

Оценка возможностей цитологического метода диагностики аденокарциномы по материалу с шейки матки

О.Г. Григорук^{1–3}, Т.М. Черданцева³, Т.А. Москвина², Л.М. Базулина², К.В. Шульц³, А.Ф. Лазарев^{1–3}

¹Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

³ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 656038, Барнаул, проспект Ленина, 40

Контакты: Ольга Григорьевна Григорук cytolakod@rambler.ru

Проведен анализ результатов цитологической диагностики 138 пациенток с аденокарциномой шейки матки. Цитологическая верификация аденокарциномы в материале, полученном с шейки матки, позволила установить как первичные аденокарциномы, так и метастатические поражения. Диагноз по материалу, взятому с шейки матки, соответствовал: 1) аденокарциноме эндометрия в 87 (63,0%) наблюдений; 2) аденокарциноме шейки матки — в 21 (15,2%); 3) метастазу рака яичника — в 18 (13,0%); 4) другим метастазам: аденокарциномы толстого кишечника у 6 (4,4%) пациенток, прямой кишки — у 2 (1,4%), аденогенного и перстневидно-клеточного рака желудка — у 3 (2,3%), а также муцинозной аденокарциномы неустановленного органа — у 1 (0,7%). Специфических характеристик для аденокарциномы шейки матки, эндометрия и яичника по результатам дискриминантного анализа не обнаружено. Метастатические аденокарциномы кишечного типа имеют характерное палисадообразное расположение клеток в комплексах, что позволяет верифицировать опухоль. Наличие перстневидных клеток позволяет диагностировать перстневидно-клеточный рак из желудка.

Ключевые слова: аденокарцинома, шейка матки, цитологическая диагностика, метастазы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-52-59

Evaluated possibility of adenocarcinoma diagnostics under the cytological method by the uterine cervix material

O.G. Grigoruk^{1–3}, T.M. Cherdantseva³, T.A. Moskvina², L.M. Bazulina², K.V. Shul'ts³, A.F. Lazarev^{1–3}

¹Altay Branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 77 Nikitina St., Barnaul, 656049, Russia;

²Altay Regional Oncology Dispensary; 77 Nikitina St., Barnaul, 656049, Russia;

³Altay State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenina Prospect, Barnaul, 656038, Russia

The results of cytological diagnostics of 138 patients with adenocarcinoma of the uterine cervix were analyzed. Cytological verification of adenocarcinoma in specimens by the uterine cervix material allowed diagnosing as primary adenocarcinoma of the uterine cervix as well as metastatic lesions. The diagnose adenocarcinoma by the uterine cervix material was occurred in cases of 1) endometrioid carcinoma of 87 (63.0 %) patients; 2) endocervical carcinoma of 21 (15.2 %) patients; 3) metastases of serous ovarian carcinoma in 18 (13.0 %) cases; 4) other metastases: colon carcinoma of 6 (4.4 %) patients, rectal carcinoma 2 (1.4 %), glandular carcinoma including gastric signet ring cell carcinoma 3 (2.3 %), and mucinous carcinoma of unknown organs of 1 (0.7 %) patient. Particular features of the uterine cervix adenocarcinoma, endometrioid carcinoma and ovarian carcinoma due to data of discriminate analysis were not noticed. Metastatic intestinal adenocarcinoma has specific palisade-like cells located in complexes that allowed to verify carcinoma. Also, presence signet ring tumour cells allowed to diagnose the metastasis of gastric signet ring cell carcinoma.

Key words: the uterine cervix adenocarcinoma, cytological diagnostics, metastases

Введение

Среди злокачественных опухолей шейки матки преобладающими формами опухоли являются плоскоклеточные раки, аденокарциномы отмечаются значительно реже. По данным литературы, за последние 50 лет аденокарциномы шейки матки (АШМ) стали диагностироваться чаще: в 1950–1960 гг. они составляли около 6 % карцином, в 1990 г. — около 12 %, в настоящее время — до 26 % [1–3]. Результаты лечения аденокарциномы хуже, чем при плоскоклеточном ра-

ке шейки матки, поэтому указание морфологического типа рака шейки матки на дооперационном этапе является обязательным. Возникновение и рост АШМ отличаются от морфогенеза плоскоклеточного рака, который достаточно хорошо изучен и успешно используется на практике. Аденокарцинома прорастает в строму шейки матки и по криптам распространяется вверх по стенке цервикального канала, что затрудняет забор материала на исследование и постановку диагноза. АШМ часто распространяется на тело матки

без поражения экзоцервикса. Эта анатомическая особенность затрудняет дифференциальную диагностику аденокарциномы *in situ* и инвазивной АШМ [4–7]. АШМ *in situ* является предшественником инвазивной аденокарциномы, интервал времени между ними составляет 7–13 лет [4, 5, 8–10]. Клинические симптомы при аденокарциноме *in situ* у большинства больных отсутствуют. Гинекологическое исследование, кольпоскопия, биопсия, а также эндоцервикальный curettage обычно недостаточно информативны в связи с локализацией в цервикальном канале, небольшими размерами поражения и трудностью получения достаточного для исследования количества материала, а также недооценкой исследователем гистологических и цитологических изменений [4, 5, 10, 11].

Исследователи из Японии Т. Umezawa и соавт. (2015) проанализировали 74 случая аденокарциномы *in situ* за 20-летний период для уточнения частоты ее выявления при скрининге рака шейки матки, оценки диагностических ошибок, оценки клеточных изменений, характеризующих аденокарциному *in situ*, и диагностической точности цитологического метода. Все препараты с цитологическим диагнозом аденокарциномы *in situ*, окрашенные по Папаниколау, были вслепую пересмотрены 6 цитотехнологами, включая авторов, не знающими окончательного гистологического диагноза. Диагностические ошибки были расценены как случаи гиподиагностики аденокарциномы *in situ*, определенные как неизмененные клетки эндоцервикса, атипия железистых клеток и интраэпителиальные клеточные изменения, а также гипердиагностики — инвазивной аденокарциномы и плоскоклеточного неороговевшего рака. В данном исследовании установлено, что основной причиной диагностических ошибок является недооценка клеточного состава микробиопсийного материала. Авторы считают, что цитологический метод имеет важное значение для диагностики АШМ *in situ* ввиду того, что материал более доступен для исследования [11]. Цитотехнологи и патологи должны знать цитологические особенности клеток при аденокарциноме *in situ* [11]. Она классифицируется на 3 подтипа: 1) типичный эндоцервикальный (пораженные клетки имеют умеренное количество цитоплазмы вблизи просвета железы с различным содержанием муцина); 2) интестинальный (богатые муцином бокаловидные и другие клетки); 3) эндометриоидный (отсутствие клеточного муцина).

По данным российских исследователей А.А. Сидорук и соавт. (2009), основное значение в выявлении аденокарциномы *in situ* также придается цитологическому методу исследования, гистологическое подтверждение АШМ *in situ* ($n = 25$) зафиксировано у каждой 4-й больной с позитивным цитологическим заключением. Пересмотр гистологических препаратов и выполнение достаточного числа серийно-ступенча-

тых срезов, а также применение компьютерной морфоденситометрии ДНК ядер атипических эндоцервикальных клеток позволили подтвердить малигнизацию клеток [5].

Биопсия шейки матки при кольпоскопии необходима во всех случаях, поскольку гистологическому исследованию экзоцервикса в диагностике предраковых процессов принадлежит решающее значение. Для получения достоверных результатов рекомендуется проводить прицельную биопсию под контролем кольпоскопа из пораженных участков шейки матки. Существует биопсия 2 видов: точечная (прицельная, punch biopsy) и эксцизионная (расширенная, excisional biopsy). Чувствительность прицельной биопсии ниже на 50 % по сравнению с петлевой электроэксцизией [12].

При исключении первичных АШМ в цитологических препаратах возможна диагностика «вторичных» аденокарцином. Чаще всего аденокарциномы в цервикальном канале развиваются в связи с распространением аденокарциномы эндометрия. Также крайне затруднительна диагностика метастазов аденокарцином различных органов в шейку матки. Метастазы опухоли из других органов довольно-таки редки, но не исключена возможность метастазирования из яичников, желудочно-кишечного тракта и молочной железы [13]. Метастазирование различных опухолей в органы, происходящие из одного первоисточника — метаплазированного мюллерова эпителия, происходит чаще всего в яичники. В другие органы мюллеровой системы (тело матки, маточные трубы, шейка матки и влагалище) метастазирование опухолей отмечают редко. При отсутствии данных анамнеза о развитии первичных опухолей предположить метастаз в шейку матки из другого органа весьма затруднительно.

В доступной научной литературе отмечены немногочисленные сообщения о метастазах рака в шейку матки. В исследовательской работе G.J. Godfrey и соавт. (2010) сообщается о четвертом случае метастаза светлоклеточного почечно-клеточного рака в шейку матки, который был подобен полипу шейки матки у женщины в постменопаузе [13]. S. Proença и соавт. (2016) приводят данные о метастазах рака молочной железы в шейку матки: в одном случае представлен изолированный метастаз в шейку матки, в другом — диссеминированный метастатический процесс с вовлечением шейки матки. В обоих случаях клиническое обследование вызывало сомнения в развитии вторичной опухоли на шейке матки, однако дальнейшие исследования и неблагоприятный исход позволили утвердительно характеризовать процесс [14]. Я.В. Вишневская и соавт. (2006) описывают наблюдения 3 женщин в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, у которых выявлено довольно редкое метастатическое

поражение дольковым инфильтративным раком молочной железы матки, цервикального канала и шейки матки [15].

Таким образом, в доступных источниках научной литературы недостаточно освещены возможности цитологического метода при диагностике первичных и метастатических АШМ. Сведений о результатах цитологического исследования метастазов аденокарциномы различных органов в шейку матки в научной литературе нами не обнаружено.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 138 женщин с диагнозом аденокарциномы, установленным цитологическим методом по материалу, полученному с шейки матки при гинекологическом осмотре. Пациентки проходили лечение в Алтайском краевом онкологическом диспансере в 2012–2015 гг. Материал с шейки матки окрашивали по методу Пап-пенгейма. Результаты цитологических исследований ретроспективно сопоставили с данными канцер-регистра Алтайского краевого онкологического диспансера и гистологического изучения биопсийного и операционного материала.

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft® Office Excel 2007 и Statistica Microsoft Windows, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). С помощью многофакторного анализа отбирали наиболее значимые цитологические показатели, оценивали влияние отобранных признаков для решения дифференциально-диагностических задач при установлении цитологического диагноза. С применением дискриминантного анализа статистически определяли признаки, позволяющие установить максимальные различия в группах пациенток с установленным цитологическим диагнозом АШМ [16]. Значимость особенностей клеток опухоли, включенных в модель для выполнения дискриминантного анализа, оценивали с использованием статистического F-критерия Фишера, для которого уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установленный цитологический диагноз соответствовал: 1) аденокарциноме эндометрия – 87 (63,0 %) наблюдений; 2) АШМ – 21 (15,2 %); 3) метастазу рака яичника – 18 (13,0 %); 4) метастазам рака других органов: толстого кишечника – у 6 (4,4 %) пациенток, прямой кишки – у 2 (1,4 %), аденогенного и перстневидно-клеточного рака желудка – у 3 (2,3 %), а также муцинозной аденокарциномы неустановленного органа – у 1 (0,7 %) больной (табл. 1).

Средний возраст пациенток с диагнозом аденокарциномы эндометрия и метастаза серозного рака яичника составил $60,68 \pm 6,21$ и $60,08 \pm 13,67$ года соответственно, при метастазе из других органов –

Таблица 1. Диагноз, установленный по материалу, взятому с шейки матки

| Диагноз | Число больных | |
|--|---------------|------|
| | n | % |
| Аденокарцинома шейки матки | 21 | 15,2 |
| Аденокарцинома эндометрия | 87 | 63,0 |
| Аденокарцинома яичника | 18 | 13,0 |
| Аденокарцинома, метастазирующая: | | |
| из толстого кишечника | 6 | 4,4 |
| из прямой кишки | 2 | 1,4 |
| из желудка (в том числе метастаз перстневидно-клеточного рака – 1) | 3 | 2,3 |
| из неустановленного органа (муцинозная) | 1 | 0,7 |
| Всего | 138 | 100 |

$62,25 \pm 13,86$ года. Больные с первичной АШМ отличались более молодым возрастом – $48,13 \pm 14,35$ года (рис. 1).

Чаще всего диагноз аденокарциномы при цитологическом исследовании материала, полученного с шейки матки, устанавливали при прорастании в эндоцервикс рака эндометрия (табл. 2).

Материал для цитологического исследования из цервикального канала в настоящее время забирается с помощью щетки «Цервекс-Браш» и является весьма информативным для исследования. Показатель заболеваемости раком эндометрия на 100 тыс. женского населения в Алтайском крае в 2015 г. составил 37,3. Учитывая возросшее число пациенток с диагнозом рака эндометрия, показатель «грубого» прироста которого за 10 лет составил 53,5 %, в клинической практике значительно чаще стали диагностировать аденокарциному эндометрия по материалу с эндоцервикса. В группе рака шейки матки и яичника онкологическая заболеваемость ниже и составляет 24,2 и 18,8 на 100 тыс. женского населения, а показатель «грубого» прироста за 10 лет при этих формах рака составляет 13,1 и 13,3 % соответственно.

При изучении клеточного состава цитологических препаратов пациенток с высокодифференцированной аденокарциномой, происходящей из клеток эндоме-

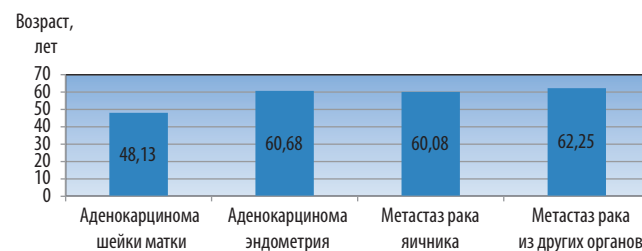
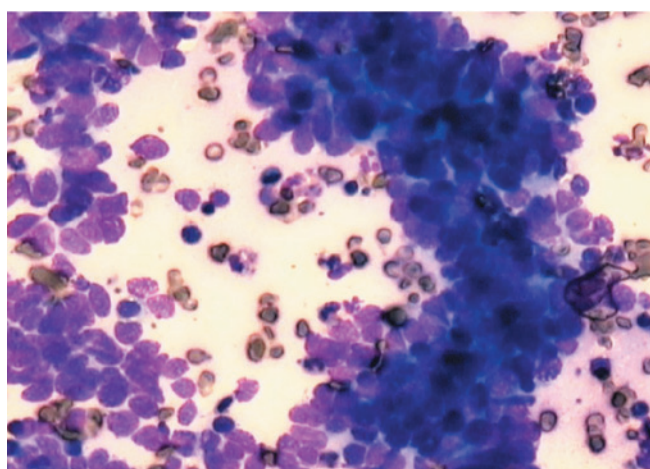
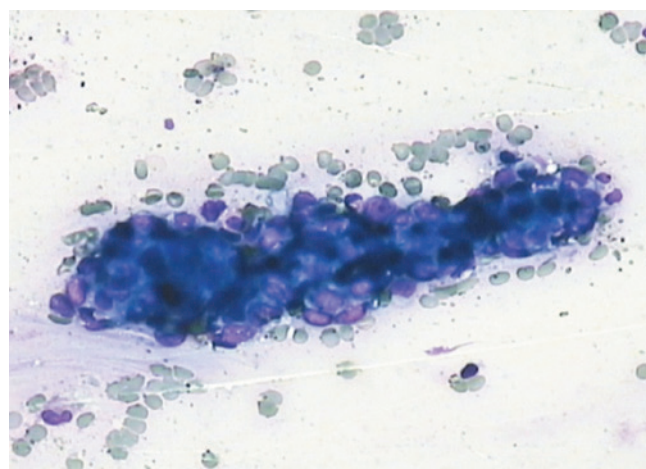


Рис. 1. Средний возраст изучаемых пациенток

Таблица 2. Число женщин с установленным диагнозом аденокарциномы за изучаемый период

| Год | Аденокарцинома | | | | Всего |
|-------|----------------|------------|-----------------------|-------------------------------|-------|
| | шейки матки | тела матки | метастаз рака яичника | метастазы рака других органов | |
| 2012 | 2 | 8 | 4 | 1 | 15 |
| 2013 | 5 | 18 | 3 | 2 | 28 |
| 2014 | 7 | 29 | 5 | 5 | 46 |
| 2015 | 7 | 32 | 6 | 4 | 49 |
| Всего | 21 | 87 | 18 | 12 | 138 |

Рис. 2. Клеточные структуры аденокарциномы эндометрия. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$ Рис. 3. Переход одного комплекса клеток опухоли в другой при раке эндометрия. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 200$

трия, отмечены скопления однородных клеток с ядрами небольших размеров, округлой или продолговатой формы, мелкозернистым или мелкоглыбчатым хроматином. Клетки опухоли расположены среди клеток плоского эпителия в виде мелких и крупных железисто-альвеолярных комплексов, гроздевидных структур с нерезко выраженными признаками злокачественности (рис. 2). Специфическим признаком, по нашим наблюдениям, при микроскопии препаратов можно было считать переход одного комплекса клеток опухоли в другой (см. рис. 2, рис. 3).

При умеренно- и низкодифференцированной формах аденокарциномы, происходящей из клеток эндометрия, признаки злокачественности в клетках выражены в полной мере. При умеренно-дифференцированной аденокарциноме наблюдали скопления опухолевых клеток в виде пластов, без четких клеточных границ, местами — наслоения клеток друг на друга, по периферии пластов клетки располагаются рядами. В части наблюдений отмечали комплексы клеток, пронизанные нейтрофилами. Ядра опухоли округлые и ровные, с четкими контурами. Хроматин ядер зачастую мелкозернистый или тонконитчатый.

Отмечен выраженный сдвиг ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра. Цитоплазма клеток нежнобазофильная, нередко видна слабая розовая зернистость, слизь. При низкодифференцированных аденокарциномах теряется способность образовывать железистые структуры. Клеточный состав отличается выраженным полиморфизмом. Ядра клеток более крупные, местами гигантских размеров. Контур ядра неровный. Структура хроматина в основном гиперхромная, грубозернистая, местами петлистая. Ядра содержат гипертрофированные нуклеолы. Ядерно-цитоплазматическое соотношение резко изменено в сторону ядра. Цитоплазма клеток базофильной окраски. Имеются митозы и амитозы. Фон мазки имеет некротические признаки опухолевого диатеза, содержит кровь и гистиоциты. Присутствие гистиоцитов является косвенным признаком рака эндометрия. Высоко-, умеренно- и низкодифференцированные формы аденокарциномы эндометрия, диагностированной по цитологическому материалу с шейки матки, в окончательном диагнозе составили 34 (39,1 %), 46 (52,9 %) и 7 (8,0 %) наблюдений соответственно. I и II стадии заболевания у этих женщин установлены

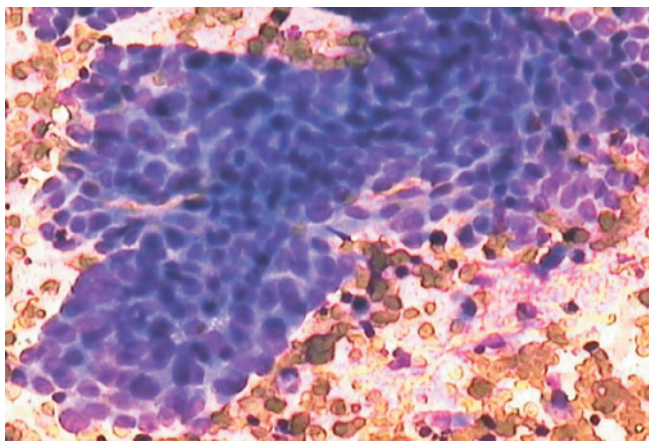


Рис. 4. Эндоцервикальный тип аденокарциномы шейки матки. Окрасивание по Паппенгейму. $\times 400$

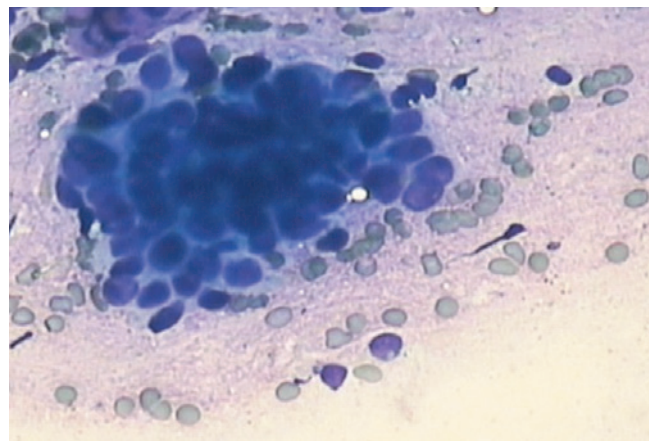


Рис. 5. Клеточные структуры аденокарциномы шейки матки *in situ*. Окрасивание по Паппенгейму. $\times 1000$

в 30 и 22 наблюдениях, III и IV стадии — в 23 и 12 соответственно.

Первичная АШМ исходит из эпителия, выстилающего цервикальный канал. АШМ, диагностированная по цитологическому материалу с шейки матки, отмечена у женщин с I и II стадиями заболевания в 5 и 8 наблюдениях соответственно, с III стадией — у 3. Эндоцервикальный тип аденокарциномы установлен в 14 (87,5 %) случаях. В цитологических препаратах клетки образовывали железистоподобные гроздевидные структуры (рис. 4). Клеточные комплексы состояли из однородных мелких опухолевых клеток со скудной базофильной цитоплазмой. Присутствовали комплексы опухолевых клеток с выбивающимися по краю отдельными клетками в виде перьев. При понижении дифференцировки эндоцервикальной аденокарциномы в цитологических препаратах клетки располагались изолированно, отмечались голоядерные элементы и некротические признаки опухолевого диатеза. Специфических признаков, характерных для эндоцервикальной аденокарциномы, нами обнаружено не было.

В 2 (12,5 %) наблюдениях первичной АШМ установлен эндометриоидный подтип аденокарциномы. В цитологических препаратах отмечали железистоподобные структуры, идентичные по строению раку эндометрия.

Дифференциальную диагностику первичной АШМ проводили с плоскоклеточным неороговевающим раком шейки матки, эндоцервикальной железистой гиперплазией и клетками эндометриального эпителия, которые наблюдали в цитологических препаратах с 1-го по 5-й день менструального цикла.

Цитологические признаки аденокарциномы *in situ* (5 наблюдений) от инвазивных форм АШМ в цитологических препаратах отличались менее выраженными признаками анаплазии и характеризовались следующими особенностями: комплексы опухолевых клеток в виде железистоподобных, папиллярных и палисадо-

образных структур; клетки округлой и цилиндрической формы с четкими границами. Клеточные скопления характеризовались гиперхромией ядер, в отличие от неизмененного цилиндрического эпителия. Ядра были округлой, овальной формы с глыбчатым хроматином (рис. 5). Фон препаратов был «чистым», в отличие от инвазивных форм АШМ, отсутствовали некротические признаки опухолевого диатеза.

После комплексного лечения рака яичника клетки серозной аденокарциномы в мазках с шейки матки обнаружены через 6 и 10 лет у 2 женщин, в остальных случаях присутствие клеточных комплексов аденокарциномы диагностировали параллельно с диагностикой серозного рака яичника. Наличие элементов рака яичников в мазках с шейки матки связано с инвазией в эндометрий или прохождением клеток опухоли через фаллопиевы трубы в полость матки и влагалище. Во всех случаях наблюдали серозную карциному яичника, других форм рака яичника не отмечали. Высокодифференцированная форма констатирована у 3 (16,7 %) женщин, умеренно-дифференцированная — также у 3 (16,7 %), в остальных наблюдениях клеточные комплексы были дегенеративно изменены, более характерны для низкодифференцированного варианта (66,6 %). При раке яичника в цитологических препаратах обнаруживали железистые и папиллярные структуры клеток опухоли. Фон препаратов был представлен эритроцитами, нейтрофильными гранулоцитами, признаки опухолевого диатеза отмечены лишь в 1 (5,6 %) наблюдении, псаммомные тельца не обнаружены. Признаков выраженной вакуолизации не было, только в 1 наблюдении присутствовало небольшое количество клеточных комплексов с признаками вакуолизации. Клеточные комплексы у 3 (16,7 %) пациенток имели вид, аналогичный эндометриальным аденокарциномам.

Цитологически диагностированные метастатические поражения шейки матки из других органов вклю-

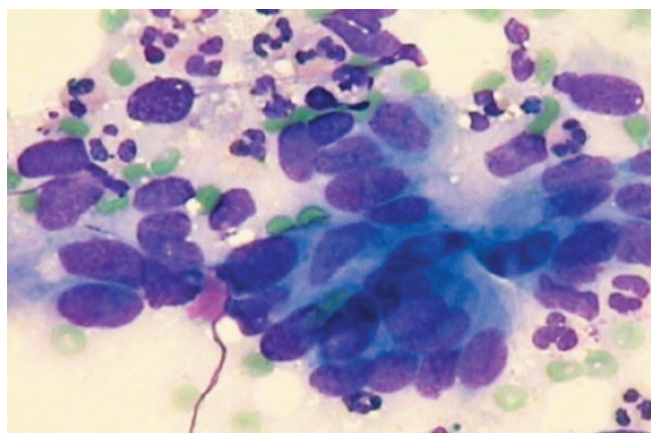


Рис. 6. Клеточные комплексы аденокарциномы из кишечника в цитологическом материале с шейки матки. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$

чали метастазы аденокарциномы из желудочно-кишечного тракта: при раке слепой, восходящей, двенадцатиперстной (по 1 наблюдению), ободочной и прямой кишки (2 и 3 случая), а также аденокарциноме желудка — 3 наблюдения, 1 из которых — перстневидно-клеточный рак. Метастазы аденокарциномы в шейку матки отмечали одновременно с диагностикой основного заболевания, только при аденокарциноме ободочной кишки метастаз возник через 2 и 3 года и при раке восходящей кишки через 6 лет после лечения. При изучении препаратов метастаза аденокарциномы кишечного типа установлено, что комплексы представлены высокими опухолевыми клетками с палисадообразным расположением ядер, подобно расположению клеток в кишечном эпителии (рис. 6).

В 2 препаратах метастаза аденокарциномы желудка в шейку матки в большом количестве отмечали неспецифические клеточные железистоподобные комплексы и обильные оксифильные слизистые массы, а также наблюдали единичные перстневидные клетки. При метастазе перстневидно-клеточной карциномы желудка в препарате с шейки матки присутствовали перстневидные клетки опухоли среди клеток плоского и цилиндрического эпителия (рис. 7). Клинические данные о пациентках способствовали точному диагнозу, так как исключали редко встречающиеся первичные АШМ кишечного типа и перстневидно-клеточный рак из желудка, цитологические признаки которых идентичны аналогичным местастатическим формам рака других органов.

В 1 наблюдении при метастазе муцинозной аденокарциномы первичный орган не установлен (рис. 8). В цитологических препаратах присутствовали клеточные комплексы высокодифференцированной аденокарциномы, однако слизистых масс не обнаружено.

Учитывая однотипность клеточных изменений при аденокарциномах различных органов, в которых

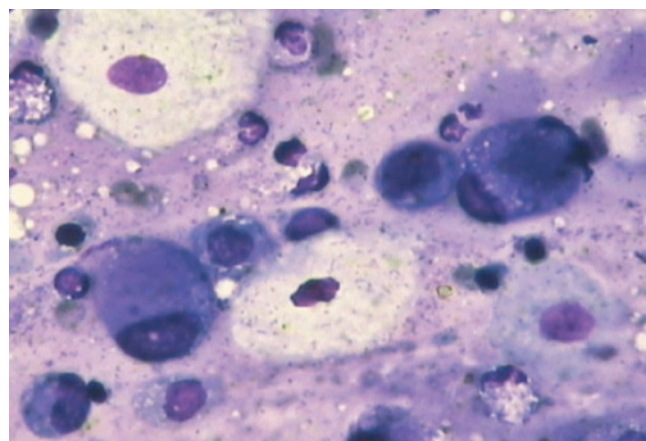


Рис. 7. Клетки перстневидно-клеточной карциномы желудка в препарате с шейки матки среди клеток плоского эпителия. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 1000$

больше общих черт, чем различий, нами предпринята попытка найти более значимые клеточные признаки для диагностики того или иного вида аденокарцином, а также найти различия между первичными и метастатическими аденокарциномами (табл. 3).

При проведении многофакторного анализа нами установлено (см. табл. 3), что в фактор 1 с максимальным значением факторного веса можно отнести палисадообразное расположение опухолевых клеток; в фактор 2 — присутствие изолированных опухолевых клеток округлой и перстневидной формы; в фактор 3 — комплексы клеток, пронизанные нейтрофилами (низкий факторный вес признака).

При выполнении дискриминантного анализа для отнесения пациенток к 1 из 2 групп — с АШМ и аденокарциномой эндометрия, затем с АШМ и аденокарциномой из яичника, а также АШМ и метастазами аденокарци-

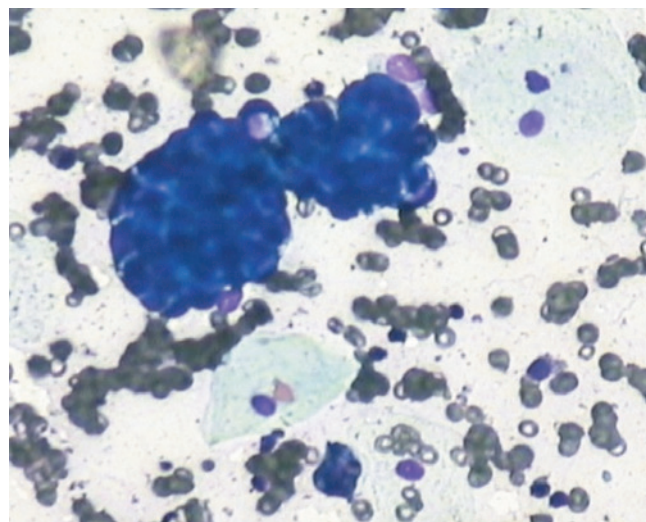


Рис. 8. Клеточные комплексы аденокарциномы при метастазе муцинозной аденокарциномы из неустановленного органа. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$

Таблица 3. Распределение клеточных признаков (вариантов) аденокарциномы по факторам

| Клеточный признак (вариант) | Факторный вес | | |
|---|---------------|----------|----------|
| | фактор 1 | фактор 2 | фактор 3 |
| 1. Железистоподобные, железисто-альвеолярные, папиллярные, гроздевидные структуры | | | |
| 2. Комплексы опухолевых клеток, переходящие один в другой | | 0,39 | |
| 3. Ядра овальной и округлой формы с неровным контуром | | | |
| 4. Бесформенные пласты опухолевых клеток | –0,19 | | |
| 5. Комплексы клеток, пронизанные нейтрофилами | | | 0,37 |
| 6. Присутствие изолированных опухолевых клеток округлой и перстневидной формы | | 0,73 | |
| 7. Палисадообразное расположение опухолевых клеток | 0,64 | | |
| 8. Обильная цитоплазма | | | |
| 9. Крупные, оптически пустые, различные по размеру вакуоли | | | |
| 10. Слизистые массы секрета по препарату | | | |
| 11. Признаки опухолевого диатеза | | | –0,19 |

Примечания: 1. Признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным. 2. Не приводятся показатели с незначительным факторным весом (пустые клетки).

Таблица 4. Значение F-критерия дискриминантных функций для построения классификации аденокарцином

| Клеточный признак (переменная) | Значение F-критерия | p |
|---|---------------------|----------|
| 1. Железистоподобные, железисто-альвеолярные, папиллярные, гроздевидные структуры | 0,018 | 0,892939 |
| 2. Комплексы опухолевых клеток, переходящие один в другой | 3,14 | 0,083206 |
| 3. Ядра овальной и округлой формы с неровным контуром | 8,39 | 0,115671 |
| 4. Бесформенные пласты опухолевых клеток | 1,22 | 0,275901 |
| 5. Комплексы клеток, пронизанные нейтрофилами | 6,79 | 0,012371 |
| 6. Присутствие изолированных опухолевых клеток округлой и перстневидной формы | 74,18 | 0,000489 |
| 7. Палисадообразное расположение опухолевых клеток | 45,69 | 0,000000 |
| 8. Обильная цитоплазма | 2,27 | 0,126016 |
| 9. Крупные, оптически пустые, различные по размеру вакуоли | 1,76 | 0,295901 |
| 10. Слизистые массы секрета по препарату | 1,12 | 0,175901 |
| 11. Признаки опухолевого диатеза | 14,18 | 0,000489 |

Примечание. Признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным.

номы из различных органов — при использовании 11 исходных наиболее информативных показателей клеток опухоли коэффициенты полученных дискриминантных функций достоверны лишь при метастазировании аденокарцином в шейку матки (табл. 4).

Таким образом, из 11 переменных (клеточных признаков) с помощью дискриминантного анализа статистически достоверными определены только 4, которые

вносят максимальные различия между клеточным составом в данных группах больных (табл. 5).

Заключение

Традиционная цитологическая диагностика позволяет достоверно устанавливать диагноз аденокарциномы в материале, полученном с шейки матки, является высокоинформативным методом для оценки

Таблица 5. Результаты дискриминантного анализа

| Клетки опухоли | Доля правильной классификации, % |
|------------------------------|----------------------------------|
| Аденокарцинома шейки матки | 67,63 |
| Аденокарцинома тела матки | 89,43 |
| Метастаз рака яичника | 58,56 |
| Метастаз рака других органов | 99,01 |
| Всего | 86,03 |

как первичных АШМ, так и метастатических поражений. Первичные АШМ, по нашим данным, при цитологическом исследовании составили 15,2 % всех аденокарцином, диагностированных в мазках с шейки матки. Наиболее часто (63,0 %) при адекватном заборе материала с помощью щетки «Цервекс-Браш» в цитологических препаратах диагностируется аденокарцинома эндометрия. Однако при различных видах аденокарцином: шейки матки, эндометрия и яичника специфических характеристик для каждого вида не от-

мечено. Диагностировать метастатические аденокарциномы кишечного типа и перстневидно-клеточный рак из желудка с учетом клинических данных, при исключении первичных опухолей шейки матки, возможно с вероятностью 99 % (по результатам дискриминантного анализа). Данные типы опухолей имеют специфические цитологические признаки: характерное палисадообразное расположение клеток в комплексах позволяет верифицировать аденокарциному из кишечника, а наличие перстневидных клеток – диагностировать перстневидно-клеточный рак из желудка.

Пациентки с первичной АШМ отличались более молодым возрастом – $48,13 \pm 14,35$ года. Препараты с цитологически установленным диагнозом аденокарциномы *in situ* отличались от препаратов инвазивных форм менее выраженными признаками анаплазии, отсутствием некротических признаков опухолевого диатеза. Дифференциальную диагностику первичной АШМ проводили с плоскоклеточным неороговевающим раком шейки матки, эндоцервикальной железистой гиперплазией и клетками эндометриального эпителия, которые наблюдали в цитологических препаратах с 1-го по 5-й день менструального цикла.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Vesterinen E., Forss M., Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecol Oncol* 1989;33(1):49–53.
- Leminen A., Paaonen J., Forss M. et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990;65(1):53–9.
- Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство. Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. М.: Практическая медицина, 2012. С. 40–68. [Cervical tumors. Morphological diagnosis and genetics: Manual. Ed. by Yu.Yu Andreeva, G.A. Frank. M.: Practical medicine, 2012. Pp. 40–68. (In Russ.)].
- Саргсян С.А., Кузнецов М.А., Шабанов А.И. и др. Аденокарцинома шейки матки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2006;17(3):43–8. [Sargsyan S.A., Kuznetsov M.A., Shabanov A.I. et al. Cervical adenocarcinoma. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina* 2006;17(3):43–8. (In Russ.)].
- Сидорук А.А., Ульрих Е.А., Новик В.И., Урманчиева А.Ф. Трудности диагностики аденокарциномы *in situ* шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2009;(Приложение 1):177–8. [Sidoruk A.A., Ulrich E.A., Novik V.I., Urmancheeva A.F. Difficulties of diagnosis of cervical adenocarcinoma *in situ*. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2009; (Appendix 1):177–8. (In Russ.)].
- Ostör A.G., Duncan A., Quinn M., Rome R. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000;79(2):207–10.
- Renshaw A.A., Mody D.R., Lozano R.L. et al. Detection of adenocarcinoma *in situ* of the cervix in Papanicolaou tests: comparison of diagnostic accuracy with other high-grade lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(2):153–7.
- Krane J.F., Granter S.R., Trask C.E. et al. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix. A study of 49 cases. *Cancer Cytopathol* 2001;93(1):8–15.
- Schoolland M., Segal A., Allpress S. et al. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Cancer* 2002;96(6):330–7.
- Ruba S., Schoolland M., Allpress S., Sterrett G. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. Screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears. *Cancer* 2004;102(5):280–7.
- Umezawa T., Umemori M., Horiguchi A. et al. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma *in situ*: a retrospective study of 74 cases. *Cytojournal* 2015;12:8. DOI: 10.4103/1742-6413.156081.
- World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO, 2006. URL: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/cervical-cancer-gep/text.pdf>.
- Godfrey G.J., Moore G., Alatassi H. Presentation of renal cell carcinoma as cervical polyp metastasis. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14(4):387–9. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3181d734d8.
- Proença S., Reis M., Cominho J. et al. Metastatic breast cancer in uterine cervix: a rare presentation. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20(1):e1–3. doi: 10.1097/LGT.0000000000000154.
- Вишневская Я.В., Ермилова В.Д., Савелов Н.А. и др. Особенности метастазирования долькового инфильтративного рака молочной железы, гистологическая и иммуногистохимическая характеристика. Маммология 2006;(1):71–6. [Vishnevskaya Ya.V., Ermilova V.D., Savelov N.A., et al. Features of metastatic lobular infiltrative breast cancer, histological and immunohistochemical characteristics. *Mammologiya = Mammology* 2006;(1):71–6. (In Russ.)].
- Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб., 2011. С. 318. [Junkеров V.I., Grigor'ev S.G., Rezvantsev M.V. Mathematical and statistical processing of medical studies. SPb., 2011. P. 318. (In Russ.)].