

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-31-33

Определение источника метастазирования опухолей в брюшину молекулярно-биологическим методом (клиническое наблюдение)

К.Р. Ишмуратова^{1,2}¹ФБГОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия²ГАУЗ РКОД МЗ РБ, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия открыто большое количество биологических маркеров, обладающих высокой специфичностью при определении фенотипа опухоли. Их роль в дифференциации источника метастазирования активно обсуждается. В данной работе представлено клиническое наблюдение перитонеального канцероматоза с источником происхождения из карциномы молочной железы. С помощью иммуногистохимического метода исследования проводилось определение фенотипа с применением маркеров опухолей желудочно-кишечного тракта, яичников и молочной железы. Для анализа использовались следующие маркеры: CDX2, PAX8, WT1, CK7, CK20, Mammaglobin, GCDFF-15. Молекулярно-биологическое фенотипирование позволило подтвердить диагноз первично-множественных злокачественных новообразований с перитонеальным канцероматозом, происходящим от карциномы молочной железы. Уточнение фенотипа опухоли играет важную роль в прогнозе заболевания и определении показаний к назначению противоопухолевой лекарственной терапии. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность применения молекулярно-биологического фенотипирования в роли уточняющего метода диагностики происхождения перитонеального канцероматоза. Создание панели маркеров опухолей различных локализаций позволит достоверно определять источник канцероматоза брюшины. При диагностике перитонеального канцероматоза от опухолей невыявленной первичной локализации панель биологических маркеров позволит сократить сроки обследования и повысить качество оказания медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перитонеальный канцероматоз, диагностика, биологические маркеры, иммуногистохимия, рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак желудка.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ишмуратова К.Р. Определение источника метастазирования опухолей в брюшину молекулярно-биологическим методом (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):31–33. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-31-33.

Identifying the source of peritoneal carcinomatosis by molecular biological method (a clinical case)

K.R. Ishmuratova^{1,2}¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation²Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

In recent decades, multiple biological markers have been discovered which demonstrate a high specificity in determining tumor phenotypes. There has been much debate on their role in differentiating the origin of metastasis. This article presents a clinical case of peritoneal carcinomatosis arising from breast carcinoma. The immunohistochemical method was used to determine the tumor phenotype. For this purpose, the markers of gastrointestinal, ovary and breast tumors were utilized, including CDX2, PAX 8, WT1, CK7, CK20, Mammaglobin, and GCDFF-15. The findings of molecular biological phenotyping confirmed the diagnosis of primary multiple malignant neoplasms with peritoneal carcinomatosis arising from breast carcinoma. More accurate identification of tumor phenotypes plays an important role in predicting the disease outcome and specifying indications for prescribing anticancer drug treatments. The described clinical case demonstrates that molecular biological phenotyping can be used as a proving method for identifying the origin of peritoneal carcinomatosis. The development of a panel of markers for different tumor localizations will allow a reliable detection of the source of peritoneal carcinomatosis. In cases of diagnosing peritoneal carcinomatosis from tumors with an undetected primary lesion, such panel of biological markers will help to reduce the time of examination and improve the quality of medical care.

KEYWORDS: peritoneal carcinomatosis, diagnosis, biological markers, immunohistochemistry, breast cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, gastric cancer.

FOR CITATION: Ishmuratova K.R. Identifying the source of peritoneal carcinomatosis by molecular biological method (a clinical case). Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(1):31–33 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-31-33.

ВВЕДЕНИЕ

Перитонеальный канцероматоз (ПК) является проявлением множества онкологических заболеваний. Однако чаще всего диагностируется при раке желудка, ки-

шечника или яичников [1]. При раке желудка на момент диагностической лапароскопии/лапаротомии ПК обнаруживается у 20% больных, при колоректальном раке — у 10% пациентов [2]. По данным литературы, при раке легких ПК

встречается в 2–17% случаев. ПК при раке молочной железы — редкое явление, которое может произойти при прогрессировании заболевания. Еще реже ПК обнаруживается синхронно с раком молочной железы при первичном обследовании [3–5].

Из известных биологических маркеров, применяемых для диагностики опухолей желудочно-кишечного тракта, можно назвать цитокератин 7 (СК7), цитокератин 20 (СК20) и CDX2. Для колоректального рака характерен фенотип с положительной экспрессией маркеров СК20, CDX2 и отрицательной экспрессией маркера СК7. При этом CDX2 является высокочувствительным и специфичным более чем в 90% случаев. При раке желудка в большинстве случаев наблюдается положительная экспрессия СК7 и СК20. В 25% случаев может обнаруживаться положительная экспрессия одного маркера — СК7 или СК20 — из двух [6]. Для опухолей яичника характерна экспрессия маркеров WT1 и PAX8. При этом экспрессия WT1 наблюдается в случаях серозной аденокарциномы как низкой, так и высокой степени злокачественности. Отрицательная экспрессия данного маркера характерна для эндометриоидной и светлоклеточной карциномы [7]. PAX8 является важным биологическим маркером для большинства видов эпителиальных образований яичников и экспрессируется в 90% случаев [8]. Для молекулярно-биологического типирования рака молочной железы могут быть применены маркеры Mammaglobin и GCDFP15, которые являются высокоспецифичными диагностическими маркерами метастатической карциномы [9–12].

В данной статье представлено клиническое наблюдение обнаружения первично-множественного онкологического заболевания с помощью молекулярно-биологического типирования ПК.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А., 73 года, обратилась за медицинской помощью. Из анамнеза выяснилось, что 3 мес. назад в другой клинике была проведена лапаротомия с последующим удалением опухоли яичника. По результатам морфологического исследования выставлен диагноз «эндометриоидная карцинома». Далее проведено 4 курса неoadъювантной химиотерапии в режиме: паклитаксел 175 мг/м² в/в 3 ч в 1-й день, карбоплатин АUC 6 в/в 1 ч в 1-й день 21-дневного курса. На момент обращения в онкологический диспансер отмечает выраженную слабость, потерю веса 8 кг за последние 3 мес., дискомфорт в области живота.

Физикальное обследование. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, послеоперационный рубец на передней брюшной стенке без особенностей. При пальпации живот не напряжен. Для определения тактики выполнено дообследование.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза. При проведении магнитно-резонансной томографии в проекции яичников выявлены опухолевые конгломераты кистозно-солидной структуры, с бугристыми контурами, неоднородным МР-сигналом, размерами 40×56 и 57×60 мм. По брюшине боковых каналов дифференцировались отдельные множественные полиморфные очаги с неровными контурами, размерами от 4 до 25 мм. В большом сальнике объемный конгломерат метастатической опухоли с инвазией в переднюю брюшную стенку.

Диагностическая лапароскопия. По результатам клинико-инструментального обследования принято решение о проведении диагностической лапароскопии. При ревизии брюшной полости были обнаружены индуративные изменения большого сальника. Сальник полностью поражен опухолью, спаян с передней брюшной стенкой. ПК распространялся на переднюю брюшную стенку, правый и левый боковые каналы на уровне мезогастрия. Правый и левый яичники неоднородной консистенции, увеличены с обеих сторон до 40×55 мм и 55×60 мм соответственно. С поверхности брюшины взяты 3 фрагмента с метастазами.

Патологоанатомическое исследование. Гистологическая картина соответствовала метастазам брюшины. Для определения происхождения ПК обследование было дополнено иммуногистохимическим (ИГХ) этапом с определением экспрессии следующих маркеров: CDX2, PAX 8, WT1, СК7, СК20. Ни один из маркеров не показал положительное окрашивание, что противоречило версии происхождения метастазов из яичников или желудочно-кишечного тракта. Исследование было расширено рядом маркеров, два из которых показали положительную экспрессию: Mammaglobin и GCDFP15. Параллельно для исключения первично-множественного характера заболевания была проведена позитронно-эмиссионная томография всего тела. Выявлено слабоактивное образование левой молочной железы.

Лечение. В последующем была выполнена симулированная операция в объеме циторедуктивной экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника. Резекция левой молочной железы. По результатам послеоперационного патологоанатомического исследования диагноз соответствовал первично-множественным опухолям с локализацией в яичниках и молочной железе. В молочной железе была выявлена инфильтрирующая карцинома протокового типа, люминальный А тип. Тактика последующего ведения пациентки была выстроена с учетом обеих локализаций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Случаи синхронного/метахронного развития рака молочной железы и других локализаций встречаются в онкологической практике. За последние 9 лет выявляемость пациентов с первично-множественными локализациями увеличивается. За 2021 г. впервые выявлено свыше 58 тыс. первично-множественных опухолей, что составляет 10% всех впервые выявленных опухолей [13].

Включение в обследование ИГХ-анализа основных маркеров рака яичников (WT1 и PAX8) позволило заподозрить первично-множественный характер заболевания у больной. В представленном клиническом наблюдении, несмотря на клинические признаки, молекулярно-биологический фенотип метастазов брюшины не соответствовал локализации опухоли в яичнике. Поэтому в обследование были включены биологические маркеры других фенотипов. Благодаря молекулярно-биологическому исследованию ПК выявлена опухоль молочной железы на ранней стадии при отсутствии местных клинических проявлений. Большой выставлен диагноз «первично-множественные злокачественные новообразования». Результаты молекулярно-биологического анализа продемонстрировали возможность применения данного метода для определения происхождения ПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перитонеальный канцероматоз является частым осложнением рака яичников, который в большинстве случаев обнаруживается синхронно с первичной опухолью, однако стоит помнить о возможности метастазирования опухолей в брюшину из других локализаций, например из молочной железы, желудочно-кишечного тракта, легких, меланомы и др. Для всесторонней оценки заболевания необходим комплексный подход. Таким образом, применение ИГХ-исследования может рассматриваться в качестве метода уточняющей диагностики у пациентов с ПК, что позволит своевременно оказать полноценную и высококачественную медицинскую помощь.

Литература / References

1. Sánchez-Hidalgo J.M., Rodríguez-Ortiz L., Arjona-Sánchez Á. et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol.* 2019;25(27):3484–3502. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3484.
2. Simón-Gracia L., Hunt H., Teesalu T. Peritoneal Carcinomatosis Targeting with Tumor Homing Peptides. *Molecules.* 2018;23(5):1190. DOI: 10.3390/molecules23051190.
3. Beniey M. Peritoneal Metastases from Breast Cancer: A Scoping Review *Cureus.* 2019;11(8):e5367. DOI: 10.7759/cureus.5367.
4. Nakagawa T., Oda G., Kikuchi A. et al. Peritoneal dissemination of breast cancer diagnosed by laparoscopy. *Int Cancer Conf J.* 2020 Nov 14;10(1):91–94. DOI: 10.1007/s13691-020-00456-w.
5. Fu J.X., Wang X.J., Xia M. et al. Peritoneal carcinomatosis secondary to metastatic lung cancer complicated with acute suppurative appendicitis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2022 D;101(49):e31866. DOI: 10.1097/MD.00000000000031866.
6. Cao B., Liu Y., Yin W. et al. A Single Center, Retrospective Analysis of Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2019 Mar 20;22(3):143–150. Chinese. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.03.04.
7. Park J.H., Kim J.H. Pathologic differential diagnosis of metastatic carcinoma in the liver. *Clin Mol Hepatol.* 2019;25(1):12–20. DOI: 10.3350/cmh.2018.0067.
8. Карпова А.Е., Шабалова И.П. Значение комплексного цитологического исследования в диагностике новообразований яичника. *Новости клинической цитологии России.* 2021;25(2):24–30. DOI: 10.24412/1562-4943-2021-2-0004.
- [Karpova A.E., Shabalova I.P. The value of complex cytological examination in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Russian News of Clinical Cytology.* 2021;25(2):24–30 (in Russ.). DOI: 10.24412/1562-4943-2021-2-0004.
9. Gokulnath P., Soriano A.A., de Cristofaro T. et al. PAX8, an Emerging Player in Ovarian Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1330:95–112. DOI: 10.1007/978-3-030-73359-9_6.
10. Bolzacchini E., Nigro O., Inversini D. et al. Intestinal metastasis from breast cancer: Presentation, treatment and survival from a systematic literature review. *World J Clin Oncol.* 2021;12(5):382–392. DOI: 10.5306/wjco.v12.i5.382.
11. Hafez N.H., Shaaban H.M. Can GATA3 Immunocytochemistry be Utilized as a Reliable Diagnostic Marker for Metastatic Breast Carcinoma in Cytological Materials? A Comparative Study with Mammaglobin and

GCDFP-15 Expression. *Turk Patoloji Derg.* 2018;34(2):143–149. DOI: 10.5146/tjpath.2017.01419.

12. Kong X., Wang Q., Li J. et al. Mammaglobin, GATA-binding protein 3 (GATA3), and epithelial growth factor receptor (EGFR) expression in different breast cancer subtypes and their clinical significance. *Eur J Histochem.* 2022;66(2):3315. DOI: 10.4081/ejh.2022.3315.

13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.

[Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). М.: MNI OI im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2022 (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ишмуратова Камилла Рафхатовна — аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; радиотерапевт ГАУЗ РКОД МЗ РБ; 450054, Россия, г. Уфа, пр-т Октября, д. 73/1; ORCID iD 0000-0002-3342-1974.

Контактная информация: Ишмуратова Камилла Рафхатовна, e-mail: kamilla-93@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.02.2023.

Поступила после рецензирования 17.02.2023.

Принята в печать 22.02.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Kamilla R. Ishmuratova — postgraduate student of the Department of Oncology with courses in oncology and pathological anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; radiotherapist, Republican Clinical Oncological Dispensary, 73/1, Prospect Oktyabrya, Ufa, 450054, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3342-1974.

Contact information: Kamilla R. Ishmuratova, e-mail: kamilla-93@bk.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 10.02.2023.

Revised 17.02.2023.

Accepted 22.02.2023.