

Г. А. АРЗУМАНЯН

О ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗНОВИДНОСТЕЙ РАКА И ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ГИПЕРПЛАЗИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В литературе давно известно, что не все раковые опухоли одной и той же локализации имеют одинаковое клиническое течение. Давность заболевания, размеры опухоли, распространенность ее на лимфатические узлы являются критериями клинициста для определения прогноза в каждом отдельном случае. Однако частота неожиданных исходов и пестрота отдаленных результатов в клинически сходных случаях показывают, что для определения прогноза этого не достаточно. Последнее способствовало тому, что стали искать в морфологической структуре рака дополнительные данные для определения степени злокачественности опухоли и прогноза заболевания.

С другой стороны, с первых же времен применения лучевого лечения злокачественных новообразований была замечена зависимость между чувствительностью опухоли к лучам и ее морфологической разновидностью. Чем менее дифференцирована опухоль, тем более она чувствительна к лучам Рентгена и градия.

Следовательно, определение морфологической разновидности злокачественного новообразования, в частности рака, желательно как для уточнения клинического прогноза, так и выбора метода лечения.

Хотя большинство исследователей считает, что с помощью цитологического исследования можно только определить наличие или отсутствие злокачественного новообразования и в единичных случаях указать его разновидность, в последнее время метод цитологической диагностики опухолей получил всеобщее признание и широкое практическое применение. Такого мнения придерживаются М. Я. Гуревич [3], Н. Н. Шиллер-Волокова и К. А. Агамова [6], М. И. Станкевич [4], Кристиансен (Christiansen [9]), Кайе (Kaе [10]) и др.

В 1949 г. Л. Н. Болховитинова [2], исследовавшая параллельно пунктаты опухолей молочных желез и отпечатки с биопсированных кусочков ткани, и в 1960 г. Е. Г. Шнейдер [7] отметили некоторые морфологические особенности, присущие клеточным элементам фиброаденом, солидным и скirrрозным ракам. Однако отмеченных ими морфологических особенностей клеток недостаточно для цитологического определения указанных разновидностей рака. Авторами совершенно не учтены особенности расположений клеток, характер их структурных образований.

Наш материал цитологической диагностики опухолевых процессов молочных желез включает 435 исследований от 381 больной, из коих 274 исследования пунктата патологического очага и 161—отпечатков с биопсированных тканей и опухолей эктомированных молочных желез. У 62 больных произведено параллельное исследование пунктата и отпечатков.

Контролем цитологического диагноза являлось гистологическое исследование удаленной опухоли и ампутированной молочной железы.

Данные наших исследований позволили нам прийти к заключению, что возможности цитологического исследования не исчерпываются лишь констатированием наличия злокачественного новообразования. При правильном трактовании цитологических картин в большинстве случаев возможно и определение разновидности опухолевого процесса.

Так, исследованием отпечатков нами в 98% случаев был правильно определен характер опухолевого процесса молочной железы, из коих в 97% указана морфологическая разновидность опухоли.

При исследовании пунктата, полученного толстой иглой с диаметром 2—2,5 мм, в 91% случаев нами правильно распознан характер процесса. Из них в 68% определена и разновидность новообразования.

Для получения соответствующего навыка дифференциации морфологических картин, характерных каждой разновидности рака, мы рекомендуем начинать обучение с изучения цитограмм отпечатков. Преимуществом отпечатков перед пункционным материалом является то, что в отпечатках всегда имеется достаточное количество материала для выяснения характера патологического процесса. При правильном получении отпечатка сохраняется характерное структурное расположение тканевых элементов, учитывающееся при определении гистоструктуры опухоли. Однако практическая ценность отпечатков снижается тем, что они производятся с удаленных опухолей или биопсированных тканей, которые с большим успехом исследуются гистологическим методом. С этой точки зрения, пункционный метод заслуживает большего внимания, как не требующий открытого хирургического вмешательства. Но пункцией тонкой иглой далеко не всегда можно получить достаточное для заключения количество материала. Так, у Н. Н. Шиллер-Волковой и К. А. Агамовой на 576 пункций причиной невыданных заключений в 101 случае была «полная неудача пункции». По нашим данным, при пункции тонкой иглой в 35% случаев совершенно не удалось получить материал для исследования, а толстыми иглами в 95% случаев был получен богатый пунктат, содержащий тканевые кусочки. В препаратах, приготовленных из этих кусочков, элементы опухоли сохраняют свою структурность, наблюдаемую в отпечатках.

Производя пункцию толстой иглой в течение многих лет, мы не наблюдали каких-либо осложнений. При осмотре удаленной опухоли как в случаях пункции толстой иглой, так и тонкой мы в некоторых случаях находили кровоизлияние на месте укола, иногда еле заметное, иногда

довольно значительное, однако установить зависимость величины кровозлияния от диаметра пункционной иглы мы не смогли.

Учитывая встречающиеся в литературе указания о возможности распространения клеток опухоли и более бурного ее роста вследствие пункции, мы непосредственно после исследования пунктата больной назначали соответствующее лечение—рентгенотерапию или хирургическое. Имея в виду то, что для клинической диагностики наиболее трудным является ранняя стадия рака, мы считаем, что вред, который может быть принесен больному пункцией толстой иглой, намного меньший, чем от несвоевременного распознавания злокачественного роста и неправильного лечения.

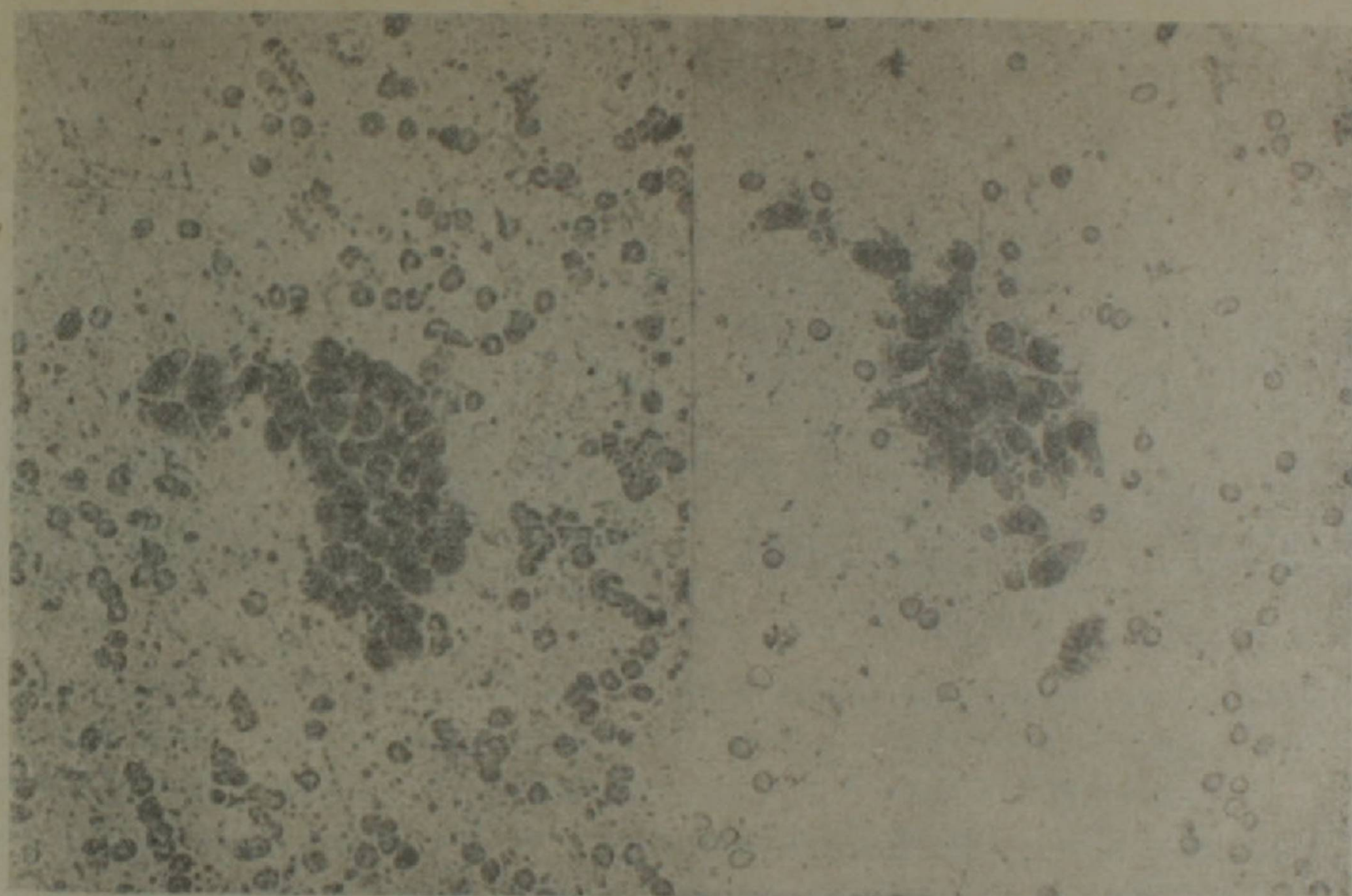


Рис. 1. Элементы фиброаденомы. Увелич. 1:200

Для правильного трактования цитоморфологических картин необходимо, чтобы исследователь имел совершенно четкое представление о гистологических разновидностях рака той или иной локализации и придерживался одной морфологической классификации. При цитологическом определении разновидности рака молочной железы мы придерживаемся классификации Шульц-Браунсома (Schultz-Brauns [11]), который подразделяет рак этой локализации по степени дифференцирования клеток опухоли на две группы: 1) раки из клеток, достигших высокой степени созревания (аденокарцинома или тубулярный рак, фиброзный, базальноклеточный, плоскоклеточный, слизистый, папиллярный), 2) раки из клеток низкой степени созревания (солидный, диффузный). Такое деление соответствует распределению раков молочной железы, по С. А. Холдину [5], на состоящие из сплошных клеточных скоплений без тенденции к образованию железистых структур и на типичные железистые раки.

Основанием для определения разновидностей рака при исследовании цитологических препаратов являются присущие тому или другому виду рака морфологические особенности элементов, степень дифференциации их, наличие фигур деления и характер расположения клеток (диффузно или в виде структур: железистоподобных, сосочковых, розеток, слепков протоков [1]).

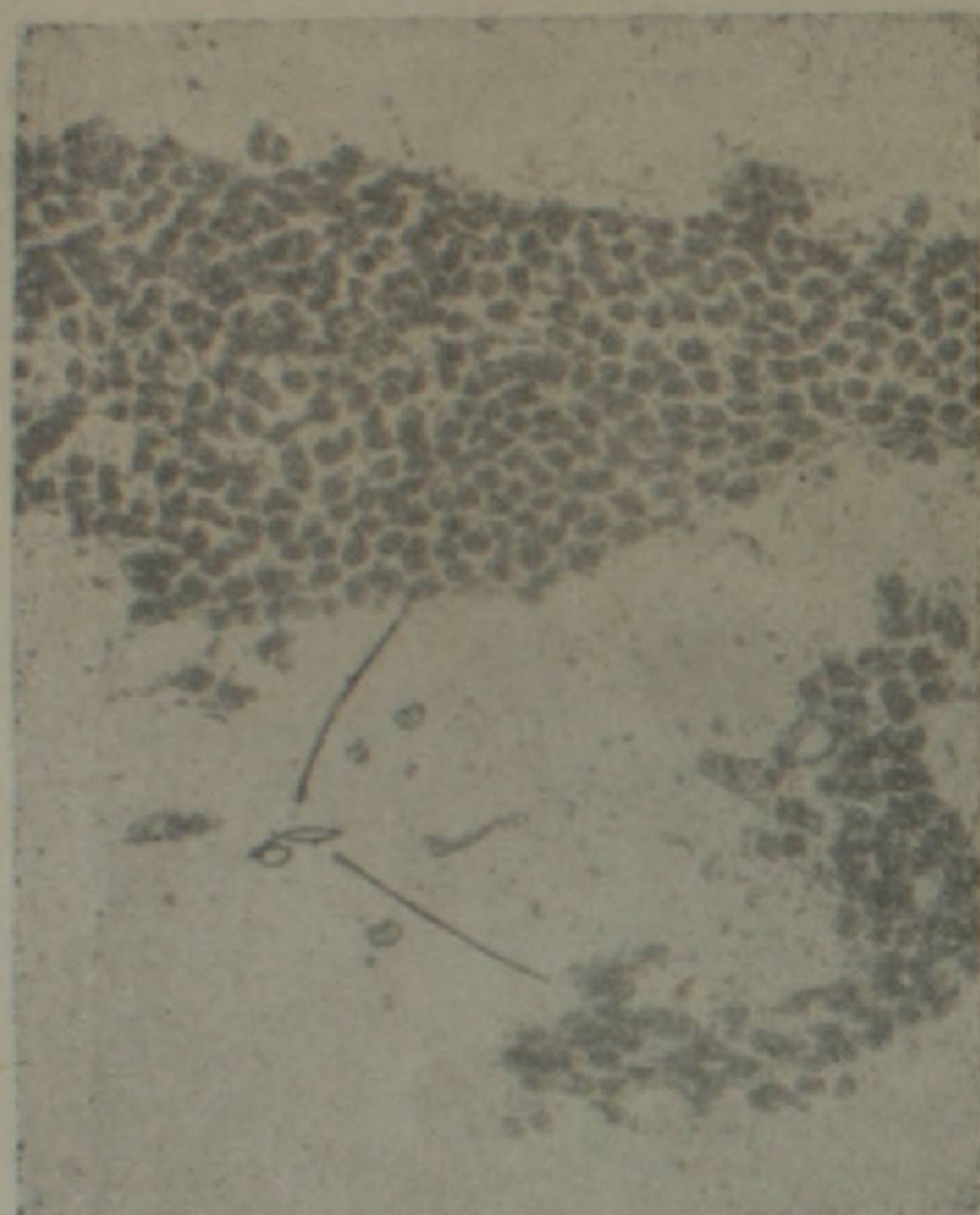


Рис. 2

Фиброзно-кистозная мастопатия. Эпителиальные элементы сосочкового строения. Увелич. 1.200



Рис. 3

Фиброзно-кистозная мастопатия. Кистозные клетки и элементы фиброзной ткани. Увелич. 1.200

Клеточные элементы аденокарциномы или тубулярного рака и папиллярного рака, достигшие высокой степени созревания, морфологически неразличимы. Они небольшого размера, но больше, чем эпителиальноклеточные элементы, наблюдаемые при фиброаденомах и пролиферативных мастопатиях, однотипны, чаще скруглой, реже цилиндрической и кубической формы, по сравнению с размером клетки имеют крупное ядро, содержащее 1—3 темно-фиолетовых ядрышка. Структура хроматина ядра обычно нежная, мелкозернистая, красится в нежно-розовые тона, а иногда грубая, глыбчатая, гиперхромно окрашенная. Ядра располагаются несколько эксцентрично. Цитоплазма базофильная в виде узкого ободка, в некоторых клетках совершенно незаметна. Фигуры митоза в стадиях профазы; метафазы и анафазы не наблюдаются. Изредка встречаются двоядерные клетки, которые могут быть как результатом amitotического деления, так и митоза в стадии телофазы. Ввиду того, что клеточные элементы аденокарциномы и папиллярного рака однотипны и лишены ярких черт раковых клеток—полиморфизма, дедифференциации, по отдельным клеткам невозможно не только определить гистологическую разновидность опухоли, но часто даже признать их клетками злокачественного новообразования. Однако выявление ком-

плексов клеток в виде железистых и сосочковых структур с нечеткими границами, хаотически расположенных, позволяет с большой достоверностью диагностировать аденокарциному и папиллярный рак. Морфологическая картина криброзного рака как в гистологических, так и в цитологических препаратах имеет сходство с таковой аденокарциномы. Он встречается очень редко и развивается в результате интраканикулярного разрастания эпителия мелких и средних молочных ходов.

В отпечатках криброзного рака выявляется множество желези-стоподобных структур, иногда пустых в центре, трубчатые слепки и обширные поля эпителиальных элементов. Клетки криброзного рака крупные, чаще овальной, реже полигональной формы. Ядра большие (20—24 μ), овальной, круглой или неопределенной формы. Ободок протоплазмы небольшой. Фигур деления не наблюдается.

При солидной форме рака структурные клеточные образования (альвеолы и тяжи) значительно крупнее, иногда занимают все поле зрения даже при малом увеличении. Для мелкоальвеолярного солидного рака характерно большое количество (густота) ячеистых образований

небольших размеров. Клеточным элементам солидного рака свойственны полиморфизм как величины, так и формы и дедифференциация, выраженная в различной степени в каждом случае. Ядра преимущественно округлой формы. Ядерно-протоплазменное соотношение в большинстве клеток нарушено в пользу ядра, но встречаются клетки крупных размеров, в которых при наличии крупного ядра соотношение остается нормальным вследствие значительного увеличения размеров клетки. Структура хроматина очень различна: то нежная мелкозернистая, то очень грубая, глыбчатая или в виде толстых и тонких коротких червеобразных нитей. Иногда ядра настолько компактны и гиперхромны, что хроматиновая сеть совершенно неразличима. В некоторых ядрах хроматин расположен очень неравномерно, что выражается различной формы и величины просветлениями в местах обеднения хроматиновым веществом и разной окрашиваемостью ядер. Многие ядра содержат 2—4 и более гипертрофированных ядрышка, окрашенных или в голубые, или в фиолетовые тона. Часто встречаются двух- и более ядерные клетки. Иногда можно отметить различные стадии митотического деления ядра и всевозможные патологические его формы. В клеточных комплексах ядра



Рис. 4. Скирр. Увелич. 1.200

часто теряют свою базальную ориентацию, располагаются беспорядочно, образуя нагромождение и перекрывание ядер. В некоторых образованиях ядра настолько хаотично и густо расположены, что они теряют структуру желез. Встречаются также большие клеточные скопления в виде объёмистых тяжей и бесструктурных полей. Кроме структурных клеточных образований имеется множество одиночных элементов, а также «голых ядер».

При скирре цитологические препараты очень бедны клеточными элементами. Даже отпечатки скирра очень скудны, т. к. элементы гиалинизированной рубцовой ткани разросшейся стромы не переходят на стекло при его прикладывании к поверхности ткани, а элементов паренхимы опухоли, из которых обычно состоит отпечаток, при скирре мало. Поэтому в цитологических препаратах скирра прежде всего обращает на себя внимание бедность клеточными элементами. Клетки скирра, окруженные плотной рубцовой тканью, не достигают больших размеров. Они чаще не превышают величину нормальных элементов цилиндрического или кубического эпителия, а иногда даже меньше их.

При скирре могут быть обнаружены комплексы, состоящие из клеток трех видов: 1) мелкие, не превышающие зрелый лимфоцит с компактными ядрами, размером 10—12 μ и почти незаметным ободком протоплазмы; 2) более крупные со светлыми ядрами размером 18—21 μ ; 3) полиморфные по форме и величине, ядра которых окрашиваются разно и часто содержат ядрышки и вакуоли. При последней форме скирры могут наблюдаться фигуры деления клеток. Элементы скирра выявляются в виде небольших групп, состоящих из нескольких клеток, бесструктурных комплексов и тяжистых образований.

Солидные формы рака скиррозного типа являются преобладающей формой и встречаются более чем в 2/3 случаев рака молочных желез [8]. При этой форме рака цитоморфологическая картина сочетает в себе признаки солидного рака и скирры. Так, при солидной аденокарциноме скиррозного типа выявляются крупные железистые структуры полиморфных недифференцированных клеток, однако их здесь намного меньше, чем при солидном раке. Они как бы разделены друг от друга «пустыми» участками, которые являются результатом наличия плотной рубцовой ткани, которая не оставляет отпечатка на стекле. По сравнению с цитогаммой солидного рака в пунктате также отмечается скудность клеточных образований, характерная для данной разновидности рака. Иногда при скирре могут быть выявлены зрелые элементы фиброзной ткани.

Цитоморфологическая картина базальноклеточного рака напоминает таковую кожного рака, слизистых оболочек, слюнных желез. Клетки его не велики, овальной или веретенообразной формы, реже кубической или цилиндрической. Им не свойствен выраженный полиморфизм. Ядра большие, хорошо окрашенные. Структура хроматина не четкая, мономорфная. Фигуры деления не наблюдаются. Цитоплазма в большинстве клеток очень маленькая или вовсе незаметна. Клеток, морфологически напоминающих элементы базального слоя, мы не отмечали.

Для клеточных элементов базального рака характерно расположение клеток в виде тяжей или ветвистых образований. Встречаются также отдельные клетки из «голых» ядер.

Плоскоклеточный—эпидермальный рак молочной железы по своей микроскопической картине похож на обычный эпидермальный рак. Он происходит из эпителия протоков в результате его эпидермоидной метapлазии. Плоскоклеточный рак молочной железы характеризуется наличием крупных полиморфных клеток с большой протоплазмой, наделенных в той или иной степени признаками плоскоклеточной дифференциации. Встречаются гигантские клетки и «голые» ядра, достигающие 40—50 μ . При низкой дифференциации клеток, морфологическая картина напоминает таковую рака-мозговика.

При диффузном раке-мозговике не отмечается характерной для эпителиальной ткани взаимосвязи и полярности элементов. Они диффузно рассеяны по всему препарату. Цитограмма мозговика может состоять из клеток, отличающихся большой атипией и полиморфностью, а также клеток, совершенно недифференцированных, полностью потерявших черты элементов исходной ткани, ставших более похожими на недифференцированные соединительнотканые элементы. В первом случае цитоморфологическая картина мозговика характеризуется пестротой, обусловленной клетками различной величины и формы, ядра которых то нежной, то грубой структуры окрашиваются от темно-фиолетового до светло-розового тона. Цитоплазма некоторых клеток большая, серовато-светло-голубого цвета, в других клетках—узкая базофильная. Во втором случае цитограмма монотонна, состоит из мономорфных совершенно недифференцированных клеток, близких по своим размерам и морфологии к ретикулярным. Они округлой формы, имеют большое ядро, с очень нежным мелко-зернистым или пылевидной структуры хроматином, красящимся в светло-розовые тона. В ядрах хорошо выделяются крупные ядрышки (до 4 и более) голубого или фиолетового цвета. Очень часты фигуры митоза различной стадии и многоядерные клетки.

Слизистый рак характеризуется обилием слизи, которая располагается как внутриклеточно, так и внеклеточно. Чаще всего встречаются слизистые железистые—солидные раки. Клетки слизистого рака, вследствие заполнения их слизью, приобретают самые причудливые формы. Цитоплазма становится монотонной, гомогенной и окрашивается в ярко-лазурно-голубой цвет. В ней появляются выпячивания иногда в виде длинных отростков, превышающих размеры самой клетки. Ядра во многих клетках теряют четкость очертаний или совершенно вытесняются слизью. Тогда образуются гомогенные голубые шары. Иногда можно наблюдать целые скопления этих шаров. Структурность клеточных элементов часто нарушается и поэтому чаще встречаются небольшие бесструктурные группы и обширные поля одиночных полиморфных клеток с указанными признаками наличия в них слизи.

В клинической диагностике опухолевых процессов молочных желез имеют место также случаи, характеризующиеся ошибочным признанием злокачественности процесса. Чаще всего это отмечается при мастите и дисгормональных гиперплазиях. Последние подразделяются на узловые формы (аденофибромы и фиброаденомы) и диффузные мастопатии (аденозы, аденофиброматозы, фиброаденоматозы, мелко- и крупнокистозные с внутрикистозными разрастаниями папиллярного или солидного типа [5]).

Дисгормональные гиперплазии характеризуются в той или иной степени выраженной пролиферацией эпителия. Эпителиоциточные элементы не имеют характерных морфологических черт, которые позволили бы их отличить от элементов фиброаденомы, но особенности структурных образований и клеточный состав позволяет в отпечатках довольно часто дифференцировать эти процессы, не учитывая макроскопические данные препарата. При исследовании пунктата это удается реже.

Эпителиальные элементы дисгормональных гиперплазий по внешнему виду почти не отличаются от таковых нормальных молочных желез. Они однотипны, чаще округлой, реже цилиндрической или кубической формы. Ядерно-протоплазматическое соотношение несколько изменено в сторону ядра. Однако слой протоплазмы довольно значительный (10—16 μ). Ядра округлые или овальные, размером 5—12 μ , содержат одиночные, небольшие, правильной формы нуклеолы. Окраска ядер в более мелких клетках темная, в крупных—светлая.

При аденофибrome выявляются железистые образования из этих клеток, сохранивших анизокорию, «спокойное» правильное расположение, причем очень часто клетки в железистых структурах образуют один ряд, оставляя середину свободной. Наряду с эпителиальными элементами в небольшом количестве выявляются соединительнотканые—фиброзные элементы. При фиброаденоме отмечается обратное соотношение этих элементов.

Дифференциация фиброаденом и мастопатий хотя иногда и очень трудна, однако при детальном изучении препарата возможна. Жировое перерождение и образование кист почти всегда сопутствуют мастопатии, поэтому выявление капель жира, а также жирозернистых клеток, присущих кистозным жидкостям, не встречающихся при фиброаденомах, позволяет дифференцировать эти процессы. Указанные клетки больших размеров (20—40 μ), имеют широкую мелковакуолизированную протоплазму, иногда содержащую включения в виде пигментных зерен. Ядро округлое или овальное, пикнотичное, расположено эксцентрично.

При мастопатии с сосочковым или железистым разрастанием эпителия соответственно выявляются структурные клеточные образования, элементы фиброзной ткани и вышеописанные кистозные клетки.

В ы в о д ы

1. Цитоморфологические картины рака различных гистоструктур имеют характерные особенности, по которым их можно распознать.

2. Основанием для цитологической диагностики разновидностей рака являются присущие каждой из них морфологические особенности клеток, характер их расположения и структурных образований.

3. Выявление мелковакуолизированных клеток, присущих кистозным жидкостям при дисгормональных гиперплазиях, позволяет дифференцировать мастопатию от фиброаденомы.

4. Для распознавания разновидностей рака молочных желез и дисгормональных гиперплазий по цитологическим препаратам необходимо, чтобы исследователь был знаком с гистоморфологическими картинами этих процессов.

Институт рентгенологии и онкологии
АМН СССР

Поступило 5.IX 1963 г.

Գ. Ա. ԱՐԶՈՒՄԱՆՅԱՆ

ԿԱԹՆԱԳԵՂԾԻ ՔԱՂՅԿԵՂԻ ԵՎ ԴԻՍԶՈՐՄՈՆԱԼ ՀԻՊԵՐՊԼԱԶԻԱՆԵՐԻ
ՑԻՏՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՐՈՇՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. մ.

Ներկայումս շարորակ նորագոյացությունների դիագնոստիկայի ցիտոլոգիական մեթոդը ստացել է լայն գործնական կիրառում: Սակայն, գրականության մեջ տիրում է այն կարծիքը, որ ցիտոլոգիական հետազոտության տվյալները հնարավորություն են տալիս որոշելու շարորակ նորագոյացությունների միայն առկայությունը կամ բացակայությունը: Բայց քաղցկեղի մորֆոլոգիական տարրեր տեսականների որոշումը ցանկալի է, ինչպես կլինիկական պրոգնոզի պարզաբանման համար, այնպես և բուժման մեթոդի ընտրման:

Մեր փորձերի (381 հիվանդից, 435 ցիտոլոգիական հետազոտություն) հիման վրա մենք համոզվեցինք, որ բջիջների մորֆոլոգիական առանձնահատկությունները, նրանց դասավորման բնույթը և ստրուկտուրային գոյացությունները մեծ մասամբ թույլ են տալիս որոշելու քաղցկեղի տարրեր տեսականները և դիսհորմոնալ հիպերպլազիաները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арзуманян Г. А. Рукопись. Послана в журнал «Вопросы онкологии» в июле 1961 г.
2. Болховитинова Л. Н. Хирургия, 1959, 12, стр. 59.
3. Гуревич М. Я. Хирургия, 1949, 2, стр. 54—58.
4. Станкевич М. И. Лабораторное дело, 1961, 2, стр. 3—6.
5. Холдин С. А. В кн.: Злокачественные опухоли. 1962, т. III, ч. 1.
6. Шиллер-Волкова Н. Н., Агамова К. А. Вопросы онкологии, 1960, т. VI, 1.
7. Шнейдер Е. Г. Нов. хир. архив, 1960, 4, стр. 89.
8. Deaver F. B. and Me Zarland F. The breast. Philadelphia 1917.
9. Christiaensen H. Acta radiol., 1942, 23, 147—150.
10. Ka e S. Acta radiol., 1943, 30, 427—434.
11. Schuifz-Brauns По С. А. Холдину: Злокачественные опухоли. 1962, т. III, ч. 1.