

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 618.11-006.04-033.2-008.8-091.8-078.33

О. Г. Григорук^{1,2}, В. Н. Богатырев³, Л. М. Базулина², Т. А. Максименко^{1,2}, А. Ф. Лазарев^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗА СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКА В АСЦИТИЧЕСКОЙ И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА

¹Алтайский филиал ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 656049, Барнаул; ²КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, 656049, Барнаул; ³ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, 115478, Москва

*Проблема диагностики и лечения опухолей яичников сложна и чрезвычайно актуальна. Серозный рак является наиболее частой злокачественной опухолью яичника. В данной работе оценены возможности цитологической диагностики серозного рака яичника в лечебном учреждении в течение года. Важное значение имел иммуноцитохимический метод, показаны трудности дифференциальной диагностики серозного рака яичника с аденокарциномой других локализаций и мезотелиомой в асцитической и плевральной жидкостях. Приведены основные наиболее значимые маркеры при диагностике этой формы рака: *Her-EP4⁺*, *WT-1⁺*, *CEAmono⁻*, *CEApol^{+/+}*, *CK5/6⁻*, *CK7⁺*, *CK20⁻*, калретицин и мезотелин изредка позитивный.*

Ключевые слова: серозный рак яичника, асцитическая и плевральная жидкости, иммуноцитохимический метод диагностики.

DIAGNOSTIC PECULARITIES OF METASTASES IN ASCITIC AND PLEURAL FLUID WITH THE USE OF IMMUNOCYTOCHEMICAL METHOD IN PATIENTS WITH SEROUS OVARY CANCER

O.G. Grigoruk^{1,2}, V.N. Bogatyrev³, L.M. Bazulina², T.A. Maksimenko^{1,2}, A.F. Lazarev^{1,2}

¹Altay branch of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation; ²Altai Oncological Hospital, 656049, Barnaul, Russian Federation; ³N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

*The problem of diagnostics and therapy of ovary tumors is complicated and urgent. Serous cancer is the most frequent malignant ovary tumor. This research evaluated the opportunities of serous ovary cancer cytological diagnostics in oncological hospital during the year. Immunocytochemical method took a very important place in this research. Differential diagnostics difficulties serous ovary cancer with adenocarcinoma of other locations and mesothelioma in pleural and ascitic liquid were shown. The basic most significant markers were noted during the process of this kind of cancer diagnostics: *Her-EP4⁺*, *WT-1⁺*, *CEAmono⁻*, *CEApol^{+/+}*, *CK 5/6⁻*, *CK7⁺*, *CK20⁻*, calretenin and sometimes positive mesothelin.*

Key words: serous ovary cancer, ascitic and pleural fluid, immunocytochemical method.

Рак яичника является одним из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих опухолевых заболеваний у женщин, лидирующим по числу случаев смерти, вызванных новообразованиями женских половых органов. Проблема диагностики и лечения опухолей и опухолевидных образований яичников сложна и чрезвычайно актуальна не только в связи с ростом частоты заболеваний, но и с тяжестью вызываемых ими нарушений репродуктивной системы организма. Выживаемость больных при раке яичника остается неизменной на протяжении последних 30 лет. Летальный исход при раке яичника в основном связан с распространением метастазов по перитонеальному и/или плевральному поверхностям. Для решения вопроса о начале противоопухолевого лечения больных раком яичника необходим основной этап диагностики — морфологическое подтверждение опухоли [1]. Важное значение при диагно-

стике асцитической и плевральной жидкостей имеет цитологический метод диагностики, с помощью которого определяется причина развития асцита или плеврита.

Серозный рак является наиболее частой злокачественной опухолью яичника, на него приходится около 1/3 всех эпителиальных новообразований. При обнаружении железистоподобных структур опухолевых клеток в жидкости утвердительно говорить о раке яичника проблематично, так как структуры клеток опухоли, метастазирующие из различных органов, имеют больше однотипных признаков аденогенного рака, чем их различий. При дифференциальной диагностике в асцитической жидкости необходимо исключить рак желудка с вторичным поражением яичников или прорастание ректосигмоидного отдела рака толстой кишки в яичник. Дифференцировать метастазы серозного рака яичника, рака легкого, молочной железы до настоящего времени сложно. Одним из дополнительных методов дифференциальной диагностики этих процессов является иммуноцитохимический.

Цель исследования — провести оценку информативности цитологического метода при диагностике ме-

Для корреспонденции: Григорук Ольга Григорьевна — канд. биол. наук, зав. отд-нием клинической лабораторной диагностики; 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77, КГБУЗ АКОД; e-mail:cytolakod@rambler.ru

тастаза серозного рака яичника в асцитическую и/или плевральную полость с применением иммуноцитохимического метода в практической работе и дифференцировать их от метастазов аденокарцины.

Материал и методы

Объектом исследования служили результаты обследования 136 женщин в возрасте 28—72 лет, у которых цитологически диагностировали серозный рак яичника. Все женщины прошли лечение в КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер в 2011 г. Полученные данные о каждой пациентке сопоставили с клиническими данными, гистологическим исследованием операционного материала, а также данными канцер-регистра диспансера.

Доставленные жидкости обрабатывали по стандартным методикам, окрашивали по методу Паппенгейма. У больных с неуточненной первичной локализацией опухоли использовали иммуноцитохимический метод. Препараты готовили с использованием цитоцентрифуги, контролем наличия необходимого количества опухолевых клеток в Cytoclip-препаратах служили препараты, окрашенные рутинным способом. Для дифференциальной диагностики были подобраны маркеры, способные идентифицировать указанные заболевания. Иммуноцитохимические исследования проводили по стандартной методике. Для визуализации реакции антиген/антитело использовали стрептавидин-биотиновую тест-систему LSAB2 и EnVision+. В качестве хромогена использовали DAB (3,3-диаминобензидин).

Результаты и обсуждение

В Алтайском крае в 2011 г. заболеваемость раком яичника составила 15,2 на 100 000. Из 187 женщин, у которых впервые выявлен рак яичника, 146 (78%) имели III—IV стадию заболевания. Цитологический диагноз установлен при использовании пункции через задний свод влагалища у 57 женщин, для исследования асцитической и плевральной жидкостей, а также после пункции плевральной полости исследовалась плевральная жидкость у 65 женщин. Исследование и асцитической, и плевральной жидкости проведено у 14 больных. Дифференциальную диагностику серозного рака яичника с опухолями желудочно-кишечного тракта проводили у 4 женщин, раком легкого и молочной железы у 5 и 4 женщин.

Многие исследователи считают серозный рак яичника идентичным первичному перитонеальному раку (ППР) брюшины и серозному раку маточной трубы по морфологии, иммуногистохимическому фенотипу и молекулярному профилю, различающихся исключительно по анатомическому расположению [2, 3]. Проведение дифференциального диагноза между серозным раком яичника (8441/3), первичным перитонеальным раком брюшины (8461/3) и мезотелиомой (9050/3) актуально при цитологическом исследовании и для плеврального выпота, и очень редко для экссудата перикарда [4]. В настоящем исследовании отмечено 1 наблюдение.

В соответствии с МКБ-10 аденокарциному определяют по степени дифференцировки: высоко- (8441/31), умеренно- (8441/32) и низкодифференцированную (8441/33).

На светооптическом уровне диагностики при дифференцированном серозном раке яичника у 64 (47,1%) женщин в асцитической и плевральной жидкостях среди клеток пролиферирующего мезотелия отмечаются компактные сосочковые структуры, железистые

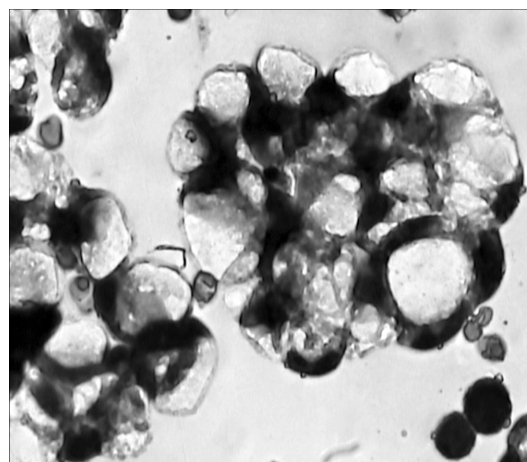


Рис. 1. Выраженная вакуолизация цитоплазмы клеток серозного рака яичника. Плевральная жидкость.

Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$.

комплексы небольшой величины. Опухолевые клетки мелкие и средние по размеру около 20 мкм в диаметре, округлой и овальной формы. Ядра занимают большую часть клеточных тел, имеют ровные четкие контуры. Хроматин интенсивно окрашен, сетчатый, равномерно распределен под ядерной мембраной. Ядрышки просматриваются редко. Цитоплазма скудная, базофильная, в единичных клетках мелкозернистая. При дифференцированных формах серозного рака яичника отмечают секреторные клетки в виде венчика тонких волокон с одного полюса, подобно ресничкам. Этот признак принято считать патогномичным для рака яичника, встречается он еще лишь при карциноматозе серозного папиллярного рака эндометрия (1 наблюдение), ни при каких других аденокарциномах этот признак не отмечен. Вспомогательным диагностическим признаком рака яичника являются псаммомные тельца — известковые образования, напоминающие осколки битого стекла или слоистые кольцевидные массы. В окрашенных препаратах они располагаются, как правило, в центре железистоподобных и папиллярных структур [5]. Подобные образования мы наблюдаем при папиллярных вариантах рака щитовидной железы с кистообразованием и карциноматозном плеврите при некоторых формах рака легкого. Цитологические признаки — "венчикообразная" секреция, псаммомы — отмечаются лишь в 25% наблюдений.

При умереннодифференцированном серозном раке у 42 (30,9%) женщин в жидкости отмечаются многочисленные железистые и железисто-папиллярные комплексы. Железистые комплексы состоят из клеток разного размера, форм, интенсивности окраски в пределах одного комплекса. Большое число изолированных клеток, нередко уродливых, одно-, дву- и многоядерных. Особенностью рака яичника является усиление вакуолизации цитоплазмы вплоть до образования огромных пузырей с четкими очертаниями. На границе клетки располагаются ядра овальной формы, так как смещены к краю прозрачным содержимым, отмечаются крупные оптически "пустые" вакуоли (рис. 1). Этот признак, по нашим данным, является наиболее часто отмечаемым признаком, характерным для серозного рака яичника в сравнении с аденокарциномой других локализаций. Выраженную вакуолизацию цитоплазмы при раке яичника отмечали в 62% случаев [6].

Характеристика карциноматозов у женщин при проведении иммуноцитохимических реакций в плевральной и асцитической жидкостях

Жидкость	Наличие клеток опухоли										
	РЯ	РЭ	РЛ	РЖ	РК	РМЖ	ЗМ	Ад БДУ	РАК искл.	Иссл. неуд.	Итого
Плевральная	3	—	5	—	—	3	6	2	1	2	22
Асцитическая	14	1	—	2	2	1	—	—	2	1	23
Всего ...	17	1	5	2	2	4	6	2	3	3	45

Примечание. Здесь и в табл. 2: РЯ — серозный рак яичника, РЭ — серозный папиллярный рак эндометрия, РЛ — аденогенный рак легкого, РЖ — аденокарцинома желудка, РК — рак кишечника, РМЖ — протоковый рак молочной железы, ЗМ — злокачественная мезотелиома плевры, Ад БДУ — аденокарцинома неуточненной локализации, Рак искл. — принадлежность клеток к мезотелию, Иссл. неуд. — исследование проведено неудачно.

Серозный рак яичника низкой дифференцировки у 9 (6,6%) женщин отличается присутствием клеточных скоплений с резко выраженным полиморфизмом клеток. Размер клеток опухоли варьирует от мелких до гигантских. Ядра неправильной формы, уродливые, разной окраски. В ядрах просматривались гипертрофированные ядрышки. Хроматин в одних клетках компактный и гиперхромный, в других — рыхлый, неравномерно распределенный. Отмечается много митозов и разрушенных клеток.

У 21 (15,4%) женщин степень дифференцировки указана не была.

Иммуноцитохимический метод использовали при отсутствии убедительных клинических признаков опухоли, бездоказательного использования различных методов диагностики, затруднительной оценке клеточного состава на светооптическом уровне. Серозный рак установлен при проведении реакции на препаратах, приготовленных из асцитической жидкости у 14 женщин, из плевральной у 3 (табл. 1).

Дифференциальную диагностику проводили в 25 наблюдениях, при которых установлены диагнозы аденогенного рака легкого у 5 женщин; аденокарциномы из желудочно-кишечного тракта у 4, протокового рака молочной железы у 4, у 6 женщин установлена злокачественная мезотелиома плевры. В 1 наблюдении предполагали серозный рак яичника, в окончательном диагнозе установлен серозный папиллярный рак эндометрия. В 2 случаях первоисточник метастазирования установить не удалось. В 3 наблюдениях исследование было неудачным, клеточный состав при проведении реакции был потерян. В 3 наблюдениях рак был исключен при

сомнительной оценке клеточного состава, иммуноцитохимическая реакция использована для подтверждения мезотелиальной природы клеток (см. табл. 1). В работе были использованы следующие маркеры:

Epithelial Antigen, clone Ber-EP4. Моноклональный антиген выражен на мембране и в цитоплазме карцином различного происхождения [7]. Антиген является одним из наиболее широко используемых диагностических маркеров в дифференциации между аденокарциномой и реактивным мезотелием, а также злокачественной мезотелиомой [8—10]. В 2 случаях иммунопозитивная реакция на эпителиальный антиген Ber-EP4 и негативная реакция на мезотелин при дифференцировании реактивного мезотелия и клеток аденокарциномы имела решающее значение при утвердительном диагнозе, после которого были проведены реакции с 12 антителами для уточнения первоисточника метастазирования. При серозном раке яичника во всех 17 исследуемых жидкостях реакция на эпителиальный антиген была положительной в 100% (рис. 2), в 14 наблюдениях ярко выраженная, умеренная и слабая в 2 и 1.

Эпителиальный антиген Ber-EP4 изучен у больных при проведении дифференциальной диагностики при аденокарциноме всех изучаемых опухолей, он иммунопозитивен во всех случаях (табл. 2).

Для дифференциальной диагностики маркер представляет малую ценность, однако его использование необходимо для подтверждения эпителиального генеза опухоли, также реакция на него является своеобразным контролем качества проведения иммуноцитохимической реакции.

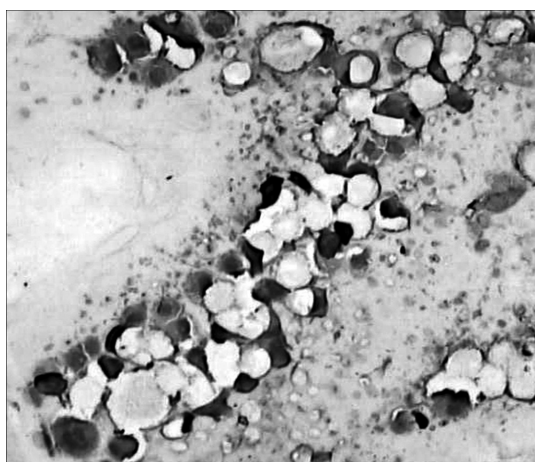


Рис. 2. Цитоплазматическая позитивная реакция на эпителиальный антиген Ber-EP4 клеток серозного рака яичника. Асцитическая жидкость.

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 100$.

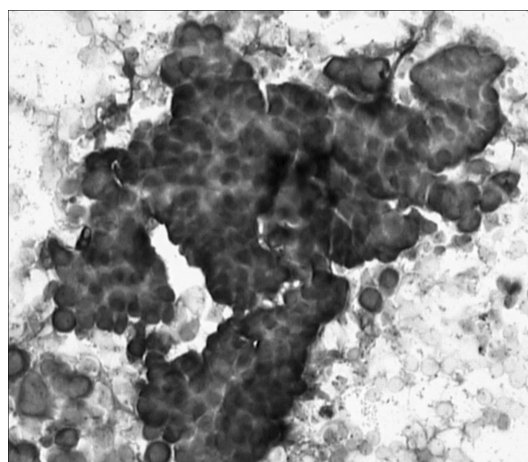


Рис. 3. Цитоплазматическая позитивная реакция цитокератин 7 клеток серозного рака яичников. Асцитическая жидкость.

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 100$.

Таблица 2

Иммунореактивность наиболее значимых антител в опухолевых плевритах (20) и асцитах (22)

Маркер	РЯ	РЭ	РЛ	РЖ	РК	РМЖ	ЗМ	Ад БДУ	РАК искл.	Иссл. неуд.
CEAm	0/17	0/1	2/4	2/2	2/2/	3/4	0/6	0/2	0/2	3
CEAp	14/17	1/1	5/5	2/2	2/2	4/4	1/6	2/2	0/2	3
EMA	7/7	—	—	—	—	1/1	6/6	—	—	—
Vimentin	2/5	—	1/2	—	—	—	6/6	—	—	—
C AE1/AE3	3/3	—	—	1/1	—	—	6/6	2/2	—	—
C MNF 116	3/3	—	2/2	1/1	—	2/2	6/6	2/2	—	—
CK 5/6	2/7	1/1	1/5	1/1	0/2	1/3	6/6	2/2	2/2	2
CK 7	14/16	1/1	5/5	2/2	0/2	4/4	3/6	2/2	2/2	2
CK 18	14/14	1/1	5/5	2/2	2/2	4/4	3/6	2/2	—	—
CK 20	0/7	—	0/3	2/2	2/2	0/4	—	0/2	—	—
Ber-EP 4	17/17	1/1	5/5	2/2	2/2	4/4	0/6	2/2	0/2	3
Calretinin	1/7	0/1	0/5	0/2	—	0/4	6/6	—	2/2	—
Mesothelin	3/11	0/1	0/5	0/2	—	0/4	6/6	—	2/2	—
Trombomodulin	1/4	—	0/1	0/2	—	—	4/4	—	—	2
CD15	2/14	0/1	0/2	2/2	2/2	0/2	0/6	0/2	—	—
CD45	—	0/1	0/1	—	—	0/1	—	—	—	—
TTF 1	0/11	—	4/5	0/2	0/2	0/4	0/6	0/2	—	—
CDX 2	0/4	—	0/2	2/2	2/2	0/1	—	0/2	—	—
WT1	5/7	—	—	—	—	0/2	3/3	—	—	1
Chromogranin	—	—	—	—	—	1/1	—	—	—	—
ER	—	—	—	—	—	0/2	0/1	1/2	—	2
PR	—	—	—	—	—	0/2	0/1	0/2	—	2

Epithelial Membrane Antigen, Clone E29. ЕМА относится к маркерам второй по значимости группы. Позитивная иммунореактивность с ЕМА происходит в цитоплазме и цитоплазматической мембране эпителиальных клеток. Позитивная реакция на ЕМА отмечена в клетках рака яичника. ЕМА был негативным во всех случаях реактивного мезотелия.

Cytokeratin 7 (СК7). Положительная цитоплазматическая реакция на цитокератин 7 отмечена при адено-

карциноме легкого, молочной железы и яичника (рис. 3). В наблюдении аденокарциномы кишечника реакция негативная.

Cytokeratin 18 (СК18). Во всех наблюдениях позитивен, реакция подтверждает данные, указывающие на аденокарциному.

Cytokeratin 20 (СК20) имеет значительное ограничение экспрессии: он отмечен при опухолях желудочно-кишечного тракта (рис. 4), отсутствовал при серозном

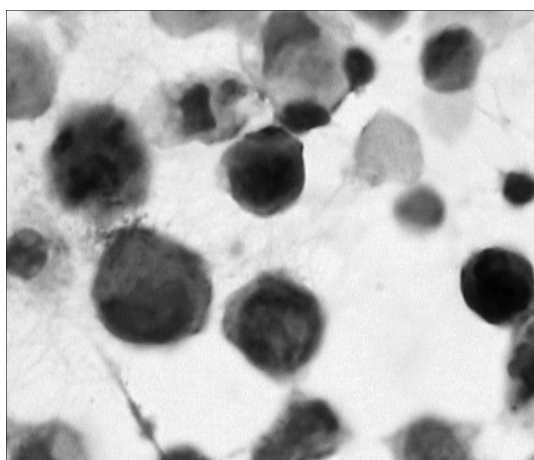


Рис. 4. Цитоплазматическая позитивная реакция на цитокератин 20 в клетках рака желудка. Плевральная жидкость.

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 400$.

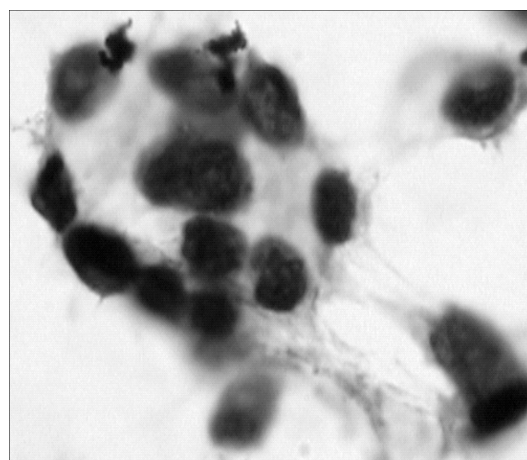


Рис. 5. Ядерная позитивная реакция на WT1 в клетках серозного рака яичника.

Асцитическая жидкость. Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 400$.

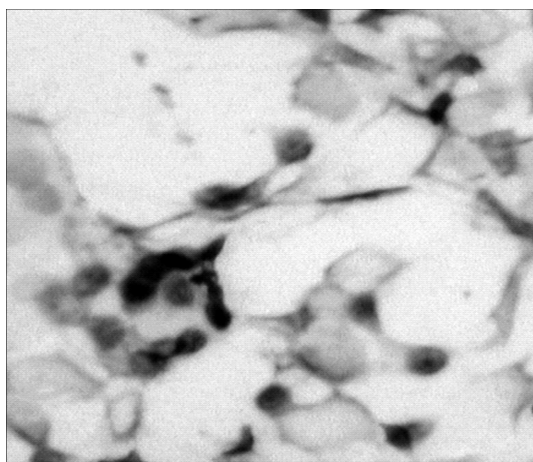


Рис. 6. Иммунонегативная реакция клеток серозного рака яичников на СЕА_{моно}. Асцитическая жидкость.

Стрептавидин-биотинный иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. × 100.

раке яичника, в клетках опухоли при раке молочной железы, легкого и эндометрия.

Коэкспрессии $CK7^+/CK20^+$ придается большое значение, она характерна для рака поджелудочной железы. Реакция $CK7^+/CK20^-$ может свидетельствовать о следующих нозологиях: "мелкоклеточной" и "немелкоклеточной" карциноме легкого, раке молочной железы (дольковым и протоковым), немущинозном раке яичников. В отличие от этого экспрессия $CK7^+/CK20^+$ может свидетельствовать о колоректальной аденокарциноме. Иммунофенотип $CK7^+/CK20^-$ отмечается при плоскоклеточном раке легкого, аденокарциноме предстательной железы, почечно-клеточной карциноме, гепатоме, тимоме [11, 12].

Thyroid transcription factor-1 (TTF-1). В дифференциально-диагностическую панель использование TTF-1 включают для уточнения первичного рака легкого ($TTF-1^+$) — 4 наблюдения. При негативной ядерной реакции более вероятны метастазы из других органов ($TTF-1^-$).

CD15 (Leu-M1) присутствует главным образом в желудочно-кишечном тракте, его реакция отмечена в 4 из 4 наблюдений, при серозном раке яичника иммунопозитивная реакция была в 2 из 14 наблюдений.

WT1 (Wilm's Tumor Protein). Ядерная реакция на WT1 отмечена в 5 из 7 наблюдений серозного рака яичника (рис. 5), цитоплазматическая реакция — в 2 (см. табл. 2). При метастазе рака молочной железы он был негативный 0/2. В некоторых сообщениях приводятся данные об использовании экспрессии WT1 как фактора прогноза, высокий показатель которого свидетельствует о неблагоприятном течении у пациентов с серозным раком яичника [13, 14]. Однако при дифференциальной диагностике серозной аденокарциномы яичника и мезотелиомы маркер WT1 применяться не может, в связи с аналогичной положительной ядерной реакцией клеток мезотелиомы и серозной аденокарциномы.

Carcinoembryonic Antigen (CEA). Моноклональный СЕА является весьма специфическим маркером для дифференциации серозного рака яичника, во всех наблюдениях он был иммунонегативен 0/17 (рис. 6). При позитивной реакции на эпителиальный антиген, негативной на калретинин, с большой вероятностью можно говорить о серозном раке яичника. В работе W. Zhu, C. Michael [15] также отмечена ценность реакции моно-

клонального СЕА в дифференциальной диагностике, который является одним из лучших отрицательных антител для определения карциномы яичников и положительная экспрессия моноклонального СЕА в метастатических видах рака исключает серозный рак яичника. Однако этот маркер имеет ценность только для серозного типа опухоли, при муцинозном раке яичника моноклональный СЕА может быть положительным и WT1 отрицательным.

Поликлональный СЕА был позитивен в 14 из 17 наблюдений, отмечена умеренная (2+) и слабая (1+) реакция.

Маркеры, характерные для мезотелиальных клеток: Calretinin, Mesothelin (HBME-1), Thrombomodulin. Клетки реактивного мезотелия с использованием иммуноцитохимических реакций всегда могут быть идентифицированы, по характеру их окрашивания можно судить о доброкачественном или злокачественном характере клеток — ядерно-цитоплазматическое яркое (3+) характерно для злокачественной мезотелиомы, умеренное (2+) и слабое (1+) цитоплазматическое характеризует клетки мезотелия.

Calretinin в настоящей работе при серозном раке яичника наблюдали в 1 из 7 случаев. Положительная реакция с калретинином (2+) указывает на некоторую мезотелиомоподобную реактивность, предполагая родственное происхождение серозного рака яичника и мезотелиомы. Mesothelin (HBME-1) представляет малую диагностическую ценность при дифференциальном диагнозе серозного рака яичника и мезотелиомы, так как его обнаружение отмечено в 3 из 11 наблюдений. Thrombomodulin иммунопозитивен в 1 из 4 исследований.

По данным литературы, опубликованным в последнее время, имеются сообщения об использовании при диагностике серозного рака яичника некоторых новых маркеров, таких как Podoplanin и Claudin-4 [4]. Также использование маркера Maspin, ядерное выражение которого является хорошим прогностическим фактором [16].

Таким образом, правильно подобранная диагностическая панель для дифференциальной диагностики серозного рака яичника и других злокачественных опухолей в жидкости позволяет классифицировать эти опухоли в большинстве случаев. В связи с тем что целенаправленная и индивидуализированная терапия становится все более реальной в лечении рака, существует явная необходимость определять молекулярные профили видов рака, несмотря на их тесно связанные клинические, морфологические и гистогенетические особенности. Диагностическая точность определения первичной локализации составила 95,2%. Цитологическая диагностика рака яичников по метастазу в брюшную и плевральную полости возможна при проведении дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного процесса, серозные карциномы яичников имеют иммунофенотип: $Her-EP4^+$, $WT-1^+$, $CEA_{моно}^-$, $CEA_{poly}^{+/-}$, $CK7^+$, $CK20^-$, $CK5/6^-$, изредка позитивный калретинин и мезотелин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карсладзе А. И. Клинико-морфологическая диагностика опухолей яичника. Архив патологии 2005; прил.: 63.
2. Alberti N., Serrano-Egea A., Garcia-Garcia E. et al. Primary papillary serous carcinoma of the peritoneum: report of a case with diagnosis by fine needle aspiration and immunocytochemistry. Acta Cytol. 2007; 51 (2): 203—206.
3. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. Lancet Oncol. 2008; 9: 1191—1197.

4. Davidson B. The diagnostic and molecular characteristics of malignant mesothelioma and ovarian/peritoneal serous carcinoma. *Cytopathology*. 2011; 22: 5—21.
5. Capitanio A., Natula A., Falson M. Diagnostic pitfall of atypical glandular cells with psammoma bodies in peritoneal washing cytology. *J. Cytopathol.* 2008, 19 (Suppl. 1: 34th European Congress of Cytology, Rovaniemi, Finland): poster 108; 56.
6. Григорук О. Г., Лазарев А. Ф., Богатырёв В. Н. Дифференциальная цитологическая диагностика плевритов. Барнаул: ОАО «ИПП "Алтай"», 2012: 122—4.
7. Comin C.E., Saieva C., Messerini L. H-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31 (8): 1139—48.
8. McCluggage W. G., Young R. H. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin. Diagn. Pathol.* 2005; 22 (1): 3—32.
9. Politi E., Kandaraki C., Apostolopoulou C. et al. Immunohistochemical panel for distinguishing between carcinoma and reactive mesothelial cells in body cavity fluids. *Diagn. Cytopathol.* 2005; 32: 151—5.
10. Su X. Y., Li G. D., Liu W. P. et al. Cytological differential diagnosis among adenocarcinoma, epithelial mesothelioma, and reactive mesothelial cells in serous effusions by immunocytochemistry. *Diagn. Cytopathol.* 2010; 10: 123—7.
11. Мельник М. М. Імуногістохімічні технології діагностики метастазів анонімної пухлин. *Світ медицини та біології*. 2008; 2: 48—56.
12. Tot T. Cytokeratyns 20 and 7 as biomarkers usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur. J. Cancer.* 2002; 38 (6): 758—63.
13. Heintz A. P., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the ovary FIGO. *Int. J. Gynaecol. Obstetr.* 2006; 95 (Suppl. 1: 6th Annual report on the results of treatment in gynecological cancer): 161—92.
14. Hylander B., Repasky E., Shrikant P. et al. Expression of Wilms tumor gene (WT1) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 12—7.
15. Zhu W., Michael C. Wt1, Monoclonal CEA, TTF1, and CA125 antibodies in the differential diagnosis of lung, breast, and ovarian adenocarcinomas in serous effusions. *Diagn. Cytopathol.* 2007; 35 (6): 370—5.
16. Sopol M., Surowiak P., Berdowska I. Nuclear maspin expression as a good prognostic factor in human epithelial ovarian carcinoma. *Folia Morphol.* 2010; 69 (4): 204—12.
- with diagnosis by fine needle aspiration and immunocytochemistry. *Acta Cytol.* 2007; 51 (2): 203—6.
3. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet. Oncol.* 2008; 9: 1191—7.
4. Davidson B. The diagnostic and molecular characteristics of malignant mesothelioma and ovarian/peritoneal serous carcinoma. *Cytopathology* 2011; 22: 5—21.
5. Capitanio A., Natula A., Falson M. Diagnostic Pitfall of Atypical Glandular Cells with Psammoma Bodies in Peritoneal Washing Cytology // 34th European Congress of Cytology, Rovaniemi, Finland, poster 108. *Journal of Cytopathology* 2008, 19 (Suppl. 1), 1—113. — P. 56.
6. Differential cytological diagnostics pleurites / Grigoruk O. G., Lasarev A. F., Bogatyrev V. N. — Barnaul: "Altai", 2012: 122—4 (in Russian).
7. Comin C. E., Saieva C., Messerini L. H-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31 (8): 1139—48.
8. McCluggage W. G., Young R. H. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin. Diagn. Pathol.* 2005; 22 (1): 3—32.
9. Politi E., Kandaraki C., Apostolopoulou C. et al. Immunohistochemical panel for distinguishing between carcinoma and reactive mesothelial cells in body cavity fluids. *Diagn. Cytopathol.* 2005; 32: 151—5.
10. Su X. Y., Li G. D., Liu W. P. et al. Cytological differential diagnosis among adenocarcinoma, epithelial mesothelioma, and reactive mesothelial cells in serous effusions by immunocytochemistry. *Diagn. Cytopathol.* 2010; 10: 123—7.
11. Melnik N. N. Immunohistochemical technology diagnostics of anonymous tumor metastases. *Light of medicine and biologies.* 2008; 2: 48—56 (in Russian).
12. Tot T. Cytokeratyns 20 and 7 as biomarkers usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur. J. Cancer* 2002; 38 (6): 758—763.
13. Heintz A. P., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the ovary FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2006; 95 (Suppl. 1): 161—192.
14. Hylander B., Repasky E., Shrikant P. et al. Expression of Wilms tumor gene (WT1) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101: 12—7.
15. Zhu W., Michael C. Wt1, Monoclonal CEA, TTF1, and CA125 Antibodies in the Differential Diagnosis of Lung, Breast, and Ovarian Adenocarcinomas in Serous Effusions. *Diagn. Cytopathol.* 2007; 35 (6): 370—5.
16. Sopol M., Surowiak P., Berdowska I. Nuclear maspin expression as a good prognostic factor in human epithelial ovarian carcinoma. *Folia Morphol.* 2010; 69 (4): 204—12.

REFERENCES

1. Karseladze A. I. Clinic-morphological diagnostics of ovary tumors. *Arkhiv pathology*. 2005 (suppl.): 63 (in Russian).
2. Alberti N., Serrano-Egea A., García-García E. et al. Primary papillary serous carcinoma of the peritoneum: report of a case

Поступила 27.11.12