

Национальный институт рака, Киев

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕГО МЕЗОТЕЛИЯ, МЕЗОТЕЛИОМЫ И МЕТАСТАЗОВ РАКА (обзор литературы и результаты собственных исследований)



Л.С. Болгова, С.В. Мариненко

Адрес:

Мариненко Светлана Вячеславовна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: labrida@ukr.net

Ключевые слова:

цитологическая диагностика,
мезотелий, мезотелиома, рак,
обзор литературы.

В обзоре представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросам дифференциальной цитологической диагностики пролиферирующего мезотелия, мезотелиомы и метастазов рака с использованием современных методов исследования при микроскопическом изучении выпотных жидкостей. Цитоморфологические признаки представлены на описательном уровне, что предусматривает разработку их объективизации для усовершенствования диагностики. В ряде случаев раковые клетки в серозных жидкостях утрачивают иммуноцитохимический профиль или имеют извращенную экспрессию маркеров, что требует выделения избранных моноклональных антител для уточнения дифференциальной диагностики. Проанализированы современные подходы к идентификации клеток мезотелия и метастатических опухолей, а также поставлены задачи, которые необходимо решить для повышения уровня их уточняющей цитологической диагностики.

Цитологическая диагностика изменений мезотелиальных клеток по материалам серозных жидкостей из грудной и брюшной полостей при различных опухолевых и неопухолевых заболеваниях является первым и единственным методом морфологической верификации, предопределяющим дальнейшую тактику обследования и лечения пациента.

Известно, что мезотелий — весьма лабильная структура, которая претерпевает значительные изменения при различных патологических состояниях в организме человека. Особенно сложно дифференцировать клетки мезотелия с выраженными признаками пролиферации и некоторыми явлениями атипии с опухолевыми клетками.

Уместно напомнить, что мезотелий представляет собой однослойный плоский эпителий, выстилающий поверхность листков плевры, висцеральной и париетальной брюшины и околосоудочной сумки. Д.А. Семенов и С.С. Целуйко выделили три типа мезотелиоцитов. Первый и второй типы клеток, по терминологии авторов, принадлежат к «светлым» формам, тогда как мезотелиоциты третьего типа, соответствен-

но, — к «темным». Как полагают исследователи, наличие трех типов мезотелия связано с процессами его обновления. «Светлые» клетки пребывают в состоянии «регрессии», между тем как «темные» элементы расцениваются как молодые формы. Поскольку мезотелий и в норме характеризуется некоторым полиморфизмом, то при реакции на различные патологические состояния в организме (инфекция, операция, химиотерапия, неопластические процессы и др.) может приобретать резко выраженные признаки пролиферации вплоть до явных атипических [20].

Ряд авторов сообщают, что клетки мезотелия в жидкостях могут лежать изолированно, в скоплениях (обычно до 10 клеток) или в пластах. Размер отдельной мезотелиальной клетки в жидкости составляет от 10 до 20 мкм в диаметре. Мезотелиальные клетки, наслаивающиеся друг на друга в виде конгломерата, предложено называть папиллярным скоплением. Наличие таковых, состоящих из большого числа клеток и единичных фигур митоза, служат подтверждением того, что серозные жидкости организма могут играть роль

тканевой питательной среды [14, 15, 53, 56].

Авторы указанных работ отмечают, что в свободно располагающихся клетках мезотелия при исследовании с помощью электронной и оптической микроскопии иногда определяется щеточная каемка, а при ее исчезновении, когда клетки располагаются в группах, образуются так называемые мезотелиальные окна. Цитоплазма мезотелиальных клеток базофильная, достаточно однородная, реже в ней видны различных размеров вакуоли. Ядро занимает около половины диаметра клетки, располагается преимущественно в центре, реже — эксцентрично, когда смещается крупными цитоплазматическими вакуолями [14, 15, 18].

Исследователи придают большое диагностическое значение морфологическим особенностям ядра. По их мнению, в неизменной клетке мезотелия ядра овальной или округлой формы, ядерная мембрана тонкая, хроматин окрашен базофильно — от бледного до гиперхромного, распределен равномерно. В каждом ядре выявляют 1–3 небольших мономорфных ядрышка [53, 56].

Клетки мезотелия имеют особенность, как железистый эпителий, вырабатывать и всасывать серозную жидкость, которая облегчает смещение органов не только при изменении положения тела, но главным образом при дыхании, сердцебиении и пищеварении. У здорового человека в плевральной полости содержится около 10 мл, в перикардиальной — приблизительно 1–2 мл и в брюшной — до 50 мл серозной жидкости. В.В. Долгов и соавторы, L.G. Koss и соавторы считают, что объем, превышающий указанное количество жидкости в полостях тела, свидетельствует о наличии патологического процесса и является достаточным для диагностической пункции [12, 56].

Вариабельность клеток мезотелия вызывает значительные сложности при его дифференциальной диагностике с аденокарциномой и мезотелиомой. Следует подчеркнуть, что при наличии в серозной жидкости крупных полиморфных клеток с выраженными признаками атипии ядер диагноз злокачественной опухоли устанавливается без затруднений.

В тех наблюдениях, в которых мезотелиальные клетки имеют выраженные признаки пролиферации и явления некоторой атипии, провести дифференциальную диагностику с первичной или метастатической злокачественной опухолью весьма сложно. В таких затруднительных для диагностики случаях необходимы дополнительные методы исследования, к которым относятся иммуноцитохимический (ИЦХ), цитогенетический и другие [2, 26, 27, 34, 38, 41, 42].

По данным многих авторов, накопление жидкости в серозных полостях

в большинстве случаев отмечают при неопухольевой патологии, что составляет 85%. К таким заболеваниям относятся: сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, постинфарктный синдром, уремия, цирроз печени, микседема, инфекционные и паразитарные заболевания, диффузные болезни соединительной ткани, аллергические состояния и др. В остальных 15% больных выпотные жидкости выявляют при неопластических процессах [12, 13, 17, 19].

Опухолевый плеврит возникает чаще (64%) по сравнению с асцитом (36%), а по данным аутопсий в крупных онкоцентрах, в 15,4% всех наблюдений с выпотом в одной или двух плевральных полостях выявляют и опухолевый перикардит [17].

С учетом гистологической структуры первичной опухоли выпоты в плевральной и брюшной полостях диагностируют главным образом при метастазах железистого рака: у мужчин — в 66%, а у женщин — в 82% случаев [6].

Карциноматоз серозных оболочек с накоплением плевральных выпотов выявляют примерно у 48% больных при раке грудной железы, как правило, на стороне поражения, у 26% — при злокачественной лимфоме, у 24% — при первичном раке легкого, 10% — при раке яичника, у 1–6% пациентов — при других злокачественных опухолях [6]. Асцит у женщин наиболее часто возникает при раке яичника, матки, грудной железы, органов желудочно-кишечного тракта, а у мужчин — при раке желудка, печени, толстой кишки, поджелудочной и предстательной железы и др. Из наиболее часто диагностируемых опухолей у детей, сопровождающихся выпотом, выделяют следующие: лимфому, нейробластому, эмбриональную рабдомиосаркому, саркому Юинга и опухоль Вильмса [15]. В возрасте 2–5 лет экссудатами сопровождается нейробластома, до 5–6 лет — опухоль Вильмса [15].

В клинической практике оценка мезотелиальных клеток в выпотных жидкостях имеет весьма важное значение, и цитологи давно старались найти дифференциально-диагностические признаки при опухолевых и неопухолевых заболеваниях. Этому вопросу посвящена одна из первых работ З.Ф. Климановой, в которой автор представила только цитоморфологические дифференциально-диагностические признаки пролиферирующего мезотелия и метастатического рака [13]. Спустя 40 лет отечественные и зарубежные исследователи дополнили эти данные [14, 15, 29, 36, 37].

Среди признаков атипии, имитирующих принадлежность клеток мезотелия к опухоли, авторы отмечают высокую клеточность в цитологических препаратах, увеличение размеров и изменение

формы клеток, формирование ими не только морулоподобных, но и папиллярных структур. При этом встречаются многоядерные клетки, в отдельных из них отмечается гипертрофия ядер, ядрышек и наличие митозов [5, 6, 11, 12]. Кроме того, клетки мезотелия могут располагаться в виде «розеток», одноядрных и многоядерных структур, в центре которых содержится оксифильная, гомогенная субстанция. Чтобы принять правильное диагностическое решение в пользу реактивных изменений мезотелия, отдельные исследователи рекомендуют при оценке цитограмм обращать внимание на зубчатость контуров клеточных образований, «ворсинчатость» цитоплазмы и содержание в ней ярко-красных гранул гликогена (положительная PAS-реакция), низкий показатель ядерно-цитоплазматического индекса и преобладание ядер округлой формы с ровным контуром [14]. Достаточно часто в экссудатах встречаются многоядерные клетки, содержащие 4–12 ядер, лежащих центрально, в виде кольца, без нагромождений. Отмечено также, что при дистрофических изменениях клетки мезотелия нередко принимают вид гистиоцитарных или макрофагальных клеток, что еще больше усложняет их идентификацию [52, 54, 58, 65, 83].

Между тем, в сообщении А.Н. Husain и соавторов [55] отмечено, что такие цитологические признаки, как зубчатые границы пластов клеток, межклеточные «окна», менее насыщенная окраска цитоплазмы по краям клеток и низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение являются общими для пролиферирующего мезотелия и клеток злокачественной эпителиоподобной мезотелиомы, что, по мнению этих авторов, ограничивает возможности цитологического метода в диагностике злокачественной мезотелиомы.

Одним из главных цитологических признаков злокачественной мезотелиомы, как отмечают некоторые авторы, является выявление структур, получивших название «клетка в клетке» [10, 56, 72, 82, 84]. По мнению Т.С. Pereira и соавторов [72], при злокачественной мезотелиоме в цитологических препаратах отсутствуют клетки так называемой чужой популяции, а выявленные клетки очень сходны между собой, имеют признаки мезотелиальной ткани с явлениями злокачественности. Зубчатая, бугристая граница пластов, содержащих значительное количество клеток (от 50 до 200), характерна для мезотелиомы, отличается от четкого контура комплексов клеток при аденокарциноме.

Перечисленные выше дифференциально-диагностические признаки между реактивным мезотелием, мезотелиомой и аденокарциномой немного, поэтому они не могут считаться доста-

точно аргументированными для уверенного цитологического заключения. Исходя из этого, Т.С. Pereira и соавторы [72] предложили при возникновении у цитолога подозрения на принадлежность клеток к злокачественной мезотелиоме ограничиться указанием на пролиферативные изменения мезотелия с атипией клеток и рекомендовать проведение тканевой биопсии для подтверждения или исключения диагноза злокачественной мезотелиомы.

По признанию многих исследователей, до настоящего времени не сформулирован единый точный перечень цитоморфологических критериев, который позволил бы отличить клетки реактивного мезотелия от клеток злокачественной мезотелиомы или метастатического рака [5, 10–17, 19, 20, 25]. Совершенно справедливы рекомендации L.G. Koss и соавторов [56] и Т.С. Pereira [72]: интерпретацию цитологического материала следует проводить с осторожностью и обязательным знанием клинических данных, которые иногда могут иметь решающее значение в идентификации клеточных элементов выпотных жидкостей.

Мировой опыт распознавания саркоматозной и бифазной мезотелиомы с помощью цитологического метода крайне ограничен и представлен описанием единичных случаев в отдельных сообщениях [10, 57]. Общеизвестно, что бифазный вариант злокачественной мезотелиомы предполагает присутствие в опухоли эпителиоподобного и мезенхимального компонентов. В материалах Международной экспертной группы по диагностике мезотелиомы (International Mesothelioma Interest Group) четко определено, что при бифазной мезотелиоме веретенноклеточный компонент должен составлять не менее 10% [55, 85, 86]. По мнению L.G. Koss и соавторов [56], бифазная злокачественная мезотелиома напоминает злокачественную синовиому и состоит в гистологических срезах из солидных пластов мелких веретенообразных клеток с похожими на прорези полостями, высланными эпителиоподобными клетками кубической формы. Опытный патолог полагает, что выявление в цитологических мазках экссудатов своеобразных клеток веретеновидной формы с признаками злокачественности служит основанием предполагать саркоматозный или бифазный вариант мезотелиомы.

Описанные сложности дифференциальной цитологической диагностики пролиферирующего мезотелия, мезотелиомы и метастазов злокачественных опухолей можно преодолеть преимущественно с помощью ИЦХ методов исследования. Так, в настоящее время их широко применяют для уточнения гистогенеза и органопринадлежности

клеток, определяемых в серозных полостях [31, 32, 35, 36, 66, 74–79].

Одной из первых солидных публикаций в Украине, посвященной применению ИЦХ метода в дифференциальной диагностике пролиферирующего мезотелия, мезотелиомы и метастазов злокачественных опухолей, является книга известного отечественного ученого Д.Ф. Глузмана и соавторов [6]. Авторы отметили, что для дифференциации раковых и мезотелиальных клеток, кроме цитоморфологических признаков, большое значение приобретают моноклональные антитела (МкАТ) к раково-эмбриональному антигену (СЕА), эпителиальному антигену (клон Вег-EP4), антигену В6.2. При этом ученые подчеркнули необходимость использования МкАТ к различным эпитопам СЕА. Исследователи также отметили, что для идентификации и характеристики клеток гистиоцитарно-макрофагальной природы можно применять один из МкАТ кластеров дифференцировки CD45, CD11c, CD14, DAKO-Mac, DAKO Macrophage [6].

D.J. Dabs изучил чувствительность и специфичность ряда антител для дифференциальной диагностики аденокарциномы и мезотелиомы [40]. Автором установлено, что среди эпителиальных маркеров целесообразно использовать антитела против раково-эмбрионального антигена и эпителиального антигена (клон Вег-EP4), так как специфичность их составляет 100% при чувствительности 79 и 56% соответственно; а среди мезотелиальных маркеров — калретинин со специфичностью 97% при чувствительности 27% и тромбомодулин со специфичностью 95% при чувствительности 43% [40].

О.Г. Григорук и соавторы [8–11] в большинстве наблюдений выявили, что для метастазов аденогенных раковых опухолей в серозных полостях характерны иммунопозитивные реакции на СЕА, эпителиальный антиген (клон Вег-EP4), эпителиальный мембранный антиген (ЭМА), цитокератины-пан (CMNF116, САЕ/АЕ3), в то время как реакции на калретинин, мезотелин (НВМЕ-1) и тромбомодулин почти всегда негативны. Иногда отмечают положительную реакцию на лейкоцитарный антиген CD15 и виментин. Для клеток злокачественной мезотелиомы наиболее характерны реакции на калретинин, мезотелин и тромбомодулин при положительной реакции на виментин и цитокератин-пан [9, 46, 49, 50, 59, 61, 63, 67, 70].

По данным многих авторов установлено, что эпителиальный антиген (клон Вег-EP4) продуцируется в подавляющем большинстве аденокарциномой — в среднем 80% наблюдений, тогда как эпителиоидная и бифазная мезотелиома

производит эпителиальный антиген (клон Вег-EP4), соответственно, в 12% случаев [28, 30, 32, 43–45, 47, 48, 60, 62, 64, 69, 73, 77].

Многие исследователи выделили ряд морфологических и ИЦХ признаков, характерных для той или иной органопринадлежности метастатического экссудата [1–3, 5–7, 13, 16].

В.В. Долгов и соавторы сообщили, что судить о метастатическом характере выпота при аденокарциноме грудной железы можно на основании выявления в рутинно окрашенных цитологических препаратах достаточно однотипных раковых клеток, тесно прилежащих друг к другу и формирующих шаровидные структуры [12]. Т.С. Pereira и соавторы отметили специфичность клеток дольчатого рака грудной железы: линейное расположение, содержание слизистых вакуолей в цитоплазме, что делает их сходными с перстневидными клетками, а также хаотичное расположение эксцентричных полиморфных ядер [72].

В.А. Липова и В.А. Котов [15], а также Н.Н. Волченко и О.В. Борисова [1] показали, что для успешного определения первичной локализации при подозрении на рак грудной железы необходимо при исследовании серозной жидкости применить панель следующих маркеров — СК7, CGDFP15, рецепторы эстрогенов и рецепторы прогестерона [1, 15].

Для серозного рака яичника типичным является обилие клеточных элементов опухоли в асцитической жидкости, причем в большинстве случаев преобладает расположение клеток в виде папиллярных и железистоподобных структур. Характерным, особенно при более дифференцированных формах опухоли, является наличие секретирующих по апокриновому типу клеток с расположением слизистых масс по поверхности клеток [5, 68, 71].

Особую группу при исследовании экссудатов составляют пограничные опухоли яичника. Именно эта группа опухолей яичника при верификации представляет значительные сложности, так как явные признаки атипии клеток отсутствуют. Наиболее достоверным признаком пограничных опухолей яичника является наличие в асцитической жидкости достаточно плотных сосочковых структур, состоящих из довольно мелких монорморфных клеток с равномерным сетчатым рисунком хроматина. При этом клетки имеют тенденцию плотно прилегать друг к другу, из-за чего разрозненно расположенные эпителиальные клетки в мазках определяются в небольшом количестве, что отражает гистологическую структуру пограничной опухоли: сосочки с поверхности опухоли яичника отторгаются и свободно располагаются в жидкости [5, 9, 15]. Ряд

авторов рекомендуют изучение асцитической жидкости при пограничных опухолях яичника дополнить ИЦХ исследованиями [1–3]. Серозный рак яичника диагностируют при выраженной экспрессии СК7 и СА125, экспрессия СК20 отсутствует, СЕА — слабо положительная или отсутствует, экспрессия рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона и WT1 вариабельна, но имеет очень важное значение при комплексной оценке ИЦХ реакций [5, 15].

Экссудат при раке легкого не всегда является результатом обсеменения плевры опухолью. Он может возникнуть в результате закупорки бронха опухолью и развития ателектаза с воспалительной реакцией в легочной ткани. Поэтому высокий процент отсутствия элементов опухоли в экссудате при раке легкого можно объяснить не недостатком метода, а наличием вторичного воспалительного процесса и отсутствием диссеминации опухоли по плевре [5, 15]. Элементы аденогенного рака легкого в жидкости располагаются разрозненно и в виде железистоподобных, сосочкоподобных структур и пластов. Как правило, диагноз аденогенного рака по клеткам опухоли в экссудате не представляет трудностей, поскольку имеется типичная для железистого рака цитологическая картина с резко выраженной атипией, полиморфизмом клеток и ядер в большинстве наблюдений [12, 15]. Наиболее значимыми ИЦХ маркерами для диагностики аденогенного рака легкого являются СК7 и TTF1. Клетки мелкоклеточного рака нелегко выявить среди лимфоидных и мезотелиальных клеток, если они располагаются в небольших скоплениях. В клетках рака отмечается положительная экспрессия СК7, TTF1, хромогранина А, синаптофизина, CD57 [5, 15].

Элементы плоскоклеточного рака в экссудате имеют весьма различную морфологическую структуру в зависимости от степени дифференцировки. Наиболее легко распознать клетки плоскоклеточного высококодифференцированного ороговевающего рака, даже если они располагаются разрозненно и определяются в небольшом количестве. Цитоморфологические особенности клеток плоскоклеточного неороговевающего рака не столь демонстративны. В случаях длительного пребывания злокачественных клеток в жидкости они могут приобретать некоторые черты аденогенного рака (сглаженность единого контура в группах и комплексах клеток, вакуолизация цитоплазмы за счет дистрофических изменений). Для плоскоклеточного рака характерными являются ИЦХ реакции: экспрессия белка р63, высокомолекулярных цитокератинов 34βЕ12 [5].

При цитологическом исследовании асцитической жидкости диагноз аде-

ногенного рака желудка в большинстве случаев трудностей не представляет. Однако иногда по цитологической картине предположить первичный очаг в желудке очень сложно, так как специфические характерные органные признаки клеток отсутствуют. Только перстневидно-клеточный рак имеет характерный признак — наличие внутриклеточной слизи. По морфологическим характеристикам при цитологическом исследовании можно выделить две разновидности перстневидно-клеточного рака. Один из них с выраженными признаками полиморфизма и при цитологическом исследовании не вызывает затруднений в его оценке. Другой состоит из мелких опухолевых клеток с пенистой цитоплазмой, с небольшими ядрами, отнесенными к периферии цитоплазмы или небольшими серповидными ядрами, которые весьма трудно, подчас невозможно отличить от дистрофически измененного мезотелия или даже макрофагов [5].

Мезотелий вырабатывает серозную жидкость, и при различных патологических процессах в брюшной полости секреция серозной жидкости усиливается, а мезотелиальные клетки принимают перстневидную форму. В таких наблюдениях дифференциальная диагностика его с перстневидно-клеточным раком при исследовании экссудата чрезвычайно сложная и требует дополнительного ИЦХ изучения. ИЦХ профиль, характерный для аденокарциномы желудка, следующий: экспрессия СК7 и СЕА всегда выраженная, экспрессия СК20 вариабельна, дополнительно можно использовать антитрипсин [5, 15].

При колоректальном раке довольно часто сохраняется морфология клеток кишечного эпителия: клеточные элементы имеют удлинненную форму с вытянутыми по большой оси ядрами, содержат полиморфные ядрышки, располагаются в железистоподобных скоплениях. Папиллярные структуры выявляют редко. При низкодифференцированном колоректальном раке, как правило, установить характер процесса не проблематично, однако определить гистогенез довольно сложно. Патогномичным при ИЦХ исследовании для клеток колоректального рака является коэкспрессия СК20 и CD2х, без сопутствующей экспрессии СК7 [5, 15].

Однако первичную локализацию опухоли не всегда можно оценить однозначно, так как антитела не обладают абсолютной специфичностью, а опухолевые клетки в результате метастазирования могут утрачивать ИЦХ профиль, присущий органу, в котором возникла опухоль. Кроме того, в опухолевых клетках в ряде случаев происходит извращенная экспрессия характерных ей маркеров. Поэтому при проведении

ИЦХ исследования оценка результатов должна быть комплексной, с учетом рутинных цитологических показателей и данных об экспрессии маркеров и клинических проявлений [15].

Небольшое количество публикаций посвящено использованию цитогенетического метода при изучении экссудатов [33], тогда как в ряде исследований метод определения морфофункциональных типов ядрышек позволяет проводить дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных патологических процессов, что имеет решающее значение в их диагностике [4, 21–24]. С. W. M. Bedrossian [33] лишь упомянул о существовании такого метода. Исследователь довольно подробно описал роль цитологического и ИЦХ методов при изучении плевритов и асцитов, при этом не раскрыл важности и необходимости применения учета основных морфофункциональных типов ядрышек в аргентумпозитивных опухолевых и мезотелиальных клетках экссудатов.

Обобщая данные литературы о применении цитологического метода в качестве диагностического при обследовании больных с выпотными жидкостями, можно заключить, что его целесообразность и клиническая значимость общепризнаны.

Данные литературы основаны на небольшом числе наблюдений, выполненных в лабораториях с разными техническими возможностями и опытом работы, опубликованы с интервалом в несколько десятков лет, в течение которых происходило методическое совершенствование морфологических методов диагностики. К настоящему времени современный уровень работы цитологических лабораторий предполагает обязательное проведение ИЦХ исследований, способствующих решению задач уточняющей и, прежде всего, онкоцитологической диагностики заболеваний [2, 7–9, 29, 39, 51, 53, 80, 81, 83].

Из представленных данных литературы следует, что цитоморфологические признаки клеток мезотелия при различных патологических состояниях поданы в описательной форме, что не всегда позволяет идентифицировать характер их изменений. В то же время известно, что объективизированная оценка клеток с применением количественного анализа цитоморфологических признаков позволяет с большей уверенностью констатировать изменения клеток и является одной из задач дальнейшего исследования реактивных изменений мезотелия, мезотелиомы и клеток метастатического поражения серозных оболочек.

Согласно данным большинства авторов, опухолевые клетки, выявляемые в экссудате, чаще всего относятся к железистому раку различных органов [5, 8, 9, 15]. Кроме того, известно, что

элементы опухоли в экссудатах могут утрачивать характерные для первичной опухоли белки, но сохранять общие тканеспецифические аминокислоты, характерные для железистого рака различных локализаций. При этом не все антитела позволяют точно определить органопринадлежность опухоли в экссудате. Поэтому уточнение показаний к использованию конкретных антител является одной из важных задач на современном этапе исследования.

Таким образом, на основании проведенных исследований цитоморфологических, ИЦХ и цитогенетических данных клеток мезотелия, мезотелиомы и метастазов рака отечественных и зарубежных авторов можно констатировать, что цитологические признаки представлены на описательном уровне и требуют квантификации их показателей, что позволит более объективно проводить оценку исследованных клеток.

Известная методика определения аргентумпозитивных ядрышковых организаторов является показательной и надежной при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей, представлена по материалам серозных жидкостей в единичных работах и является перспективным способом оценки характера патологического процесса.

Применение нескольких методических подходов к оценке клеток мезотелия, мезотелиомы и рака предполагает разработку алгоритма проведения их цитологической дифференциальной диагностики, что позволит обоснованно подойти к рациональному использованию современных диагностических методов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волченко Н.Н., Борисова О.В. (2010) Определение первичной локализации опухолевого процесса при иммуноцитохимическом исследовании экссудата из серозных полостей. *Рос. онкол. журн.*, 2: 28–32.
2. Волченко Н.Н., Борисова О.В. (2011) Современные возможности цитологического метода при исследовании плевральных и перитонеальных экссудатов. *Клин. лабор. диагностика*, 5: 23–27.
3. Волченко Н.Н., Борисова О.В. (2012) Роль эпителиального антигена Ber-EP в исследовании экссудата из серозных полостей. *Рос. онкол. журн.*, 2: 18–22.
4. Болгова Л.С., Туганова Т.Н., Алексеенко О.И. (2012) Цитологическая диагностика дисплазий и плоскоклеточного рака шейки матки при исследовании ядрышкообразующих регионов хромосом. *Клин. лабор. диагностика*, 11: 36–41.
5. Борисова О.В. (2010) Современные возможности цитологического метода в исследовании плевральных и перитонеальных экссудатов: автореф. дис.... канд. мед. наук. Московский НИИ онкологии им. П.А. Герцена: 26.
6. Глузман Д.Ф., Абраменко И.В., Складенко Л.М., Писнячевская Г.В. (1993) Иммуноцитохимическая диагностика злокачественных экссудатов. *Наукова думка*, Киев: 96.
7. Глузман Д.Ф., Складенко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. (2003) Диагностическая иммуноцитохимия опухоли. Киев: 155.
8. Григорук О.Г., Богатырев В.Н., Лазарев А.Ф., Базулина Л.М. (2007) Цитологическая диагностика мезотелиомы плевры с использованием иммуноцитохимического метода. *Новости клин. цитолог. России*, 11 (3–4): 26–29.
9. Григорук О.Г., Базулина Л.М., Лазарев А.Ф. (2008) Использование иммуноцитохимических ис-

следований при изучении экссудатов из серозных полостей в практической работе лабораторий. *Клин. лабор. диагностика*, 1: 20–36.

10. Григорук О.Г., Дорошенко Л.М., Лазарев А.Ф. (2008) Злокачественная мезотелиома плевры: возможности использования иммуноцитохимических методик. *Сиб. онкол. журн.*, 1: 51–54.
11. Григорук О.Г., Базулина О.Г., Лазарев А.Ф. (2010) Цитологические методы диагностики плевритов. *56 (1): 73–78.*
12. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. и др. (2006) Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. Тверь: 161 с.
13. Климанова З.Ф. (1965) Цитоморфологическая характеристика экссудатов при новообразованиях брoшны и плевры: автореф. дис.... канд. мед. наук. Московский НИИ онкологии им. П.А. Герцена: 34.
14. Клюкина Л.Б., Ерохина О.А., Галанович Е.А. и др. (2012) Цитологический метод исследования выпотных жидкостей. *Онкол. журн.*, 6 (1): 79–84.
15. Липова В.А., Котов В.А. (2003) Дифференциальная диагностика опухолей по клеточному составу серозных жидкостей: учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург: 39.
16. Лискина И.В. (2006) Опухолевые плевриты: клинико-морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика. *Укр. пульмонол. журнал*, 3: 45–49.
17. Лискина И.В., Оланасенко Н.С. (2004) Морфологические особенности выпотного плеврита неясного генеза по данным закрытой пункционной биопсии плевры. *Клин. хирургия*, 10: 35–39.
18. Петров С.В., Райхлин Н.Т. (2004) Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань: 44–56.
19. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты (2011) Под ред.: Сельчука В.Ю., Бычкова М.Б., Киселевского М.В. *Практическая медицина*, Москва: 278.
20. Семенов Д.А., Целуйко С.С. (2012) Гистофизиология плевральной полости и плеврального выпота. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2: 140–144.
21. Туганова Т.Н., Болгова Л.С., Алексеенко О.И. и др. (2011) Ядрышкообразующие регионы хромосом рака молочной железы при различных методах неоадьювантной терапии. *Новости клин. цитологии России*, 15(3–4): 15–18.
22. Туганова Т.Н., Болгова Л.С. Ярошук Т.М. (2011) Исследование ядрышковых организаторов хромосом в эпителии паренхимы легкого для уточнения гистогенеза железистого рака. *Онкология*, 13(1): 17–21.
23. Туганова Т.Н., Болгова Л.С. (2011) Сравнительные данные цитогенетических показателей альвеолярного эпителия и опухолевых клеток при плоскоклеточном раке легкого. *Клин. онкол.*, 3 (3): 102–106.
24. Туганова Т.Н., Болгова Л.С. (2013) Распределение внеядрышковых аргентофильных гранул в альвеолярном эпителии легкого в процессе опухолевой трансформации. *Новости клин. цитологии России*, 1–2(17): 9–12.
25. Шойхет Я.Н., Григорук О.Г., Лазарев А.Ф. (2007) Цитологическая диагностика характера патологии плевры. *Респираторная медицина*, 1: 75–79.
26. Abutaili A.S., Addis B.J., Roche W.R. (2002) Immunohistochemistry in the distinction between malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: a critical evaluation of novel antibodies. *J. Clin. Pathol.*, 55: 662–668.
27. Ascoli V.C., Scalzo C.C. (1995) The diagnostic value of thrombomodulin immunolocalization in serous effusions. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 119(12): 1136–1140.
28. Attanoos R.L., Goddard H. (1995) A comparative immunohistochemical study of malignant mesothelioma and renal cell carcinoma: the diagnostic utility of Leu-M1, Ber EP4, Tamm-Horsfall protein and thrombomodulin. *Histopathology*, 27(4): 361–366.
29. Atkinson B.F. (2004) Atlas of diagnostic cytopathology Philadelphia, PA: WB Saunders: 106–149.
30. Bailey M.E., Brown R.W. (1996) Ber-EP4 for differentiating adenocarcinoma from reactive and neoplastic mesothelial cells in serous effusions. Comparison with carcinoembryonic antigen, B72.3 and Leu-M1. *Act. Cytol.*, 40(6): 12–16.
31. Bateman A.C., al-Talib R.K., Newman T. et al. (1997) Immunohistochemical phenotype of malignant mesothelioma: predictive value of CA125 and HBME-1 expression. *Histopathology*, 30: 49–56.
32. Beer T.V., Shepherd P., Theaker J.M. (2000) Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell squamous cell and basosquamous carcinomas of skin. *Histopathol.*, 37: 218.
33. Brodrossian C.W.M. (1991) Malignant effusions: a multimodal approach to cytologic diagnosis. Igaku-Shoin Medical Publishers Inc., New York — Tokyo: 262–263.
34. Brockstedt U., Gulyas M., Dobra K. (2000) An optimized battery of eight antibodies that can distinguish most cases of epithelial mesothelioma from adenocarcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 114: 203–9.

35. Carella R. (2001) Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 25: 43–50.
36. Cakir E. (2009) Cytopathologic differential diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma and reactive mesothelial cells: a logistic regression analysis. *Diagn. Cytopathol.*, 37: 4–10.
37. Chenard-Neu M.P., Kabou A., Mechine A. (1998) Immunohistochemistry in the differential diagnosis of mesothelioma and adenocarcinoma. Evaluation of 5 new antibodies and 6 traditional antibodies. *Ann. Pathol.*, 18: 460–465.
38. Comin C.E., Novelli L., Boddi V. et al. (2001) Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum. Pathol.*, 32: 529–536.
39. Comin C.E., Saieva C.T., Messerini L. (2007) H-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am. J. Surg. Pathol.*, 31 (8): 1139–1148.
40. Dabs D.J. (2010) Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. *Elsevier Inc.*: 426–435.
41. Davidson B., Nielsen S. (2001) The role of desmin and N-cadherin in effusion cytology: a comparative study using established markers of mesothelial and epithelial cells. *Am. J. Surg. Pathol.*, 25(11): 1405–1412.
42. Dejmeck A., Brockstedt U., Hjerpe A. (1997) Optimization of a battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing between epithelial mesothelioma and adenocarcinoma. *Apmis*, 105: 889–894.
43. Dejmeck A., Hjerpe A. (1994) Immunohistochemical reactivity in mesothelioma and adenocarcinoma: a stepwise logistic regression analysis. *Apmis*, 102(4): 255–264.
44. Dejmeck A., Hjerpe A. (2000) Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesotheliosis: stepwise logistic regression analysis. *Cytopathology*, 11(1): 8–17.
45. Delahaye M., Ham F. (1997) Complementary value of five carcinoma markers for the diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma metastasis, and reactive mesothelium in serous effusions. *Diagn. Cytopathol.*, 17(2): 115–120.
46. Dogliani C., Tos A.P., Laurino L., Iuzzolino P., Chiarelli C., Celio M.R., Viale G. (1996) Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol.*, 20: 1037 — 1046.
47. Fan Y.S., Carr R.A., Sanders D.S. (2007) Characteristic Ber-EP4 and EMA expression in sebaceous carcinoma is immunohistochemically distinct from basal cell carcinoma. *Histopathology*, 51: 80 — 86.
48. Gaffey M.J., Mills S.E., Swanson P.E. et al. (1992) Immunoreactivity for BER-EP4 in adenocarcinomas, adenomatoid tumors, and malignant mesotheliomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 16: 593–599.
49. Garcia-Prats M.D., Ballestin C. (1998) A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of malignant pleural tumours. *Histopathology*, 32(5): 462–472.
50. Gonzalez-Lois C., Ballestin C., Sotelo M.T. et al. (2001) Combined use of novel epithelial (MOC-31) and mesothelial (HBME-1) immunohistochemical markers for optimal first line diagnostic distinction between mesothelioma and metastatic carcinoma in pleura. *Histopathology*, 38: 528–534.
51. Grefte J.M.M. (2008) Improved identification of malignant cells in serous effusions using a small, robust panel of antibodies on paraffin-embedded cell suspensions. *Acta. Cytol.*, 52, 1: 35–44.
52. Gibas E.S., Ducatman S.B. (2003) Cytology: diagnostic principles and clinical correlates. *Elsevier Inc.*: 519–532.
53. Gray W., McKee G.T. (2003) Diagnostic cytopathology, 2nd ed.: 135–233.
54. Grove A., Paulsen S.M. (1994) The value of immunohistochemistry of pleural biopsy specimens in the differential diagnosis between malignant mesothelioma and metastatic carcinoma. *Pathol. Res. Pract.*, 190(11): 1044–1055.
55. Husain A.N., Colby T.V., Ordóñez N.G. (2009) Guidelines for pathologic interpretation of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 133(8): 1317–1331.
56. Koss L.G., Woyle S., Oeszewski W. (1992) Aspiration biopsy: cytologic interpretation and histologic bases, 2nd ed. New York — Tokyo, Igaku-Shoin: 742.
57. Kuenen-Boumeester V.P. (1996) Quality control of immunocytochemical staining of effusions using a standardized method of cell processing. *Acta. Cytol.*, 40(3): 475–479.
58. Kuhlmann L., Berghauer K.H. (1991) Distinction of mesothelioma from carcinoma in pleural effusions. An immunocytochemical study on routinely processed cytopathology preparations. *Pathol. Res. Pract.*, 187(4): 467–471.

59. King J.E., Thatcher N., Pickering C.A. (2006) Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology*, 48: 223–232.

60. Latza U., Niedobitek G., Schwarting R. et al. (1990) Ber-EP4: new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelial. *Clin. Pathol.*, 43: 213–219.

61. Leers M.P., Aarts M.M., Theunissen P.H. (1998) E-cadherin and calretinin: a useful combination of immunochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology*, 32: 209–216.

62. Maguire B., Whitaker D. (1994) Monoclonal antibody Ber-EP4: its use in the differential diagnosis of malignant mesothelioma and carcinoma in cell blocks of malignant effusions and FNA specimens. *Diagn. Cytopathol.*, 10(2): 130–134.

63. Miettinen M., Limon J. (2001) Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 25(5): 610–617.

64. Momburg F., Moldenhauer G., Hämmerling G.J., Möller P. (1987) Immunohistochemical study of the expression of a Mr 34000 human epithelium specific surface glycoprotein in normal and malignant tissues. *Cancer Res.*, 47(11): 2883–91.

65. Moch H., Oberholzer M. (1993) Diagnostic tools for differentiating between pleural mesothelioma and lung adenocarcinoma in paraffin embedded tissue. Part I: Immunohistochemical findings. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, 423(1): 19–27.

66. Нгуен Г.-Х., Батроев Ю.К., Батроева Л. (2004) Плевральные поражения, подозрительные на эпителиальную мезотелиому при цитологическом исследовании выпота и вспомогательное диагностическое значение иммуноцитохимии в типировании опухолей. *Новости клин. цитолог. России*, 8(1–2): 5–8.

67. Ordóñez N.G. (1997) The value of antibodies 44–3A6, SM3, HBME-1, and thrombomodulin in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma: a comparative study with other commonly used antibodies. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21(12): 1399–1408.

68. Ordóñez N.G. (1998) Role of immunohistochemistry in distinguishing epithelial peritoneal mesotheliomas from peritoneal and ovarian serous carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 22(10): 1203–1214.

69. Ordóñez N.G. (1998) Value of the Ber-EP4 antibody in differentiating epithelial pleural mesothelioma from adenocarcinoma. The M.D. Anderson experience and a critical review of the literature. *Am. J. Clin. Pathol.*, 109(1): 85–89.

70. Ordóñez N.G. (1998) Desmoplastic small round cell tumor: II: an ultrastructural and immunohistochemical study with emphasis on new immunohistochemical markers. *Am. J. Surg. Pathol.*, 22(11): 1314–1327.

71. Ordóñez N.G. (2003) The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 27(8): 1031–1051.

72. Pereira T.C. (2006) The diagnosis of malignancy in effusion cytology: a pattern recognition approach. *Anat. Pathol.*, 13(4): 174–184.

73. Pan C.C., Chen P.C. (2004) The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma: an immunohistochemical analysis of 328 cases. *Histopathology*, 45(5): 452–459.

74. Rathzer E.R., Pool J.L., Melamed M.R. (1967) Pleural mesotheliomas. Clinical experiences with thirty-seven patients. *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.*, 99: 863–880.

75. Riera J.R., Astengo-Osuna H., Longmate C., Battifora J.A. (1997) The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma: a reevaluation after heat-induced epitope retrieval. *Am. J. Surg. Pathol.*, 21: 1409–1419.

76. Roberts F., Harper C.M. (2001) Immunohistochemical analysis still has a limited role in the diagnosis of malignant mesothelioma. A study of thirteen antibodies. *Am. J. Clin. Pathol.*, 116(2): 253–262.

77. Reetesh K.P., West R.B. (2009) MOC-31 exhibits superior reactivity compared with Ber-EP4 in invasive lobular and ductal carcinoma of the breast a tissue microarray study. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 17(3): 763–771.

78. Sheibani K., Esteban J.M., Bailey A. et al. (1992) Immunologic and molecular studies as an aid to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Human. Pathol.*, 23: 107–116.

79. Shield P.W., Callan J.J. (1994) Markers for metastatic adenocarcinoma in serous effusion specimens. *Diagn. Cytopathol.*, 11(3): 237–245.

80. Suster S., Moran C.A. (2006) Application and limitations of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Adv. Anat. Pathol.*, 13: 316–329.

81. Szczepulska-Wójcik E., Langfort R., Roszkowski-Sliz K. (2007) A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis between malignant mesothelioma, non-small cell carcinoma involving the pleura, and benign reactive mesothelial cell proliferation. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 75(1): 57–69.

82. Silverman J.F. (2001) Effusion cytology of metastatic malignancy of unknown primary. *Pathol. Case Rev.*, 6: 154–160.

83. Syed Z.A., Cibas S. (2012) Edmund serous cavity fluid and cerebrospinal fluid cytopathology. Springer: 11–33.

84. Travis D., Brambilla E., Konrad H. (2004) Tumors of the pleura. *Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.*: 126–136.

85. Yaziji H. (2006) Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod. Pathol.*, 19(4): 514–523.

86. Wilson J.D., Merino M.J., Harris C. (1997) Mesothelioma vs adenocarcinoma: does immunohistochemistry help? *Lab. Invest.*, 76: 174.

Сучасні можливості диференційної цитологічної діагностики проліферуючого мезотелію, мезотеліоми і метастазів раку (огляд літератури та результати власних досліджень)

Л.С. Болгова, С.В. Мариненко

Національний інститут раку, Київ

Резюме. В огляді представлено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з питань диференційної цитологічної діагностики проліферуючого мезотелію, мезотеліоми і метастазів раку з використанням сучасних методів при мікроскопічному дослідженні випітних рідин. Цитоморфологічні ознаки подано на описовому рівні, що передбачає розробку їх об'єктивізації для удосконалення діагностики. У багатьох випадках ракові клітини в серозних рідинах втрачають імуноцитохімічний профіль або мають збочену експресію маркерів, що вимагає виділення обраних моноклональних антитіл для уточнення диференційної діагностики. Проаналізовано сучасні підходи до ідентифікації клітин мезотелію та метастатичних пухлин, а також поставлено завдання, які необхідно вирішити для підвищення рівня їх уточнювальної цитологічної діагностики.

Ключові слова: цитологічна діагностика, мезотелій, мезотеліома, рак, огляд літератури.

Modern possibilities of differential cytological diagnostics of proliferating mesothelium, mesothelioma and cancer metastases (literature review and results of own research)

L.S. Bolgova, S.V. Marinenko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The review presents an analysis of national and foreign literature on differential cytological diagnostics of proliferating mesothelium, mesothelioma and cancer metastases during microscopic examination of effusion fluids with the use of modern methods. Cytomorphological features are presented at descriptive level providing for the development of their objectification for improvement of the diagnostics. In many cases cancer cells from serous fluids loss immunocytochemistry profile or carry the distorted expression of markers, therefore special monoclonal antibodies for refinement of differential diagnostics are required. Modern approaches for identification of mesothelial cells and metastatic tumors are analyzed, and also there are assigned the tasks which should be worked out for improvement of their cytological diagnostics.

Key words: cytological diagnostics, mesothelium, mesothelioma, cancer, literature review.