

ОСОБЕННОСТИ КАРЦИНОМАТОЗНЫХ ПЛЕВРИТОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ

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

¹Алтайский филиал ГУ Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН,

²ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

THE SPECIFIC FEATURES OF NEOPLASTIC PLEURISIES IN BREAST CANCER, BY USING THE DIAGNOSTIC CYTOLOGICAL TECHNIQUE

O.G. Grigoruk¹, L.M. Bazulina², L.N. Dobrovolskaya², T.A. Maximenko¹, 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 cytological characteristics of neoplastic pleurisy were studied in 119 patients with breast cancer. There were some cytological features of pleural fluid in breast cancer and particularities of the cell composition of pleurisy with ductal and lobular breast carcinoma. Differential diagnosis of epithelioid mesothelioma (1.7%) and ovary carcinoma (2.5%) was made and some difficulties were run with lobular carcinoma.

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 диссеминация РМЖ отмечается по плевре. В доступной литературе данные о развитии экссудата в плевральной полости в результате метастатического поражения серозных оболочек разноречивы, выпот в течение заболевания наблюдается, по данным разных авторов, у 3—50% больных РМЖ [1—4]. Исследовательских работ, в которых оценивались возможности цитологического метода диагностики канцероматозного плеврита при РМЖ при первичном обращении больных и после проведенного комплексного лечения, немного [5, 6]. Учитывая разноречивые данные 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 с 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 ($n=15$). Группа сравнения составила 346 наблюдений карциноматозного плеврита с наиболее часто отмечаемыми метастазами

(244 при аденокарциноме легкого, 73 — яичников, 29 — раке желудка).

Результаты исследования 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 женщины опухолевых клеток при исследовании экссудатов не наблюдалось, притом что у пациенток отмечены поздние стадии заболевания. Применение в диагностической работе цитоцентрифуги позволило диагностировать опухолевый процесс у 15 (16,1%) из 93 больных при невозможности диагностики в традиционной обработке жидкости. Накапливаемая жидкость у этих пациенток микроскопирована неоднократно, но лишь с использованием цитоцентрифуги удалось диагностировать клетки аденогенного рака высокой дифференцировки (рис. 1, а, б).

Наиболее характерным признаком РМЖ в экссудате является образование скоплений шаровидной формы, подобных очертанию ацинусов молочной железы (рис. 2) [2, 7]. Патогномоничные структуры шаровидной формы имеют радиально расположенные однотипные опухолевые клетки средней величины округлой фор-

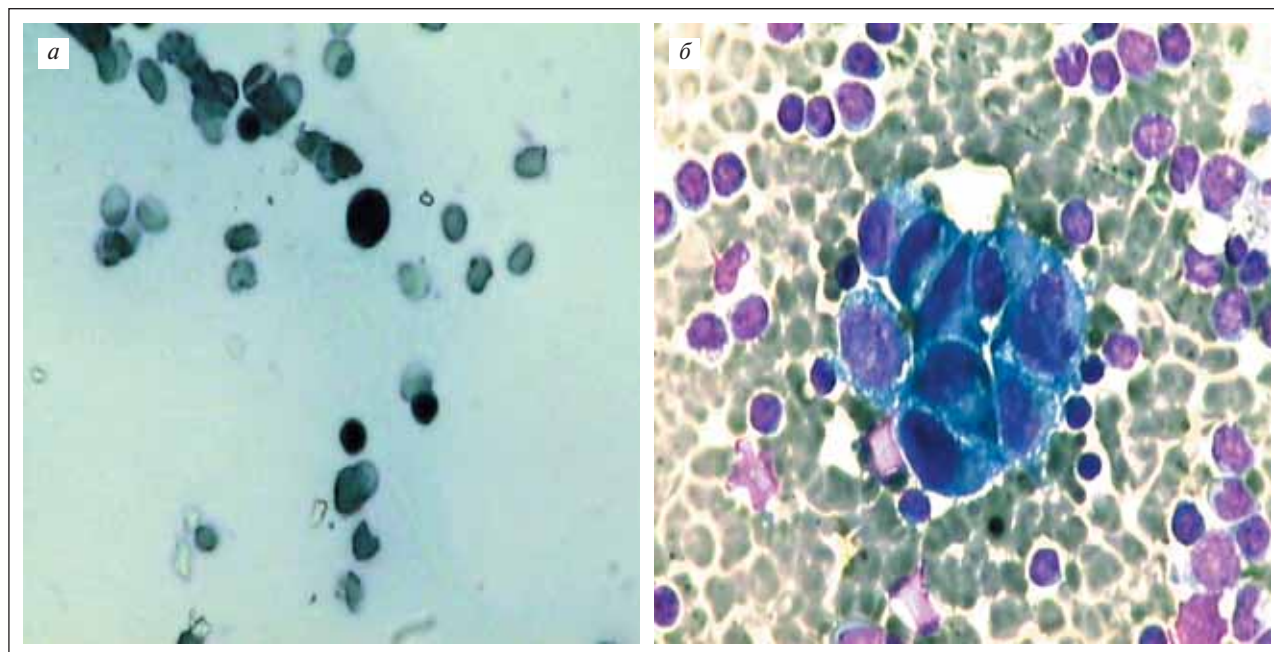


Рис. 1. Больная 3. *а* — единичные клетки опухоли. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму ($\times 400$); *б* — структура клеток опухоли при использовании цитоцентрифуги. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму ($\times 400$)

мы. 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.

При высокодифференцированном РМЖ (25,2% случаев) в плевральной жидкости присутствуют папиллярные и железисто-папиллярные комплексы из клеток небольшой величины (12—27 мкм) [2]. При понижении дифференцировки опухоли нарастают признаки клеточной анаплазии (40,3% наблюдений). 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, отмечаются разрушенные клетки. При низкодифференцированном РМЖ (5,9% случаев) размер опухолевых клеток обычно больше — 30—40 мкм, с крупными ядрами. Наблюдается большое число митотически и амитотически делящихся клеток. У 28,6% женщин с карциноматозным плевритом при РМЖ степень дифференцировки в практической работе отмечена не была.

В утвердительной форме в цитологическом диагнозе плевральной жидкости указано на принадлежность клеток опухоли к молочной железе на основании описанных патогномичных структур у 61 (51,3%) пациентки. РМЖ по плев-

риту был заподозрен 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 половине наблюдений (15,1%) также говорить о РМЖ. Дифференцировали клеточные комплексы РМЖ в плеврите с эпителиоподобной мезотелиомой в 2 (1,7%) случаях,

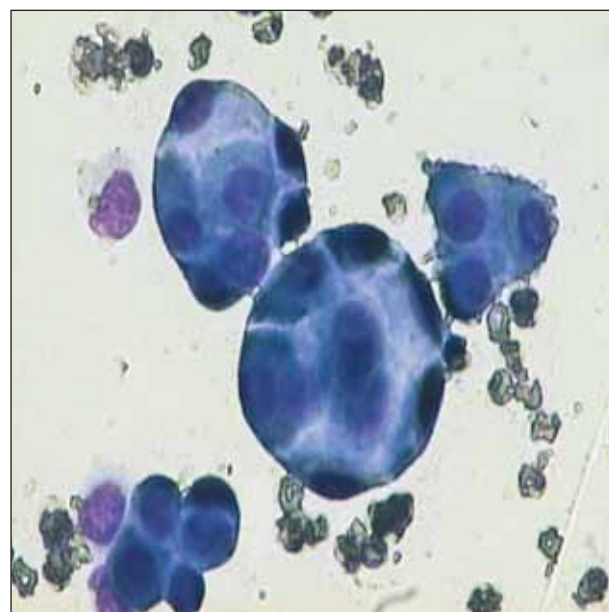


Рис. 2. Шарообразные структуры клеток протокового РМЖ, напоминающего ацинусы молочной железы. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму ($\times 400$)

при которых с использованием иммуноцитохимических маркеров мезотелиома была исключена. В 3 (2,5%) случаях 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 говорить о РМЖ проблематично.

У 12 (10,1%) женщин метастатическое поражение плевры было зафиксировано 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 наблюдение.

Больная 3. 52 лет, направлена в клинику на обследование с наличием экссудата в плевральной полости слева. На рентгенограммах органов грудной клетки левое легочное поле затемнено до уровня переднего отрезка четвертого 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 ультра-

звуковом 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: выполнены УЗИ гениталий, пункция заднего свода, гистероскопия, диагностическое выскабливание полости матки — данных в поддержку первичного процесса в органах репродуктивной системы нет. Также проведена маммография: фиброзно-кистозная болезнь, данных о наличии рака нет. При ирригоскопии отмечены признаки колита, опухолевая патология отсутствует. Многочисленные диагностические процедуры исключали рак легкого, желудка, яичника, молочной железы. Больная прошла 5 курсов полихимиотерапии без первично установленного очага, которые позволили значительно улучшить самочувствие пациентки. При контрольном обследовании в течение 2 лет накопления жидкости в плевральной полости отмечено не было. По истечении этого периода больная поступает в отделение гинекологии с наличием асцита, при цитологическом исследовании которого вновь диагностируется аденогенный рак умеренной дифференцировки. При лапароскопии из брюшной полости удалено до 4,0 л геморрагической жидкости. Печень не увеличена, на висцеральной поверхности левой доли одиночные выбухающие образования белесоватого цвета до 1 см в диаметре. Произведена чрескожная пункция печени, установлен метастаз аденогенного рака. Сероза инфильтрирована множественными выбухающими 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 до 5 см в диаметре с гладкой капсулой. На рентгенограммах органов грудной клетки отмечен хронический бронхит. При фиброгастроскопических, ректороманоскопических и ирригоскопических исследованиях диагностированы смешанный гастрит, колит и проктосигмоидит.

Были проведены иммуноцитохимические исследования с шестью антителами опухолевых клеток из асцитической жидкости, при которых установлена эпителиальная природа опухоли. Однако рак яичника исключен в связи с положительной реакцией на моноклональный раково-эмбриональный антиген (Clope II-7). Поиски первичного очага были продолжены. На границе наружных квадрантов левой молочной железы латерально обнаружили гипоехогенное образование однородной структуры с ровными контурами размером

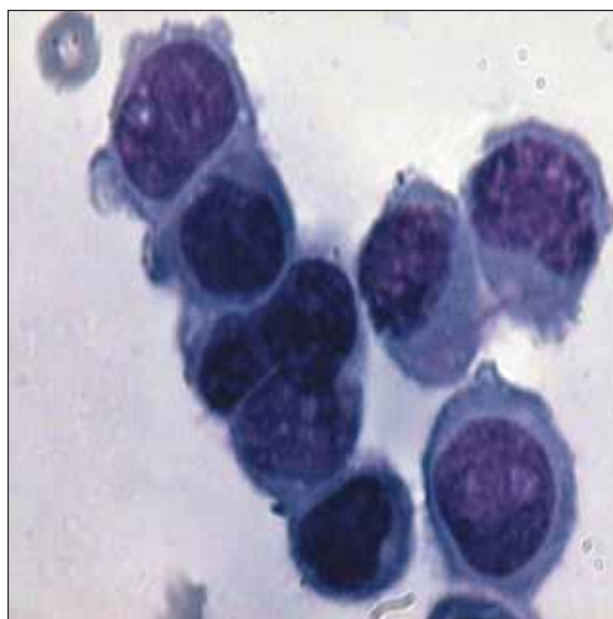


Рис. 3. Клеточные структуры в виде тяжей и цепочек при дольковом РМЖ. Плевральная жидкость. Окрасивание по Паппенгейму (× 1000)

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, размером 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, лишь в результате повторного поиска первичного образования был установлен РМЖ.

В случае гистологической формы первичного образования в молочной железе с метастазом в плевральную полость большая часть наблюдений соответствовала инфильтрирующему протоковому раку — 116 (97,5%), 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 скоплений шаровидной формы, подобных очертанию ацинусов молочной железы, зафиксировано не было [8]. В жидкости наблюдали клеточные структуры в виде тяжей и «цепочек» из прилегающих друг к другу клеток, которые характеризовались неровными контурами, наличием полиморфных ядер и отсутствием ядершек (рис. 3).

Патоморфоз клеток опухоли РМЖ после проведенной химиотерапии (ХТ) в плевральной жидкости наблюдался у 8 (6,7%) пациенток. Цитоморфологические признаки изменений опухолевых клеток характеризовались признаками 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 сохраненный вид.

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

Из числа пациенток с карциноматозом метастазное возникновение рака в другой молочной железе имело место у 3 (2,5%) больных. Выявлено по 1 наблюдению сочетания РМЖ с другими злокачественными новообразованиями (первично-множественные опухоли) у пациенток с хроническим лимфолейкозом, эпителиоидно-клеточной меланомой, плоскоклеточным ороговевающим раком вульвы, цистаденокарциномой яичника, аденокарциномой эндометрия и прямой кишки.

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

Чаще всего из онкологических заболеваний в плевральной жидкости отмечен аденогенный рак ($n=482$). Большую часть карциноматозов (53,5%) составил рак легкого. РМЖ с накоплением плевральных выпотов обнаружен в 22,0% случаев всех карциноматозов, рак яичников — в 13,5%, рак желудка — в 5,3% (см. таблицу). В группе сравнения при микроскопии метастазов аденогенного рака различных локализаций всегда выявлялись железистоподобные структуры. Предполагать первичную локализацию опухоли — довольно проблематично [9]. Тем не менее при РМЖ патогномичные структуры с большой вероятностью характеризуют эту опухоль. У больных аденогенным раком других локализаций шарообразных структур, напоминаю-

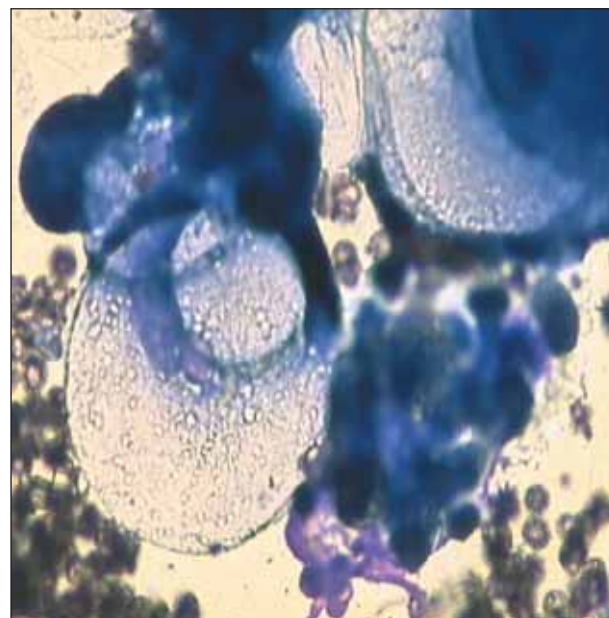


Рис. 4. Патоморфоз клеток опухоли РМЖ после проведенной ХТ. Признаки жировой и вакуольной дистрофии клеток. Плевральная жидкость. Окрасивание по Паппенгейму (× 400)

Характеристика карциноматозных плевритов

Нозология/локализация	Число больных								Всего
	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г. (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	—	2
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

щих ацинусы молочных желез, не обнаружено. Дифференциальная диагностика проводилась с мезотелиомой, раком яичника, затруднена при дольковом раке.

Выводы

В плевральной жидкости при диссеминации РМЖ присутствуют специфические патогномичные признаки, позволяющие отличить его от аденогенного рака других локализаций. Накоп-

ление плевральных выпотов отмечено у 3,3% женщин с данным заболеванием. В большинстве наблюдений гистологическая форма в первичном образовании соответствовала инфильтрирующему протоковому раку, при котором в экссудате были выявлены шарообразные структуры. При дольковом РМЖ клеточные структуры имели вид тяжей и цепочек из прилегающих друг к другу клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глузман Д.Ф., Скияренко 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. Acta cytol 1987;31:85.
5. Davidson B. Malignant Effusions. From diagnosis to biology. Diagn Cytopathol 2004;31:246—54.
6. Light R.W. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 1997;10(2):476—8.
7. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. и др. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. М.: Триада, 2006. с. 62—6.
8. 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.
9. Longatto A. Identification of the primary site of metastatic adenocarcinoma in serous effusion. Acta Cytol 2002;46:651—8.