

Ю. Г. Паяниди, В. Ю. Сельчук, К. И. Жордания, Т. И. Захарова,  
О. А. Анурова, Н. А. Савелов, Е. А. Мороз

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ МУЦИНОЗНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ И ТОЛСТОЙ КИШКИ. МЕТАСТАЗЫ ИЛИ ПОЛИНЕОПЛАЗИИ?

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Проведен анализ 49 наблюдений синхронных и метакронных злокачественных муцинозных опухолей толстой кишки и яичников (материал НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 1990—2004 гг.). Полученные данные подтвердили имеющиеся в мировой литературе сведения о том, что поражение яичников в подобных случаях чаще всего является метастатическим, а первичная опухоль расположена в толстой кишке. Окончательно диагноз можно установить только при комплексном обследовании. Результаты иммуногистохимического исследования (экспрессия цитокератинов 7 и 20) являются объективным критерием дифференциальной диагностики первичных и метастатических муцинозных опухолей яичников.

**Ключевые слова:** муцинозные опухоли, рак яичников, рак толстой кишки, метастазы в яичниках, иммуногистохимическое исследование.

Диагностика первично-множественных злокачественных новообразований являлась предметом активных дискуссий в литературе на протяжении всей истории изучения этой патологии. Сказать, в каких случаях имеется первичная множественность, а в каких - метастазы, порой бывает очень сложно. Практически каждое наблюдение первично-множественного рака сопровождается повышенным вниманием к обоснованию диагноза и дифференциальной диагностике первичной опухоли и метастазов на клиническом, морфологическом, а в последние годы и молекулярном уровнях. Клинический диагноз первично-множественных злокачественных опухолей без гистологического подтверждения всегда является только предположительным [1; 2].

Вместе с тем результаты стандартного морфологического исследования не всегда позволяют дифференцировать первично-множественный процесс от метастатического поражения. Неправильная трактовка диагноза ведет к неадекватному лечению и ухудшает его результаты. В связи с этим сегодня в большинстве клиник проводят комплексную дифференциальную диагностику, включающую ряд клинических, лабораторных, инструментальных, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований.

Малоизученным и во многих отношениях спорным остается вопрос дифференциальной диагностики синхронных и метакронных злокачественных муцинозных опухолей толстой кишки и яичников. В мировой литературе описаны единичные наблюдения муцинозной аденокарциномы яичников и толстой кишки, интерпретиро-

вавшиеся как первично-множественные опухоли [1; 2; 5]. В силу топографо-анатомических особенностей (расположение в малом тазу, обилие кровеносных и лимфатических сосудов, напрямую и посредством многочисленных анастомозов связывающих яичники с регионарными лимфатическими узлами, соседними и отдаленными органами) яичники чаще всего поражаются при злокачественных опухолях других органов. Однако с учетом одинакового морфологического строения для дифференциальной диагностики первично-множественного и метастатического поражения яичников только гистологических критериев часто бывает недостаточно.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синхронные и метакронные злокачественные муцинозные опухоли толстой (ободочной и прямой) кишки и яичников выявлены у 49 больных, находившихся на лечении в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1990 по 2004 г. У 37 (75,5%) из них морфологически установлен диагноз рака толстой (ободочной или прямой) кишки с метастазами в яичниках, у 12 (24,5%) — после планового гистологического исследования поставлен диагноз первично-множественного синхронного (метакронного) рака яичников и рака толстой кишки.

Для подтверждения диагноза во всех 12 наблюдениях первично-множественного муцинозного рака и в 10 наблюдениях метастатических муцинозных опухолей яичников мы применили иммуногистохимический метод. Этот метод позволяет выявлять экспрессию антигенов определенными компонентами тканей, клетками и клеточными структурами [3; 5; 7]. Дифференциальная диагностика основана на биологических особенностях опухолевого роста, к которым относится сохранение экспрессии ряда генов. Это проявляется сходством фенотипов опухолевых клеток и их нормальных анало-

гов: эпителиальные и мезенхимальные опухоли имеют характерные наборы иммуногистохимических признаков и ультраструктуру.

Объектом исследования был операционный материал. Фрагменты опухолей яичников предварительно фиксировали в забуференном 10% растворе формалина и заливали в парафин. Иммуногистохимическое исследование выполнено на серийных срезах толщиной 5 мкм и минимальной площадью 1 см. Срезы обрабатывали антителами к цитокератинам 7 и 20. Семейство цитокератинов объединяет большое число полипептидов, кодируемых разными генами. Их классификация и нумерация приведена в каталоге R. Moll и соавт. [4]. Цитокератины — основные маркеры эпителиальных клеток. Набор экспрессируемых цитокератинов отражает не только клеточный тип, но и степень дифференцировки. Способность экспрессировать определенный спектр цитокератинов, характерный для данной ткани, сохраняется и у исходящей из нее опухоли. Так, муцинозная аденокарцинома яичников экспрессирует цитокератины простого эпителия (в том числе цитокератин 7), а колоректальный рак — специфический набор цитокератинов, характерный для кишечного эпителия (в том числе цитокератин 20, но не цитокератин 7). Таким образом, цитокератиновый профиль, отражающий тип эпителия и степень дифференцировки, можно использовать для дифференциальной диагностики первичных и метастатических муцинозных опухолей яичников [5–7].

Для выявления иммунного окрашивания применялся стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод. Ядра во всех случаях докрашивали гематоксилином.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

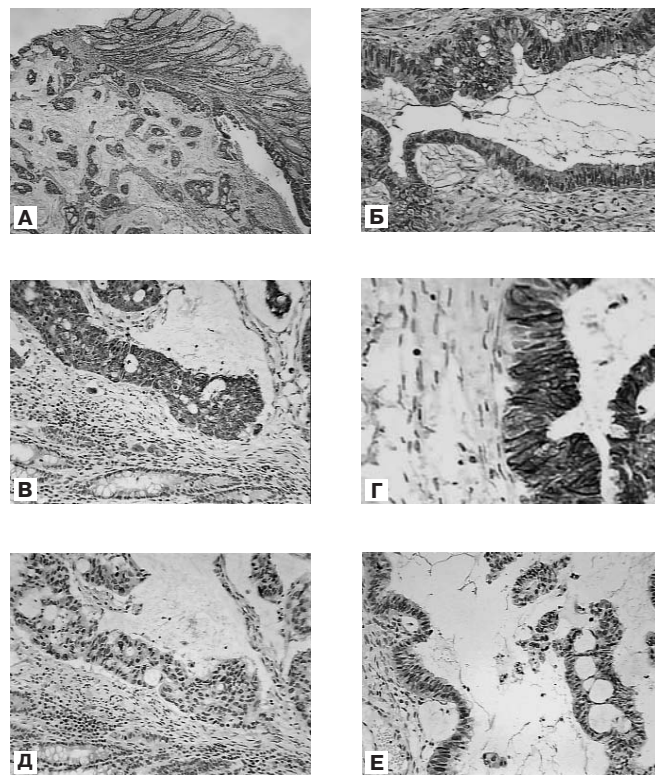
Диффузная цитоплазматическая экспрессия цитокератина 20 выявлена во всех 22 (100%) исследуемых опухолях яичников. Напротив, экспрессия цитокератина 7 практически отсутствовала (рис. 1).

Полученные результаты опровергают первоначальный диагноз первично-множественных опухолей у 12 больных и позволяют думать, что подобные случаи в клинической практике встречаются крайне редко, т. е. муцинозные опухоли яичников при наличии синхронных или метакронных муцинозных опухолей толстой кишки в подавляющем большинстве случаев являются метастатическими.

Нам представилось целесообразным сравнить клинические проявления метастатических муцинозных опухолей яичников (1-я группа — 37 (75,5%) больных) и первично-множественного муцинозного рака яичников и толстой кишки (2-я группа — 12 (24,5%) больных, диагноз поставлен после планового гистологического исследования).

В табл. 1 представлено распределение больных 1-й группы в зависимости от сроков появления метастазов в яичниках. Метастазы в яичниках обнаруживали как одновременно с первичным очагом, так и в разные сроки после установления диагноза рака ободочной или прямой кишки. В зависимости от этого можно выделить два варианта клинического течения заболевания.

В группу с метакронными метастатическими опухолями яичников вошли 22 (59,5%) пациентки. В анамнезе все они имели указания на злокачественное новообразо-



**Рисунок 1. Муцинозная аденокарцинома толстой кишки и яичников (микропрепараты).**

**А.** Муцинозная аденокарцинома толстой кишки (окраска гематоксилином и эозином, 40). **Б.** Метастаз муцинозной аденокарциномы толстой кишки в яичнике (окраска гематоксилином и эозином, 200). **В.** Выраженная экспрессия цитокератина 20 клетками опухоли толстой кишки (200). **Г.** Выраженная экспрессия цитокератина 20 клетками опухоли яичника (200). **Д.** Отсутствие экспрессии цитокератина 7 клетками опухоли толстой кишки (200). **Е.** Отсутствие экспрессии цитокератина 7 клетками опухоли яичника (200).

вание ободочной или прямой кишки. Всем женщинам проведено хирургическое лечение первичного очага. При этом операции в большинстве случаев носили радикальный характер. Минимальный срок развития метастазов в яичниках составил 5 мес, максимальный — 8 лет.

У 15 (40,5%) больных имелись синхронные метастатические опухоли яичников. Заболевание у этих пациенток отличалось тяжелым клиническим течением и менее благоприятным прогнозом. Это объяснялось невозможностью проведения надлежащего лечения из-за распространенности опухоли и тяжести общего состояния. Двенадцати (80%) из 15 больных выполнены хирургические вмешательства, которые в основном носили паллиативный характер. Девять (60%) пациенток прооперированы только по поводу метастазов в яичниках. На втором этапе лечения они получали полихимиотерапию.

В нашем исследовании в 1-й группе преобладали больные в возрасте до 50 лет (64,9%) с сохраненной менструальной функцией. Чаще всего первичная опухоль локализовалась в сигмовидной (48,7%) и прямой (13,5%) кишке, в единичных наблюдениях — в других отделах толстой кишки. Необходимо подчеркнуть, что у 16

**Таблица 1**  
Сроки появления метастазов в яичниках у больных раком толстой кишки

Сроки появления метастазов	Число больных	
	Абс.	%
Одновременно	15	40,5
После лечения первичного очага	22	59,5
< 6 мес	5	22,7
6—12 мес	9	40,9
12—36 мес	5	22,7
> 5 лет	3	13,7
Всего	22	100,0

(43,2%) больных отмечалось циркулярное поражение, у 14 (37,8%) опухоль занимала более половины окружности кишки, у 7 (19,0%) — менее половины окружности. При этом инвазия в кишечную стенку была ограничена мышечным слоем только у 5 (13,5%) больных. У 32 (86,5%) пациенток имело место прорастание серозного покрова органа. У 16 (43,2%) больных раком толстой кишки наряду с метастазами в яичниках имелось синхронное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, у 12 (32,4%) — большого сальника. В большинстве случаев (23 больные, 62,2%) метастазы рака толстой кишки в яичниках были двусторонними.

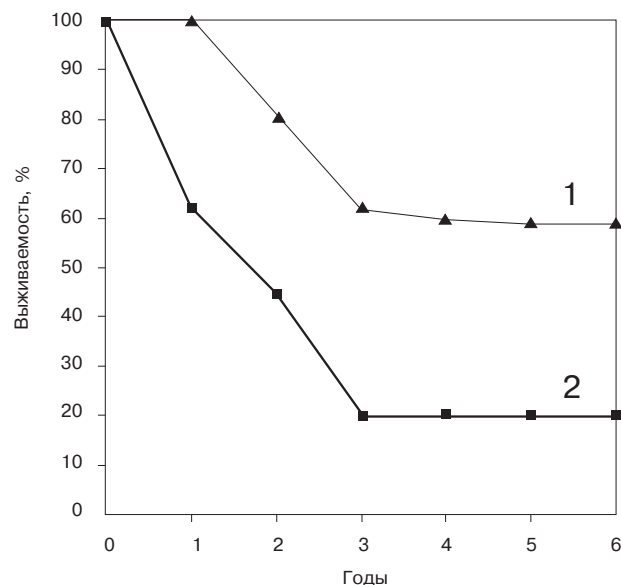
На рис. 2 представлена выживаемость больных этой группы в зависимости от сроков выявления метастазов в яичниках. Пятилетняя выживаемость больных с синхронными метастазами в яичниках составила 23,8% (медиана продолжительности жизни 22,5 мес), с метасинхронными — 51,2% (медиана продолжительности жизни 44,5 мес).

Всем 12 (24,5%) больным 2-й группы после планового гистологического исследования поставлен диагноз первично-множественного рака яичников и рака толстой кишки. Средний возраст этих пациенток составил 47,7 года. При анализе менструальной функции выявлено, что 4 (33,3%) женщины находились в постменопаузе, у 8 (66,7%) менструальная функция была сохранена. Изучение репродуктивной функции показало, что только у 2 (16,7%) больных не было беременностей.

По локализации опухолей толстой кишки больные распределились следующим образом: опухоль сигмовидной кишки — у 5 (41,7%) пациенток, прямой кишки — у 2 (16,7%), опухоли других отделов толстой кишки — в единичных наблюдениях. При этом опухоль занимала более половины окружности кишки у 4 (33,3%) пациенток, менее половины окружности — у 8 (66,7%). Циркулярного поражения стенки кишки не было ни у одной больной.

При микроскопическом исследовании выявлено, что глубина инвазии в кишечную стенку во всех наблюдениях ограничилась только мышечной оболочкой. Метастатического поражения регионарных лимфатических узлов не было.

Во всех исследованных случаях опухоли яичников клинически проявляли себя как самостоятельные заболевания, часто полностью затушевывая симптомы пора-



**Рисунок 2.** Выживаемость больных раком толстой кишки в зависимости от сроков развития метастазов в яичниках. 1 — метасинхронные опухоли; 2 — синхронные опухоли.

жения желудочно-кишечного тракта. Так, 3 (25%) пациенткам диагноз рака толстой кишки поставлен только после гистологического исследования удаленной опухоли. Основными симптомами были боль внизу живота и увеличение живота в объеме. Две (16,7%) пациентки отмечали нарушения менструального цикла, одна (8,3%) — нарушение мочеиспускания. У 6 (50%) женщин отмечался канцероматоз брюшины, у 8 (66,7%) — асцит.

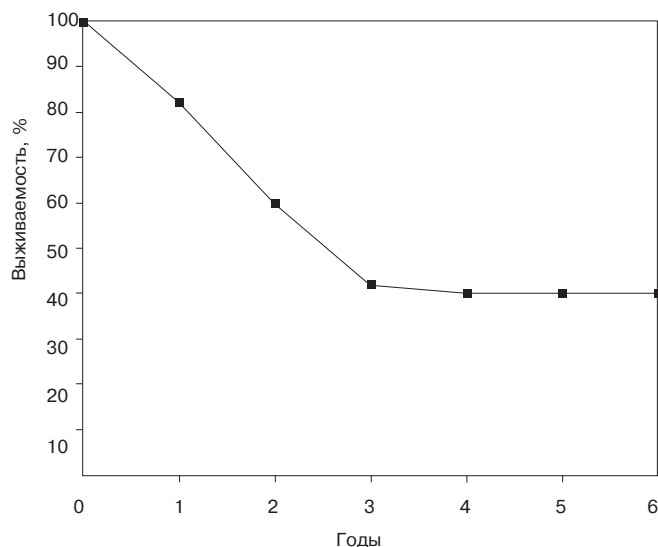
При определении уровня СА-125 в сыворотке у 9 (75,0%) больных отмечено его повышение до 44,1—1275,4 ед/мл.

В 7 (58,3%) наблюдениях опухоль яичников была двусторонней. У большинства больных наблюдались многокамерные кистозно-солидные образования. Изредка опухоли имели солидную структуру. Их диаметр, как правило, превышал 10 см.

Всем больным этой группы выполнены операции на толстой кишке и на гениталиях. В основном операции носили радикальный характер. Семи (58,3%) пациенткам помимо хирургического лечения проведена полихимиотерапия.

На рис. 3 представлена выживаемость больных этой группы. Пятилетняя выживаемость составила 41,0%. Следует отметить, что более 5 лет после лечения без признаков прогрессирования прожили 2 женщины (одна из них жива в течение 8 лет).

Особенности клинического течения заболевания в исследуемых группах больных (с полинеоплазиями и метастазами в яичниках) представлены в табл. 2. Несмотря на имеющиеся различия в клиническом течении заболевания, с учетом результатов иммуногистохимического исследования все муцинозные опухоли яичников во 2-й группе больных следует считать метастазами опухолей толстой (ободочной или прямой) кишки. Это еще раз подтверждает имеющиеся в мировой литературе сведения о том, что поражение яичников в подобных случаях чаще всего является метастатическим, а первичная опухоль расположена в толстой кишке.



**Рисунок 3. Выживаемость больных со злокачественными муцинозными опухолями толстой кишки и яичников с момента выявления опухоли яичников.**

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что окончательный диагноз первичных (при полинеоплазиях) или метастатических муцинозных опухолей яичников можно установить только при комплексном обследовании больных, а также что экспрессия цитокератинов является объективным критерием дифференциальной диагностики первичных и метастатических муцинозных опухолей яичников.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Попова Т. Н., Сельчук В. Ю., Баталина Л. Д. Диагностика первично-множественных синхронных злокачественных новообразований женских половых органов // Акуш. и гин. — 2001. — №4. — С. 45—46.
2. Lee R. R., Young R. H. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary. Gross and histologic findings in 50 cases // Am. Surg. Pathol. — 2003. — Vol. 27. — P. 281—292.
3. McCluggage W. G. Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology // Histopathology. — 2002. — Vol. 46. — P. 309—326.
4. Moll R., Franke W. W., Schiller D. L. et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cul-

**Таблица 2**  
**Клиническое течение первично-множественного муцинозного рака яичников и толстой кишки и метастатических муцинозных опухолей яичников<sup>а</sup>**

Группы больных	1-я группа (метастазы в яичниках, n = 37)	2-я группа (полинеоплазии, n = 12)
Локализация опухоли по окружности кишечной стенки		
циркулярное поражение	16 (43,3)	—
более половины окружности	14 (37,8)	4 (33,3)
менее половины окружности	7 (18,9)	8 (66,7)
Синхронные метастазы в регионарных лимфатических узлах	16 (43,2)	—
Глубина инвазии в кишечную стенку		
в пределах мышечной оболочки	5 (13,5)	12 (100,0%)
прорастание серозного покрова	32 (86,5%)	—

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

- tured cells // Cell. — 1982. — Vol. 31. — P. 11—24.
5. Park S. J., Kim H. S., Hong E. K. et al. Expression of cytokeratins 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary // Hum. Pathol. — 2002. — Vol. 33. — P. 1078—1085.
6. Seidman J. D., Horbayne-Szakaly I., Haiba M. et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial type // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2004. — Vol. 23. — P. 41—44.
7. Young R. H., Scully R. E. Metastatic tumors in the ovary: a problem-oriented approach and review of the recent literature // Semin. Diagn. Pathol. — 1991. — Vol. 8. — P. 250—276.

Поступила 20.02.2006

*Yu. G. Payanidi, V. Yu. Selchuk, K. I. Zhordania, T. I. Zakharova, O. A. Anurova,  
N. A. Savelov, E. A. Moroz*

**MUCINOUS CARCINOMA OF THE OVARY AND COLON. METASTASIS OR  
POLYNEOPLASIA?**

*Institute of Clinical Oncology,  
N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow*

We analyzed 49 cases with synchronous or metachronous mucinous carcinomas of the colon and ovary (data on file, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 1990-2004). Our findings were in agreement with reports from the world literature about the ovarian lesions being most likely metastatic while the colon being the site of the primary. Only comprehensive examination may provide accurate diagnosis. Immunohistochemistry findings (cytokeratin 7 and 20 expression) are objective criteria to differentiate between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary.

**Key words:** mucinous carcinomas, ovarian carcinoma, colonic carcinoma, ovarian metastases, immunohistochemical assay.

---