsmark M., Bentzen S.M., Rudat V. et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. Radiother Oncol 2005;77:18—24.
10. Höckel M., Schlenger K., Aral B. et al. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of uterine cervix. Cancer Res 1996;56:4509—15.
11. Yaromina A., Zips D., Thames H.D. et al. Pimonidazole labelling and response to fractionated irradiation of five human squamous cell carcinoma (hSCC) lines in nude mice: The need for a multivariate approach in biomarker studies. Radiother Oncol 2006;81(2):122—9.
12. Kelleher D.K., Thews O., Vaupel P. Hypoxyradiotherapy — lack of experimental evidence for preferential radio-protective effect on normal versus tumor tissue as shown by direct oxygenation measurements in experimental sarcomas. Radiother Oncol 1997;45:191—7.
13. Sergeev A.M., Dolin L.S., Reitze D.H. Review on optical tomography of biotissues. Optical tomography of biotissues past, present, and future. Opt Photon News 2001;July:328—53.
14. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1998.
15. McBride T.O., Pogue B.W., Poplack S. et al. Multispectral near-infrared tomography: a case study in compensating for water and lipid content in hemoglobin imaging of the breast. J Biomed Opt 2002;7(1):72—9.
16. Jiang H., Xu Y., Ifitimia N. et al. Three dimensional optical tomographic imaging of breast in a human subject. IEEE Trans Med Imag 2001;20:1334—40.
17. Orlova A.G., Turchin I.V., Plehanov V.I. et al. Frequency-domain diffuse optical tomography with single source-detector pair for breast cancer detection. Laser Phys Lett 2008;5(4):321—7.
18. Torricelli A., Spinelli L., Pifferi A., et al. Use of a nonlinear perturbation approach for in vivo breast lesion characterization by multiwavelength time-resolved optical mammography. Opt Express 2003;11(8):853—67.
19. Thomsen S., Tatman D. Physiological and pathological factors of human breast disease that can influence optical diagnosis. Ann NY Acad Sci 1998;838:171—93.
20. Vaupel P., Mayer A., Briest S. et al. Oxygenation gain factor: a novel parameter characterizing the association between hemoglobin level and the oxygenation status of breast cancers. Cancer Res 2003;63:7634—7.

ОСОБЕННОСТИ КАРЦИНОМАТОЗНЫХ ПЛЕВРИТОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ)

О.Г. Григорук¹, Л.М. Базулина², Л.Н. Добровольская²,
Т.А. Максименко¹, М.Н. Чечулин², А.Ф. Лазарев¹

¹Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;
²ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

PECULIARITIES OF CARCINOMATOUS PLEURISIES IN BREAST CANCER (CYTOLOGICAL DIAGNOSTIC METHOD)

O.G. Grigoruk¹, L.M. Bazulina², L.N. Dobrovolskaya², T.A. Maksimenko¹, M.N. Chechulin², A.F. Lazarev¹

¹Altai Branch, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; ²Altai Territorial Cancer Dispensary, Barnaul

The specific features of carcinomatous pleurisy were studied in 119 patients with breast cancer (BC). The most characteristic properties of the structure of cells and the composition of pleural fluid were noted in infiltrating ductal and lobular BC. A differential diagnosis was made between mesothelioma (17%) and ovarian cancer (25%); it was difficult to perform it in lobular cancer.

Key words: breast cancer, carcinomatous pleurisy, cytological diagnosis

Метастазы при раке молочной железы (РМЖ) могут появляться довольно рано даже при небольшой первичной опухоли, они поражают легкие, кости, печень, кожу, яичники и прочие органы. Нередко отмечается диссеминация РМЖ по плевре. В литературе данные о развитии экссудата в плевральной полости, произошедшего в результате метастатического поражения серозных оболочек, разноречивы, выпот, по данным разных авторов, наблюдается у 3—50% больных РМЖ [1—4]. Исследовательских работ по оценке возможностей применения цитологического метода диагностики карциноматозного плеврита при РМЖ при первичном обращении больных и после проведенного комплексного лечения, немного [5, 6]. С учетом разноречивых сведений о возможностях цитологического исследования плевритов была поставлена цель оценить значение метода в определении природы экссудата при РМЖ.

Материалы и методы

В ходе исследования проанализированы данные 190 больных накоплением плеврита при РМЖ, проходивших лечение в ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер в период с 2001 по 2008 г. Доставленную в цитологическую лабораторию плевральную жидкость центрифугировали по стандартным методикам, окрашивали по методу Паппенгейма, изучали на световом микроскопе. В диагностически сложных случаях использовали возможности цитоцентрифуги Cytospin-4 (15 наблюдений). Группу сравнения составили 346 наблюдений карциноматозного плеврита с наиболее часто отмечаемыми метастазами (244 — при аденокарциноме легкого, 73 — яичников, 29 — раке желудка).

Полученные данные были сопоставлены с клиническим течением заболевания и данными канцер-регистра диспансера. Морфологическое подтверждение диагноза первичной опухоли в молочной железе в операционном материале получено у всех больных.

Результаты и обсуждение

Развитие экссудата в плевральной полости наблюдали у 3,3% больных РМЖ от числа пациенток с данным заболеванием ($n=5731$). Опухолевые клеточные элементы в результате метастатического поражения серозных оболочек обнаружены у 119 (62,6%) женщин, как правило, на стороне поражения. У 71 больной опухолевых клеток при исследовании

экссудатов не выявлено, несмотря на то что они имели поздние стадии заболевания. Использование в диагностической работе цитоцентрифуги позволило верифицировать опухолевый процесс у 15 (16,1%) из 93 больных при невозможности его диагностики в традиционной обработке жидкости. Накапливаемая жидкость у этих пациенток была микроскопирована неоднократно, но лишь с использованием цитоцентрифуги удалось обнаружить клетки аденогенного рака высокой степени дифференцировки (рис. 1).

Наиболее характерным признаком наличия РМЖ в экссудате является образование скоплений шаровидной формы, подобных по очертанию ацинусам молочной железы (рис. 2) [2, 5]. Патоморфические структуры шаровидной формы имеют радиально расположенные однотипные опухолевые клетки округлой формы средней величины. Структуры многослойны, клетки в них плотно прилегают друг к другу. Подобные шаровидные образования позволяют отнести клетки к числу опухолевых даже при небольших размерах и незначительно выраженных признаках анаплазии клеток.

При высокодифференцированном РМЖ (25,2% наблюдений) в плевральной жидкости обнаружены папиллярные и железисто-папиллярные комплексы, состоявшие из клеток небольшой величины (12—27 мкм) [2]. При понижении дифференцировки опухоли нарастают признаки клеточной анаплазии (40,3% случаев). Умеренно-дифференцированный РМЖ характеризуется более крупными размерами клеток, выраженным полиморфизмом. Почти во всех ядрах видны гипертрофированные ядрышки. Скопления клеток более рыхлые, многие клетки лежат изолированно, среди них есть разрушенные. При низкодифференцированном РМЖ (5,9% наблюдений) опу-

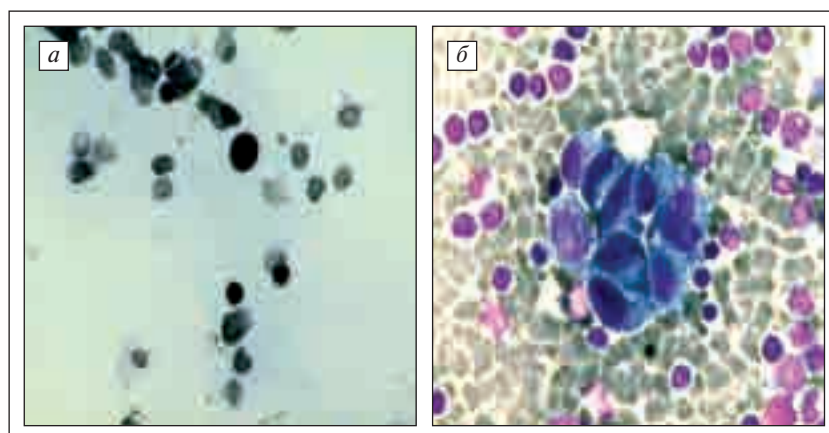


Рис. 1. Плевральная жидкость: а — единичные клетки опухоли; б — структура клеток опухоли РМЖ при использовании цитоцентрифуги у той же больной. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

холевые клетки чаще характеризуются большим диаметром (30—40 мкм) и имеют крупные ядра. Наблюдается большое число митотически и амитотически делящихся клеток. У 28,6% женщин с карциноматозным плевритом при РМЖ степень дифференцировки в практической работе не отмечена.

В цитологическом диагнозе плевральной жидкости на основании наличия описанных патогномоничных структур указано на принадлежность клеток опухоли к молочной железе у 61 (51,3%) пациентки. В связи с имеющимся плевритом у 14 (11,8%) женщин предполагали наличие РМЖ по плевриту. Аденогенный рак без указания на первичную опухоль диагностирован у 36 (30,2%) больных. Ретроспективный пересмотр препаратов этих пациенток позволяет в половине (15,1%) наблюдений также говорить о наличии РМЖ. Клеточные комплексы РМЖ в плеврите с эпителиоподобной мезотелиомой дифференцировали в 2 (1,7%) случаях, при которых с использованием иммуоцитохимических маркеров мезотелиома была исключена. В 3 (2,5%) наблюдениях клетки высокодифференцированной аденокарциномы с наличием секретирующих волоконцев 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 диагностировать РМЖ проблематично.

У 12 (10,1%) женщин метастатическое поражение плевры отмечено до начала лечения. При проведении дифференциального диагноза цитологическое исследование указывало на РМЖ. Однако успешной диагностика плеврита при РМЖ бывает не всегда.

Для иллюстрации сложности цитологической диагностики РМЖ в определении первичного образования по экссудату плевральной жидкости приводим следующее наблюдение.

Больная 3., 52 лет, направлена в клинику на обследование по поводу наличия экссудата в плевральной полости слева. На рентгенограммах органов грудной клетки левое легочное поле затемнено до уровня переднего отрезка IV межреберья за счет неравномерного утолщения плевры. Остальные легочные поля — без инфильтративных и очаговых теней. Периферические лимфатические узлы (ЛУ) не увеличены. Дыхание везикулярное, слева в нижних отделах ослаблено. Клинический диагноз — подозрение на мезотелиому. При фибробронхоскопическом исследовании опухолевой патологии не определяется. При ультразвуковом исследовании

(УЗИ) органов брюшной полости данных, подтверждающих наличие очаговой патологии, нет, в левой плевральной полости определяется экссудат. Под местной анестезией пунктирована плевральная полость, получено 800 мл экссудата. При цитологическом исследовании жидкости установлен диагноз аденогенного рака. Пациентка дополнительно обследована у гинеколога: ей выполнены УЗИ гениталий, пункция заднего свода, гистероскопия, диагностическое выскабливание полости матки — данных о первичном процессе в органах репродуктивной системы нет. Также выполнена маммография, выявлена фиброзно-кистозная болезнь, данных о наличии рака не зарегистрировано. При ирригоскопии отмечены признаки колита, опухолевой патологии нет. По результатам многочисленных диагностических процедур наличие рака легкого, желудка, яичника, РМЖ исключено. Больная получила 5 курсов полихимиотерапии без первично установленного очага, которые позволили значительно улучшить ее самочувствие. При контрольном обследовании выявлено, что в течение 2 лет накопления жидкости в плевральной полости не отмечено. По истечении 2 лет больная поступает в отделение гинекологии с наличием асцита, при цитологическом исследовании которого вновь диагностируется аденогенный рак умеренной степени дифференцировки. При лапароскопии из брюшной полости удалено до 4 л геморрагической жидкости. Печень не увеличена, на висцеральной поверхности левой доли обнаружены одиночные взбухающие образования белесоватого цвета до 1 см в диаметре. Проведена чрескожная пункция печени, установлено наличие метастаза аденогенного рака. Сероза инфильтрирована множественными взбухающими образованиями белесовато-розового цвета до 0,2—0,5 см в диаметре. Матка не увеличена, подпаяна к передней стенке малого таза. На правом яичнике обнаружено образование размером до 5 см с гладкой капсулой. На рентгенограммах органов грудной клетки визуализирован хронический бронхит. При фиброгастроскопических, ректороманоскопических и ирригоскопических исследованиях диагностированы смешанный гастрит, колит и проктосигмоидит.

Проведены иммуоцитохимические исследования с 6 антителами опухолевых клеток из асцитической жидкости, в ходе которых установлена эпителиальная природа опухоли. Однако рак яичника исключен в связи с положительной реакцией на моноклональный раково-эмбриональный антиген (Clone II-7). Поиски первичного очага были продолжены. На границе наружных квадрантов левой молочной железы ла-

терально обнаружили гипоезогенное образование однородной структуры с ровными контурами размером 9×6×10 мм. Ретромаммарное пространство не изменено. Млечные протоки не расширены. В левой аксиллярной области определяются 2 ЛУ пониженной эхогенности, неоднородной структуры, с ровными четкими контурами, размерами 15×16×18 и 11×11×9 мм. При пункции описанных образований диагностирован умеренно-дифференцированный аденогенный рак первичного образования в молочной железе с метастазом в ЛУ аналогичной опухоли. Таким образом, РМЖ установлен лишь в результате повторного поиска первичного образования.

При определении гистологической формы первичного образования в молочной железе с метастазом в плевральную полость большая часть наблюдений — 116 (97,5%) соответствовала инфильтрирующему протоковому раку, дольковый рак отмечен в 3 (2,5%) случаях. Других гистологических форм в первичном образовании молочной железы изучаемой группы больных не выявлено. Все описываемые ранее признаки характеризовали инфильтрирующий протоковый рак. При дольковом раке в карциноматозных плевритах скопления шаровидной формы, подобных по очертанию ацинусам молочной железы, не отмечено [6]. В жидкости наблюдали клеточные структуры в виде тяжей и «цепочек» из прилегающих друг к другу клеток, которые характеризовались наличием неровных контуров, полиморфных ядер и отсутствием ядрышек (рис. 3).

Патоморфоз клеток опухоли РМЖ после проведенной ХТ в плевральной жидкости имел место у 8 (6,7%) пациенток. Цитоморфологические изменения опухолевых клеток характеризо-

вались наличием признаков жировой, вакуольной, гидропической дистрофии клеток, увеличением их размеров и ядер, присутствием гигантских разрушенных клеток с изменением хроматина (рис. 4). В остальных наблюдениях опухолевые клетки имели сохранный вид.

Исследование рецепторов стероидных гормонов опухолевого клеточного материала из плевральной жидкости после проведенной ХТ при РМЖ в 2 случаях было неинформативным [3].

Среди пациенток с карциноматозом метастазное возникновение рака в другой молочной железе зафиксировано в 3 (2,5%) случаях. В отношении сопутствующих РМЖ других злокачественных новообразований (первично-множественные опухоли) отмечено по 1 наблюдению сочетания его с хроническим лимфолейкозом, эпителиоидноклеточной меланомой, плоскоклеточным ороговевающим раком вульвы, цистаденокарциномой яичника, аденокарциномой эндометрия и прямой кишки.

Диссеминация РМЖ по плевре выявлена в различные сроки после установления первичного диагноза — в течение года у 33 (27,7%) пациенток. Отдаленные метастазы, развившиеся через 11—17 лет, имели место у 12 (5,5%) больных, через 21 год — у 2 (1,7%) и через 31 год — у 1 (0,8%). За изучаемый 7-летний период продолжительность жизни после возникновения карциноматозного плеврита у женщин при РМЖ до 1 года отмечена у 58 (48,7%) больных, от 1 года до 4 лет — у 16 (13,4%). От соматического заболевания умерла 1 (0,8%) пациентка, судьбу 26 (21,8%) женщин проследить не удалось. При проведении поддерживающей ХТ в условиях ГУЗ АКОД 17 (14,3%) пациенток живы без признаков прогрессирования опухолевого процесса в период с 4 до 7 лет.

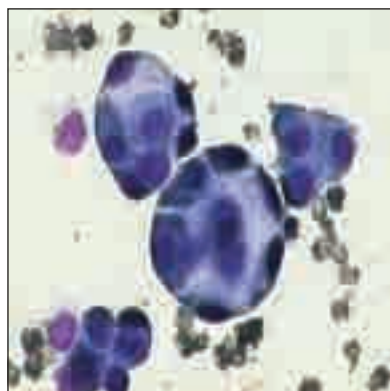


Рис. 2. Шарообразные структуры клеток протокового РМЖ, напоминающего ацинусы молочной железы. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму, × 400



Рис. 3. Клеточные структуры в виде тяжей и «цепочек» при дольковом РМЖ. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму, × 1000

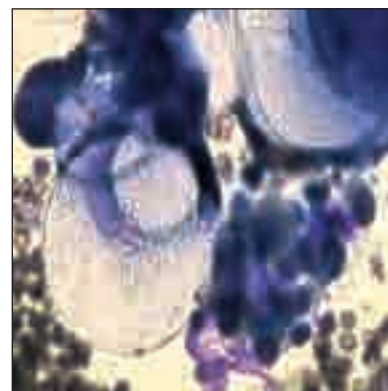


Рис. 4. Патоморфоз клеток опухоли РМЖ после проведенной ХТ. Признаки жировой и вакуольной дистрофии клеток. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму, × 400

Характеристика карциноматозных плевритов

Нозология/локализация	Число больных								Всего
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008 (5 мес)	
Аденокарцинома:									
легкое	23	33	27	30	43	36	37	15	244
молочная железа	7	10	13	18	18	23	23	7	119
яичники	9	9	8	4	13	8	13	9	73
желудок	3	1	5	3	5	3	7	2	29
предстательная железа	—	—	—	—	1	2	1	—	4
поджелудочная железа	—	—	—	—	—	—	—	1	1
эндометрий	—	1	—	1	—	—	1	1	4
кишечник	1	—	—	—	2	1	2	—	6
щитовидная железа	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Плоскоклеточный рак легкого	3	—	1	2	5	5	3	2	21
Мелкоклеточный рак легкого	2	2	3	2	5	6	3	1	24
Плоскоклеточный рак пищевода	—	1	—	—	1	—	—	—	2
Почечно-клеточный рак	—	—	3	1	4	—	—	2	10
Переходно-клеточный рак мочевого пузыря	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Карциноматоз	49	57	60	61	97	85	91	40	540

Наиболее часто из онкологических заболеваний в плевральной жидкости встречался аденогенный рак ($n=482$). Большую часть карциноматозов (53,5%) составил рак легкого. РМЖ с накоплением плевральных выпотов обнаружен в 22% случаев от числа всех карциноматозов, рак яичников — в 13,5%, желудка — в 5,3% (см. таблицу). В группе сравнения при выполнении микроскопии метастазов аденогенного рака различных локализаций всегда выявляли железисто-подобные структуры. Определить первичную локализацию опухоли было довольно проблематично [7]. Однако присутствующие при РМЖ патогномоничные структуры с большой вероятностью свидетельствуют о наличии этой опухоли. При аденогенных раках других локализаций шарообразных структур, напоминающих ацинусы молочных желез, не обнаружено. Дифференци-

альная диагностика проводилась с мезотелиомой, раком яичника, осуществление ее при дольковом раке было затруднено.

Выводы

В плевральной жидкости при диссеминации РМЖ наблюдается наличие специфических патогномоничных признаков, позволяющих дифференцировать его от аденогенного рака других локализаций. Накопление плевральных выпотов отмечено у 3,3% женщин с данным заболеванием. В большинстве случаев гистологическая форма в первичном образовании соответствовала инфильтрирующему протоковому раку, при котором в экссудате встречались шарообразные структуры; при дольковом РМЖ клеточные структуры имели вид тяжей и «цепочек» и состояли из прилегающих друг к другу клеток.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Глузман Д.Ф., Сляренко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морион, 2003. с. 78—91.
2. Липова В.А., Котов В.А. Дифференциальная диагностика опухолей по клеточному составу серозных жидкостей. СПб., 2003. с. 10—9.
3. Schwarz C., Lubbert H., Rahn W. et al. Medical thoracoscopy: hormone recaptor content in pleural metastases due to breast cancer. J Eur Respir 2004;

- 24:728—30.
4. Sears D., Hajdu S.I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusion. Act Cytol 1987;31:85.
5. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. и др. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. М.: Триада, 2006. с. 62—6.
6. Di Bonito L. Immunocytochemistry's role in detecting primary tumor site of malignant effusions. 34th European

- Congress of Cytology, Rovaniemi, Finland. J Cytopathol 2008;19 (Suppl 1):52.
7. Longatto A. Identification of the primary site of metastatic adenocarcinoma in serous effusion. Act Cytol 2002;46:651—8.
8. Davidson B. Malignant effusions. From diagnosis to biology. Diagn Cytopathol 2004;31:246—54.
9. Light R.W. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 1997;10(2):476—8.