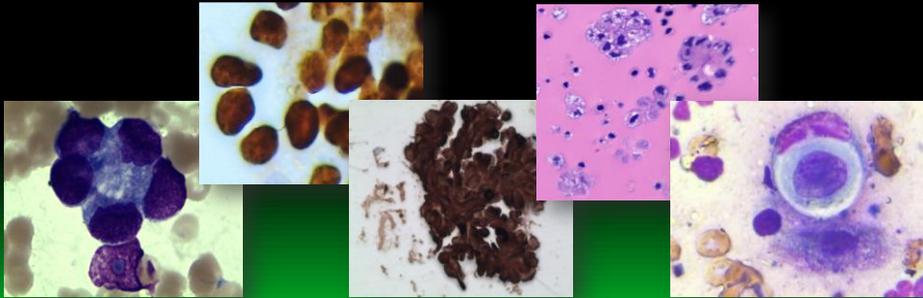




Дифференциальная диагностика первичных и метастатических опухолевых поражений легких
Роль иммуноцитохимии в диагностике немелкоклеточного рака легкого и методологические особенности постановки реакций

М.В. Савостикова, Е.С. Федосеева, Е.Ю. Фурминская

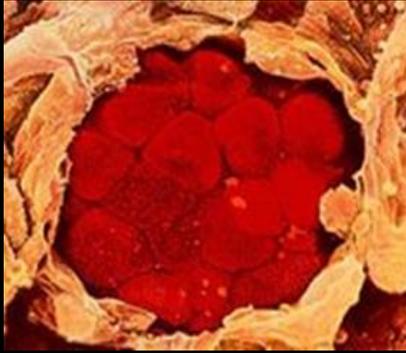
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Санкт-Петербург, Россия
10-11 сентября 2017 г.

По данным Н.А.Шапиро, распределение больных в зависимости от формы заболевания легких (в том числе доброкачественные и инфекционные) следующее:





✓ Внутрилегочные метастазы встречаются приблизительно у 30% больных злокачественными новообразованиями.

✓ «По данным цитологического исследования материала, полученного при бронхоскопии, метастатические опухоли составили 3,4 % всех пациентов при раке лёгкого».

О.Г. ГРИГОРУК // СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2013. Приложение № 2



МЕТАСТАЗЫ В ЛЕГКИЕ

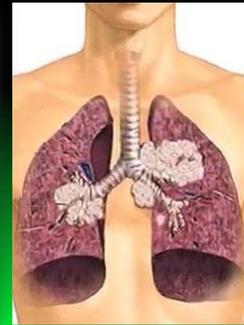
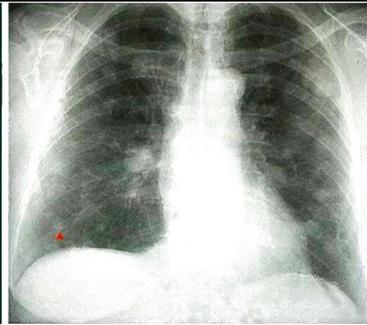
Легкие занимают 1-2 место по частоте поражения метастатическими (вторичными) опухолями. Это объясняется наличием в легких обширной и разветвленной сети капилляров (мелких сосудов) и тем, что легкое - первый орган, через который проходит венозная кровь после впадения в вены наиболее крупных лимфатических сосудов.



Частота и характер метастазирования зависят, как правило, от первичной локализации опухоли. Изолированное метастатическое поражение легких встречается в 6-30% случаев. Для некоторых локализаций злокачественных опухолей (саркомы мягких тканей, рак почки, хорионэпителиома матки) легкие являются как бы мишенью и в 60-70% случаев длительное время остаются единственным местом отдаленных метастазов.

Вторичные опухоли легких классифицируют следующим образом:

- ✓ по характеру поражения – очаговые или инфильтративные;
- ✓ по количественному признаку – солитарные (1шт), единичные (2-3шт) или множественные (свыше 3);
- ✓ по степени увеличения – мелкие или крупные;
- ✓ по местоположению – одно/двухсторонние.



Лимфогенно метастазируют в лёгкие опухоли:

- ✓ молочной железы,
- ✓ опухолей легких,
- ✓ желудка,
- ✓ прямой кишки,
- ✓ поджелудочной железы.

Гематогенно метастазируют в лёгкие опухоли:

- ✓ меланомы,
- ✓ саркомы,
- ✓ опухоли области головы и шеи,
- ✓ рак надпочечников,
- ✓ почек,
- ✓ матки,
- ✓ яичек,
- ✓ яичников.



Контактные метастазы,

возникающие при непосредственном прорастании в легочную ткань рака

- ✓ пищевода,
- ✓ гортани,
- ✓ трахеи и других органов.

Крайне редко встречаются

аспирационные метастазы,

возникающие при вдыхании частиц опухоли

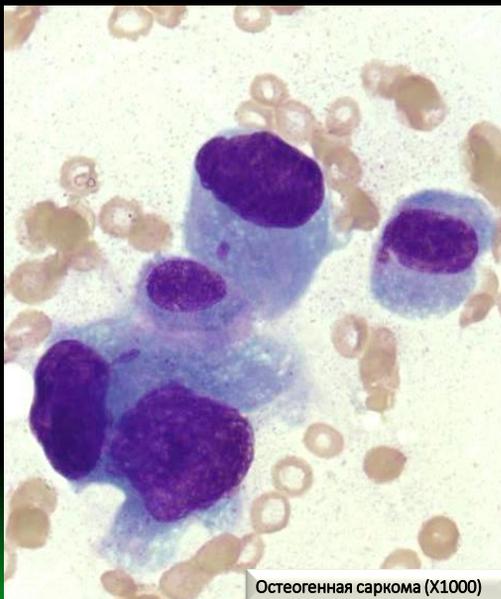
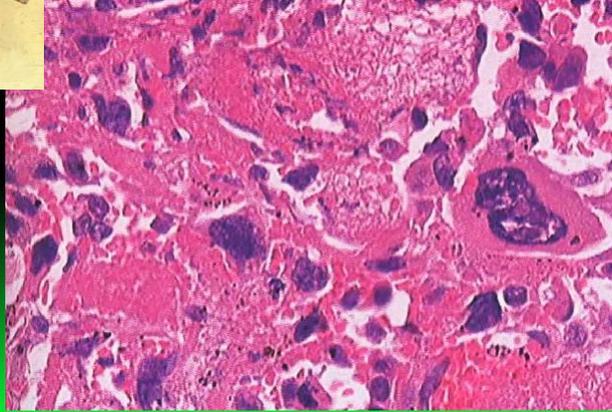
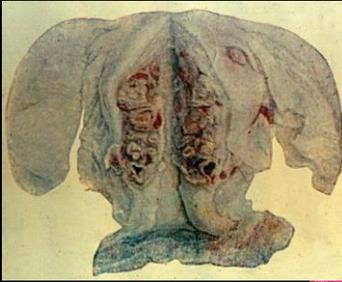
- ✓ гортани,
- ✓ глотки, языка,
- ✓ ротовой полости и полости носа.



Метастазы в легкие

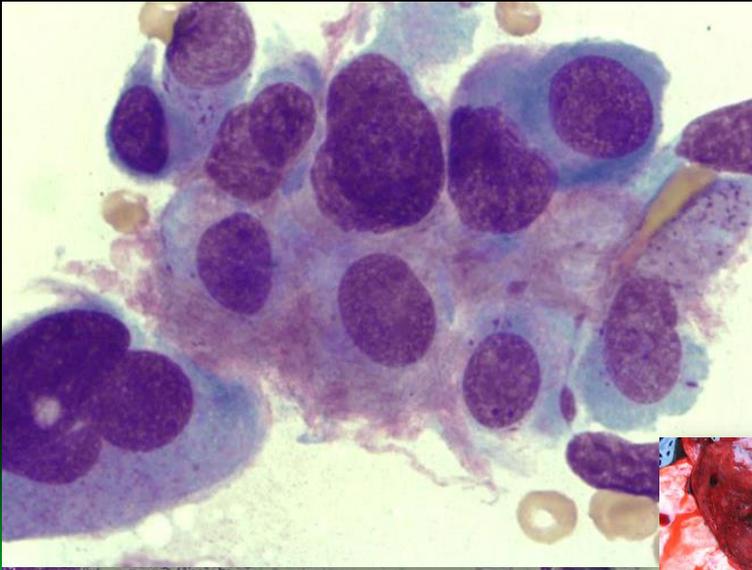
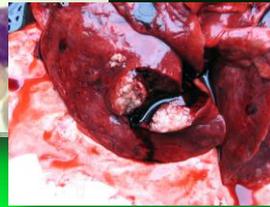
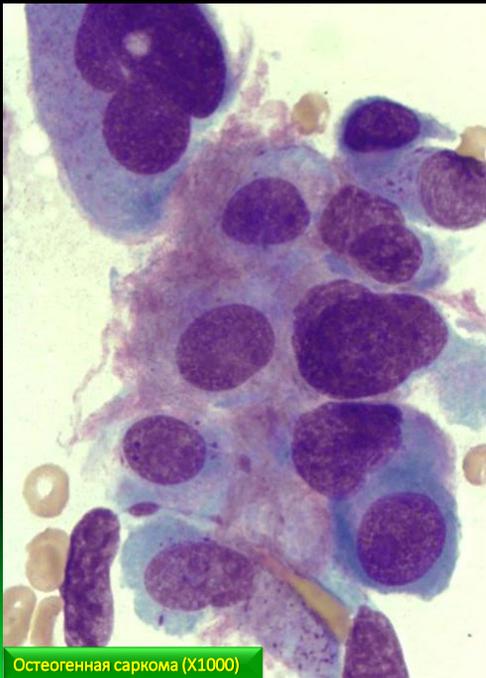
Частота метастазирования опухолей различной локализации в легкие (по данным Розенштрауха Р. В.)

Первичная опухоль	Частота (%)
Хорионэпителиома	55,4
Рак почки	34,7
Остеосаркома	32,3
Семинома	21,5
Меланома кожи	20,5
Рак молочной железы	15,7
Рак легкого	6,6
Карцинома толстой кишки	5,6
Рак матки, саркома матки	4,2
Рак желудка	1,6

Хорионэпителиома**55,4%****Типы остеогенной саркомы**

- Низкой степени злокачественности центральная остеосаркома 9187.3
- Обычная остеосаркома 9180.3
- Хондробластическая остеосаркома 9181.3
- Фибробластическая остеосаркома 9182.3
- Телеангиэктатическая остеосаркома 9183.3
- Мелкоклеточная остеосаркома 9185.3
- Вторичная остеосаркома 9184.3
- Параостеальная остеосаркома 9192.3
- Периостальная остеосаркома 9193.3
- Высокой степени злокачественности поверхностная остеосаркома 9194.3

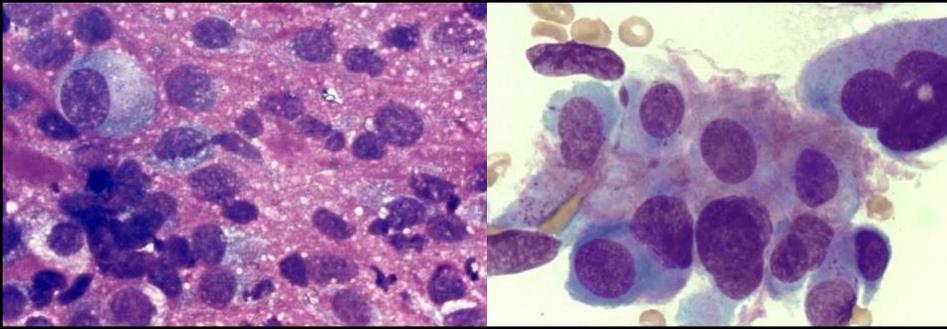
Huvos A., Butler A., Bretsky S. Osteogenic sarcoma associated with Paget's disease of bone. A clinicopathologic study of 65 patients// Cancer. – 1983. – V. 52. -P. 1489-1495.

Остеосаркома**32,3%****Метастаз остеогенной саркомы****Остеогенная саркома****Остеогенная саркома (X1000)**

- Атипичные клетки крупного или среднего размера;
- Границы клеток слабоконтурированы;
- Ядро крупное, овальное и расположено эксцентрично;
- Мелкозернистый, равномерный хроматин;
- Цитоплазма умеренно выражена, имеет базофильный ободок, иногда цитоплазматические отростки;
- Определяются фигуры митоза;
- Единичные остеокласты;

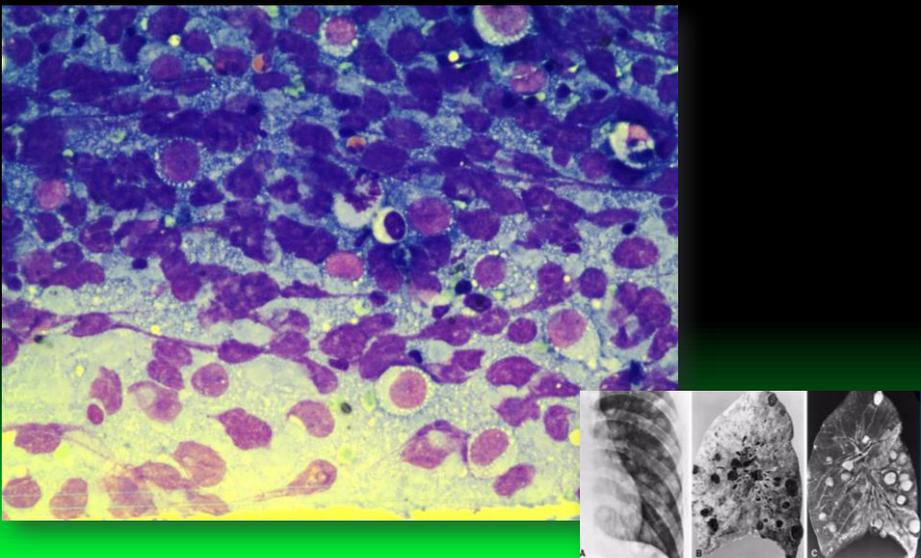
Дифференциальный диагноз:

- Гигантоклеточная опухоль;
- Низкодифференцированная хондросаркома;
- Полиморфноклеточная саркома типа ЗФГ.



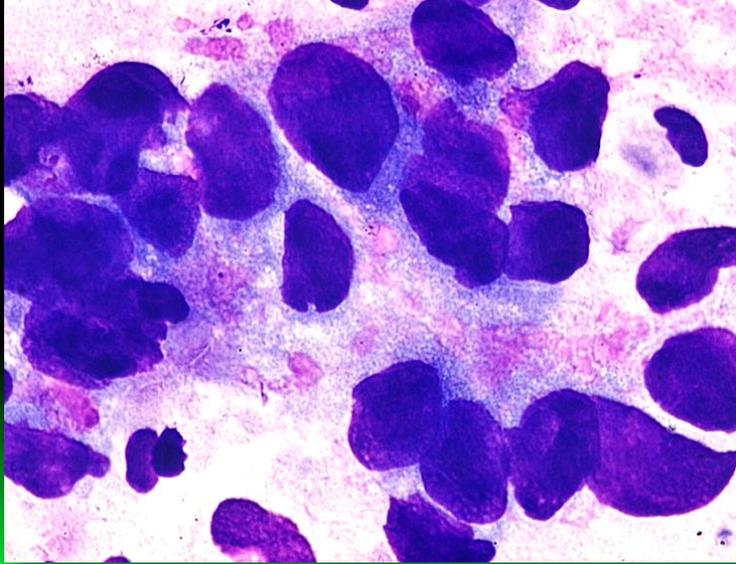
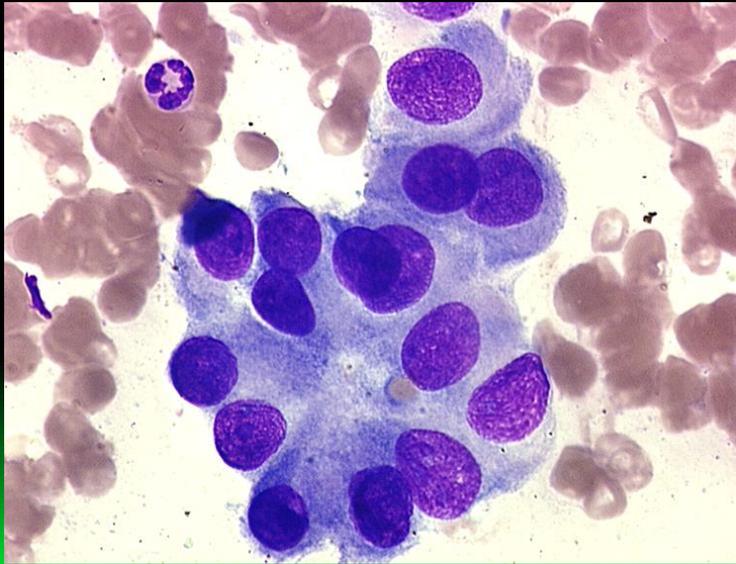
Метастаз семиномы яичка (21,5%).

Рекомендуемые маркеры: PLAP+, CD117+, виментин ±, РЭА-, ЭМА-, α-ФП-.

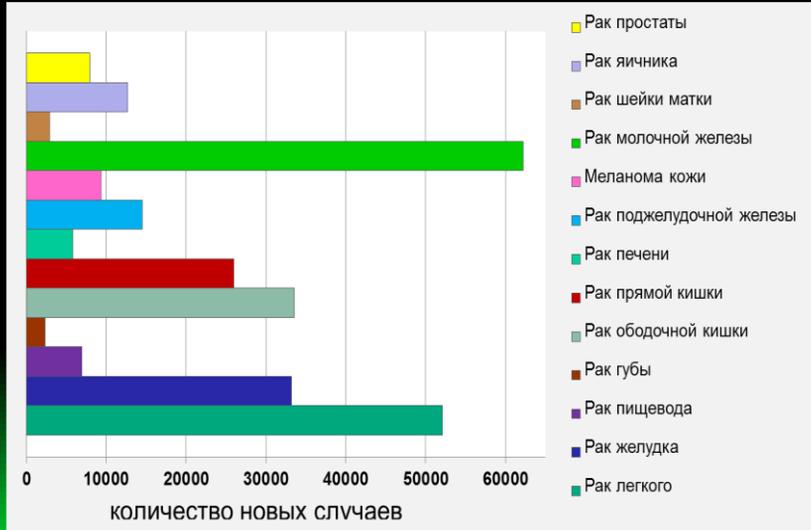


Метастаз рака яичка. Эмбриональный рак:

CD30+ в 85-100%, ЦКР8/13+, ЭМА -, РЭА -, виментин -, PLAP ±, α-ФП ±, CD45 -.

**Метастаз рака яичника. Рекомендуемые маркеры:** WT-1, ER, RP, РЭА, CK7, CK20.

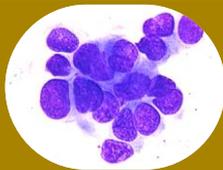
Рак легкого – ведущая патология в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в РФ



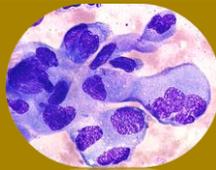
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ В 2015 ГОДУ (ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ)
Под редакцией А.Д. КАПРИНА, В.В. СТАРИНСКОГО, Г.В. ПЕТРОВОЙ Москва 2015

Типы цитологических заключений	Число наблюдений	Количество исследований, направленных на ИЦХ . ИЦХ заключения
Первичная АК легкого?	31 (26,32%)	13- АК легкого: (1- ПММР-ПКР)
Метастазы в легкое?		(1- ПММР-рак тела матки)
Первично-множественные опухоли?		4- Метастаз АК кишки
		4- Метастаз почечно-клеточного рака
Итого:	118 (100%)	16 (14%)

Метастаз рака молочной железы



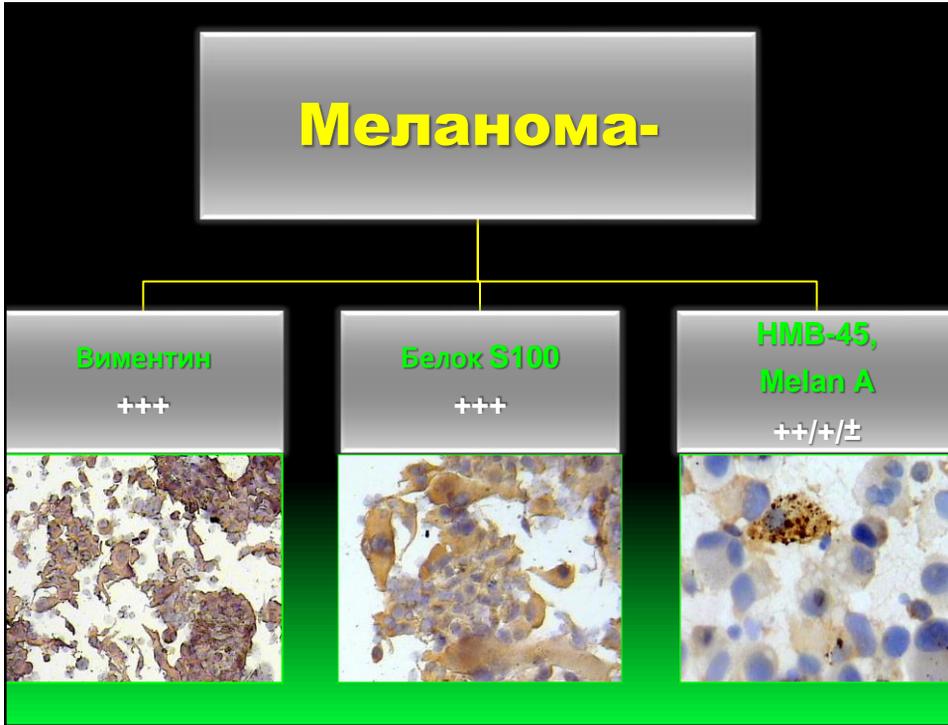
Метастаз уротелиального рака



Метастаз АК кишки







Меланотические поражения										
	Тирозиназа	S-100	SOX10	HMB-45	MART-1	MITF	CD63	Factor XIIIa	WT1	NGFR
Зрелые меланоциты	+	+	+	-	+	+	+	-		
Узловой невус	+	+	+	+	+	+	-	-	+/-	
Невус внутридермальный	+	+	+	-	+	+	-	-	+/-	
Первичная меланома	+	+	+	+	+	+	+	-		-
Метастатическая меланома	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Веретеноклеточная меланома	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Ангиомиолипома	-	+	+	+	+	+	+	-		
Меланома коры надпочечников	-	+		-	+	-	-	-		
Клетки межузлового невуса	+	+	+	-	+	+	-	-		
Дерматофиброма	-	-	-	-	-	-	-	+		



Клиническое наблюдение:

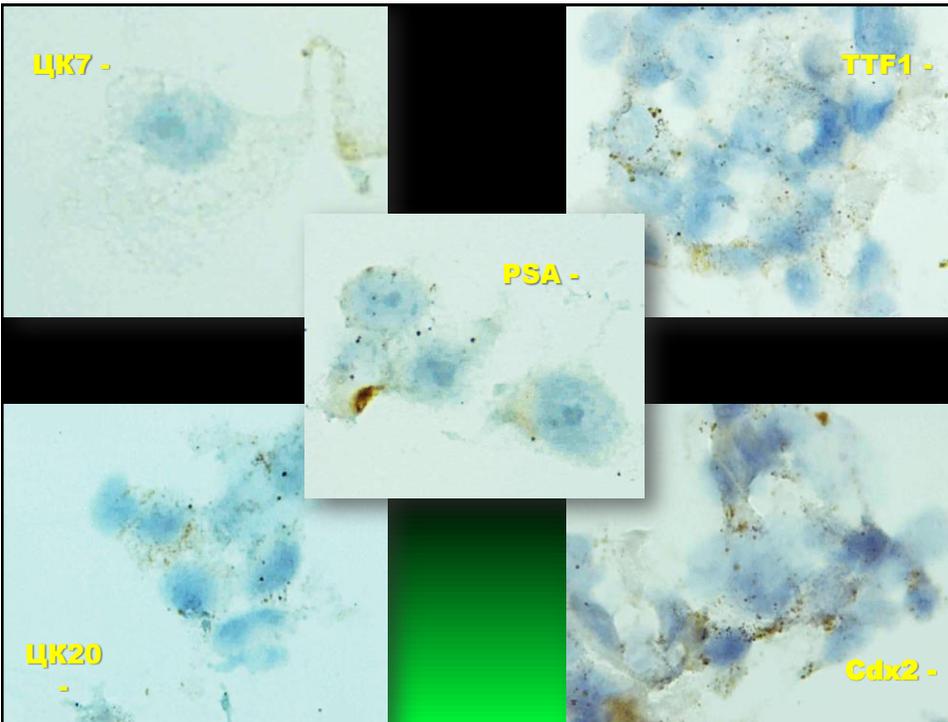
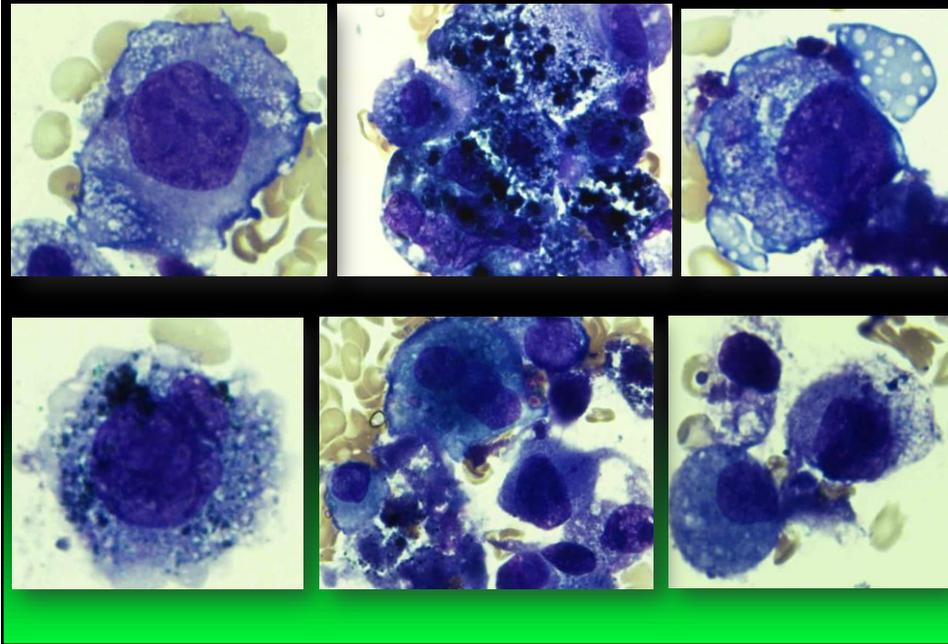
Пациент И., мужчина, 69 лет.

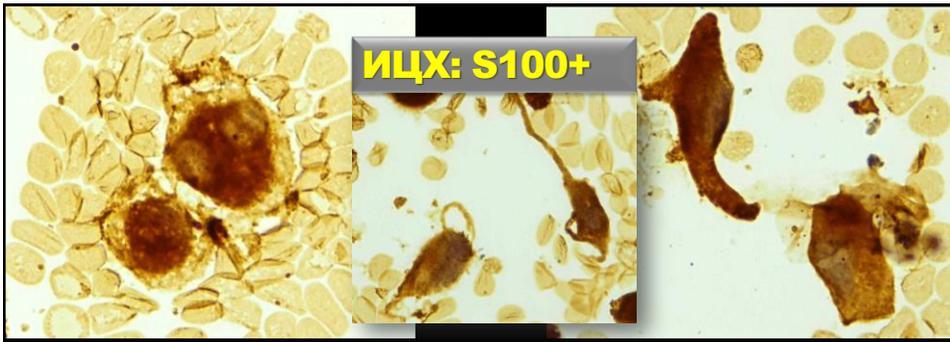
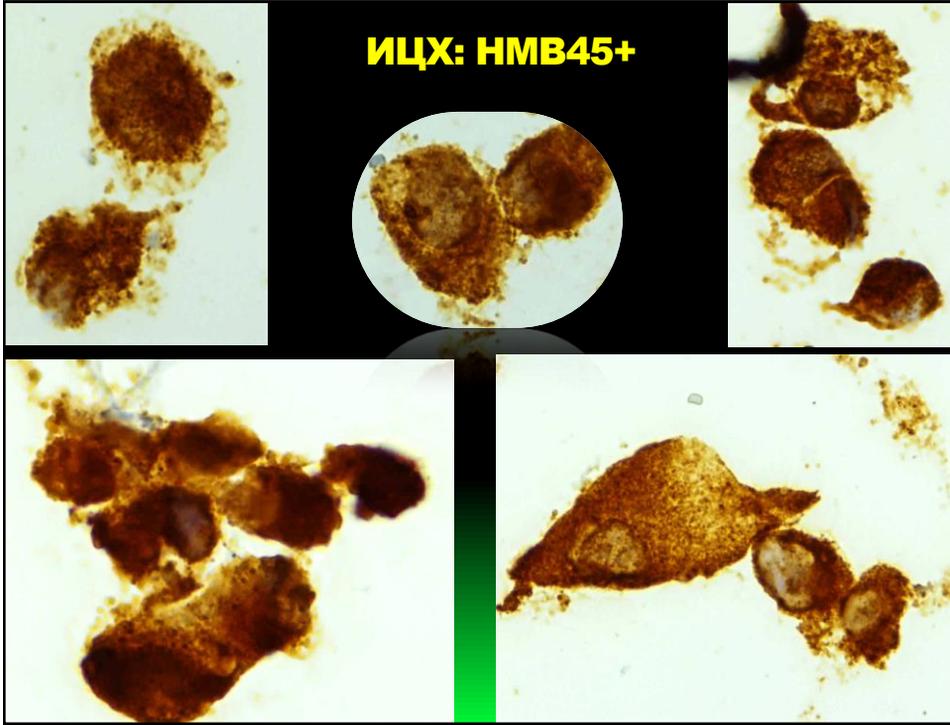
- ✓ Ацинарный рак предстательной железы.
- ✓ Низкодифференцированный рак желудка .
- ✓ Солитарное периферическое образование в правом легком ок.1,5см.
- ✓ Множественные метастазы в головной мозг.

Цитологическое исследование ТАБ опухоли легкого:

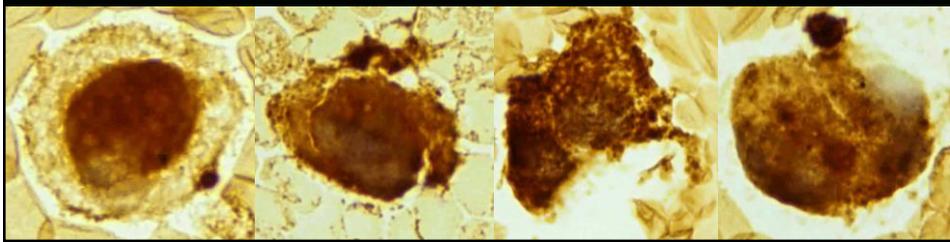
цитогарма представлена небольшим количеством полиморфных эпителиоподобных и веретеновидных клеток. Единичные - с пылевидным пигментом в цитоплазме, двоядерные. Аденокарцинома? Меланома?

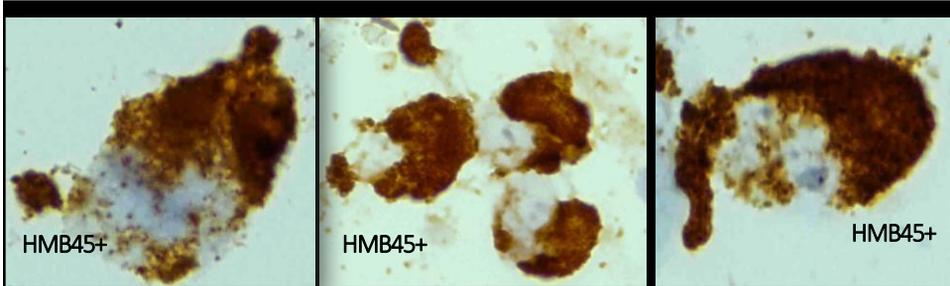
Цитограмма опухоли легкого



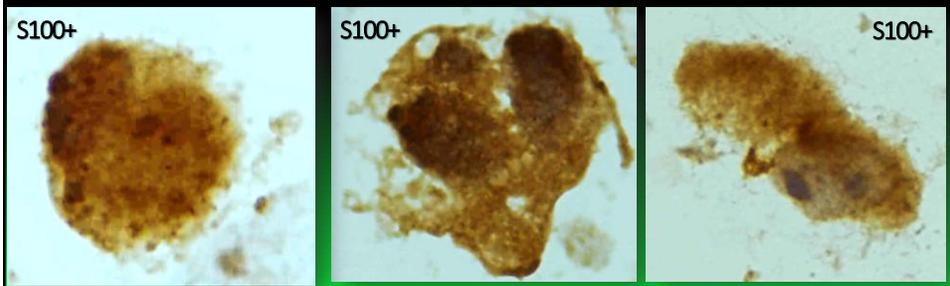


ИЦХ фенотип опухоли: ЦК7-, ЦК20-, ПСА-, ТТФ1-, Cdx2-
белок S100+, HMB45+

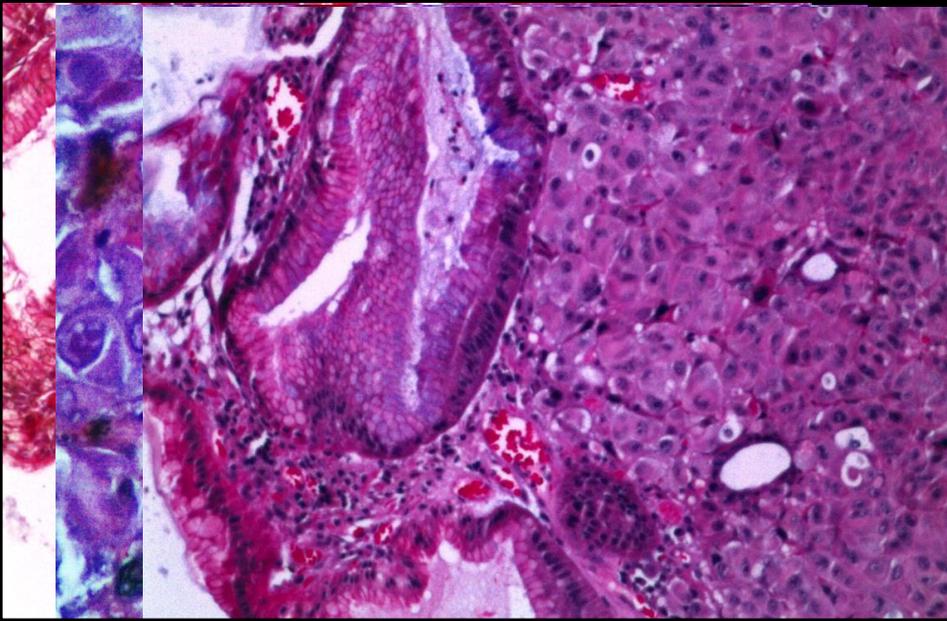




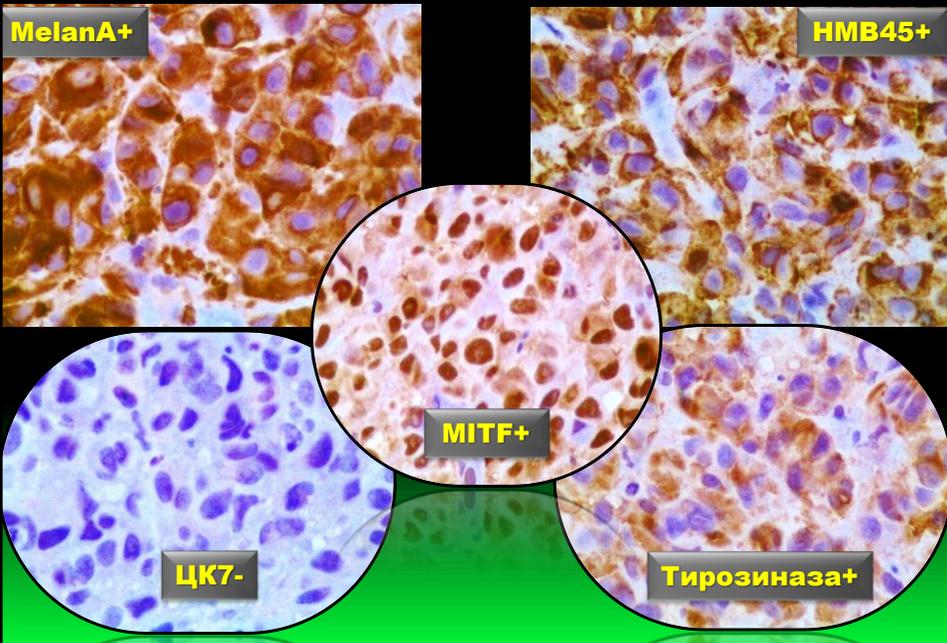
ИЦХ: HMB45+, S100+



Опухоль желудка



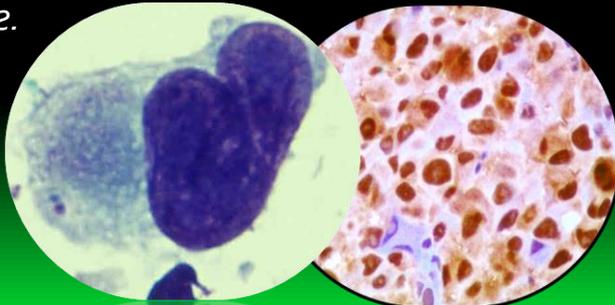
ИГХ опухоли желудка:





Диагноз:

- ✓ Ацинарный рак предстательной железы
- ✓ Меланома кожи подлопаточной области слева с метастазами в легкое, желудок, головной мозг.

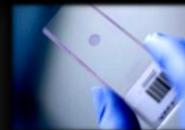
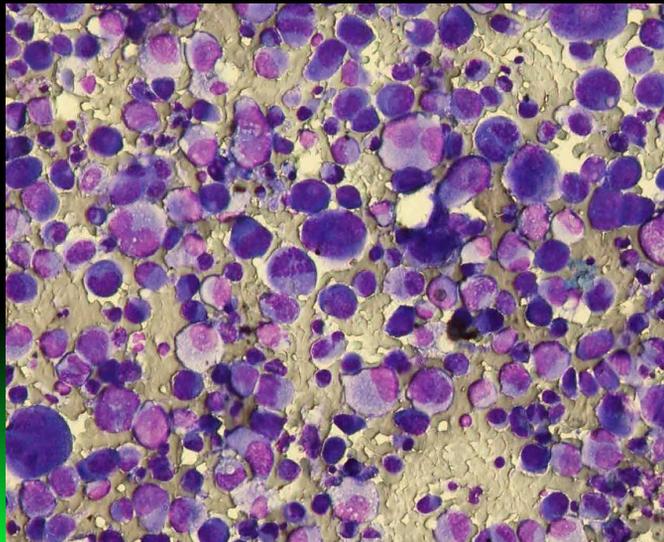


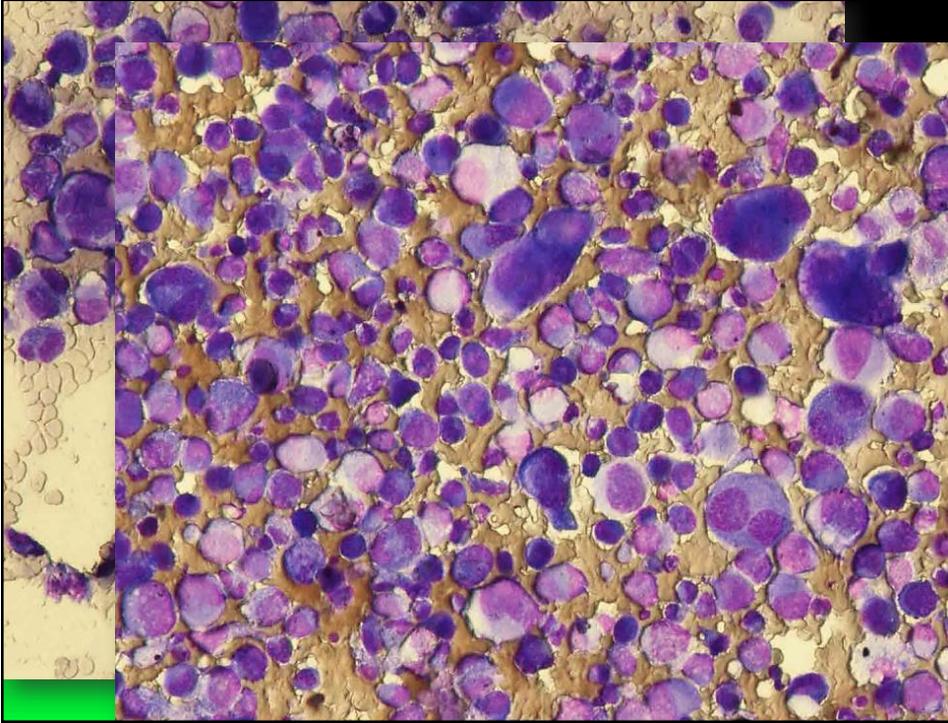
Клиническое наблюдение : пациент В., 49 лет.

Клинический диагноз: метастазы в кости, легкие, лимфатические узлы . Плеврит. Асцит.

Цитологическое заключение: (пунктат надключичного лимфоузла)

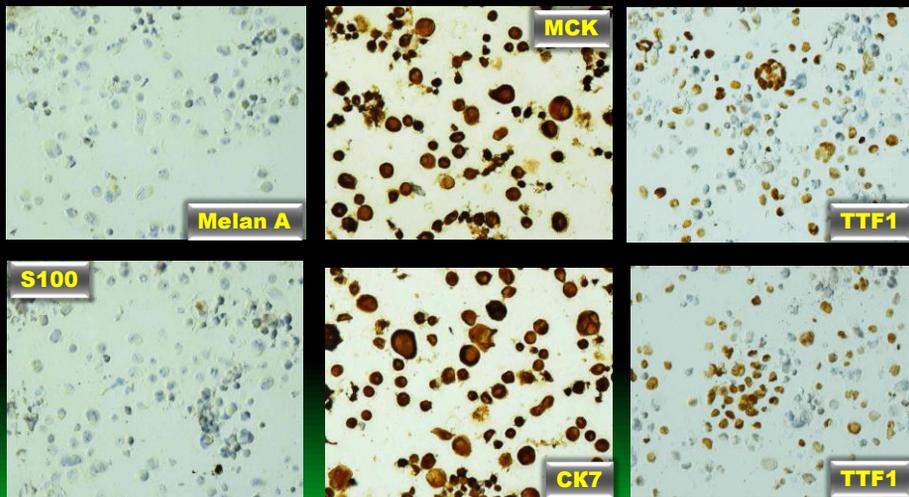
Метастаз злокачественного недифференцированного новообразования: рак? Меланома?





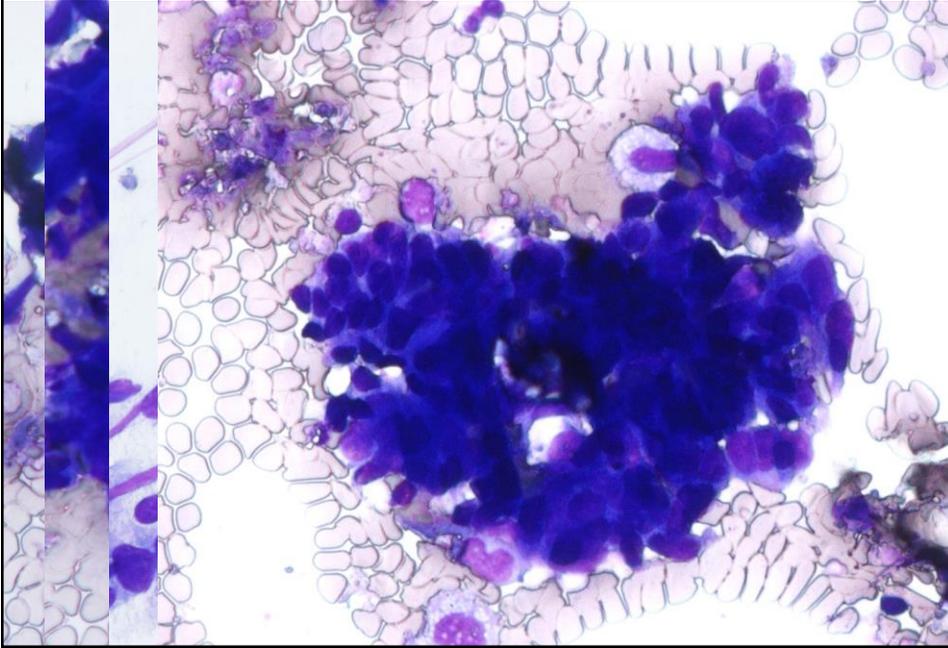
22.07.14г. Цитологическое и иммуноцитохимическое заключение:

Метастаз аденокарциномы легкого.

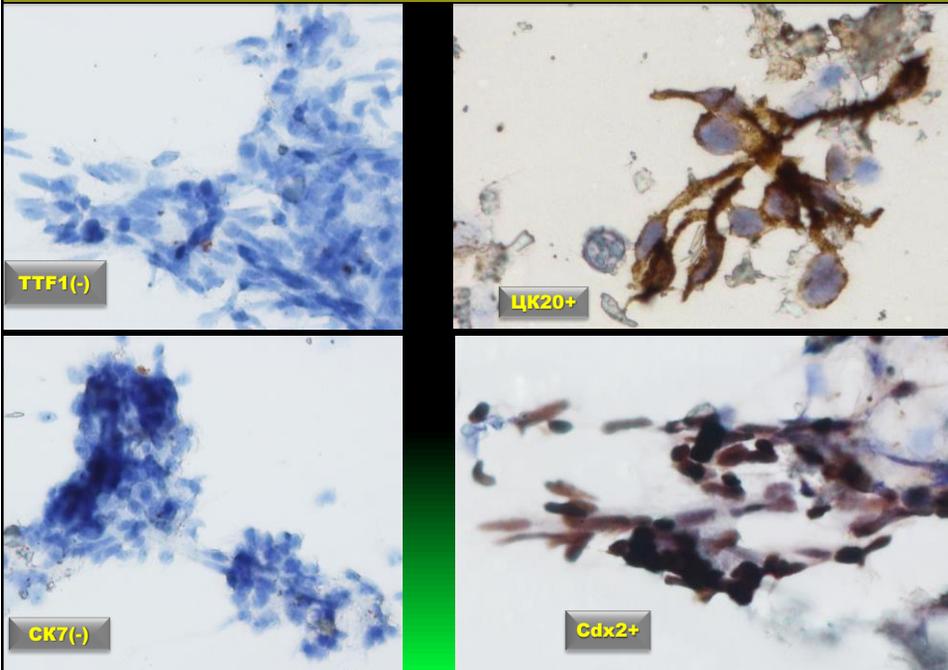


Гистологическое заключение 23.07.14г.: маленький кусочек злокачественной опухоли солидного строения из довольно крупных клеток с оксифильной цитоплазмой и округлыми ядрами с одиночным ядрышком.

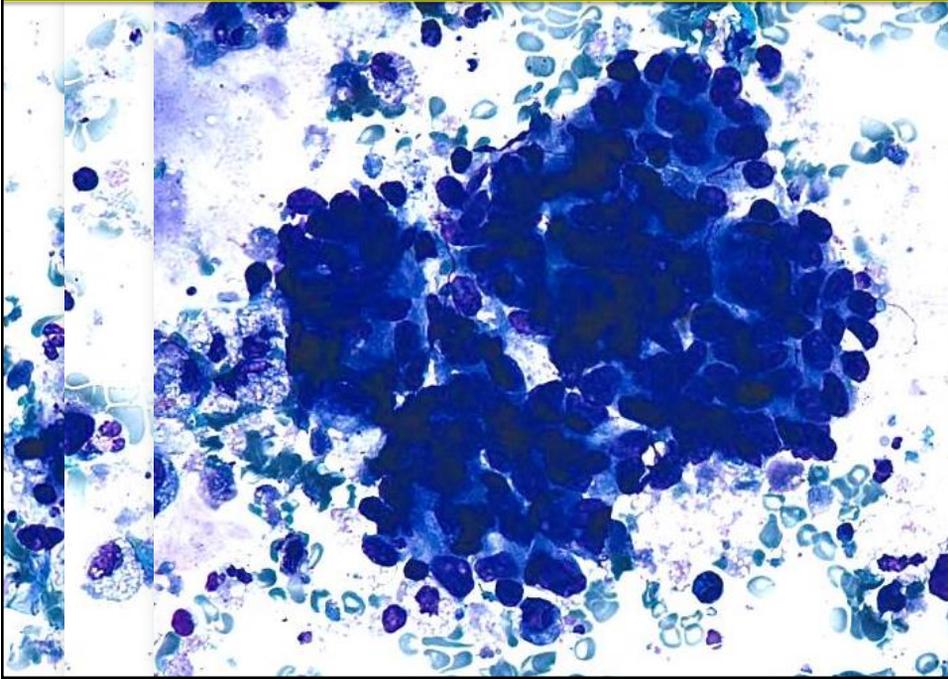
Метастаз колоректального рака (5,6%)



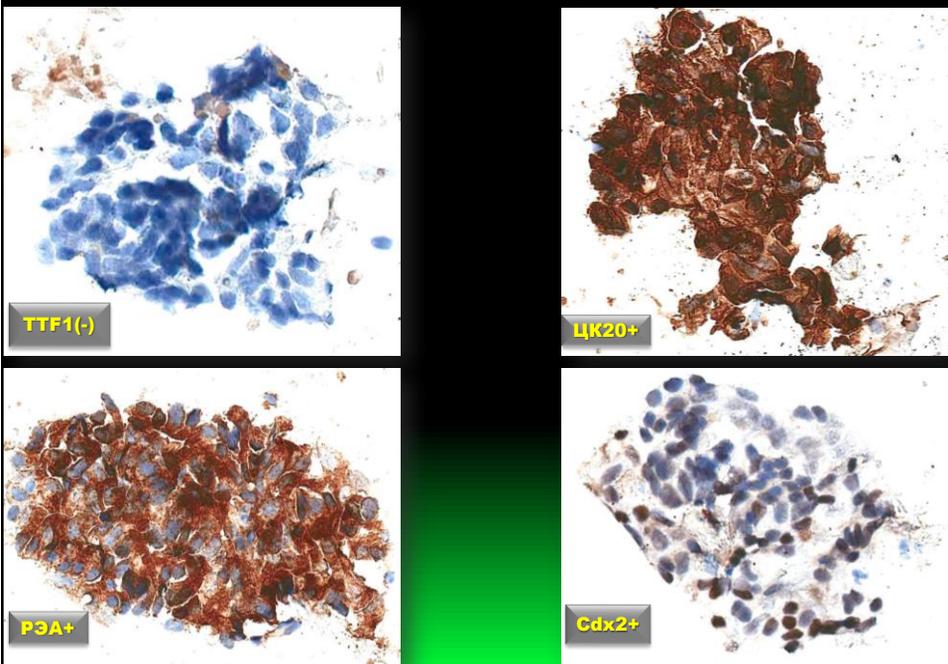
Метастаз АК кишки в легкое: villin +, Cdx2 +, CK20 +, CEA+



Метастаз АК кишки в легкое



Метастаз АК кишки в легкое



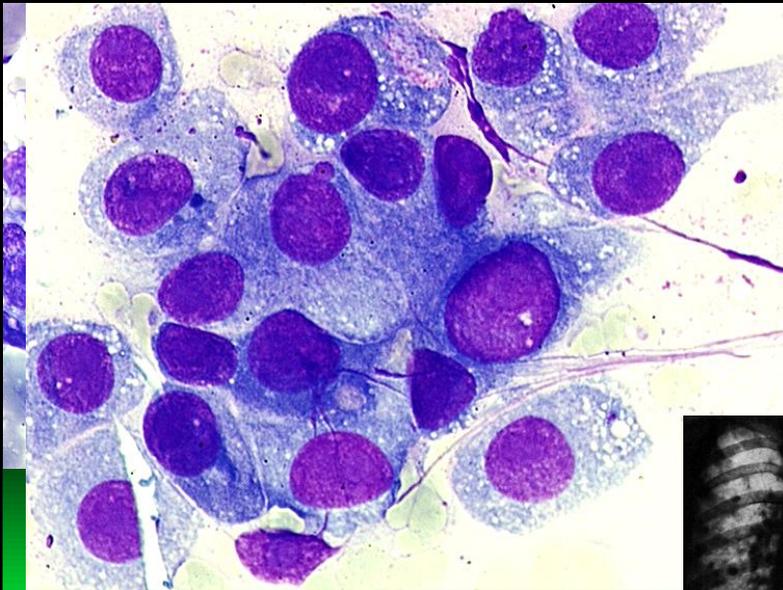
Кишечная аденокарцинома

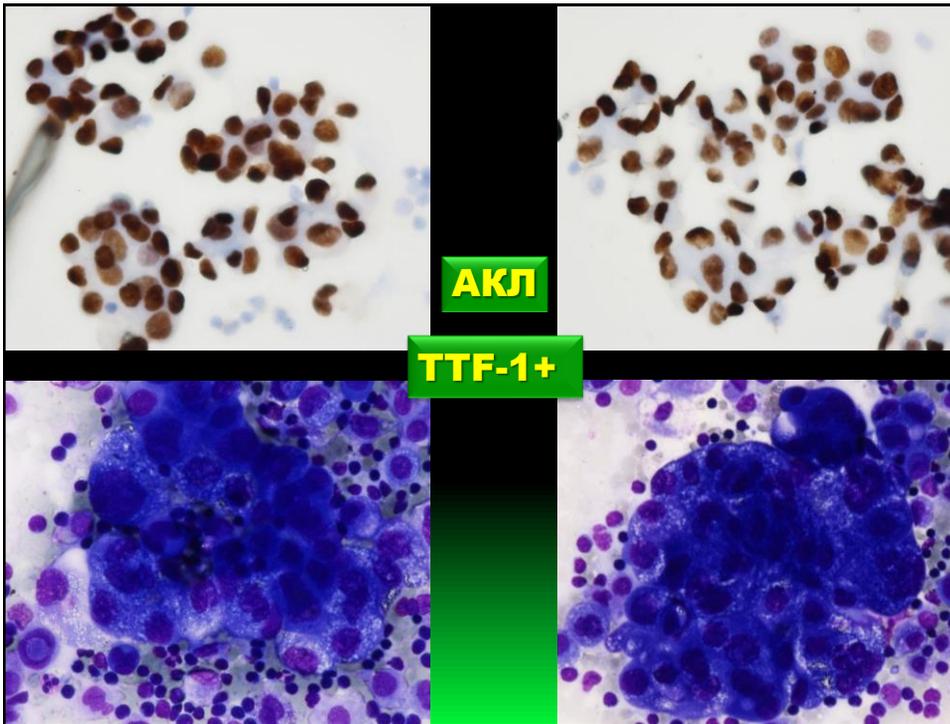
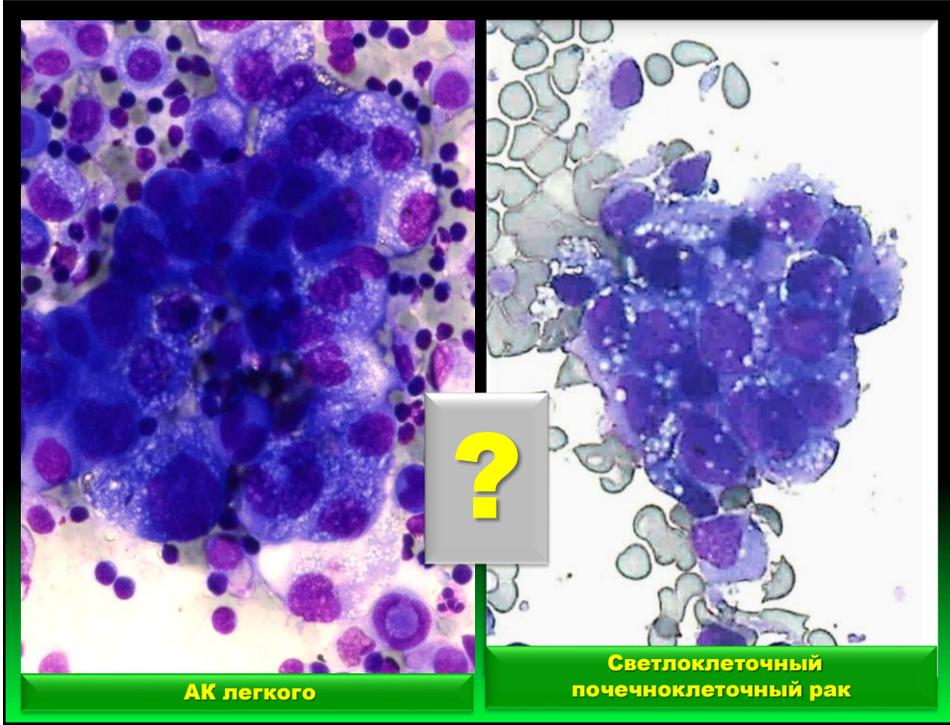
Редкий вариант инвазивной аденокарциномы, сходный по морфологическим и иммуногистохимическим характеристикам с колоректальной аденокарциномой. Компонент с признаками кишечной дифференцировки составляет более 50% от объема опухоли. Кишечный компонент состоит из железистых, папиллярных, иногда – криброзных структур. Низкодифференцированные опухоли имеют солидное строение. Кишечная аденокарцинома отличается от колоректального рака гетерогенностью морфологического субстрата. Опухолевые клетки экспрессируют маркеры аденокарциномы легкого: СК 7, в половине случаев TTF-1, по крайней мере, один из ИГХ маркеров кишечной дифференцировки (CDX-2, СК20, MUC2).

**Для верификации
необходимы
клинические данные!**

Рак почки

34,7%



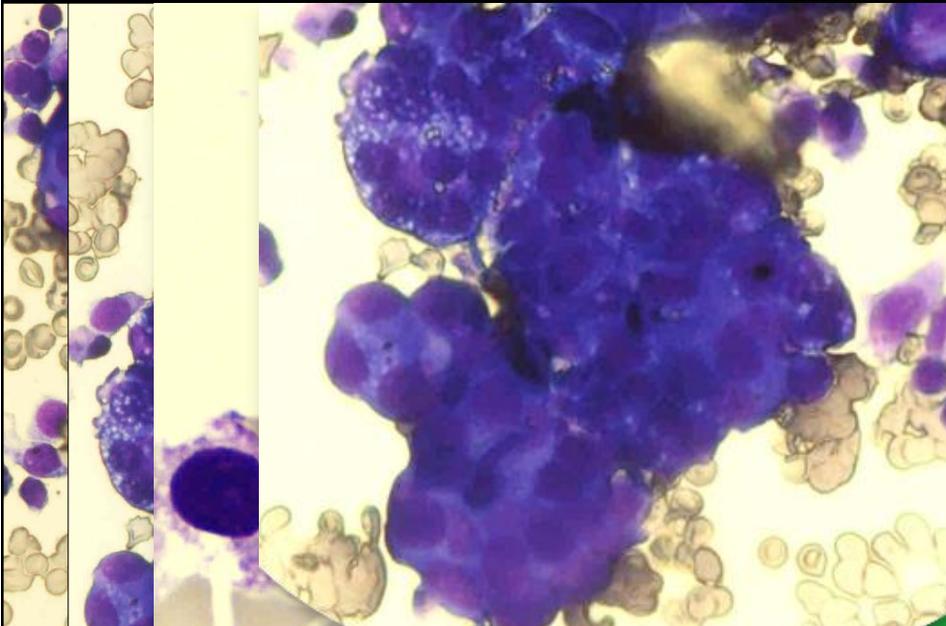


Иммунофенотип почечно-клеточных опухолей

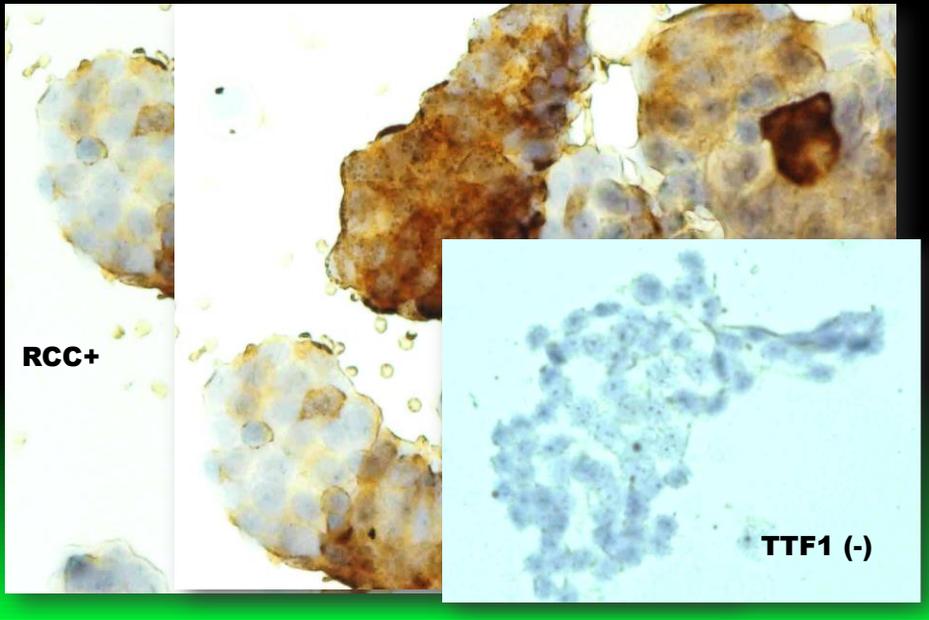
Вариант опухоли	Положительный маркер	Отрицательный маркер
Светлоклеточный ПКР	Vim, keratin, EMA, CD10, RCC, Pax2, 8, CAIX	CK7, Ksp-cadherin, parvalbumin
Папиллярный ПКР	Keratin, CK7, p504, RCC	CD117, Ksp-cadherin, parvalbumin, WT1
Хромобластный ПКР	E-cadherin, Ksp-cadherin, CD117, EMA, CK, CK7	Vim, CAIX, p504
Папиллярный рак со светлыми клетками	CK7, Pax2, Pax8	P504, RCC
Рак с транслокацией	TFE3, TFEV, CD10, RCC	CK (или слабая экспрессия)
Онкоцитомы	Ksp-cadherin, parvalbumin, CD117, S100A	CK7, MOC31, EpCam, EABA, CD82, p504, RCC
Метанефральная аденома	S100, WT1, CD57	P504, RCC
ПКР с веретенноклеточной дифференцировкой	CK7, Pax2, Pax8, CD10, vim, p504	
Ангиомиолипома	HMB-45, melan-a, SMA	CK, CD10, RCC, Pax2, Pax8
Уротелиальный рак	CK, CK7, CK20, p63, тромбомодулин, уроплакин	RCC, CD10, Pax2, Pax8

Л.В. МОСКВИНА¹, Ю.Ю. АНДРЕЕВА², П.Г. МАЛЬКОВ², Э.Г.А. ФРАНК² //АРХИВ ПАТОЛОГИИ//2, 2014, С.60-70

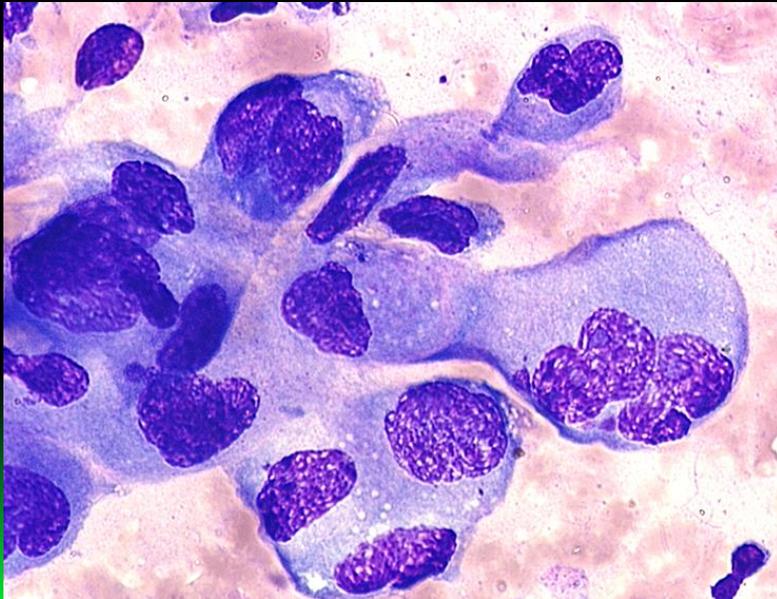
Метастаз папиллярного рака почки



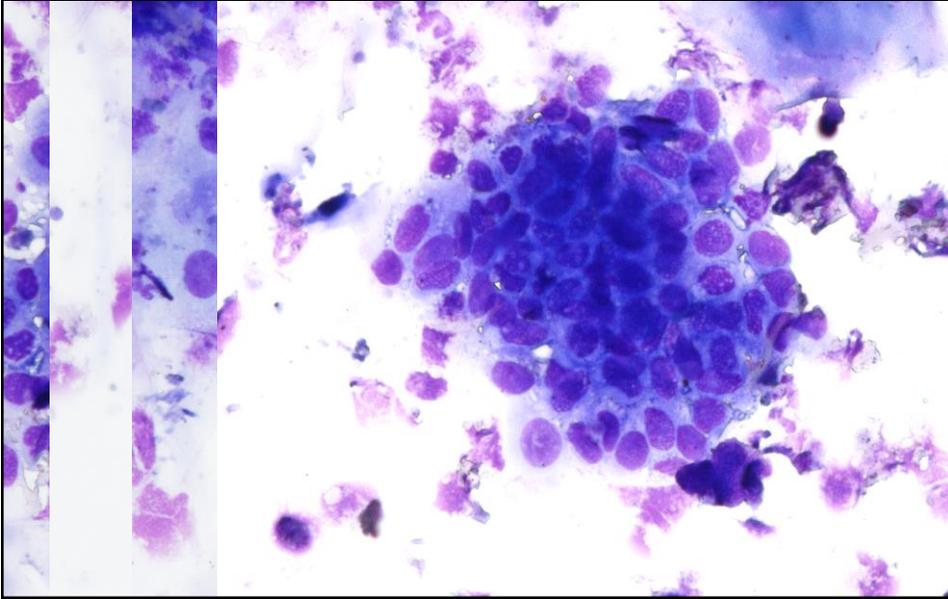
Метастаз папиллярного рака почки



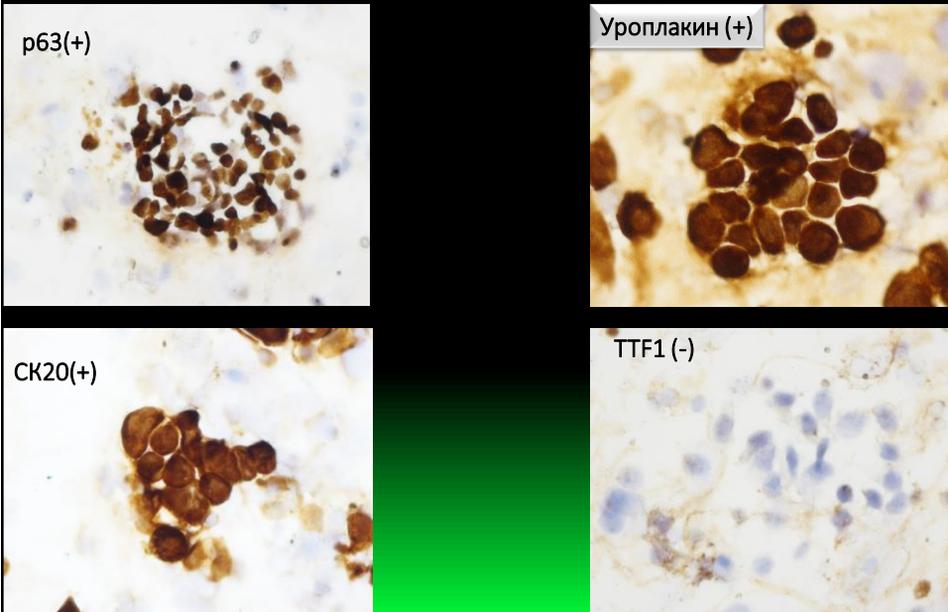
Метастаз уротелиального рака мочевого пузыря



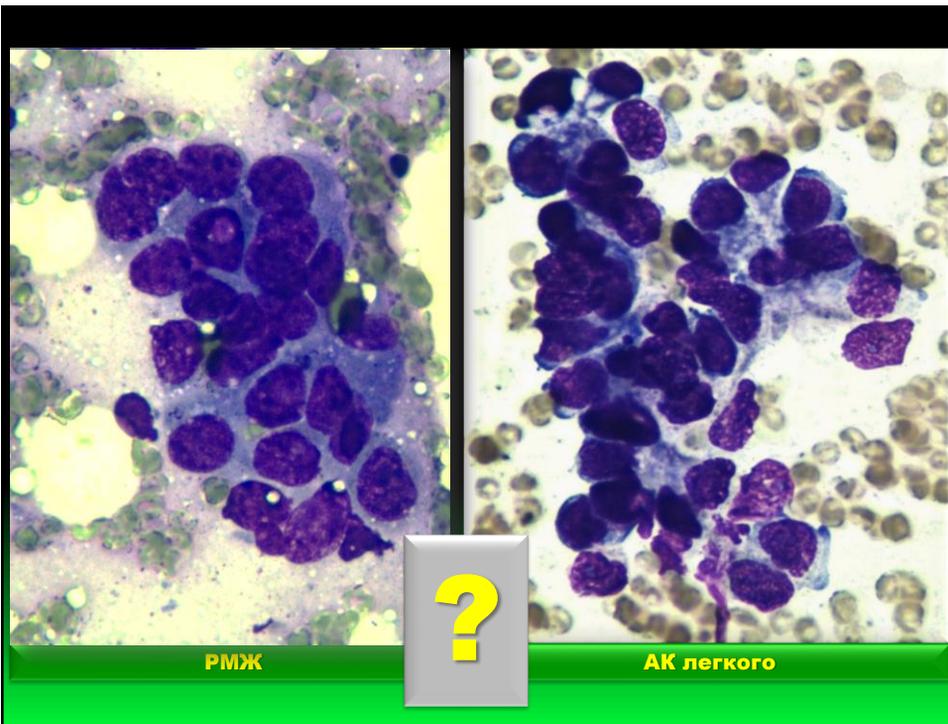
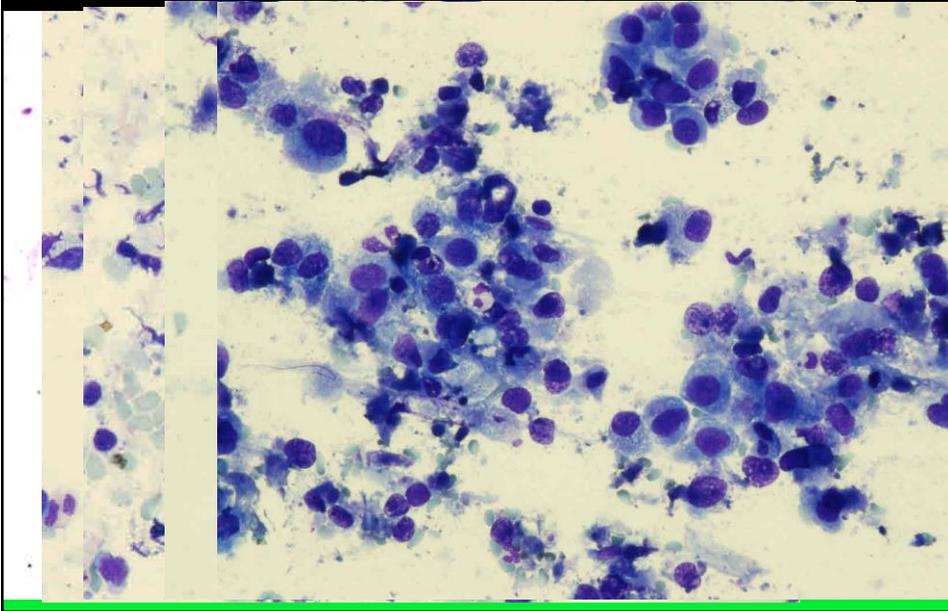
Метастаз уротелиального рака



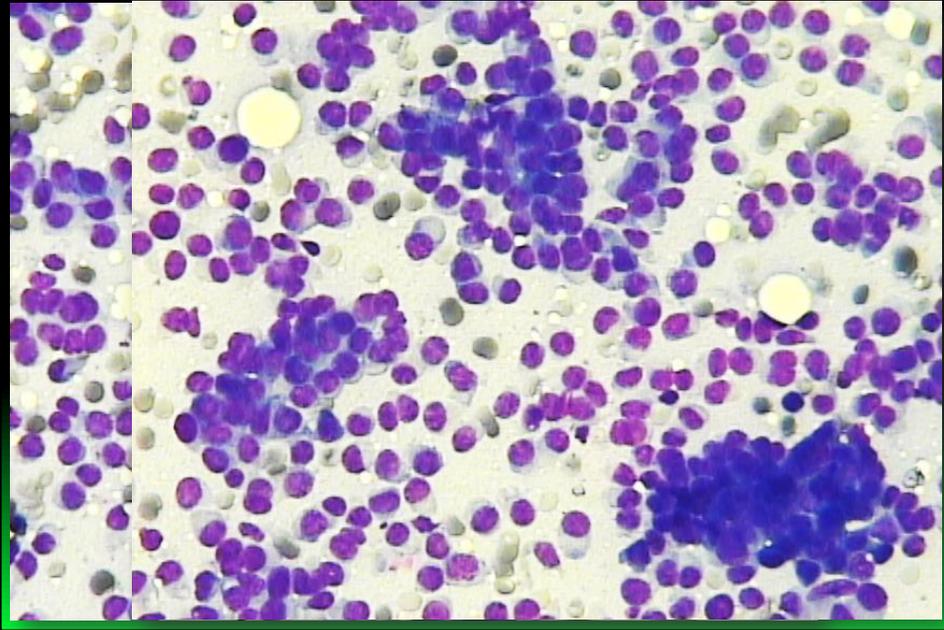
Метастаз уротелиального рака. Положительные маркеры: CK7, CK20, p63, тромбомодулин, уроплакин.



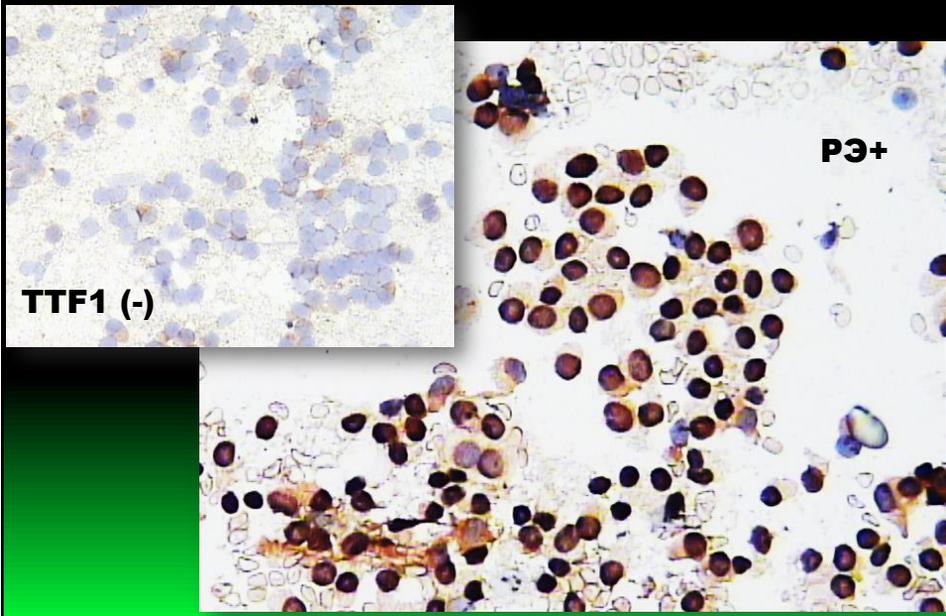
Метастаз рака молочной железы (15,7%)



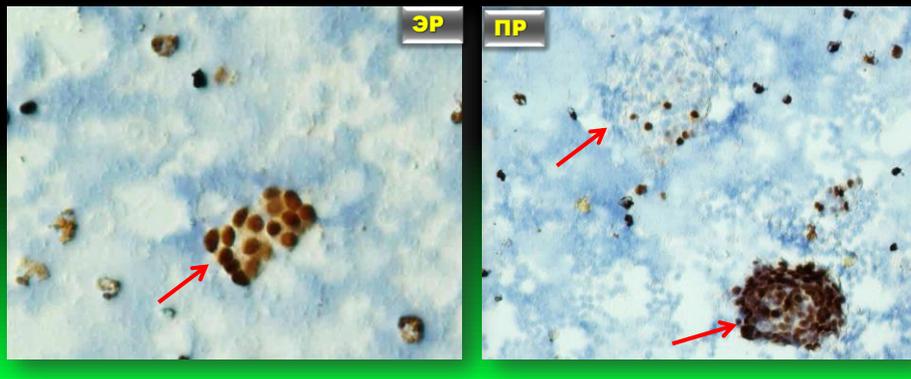
Метастаз рака молочной железы



Метастаз рака молочной железы



- В идентификации mts РМЖ может помочь ER, однако карциномы вульвы, влагалища, ШМ, ТМ, яичников и маточных труб также часто ER-позитивны.
- Также ER экспрессируют некоторые карциномы легкого.
- Кроме того необходимо учитывать, что клетки РМЖ могут вообще не экспрессировать рецепторы к гормонам.

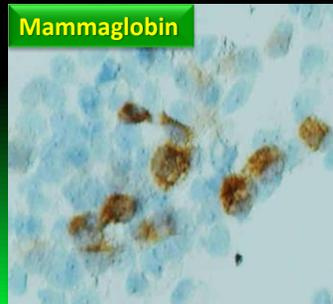


В настоящее время изучается роль **маммоглобина** как перспективного маркера скрининга РМЖ, а также его значимость для диагностики mts РМЖ в серозных выпотах. Также было показано, что **маммоглобин** экспрессируется в **17% эндометриальных карцином**. Исследование экспрессии маммоглобина на материале выпотных жидкостей продемонстрировало высокую чувствительность и специфичность этого маркера. А изучение гена hMAM, кодирующего **маммоглобин**, показало, что он также является маркером злокачественного процесса в плевральных выпотах у пациентов обоего пола. В другой работе показана 50% экспрессия **маммоглобина** в выпотах при mts РМЖ.

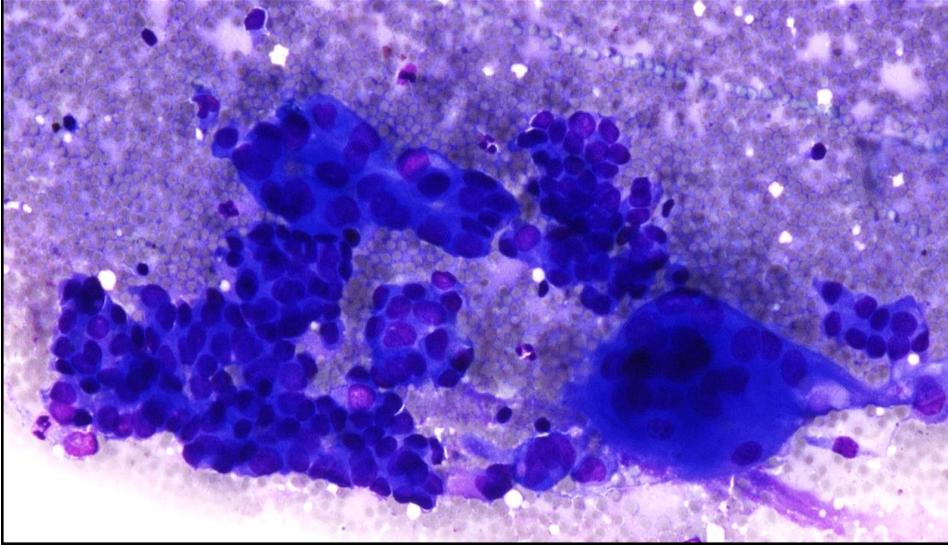
GCDFP-15 – белок, который является ИГХ-маркером РМЖ.

Исследования последних лет показали, что **GCDFP-15** имеет сопоставимую специфичность с маммоглобином в выявлении РМЖ, но при этом более чувствителен (87% против 46%). Также сообщается о положительной экспрессии белка в некоторых подтипах РЛ.

Mammaglobin



Метастаз папиллярного рака щитовидной железы.



При ИЦХ исследовании в клетках папиллярного и фолликулярного рака выявляют экспрессию следующих антигенов:

МКАТ	% выявления
Тиреоглобулин	95-98%

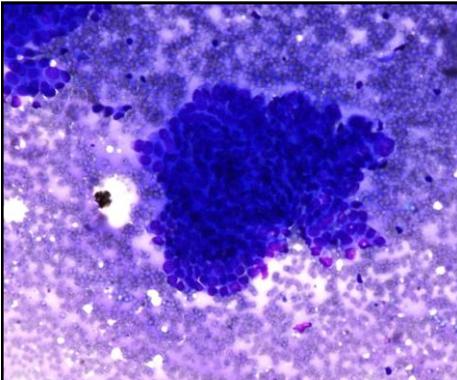
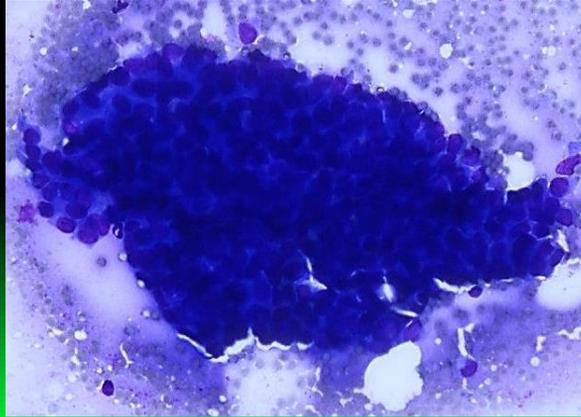
Низко		характер нных ФР нных ФР ли
-------	--	--------------------------------------

Клиническое наблюдение: пациент О., 67 лет.

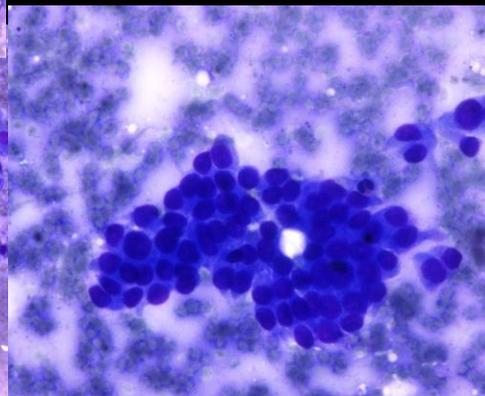
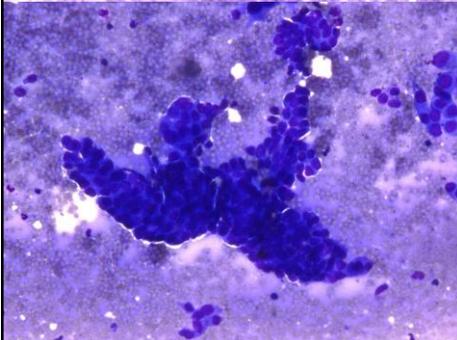
Клинический диагноз: Рак ЩЖ в 2000г., состояние после ХЛТ. Узловое новообразование в нижней доли левого легкого.

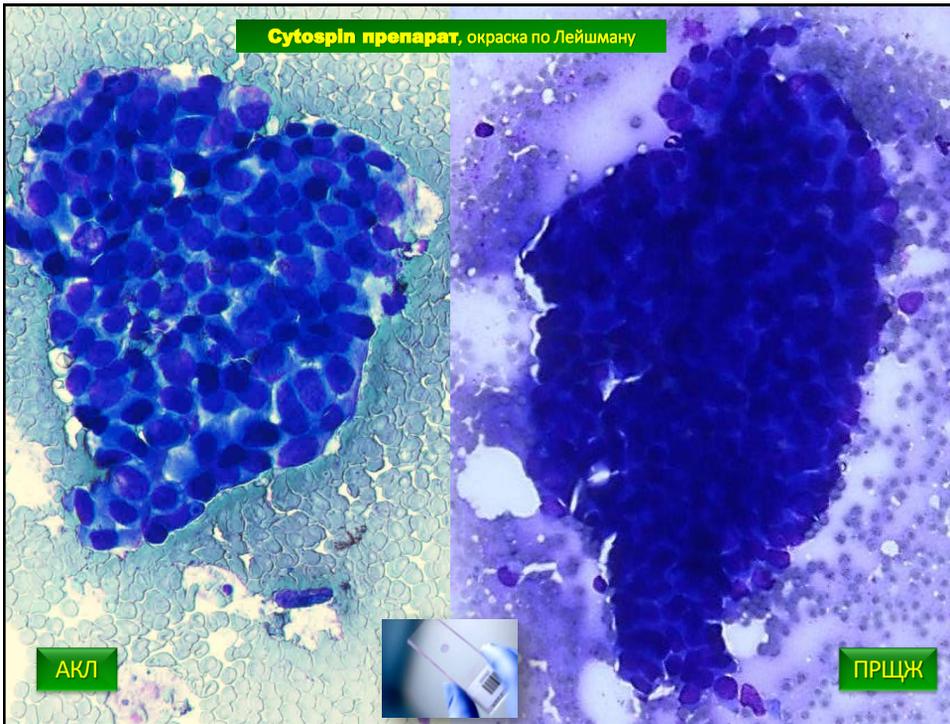
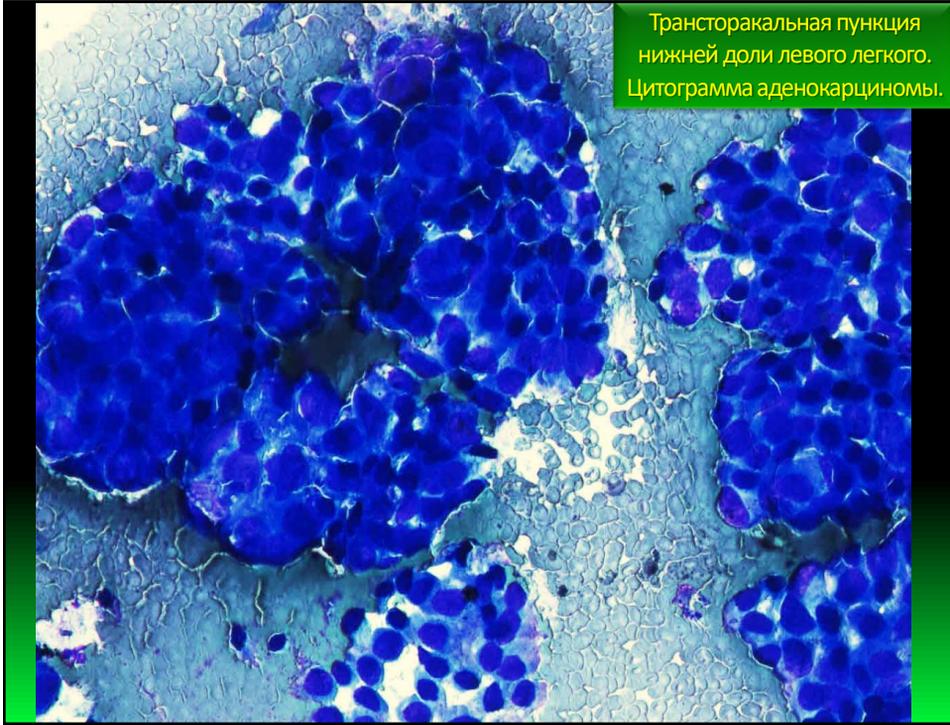
Цитологическое заключение: (пунктат образования правой доли ЩЖ) цитограмма папиллярной карциномы.

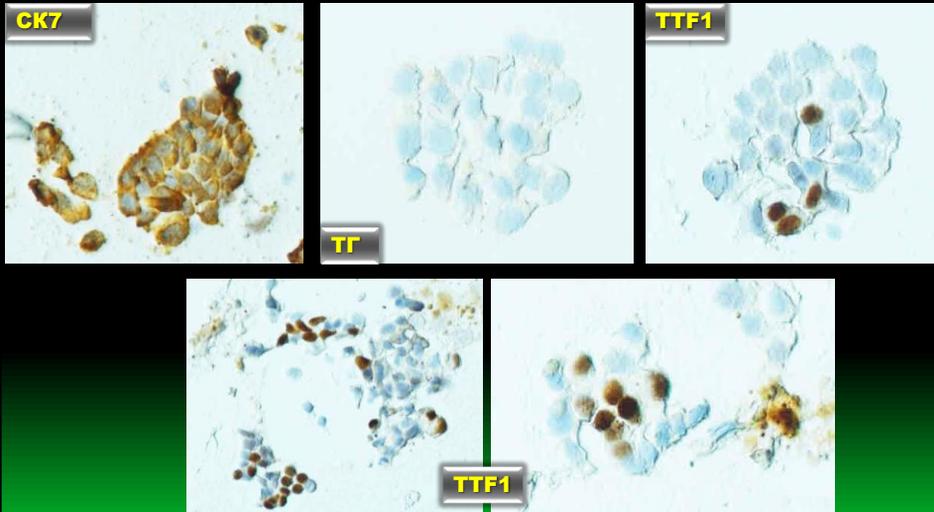
Препараты Cytospin (окраска по Лейшману, X200).



Пунктат образования правой доли ЩЖ.
Цитограмма папиллярной карциномы.





Иммуноцитохимическое исследование:

Заключение: Метастаз аденокарциномы легкого.

✓ **Чувствительность ИЦХ** исследования составила **95,6%**.



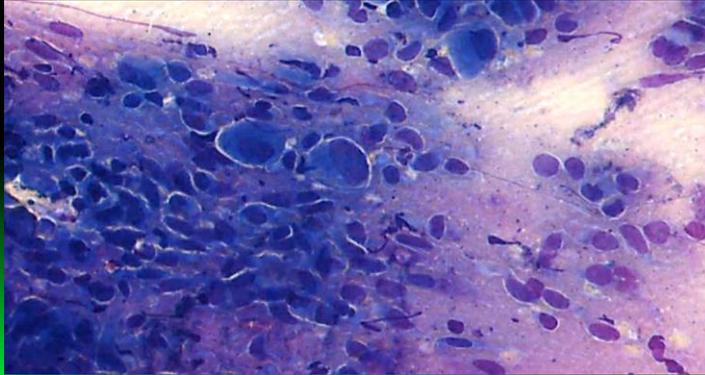
Клиническое наблюдение: пациентка К., 58 лет.

Клинический диагноз: признаки увеличенных л/у корня левого легкого, средостения. Левосторонний эндобронхит. Обследование.

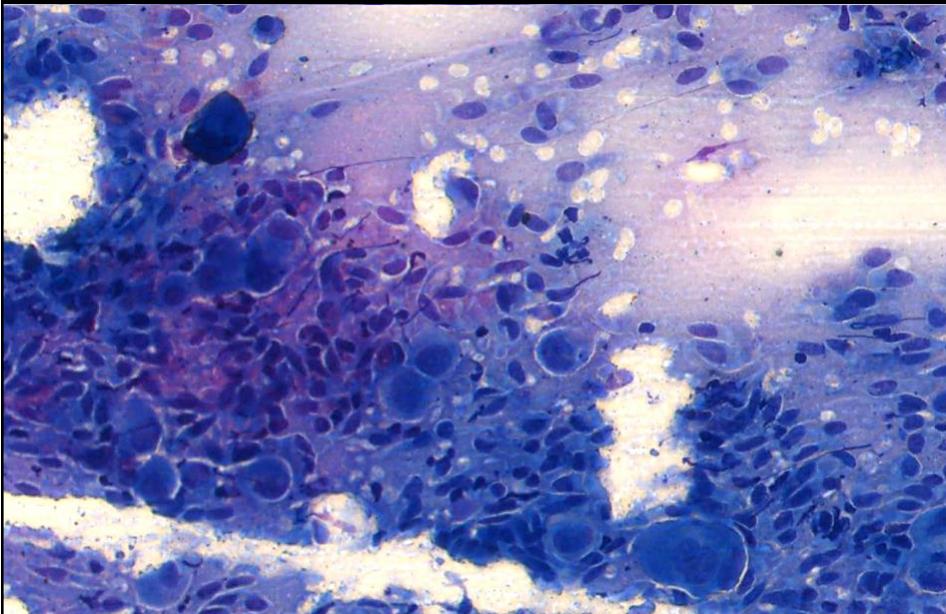
Цитологическое заключение:

аспират из бронха В1, В2, В3 левого легкого. В полученном материале клетки аденокарциномы, возможно, муцинозной.

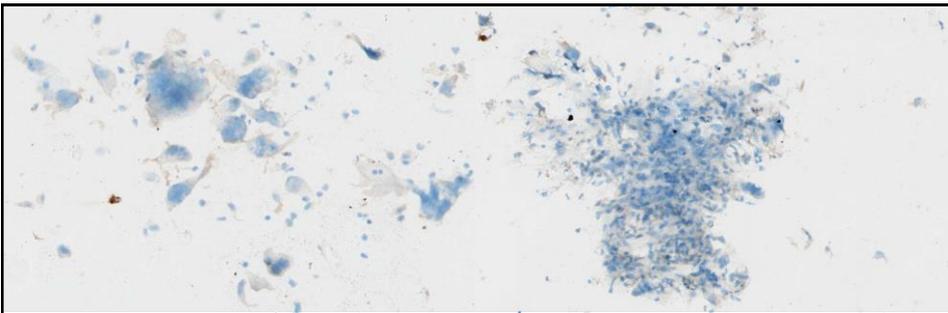
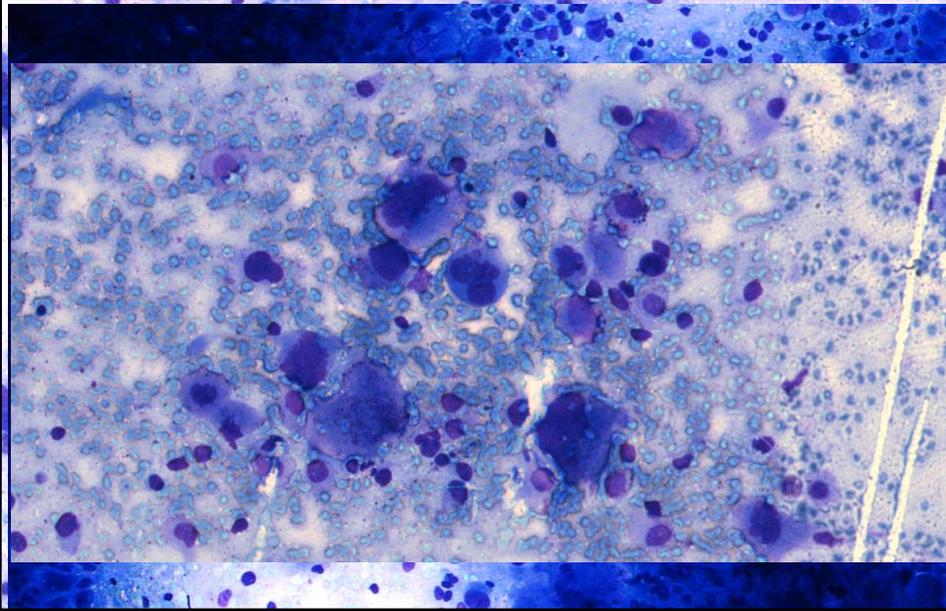
Цитопрепараты (окраска по Лейшману, X200).



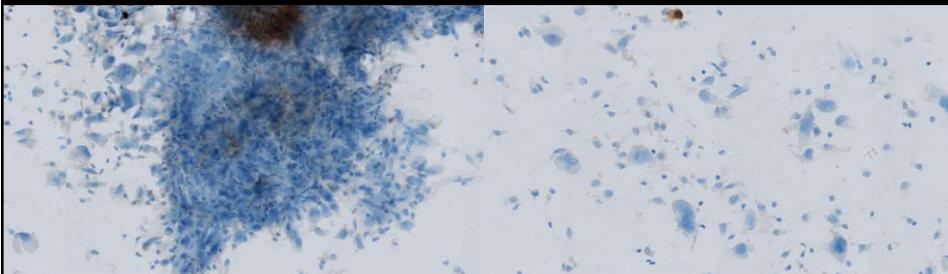
Цитологическое заключение: аспират из бронха В1, В2, В3 левого легкого. В полученном материале клетки аденокарциномы, возможно, муцинозной.



Цитологическое заключение: отпечатки с биопсии л/у средостения. В полученном материале определяются полиморфные, многоядерные клетки рака. Цитограмма, вероятнее всего, соответствует метастазу саркомоподобного рака.



Отрицательные ИЦХ реакции: ЭМА, p63, TTF1.

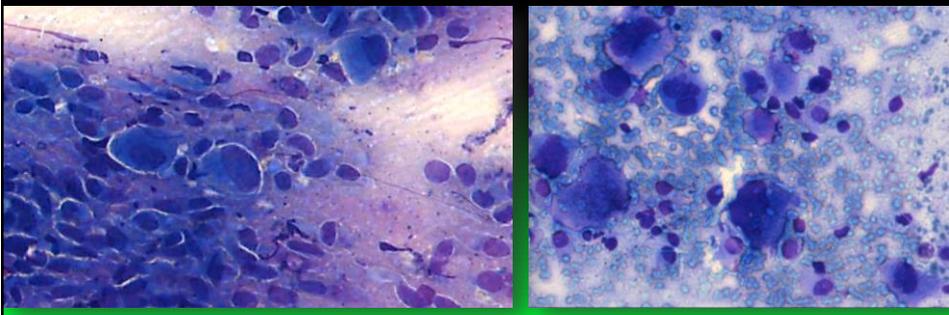




Гистологическое заключение:

42913/17 - Биопсия л/у средостения: кусочек гигантоклеточного рака – метастаз, исключить рак легкого.

41170/17 - Биопсия образования бронха В1 левого легкого: кусочек частичка соединительной ткани с эмболами из крупных клеток.

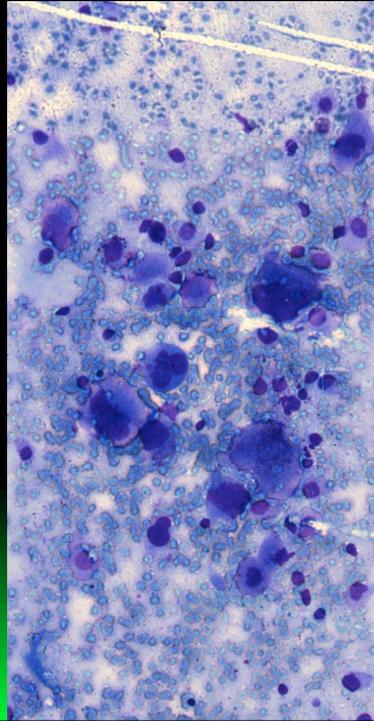


Саркоматоидный рак -

это низкодифференцированная немелкоклеточная опухоль с веретено- и/или гигантоклеточным компонентом.

Для выявления эпителиальной дифференцировки: **ОСК, ЭМА, СК7 (50-60% случаев), ТТФ-1 + в 40-70%.**

В зависимости от цитогенеза саркоматоидного рака (железистый или плоский эпителий) клетки опухоли могут окрашиваться на МОС-31 (40-100%) или p63 (50%).

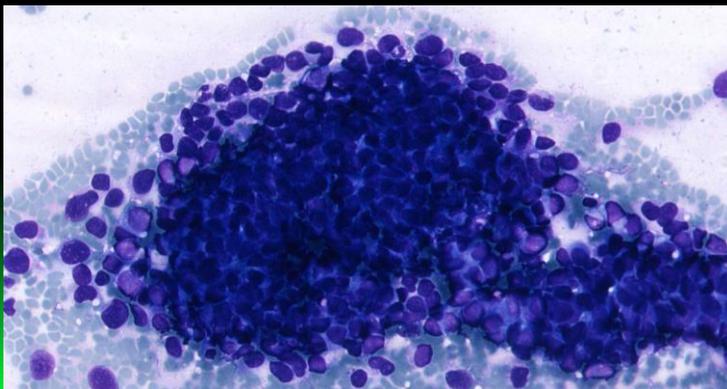


Клиническое наблюдение: пациент С., 76 лет.

Клинический диагноз: рак желудка в 31.10.2014г. Состояние после радикальной гастрэктомии. В 2017г. Лимфопролиферативное заболевание? (Увеличенные надключичные, подключичные, подмышечные Л/У).

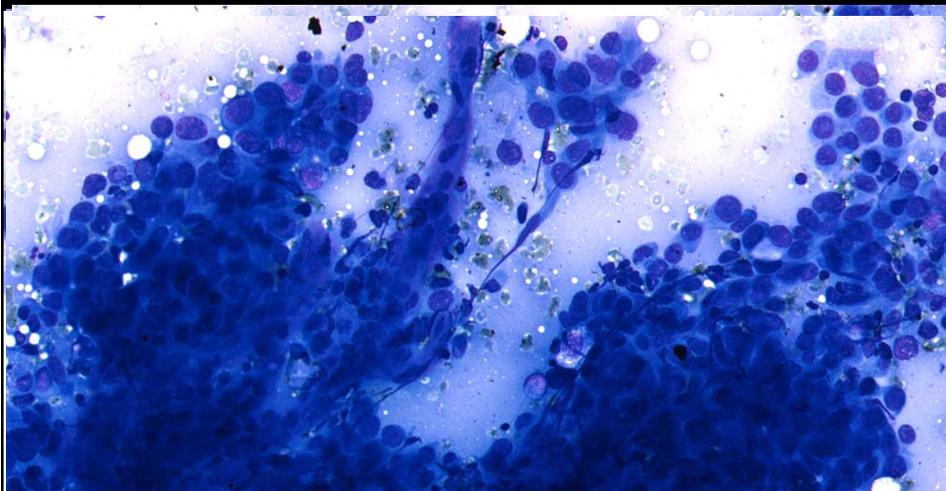
Цитологическое заключение:

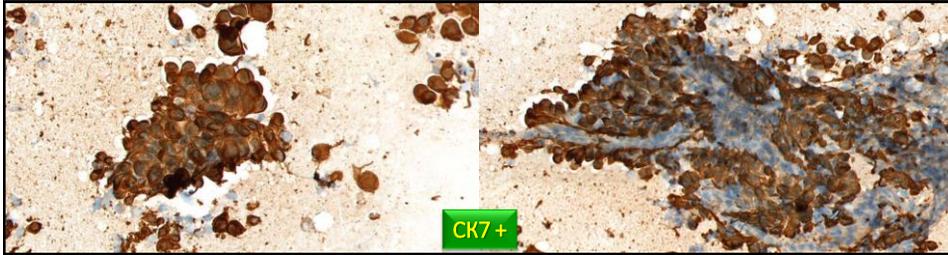
Пунктат подмышечного л/у слева. В полученном материале цитограмма аденокарциномы, возможно, желудка. (10.01.2017).





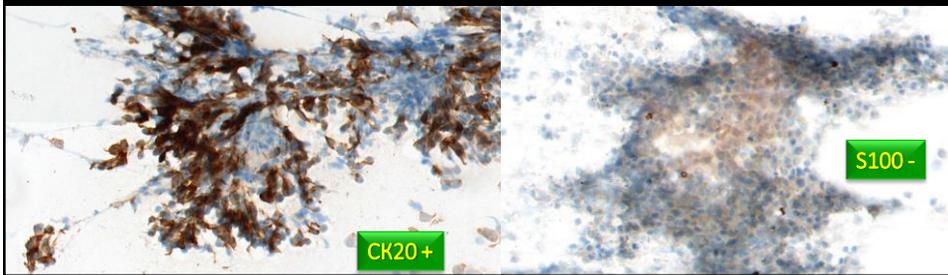
Пунктат надключичного л/у слева. В полученном материале цитограмма более всего соответствует метастазу аденокарциномы. Учитывая анамнез заболевания, рекомендуется ИЦХ исследование. (22.08.2017).



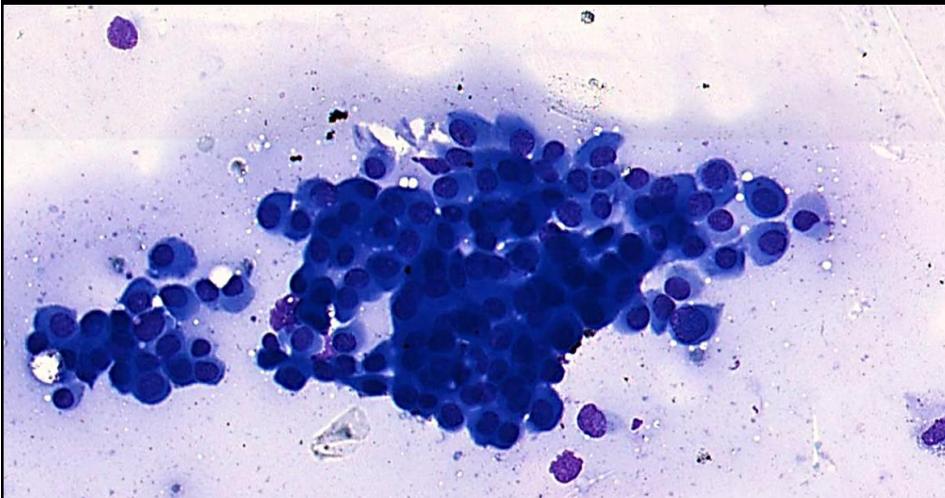


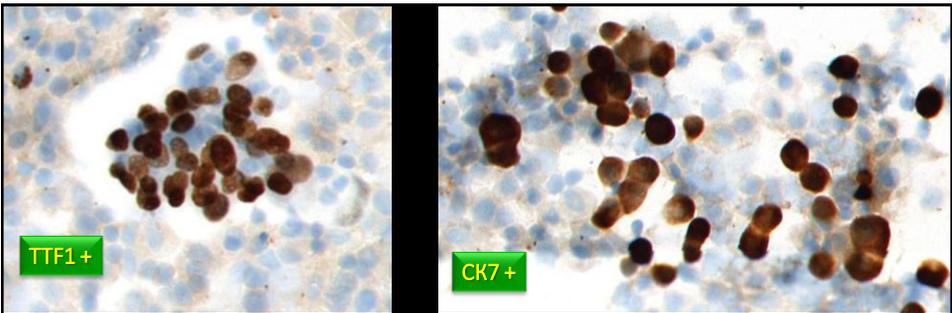
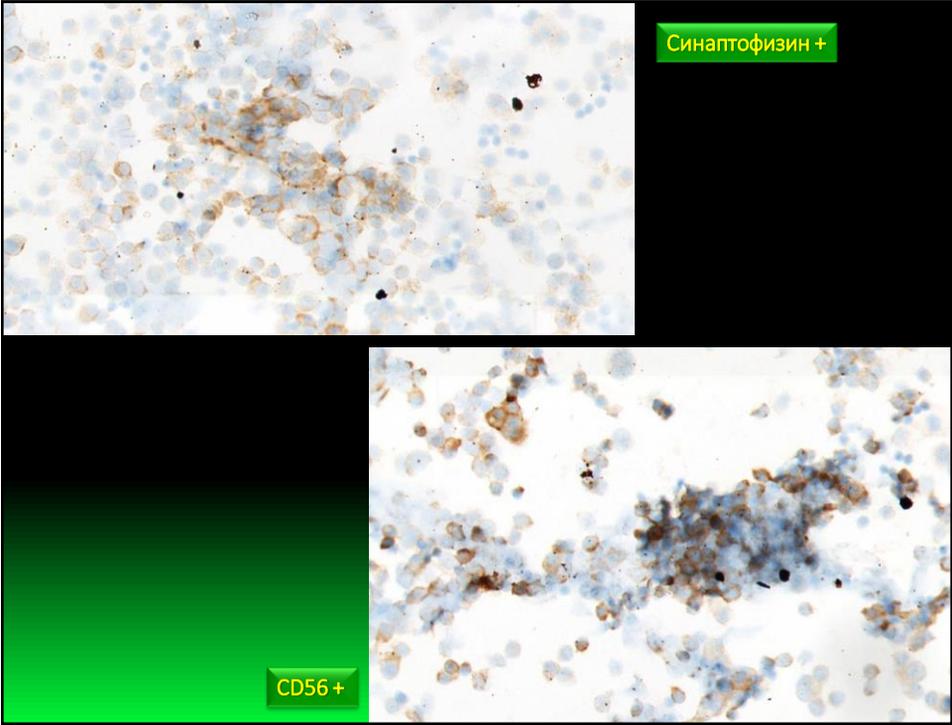
ИЦХ: CK20±/ CK7+ /S100-.

Заключение: цитограмма соответствует метастазу аденокарциномы.

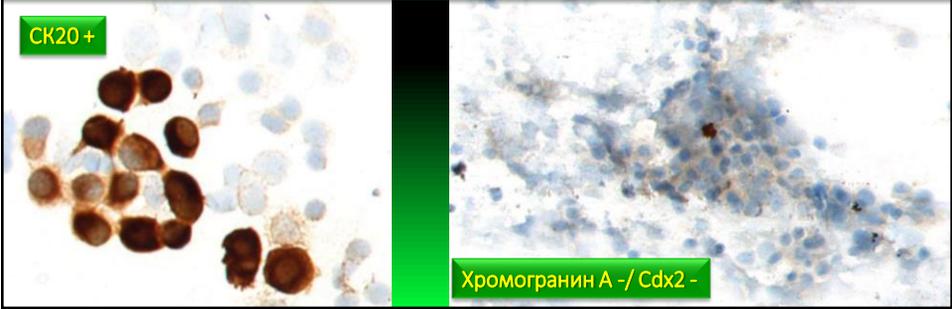


Плевральный выпот V=900мл. В полученном материале цитограмма специфического экссудата с наличием комплексов аденокарциномы. Учитывая анамнез заболевания, рекомендуется ИЦХ исследование. (22.08.2017)





ИЦХ: TTF1 + / CK20+ / CK7+ / синаптофизин + / CD56+ / хромогранин А - / Cdx2 -.
Заключение: цитогарма соответствует метастазу аденокарциномы легкого с признаками нейроэндокринной дифференцировки.



Причины злокачественных выпотов

Причины злокачественного плеврита

мужчины	Рак легкого	49%
	Лейкозы, лимфомы	21%
	Рак органов ЖКТ	7%
	Рак мочевого тракта	6%
	другие	17%
женщины	Рак МЖ	50%
	Лейкозы, лимфомы	17%
	Рак легкого	15%
	Рак яичников	12%
	другие	6%

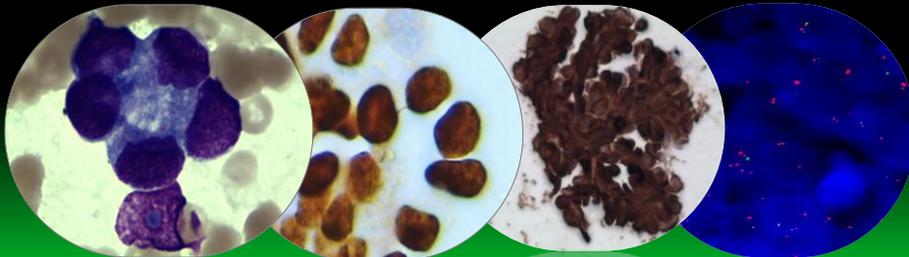
[Ben Davidson. Serous Effusions 2012].

Причины злокачественного асцита

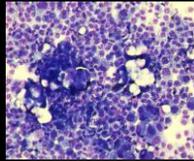
мужчины	Рак органов ЖКТ	68%
	Лейкозы, лимфомы	20%
	Рак легкого	7%
	Рак мочевого тракта	5%
	другие	17%
женщины	Рак МЖ	50%
	Лейкозы, лимфомы	17%
	Рак легкого	15%
	Рак яичников	12%
	другие	6%



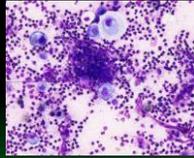
Цитологическая диагностика выпотных жидкостей при раке легкого



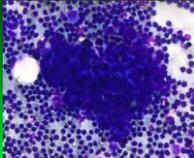
Цитологическая диагностика выпотных жидкостей при раке легкого



Наиболее часто причиной плеврального выпота является диссеминация аденокарциномы легкого – **80-90%**.



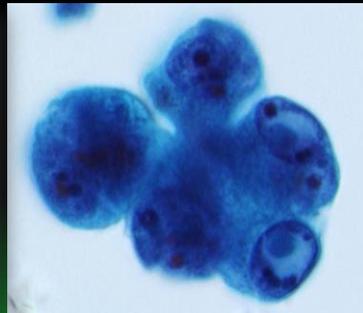
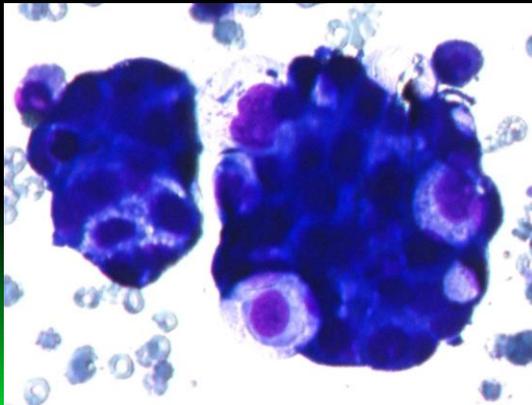
Плоскоклеточный рак легкого вызывает метастатический выпот реже – **10-15%**.



Мелкоклеточный рак легкого вызывает метастатический выпот еще реже – **5-10%**.

Морфология

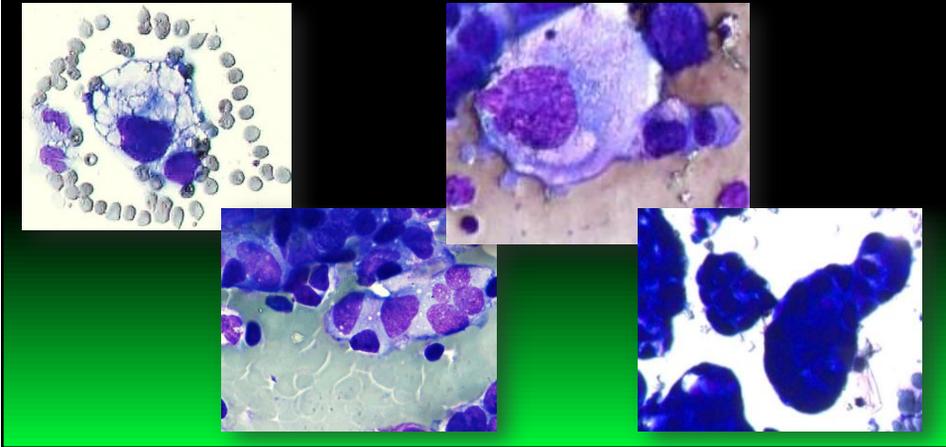
В плевральной жидкости соотношение различных форм РЛ иное, нежели при первичных опухолях – распространенные в легком ПКР и МКЛР практически не встречаются в плевральном выпоте, поскольку имеют зачатую центральную локализацию. АК в отличие от них имеет склонность к инвазии в плевру и отсевам по лимфоузлам плевры, поэтому чаще всего встречается в выпотах.



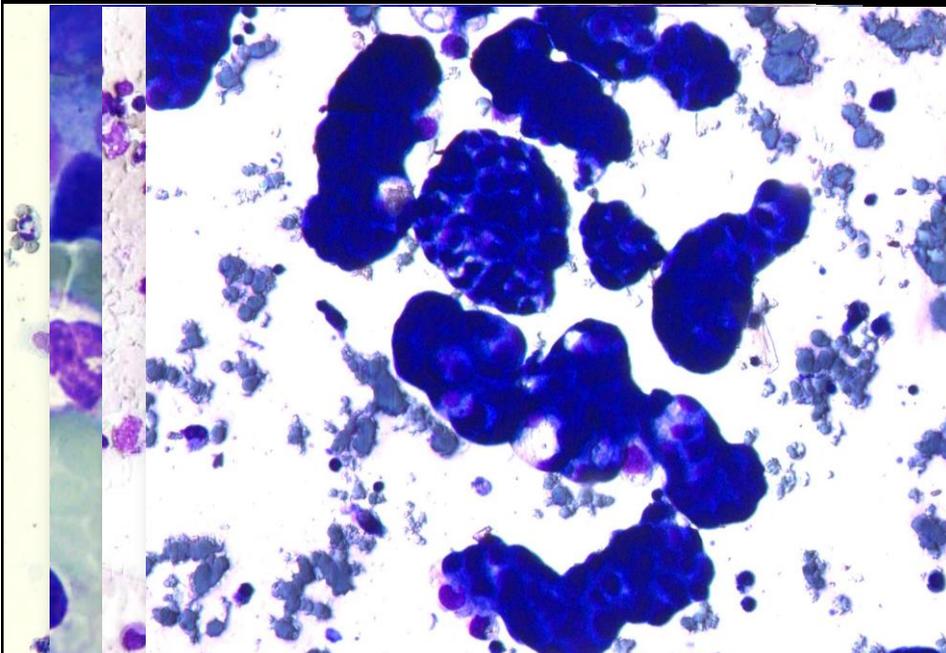
АКЛ

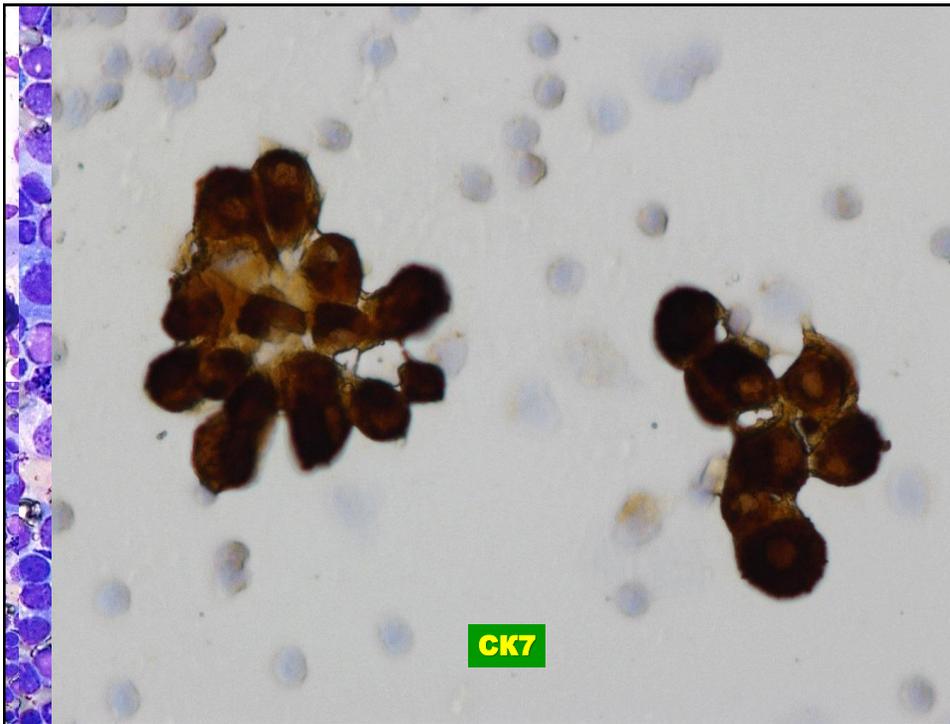
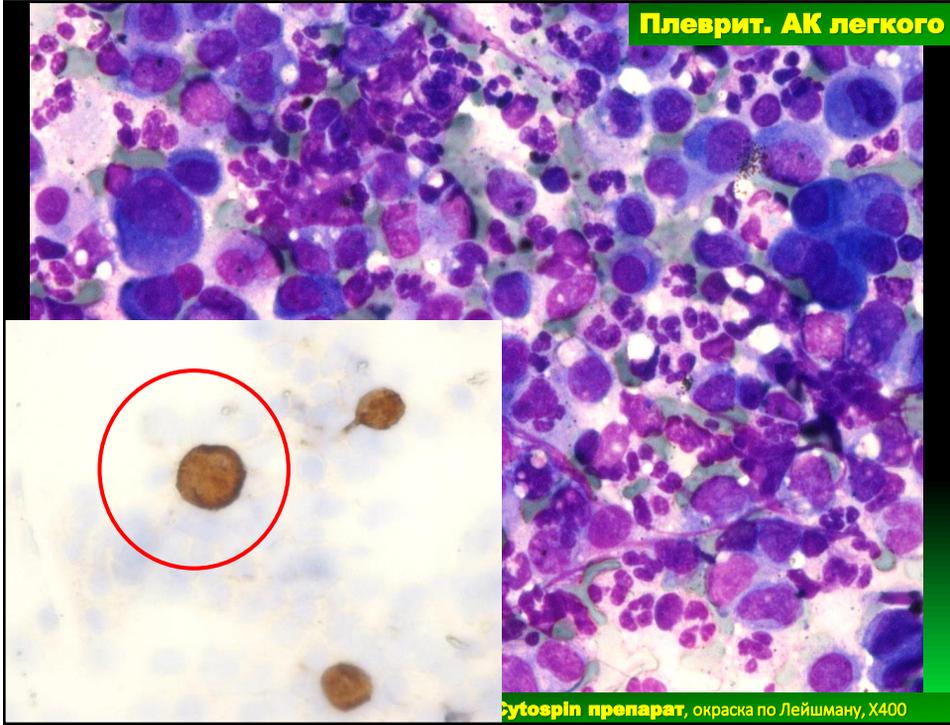
АДЕНОКАРЦИНОМА ЛЕГКОГО

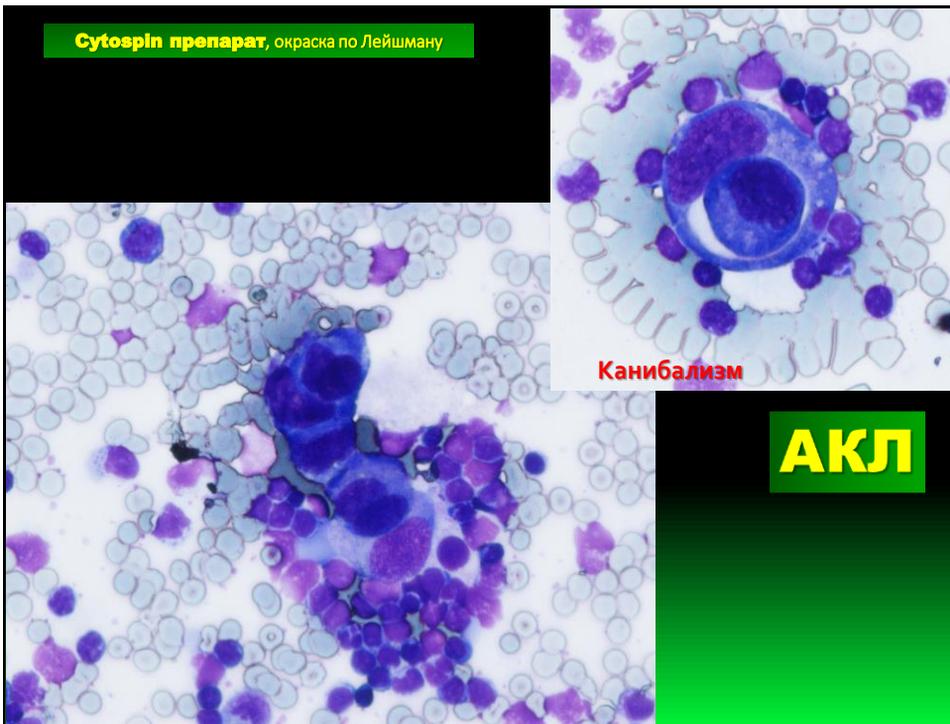
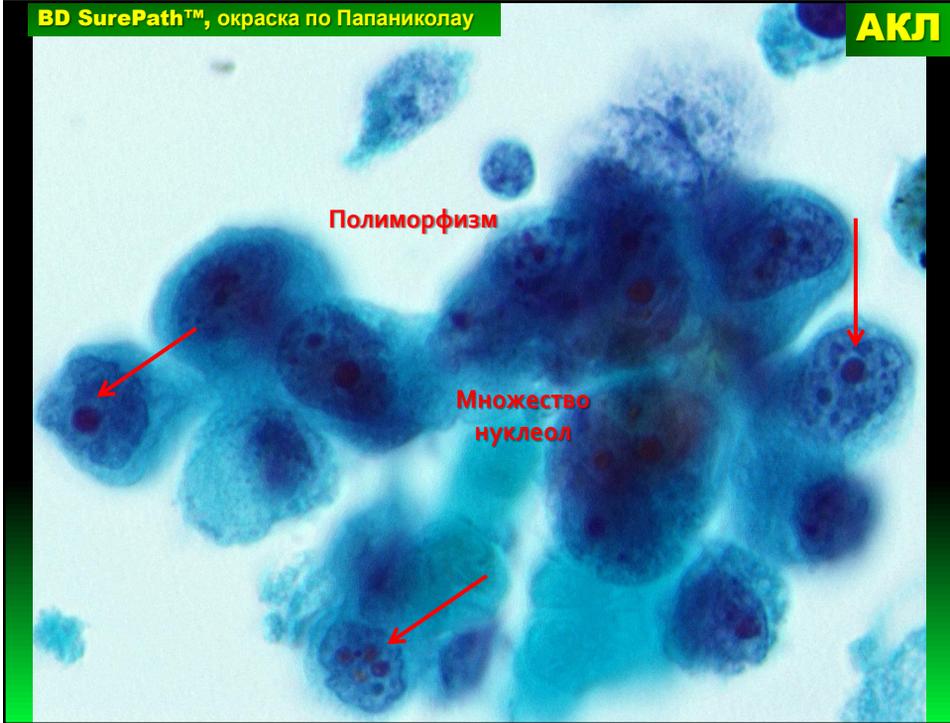
Чаще всего АК легкого в выпоте представлена в виде комплексов, которые хорошо контрастируют с мезотелием, - клетки опухоли часто превалируют. Опухолевые клетки обычно имеют средние размеры, плотно прилежат друг к другу в скоплениях, их цитоплазма вакуолизирована, ядро и ЯЦО увеличены, хроматин распределен неравномерно, выражены ядрышки.

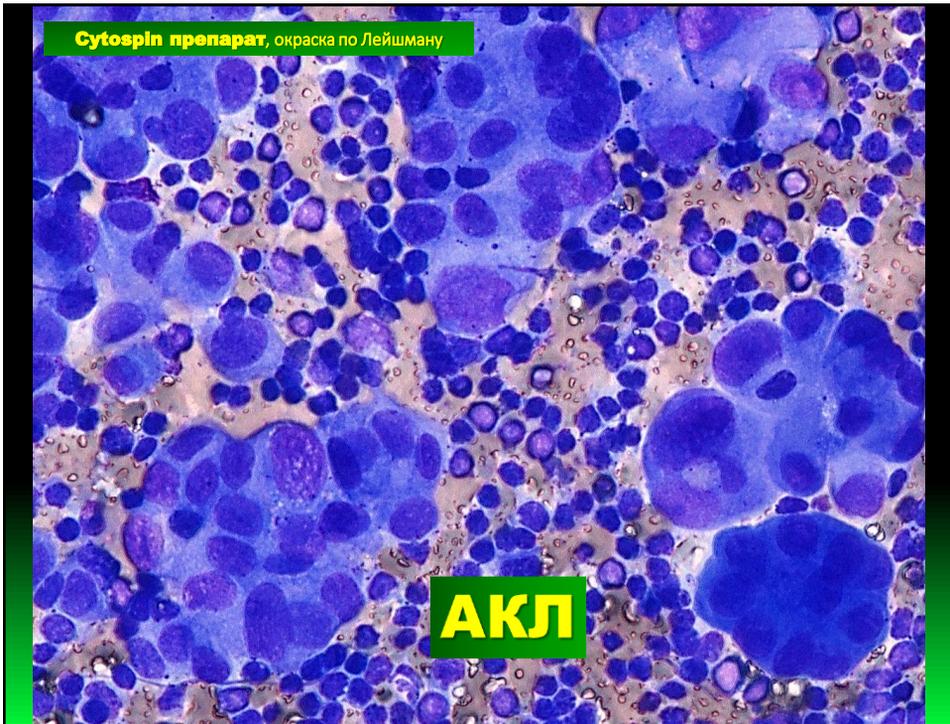
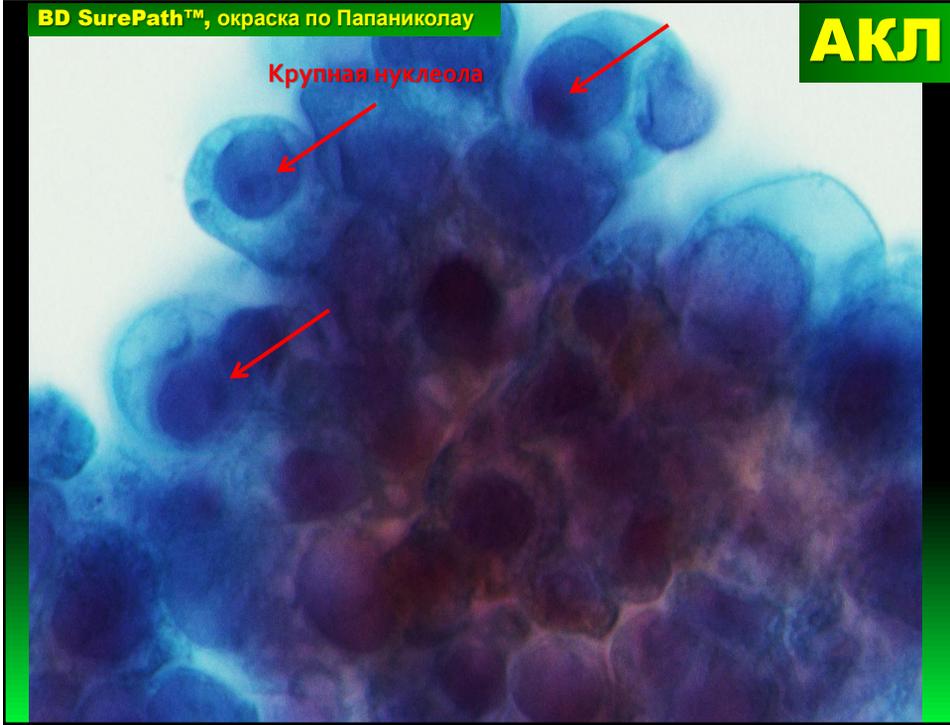


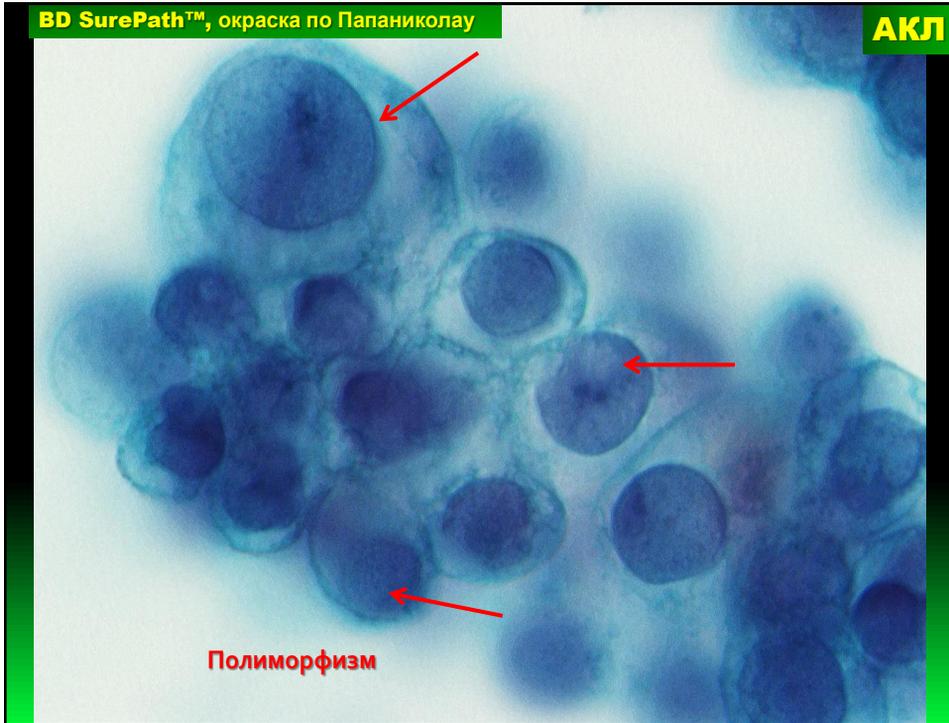
АДЕНОКАРЦИНОМА ЛЕГКОГО







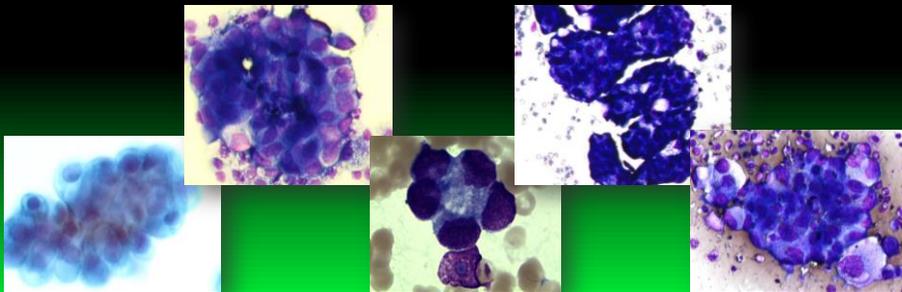


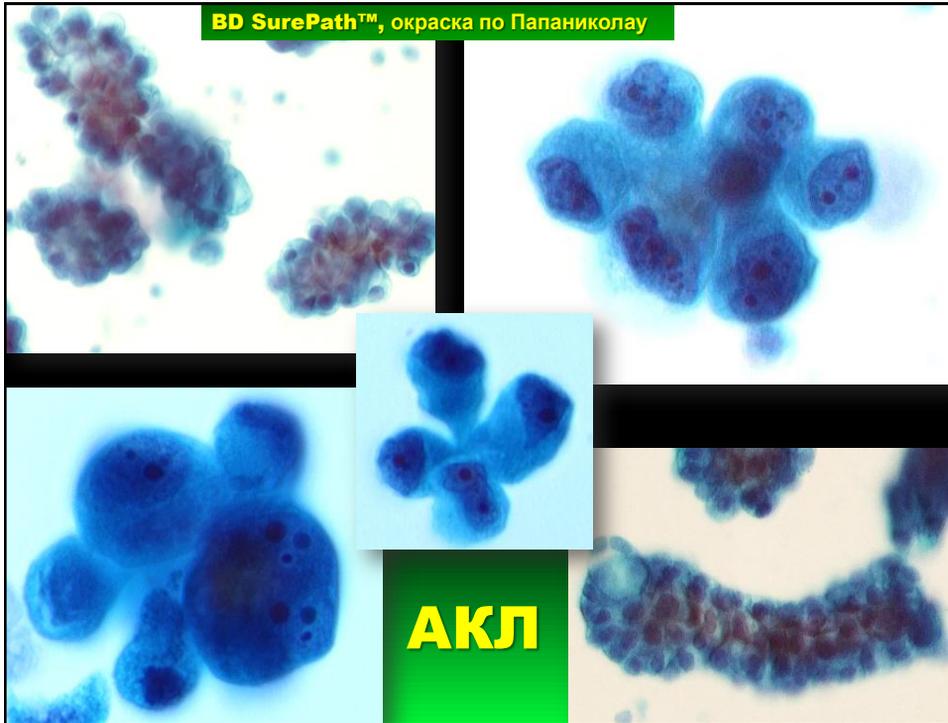


АДЕНОКАРЦИНОМА ЛЕГКОГО

Комплексы опухолевых клеток могут быть вариабельных размеров, крупные сферические структуры могут имитировать мезотелиому. При АК по типу БАР клетки опухоли могут выстраиваться в виде «лепестков цветка». Часто встречаются многоядерные клетки, могут обнаруживаться псаммомные тельца.

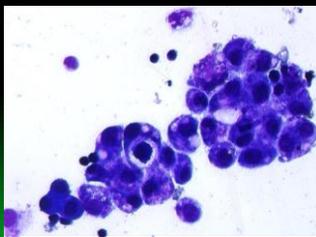
При низкой степени дифференцировки АК легкого в плевральном выпоте чаще обнаруживаются отдельно лежащие клетки с эксцентрично расположенным ядром, выраженной атипией. Изредка цитоплазма опухолевых клеток может содержать гликоген в виде крупных вакуолей.



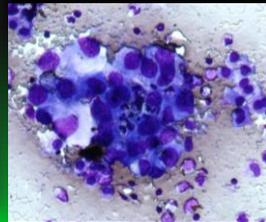


Дифференциальная диагностика

- Реактивный мезотелий: небольшие вакуоли в клетках рака могут имитировать межклеточные «окошки/мостики» в мезотелии, атипия обычно более выражена.
- Мезотелиома: АК легкого рентгенологически выглядит как утолщение плевры, а не как узловое образование. Многоядерные клетки не являются специфической находкой ни для АК, ни для ММ, однако выраженный клеточный полиморфизм и «монотонная» морфология опухолевых клеток больше характерны для ММ, для АК больше характерна выраженная атипия клеток и ядер.



Реактивный мезотелий



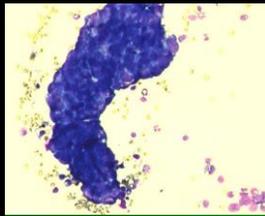
АКЛ



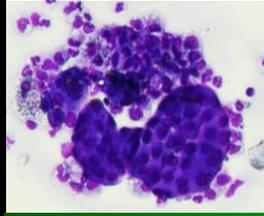
Мезотелиома

Дифференциальная диагностика

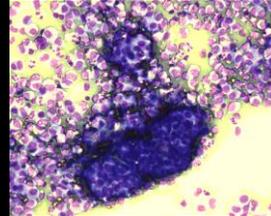
- Другие АК: комплексы клеток РЛ можно спутать с РМЖ, РЯ, иногда с карциномами ЖКТ. Отдельно лежащие опухолевые клетки также могут быть похожи на клетки рака ЖКТ (особенно РЖ) и РМЖ.



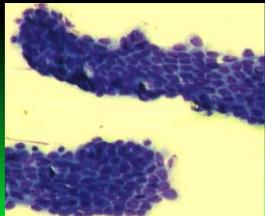
АК яичников



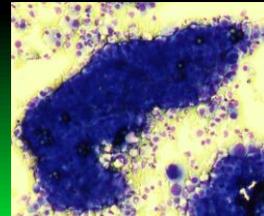
мезотелиома



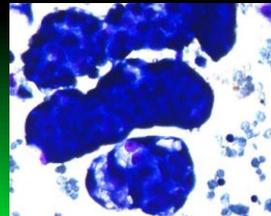
АК желудка



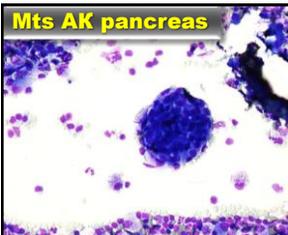
РМЖ



АК эндометрия



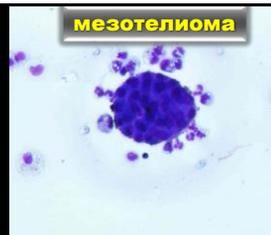
АК легкого



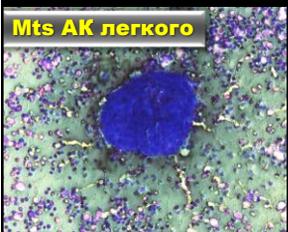
Mts АК pancreas



Mts АК яичников



мезотелиома

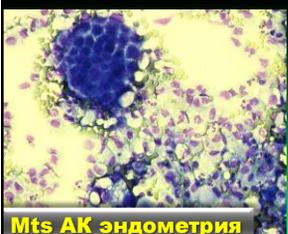


Mts АК легкого

?



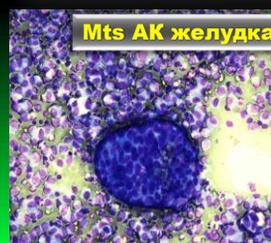
Mts меланомы



Mts АК эндометрия

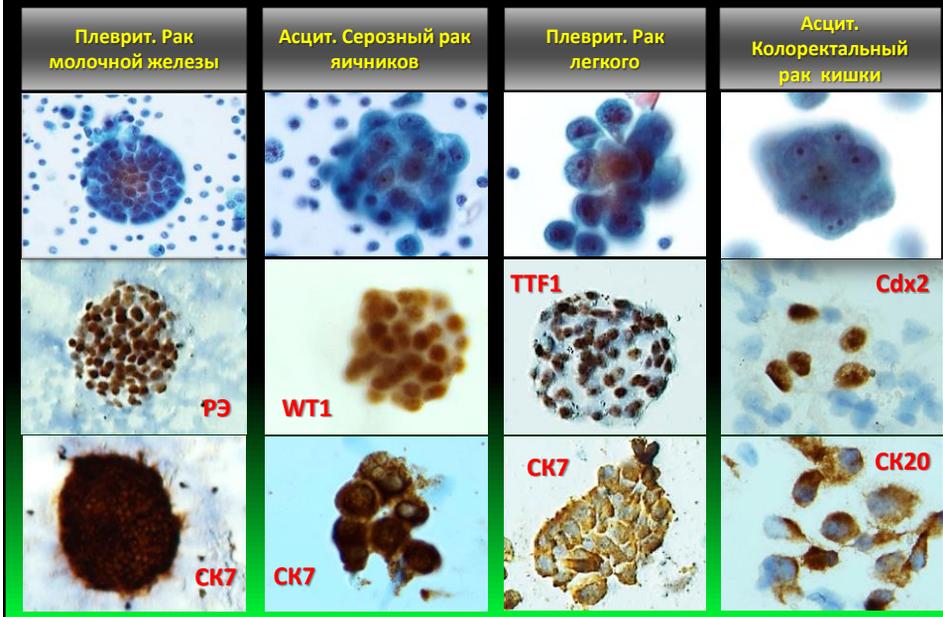


Mts РМЖ



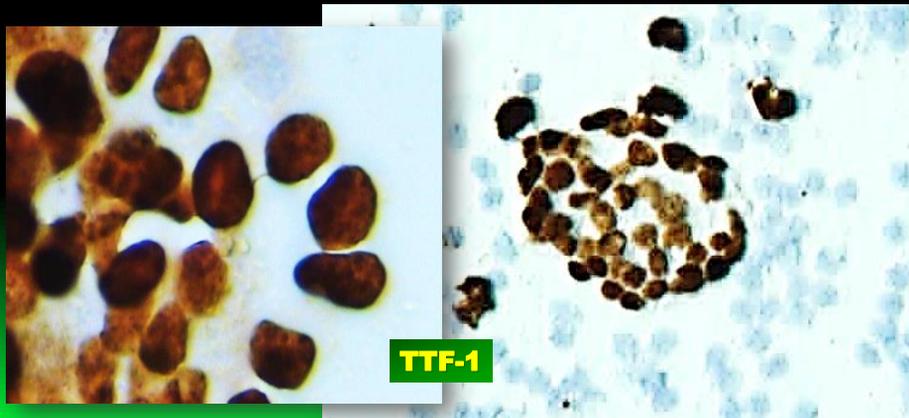
Mts АК желудка

ИЦХ исследование весьма успешно позволяет различить их.



Маркеры «принадлежности к легким»

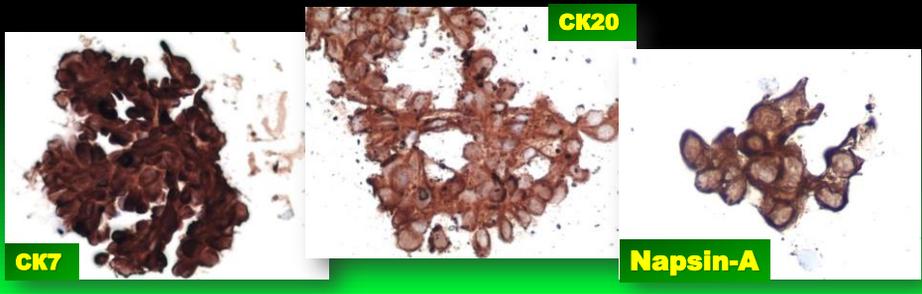
TTF-1 экспрессируется в эпителиальных клетках легкого и щитовидной железы в норме и в соответствующих злокачественных опухолях. Выраженная экспрессия TTF-1 отмечается в клетках АК и МКРЛ (до 7% ПКРЛ). Исследования показывают, что данный маркер обладает 92% чувствительностью (окрашивание 61 из 66 случаев) и 100% специфичностью при дифференцировке АК легкого от мезотелиомы.



Маркеры «принадлежности к легким»

Napsin-A – аспарагиновая протеаза, участвующая в N- и C-процессинге proSP-B сурфактанта в альвеолоцитах II типа. Диагностически этот маркер более значим, чем SP-A, обнаруживается в 87,5% карцином легкого. Также Napsin-A превосходит в чувствительности и TTF-1, причем и в количественном отношении (экспрессируется в большем числе клеток, что дает возможность использовать его на малоклеточном материале).

CK7 и CK20 – неспецифические маркеры для легких, однако позволяют дифференцировать АК легкого от других первичных опухолей. Рак легкого обычно CK7(+) и CK20 (-) (в 50%). Следует отметить, что муцинозный вариант АК имеет противоположный профиль.

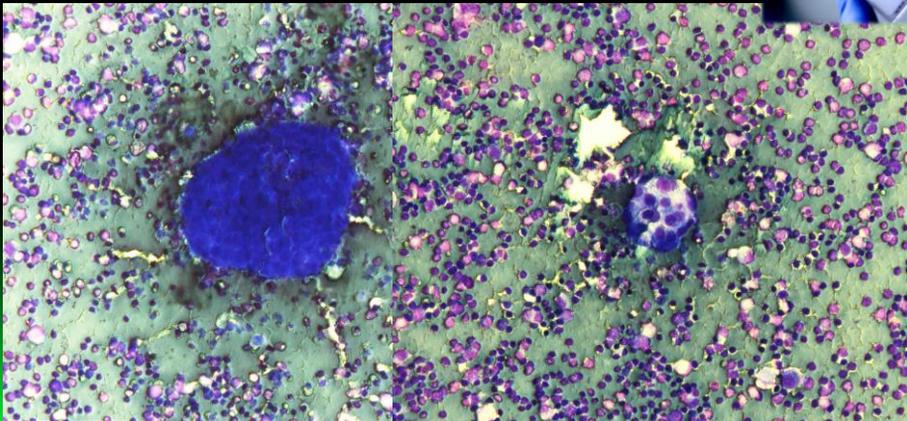


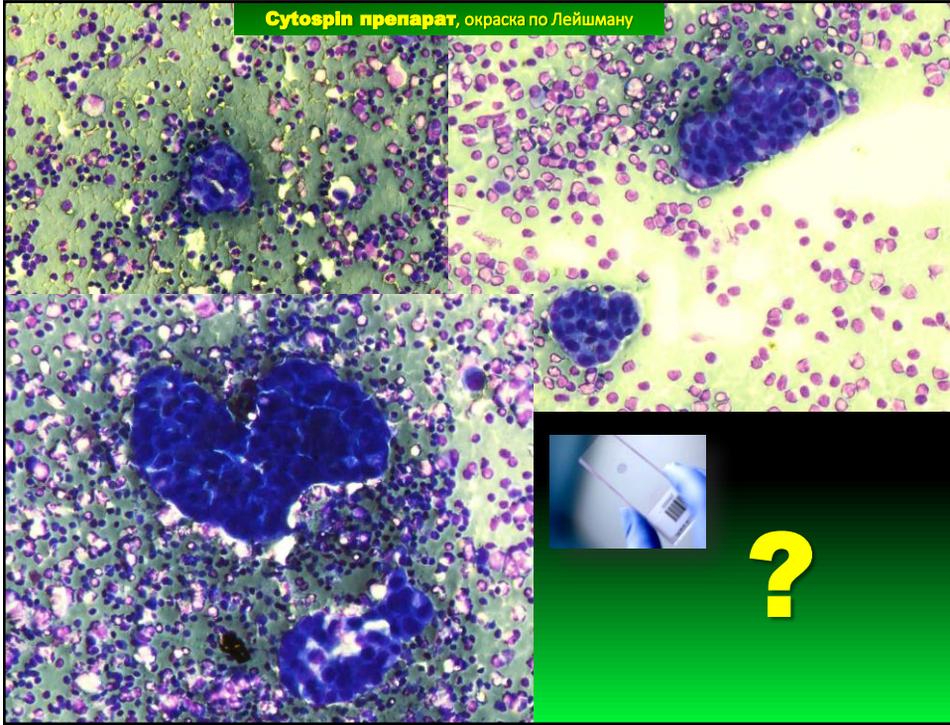
Клиническое наблюдение: пациентка К., 56 лет.

Клинический диагноз: рак молочной железы III ст, образование в легком (МТС?), плеврит. Жидкость из плевральной полости в V=300мл.

Цитологическое заключение: специфический экссудат с наличием комплексов клеток аденокарциномы.

Препараты Cytospin (окраска по Лейшману, X200).



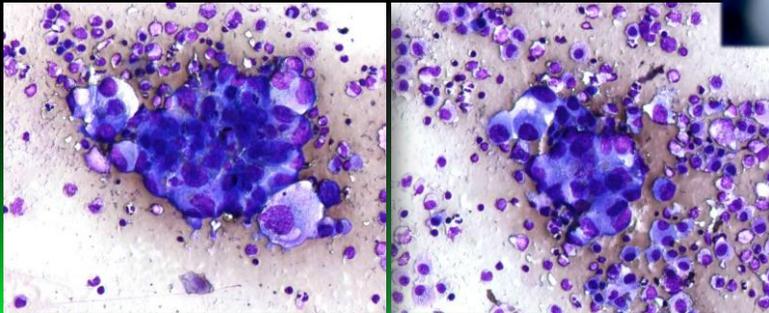


ИЦХ исследование биологических жидкостей	212/%	Чувствительность	Специфичность
БПО	18/9%	92%	91%
ПМО	24/11%	89%	92%

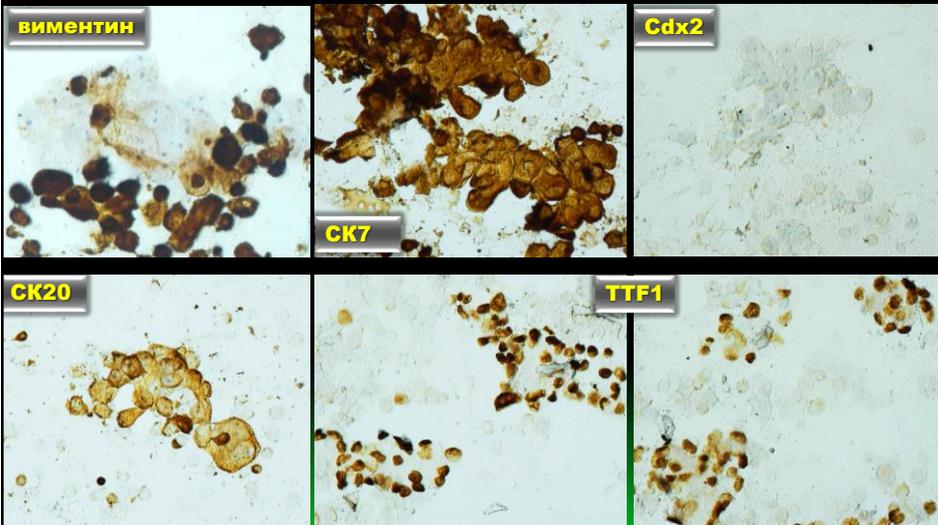
Клиническое наблюдение : пациент В., 49 лет.

Клинический диагноз: поражение костей, легких, лимфатических узлов. Лимфома?

Цитологическое заключение: (плевральная жидкость V=400мл) цитограмма соответствует метастазу аденокарциномы.



Иммуноцитохимическое исследование:



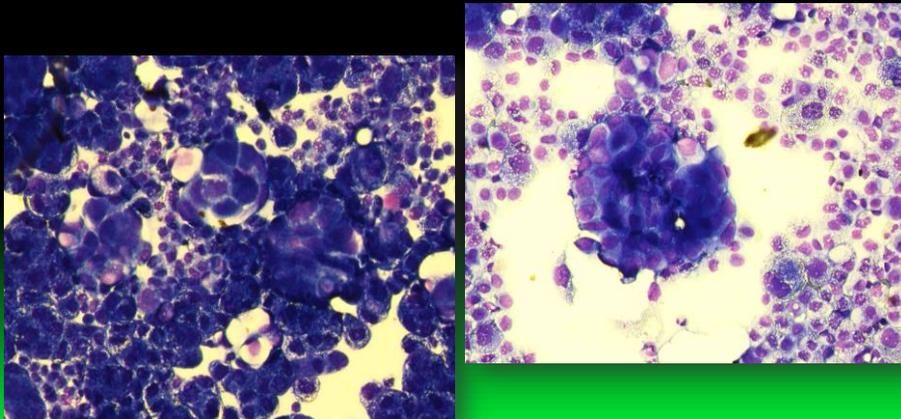
Заключение: Метастаз аденокарциномы легкого.

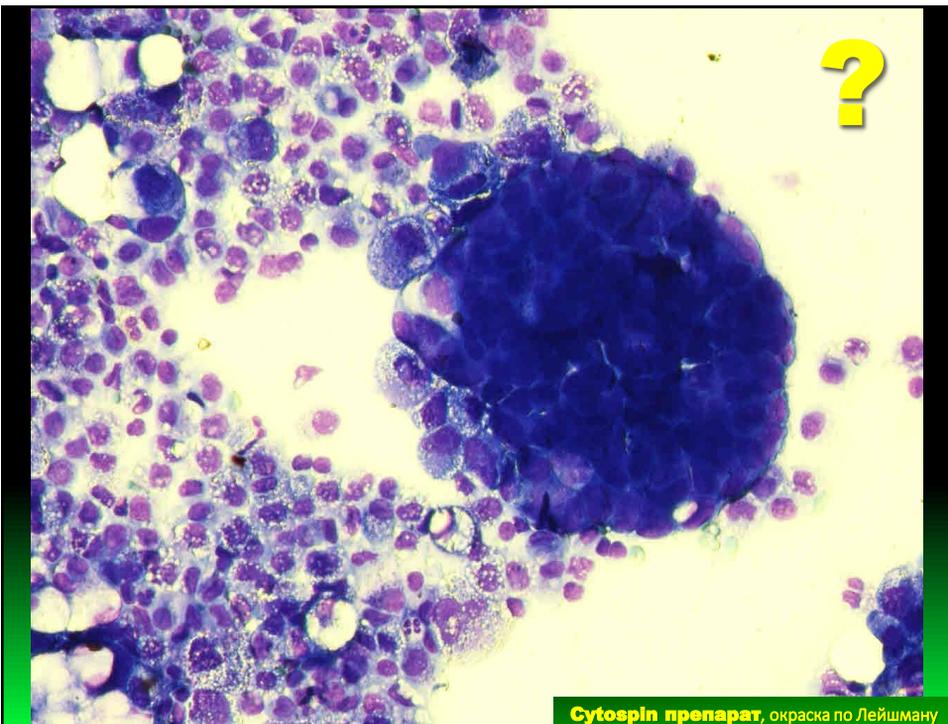
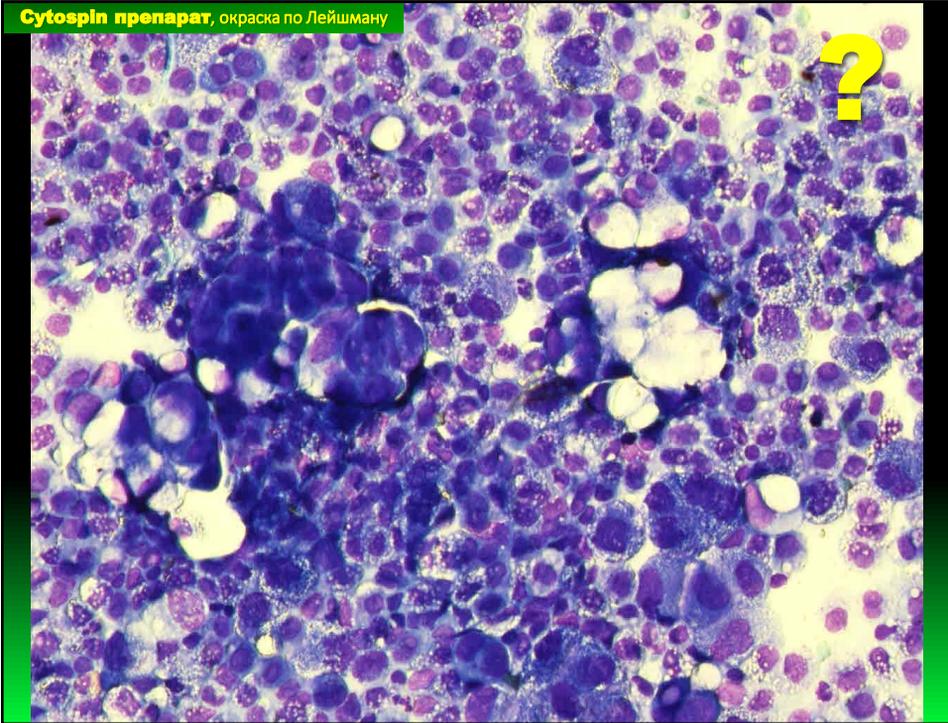
Клиническое наблюдение: пациентка О., 74 года.

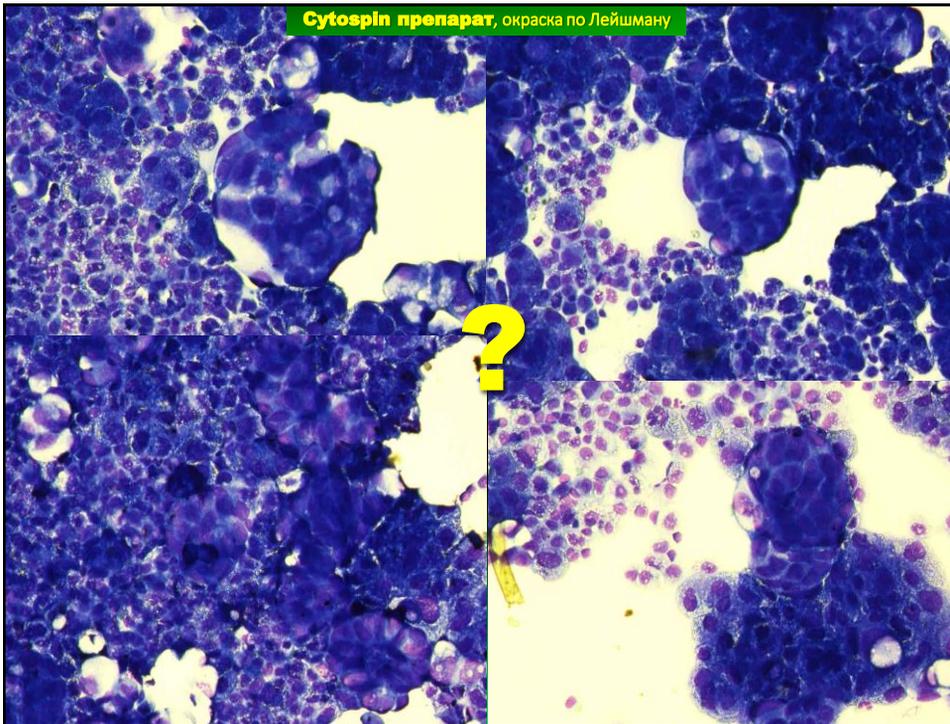
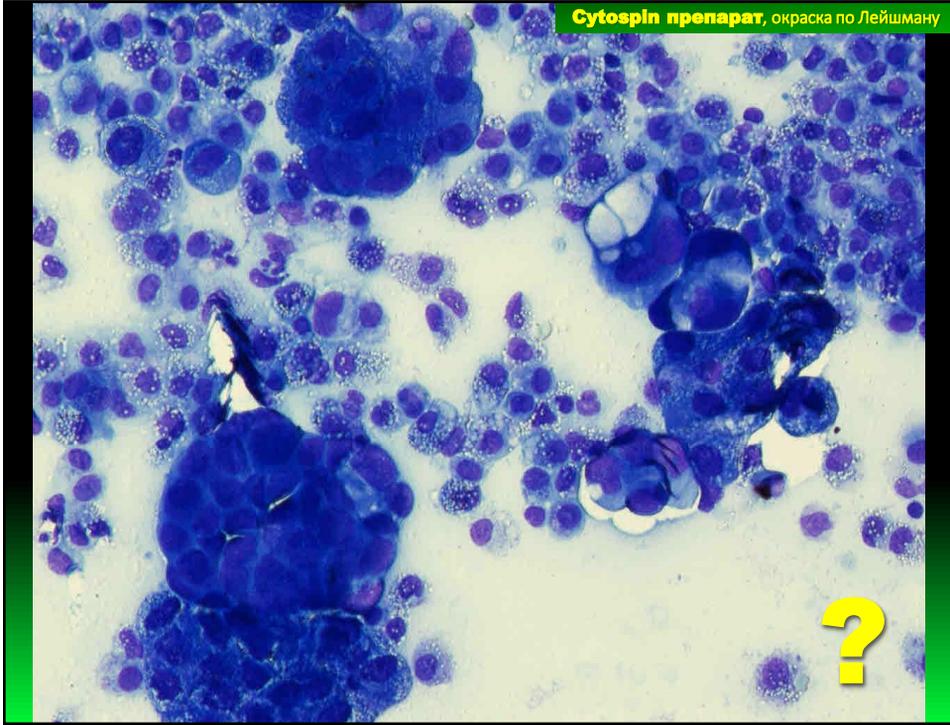
Клинический диагноз: плеврит без ПВО. Жидкость из плевральной полости в V=600мл.

Цитологическое заключение: специфический экссудат с наличием комплексов клеток аденокарциномы.

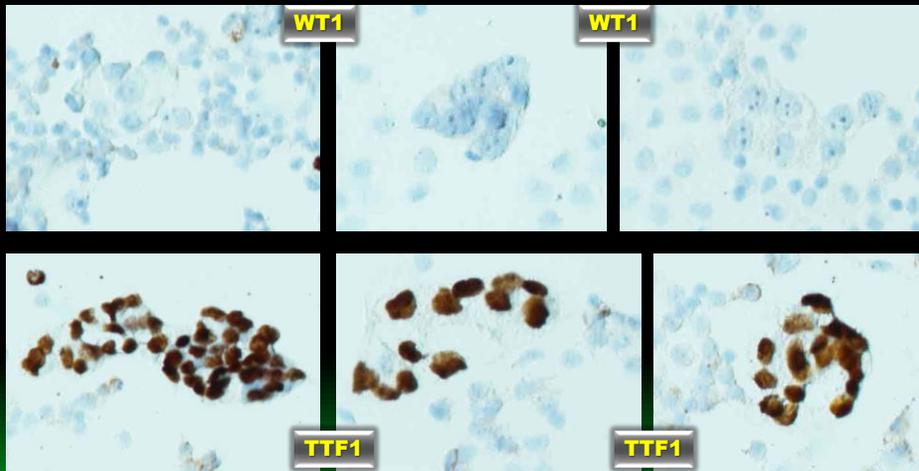
Жидкостные препараты Cytospin (окраска по Лейшману, X200).







Иммуноцитохимическое исследование:



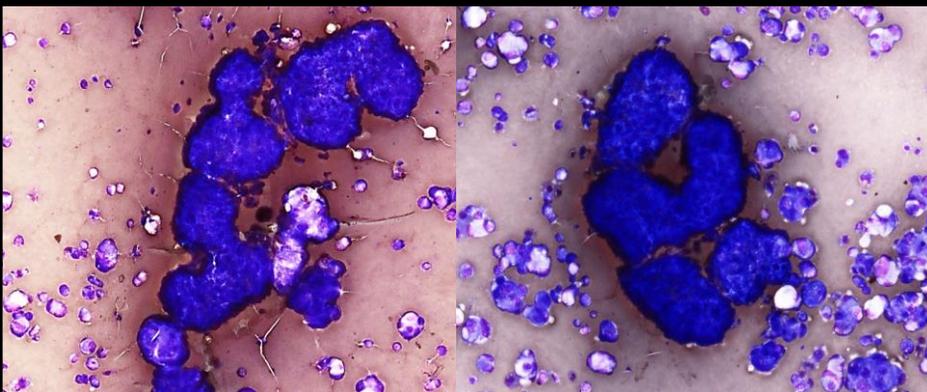
Заключение: метастаз аденокарциномы легкого.

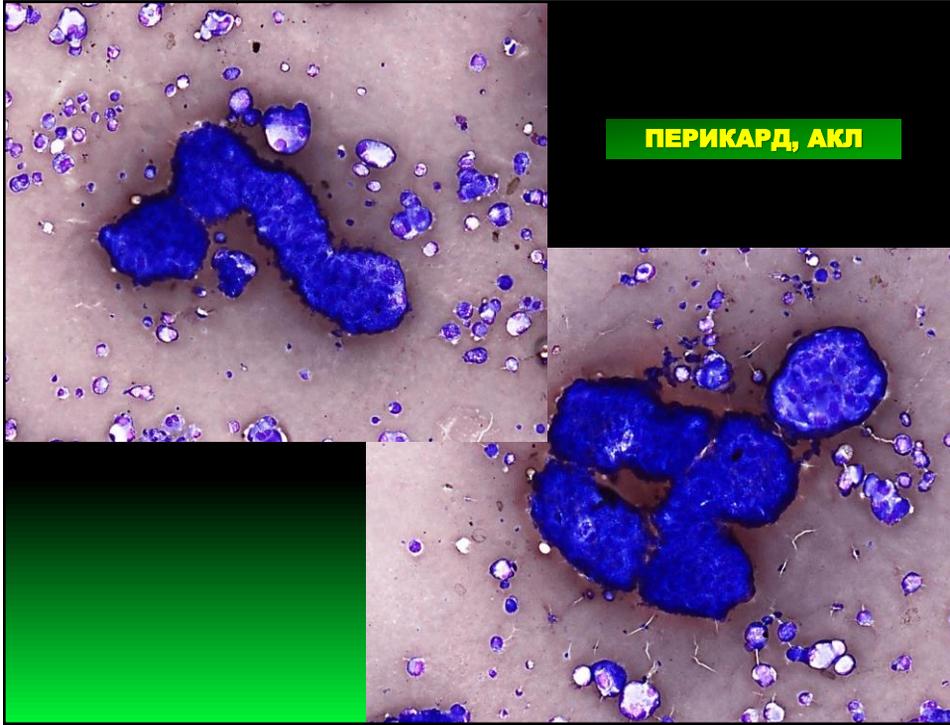
Клиническое наблюдение: пациент С., 76 года.

Клинический диагноз: периферический рак легкого. Жидкость из перикарда в V=300мл.

Цитологическое заключение: специфический экссудат с наличием комплексов клеток аденокарциномы.

Жидкостные препараты Cytospin (окраска по Лейшману, X200).

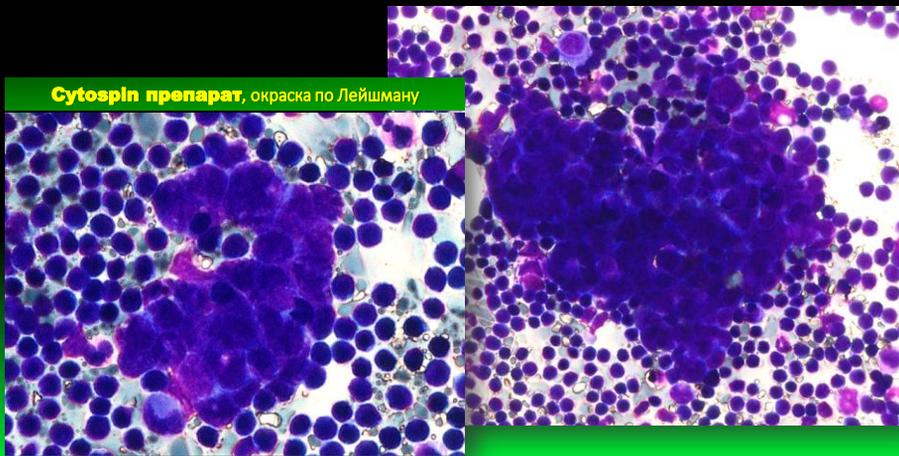






МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (МКРЛ)

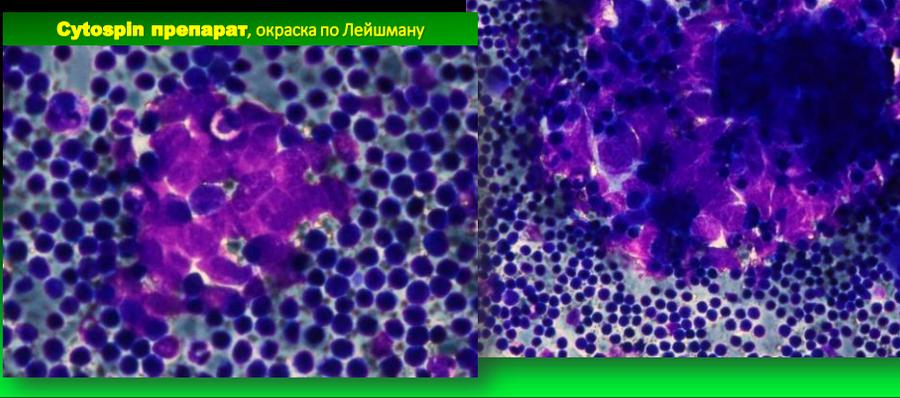
МКРЛ редко обнаруживается при исследовании выпотных жидкостей, обычно в виде отдельных клеток и небольших групп/цепочек с дегенеративными изменениями, клеточность редко бывает удовлетворительной. Размеры клеток сравнительно небольшие (не более 3х диаметров лимфоцита), ЯЦО высокое.



МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (МКРЛ)

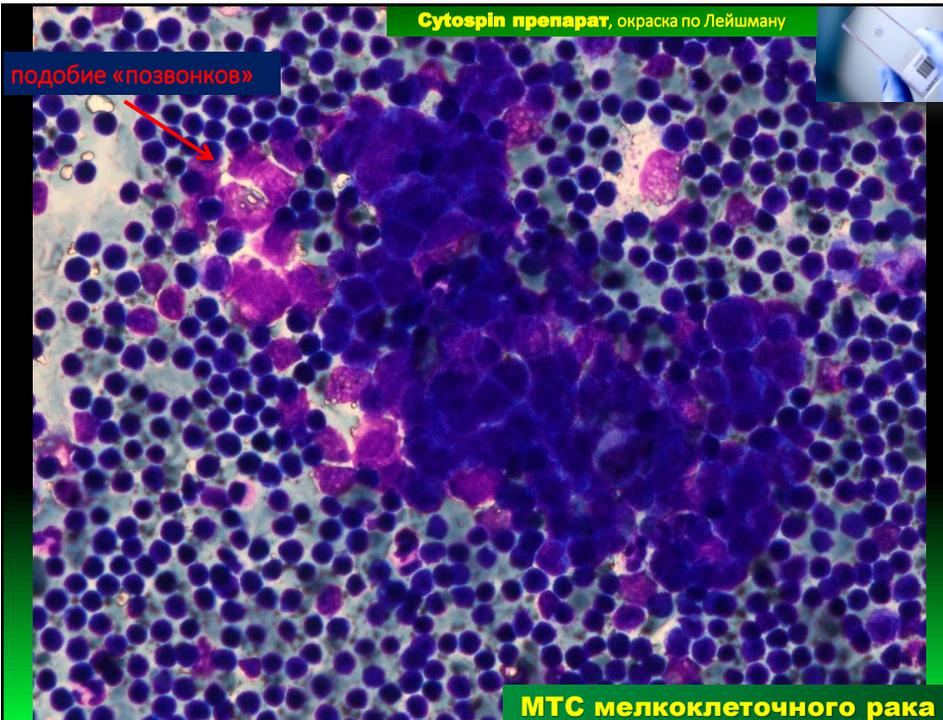
В жидкости цитоплазма клеток МКРЛ может выглядеть более обильной, ядра гиперхромные, с грубо-гранулярным хроматином, нуклеолы не просматриваются. Границы ядер четкие, в цепочках клетки лежат наподобие «позвонков». Ввиду плотного прилегания клеток друг к другу форма ядер очень разнообразная – угловатая, двояковогнутая, полулунная, округлая и пр.

Cytospin препарат, окраска по Лейшману



Cytospin препарат, окраска по Лейшману

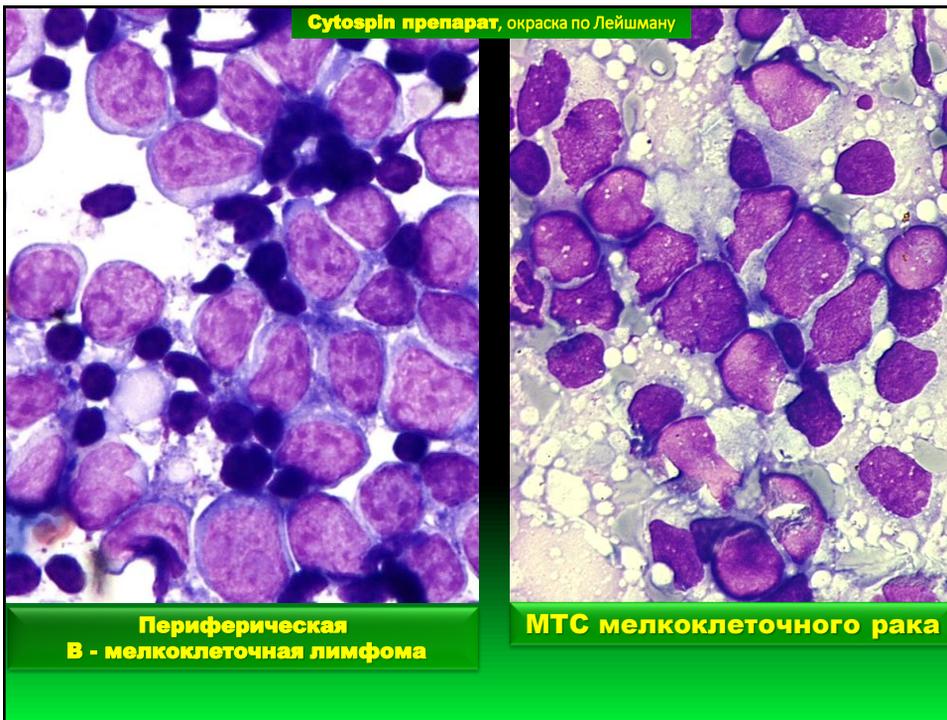
подобие «позвонков»



МТС мелкоклеточного рака

Дифференциальная диагностика

1. **Лимфоцитоз и лимфома** – на лимфому указывает более мономорфный клеточный состав, клетки с узким ободком цитоплазмы, наличие борозд в ядрах или нуклеол зависит от типа лимфомы. В определении фенотипа помогает ИЦХ, проточная цитометрия.
2. **Мелкокруглоклеточные опухоли** – саркома Юинга/примитивная нейроэктодермальная опухоль, рабдомиосаркома, опухоль Вильмса, нейробластома. В жидкостях эти опухоли встречаются редко, морфологически также представлены округло-овальной формы с высоким ЯЦО и скудной цпм, однако не образуют характерных для МКРЛ структур и цепочек. За исключением нейробластомы, все эти опухоли отрицательны по НЭ-маркерам.
3. **Мелкоклеточный рак** внелегочной локализации – встречается в жидкостях крайне редко, морфологически неотличим от МКРЛ. Однако, рак из клеток Меркеля дает гранулярное окрашивание на CK20 в отличие от МКРЛ. TTF-1, соответственно, гораздо реже выявляется в мелкоклеточных раках не легочного происхождения.



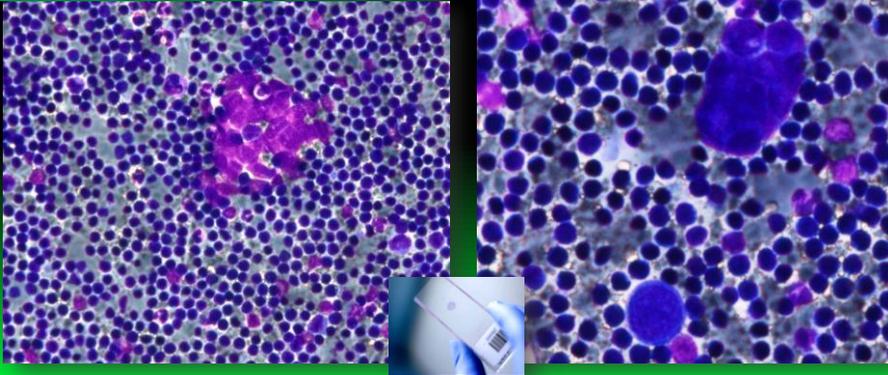
Клиническое наблюдение: пациент С., 64 лет.

Клинический диагноз: Рак легкого. Жидкость из плевральной полости в V=500мл.

Цитологическое заключение: специфический экссудат с наличием комплексов клеток рака, вероятно, мелкоклеточного.

Препараты Cytospin (окраска по Лейшману, X200).

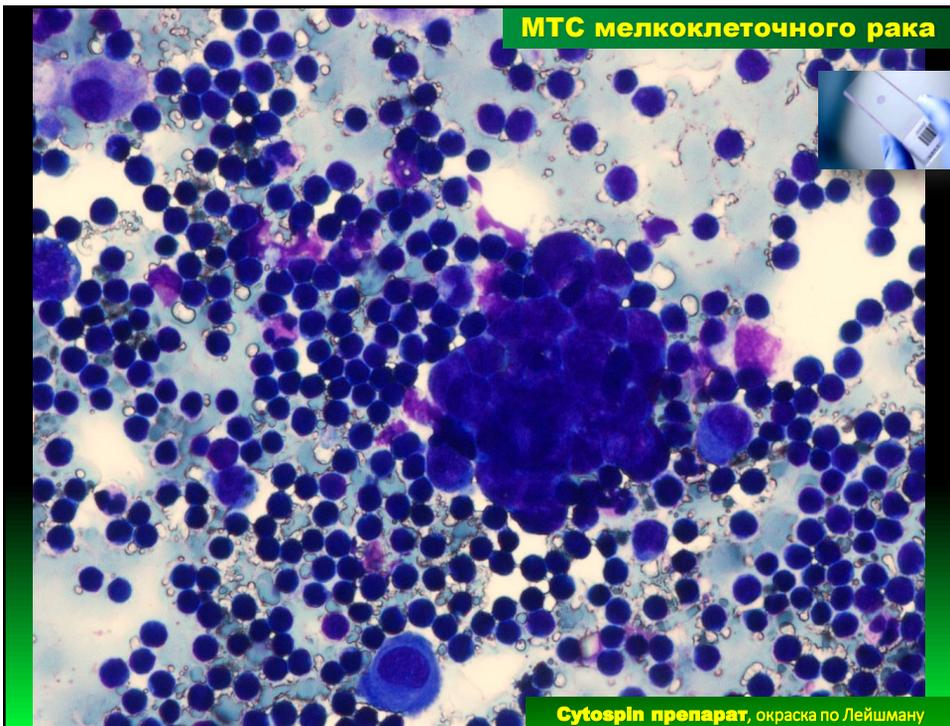
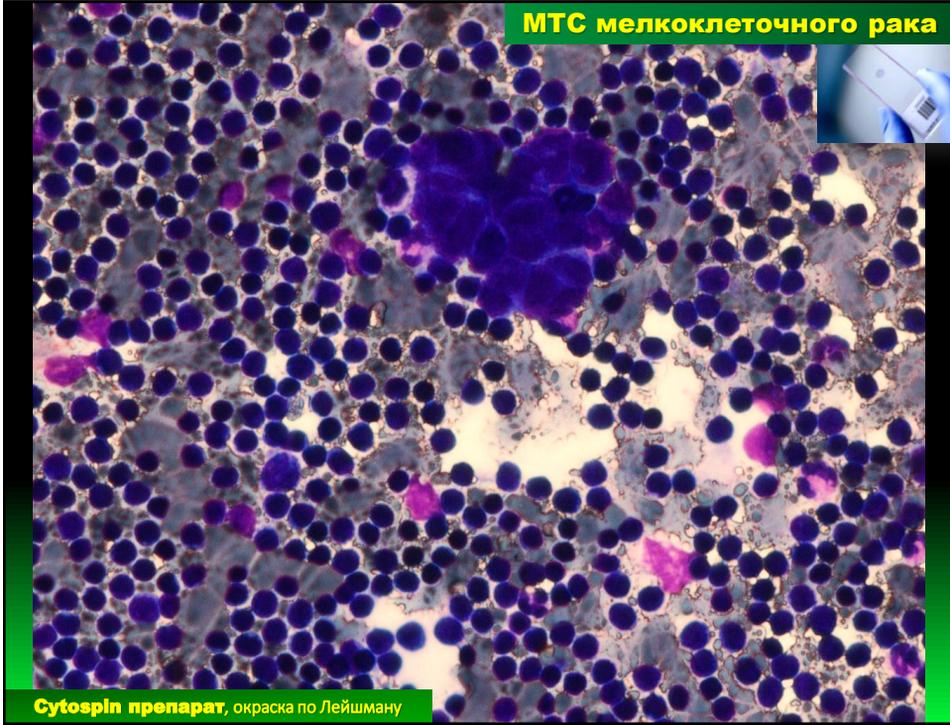
МТС мелкоклеточного рака



Cytospin препарат, окраска по Лейшману

МТС мелкоклеточного рака

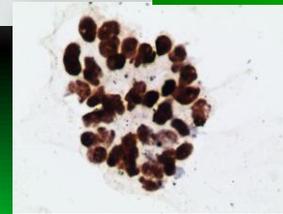




Дополнительные методы

Цитокератины – МКРЛ обычно позитивен по CAM5.2, CK8, CK18, CK5/6, CK7 и CK19, однако менее чем в 10% позитивен по CK20 в отличие от нейроэндокринных опухолей кожи. Окраска обычно точечная/гранулярная.

Позитивное окрашивание **TTF-1** наблюдается в **94% МКРЛ**.



Дополнительные методы

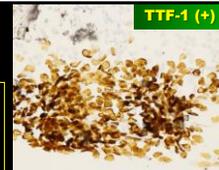
Нейроэндокринные маркеры – наилучшие показатели чувствительности и специфичности достигаются при совместном использовании хромогранина А, синаптофизина и CD56.

Хромогранин А – главный, высокоспецифичный компонент нейросекреторных гранул.

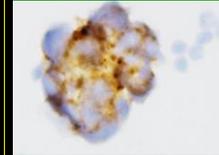
Синаптофизин – кальций-связывающий гликопротеин, трансмембранный белок синаптических пузырьков, неспецифичный, но высокочувствительный маркер даже при малом количестве гранул в клетках МКРЛ.

Нейрон-специфическая энлаза (NSE) – гамма-димер фермента энлазы, обнаруживаемый в клетках нейроэндокринной системы. Высокочувствительный маркер, но низкоспецифичен из-за перекрестных реакций между гамма-димерами и гетеродимерами.

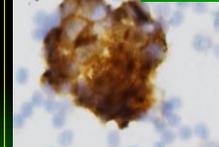
CD56 – член семейства молекул адгезии нервных клеток. Неспецифичен для НЭО, однако экспрессируется в 95-100% МКРЛ, также позитивные реакции отмечаются для НЭО яичников, эндометрия, почек.



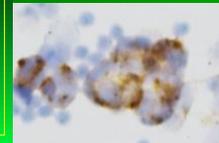
Синаптофизин (+)

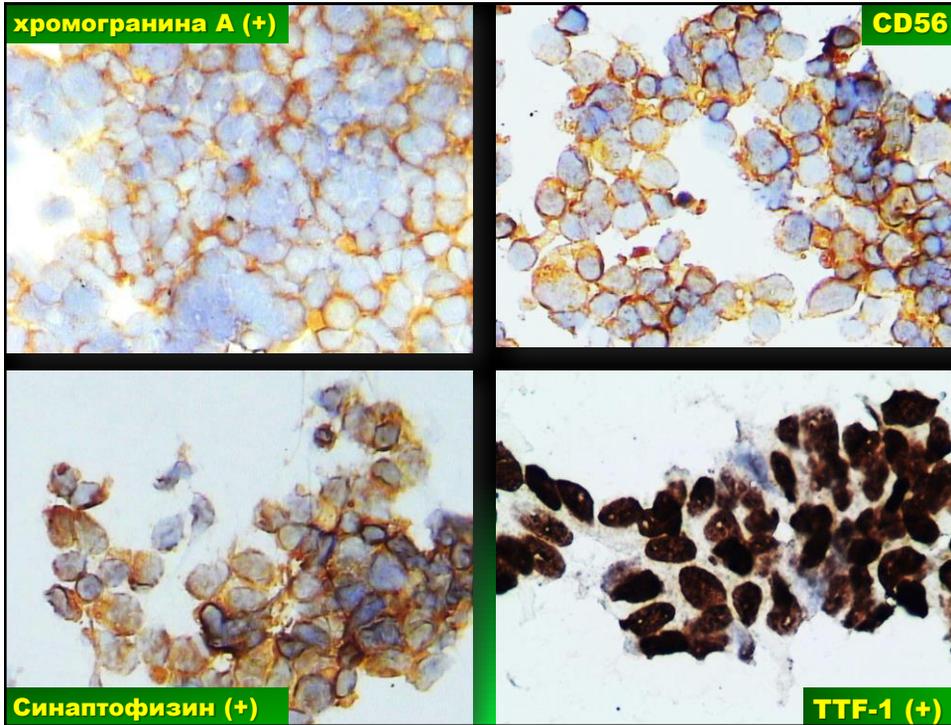


CD56 +



хромогранина А (+)





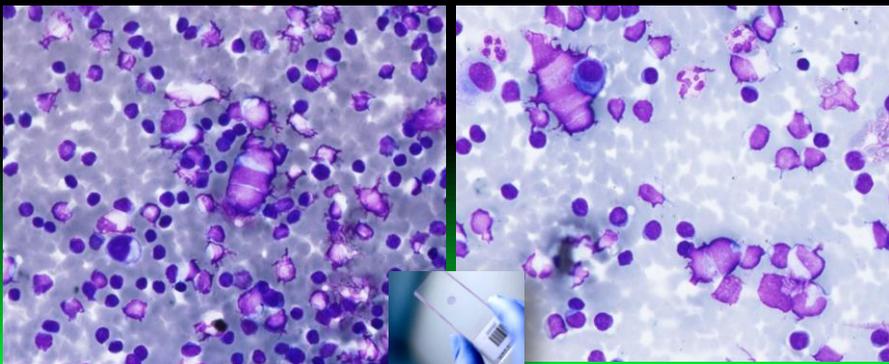
Клиническое наблюдение: пациент С., 77 лет.

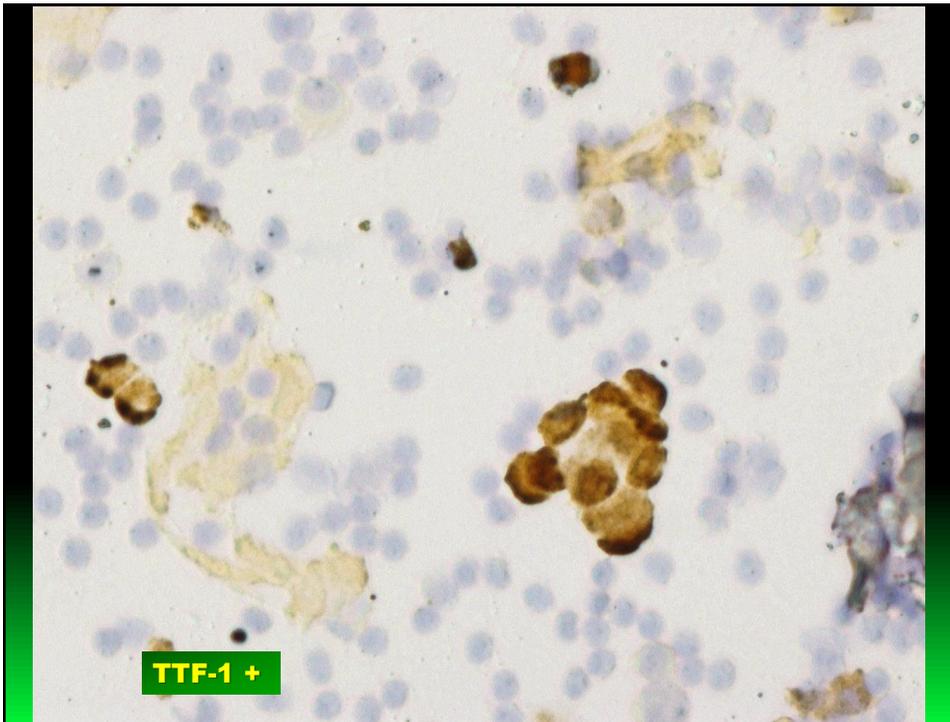
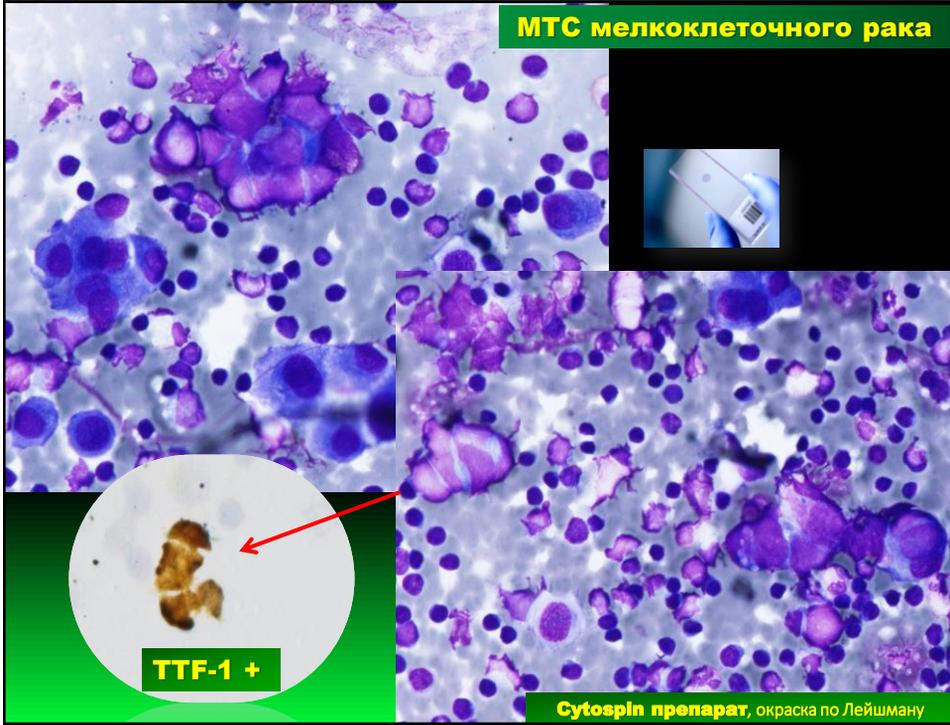
Клинический диагноз: Рак легкого. Жидкость из плевральной полости в V=300мл.

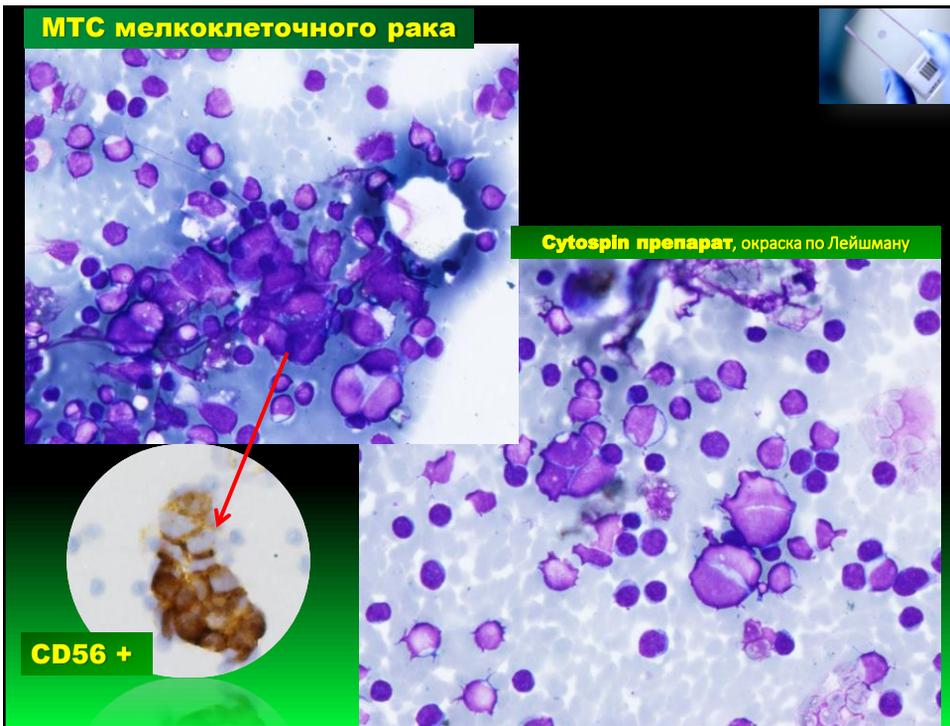
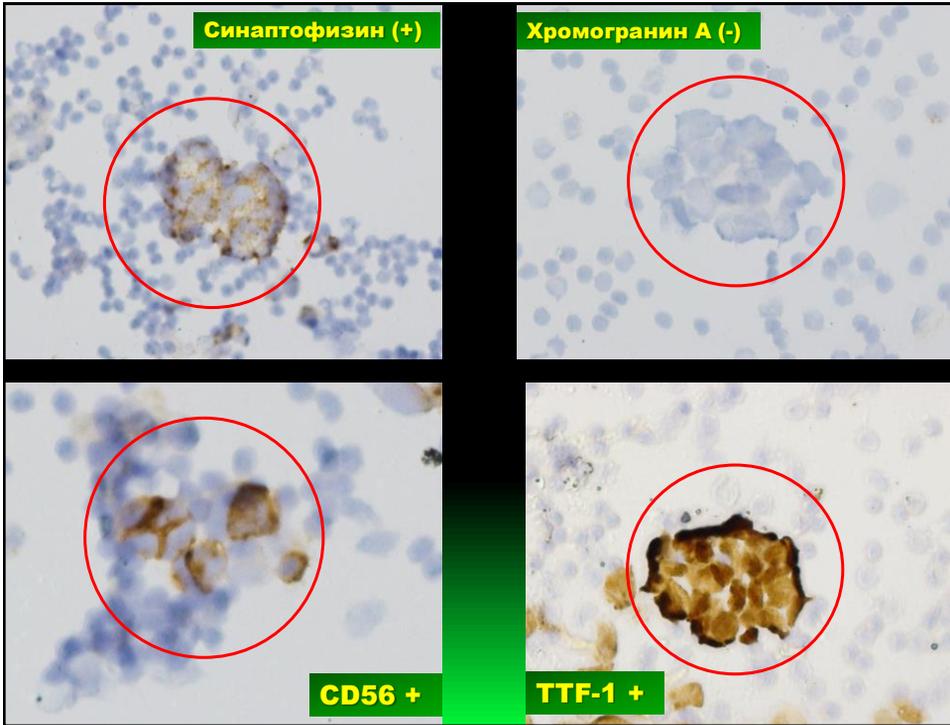
Цитологическое заключение: специфический экссудат с наличием комплексов клеток мелкоклеточного рака.

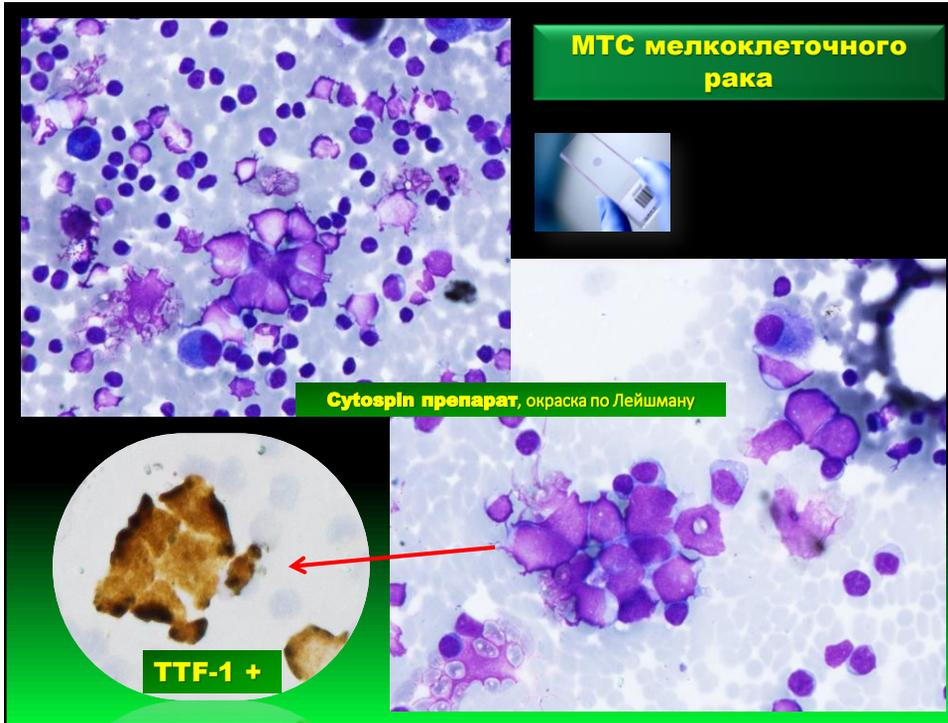
Препараты Cytospin (окраска по Лейшману, X200).

МТС мелкоклеточного рака



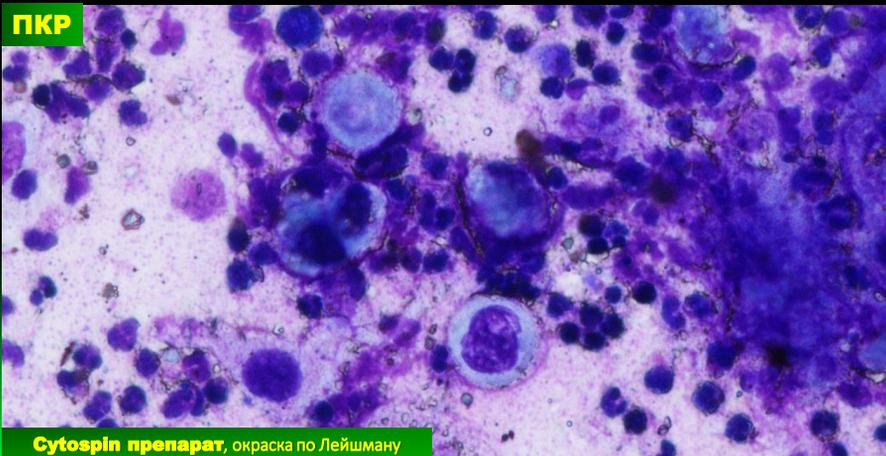






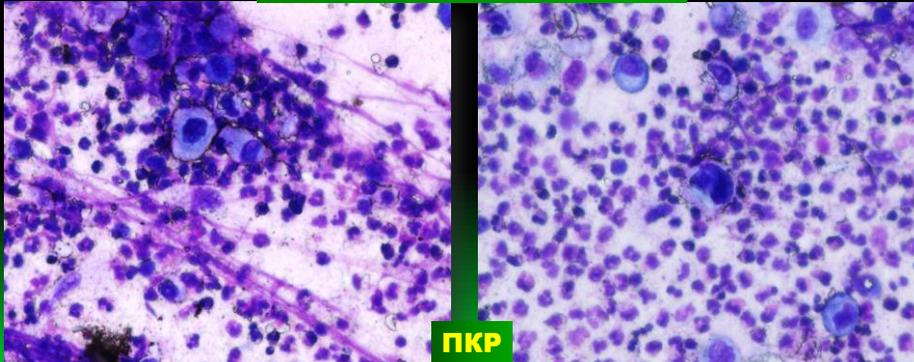
ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

– редкая находка в серозных выпотах, наиболее обширное исследование, охватывавшее 9297 выпотов за 33 года, выявило всего 46 случаев метастатического ПКР. При этом в плевральных выпотах преобладали мтс ПКР легкого (13/34), 2 из 4 – в перикарде и 1 из 8 – в асцитической жидкости.



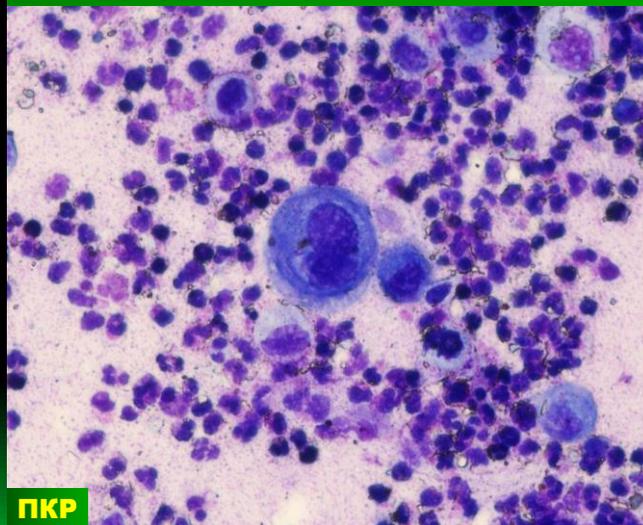
Специфических отличий в морфологии ПКР легкого от ПКР другой локализации нет. Высокодифференцированный ороговевающий ПКР легко узнаваем, однако клетки в жидкости как правило единичны. Отмечаются полиморфные клетки в виде «головастиков», веретеновидные клетки с продолговатым ядром, округлые клетки с плотной опалесцирующей цитоплазмой, безъядерные чешуйки. Ядра гиперхромные, выражены признаки ороговения.

Cytospin препарат, окраска по Лейшману



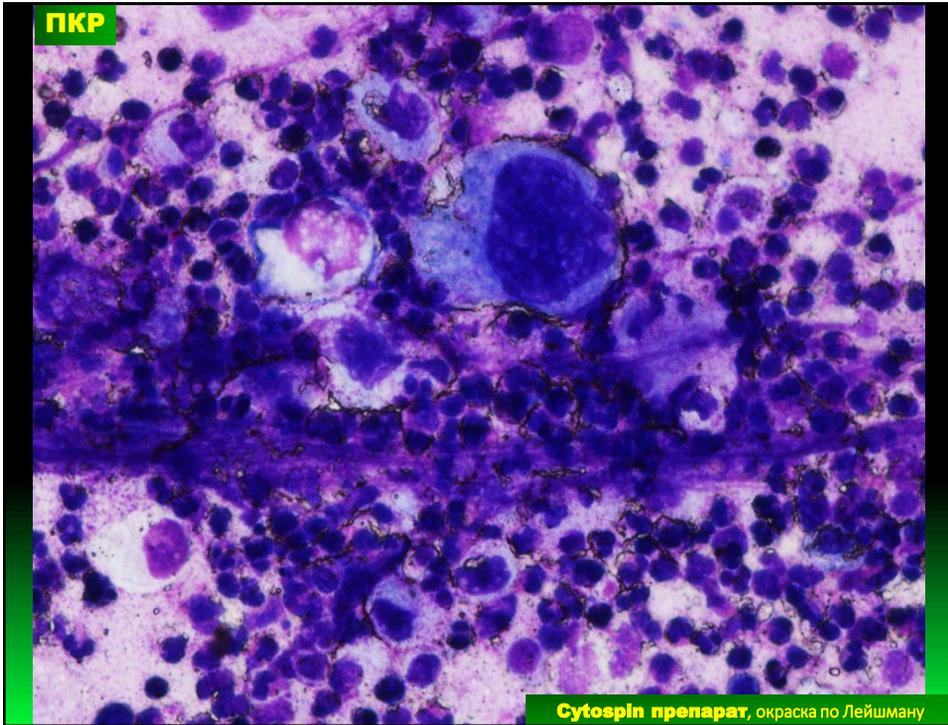
ПКР

Cytospin препарат, окраска по Лейшману



ПКР

Менее дифференцированный ПКР в жидкостях может выглядеть в виде округлых или уплощенных групп (подобную картину можно спутать с АК или мезотелиомой, однако края скоплений неровные). В клетках ПКР ороговевающая цитоплазма может выглядеть «расслоенной» (разная интенсивность окраски по зонам экто/эндоплазмы).



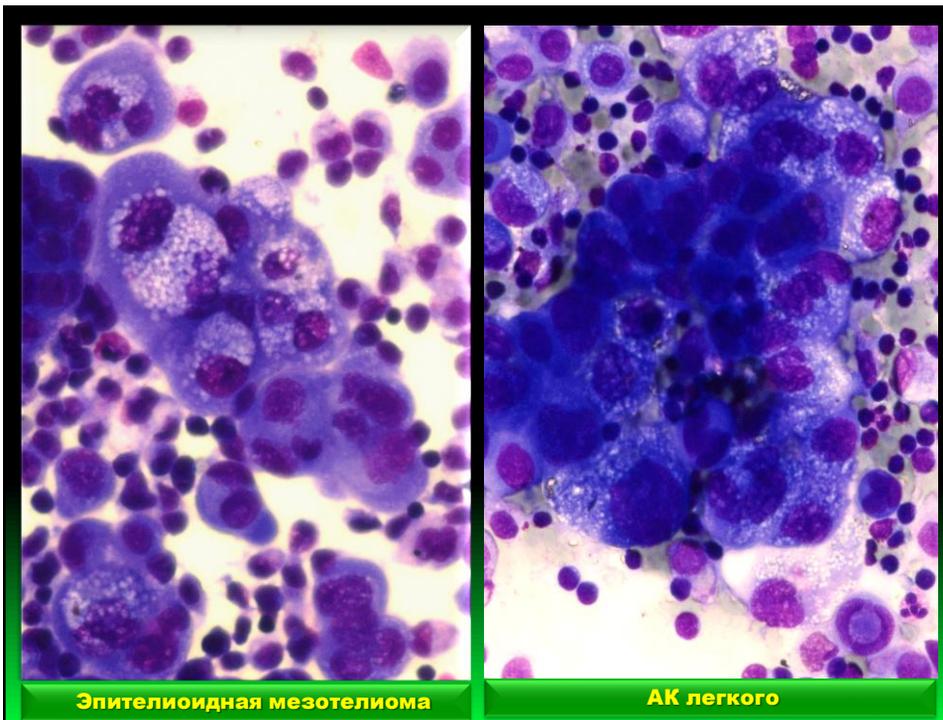
В вытянутых клетках ПКР подобная демаркационная линия может иметь вид «спирали» Герксхаймера (Herxheimer). Также часто обнаруживаются небольшие группы из клеток, заворачивающихся вокруг друг друга, формирующие подобие «раковых жемчужин». Иногда клетки лежат в виде плотных цепочек, наподобие позвонков, без просветов между клетками. Помимо характерной плотности цитоплазмы в клетках ПКР могут обнаруживаться вакуоли, чаще крупные (как при АК).

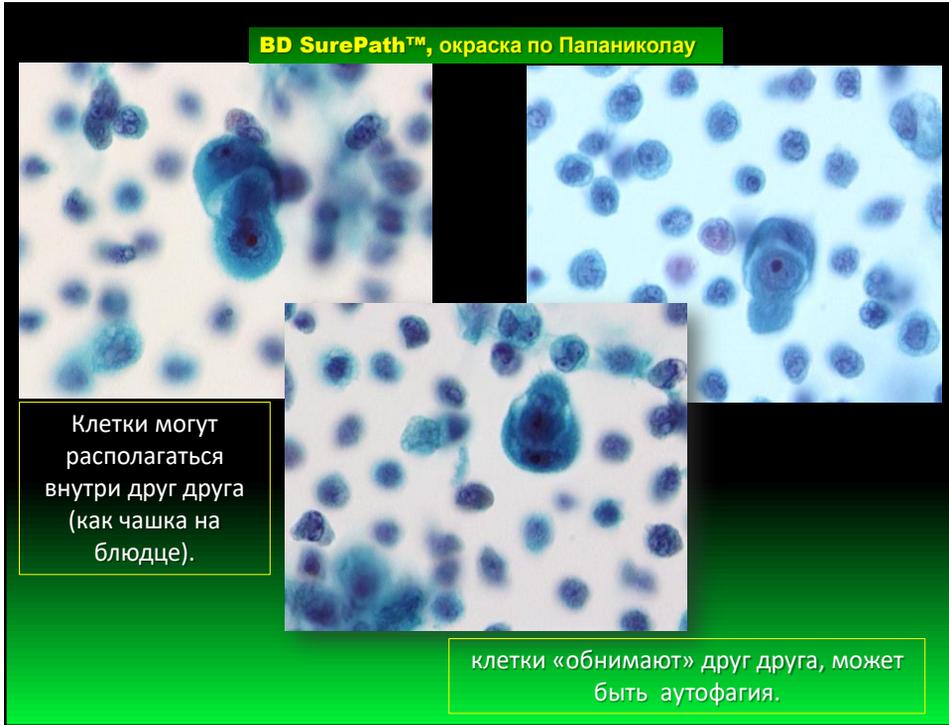


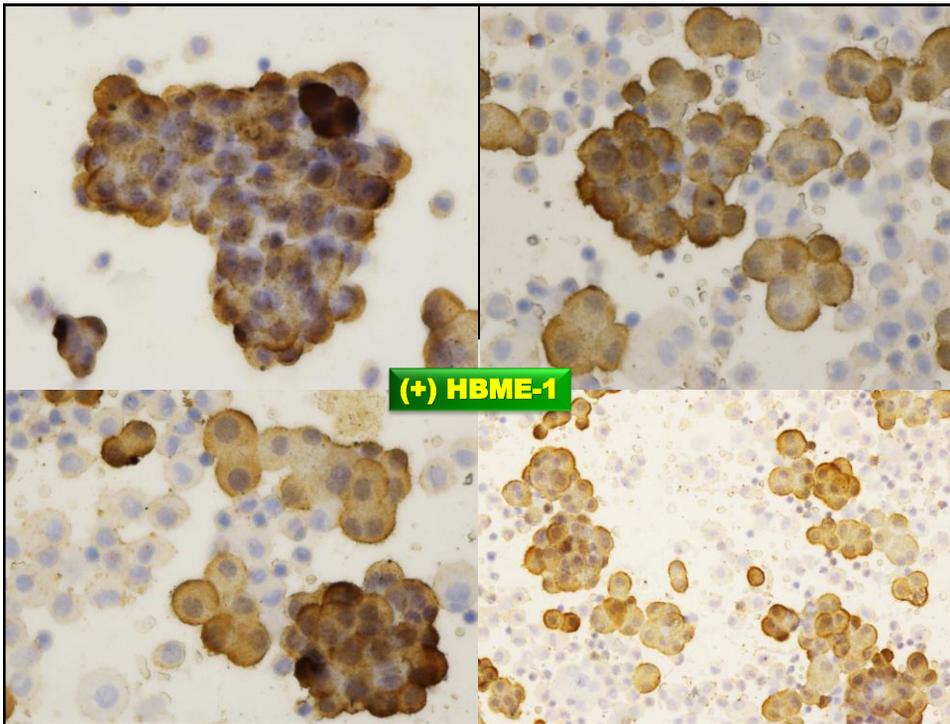
Дифференциальная диагностика

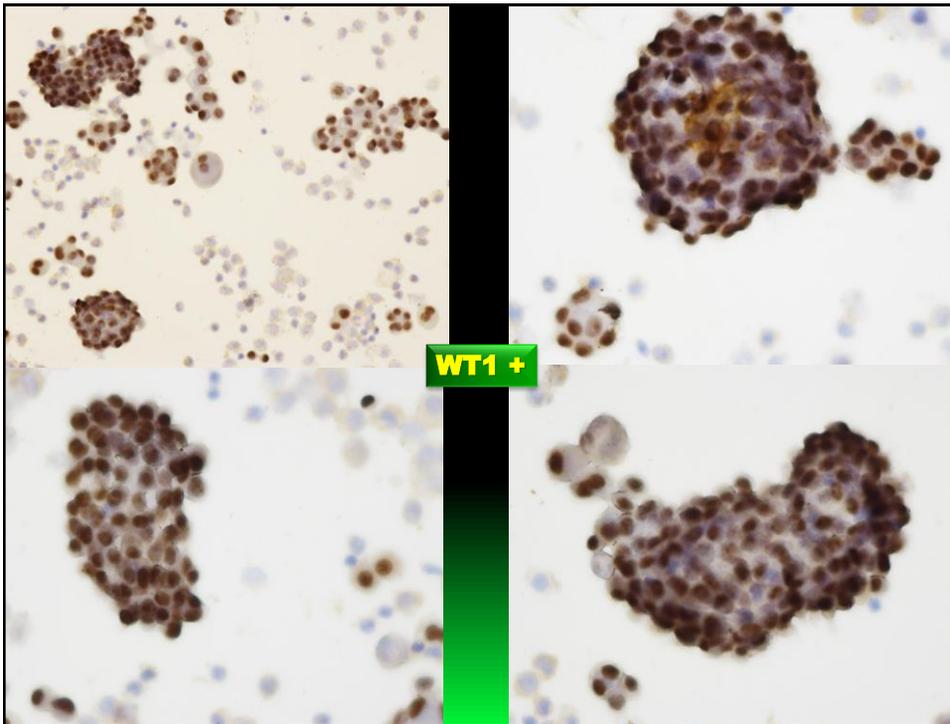
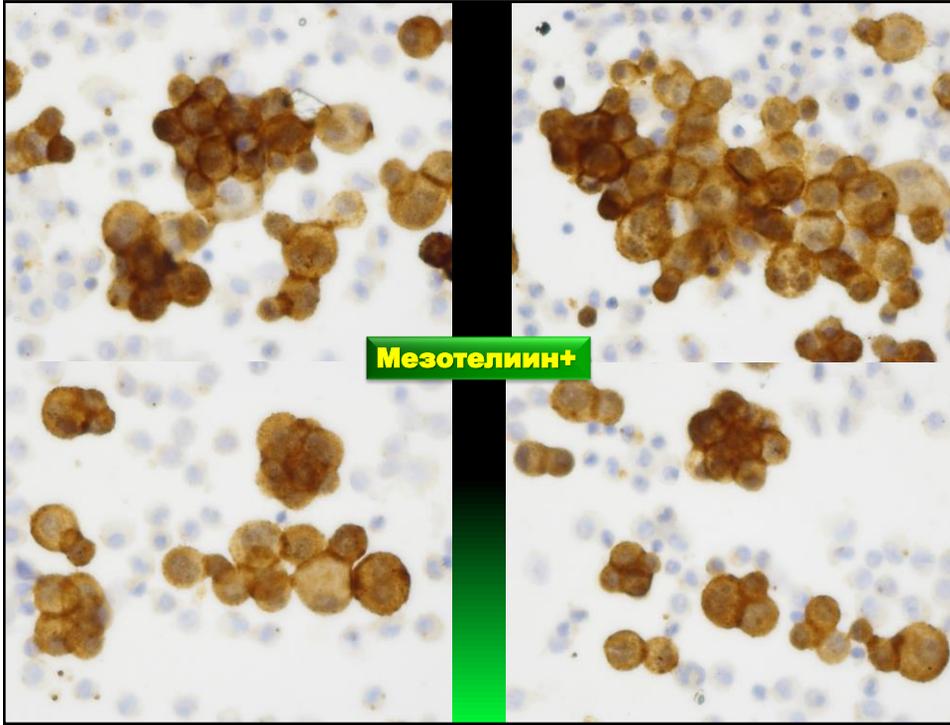
1. Мезотелиома – как и при ПКР, «зональная» окраска цитоплазмы, тенденция к оборачиванию клеток друг вокруг друга, формирование межклеточных просветов (типа «окошек» в мезотелии). Однако при ПКР границы клеток более четкие, плотные, зона просветления вокруг ядра (при ММ – по периферии цпм). Признаки атипии при ПКР в отличие от ММ ярко выражены – часто обнаруживаются митозы, выражен ядерный полиморфизм.

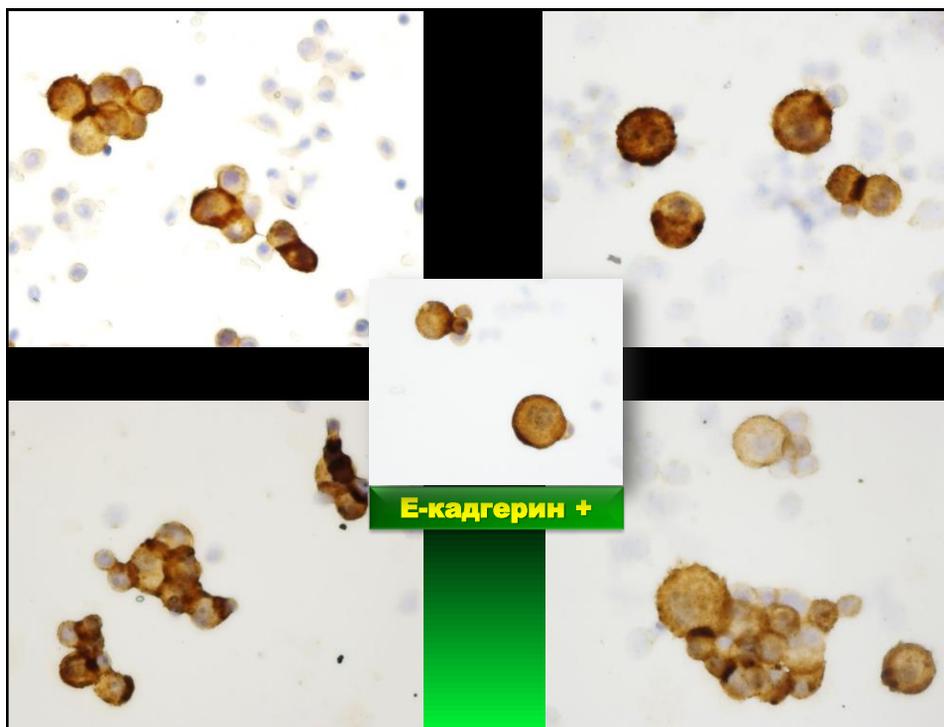
2. Аденокарцинома – наличие в клетках ПКР вакуолей может навести на мысль об АК, однако в скоплениях клетки имеют четкие границы. Также не характерно для АК наличие скоплений с клетками, выстраивающимся по кругу (наподобие «жемчужин»).











Дополнительные методы

ПКР имеет много перекрестных реакций с АК и ММ, поэтому ИЦХ панель следует подбирать очень тщательно. В плевральных выпотах ПКР в первую очередь дифференцируют с АК легкого и ММ, в асцитических – с РЯ и др.

Маркеры мезотелиомы

Подопланин – экспрессируется почти в 50% ПКР, в 86-100% мезотелиом, до 15% - при серозном РЯ.

Калретинин – один из наиболее чувствительных маркеров мезотелиомы, однако выявляется в 6-10% АК легкого и до 40% - при ПКР.

Цитокератины 5 и 6 – обычно выраженная диффузная реакция в клетках ПКР, в клетках ММ – до 93%, в клетках АК легкого – около 10%.

Цитокератин 7 – экспрессируется в большинстве случаев ММ и АК легкого, при ПКР – в 20-50%.

Тромбомодулин – мало полезен для дифференциальной диагностики, выявляется в 34-100% ММ, 5-77% АК легкого и в большинстве ПКР.

Дополнительные методы

Мезотелин – экспрессируется практически в 100% ММ, до 40% АК легкого, до 27% ПКР легкого. Однако в клетках АК и ПКР окраска как правило цитоплазматическая, фокальная, тогда как при ММ окрашиваются преимущественно мембраны клеток. Также сообщается об экспрессии мезотелина в клетках АК внелегочных локализаций.

WT1 – отрицателен в клетках ПКР и АК легкого, экспрессируется в 43-93% ММ, а также в 83-100% серозных РЯ.

Другие маркеры

ТТФ-1 – до 85% АК легкого, неизменно негативен в клетках ММ и ПКР.

p63 – выраженная ядерная реакция в 80-100% ПКР, в клетках АК легкого и ММ отмечается редко.



Таким образом, использование иммуноцитохимических исследований в диагностике опухолей легких позволяет расширить возможности современных цитоморфологических методов и на дооперационном этапе уточнить гистогенез новообразования, диагностировать первично – множественные поражения, степень распространения патологического процесса.

