



## Современная цитологическая диагностика метастатических поражений головного мозга

Фомина Л.Я., Савостикова М.В.,  
Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю.

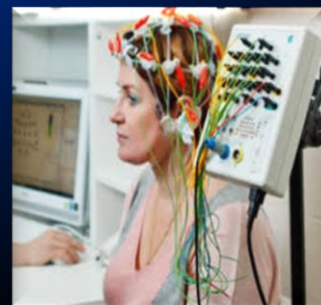
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
г. Москва



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов - 2018

### «Золотой стандарт» диагностики первичных и метастатических поражений головного мозга

Цитологическое исследование ликвора является **«ЗОЛОТЫМ СТАНДАРТОМ»** диагностики первичных и метастатических поражений головного мозга и, наряду с другими современными методами, позволяет повысить их выявляемость.






## Статистика опухолевых поражений ЦНС

- К 2012 году в России пятилетний **прирост** абсолютного числа пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) составил 13,5% у мужчин и 24,1% у женщин.
- Прирост абсолютного числа **умерших** от данной патологии - 11,7% и 14,5% соответственно.

- За 2012 год было выявлено почти 10 тыс. **новых случаев** злокачественных новообразований (ЗНО) ЦНС, наибольшее число поражений – у людей старшего возраста (от 40 до 70 лет).
- Общая **смертность** за этот год составила 7 тыс. человек.

Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под редакцией М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. М. Москва; Издательская группа РОНЦ; 2014.



## Статистика метастатических поражений головного мозга

- Метастатические поражения головного мозга встречаются в **3-8,5%**.

- Наиболее часто в головной мозг метастазирует **рак легкого**, выявляемость распространения зависит от гистологического типа опухоли и варьирует **от 1% до ~67%**.



- Schouten LJ, Rutten J, Huvenceers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002 May 15; 94(10): 2698-705.
- Gleissner B, Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 443-452.
- Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol*. 2010; 11(9): 871-9.
- Rotin D.L., Paklina O.V., Kobayakov G.L. et al. Clinical and morphological prognosis factors in brain metastases of the lung cancer. *Voprosy khirurgii im. N.N. Burdenko = N.N. Burdenko Center, Neurosurgery Issues* 2013;77(1):24-9. (In Russian).



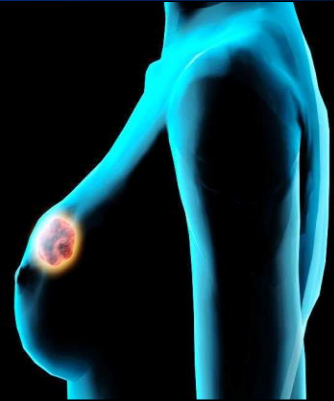
## Статистика метастатических поражений головного мозга

- Вторым по частоте метастазирования является **РМЖ** (у женщин) – **5-30%**.

□ Реже – **меланома (6-18%)**, рак почки, опухоли желудочно-кишечного тракта, еще реже – **карциномы уrogenитального тракта**.

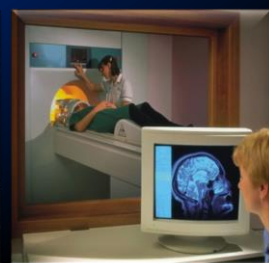
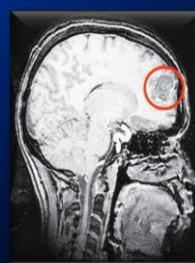
- Taillibert S., Laigle-Donadey F., Chodkiewicz C., et al. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. *J Neurooncol.* 2005; 75: 85-99.
- Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2865-2872.
- Cone L.A., Koochek K., Henager H.A., et al. Leptomeningeal carcinomatosis in a patient with metastatic prostate cancer: case report and literature review. *Surg Neurol.* 2006; 65: 372-376.
- Giglio P., Wienberg J.S., Forman R., et al. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *Cancer.* 2005; 103: 2355-2362.
- Le Rhun E., et al. A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. *J Neurooncol.* 2013; 113(1): p. 83-92.

**В некоторых случаях первичный  
опухолевый очаг остается не  
выявленным.**



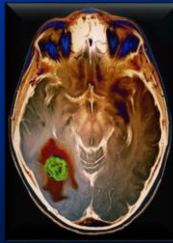
## В направлении на цитологическое исследование ликвора клиницисту необходимо указать:

- Место/способ взятия материала (люмбальная пункция, желудочки мозга, большая мозговая цистерна);
- Возраст, пол пациента, клинический диагноз, симптомы;
- Результаты других исследований (миелограмма, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, предыдущие цитологические исследования СМЖ и др.);
- Предшествующее лечение и хирургические манипуляции.



## Чувствительность цитологического метода

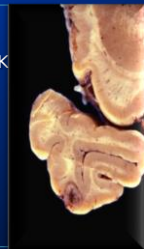
- Средняя чувствительность цитологического метода невысока – **от 41,3% до 60%**, однако при **лептоменингеальном распространении** опухолевые клетки могут быть обнаружены в **70-90%** случаев.
- **Повторная пункция** повышает чувствительность морфологической диагностики.
- Относительно **невысокая чувствительность** может объясняться малым объемом и малой клеточностью материала, дегенерацией клеток в жидкости, а также удаленностью опухолевого очага от места пункции и зависимостью от степени распространения опухоли по мозговым оболочкам.
- **Сочетание** морфологического исследования с современными методами визуализации (КТ, МРТ, МР-ангиография и др.) позволяет повысить выявляемость метастатических поражений головного мозга.



- Bae YS, Cheong JW, Chang WS, et al. Diagnostic Accuracy of Cerebrospinal Fluid (CSF) Cytology in Metastatic Tumors: An Analysis of Consecutive CSF Samples. *Korean J Pathol.* 2013 Dec; 47(6): 563-8.
- Mack F, Baumert B.G., Schäfer N., et al. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016 Feb; 43: 83-91.
- Prommel P., et al. Neoplastic meningitis: How MRI and CSF cytology are influenced by CSF cell count and tumor type. *ScientificWorldJournal*, 2013; p. 248072.

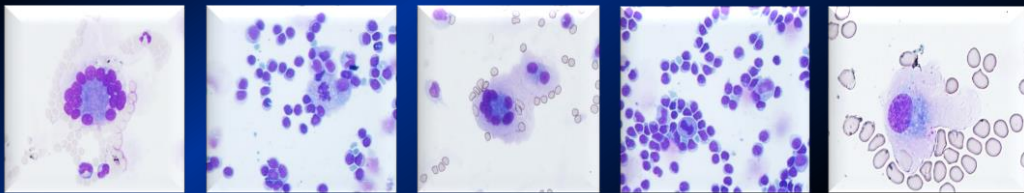
## Факторы, влияющие на чувствительность цитологического метода в исследовании СМЖ:

- Локализация опухоли (степень вовлечения мозговых оболочек)
- Природа опухоли (злокачественная первичная или метастатическая)
- Место взятия материала
- Объем материала (минимум – 3 мл)
- Способ и скорость приготовления материала
- Число исследований у одного пациента



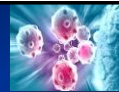
## Клеточный состав ликвора в норме

- В норме в ликворе преобладают **малые лимфоциты**.
- Вторая основная популяция клеток в нормальном ликворе – это **моноциты**, которые подвергаются дистрофии быстрее, чем лимфоциты. По мере прогрессирования опухолевого процесса также происходит активация и нерезкое увеличение количества моноцитов.
- Могут наблюдаться **единичные нейтрофилы**, которые в нормальном ликворе практически не встречаются, так как быстро подвергаются дистрофическим изменениям.
- **Клетки сосудистого сплетения и клетки эпандимы**.
- **Менинготелиальные клетки** паутинной оболочки.

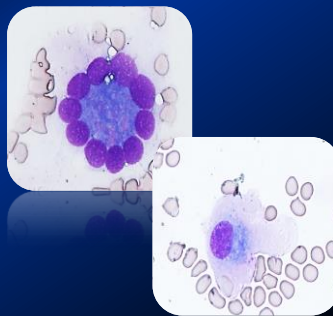


[Торцевски М., Лакнер К.Й., Боль Й., Зоммер К. Комплексное цитологическое исследование спинномозговой жидкости; пер. с англ. Под ред. Н.А. Шапиро. «Практическая медицина», Москва, 2017. Глава 3, стр. 18-30.]

## Цитоз ликвора при опухолях ЦНС



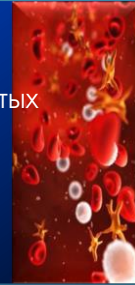
- При опухолевых поражениях ЦНС цитоз люмбальной СМЖ в большинстве случаев **нормальный**, иногда немного повышен (до 25 клеток в 1 мкл).
- Когда цитоз повышается значительно, большую часть клеток обычно составляют **нейтрофилы**, и в отсутствие клеток опухоли цитологическую картину необходимо дифференцировать с абсцессом головного мозга.
- В ликворе, полученном из желудочков мозга, **выраженный плеоцитоз** отмечается в **50%** случаев.



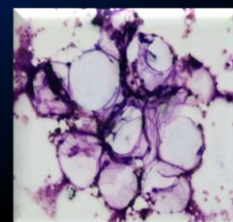
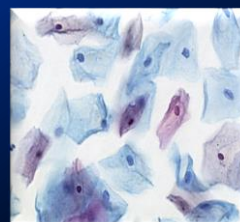
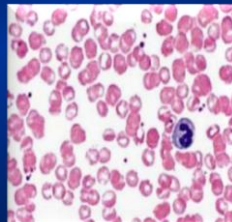
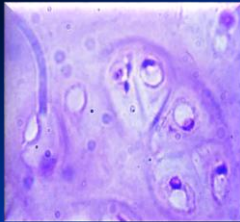
- Practical guidelines for clinical laboratory diagnostics. Ed. Bazarnova M.A., Morozova V.T. "Vysha shkola", Kiev, 1988, Part III, Chapter 7, p. 203. (In Russian)
- DeMay R. The art & science of cytopathology. 2nd Edition. American Society for Clinical Pathology Press, 2012, Vol.1, p.507.

## Клетки, редко обнаруживаемые в спинномозговой жидкости:

- Хондроциты
- Клетки плоского эпителия
- Фрагменты кровеносных капилляров, поперечно-полосатых мышечных волокон, жировой и соединительной ткани
- Артифициальная примесь крови
- Кроветворные клетки



*Torcevski M., Lakner K.J., Bol J., Zimmer K. Complex cytological diagnosis of cerebro-spinal fluid. Transl. From eng. Ed. Shapiro N.A. "Practicheskaya meditsina", Moscow, 2017. Chapter 3, p. 18-30. (In Russian)*



**Цель исследования** - оценить возможности цитоморфологической и иммуноцитохимической диагностики при метастатических поражениях головного мозга.



## Материалы и методы

- Проведено 86 **цитологических исследований** 39 пациентам (11 мужчин, 28 женщин).
- **Возраст** пациентов варьировал от **31 года до 69 лет**.
- **Материал был получен с помощью** люмбальных пункций (n=30), пункций кистозных образований головного мозга (n=6), из резервуара Оммаи (n=2), из мест подкожного скопления ликвора в области послеоперационных рубцов (n=1), посредством отпечатков удаленной опухоли (n=1).
- **У женщин** подавляющее большинство вторичных поражений ЦНС было представлено метастазами РМЖ (n=24), по одному случаю пришлось на метастатическую меланому, рак тела матки, рак поджелудочной железы и рак щитовидной железы.
- **У мужчин** метастазы в головной мозг (n=11) в основном были представлены карциномой легкого (6) и меланомой (4), один случай пришелся на метастаз плеоморфной липосаркомы мягких тканей.



## Характеристика материала

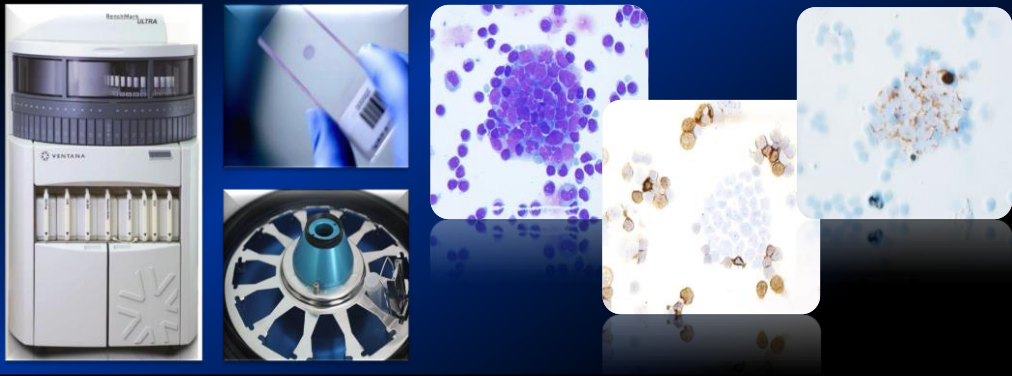
Клинический диагноз	Количество пациентов	Количество цитологических исследований	Количество ИЦХ реакций
Рак молочной железы	24	67	46
Рак легкого	6	7	14
Меланوما	5	7	14
Рак щитовидной железы	1	1	3
Рак тела матки	1	2	Не проводились
Рак поджелудочной железы	1	1	Не проводились
Плеоморфная липосаркома мягких тканей	1	1	Не проводились
<b>Всего</b>	<b>39</b>	<b>86</b>	<b>77</b>

## Материалы и методы

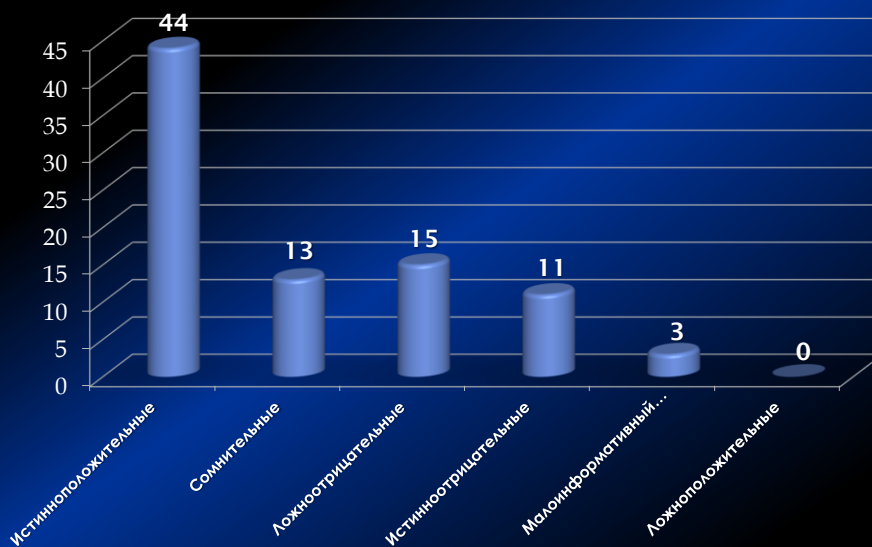
Весь объем СМЖ был использован для приготовления серии монослойных препаратов с помощью **системы Cytospin-3**.

Для морфологической оценки ликвора два цитопрепарата **окрашивали по Лейшману**.

С целью уточнения цитологического диагноза 28 пациентам были проведены **34 ИЦХ исследования и 77 иммуноцитохимических реакций** с использованием моноклональных антител на иммуногистостейнере **Ventana**.



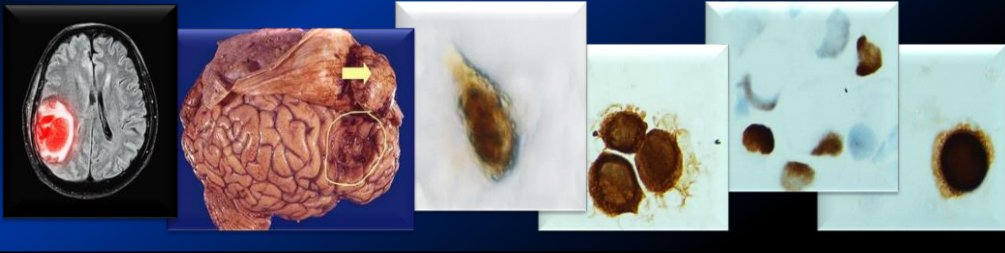
## Категории цитологических заключений





## Результаты исследования

- ▣ По результатам **34 ИЦХ исследований в 24 случаях (70,6%) удалось подтвердить опухолевую природу** клеток в ликворе.
- ▣ У одной пациентки с гистологически подтвержденным метастазом РМЖ в мозжечок **отсутствие опухолевых клеток в материале** было доказано иммуноцитохимически, что включило данные результаты в категорию ложноотрицательных заключений.
- ▣ Еще у двух пациенток с распространенным РМЖ после проведенного комбинированного лечения наличие клеток опухоли в СМЖ **иммуноцитохимически выявлено не было**, что позволило расценить результаты как истинноотрицательные.
- ▣ Оставшиеся 3 ИЦХ исследования **оценить не представлялось возможным** в виду малого количества клеток в материале.
- ▣ В **22 наблюдениях с помощью ИЦХ был подтвержден гистогенез** клинически диагностированной опухоли.



## Результаты исследования

- ▣ По результатам исследования диагностическая **чувствительность цитологического метода** составила **74,6%**.
- ▣ Применение **ИЦХ исследования** позволило перевести часть сомнительных заключений и несколько ложноотрицательных заключений в категорию утвердительных (истинноположительных), что повысило чувствительность цитологической диагностики до **81,5%**.



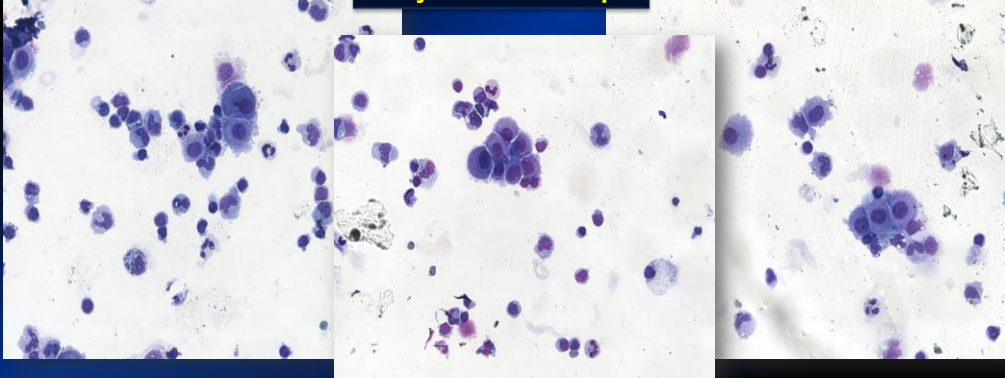
**Клиническое наблюдение :** пациентка Б., 36 лет.

**Клинический диагноз:** меланома кожи левого предплечья T2N0M0 после хирургического лечения в 2010 году. В октябре 2012 выявлены множественные объемные образования головного мозга. Кровоизлияние в вещество головного мозга, генерализованный судорожный припадок от 30.10.12.

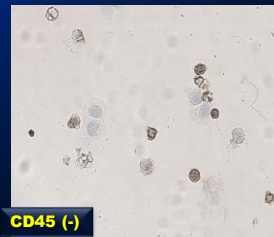
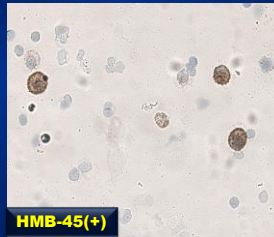
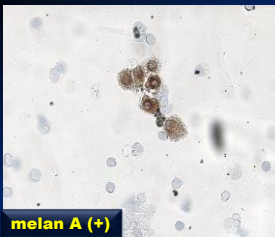
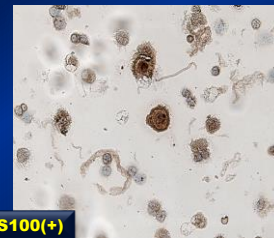
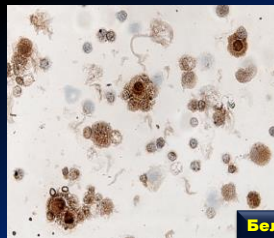
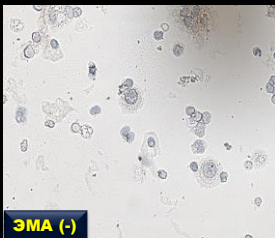
**Цитологическое заключение:** (люмбальная пункция) цитограмма подозрительна по наличию метастаза меланомы.



**Получено 4 мл ликвора**



**Цитологическое и иммуноцитохимическое заключение:**  
метастаз меланомы.



**Гистологическое заключение:** эпителиоцелочная пигментная меланома кожи

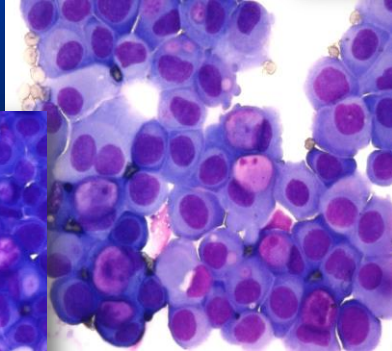
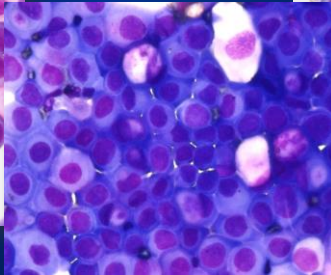
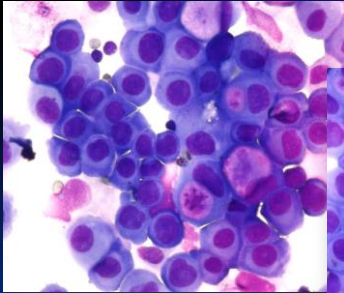
**Клиническое наблюдение :** пациентка С., 58 лет.

**Клинический диагноз:** рак левой молочной железы, состояние после комплексного лечения. Менингиома левой теменной области (после лучевой терапии). Поражение подкорковых ядер и левой височной доли – лимфома ЦНС?

**Цитологическое заключение:** (люмбальная пункция) метастаз злокачественного новообразования, вероятнее всего, рака молочной железы.

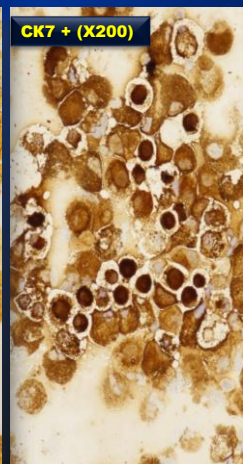
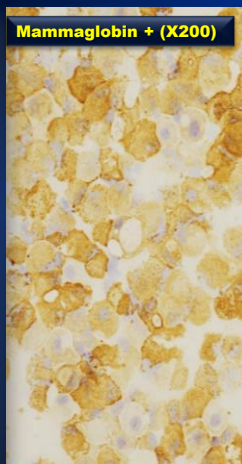
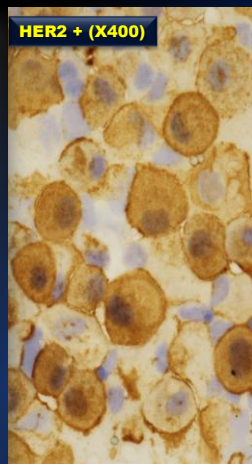
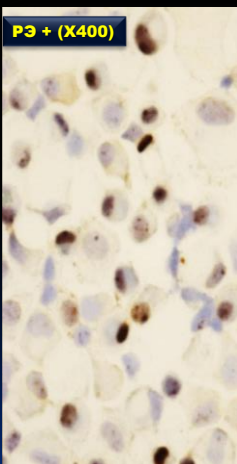


**Получено 4 мл ликвора**



**Цитологическое и иммуноцитохимическое заключение:**

**метастаз рака молочной железы**

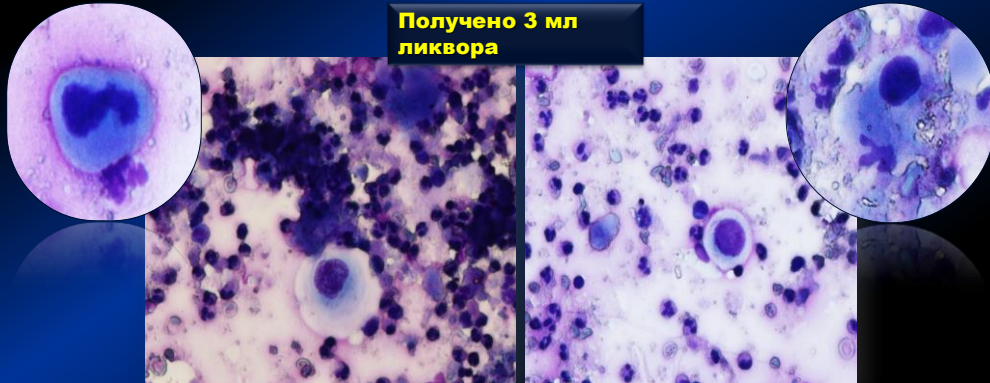


**Гистологическое заключение:** метастаз рака молочной железы

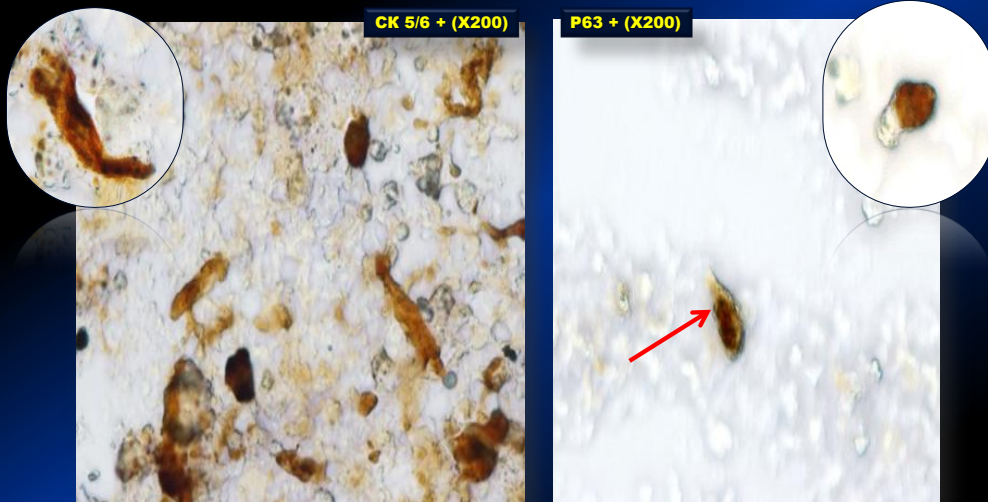
**Клиническое наблюдение :** пациент Ю., 59 лет.

**Клинический диагноз:** центральный рак верхней доли левого легкого. Состояние после химиотерапии в 2015-2016 гг. Прогрессирование заболевания в мае 2016 г. – продолженный рост опухоли (метастазы во второе легкое, лимфоузлы средостения). Прогрессирование в октябре 2016 г. – метастаз в головной мозг.

**Цитологическое заключение:** (люмбальная пункция) среди большого числа нейтрофилов и остатков разрушенных клеточных элементов определяются единичные клетки плоскоклеточного рака (ПКР).



**Цитологическое и иммуноцитохимическое заключение:**  
метастаз плоскоклеточного рака



**Гистологическое заключение:** плоскоклеточный рак легкого

## Выводы/обсуждение

- Цитологическое исследование ликвора и пунктатов объемных образований головного мозга зачастую является единственным методом первичной морфологической диагностики метастазов в ЦНС.
- Сравнительно невысокая чувствительность метода во многом обусловлена анатомическими особенностями расположения новообразования и степенью его лептоменингеального распространения.
- Число ложнонегативных результатов можно снизить путем увеличения количества пункций и объема получаемого материала, по возможности – пункцией мозговых цистерн, а также обработкой образцов в кратчайшие сроки.
- Иммуноцитохимические исследования значительно расширяют возможности цитоморфологического анализа ликвора, однако традиционно малый его объем и низкая клеточность иногда ограничивают применение этих методов.



## Благодарим за внимание!

