

УДК 616-006-033.2-07-091

ТОЧНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

С.В. Зинченко¹, Р.Ш. Хасанов¹, Р.Ф. Еникеев², Э.Р. Тикаев³,

¹Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань,

²Приволжский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Казань,

³ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Зинченко Сергей Викторович – e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Целью исследования было определение информативности морфологических методов диагностики у пациентов с МЗОБПО. Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 553 больных с МЗОБПО, обследовавшихся и получавших лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ с 1996 по 2008 г. В результате проведенного сравнительного анализа выявлено, что точность цитологического метода составляет 38,9%. Проведение только цитологической верификации метастазов у пациентов с МЗОБПО оправдано только при плоскоклеточном раке, во всех остальных случаях должно быть выполнено гистологическое исследование. Органоспецифичность иммуногистохимического метода составляет 34,3%, тканеспецифичность – 39,3%, неинформативные и ложные результаты получены в 26,4%.

Ключевые слова: цитологическое и гистологическое исследование, иммуноцитохимический и иммуногистохимический анализ, метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага.

The aim of the research was to ascertain the accuracy of the morphological diagnosis methods for patients with CUP. The retrospective analysis of case histories and out-patient cards of 553 patients with CUP is carried out, surveyed and receiving treatment in Republican clinical oncologic dispensary MZ PT with 1996 for 2008. As a result of the spent comparative analysis is taped, that accuracy of the cytologic method makes 38,9%. Carrying out only the cytologic verification of metastasises at patients with CUPs is justified only at a squamous cell cancer, in all other cases histological research should be executed. The immunohistochemical analysis shows that the organ-specificity is 34.3%, the tissue-specificity is 39.3%, inconclusive and false results were obtained in 26.4% of cases. The histological examination has proven to be the principle method of morphological diagnosis in patients with CUP. The histological examination has proven to be the principle method of morphological diagnosis in patients with CUP.

Key words: cytological and histological research, immunocytochemical and immunohistochemical analysis, cancer of unknowing primary site.

Диагностика пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага (МЗОБПО), на долю которых приходится 0,5–15% впервые зарегистрированных больных со злокачественными образованиями, является сложной и не решенной проблемой [1, 2]. Фактически диагностика в данной группе пациентов сводится к поиску первичного очага – источника метастазирования. Несмотря на интенсивное развитие лучевой и эндоскопической диагностики, внедрение в практику высокотехнологичных методик с высокой разрешающей способностью (позитронная эмиссионная томография, иммуногистохимическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика), поиск первичного очага остается до конца не решенной проблемой [3, 4].

В настоящее время разработано множество алгоритмов диагностического поиска первичного очага [5, 6] при той или иной локализации метастазов, однако, универсального подхода не существует по причине крайне широкой морфологической разнородности метастазов у данной категории пациентов.

Ведущая роль в диагностике пациентов с МЗОБПО, несомненно, принадлежит морфологическим методам (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследование). Точность и информативность этих методов применительно к пациентам с МЗОБПО до настоящего времени остается до конца не изученными вопросами клинической онкологии и патологической анатомии.

Целью настоящего исследования было изучение точности морфологических методов диагностики у пациентов с МЗОБПО.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт 553 пациентов. Из них 314 (56,8%) мужчин и 239 (43,2%) женщин. Пациенты находились в возрасте от 17 до 79 лет, средний возраст составил $54,34 \pm 4,0$ мес. Учета распространенности и локализации метастазов не производилось.

В ходе проведенного исследования из 553 пациентов, у 482 пациентов диагноз имел цитологическое подтверждение, гистологическое – у 380, иммуногистохимическое исследование метастазов было проведено в 272 случаях. Для оценки точности указанных исследований за метод сравнения был принят гистологический анализ.

Результаты исследования

Только цитологическая верификация диагноза выполнена в 173 случаях, у 30 пациентов из этого числа было выполнено иммуногистохимическое исследование биоптата. Распределение пациентов по цитологической принадлежности метастазов с иммуногистохимической (ИЦХ) конверсией морфологического диагноза представлены в таблице 1.

В 18 случаях произошла конверсия цитологического диагноза под влиянием иммуногистохимического исследования. В 12 случаях иммуногистохимия не изменила цитологического диагноза.

Только гистологическая идентификация морфологии метастазов была выполнена в 71 случае, при этом иммуногистохимическое исследование было выполнено у 41 пациента из них. В таблице 2 представлены данные, полученные после дополнительного иммуногистохимического исследования биоптата.

ТАБЛИЦА 1.

Распределение пациентов по цитологической принадлежности метастазов с иммуногистохимической конверсией диагноза

Цитология метастаза	Количество больных	Конверсия после ИЦХ	Количество больных
1	2	3	4
аденокарцинома	72	аденокарцинома	62
		рак простаты	2
		медуллярный рак щитовидной железы	2
		рак без детализации	2
		низкодифференцированный рак	1
		протоковый рак	1
		рак молочной железы	1
		плоскоклеточный низкодифференцированный рак	1
аденокарцинома папиллярная	4	аденокарцинома папиллярная	4
аденокарцинома высокодифференцированная	4	аденокарцинома высокодифференцированная	4
аденокарцинома низкодифференцированная	4	аденокарцинома низкодифференцированная	4
рак без детализации	41	рак без детализации	40
		плоскоклеточный рак	1
плоскоклеточный рак, в т.ч.	22	плоскоклеточный рак	21
-низкодифференцированный	-2	рак без детализации	1
-высокодифференцированный	-2		
низкодифференцированный рак	13	низкодифференцированный рак	11
		протоковый рак	2
злокачественная опухоль без детализации (б.д.)	6	злокачественная опухоль б.д.	2
		рак почки	2
		рак без детализации	1
		нейрогенная саркома	1
меланома	5	меланома	5
переходноклеточный рак	1	переходноклеточный рак	1
карциносаркома	1	карциносаркома	1
Всего	173	30	173

Конверсия гистологического диагноза на основании иммуногистохимического исследования произошла в 18 случаях.

Нами было проведено сравнение точности цитологического и гистологического методов исследования. Так, у 309 пациентов цитологическое заключение сопровождалось последующим гистологическим исследованием (таблица 3).

В 189 (61,1%) случаях отмечена конверсия цитологического диагноза. Следовательно, точность цитологического метода морфологической идентификации составила 38,9%. Наибольший процент совпадений (88,9%) цитологического и гистологического заключения отмечен при верификации плоскоклеточного рака.

Из 309 случаев дублирования цитологического и морфологического исследований иммуногистохимическое исследование было выполнено у 201 пациента. Из 201 случая иммуногистохимия изменила первоначальный гистологический

диагноз у 33 больных. Иммуногисто- и цитохимическое исследование выполнено у 272 пациентов (таблица 4).

ТАБЛИЦА 2.

Распределение пациентов по гистологической принадлежности метастазов с иммуногистохимической конверсией

Гистологическое заключение	Количество больных	Конверсия после ИГХ	Количество больных
Аденокарцинома без детализации	8	Аденокарцинома без детализации	5
-высокодифференцированная	2	рак яичника (папиллярный)	2
-низкодифференцированная	3	рак легкого (аденокарцинома)	1
		рак легкого	2
-папиллярная	3	аденокарцинома без детализации	2
		плоскоклеточный низкодифференцированный рак легкого	1
		аденокарцинома высокодифференцированная	2
		рак легкого	1
Рак яичника папиллярный	1	Рак яичника папиллярный	1
Низкодифференцированный рак	1	аденокарцинома	1
недифференцированный рак	1	рак без детализации	1
		рак без детализации	3
		мелкоклеточный рак легкого	1
		рак молочной железы	3
		холангиоцеллюлярный рак печени	1
		анapластический рак	1
Злокачественная опухоль без детализации	3	меланома	2
		крупноклеточный рак легкого	1
меланома	2	меланома	2
мелкоклеточный рак легкого	2	мелкоклеточный рак легкого	2
нейроэндокринный рак	3	нейроэндокринный рак	3
эмбриональный рак яичка	2	эмбриональный рак яичка	2
БАР легкого	1	БАР легкого	1
Всего	41		41

Таким образом, установить или предположить достоверно первичный очаг с применением ИММ удалось в 33,1% случаев. Установлена тканевая принадлежность метастазов в 39%. В 23,5% проведение данного вида исследований не имело достаточной диагностической ценности, а в 4,4% ИММ направил диагностический поиск по ложному пути. Следует отметить, что проведение иммуногистохимического анализа достоверно более информативно, чем иммуноцитохимический анализ.

Выводы

1. Точность цитологического метода в идентификации первичного очага составляет 38,9%.

2. Проведение только цитологической верификации метастазов у пациентов с МЗОБПО оправдано и является достаточной только при плоскоклеточном раке. Во всех остальных случаях должно быть выполнено гистологическое исследование.

3. Органоспецифичность иммуногистохимического метода составила 34,3%, тканеспецифичность – 39,3%, неинформативные и ложные результаты были получены в 26,4%.

ТАБЛИЦА 3.

Сравнительная оценка цитологического и гистологического методов морфологической диагностики
ТАБЛИЦА 4.

Цитологическое исследование метастаза	Количество больных	Конверсия после гистологического исследования	Количество больных
1	2	3	4
Аденокарцинома	90	аденокарцинома	40
		рак без детализации	10
		низко- и недифференцированный рак	9
		рак молочной железы	8
		плоскоклеточный рак	6
		нейроэндокринный рак	5
		рак яичника	2
		перстневидноклеточный рак	3
		гепатоцеллюлярный рак	2
		мелкоклеточный рак легкого	1
		меланома	1
		рак щитовидной железы медулярный	1
		рак щитовидной железы папиллярный	1
низкодифференцированная саркома	1		
Рак без детализации	100	рак без детализации	34
		аденокарцинома	23
		рак молочной железы	8
		плоскоклеточный рак	10
		меланома	9
		низко- и недифференцированный рак	6
		рак яичка (в т. ч. семинома)	3
		рак яичника	2
		нейроэндокринный рак	2
		рак почки	2
саркома без детализации	1		
Плоскоклеточный рак	45	плоскоклеточный рак	40
		низко- и недифференцированный рак	3
		аденокарцинома	1
		рак без детализации	1
Злокачественная опухоль без детализации	40	злокачественная опухоль без детализации	1
		меланома	9
		аденокарцинома	7
		рак без детализации	7
		низкодифф. саркома	4
		нейроэндокринный рак	6
		плоскоклеточный рак	2
		нейрогенная саркома	1
		низко- и недифференцированный рак	2
		мелкоклеточный рак легкого	1
Недифференцированный рак	27	недифференцированный рак	3
		рак без детализации	10
		меланома	3
		плоскоклеточный рак	3
		аденокарцинома	2
		рак щитовидной железы фолликулярный	1
		- папиллярный	1
		злокачественный карциноид	2
		рак яичка	1
		остеосаркома	1
меланома	2	меланома	2
лимфома	2	аденокарцинома	1
		плазмоцитомы	1
мезотелиома	1	аденокарцинома	1
миелома	1	рак молочной железы	1
хемодектома	1	плоскоклеточный рак	1
Всего	309		309

Информативность иммуноморфологических методов исследования у пациентов с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага ($p=0,03$)

Заключение

Результат	Количество больных, абс. (%)		Итого
	иммуноцитохимия	иммуногистохимия	
Органоспецифичность	7 (23,3%)	83 (34,3%)	90 (33,1%)
Тканеспецифичность	11 (36,7%)	95 (39,3%)	106 (39,0%)
Индиферентный ответ	10 (33,3%)	54 (22,3%)	64 (23,5%)
Ложный ответ	2 (6,7%)	10 (4,1%)	12 (4,4%)
Всего	30 (100%)	242 (100%)	272

Основным морфологическим исследованием у пациентов с МЗОБПО остается гистологическое. Иммуногистохимия остается вспомогательным методом, который должен быть использован в указанном клиницистом спектре предполагаемого первичного очага. Данный метод имеет доминирующее значение в идентификации метастазов молочной, щито-

видной и предстательной желез, нейроэндокринных опухолей, имеющих терапевтическое значение.



ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: Триада-Х, 2002. 136 с.
3. Greco F.A., Burris H.A., Erland J.B. et al. Carcinoma of unknown primary site. Cancer. 2000. Vol. 89. № 15. P. 2655-2660.
4. Munoz A., Fuente N., Barcelo R. et al. Prognostic and predictive factors of patients with cancer of unknown origin treated with a paclitaxel-based chemotherapy. Med Clin Barc. 2004. Vol. 122. № 6. P. 216-218.
5. Rades D., Kuhnel G., Wildfang I. Localised disease of cancer of unknown primary (CUP). The value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. Ann of Oncology. 2001. Vol. 12. № 2. P. 1605-1609.
2. Комаров И.Г., Комов Д.В., Гуртовая И.Б. Диагностическая тактика у больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005. 18 с.
6. Varadhachary G.R., Abbuzzese J.L., Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer. 2004. Vol. 100. № 9. P. 1776-1785.