

УДК 618.11-006.03-076.5

Л.С. Болгова, С.В. Мариненко,
Т.Н. Туганова, Т.М. Ярощук**ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА: ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА ВЫПОТА БРЮШНОЙ
ПОЛОСТИ ПРИ ЦИСТАДЕНОФИБРОМЕ***Национальный институт рака, г. Киев*

Опухоли яичника как никакого другого органа разнообразны из-за множества возможных источников происхождения [1]. К ним относятся нормальные компоненты яичника — это покровный эпителий, яйцевая клетка, гранулезные клетки тела ткани, хилюсные клетки и другие компоненты. Опухоли также развиваются из эмбриональных зачатков: мозговых тяжей, сети яичника, эпоофорона, параоофорона, вольфового канала и добавочных труб. Кроме того, источником опухолей могут быть постнатальные разрастания и гетеротопии — это разрастание покровного эпителия (мезотелия) яичника, из многослойных пластов и кист, островков, трубок и микрокист с мерцательным эпителием, эндометриоз яичника (эндометриоидная гетеротопия).

Такое множество возможных источников развития опухолей яичника и большое разнообразие нозологических форм, возникающих из них, явилось основой для морфологов-экспертов составить Международную гистологическую классификацию новообразований яичников по гистогенетическому признаку [1]. Самая обобщенная характеристика новообразований названной классификации позволила представить их в виде 14 групп. Это поверхностные эпителиально-стромальные опухоли, которые составляют самую большую группу; опухоли полового тяжа и стромы яичника; герминогенные опухоли; гонадобластома; смешанные опухоли из герминогенных клеток и производных полового тяжа или стромы яичника негонадобластомного типа; опухоли сети яичника; мезотелиальные опухоли; опухоли неясного генеза и смешанные опухоли; гестационная трофобластическая болезнь; мягкотканые опухоли не специфичные для яичника; злокачественные лимфомы и лейкозы;

неклассифицированные опухоли; вторичные (метастатические) опухоли и опухолеподобные поражения. Выделяют более 150 отдельных нозологических форм опухолей яичника.

Самая большая группа новообразований исходит из поверхностных эпителиально-стромальных клеток. Среди них наиболее часто встречаются серозные опухоли, реже — муцинозные [2–4]. Во всех подгруппах этих опухолей выделяют доброкачественные, пограничные и злокачественные варианты. Для опухолей яичника характерно наличие кистозных полостей с эпителиальной выстилкой различного строения [5–8]. При этом определяются клетки с разной степенью пролиферации. Выстилочные клетки кистозных полостей имеют отличающуюся между собой структуру. Так, по структурным признакам выделяют реснитчатые, палочковидные, покоящиеся низкопризматические, секреторирующие, а также клетки цервикального типа.

При исследовании асцитической жидкости, смывов с органов брюшной полости, пунктатов кист клиническому цитологу приходится оценивать их клеточный состав и проводить дифференциальную диагностику между мезотелиальными и эпителиальными клетками. Уместно напомнить морфологические признаки упомянутых типов клеток эпителиальной выстилки кистозных полостей опухолей яичников. Так, реснитчатые клетки могут быть высокопризматическими, с удлинённой цитоплазмой и овальными ядрами, расположенными ближе к базальному концу клетки, а с другого конца клетки имеются реснички. Часто реснитчатые клетки накапливают секрет, цитоплазма при этом светлеет и приобретает вид светлого пузырька. Ядро таких клеток увеличивается в размере, становится также более светлым. Иногда реснички лизируются. Располагаются клетки в тесных скоплениях или разрозненно. Палочковидные клетки узкие, ядра в них также вытянутые тонкие и гиперхромные. Цитоплазма их интенсивно базофильная. Покоящиеся клетки имеют низкопризматическую форму, цитоплазма их небольшая базофильная, ядра с густой мелкозернистой структурой хроматина, гиперхромные, относительно крупные. Секретирующие клетки отличаются развитой зернистой цитоплазмой с множеством мелких вакуолей, содержат одно

небольшое нормохромное ядро. В пролиферирующих цистаденомах клетки увеличиваются. Цитоплазма более интенсивно окрашивается, ядра укрупняются и становятся гиперхромными. Структура хроматина компактная и часто не просматривается. Ядрышки одиночные небольшие, иногда укрупнены.

Ввиду частого наличия кистозных полостей в опухолях яичников остановимся более детально на характеристике кист. Различают цилиоэпителиальные и псевдомуцинозные кисты. Для обоих типов характерно наличие секретирующих и пролиферирующих клеток. Среди цилиоэпителиальных кист, кроме названных, выделяют

секретирующие с папилломатозом — “гроздевидные кисты”. Считается, что пролиферирующие или вегетирующие кисты представляют собой этап на пути к малигнизации. Кроме того, из эпителиального покрова цилиоэпителиальных и псевдомуцинозных кист развивается рак.

Особенно важно напомнить, что эпителий пролиферирующих кист обладает выраженным размножением и ростом. При наличии разрастаний эпителиальных структур на наружной поверхности кисты происходит обсеменение брюшной полости опухолевыми клетками. Это является причиной появления свободной перитонеальной жидкости. Согласно классификации

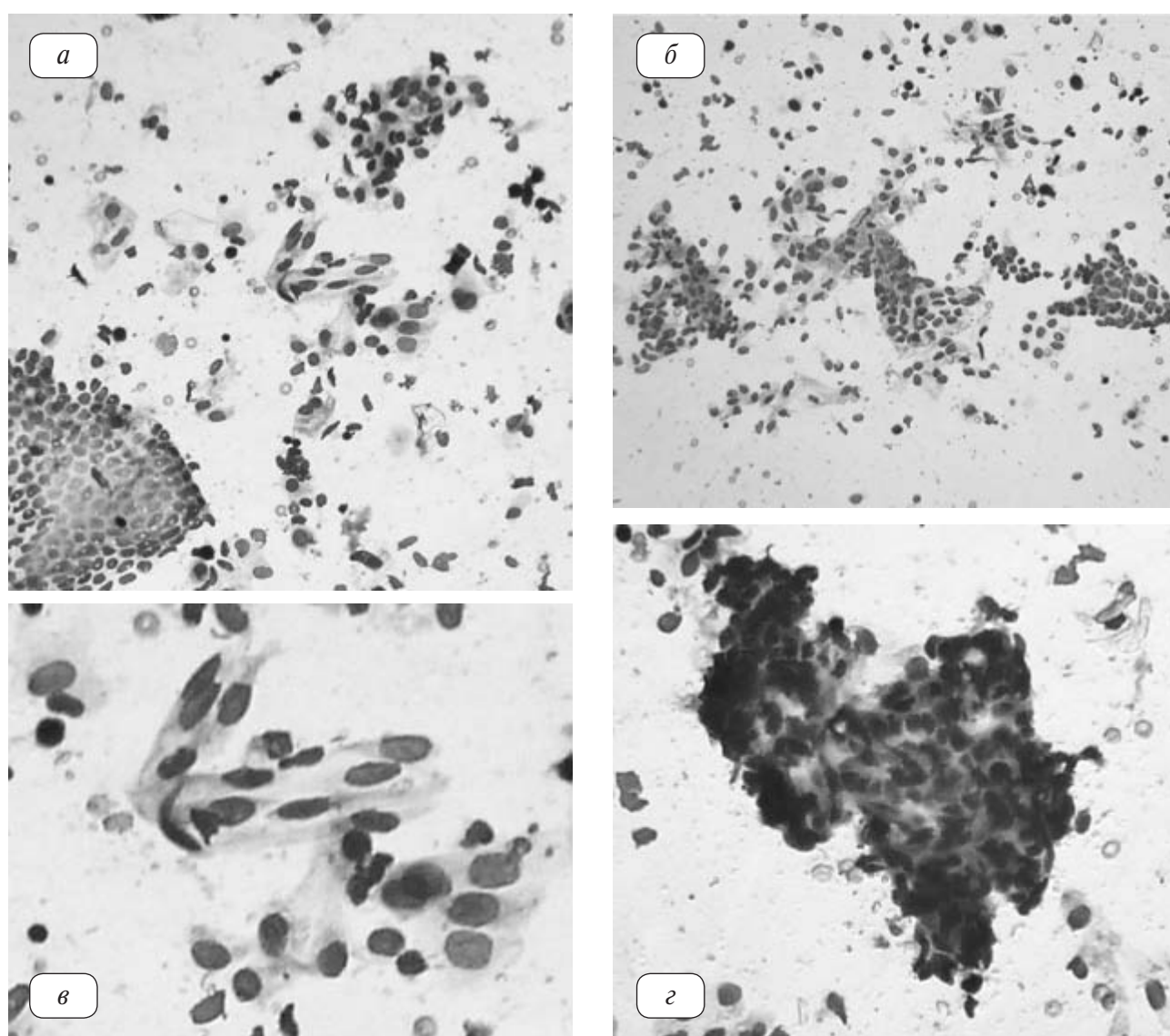


Рис. Асцитическая жидкость при цистаденофибrome. Окраска по Паппенгейму: а — пласты мезотелия, справа группа эпителиальных клеток с гиперхромными ядрами, х200; б — пласт мезотелия, отдельно расположенные и в группах эпителиальные клетки с полиморфными гиперхромными ядрами, х200; в — скопление клеток соединительной ткани в левом углу и отдельные эпителиальные клетки с укрупненными ядрами, х400; г — пласт эпителиальных клеток с гиперхромными полиморфными ядрами, х400

Международной федерации гинекологов онкологов (FIGO) наличие опухолевых клеток в смывах с брюшной полости или асцитической жидкости является решающим при хирургическом стадировании. Соответственно, клинический цитолог устанавливает степень распространения процесса, что определяет выбор тактики лечения.

В настоящем сообщении представим наблюдение цистаденофибромы яичника, которое клинически проявилось не только наличием опухоли, но и выпотом в брюшную полость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На цитологическое исследование прислан выпот из брюшной полости от больной 64 лет во время операции по поводу опухоли яичника.

После центрифугирования, приготовлены цитологические препараты и окрашены по Паппенгейму. Проведено также иммуноцитохимическое исследование с эпителиальным антигеном (клон Вег-EP4). Операционный материал верифицирован гистологическим методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При цитологическом исследовании в препаратах определялись клетки мезотелия в виде отдельно расположенных и в пластах (см. рис.). Цитоплазма их развита, округлая, базофильная часто содержала мелкую зернистость. Встречались многоядерные клетки. Ядра их относительно цитоплазмы мелкие располагались преимущественно центрально. Кроме того, определялись скопления мелких тесно расположенных клеток напоминающих эпителиальные. Располагались они в виде сосочкоподобных, папиллярных и железистых структур. Изредка встречались шаровидные структуры с оксифильной цитоплазмой. Часть клеток располагалась на оксифильном фоне. Цитоплазма клеток относительно тонкая, ядра небольшие, преимущественно округлые, центрально расположенные. Среди них отмечались укрупненные гиперхромные ядра с и небольшими ядрышками. Выявлялись также отдельные элементы соединительной ткани. Оценка описанной цитологической картины была затруднительной в связи с незначительно выраженными признаками атипии клеток и ядер (рис.). Возникла необходимость провести иммуноцитохимическое исследование. Положительная экспрессия Вег-EP4 позволила убедиться в том, что мелкие структурированные клетки относятся к эпителиальным. Это подтверждено при

гистологическом исследовании операционного материала. Установлен диагноз — цистаденофиброма.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование позволило констатировать, что при доброкачественной опухоли — цистаденофиброме отмечается распространение опухоли по брюшине, что подтверждается наличием эпителиальных клеток в выпоте из брюшной полости.

2. Достоверность наличия эпителиальных клеток в брюшной полости подтверждено иммуноцитохимическим методом.

3. Распространение эпителиального компонента опухоли яичника по брюшине представляет собой разрастание опухоли вне основного очага, что выходит формально за рамки доброкачественного процесса и может означать начало малигнизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гистологическая классификация опухолей яичника, ВОЗ. — Лион, 2003.*
2. *Карсиладзе А.И. Клинико-морфологическая диагностика опухолей яичников // Приложение к журналу "Архив патологии". — Москва, 2005. — 64 с.*
3. *Особенности диагностики метастаза серозного рака яичников в асцитической и плевральной жидкостях с использованием иммуноцитохимического метода / О.Г. Григорук, В.Н. Богатырев, Л.М. Базулина, А.Ф. Лазарев // Рос. онкол. журнал. — 2013. — № 1. — С. 4–9.*
4. *Путерская Е.А., Гладиллин Г.П. Роль цитологического экспресс-метода в диагностике опухолей яичника // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 8. — С. 45.*
5. *Яровая Н.Ю., Мельникова Н.В. Дооперационная цитологическая диагностика новообразований яичника // Новости клин. цитологии России. — 2009. — Т. 13, № 1–2. — С. 17–18.*
6. *Dey S. Role of intraoperative cytology in diagnosis of suspected ovarian neoplasms // Asian Pacific J. of Cancer Prevention — 2010, 11.- P. 1389–1391.*
7. *Khunamompong S., Siriaunkgul S. Scrape cytology of the ovaries: potential role in intraoperative consultation of ovarian lesions. // Diagn. Cytopathol. — 2003. — № 28 — P. 250–257.*
8. *Vijayakumar A. The diagnostic utility of intraoperative cytology in the management of ovarian tumors // J. of Clinical and Diagnostic Research. — 2013. — № 7(6). — P. 1047–1050.*

ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКА: ЦИТОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ВИПОТУ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ЦИСТАДЕНОФІБРОМІ

*Л.С. Болгова, С.В. Мариненко,
Т.М. Туганова, Т.М. Ярошук*

Повідомляється про велике різноманіття пухлин яєчника, які розвиваються з численних зачатків. Більшість пухлин містять в собі кісти з різним епітелієм, що

їх вистилає. Подана цитологічна діагностика цистаденофіброми за асцитичною рідиною під час операції.

**TUMOURS OF OVARY:
CYTOLOGY DIAGNOSTICS OF PERITONEAL
EFFUSION IN CYSTADENOFIBROMA**

*L.S. Bolgova, S.V. Marinenko,
T.M. Tuganova, T.M. Yaroshuk*

Great variability of ovarian tumours of different origin has been reported. Large majority of tumours contain cystic lesions with various types of lining epithelium. Cytologic diagnostics of cystadenofibroma using analysis of peritoneal effusion sampled during surgical treatment is reviewed.

УДК 616-006.446.2-053.2:611-018.1

С.В. Андреева

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА АНОМАЛИЙ
ХРОМОСОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ
В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ
BCR-ABL-ТИРОЗИНКИНАЗЫ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Государственное учреждение
“Институт гематологии и трансфузиологии
НАМН Украины”, Киев, Украина

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), который является приобретенным заболеванием, возникающим в результате повреждения генома мультипотентной гемопоэтической стволовой клетки, составляет около 14% от всех лейкозов и встречается с частотой 1 случай на 100 000 взрослого населения. ХМЛ — первичное заболевание среднего возраста с пиком проявления в 40–50 лет. Причина возникновения заболевания неизвестна, но у некоторых пациентов в анамнезе зафиксирована химиотерапия и облучение [1,5]. Цитогенетический признак ХМЛ — транслокация t(9;22)(q34;q11), или филадельфийская хромосома (Ph'-хромосома) была описана Nowell и Hungerford в 1960 году [10].

Достижением нецитостатической терапии стало внедрение препаратов целевой терапии, направленных на выборочное уничтожение клеток, несущих t(9;22). Действие препарата “Гливек” (bcr-abl-ингибитор тирозинкиназы) основывается на блокировании АТФ-связывающего участка тирозинкиназы, который отвечает за

фосфорилирование многочисленных эффекторных белков, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла и передачу сигналов в клетке, т.е. препарат обладает генотоксическим действием. В результате этого происходит нарушение функционирования клеток, индуцируется апоптоз аномальных клеток, и появляется возможность к размножению клеток костного мозга (КМ) с нормальным кариотипом. С применением ингибиторов bcr-abl-тирозинкиназы стало возможным наступление не только клинико-гематологической ремиссии, но и достижение и длительное сохранение полной цитогенетической ремиссии. Такие результаты стали возможными и в случаях с вариантными транслокациями или дополнительными аномалиями в клетках КМ при постановке диагноза ХМЛ *de novo* [5, 8].

Для подтверждения генетической ремиссии при использовании ингибитора bcr-abl-тирозинкиназы требуется постоянное проведение цитогенетического и молекулярно-генетического контроля [15]. Разработан стандарт оценки цитогенетического ответа: отсутствие ответа — наличие 96–100% Ph-позитивных метафаз, минимальный — 66–95%, малый — 36–65%, частичный — 1–35%, полный цитогенетический ответ — отсутствие Ph-позитивных метафаз [6]. Достижение цитогенетической ремиссии через 6–12 мес. лечения и молекулярно-генетической ремиссии (1 аномальная клетка на 105 клеток КМ) в течение 12 месяцев рассматривается как золотой стандарт терапии ХМЛ [9].

На протяжении терапии ХМЛ ингибитором bcr-abl-тирозинкиназы “Гливек” первичный клон с t(9;22) может замещаться на клон с другими хромосомными аномалиями. Появление таких аномалий может иметь транзиторный [2] или стабильный характер [11].

Появление дополнительных аномалий хромосом на фоне терапии иматинибом регистрируется в 15,5% случаев. К таким аномалиям относятся трисомии Xp 8, 13, 19, 21, дополнительная t(9;22) [14], сопровождающиеся рефрактерностью к терапии [4,7]. В фазе бластного криза ХМЛ (БК ХМЛ) дополнительные аномалии хромосом могут определять вариант вторичного лейкоза [3].

Целью данного исследования было изучение клональных аномалий хромосом клеток КМ в динамике терапии ингибитором bcr-abl-тирозинкиназы у детей и подростков.