

*А.А. Михетько, О.В. Ивко, С.В. Петрик, О.Б. Ткаченко, М.В. Гринкевич, А.Н. Сидорова,  
Ю.В. Петрик, Е.С. Шалина, А.А. Михетько*

## **Возможности цитологического метода исследования в диагностике метастатических опухолей поджелудочной железы**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Приводятся результаты 152 пункционных биопсий солидных и кистозных образований поджелудочной железы, выполненных у 149 пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова за 3-летний период (2016 – 2018 гг.). Информативный материал для морфологического исследования был получен в 97,4% случаев. Произведено сопоставление результатов цитологического исследования материала от 111 пациентов с образованиями поджелудочной железы с гистологическими данными. Эффективность цитологического метода составила 96,1%, чувствительность – 95,6%, специфичность – 100%. Метастатические поражения составили 9% от всех злокачественных новообразований ПЖ. У 8 пациентов из 9 метастаз в ПЖ при цитологическом исследовании был установлен, определена нозологическая форма опухоли. Цитологический метод, дополненный ИЦХ-исследованием, является точным и безопасным методом морфологической диагностики опухолевых процессов, в том числе метастатических поражений ПЖ.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, метастатические поражения, пункционная биопсия, цитологическая диагностика, цитогистологические сопоставления

Большинство злокачественных опухолей поджелудочной железы (ПЖ) являются первичными, среди которых преобладает протоковая аденокарцинома, составляющая 80-90% опухолей данной локализации. Метастатические поражения поджелудочной железы (ПЖ) встречаются довольно редко, достигая всего 2-5% [5, 6, 10]. Однако при обнаружении объемного образования в ПЖ необходимо, в первую очередь, ответить на вопрос: первичная это опухоль или метастатическая, так как это обуславливает дальнейшую тактику лечения. Особенно это актуально у пациентов с онкологическим анамнезом. По данным литературы наиболее часто дают метастазы в ПЖ опухоли почки, колоректальный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак мочевого пузыря, саркомы мягких тканей,

меланома [4, 6, 10, 12, 17]. При этом встречаются сообщения о вторичном поражении ПЖ и более редкими опухолями, например, медуллобластомой, семиномой и др. [9, 17].

Инструментальные методы диагностики, такие как компьютерная томография, ультразвук, эндоскопическая ультрасонография дают возможность диагностировать образование в ПЖ, оценить его размеры, локализацию в органе, взаимоотношение с окружающими тканями, инвазию в крупные сосуды, а также заподозрить метастатическое поражение ПЖ. Далее для уточнения диагноза требуется морфологическая верификация, где, наряду с гистологическим методом исследования, может применяться и цитологический, как в комбинации с гистологическим, так и как самостоятельный метод [1, 2, 3, 14, 20]. Рутинное цитологическое исследование материала может быть дополнено иммуноцитохимическим (ИЦХ) исследованием, которое, в свою очередь, выполняется, как на традиционных цитологических препаратах, так и на материале клеточного блока (КБ) [3, 8, 10, 12].

По многочисленным сообщениям в литературе вариантом выбора является тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТАБ), имеющая ряд преимуществ в отношении визуализации процесса, высокую чувствительность, но требующая наличия дорогостоящего оборудования и расходных материалов [1, 2, 11]. Чрескожные пункционные биопсии ПЖ проводятся в основном под контролем ультразвука (УЗ). К недостаткам чрескожной трепан биопсии (ТБ) под УЗ наведением относят проблемы с визуализацией небольших новообразований (менее 20 мм), особенно в теле и хвосте ПЖ, отсутствие безопасного акустического окна к мишени и риск диссеминации опухолевых клеток в биопсийном канале [2, 11, 20].

В настоящее время в клинике НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова, применяются два способа морфологической верификации опухолей ПЖ на дооперационном этапе. Это чрескожная ТБ под контролем УЗ с получением материала

для цитологического и гистологического исследования и ЭУС-ТАБ со взятием материала для цитологического исследования.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности цитологического метода в диагностике метастатических опухолей ПЖ.

### Материалы и методы

Проанализированы 152 пункции (5 кистозных и 147 солидных образований ПЖ), выполненных за 3 года (2016 – 2018 гг.) в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова у 149 больных амбулаторно. В 80 случаях выполнялась чрескожная ТБ иглой 18 G под контролем УЗ со взятием материала для цитологического и гистологического исследования и в 72 случаях ЭУС-ТАБ иглами EndoFlex и Boston Scientific 22 G со взятием материала для цитологического исследования и, по возможности, изготовления клеточного блока. Цитологический материал исследовался в лаборатории цитологии, гистологическое исследование производилось в патологоанатомическом отделении. При попадании в кисту содержимое эвакуировалось целиком и помещалось в пробирку. Приготовление препаратов для цитологического исследования производилось на цитоцентрифуге Cytospin-4. В ряде случаев выполнялось ИЦХ исследование на иммуноштейнере «Ventana BenchMark GX» как на материале КБ, так и на ранее окрашенных цитологических препаратах.

### Результаты и обсуждение

Среди пациентов оказалось 64 мужчины и 85 женщин в возрасте от 15 до 81 г. (средний возраст 59 лет). У 91 больных опухоль локализовалась в головке, у 34 в теле и у 24 в хвосте ПЖ. Неинформативный материал был получен в 3 (4,2%) случаях из 72, при выполнении ЭУС-ТАБ и в 1 (1,3%) из 80, при выполнении ТБ. Таким образом, цитологическое исследование оказалось возможным в 148 (97,4%) из 152 пункций. Результаты цитологического исследо-

вания удалось сопоставить с данными гистологии у 111 больных.

Злокачественный процесс при цитологическом исследовании был правильно установлен у 93 из 97 пациентов (у 87 в утвердительной и у 6 в предположительной форме), доброкачественный процесс в 13 из 14 случаев (у одного больного цитологическое подозрение на злокачественный процесс при гистологическом исследовании не подтвердилось). Таким образом, чувствительность цитологического метода составила 95,6%, специфичность – 100%, эффективность – 96,1%. Среди всех гистологически подтвержденных злокачественных опухолей преобладала дуктальная аденокарцинома - 77 (79,4%) из 97 случаев, метастатические поражения были выявлены у 9 (9,4%), нейроэндокринные опухоли были диагностированы у 6 (6,2%) больных, прочие опухоли у 5 (5,2%) (рис. 1).

При морфологическом исследовании материала метастатические поражения ПЖ были диагностированы у 9 из наших пациентов: у 3-х больных материал был получен при проведении ТБ, у 6 – методом ЭУС-ТАБ. Во всех 9 случаях данные цитологического исследования были сопоставлены с результатами гистологического исследования материала или результатами цитоморфологического исследования материала КБ с ИЦХ (табл. 1). В 1 случае из 9 у пациента с метастатическим поражением ПЖ высокодифференцированной аденокарциномой желудка при цитологическом исследовании материала мазков-отпечатков ТБ было сделано ложно отрицательное заключение об отсутствии опухоли. Причиной ошибки послужило небольшое количество в мазках клеток с нерезко выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом на фоне



Рис. 1. Структура злокачественных опухолей ПЖ

**Таблица 1. Характеристика метастатических опухолей ПЖ**

Первичная опухоль:	N	Пол	Возраст	Локализация	Размер в см	Метод биопсии	Верификация	Результаты цитологического исследования
Светлоклеточный почечноклеточный рак	2	Ж М	69 53	Х Г	3,5 3,5	ТБ ЭУС-ТАБ	БМ КБ	Подозрение на СР СР
Рак желудка (ВАД)	1	М	62	Г	----	ТБ	БМ	Ложно отрицательный результат
Рак молочной железы	1	Ж	45	Г	3,5	ЭУС-ТАБ	КБ	Рак молочной железы
Рак толстой кишки	1	Ж	64	Х	3,7	ЭУС-ТАБ	ОМ	Слизеобразующая аденокарцинома
Нейроэндокринный рак легкого	1	Ж	42	Г	2,4	ТБ	БМ	Нейроэндокринная опухоль
Меланома	1	М	61	Г	3,5	ЭУС-ТАБ	КБ ИЦХ	Меланома
Лейомиосаркома	1	Ж	42	Х	2,7	ЭУС-ТАБ	КБ ИЦХ	Лейомиосаркома
Липосаркома	1	Ж	44	Т	2,0	ЭУС-ТАБ	КБ ИЦХ	Саркома

Г-головка, Т-тело, Х-хвост. БМ- биопсийный материал, ОМ-операционный материал, КБ- клеточный блок. СР- светлоклеточный почечноклеточный рак, ВАД- высокодифференцированная аденокарцинома.

обилия нормальных клеток ацинарного эпителия ПЖ. Данные клеточные скопления были ошибочно расценены как скопления клеток протокового эпителия с реактивными изменениями (рис. 2, А-Б). О трудности дифференциальной цитологической диагностики высокодифференцированных аденокарцином в ПЖ, как первичных, так и метастатических, сообщается многими авторами [3, 11, 13, 18].

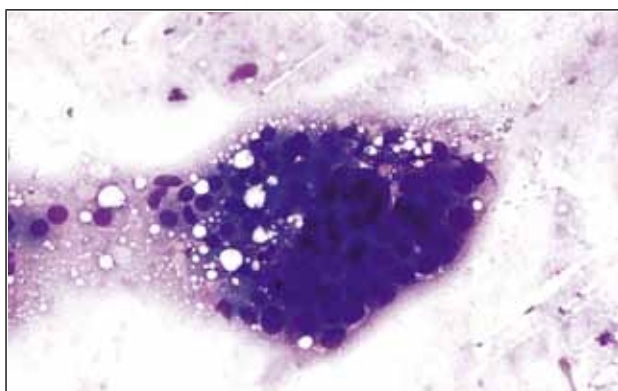
У одного пациента 71 г., с морфологически доказанной ранее аденокарциномой легкого (ТТФ-1 –позитивной), клинически было подозрение на метастаз первичной опухоли в ПЖ, в связи с чем была произведена ЭУС-ТАБ. В цитологических препаратах и материале клеточного блока присутствовали комплексы клеток аденокарциномы. Для исключения метастатического процесса в ПЖ было проведено ИЦХ-исследование на материале КБ. Опухолевые клетки были СК-7 - позитивны, MUC5AC, СК-20 - фокально позитивны, ТТФ-1-негативны. Таким образом, были получены данные о наличии первичной опухоли ПЖ – протоковой аденокарциномы, после чего пациенту было проведено оперативное лечение в объеме дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы со спленэктомией. Диагноз протоковой аденокарциномы ПЖ был также подтвержден гистологически на операционном материале.

Размеры метастазов в ПЖ варьировали от 2 до 3,5 см., в 5 (55,6%) из 9 случаев очаг поражения находился в головке железы. В 2-х случаях из 9 был диагностирован метастаз СР почки. В одном случае СР цитологический диагноз был сформулирован в предположительной, во втором случае - в утвердительной форме с ИЦХ-подтверждением на ранее окрашенных цитологических препаратах: имела место положительная экспрессия RCC, виментин, ЕМА, при отсутствии экспрессии СК7 (рис. 2, В-Е). Все остальные метастатические поражения ПЖ,

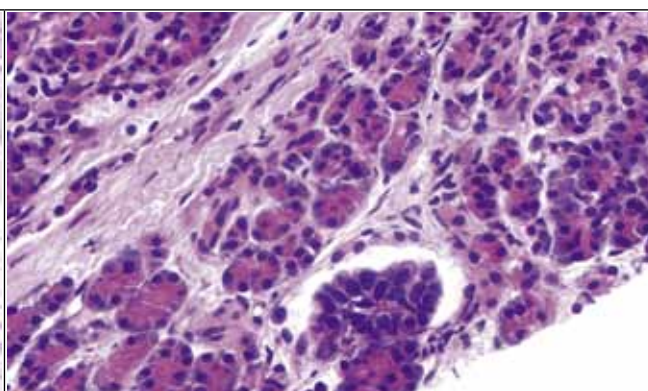
представленные в табл. 1, при цитологическом исследовании материала нами были установлены точно, с определением нозологической формы опухоли. Таким образом, чувствительность цитологического метода в диагностике метастатических поражений ПЖ составила 87,5%, специфичность – 100%. При этом наш опыт цитологической диагностики метастазов в ПЖ пока является небольшим, всего 9 случаев, в сравнении с опытом зарубежных коллег, которые также сообщают о высокой информативности цитологического метода в диагностике данных изменений [4, 12, 15, 20].

Следует отметить, что успех цитоморфологической диагностики метастатических поражений ПЖ во многом зависит от полноты клинических данных о пациенте, главным образом, информации о наличии онкологического анамнеза, данных инструментальных и лабораторных исследований [19, 20]. При проведении ЭУС-ТАБ нужно учитывать возможную необходимость проведения ИЦХ, в связи с чем требуется получить материал в достаточном количестве для приготовления традиционных цитологических препаратов (мазков) и КБ. В зарубежной литературе предпочтение при проведении ИЦХ отдается КБ, однако отмечается, что материала для изготовления КБ не всегда бывает достаточно [5, 10, 19, 20]. Мы также чаще выполняем ИЦХ на материале КБ, но в случаях скудного материала КБ ИЦХ может быть выполнено и на предварительно окрашенных цитологических препаратах. Провести точную дифференциальную цитоморфологическую диагностику между первичным и метастатическим поражением ПЖ без использования ИЦХ в подавляющем большинстве случаев невозможно [7, 10, 16].

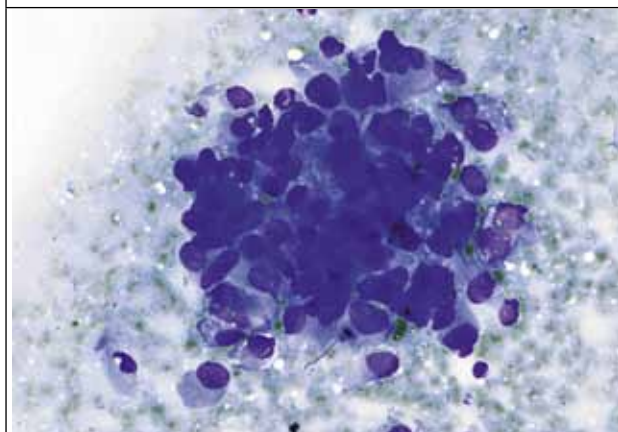
Таким образом, цитологический метод диагностики, дополненный ИЦХ-исследованием, имеет высокую чувствительность - 87,5% и специфичность – 100%. На наш взгляд метод



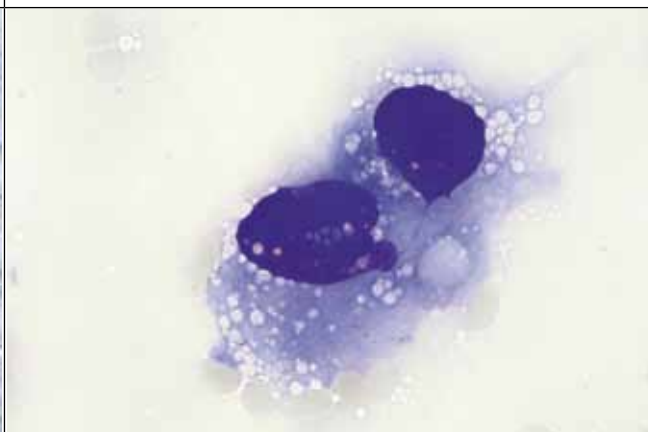
А. Цитологический препарат. Окраска: азур-эозин. Ув.х40. Группа клеток высокодифференцированной аденокарциномы желудка рядом с нормальными ацинарными клетками ПЖ



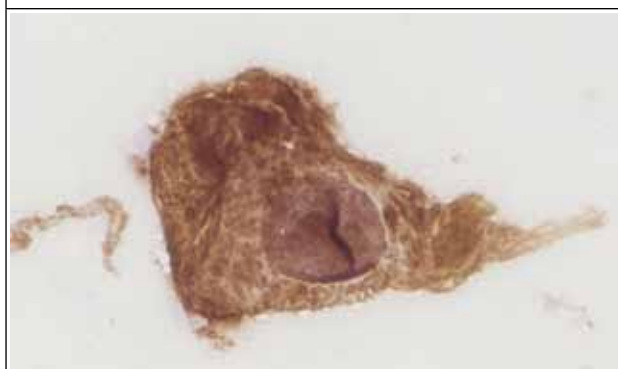
Б. Гистологический препарат. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.х40. Ткань ПЖ. Комплекс клеток метастатической высокодифференцированной аденокарциномы в просвете сосуда.



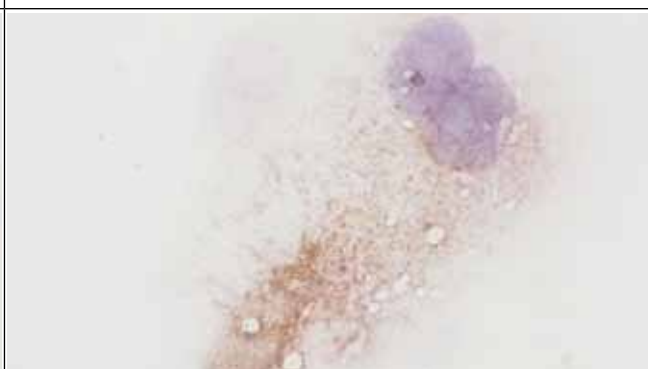
В. Цитологический препарат Окраска азур-эозин. Ув.х40. Группа клеток светлоклеточного почечно-клеточного рака.в материале ЭУС-ТАБ



Г. Цитологический препарат. Окраска азур-эозин. Ув.х100. Клетки СР почки с обильной светлой вакуолизированной цитоплазмой и резко полиморфными ядрами



Д. Цитологический препарат. ИЦХ-реакция. Положительная экспрессия виментина в клетке метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака. Ув.х100.



Е. Цитологический препарат. ИЦХ-реакция. Положительная экспрессия RCC в клетке метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака. Ув.х100

Рис. 2. Цитологические препараты метастатических поражений поджелудочной железы

может быть широко использован в онкологической практике для морфологической диагностики опухолевых процессов, в том числе метастатических поражений ПЖ. Залогом успеха является доступность клинической информации о пациенте, достаточное количество материала для выполнения ИЦХ-исследования, соответствующее оснащение и квалификация сотрудников цитологической лаборатории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойникова Е.Р., Агапов М.Ю., Стегний К.В. Оценка эффективности эндосонографии и тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии при солидных образованиях поджелудочной железы на этапе освоения методики // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 66-68.
2. Попов С.А., Павловский А.В., Урбанский А.И. Эффективность чрескожной трепанобиопсии в диагностике новообразований поджелудочной железы // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 2014. – №1. – С. 84-88.
3. Шапиро Н.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Цитологическая диагностика опухолей печени, желчного пузыря и поджелудочной железы: цветной атлас. Под ред. Н.А.Шапиро. – М., 2012. – 260 с.
4. Alzahrani M.A., Schmulewitz N., Grewal S. et al. Metastases to the pancreas: the experience of a high volume center and a review of the literature // J. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 105. – № 2. – P. 156-161.
5. Ardengh J.C., Lopes C.V., Kemp R. et al. Accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the suspicion of pancreatic metastases // BMC Gastroenterology. – 2013. – Vol. 13. – P. 63.
6. Atiq M., Bhutani M.S., Ross W.A. Role of Endoscopic Ultrasonography in Evaluation of Metastatic Lesions to the Pancreas: A Tertiary Cancer Center Experience // Pancreas. – 2013. – Vol. 42. – № 2. – P. 516-523.
7. Chan E.S., Alexander J., Swanson P.E. et al. PDX-1, CDX-2, TTF-1, and CK7: a reliable immunohistochemical panel for pancreatic neuroendocrine neoplasms // Am. J. Surg. Pathol. – 2012. – Vol. 36. – № 5. – P. 737-743.
8. Ganjei-Azar P., Nadji M. Color Atlas of Immunocytochemistry in Diagnostic Cytology // Springer, 2007. – P. 296.
9. Gavini H., Arukala V.D., Stewart J., Lee J.H. Medulloblastoma metastatic to the pancreas: a case report // Gastrointestinal Intervention. – 2014. – Vol. 3. – №1. – P. 116-119.
10. Hou Y., Shen R., Tonkovich D., Li Z. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of secondary tumors involving pancreas: an institution's experience // Journal of the American Society of Cytopathology. – 2018. – Vol. 7. – № 5. – P. 261-267.
11. Layfield L.J., Jarboe E.A. Cytopathology of the pancreas: neoplastic and nonneoplastic entities // Annals of Diagnostic Pathology. – 2010. – Vol. 14. – № 2. – P. 140-151.
12. Layfield L.J., Hirschowitz S.L., Adler D.G. Metastatic disease to the pancreas documented by endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration: a seven-year experience // Diagn. Cytopathol. – 2012. – Vol. 40. – № 3. – P. 228-233.
13. Lin F., Staerkel G. Cytologic Criteria for welldifferentiated adenocarcinoma of the pancreas in fine-needle aspiration biopsy specimens // Cancer (Cancer Cytopathology). – 2003. – Vol. 99. – № 1. – P. 44 -50.
14. Mizuno N., Hara K., Hijioka S. et al. Current Concept of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Pancreatic Cancer // Pancreatology. – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 40-46.
15. Olson M.T., Wakely Jr P.E., Ali S.Z. Metastases to the pancreas diagnosed by fine-needle aspiration // Acta. Cytol. – 2013. – Vol. 57. – P. 473 - 480.
16. Pang JC, Roh MH. Metastases to the pancreas encountered on endoscopic ultrasound-guided, fine-needle aspiration // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2015. – Vol. 139. – № 10. – P. 1248 - 1252.
17. Smith A.L., Odronic S.I., Springer B.S., Reynolds J.P. Solid tumor metastases to the pancreas diagnosed by FNA: a single-institution experience and review of the literature // Cancer Cytopathol. – 2015. – Vol. 123. – № 6. – P. 347-355.
18. Syed Z. Ali, Yener S. Erozan, Ralph H. Hruban. Atlas of pancreatic cytopathology with histopathologic correlations / Ali, Syed Z. - New York : Demos Medical Publishing, 2009. –277 с.
19. Waters L., Si Q., Caraway N. et al. Secondary tumors of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: a 10-year experience // Diagn Cytopathol. – 2014. – Vol. 42. – № 9. – P. 738-743.
20. Yang R.Y., Ng D., Jaskolka J.D. et al. Evaluation of percutaneous ultrasound-guided biopsies of solid mass lesions of the pancreas: a center's 10-year experience // Clinical Imaging. – 2015. – Vol. 39. – P. 62-65.

*A.A. Mikhethko, O.V. Ivko, S.V. Petrik, O.B. Tkachenko,  
M.V. Grinkevich, A.N. Sidorova, U.V. Petrik,  
E.S. Shalina, A.A. Mikhethko*

**Opportunities in diagnostics of pancreatic metastatic tumors by cytological method**

N.N. Petrov Cancer Research Center

Our study includes results of 152 pancreatic fine needle aspirations of solid and cystic tumors, from 149 patients of the N.N. Petrov Cancer Research Center for the 3-year period (2016 - 2018).

Representative cell material for morphological studies was obtained in 97.4% of cases. The results of cytological examination of 111 patients with pancreatic tumors were compared with histological data. The effectiveness of cytological examination was 96.1%, sensitivity - 95.6%, specificity - 100%. Metastatic lesions were presented in 9% (9 patients). In 9 diagnostically proven cases, the cytological result was correct 8 times. Cytological examination with immunocytochemistry is a valid and accurate diagnostic procedure for the evaluation of pancreatic tumors including metastatic lesions.

Key words: pancreas, metastatic lesions, fine needle aspirations, cytological diagnostic, cytological examination