

## **ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЖЕЛУДКА.**

НИКИТИНА Л.В.

*ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития, КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ  
ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ*

*123995 Г.МОСКВА, УЛ. БАРРИКАДНАЯ, Д.2/1 (495) 945-82-22 [kafedra-kdl@list.ru](mailto:kafedra-kdl@list.ru)*

**Резюме:** представлены статистические данные заболеваемости, смертности от рака желудка. Ретроспективный анализ результатов цитологического и гистологического исследования у 576 пациентов (745 исследований). Цитологическое исследование отпечатков с биопсий позволяет улучшить результаты морфологической диагностики. При сочетании методов чувствительность морфологического исследования в выявлении рака составляет 92,5%.

**Ключевые слова:** цитология, рак желудка, пищеварительная система.

## **CYTOLOGICAL DIAGNOSTICS IN EXPOSING OF GASTRIC CANCER.**

NIKITINA L.

Objective: The paper presents statistical data on gastric cancer incidence. The author evaluates the role of cytological diagnostics in exposing of precursor lesions. The efficiency of exposing gastric cancer by cytological investigation was shown in 576 patients. The sensitive of morphological research (tissue biopsy and cytological samples) of exposing gastric cancer is 92,5%.

Key words: cytological diagnostics, gastric cancer, digestive system.

## **ВВЕДЕНИЕ.**

По данным IARS (International Agency for Research on Cancer) среди всех онкологических заболеваний рак желудка (РЖ) по заболеваемости занимает 4 место, а по смертности – второе [6], среди органов пищеварения по заболеваемости – второе, по смертности – первое место [6,7].

РЖ ежегодно диагностируется у 988602 человек и 737419 умирает от этого заболевания [2, 6]. В России рак желудка занимает среди онкологических заболеваний второе место у мужчин (14,7%) и третье - у женщин (10,8%). Число больных с впервые установленным диагнозом опухоли желудка в 2010 году составило 28:100000, и на протяжении последних трёх лет остаётся неизменным. Пятилетняя продолжительность жизни у пациентов с диагнозом РЖ в России на 2010 год составляет 53,2%. [3].

Важность и необходимость своевременной диагностики рака желудка определяются длительным скрытым (доклиническим) периодом болезни, отсутствием специфических проявлений болезни на ранней стадии, длительным врачебным

наблюдением и консервативным лечением больных по поводу неопухолевых заболеваний желудка без выполнения целенаправленных повторных исследований [1, 2].

Цель настоящего исследования – сопоставить результаты цитологического и гистологического исследований биопсийного материала, проанализировать информативность цитологического исследования отпечатков с материала, полученного при биопсии желудка для выявления рака желудка, провести анализ причин неудач морфологической диагностики опухолей.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.**

Для изучения информативности цитологического метода проведен ретроспективный анализ результатов 745 цитологических исследований отпечатков из материала, полученного при биопсии желудка у 576 пациентов (у 118 больных исследование проводили два раза, у 29 три, у 13 – четыре и у 9 – пять раз).

Возраст пациентов находился в пределах от 16 до 90 лет. Большинство было в группе старше 50 лет (69%), 2% составили лица моложе 30 лет. Цитологический диагноз сравнивали с результатом гистологического исследования биоптатов.

Мазки-отпечатки изготавливали из всех фрагментов, полученных с помощью щипцовой биопсии во время проведения фиброгастродуоденоскопии; после высушивания на воздухе мазки окрашивали по методу Романовского-Гимзы.

Цитологические препараты классифицировали как отрицательные, подозрительные и позитивные по наличию рака: за основу была взята цитологическая классификация доброкачественных и злокачественных поражений желудка, согласно которой давалось заключение о дисплазии, кишечной метаплазии и опухолевом процессе (4,5).

Уверенный диагноз рака устанавливали при наличии следующих признаков:

- неправильное расположение клеток в группировке, наслоение их друг на друга;

- отсутствие четких клеточных границ;
- сочетание внутри одного комплекса или группы клеток молодых и дегенеративно измененных клеточных элементов;
- увеличение или уменьшение размеров клеток;
- изменение формы клеток;
- полиморфизм клеток;
- явление химической анаплазии цитоплазмы;
- изменения цитоплазмы: наличие в ней включений, появление признаков орогования, вакуолизации разной степени выраженности;
- полиморфизм ядер;
- увеличение размеров ядра;
- нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения;
- неравномерное распределение хроматина;
- грубая структура хроматина;
- гиперхромия ядер;
- неровный контур ядерной мембраны;
- сочетание гипо-, нормо- и гиперхромных ядер внутри одной группировки клеток;
- наличие «голых» ядер, голоядерных структур, полиморфных «голых» ядер;
- увеличение размеров и количества ядрышек;
- полиморфизм ядрышек;
- увеличение количества митозов;
- наличие патологических митозов, значительное их количество.

Если изменения в цитологических препаратах соответствовали этим критериям, устанавливали уверенный диагноз рака (заключение, положительное по наличию рака). Если признаков злокачественности отмечено не было, материал считали отрицательным по наличию рака. Если признаки атипии были выражены нерезко, цитологическую картину расценивали как подозрительную по наличию рака. При наличии тяжелого воспаления и отсутствии четких критериев злокачественного поражения изменения расценивали как реактивные.

Неинформативным материал считали, если в препарате присутствовали только неэпителиальные элементы (лейкоциты, эритроциты, лимфоциты, слизь, фибрин), кусочки воспалительного или клеточного детрита, если мазок был густым и дифференцировка клеток была невозможна.

Гистологическое исследование биоптата проводилось всем пациентам. Полученный материал обрабатывали и изучали согласно гистологической практике в учреждениях, где проводилось эндоскопическое исследование желудка.

Трактовку морфологического диагноза осуществляли согласно классификации ВОЗ (2000 г.).

## РЕЗУЛЬТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Материал для цитологического исследования был получен у 368 мужчин и 206 женщин, возраст пациентов составил от 16 до 90 лет, средний возраст =56 лет.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков с биоптатов установлено 336 отрицательных, 156 положительных или предположительных по раку заключений.

После сопоставления результатов гистологического и цитологического исследования при первой биопсии установлено, что у 327 (56,9%) обследованных данные за злокачественный процесс не выявлены ни в гистологических, ни в цитологических препаратах, у 9 (1,6%) гистологически установлен диагноз рак, по цитологическим препаратам элементы рака не найдены. У 48 (8,4%) пациентов цитологически установлен диагноз рак, гистологически получено отрицательное по раку заключение. У 108 (18,8%) диагноз рака поставлен и по гистологическим и по цитологическим препаратам (таблица 1).

Неинформативный гистологический (в 40 наблюдениях), цитологический (в 32) или цитологический и гистологический(10) материал получен у 82 (14,3%) пациентов.

Таблица 1.

Сравнение результатов гистологического и цитологического исследования.

| Цитологическое заключение | Гистологическое заключение |                       |                |                          | Всего |
|---------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------|--------------------------|-------|
|                           |                            | Отрицательное по раку | Положительно е | Неинформативный материал |       |
|                           | Отрицательное              | 327                   | 9              | 23                       | 359   |
|                           | Положительное              | 48                    | 108            | 17                       | 173   |
|                           | Неинформативный материал   | 26                    | 6              | 10                       | 42    |
|                           | Всего                      | 401                   | 123            | 50                       | 574   |

Если принять гистологический диагноз за правильный, а отличающийся от него цитологический – за ошибочный, то доля ложноположительных цитологических диагнозов составила 12,8%, а доля ложноотрицательных 7,7%. Чувствительность цитологического исследования в выявлении рака желудка в этом случае составила 92%, специфичность при установлении диагноза злокачественного роста – 87%.

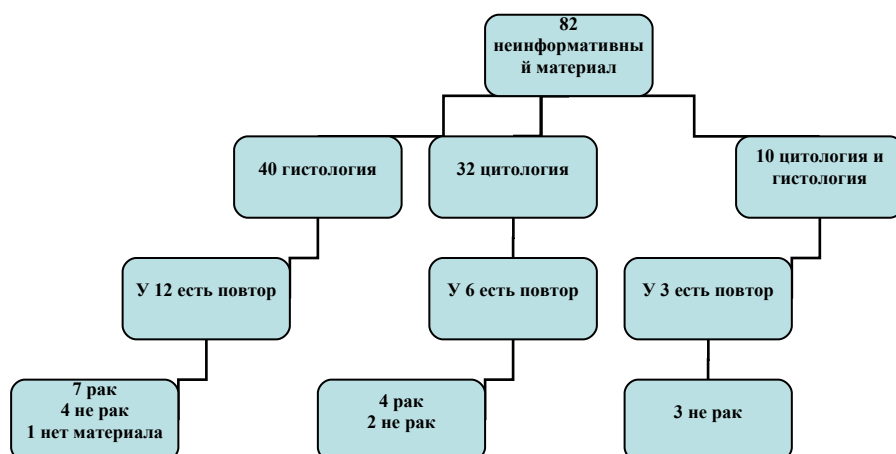
При анализе данных, полученных при первичном исследовании, установлено, что если гистологическое заключение было положительным или отрицательным по злокачественному поражению, то в большинстве наблюдений он был расценен как окончательный и результаты цитологического и эндоскопического исследований не учитывали как показание к повторному исследованию. Если гистологический материал был неинформативным, были даны рекомендации для проведения повторного исследования, кроме наблюдений, когда по данным и эндоскопического и цитологического исследования были даны уверенные отрицательные или положительные по раку результаты.

При таком подходе чувствительность в выявлении рака желудка с учётом результатов цитологии, гистологии и эндоскопии составила 78%, специфичность – 94%, точность – 91,8%, доля ложноположительных диагнозов – 1,3%, ложноотрицательных – 5,9%.

Однако, повторные исследования, выполненные у части больных позволили пересмотреть эти результаты.

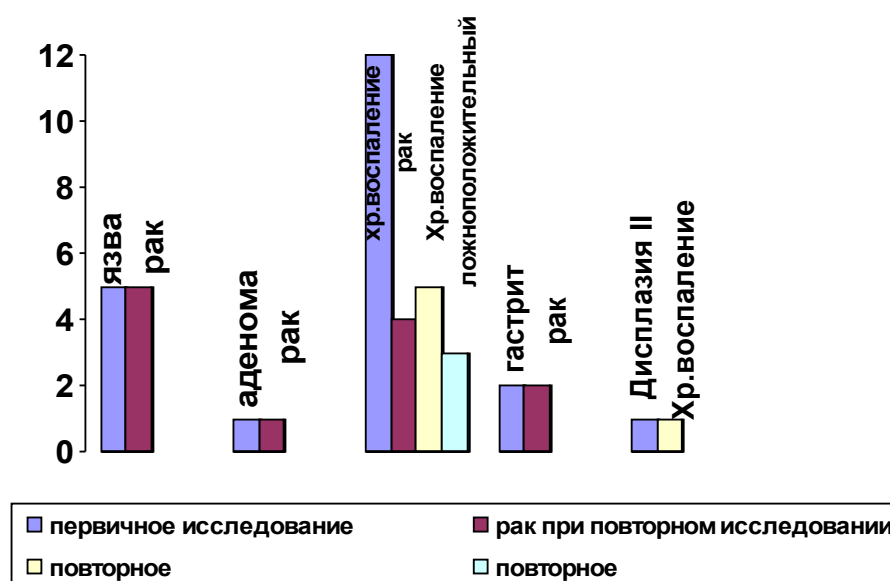
При повторной гастроскопии, выполненной у 21 пациента с неинформативным для исследования материалом (в 6 случаях цитологическим, в 12 гистологическим и в 3 и цитологическим и гистологическим) у 11 пациентов диагностирован диагноз рак желудка, у 9 дано отрицательное заключение по злокачественному поражению и у 1 снова получен неинформативный для морфологического исследования материал (диаграмма 1). Следует отметить, что у 3 пациентов с неинформативным цитологическим материалом и негативном эндоскопическим и гистологическим заключением при первичном обследовании, при повторном установлен диагноз рака желудка.

Диаграмма 1. Результаты обследования больных, у которых при первой биопсии получен неинформативный материал.



Повторное исследование выполнено также у 21 из 48 пациентов с положительными по раку цитологическими заключениями и отрицательными гистологическими. У 12 из них в биопсийном материале, полученном при повторной гастроскопии выявлен рак, у 5 дано отрицательное по раку заключение, у 4 получено положительное по раку цитологическое заключение (диаграмма 2).

Диаграмма 2. Результаты повторного гистологического исследований у пациентов с первичным цитологическим диагнозом рак и отрицательным гистологическим.



Важность проведения повторного исследования при положительном или предположительном цитологическом заключении о раке желудка подтверждают следующие клинические наблюдения.

**Клинический случай 1.** Мужчина У., 1943г.р. При эндоскопическом обследовании установлен диагноз язвенной болезни желудка с признаками малигнизации. При цитологическом исследовании от 14.01.1998 дано заключение – рак желудка, по гистологическому – хроническое воспаление. Следующее обследование в марте 1998 г.:

по цитологической картине – подозрение на рак желудка, гистологический материал неинформативен для адекватного заключения. В апреле 1998 г. проведено обследование по поводу язвенной болезни желудка, цитологическое описание соответствует раку желудка, гистологическое заключение – хроническое воспаление. 23.06.1998 г. эндоскопический диагноз «рак желудка», подтвержден и цитологическим и гистологическим исследованиями: аденокарцинома желудка (рисунок 1-2).

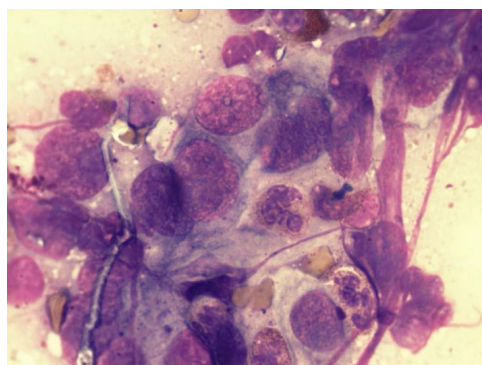
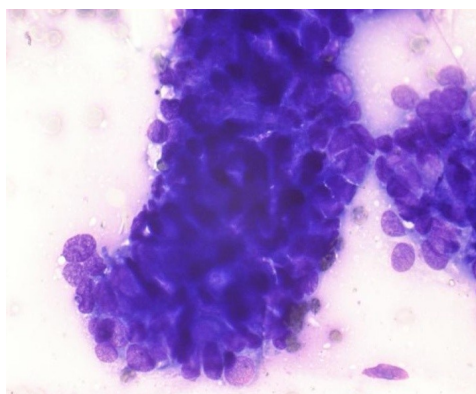


Рисунок 1-2 Отпечаток с биоптата желудка. Цитологический диагноз: найденные изменения подозрительны по наличию рака. Гистологический диагноз: хроническое воспаление. Окрашивание по Романовскому, 1 – х400, 2 – х1000

**Клинический случай 2.** Женщина Г., 1942 г.р. эндоскопическое заключение от 31.05.2000 г.: язвенная болезнь желудка. Цитологическое заключение: эпителий слизистой оболочки желудка (СОЖ) с признаками дисплазии II-III степени (рисунок 3-4), гистологическое заключение – выраженное воспаление слизистой оболочки желудка. Повторное обследование 31.03.2001 г. – эндоскопическое заключение: язвенная болезнь желудка с признаками малигнизации, цитологический и гистологический диагноз: аденокарцинома.

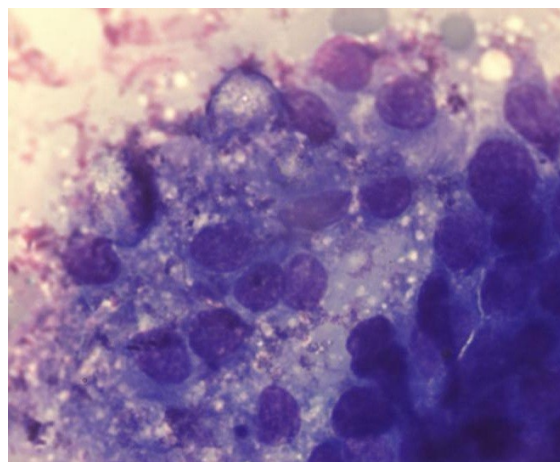
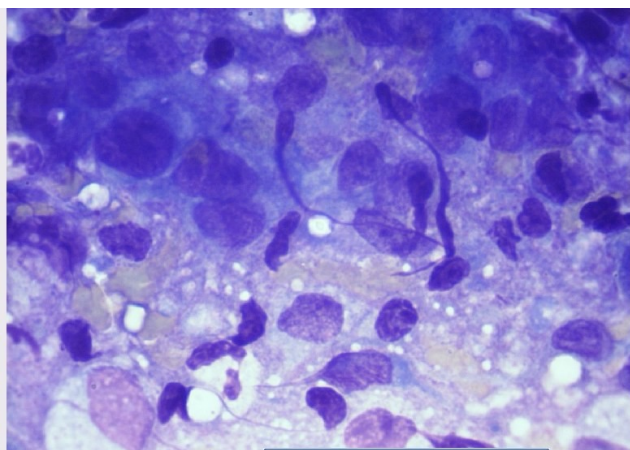


Рисунок 3-4. Отпечаток с биоптата желудка. Цитологический диагноз: эпителий СОЖ с признаками дисплазии II-III степени. Гистологический диагноз: выраженное воспаление СОЖ. Окрашивание по Романовскому, x1000.

**Клинический случай 3.** Пациентка Ш., 1938 г.р. Эндоскопическое заключение от 04.08.1999 г. – полип желудка. Цитологическое заключение – обнаружены скопления клеток с атипией, признаки кишечной метаплазии и выраженная пролиферация покровно-ямочного эпителия (рисунок 5-6). Гистологически: обрывки СОЖ без подлежащих тканей. При последующем обследовании в апреле 2002 г. по эндоскопической картине высказано предположение о раке желудка. При цитологическом и гистологическом исследовании установлен диагноз аденокарциномы.

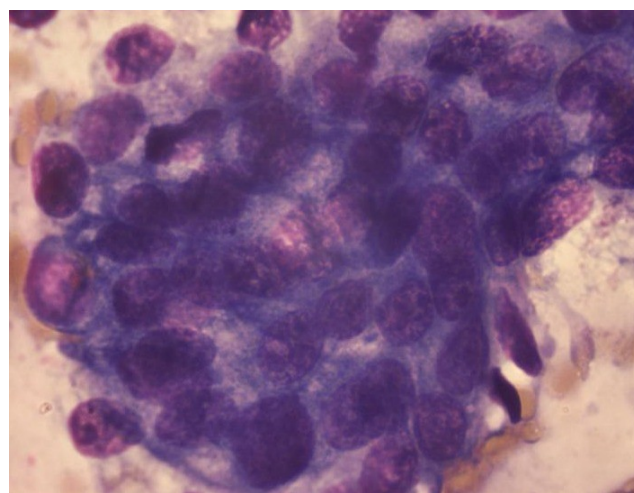
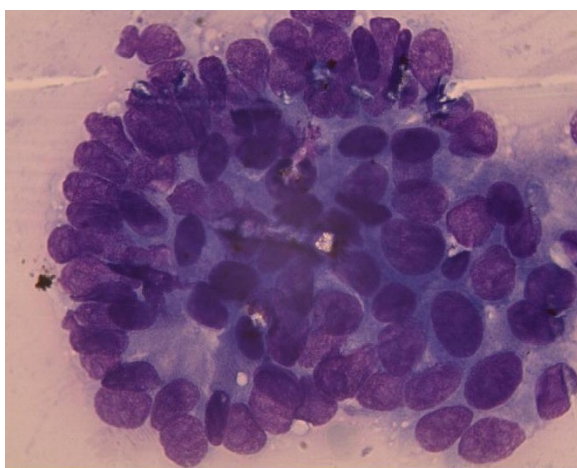


Рисунок 5-6. Отпечаток с биоптата желудка. Цитологический диагноз: обнаружены скопления клеток с атипией, признаки кишечной метаплазии, выраженная пролиферация покровно-ямочного эпителия. Окрашивание по Романовскому, x1000.

**Клинический случай 4.** Женщина К., 1956 г.р. Эндоскопический диагноз от 28.12.2001: язвенная болезнь желудка. Результат цитологического заключения: пролиферация покровно-ямочного эпителия с выраженной атипией, признаками кишечной метаплазии. При гистологическом заключении хроническое воспаление. Через год 19.01.2003 г. эндоскопический диагноз: рак желудка, заключения по цитологии и гистологии совпали: аденокарцинома (рисунок 7-8).

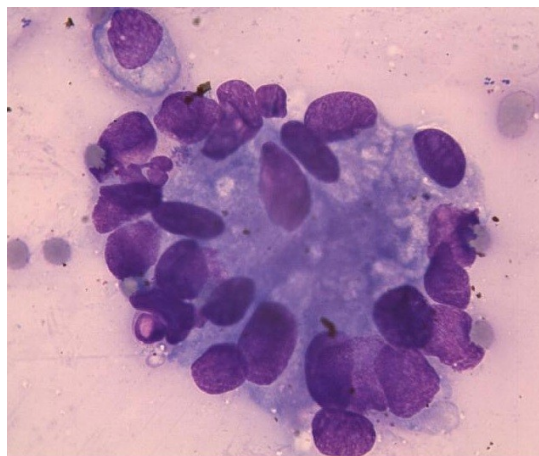
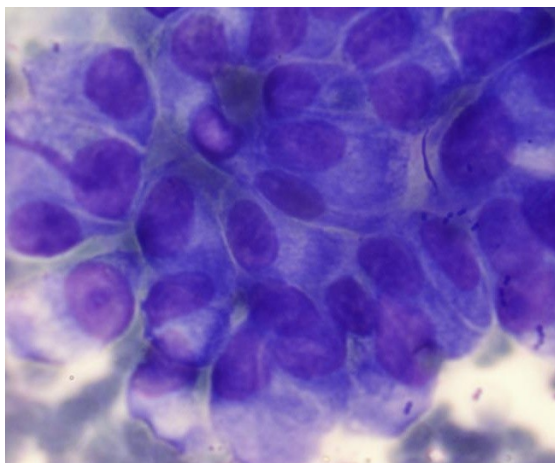


Рисунок 7-8. Проплиферация ПЯЭ, признаки кишечной метаплазии, клеточная атипия. .  
Окрашивание по Романовскому, x1000.

**Клинический случай 5.** Мужчина Р. 1938 г.р. по эндоскопической картине от 21.09.1998г. хронический атрофический гастрит. Цитологическое заключение: пролиферация эпителия с признаками дисплазии, гистологическое исследование хр.активный гастрит. В марте 1999 г. установлен гистологический и цитологический диагноз аденокарциномы желудка (рисунок 9-10).

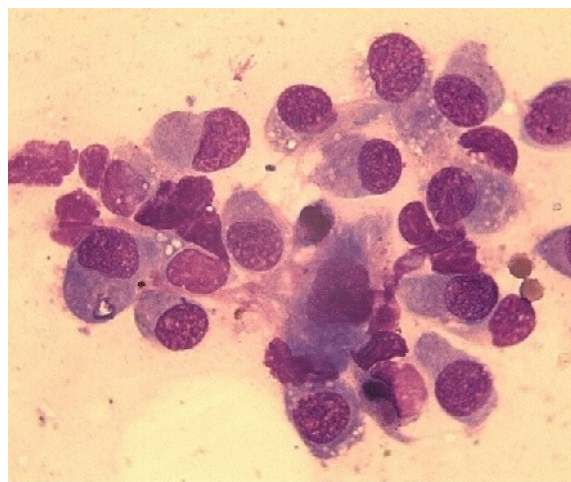
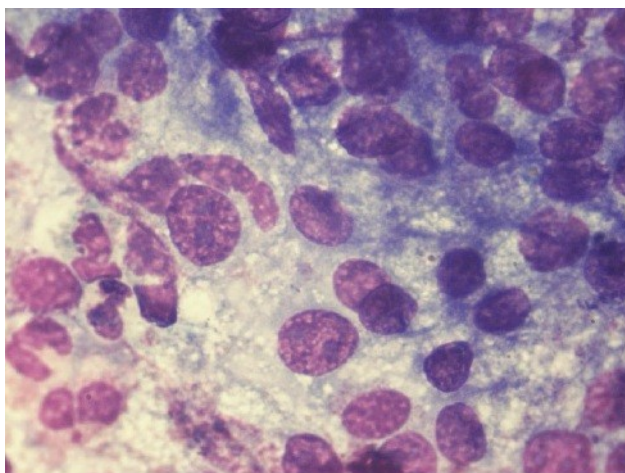


Рисунок 9-10. Проплиферация ПЯЭ, с признаками дисплазии (цитологическое заключение), хронический активный гастрит (гистология).

Результаты проведенного нами анализа позволяют предложить следующий порядок действий для установления окончательного диагноза заболевания с учётом результатов инструментального и морфологических исследований.

Если при гистологическом исследовании устанавливается диагноз злокачественного поражения желудка, то он считается окончательным диагнозом независимо от результата цитологического и эндоскопического исследований. Если результат гистологического исследования отрицательный, то при получении

неинформативного цитологического материала или положительного по раку цитологического заключения обязательно проводить эндоскопическое исследование с получением биоптата для повторного морфологического исследования. Если получен материал, неинформативный для гистологической диагностики, то следует принять во внимание результаты цитологического исследования.

Полученные результаты позволили внести коррективы в основные статистические параметры. Чувствительность в выявлении рака желудка при совместном применении цитологии, гистологии и эндоскопии повышается с 78% до 92,5%, специфичность до 99,7%, точность до 97,9%, количество ложноположительных результатов снижается до 0,2%, а ложноотрицательных до 1,9%.

Таким образом, цитологическое и гистологическое исследование взаимно дополняют друг друга. При несовпадении заключений цитологического и гистологического исследований целесообразно проведение повторного эндоскопического обследования с биопсией. Морфологическое заключение о неинформативном материале или «описательный» ответ гистолога, а также отрицательное по раку гистологическое заключение у больных с цитологическим диагнозом рака, подозрения на рак или дисплазии является показанием к повторному эндоскопическому исследованию с более тщательным выбором участков для биопсий. Особенно важно выполнять это правило при положительном по раку желудка эндоскопическом заключении. Цитологическое исследование отпечатков с биоптатов желудка позволяет повысить эффективность эндоскопического исследования и снижает вероятность ложноотрицательных диагнозов.

## **ЛИТЕРАТУРА.**

1. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Болезни органов пищеварения //Руководство по гастроэнтерологии для врачей - 2006 - ДЕАН – СПб, 656 стр.
2. Карпов А.Б., Павлова Н.Н. Динамика и научный прогноз заболеваемости раком желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2000. - С. 47-49
3. Социально значимые заболевания населения России в 2010 году (статистические материалы). – М.: Минздравсоцразвития РФ, 2011. – 66 с.

4. Н.А. Шапиро, А.И. Шибанова, Ж.Б. Елеубаева //Цитологическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и кишки.(Серия: «Цветные атласы по цитологической диагностике» – М. – Алматы, 2011. – 240 с.
5. Цитологическая классификация опухолей. Под редакцией А.С. Петровой,.М., 1983
6. CGLOBOSCAN 2008: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide (revision 1.0 IARS Cancer Base №5) Lyon: IARS Press, 2008)
7. Rozen P. Cancer of the gastrointestinal tract: early detection or early prevention?// European Journal Cancer Prev. - 2004 - Vol. 13 - P. 71-75