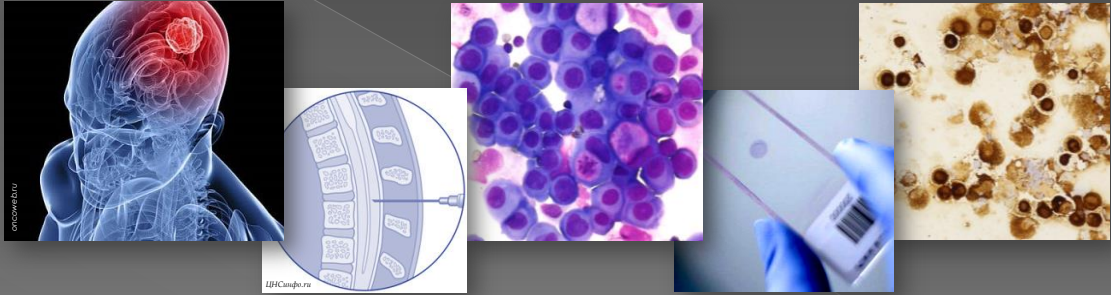


Научно-практической конференции «Онкоцитология»
Москва 9-10 ноября 2018 г.

Цитологическая диагностика метастатических поражений ЦНС при раке молочной железы



Центр патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики
ФБГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

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



Заболеваемость злокачественными опухолями молочной железы **имеет тенденцию к росту**: для женщин в РФ за период 2007-2012 гг. показатель прироста составил 7,7%.

При этом смертность от злокачественных опухолей МЖ имеет тенденцию к снижению – с 17,1% в 2007 году до 15,9% в 2012 году.

Метастатические поражения головного мозга встречаются у **3-8,5%** пациентов с онкологическими заболеваниями

Рак молочной железы (РМЖ) является **вторым по частоте метастазирования** после рака легкого – от 5% до 48% наблюдений, в зависимости от биологического подтипа опухоли (чаще - HER2-гиперэкспрессирующий и тройной негативный подтипы).

Современного и своевременное системное лечение РМЖ привело к тому, что больные стали «доживать» до метастазов в головном мозге.

- 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.
- Семиглазова Т.Ю., Карахан В.Б., Дамян Г.М., Павловиков Е.С., Насхлеташвили Д.Р., Белов Д.М. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастазов рака молочной железы в головной мозг/ <http://www.breastcancersociety.ru/rek/view/286>, 2017. – 9 с.
- Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, et al. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. *J Neurooncol.* 2005; 75: 85-99.
- 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.
- 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.

«Золотой стандарт» диагностики первичных и метастатических поражений головного мозга

Цитологическое исследование ликвора является **первичным** методом морфологической диагностики опухолевых поражений головного мозга и, наряду с другими современными методами, позволяет повысить их выявляемость.



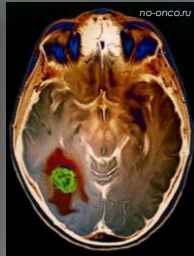
Статистика метастатических поражений головного мозга при РМЖ

- На момент цитологического исследования диагноз «рак молочной железы», как правило, бывает установлен – у большинства пациенток диссеминация опухоли проявляется неврологической симптоматикой.
- В **80-85%** случаев у больных РМЖ интракраниальные метастазы обнаруживаются **в больших полушариях головного мозга**, в 10-15% – в мозжечке, в 3-5% – в стволе мозга, в спинном мозге – менее чем в 1%.
- Обнаружение клеток метастаза РМЖ в СМЖ является неблагоприятным прогностическим признаком – продолжительность жизни пациентов с лептоменингеальным распространением РМЖ в среднем составляет 4 месяца.
- **Цитологическое исследование имеет предиктивную значимость:** отсутствие клеток опухоли в СМЖ можно рассматривать как признак эффективности интратекальной терапии.

- Kim H., Im S., Keam B. et al. Clinical outcome of central nervous system metastasis from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment. *J. Neurooncol.*, 2012, 106, 303-313.
- Scott B., Kesari S. Leptomeningeal metastases in breast cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2013, 3 (2), 117-126.
- Clatot F., Philippin-Lauridant G, Ouvrier M.J., et al. Clinical improvement and survival in breast cancer leptomeningeal metastasis correlate with the cytologic response to intrathecal chemotherapy. *J Neurooncol.* 2009; 95: 421-426.

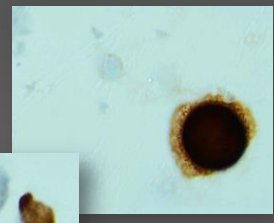
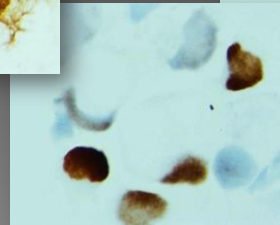
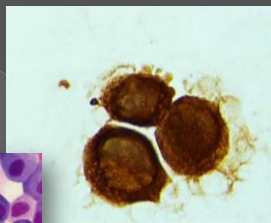
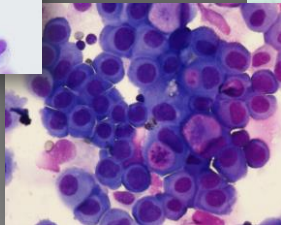
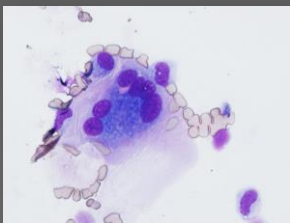
Чувствительность цитологического метода

- Средняя чувствительность цитологического метода в выявлении опухолей ЦНС невысока – **от 41,3% до 60%**, при **леptomенингеальном распространении** опухолевые клетки могут быть обнаружены в **70-90%** случаев.
- 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.
- **Повторная пункция** повышает чувствительность морфологической диагностики.
- **Сочетание** морфологического исследования **с современными методами визуализации** (КТ, МРТ, МР-ангиография и др.) позволяет повысить выявляемость первичных и 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.

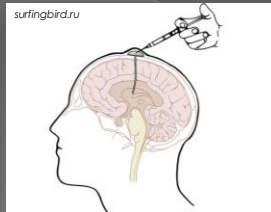
По данным собственных исследований диагностическая чувствительность цитологического метода в выявлении метастазов в головной мозг составляет **74,6%**, а применение ИЦХ увеличивает чувствительность цитологической диагностики **до 81,5%**.



- Савостикова М.В., Фомина Л.Я., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю. Цитоморфологическое и иммуноцитохимическое исследование ликвора при первичных и метастатических поражениях головного мозга. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2018; 7(1): 28-33.
- Савостикова М.В., Фомина Л.Я., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю. Цитоморфологическая и иммуноцитохимическая диагностика при метастатических поражениях головного мозга. *Онкопатология.* 2018, №1. С.23-31.

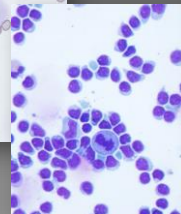
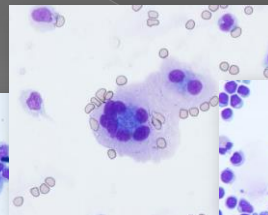
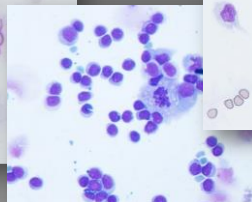
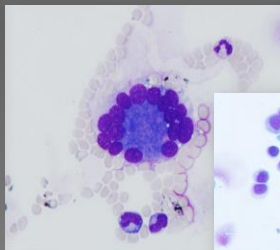
Факторы, влияющие на чувствительность цитологического метода в исследовании спинномозговой жидкости:

- 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



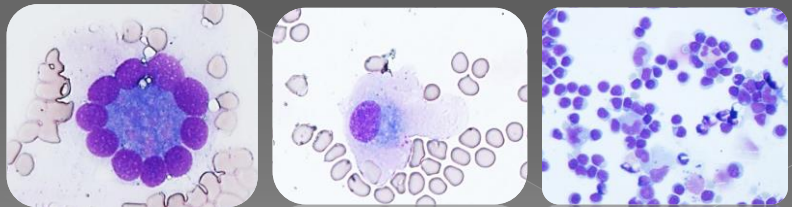
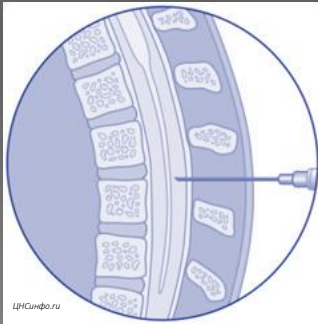
Клеточный состав ликвора в норме

- 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 резкое 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 эпендимы.**
- **Менингеальные клетки** паутинной оболочки.

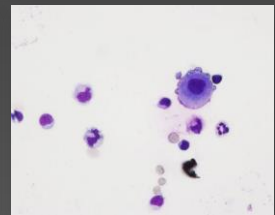
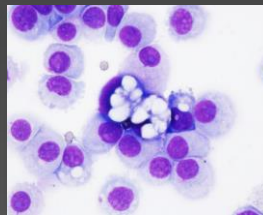
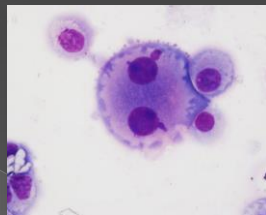


Цитоз ликвора при опухолях ЦНС

- 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.

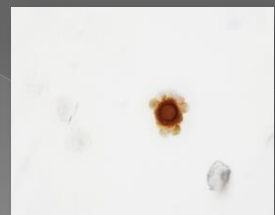
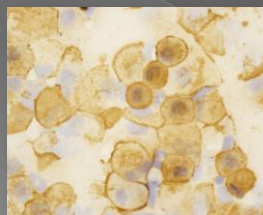
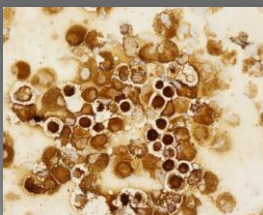


- Practical guidelines for clinical laboratory diagnostics. Ed. Bazarnova M.A., Morozova V.T. "Vysha shkola", Kiev, 1988. Part III, Chapter 7, p. 203. (In Russian)
- DeMay R. The art & science of cytopathology. 2nd Edition. American Society for Clinical Pathology Press, 2012, Vol.1, p.507.



Цель исследования

- определение возможностей цитоморфологического и иммуноцитохимического методов в диагностике вторичных церебральных поражений при диссеминированном раке молочной железы.

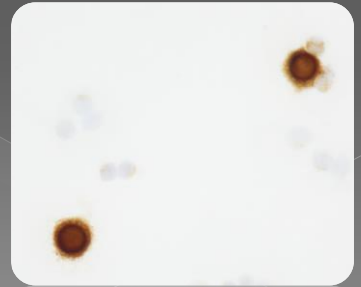
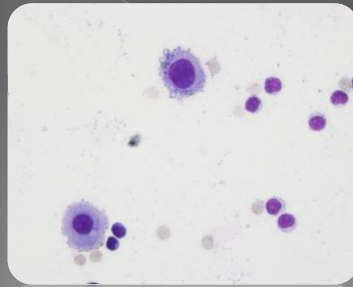
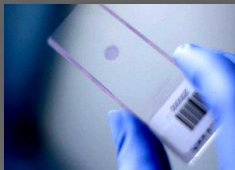


Материалы и методы

Проведено 72 цитологических исследования **27 больным** РМЖ с метастазами в головном мозге. Возраст больных варьировал от 29 до 69 лет.

Весь объем СМЖ был использован для приготовления серии монослойных препаратов с помощью **цитоцентрифуги Cytospin-3**. Для морфологической оценки ликвора два цитопрепарата **окрашивали по Лейшману**.

ИЦХ исследование (n=28) было проведено **19 пациенткам** с использованием моноклональных антител на иммуногистохемии Ventana (CK7, CD45, ER, PR, Ki67, S100, Ber-EP4, Her2/neu, Mammaglobin).

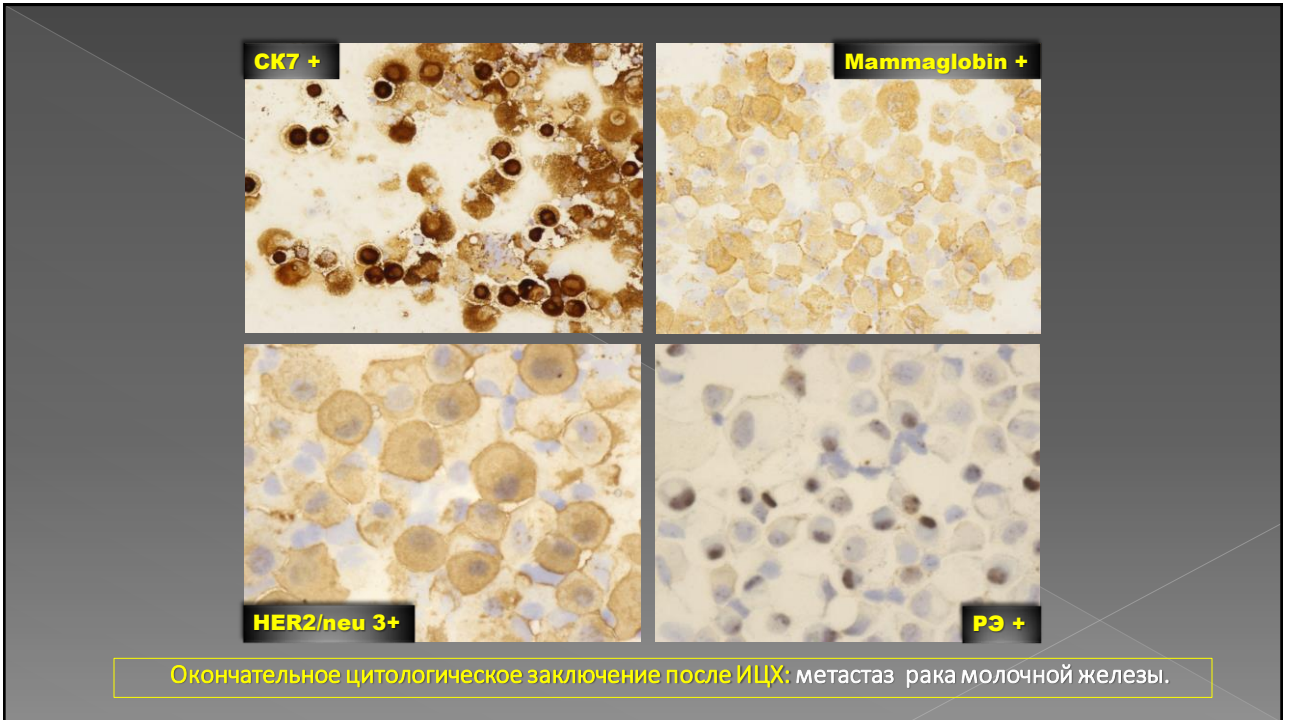


Клиническое наблюдение: пациентка М., 48 лет.

Клинический диагноз: рак молочной железы, состояние после мастэктомии в 2016 году, 4х курсов ПХТ. В 2017 г. на МРТ выявлены очаги в подкорковых ядрах и левой височной доле.

Цитологическое заключение: (люмбальная пункция) метастаз злокачественного новообразования, с учетом данных анамнеза, вероятнее всего, рака молочной железы. Для уточнения гистогенеза опухоли рекомендуется ИЦХ исследование.





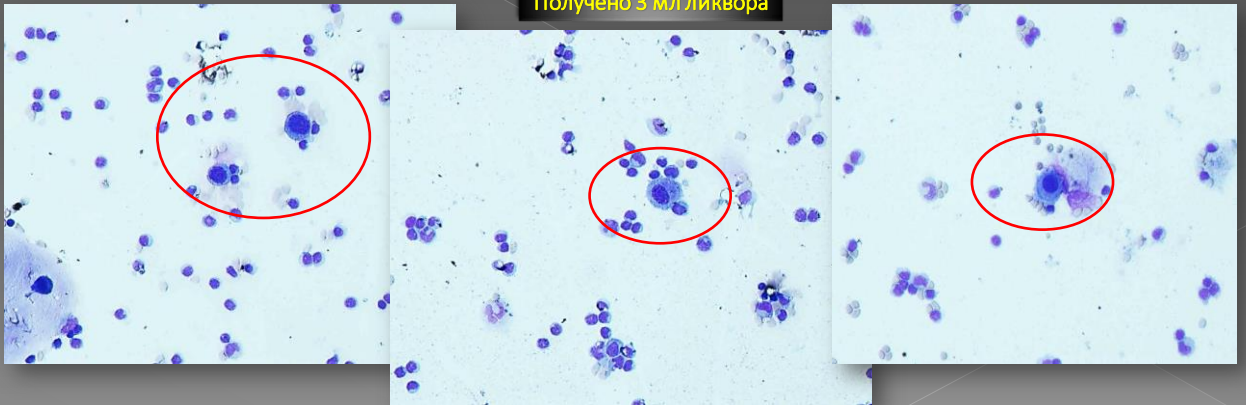
Клиническое наблюдение: пациентка С., 36 лет.

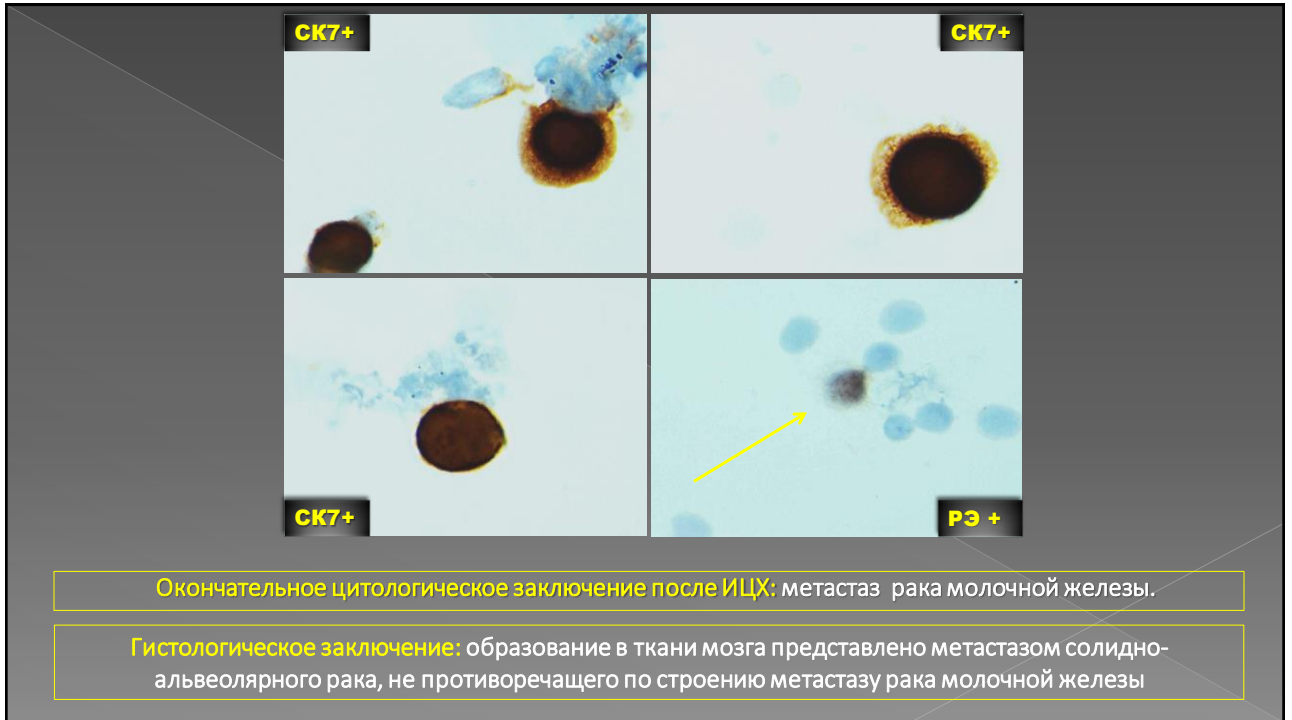
Клинический диагноз: рак молочной железы, канцероматоз оболочек спинного мозга. В 2014-2016 комплексное лечение по поводу РМЖ. В апреле 2016г. - поражение оболочек спинного мозга.

Цитологическое заключение: (люмбальная пункция) среди немногочисленных лимфоидных элементов определяются **единичные** атипичные клетки, вероятнее всего, принадлежащие карциноме.



Получено 3 мл ликвора



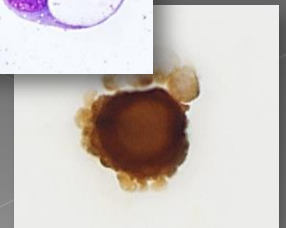
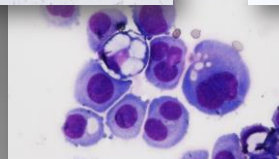
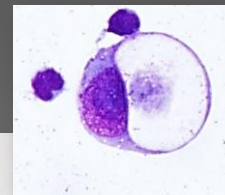
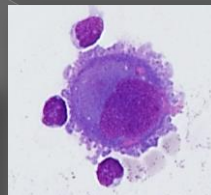


Результаты исследования

Диагностическая чувствительность цитологического метода составила **67,4%**.

Применение ИЦХ исследования позволило повысить чувствительность цитологической диагностики до **76,1%**.

По результатам ИЦХ исследований в 20 наблюдениях из 28 (71,4%) удалось подтвердить опухолевую природу клеток в ликворе. У 16 пациентов (57,1%) с помощью ИЦХ был определен гистогенез опухоли.



Выводы

- Цитологическое исследование СМЖ является передовым методом морфологической диагностики опухолей 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 расширяют возможности цитоморфологии в выявлении опухолевых клеток и определении их гистогенеза, однако традиционно малый объем ликвора и его низкая клеточность иногда ограничивает применение данного метода.

Благодарим за внимание!

