ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.В. Савостикова, Л.Я. Фомина, Е.С. Федосеева, Е.Ю. Фурминская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

***Контакты:** Марина Владимировна Савостикова savostikovamv@yandex.ru*

Введение. *Цитологическое исследование ликвора является «золотым стандартом» диагностики метастатических поражений головного мозга и, наряду с другими современными методами, позволяет повысить их выявляемость. Однако цитологический метод имеет ряд ограничений ввиду малого объема материала спинномозговой жидкости или ее скудной клеточности. Чувствительность метода при исследовании материала у пациентов с метастазами в головной мозг составляет от 41,3 до 60 %, что зависит от степени удаленности опухоли от места пункции и распространения ее по мозговым оболочкам. Для обнаружения зачастую немногочисленных клеток метастатического образования в ликворе и уточнения их гистогенеза возможно применение иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования.*

Цель исследования *– оценить возможности цитоморфологической и ИЦХ-диагностики при метастатических поражениях головного мозга.*

Материалы и методы. *Проведены 86 цитологических исследований 39 пациентам (11 мужчин и 28 женщин, возраст 31–69 лет) со следующими диагнозами: рак молочной железы (n = 24), рак легкого (n = 6), меланома (n = 5), рак тела матки, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы и плеоморфная липосаркома мягких тканей (по 1 случаю соответственно).*

Результаты. *Применение ИЦХ-исследования позволило перевести часть сомнительных заключений (5 случаев рака молочной железы, 1 случай метастатической меланомы) и несколько ложноотрицательных заключений (3 случая рака молочной железы) в категорию утвердительных (истинно положительных), что повысило чувствительность цитологической диагностики до 81,5 %.*

Выводы. *ИЦХ-исследование значительно расширяет возможности цитоморфологического анализа ликвора.*

Ключевые слова: *спинномозговая жидкость, цитологическое исследование, иммуноцитохимическое исследование, метастазы, опухоли головного мозга*

Для цитирования: *Савостикова М.В., Фомина Л.Я., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю. Цитоморфологическая и иммуноцитохимическая диагностика при метастатических поражениях головного мозга. Онкопатология 2018;1(1):24–32.*

DOI: 10.17650/2618-7019-2018-1-1-24-32

Opportunities of cerebrospinal fluid cytology and immunocytochemistry in patients with metastatic brain tumors

M.V. Savostikova, L.Ya. Fomina, E.S. Fedoseeva, E.Yu. Furminskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. *Cerebro-spinal fluid cytology is a "golden standart" for diagnostics of primary and metastatic brain tumors, and allows to increase their detectability along with other contemporary methods. However there are some limitations for cytologic method due to small volume of specimen and sparse cellularity. According to literature sensitivity of cytological diagnosis varies from 41.3 to 60 %, which depends on distance from the brain lesion and leptomeningeal spread degree. Metastatic tumour cells are most commonly diagnosed in cerebrospinal fluid, though primary brain tumours are leading. To detect and define a histologic type of metastatic tumour cells in cerebrospinal fluid and clarify their histogenesis an immunocytochemical (ICC) diagnostic is possible to use.*

Objective: *to evaluate the capability of cytomorphological and ICC diagnostics in metastatic brain lesions.*

Materials and methods. *We performed 86 cytological examinations in 39 patients (11 males and 28 females aged between 31 and 69 years) diagnosed with breast cancer (n = 24), lung cancer (n = 6), melanoma (n = 5), uterine cancer (n = 1), pancreatic cancer (n = 1), thyroid cancer (n = 1) and pleomorphic soft tissue liposarcoma (n = 1).*

Results. *After ICC examination, several indeterminate results (5 cases of breast cancer and 1 case of metastatic melanoma) were confirmed to be positive; three samples from patients with breast cancer were found to have false negative cytological results. Therefore, the use of ICC examination increased the sensitivity of cytological diagnostics to 81.5 %.*
Conclusion. *ICC significantly expands the capability of cytomorphological analysis of cerebrospinal fluid.*

Key words: *cerebrospinal fluid, cytology, immunocytochemistry, metastases, brain tumors*

For citation: *Savostikova M.V., Fomina L.Ya., Fedoseeva E.S., Furminskaya E.Yu. Opportunities of cerebrospinal fluid cytology and immunocytochemistry in patients with metastatic brain tumors. Onkopatologiya = Oncopathology 2018;1(1):24–32.*

ВВЕДЕНИЕ

Метастатические опухоли – самая распространенная группа диагнозов, устанавливаемых цитологически по материалу спинномозговой жидкости (СМЖ).

Материал СМЖ обычно получают посредством люмбальной, субокципитальной или вентрикулярной пункции из мест подкожного скопления ликвора в области послеоперационных рубцов во время оперативного вмешательства. Также для диагностики метастатических поражений материал можно получить с помощью пункции объемных образований головного мозга, из резервуара Оммайя и отпечатков с биопсийного материала или удаленной опухоли.

Точность цитологического заключения напрямую зависит от подробного сбора анамнеза, тем более что гистологически подтвердить диагноз удается не всегда. Клиницисту в направлении на цитологическое исследование необходимо указать:

- место/способ взятия материала;
- возраст и пол пациента, клинический диагноз, симптомы;
- результаты других исследований (миелограмма, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, предыдущее цитологическое исследование СМЖ и др.);
- предшествующее лечение и хирургические манипуляции.

Средняя чувствительность цитологического метода невысока: по данным разных источников литературы, выявляемость опухолей центральной нервной системы (ЦНС), в том числе метастатических, составляет от 41,3 до 60 % [1, 2]. При лептоменингеальном распространении метастаза опухолевые клетки могут быть обнаружены в 70–90 % случаев [2], чувствительность морфологической диагностики также повышается при повторной пункции [3]. Относительно невысокая чувствительность метода объясняется малым объемом и малой клеточностью материала, дегенерацией клеток в жидкости, а также удаленностью метастатического очага от места пункции и зависимостью от степени распространения опухоли по мозговым оболочкам. Доля ложноотрицательных цитологических заключений составляет до 75 % [4], ложноположительные результаты крайне редки. Сложности оценки цитопрепаратов диктуют необходимость применения дополнительных методов, таких как биохимический, иммуноцитохимический (ИЦХ), проточная цитометрия, однако в современной литературе данные об их использовании скудны [5–7]. Сочетание морфологического исследования с современными методами визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография и др.) позволяет повысить выявляемость метастатических поражений головного мозга [3].

Большинство пациентов поступают с симптомами неврологических заболеваний, и к моменту исследования материала первичный очаг опухоли, как правило, бывает известен. Обнаружение клеток метастатического злокачественного новообразования в СМЖ является неблагоприятным прогностическим признаком. Кроме того, цитологическое исследование имеет предиктивную значимость для некоторых опухолей (например, рака молочной железы (РМЖ)): отсутствие клеток опухоли в СМЖ можно рассматривать как признак эффективности интратекальной терапии [8].

Метастатические поражения головного мозга в среднем встречаются у 3,0–8,5 % пациентов с онкологическими заболеваниями [9–11, 13–15]. Среди них наиболее частой причиной является рак легкого, выявляемость которого в ликворе в зависимости от гистологического типа опухоли варьирует от 1 до ~67 % [10, 11]. Вторым по частоте метастазирования является РМЖ (у женщин) – 5–30 % случаев [13, 14], несколько реже (6–18 %) причинами метастатического поражения мозга становятся меланома [10, 15], рак почки, опухоли желудочно-кишечного тракта, еще реже – карциномы урогенитального тракта [16–23]. В некоторых случаях первичный опухолевый очаг остается невыявленным.

При метастатических опухолевых поражениях головного мозга цитоз СМЖ в большинстве случаев нормальный, иногда немного повышен (до 25 клеток в 1 мкл), поэтому следует помнить, что нормальное число клеток в ликворе не исключает злокачественного процесса. Когда цитоз повышается значительно, большую часть клеток обычно составляют нейтрофилы, и в отсутствие клеток опухоли цитологическую картину необходимо дифференцировать с абсцессом головного мозга. Если злокачественный процесс

затрагивает мозговые оболочки (так называемый опухолевый менингит), биохимический состав СМЖ часто идентичен таковому при туберкулезе: высокий уровень белка, низкий уровень глюкозы, а также высокий цитоз с преобладанием лимфоцитов; при этом обычно присутствуют многочисленные клетки опухоли. В ликворе, полученном из желудочков мозга, выраженный плеоцитоз отмечается в 50 % случаев [22, 23].

Итак, на чувствительность цитологического метода в исследовании СМЖ влияют следующие факторы:

- локализация опухоли (степень вовлечения мозговых оболочек);
- природа опухоли (злокачественная первичная или метастатическая);
- место взятия материала;
- объем материала (минимум 3 мл);
- способ и скорость приготовления материала;
- число исследований у 1 пациента.

В норме в ликворе преобладают малые лимфоциты. При распространении опухоли по ЦНС происходит активация и нерезкое увеличение числа лимфоцитов. Такие лимфоциты отличаются бóльшими размерами, более рыхлым строением ядерного хроматина, выраженной базофилией цитоплазмы [24]. Вторая основная популяция клеток в нормальном ликворе – моноциты, которые подвергаются дистрофии быстрее, чем лимфоциты. По мере прогрессирования опухолевого процесса также происходит активация и нерезкое увеличение их числа. Кроме того, могут наблюдаться единичные нейтрофилы, которые в нормальном ликворе практически не встречаются, так как быстро подвергаются дистрофическим изменениям. В СМЖ могут попадать клетки сосудистого сплетения и клетки эпендимы, цилиндрической или кубической формы, выстилающие желудочки головного мозга. Отличить их друг от друга довольно сложно. Иногда в СМЖ можно встретить менинготелиальные клетки паутинной оболочки, хондроциты (они попадают в ликвор во время прокола пункционной иглой), клетки плоского эпителия (с кожи), артифициальную примесь крови, кроветворные клетки (из тела позвонка, поврежденного пункционной иглой), элементы подкожно-жировой клетчатки и клетки фибробластического ряда [25].

Цель исследования – оценить возможности цитоморфологической и ИЦХ-диагностики при метастатических поражениях головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены 86 цитологических исследований 39 пациентам (11 мужчин и 28 женщин, возраст 31–69 лет) с диагнозами РМЖ (n = 24), рак легкого (n = 6), меланома (n = 5), рак тела матки, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы и плеоморфная липосаркома мягких тканей (по 1 случаю соответственно).

Материал для исследования был получен с помощью люмбальных пункций (n = 30), пункций кистозных образований (n = 6), из резервуара Оммайя (n = 2), из места подкожного скопления ликвора в области послеоперационного рубца (n = 1) и посредством отпечатка с удаленной опухоли (n = 1), причем у пациента с данным материалом ликвор также был получен путем люмбальной пункции, что учтено выше.

У женщин (n = 28) подавляющее большинство вторичных поражений ЦНС были представлены метастазами РМЖ (24 случая), по 1 случаю пришлось на метастатическую меланому, рак тела матки, рак поджелудочной железы и рак щитовидной железы. У мужчин метастазы в головной мозг (n = 11) в основном были представлены карциномой легкого (6 случаев) и меланомой (4 случая), 1 случай пришелся на метастаз плеоморфной липосаркомы мягких тканей.

Весь объем полученного материала был использован для приготовления серии тонкослойных препаратов с помощью системы Cytospin 3 (Shandon, США). Для морфологической оценки 2 цитопрепарата окрашивали по Лейшману. С целью уточнения цитологического диагноза 28 пациентам были проведены 34 ИЦХ-исследования (некоторым пациентам ИЦХ-исследование проводили неоднократно) и 77 ИЦХ-реакций на иммуногистостейнере Ventana (Ventana Medical Systems, США) (см. таблицу). В исследовании использовали следующие моноклональные антитела: panCK (Cell Marque, AE1/AE3), CK7 (Cell Marque, 0V-TL 12/30), CK5/6 (Cell Marque, D5 and 16B4), CD56 (Cell Marque, MRQ-42), CD45 (Cell Marque, 2B11-PD726), Estrogen receptor (Cell Marque, SP1), Progesterone receptor (Novocastra, RTU-PGR-312, Dako, PgR636), EMA (Cell Marque, E29), Ki67 (Spring, SP6), S100 (Cell Marque, 4C4.9), HMB45 (Cell Marque, HMB45), melan A (Cell Marque, A130), Ber-EP4 (Dako, BerEp4), p63 (Dako, Dak-p63), Her^2/neu (Cell Marque, C3-11), TTF-1 (Cell Marque, 8G7G3/1), Synaptophysin (Dako, SY38), Mammaglobin (Cell Marque, 31 A5), Tyroglobulin (Cell Marque, 2H11-6E1), Villin (Cell Marque, CWWB1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При цитологическом исследовании ликвора клетки опухоли были уверенно диагностированы в 44 из 86 наблюдений, составивших группу истинно положительных заключений (данные результаты были подтверждены другими методами). В группе сомнительных цитологических заключений (n = 13) требовалось проведение дифференциальной диагностики между клетками опухоли и другими клетками ликвора, для чего применяли ИЦХ-исследования. В группе ложноотрицательных заключений (n = 15) клетки опухоли выявить не удалось, хотя наличие метастатического поражения было верифицировано методами визуализации. Еще 11 исследований составили группу истинно отрицательных заключений (пациенты

Характеристика материала
Material characteristics

Клинический диагноз Clinical diagnosis	**Число пациентов (*n* = 39)** Number of patients (*n* = 39)	**Число цитологических исследований (*n* = 86)** Number of cytological examinations (*n* = 86)	**Число иммуноцитохимических реакций (*n* = 77)** Number of immunocytochemical examinations (*n* = 77)
Рак молочной железы Breast cancer	24	67	46
Рак легкого Lung cancer	6	7	14
Меланома Melanoma	5	7	14
Рак щитовидной железы Thyroid cancer	1	1	3
Рак тела матки Uterine cancer	1	2	0
Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	1	1	0
Плеоморфная липосаркома мягких тканей Pleomorphic liposarcoma of soft tissues	1	1	0

с распространенным опухолевым процессом в анамнезе или с неврологической симптоматикой, у которых наличие метастатического поражения никакими методами подтверждено не было). В отдельных случаях (*n* = 3) клеточных элементов было недостаточно для проведения ИЦХ-реакций, и такой материал был расценен как малоинформативный. В группу ложноположительных заключений ни один случай не вошел. Диагностическая чувствительность цитологического метода составила 74,6 %. Все категории цитологических заключений графически представлены на рис. 1.

Применение ИЦХ-исследования позволило перевести часть сомнительных заключений (5 случаев с метастазами РМЖ, 1 случай с метастатической меланомой) и несколько ложноотрицательных заключений

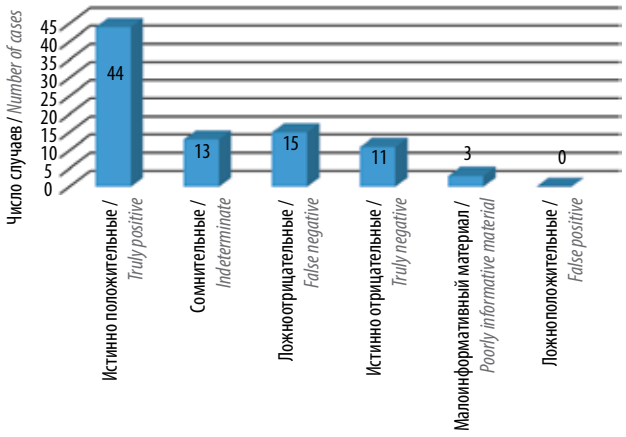


Рис. 1. *Категории цитологических заключений*
Fig. 1. *Categories of cytological reports*

(3 случая с метастазами РМЖ) в категорию утвердительных (истинно положительных), что повысило чувствительность цитологической диагностики до 81,5 %.

В итоге по результатам 34 ИЦХ-исследований в 24 случаях удалось подтвердить опухолевую природу клеток в ликворе (метастаз РМЖ – 18 случаев, метастаз аденокарциномы легкого – 3, метастаз меланомы – 2, метастаз плоскоклеточного рака легкого – 1 случай). У 1 пациентки с гистологически подтвержденным метастазом РМЖ в мозжечок отсутствие опухолевых клеток в материале было доказано путем ИЦХ-исследований (*n* = 3), что позволило включить данный результат в категорию ложноотрицательных заключений. Еще у 2 пациенток с распространенным РМЖ после проведенного комбинированного лечения наличие клеток опухоли в СМЖ при ИЦХ-исследованиях (*n* = 4) выявлено не было, что в совокупности с отсутствием признаков опухоли при лучевых методах исследования позволило расценить результаты как истинно отрицательные. Оставшиеся 3 ИЦХ-исследования оценить не представлялось возможным ввиду малого числа клеток в материале. В 22 наблюдениях с помощью ИЦХ-исследований был подтвержден гистогенез клинически диагностированной опухоли: метастаза РМЖ (15 случаев), метастатической аденокарциномы легкого (3 случая), метастатической меланомы (3 случая) и метастаза плоскоклеточного рака легкого (1 случай).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

***Пациент А.**, 59 лет. Клинический диагноз: центральный рак верхней доли левого легкого. Состояние после*

химиотерапии, проведенной в 2015–2016 гг. Прогрессирование в мае 2016 г. – продолженный рост опухоли (метастазы во 2-е легкое и лимфатические узлы средостения). Прогрессирование в октябре 2016 г. – метастаз в головной мозг.

Люмбальная пункция – 3 мл ликвора.

Цитологическое заключение: среди большого числа нейтрофилов и остатков разрушенных клеточных элементов определяются единичные клетки плоскоклеточного рака (рис. 2).

ИЦХ-исследование: в клетках опухоли выявлена положительная экспрессия p63 и CK5/6 (рис. 3, 4).

С учетом цитоморфологии и иммунофенотипа единичных клеток опухоли дано заключение о метастазе плоскоклеточного рака легкого, в дальнейшем подтвержденное иммуногистохимическим исследованием.

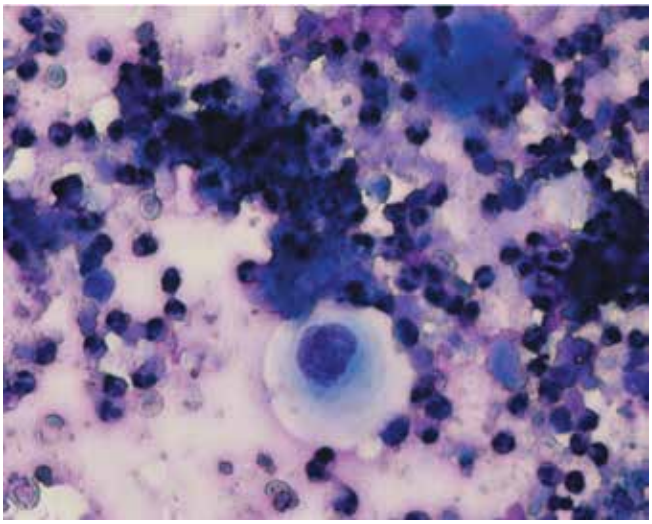


Рис. 2. *Ликвор. Метастаз плоскоклеточного рака легкого, единичные клетки, ×200*

Fig. 2. *Cerebrospinal fluid. Metastasis of squamous cell lung carcinoma, single cells, ×200*



Рис. 3. *Положительная экспрессия p63, ×200*

Fig. 3. *Positive p63 expression, ×200*

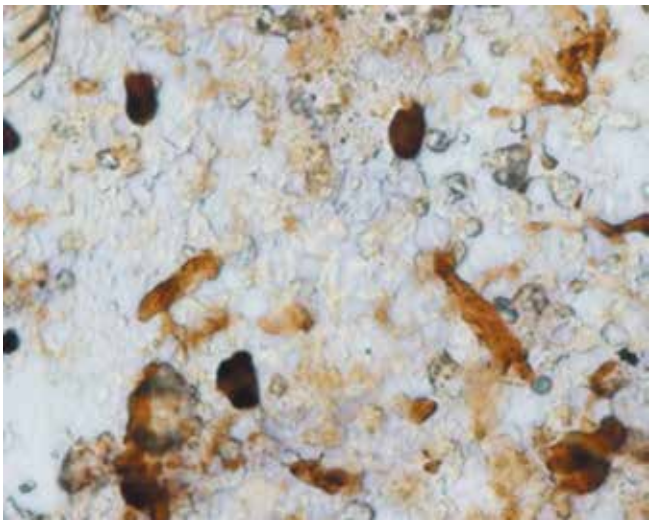


Рис. 4. *Положительная экспрессия CK5/6, ×200*

Fig. 4. *Positive CK5/6 expression, ×200*

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

***Пациентка З.**, 58 лет. Клинический диагноз: рак левой молочной железы, состояние после комплексного лечения. Менингиома левой теменной области. Поражение подкорковых ядер и левой височной доли – лимфома ЦНС?*

Люмбальная пункция – 4 мл ликвора.

Цитологическое заключение: метастаз злокачественного новообразования, вероятнее всего, РМЖ (рис. 5).

ИЦХ-исследование: в клетках опухоли выявлены положительная экспрессия CK7 и отрицательная экспрессия белка S100 и общего лейкоцитарного антигена CD45 (рис. 6, 7), что позволило утвердительно высказаться об их принадлежности к метастатической карциноме.

Гистологически также подтвержден метастаз РМЖ.

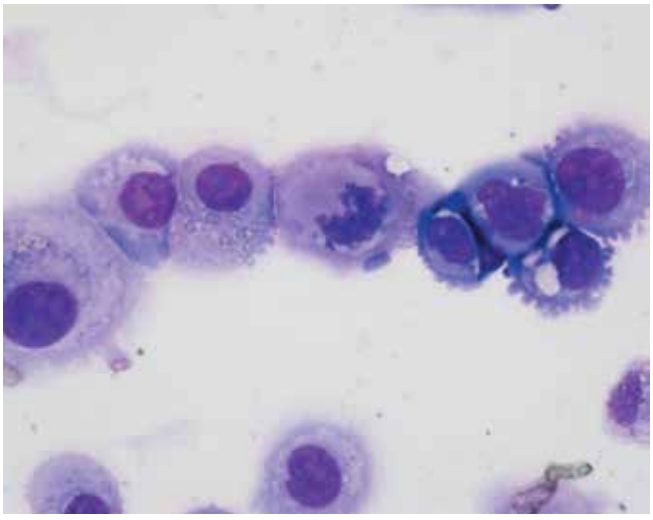


Рис. 5. *Ликвор. Клетки рака молочной железы, ×200*

Fig. 5. *Cerebrospinal fluid. Breast cancer cells, ×200*

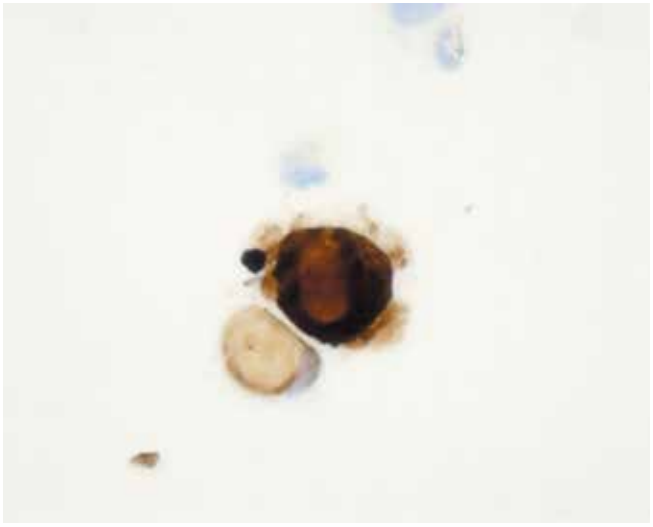


Рис. 6. *Положительная экспрессия CK7, ×400*
Fig. 6. *Positive CK7 expression, ×400*

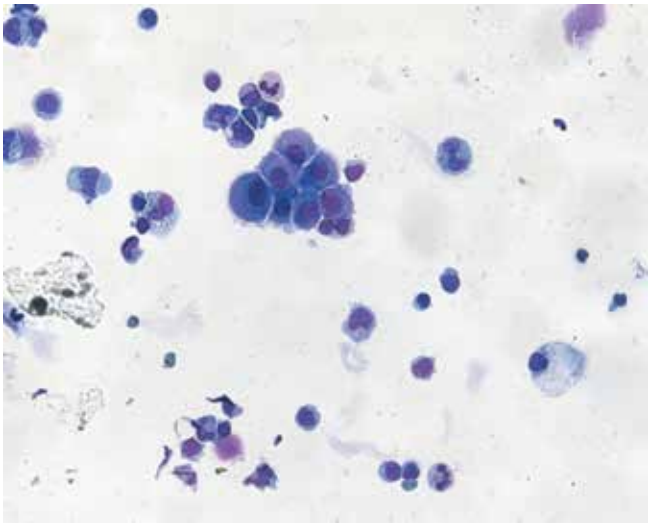


Рис. 8. *Клетки метастаза меланомы в ликворе, ×100*
Fig. 8. *Metastatic melanoma cells in cerebrospinal fluid, ×100*

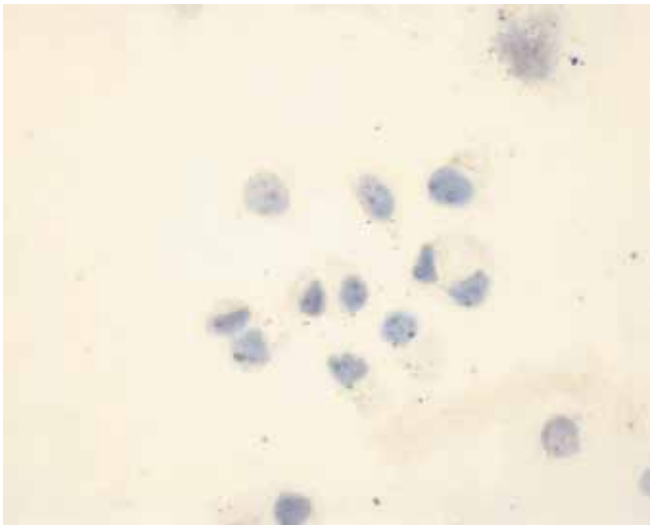


Рис. 7. *Отрицательная экспрессия S100 и CD45, ×200*
Fig. 7. *No expression of S100 and CD45, ×200*

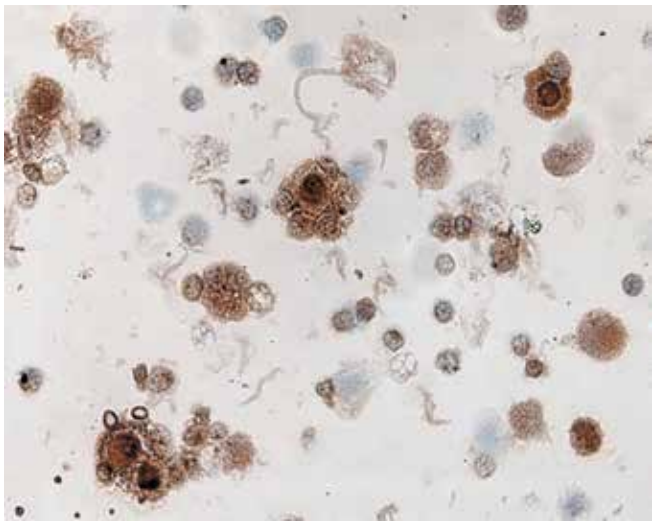


Рис. 9. *Положительная экспрессия белка S100 в клетках опухоли, ×100*
Fig. 9. *Positive S100 expression in tumor cells, ×100*

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

***Пациентка Б.**, 36 лет. Клинический диагноз: меланома кожи левого предплечья T2N0M0, после хирургического лечения в 2010 г. В октябре 2012 г. – множественные объемные образования головного мозга (по данным МРТ). Кровоизлияние в вещество головного мозга, генерализованный судорожный припадок 30.10.2012.*

Люмбальная пункция – 4 мл ликвора.

Цитологическое заключение: подозрение на метастаз меланомы (рис. 8).

ИЦХ-исследование: в клетках опухоли выявлены положительная экспрессия белка S100 и меланосомных антигенов HMB45 и melan A (рис. 9–11), а также отрицательная экспрессия CD45 и EMA (рис. 12, 13), что доказывает их принадлежность к меланоме.

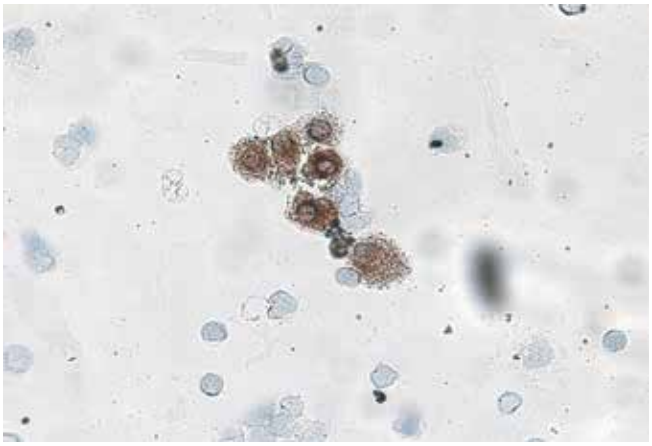


Рис. 10. *Положительная экспрессия меланосомного антигена melan A в клетках опухоли, ×100*
Fig. 10. *Positive expression of melanoma antigen melan A in tumor cells, ×100*

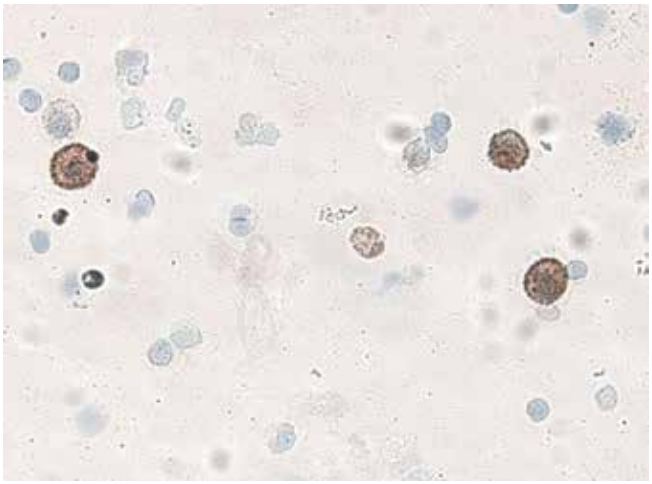


Рис. 11. *Положительная экспрессия меланосомного антигена HMB-45 в клетках опухоли, ×100*

Fig. 11. *Positive expression of melanoma antigen HMB-45 in tumor cells, ×100*

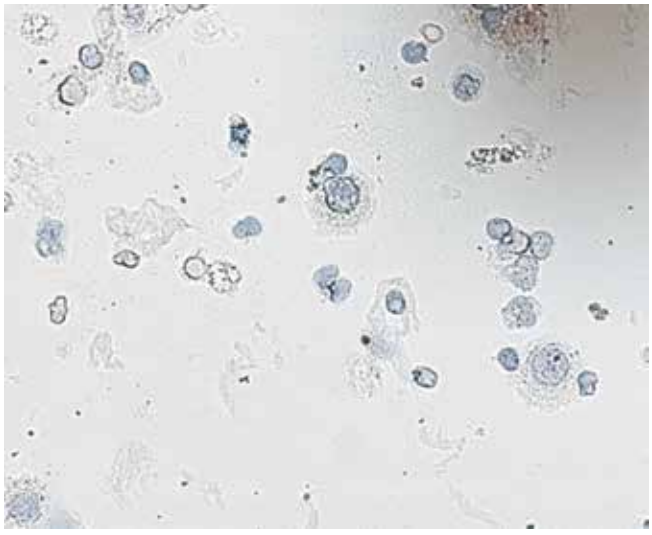


Рис. 12. *Отрицательная экспрессия EMA в клетках опухоли, ×100*

Fig. 12. *No EMA expression in tumor cells, ×100*

Гистологически также верифицирована эпителиоидноклеточная пигментная меланома кожи.

ВЫВОДЫ

Цитологическое исследование ликвора и пунктатов объемных образований головного мозга зачастую является единственным методом первичной морфологической диагностики метастазов в ЦНС. В нашей работе диагностическая чувствительность цитологического исследования составила 74,6 %. Сравнительно невысокая чувствительность метода во многом обусловлена анатомическими особенностями расположения новообразования и степенью его лептоменингеального распространения. Число ложноотрицательных результатов можно снизить путем увеличения числа пункций и объема получаемого материала, по возможности – пункцией мозговых цистерн, а также обработкой образцов в кратчайшие сроки.

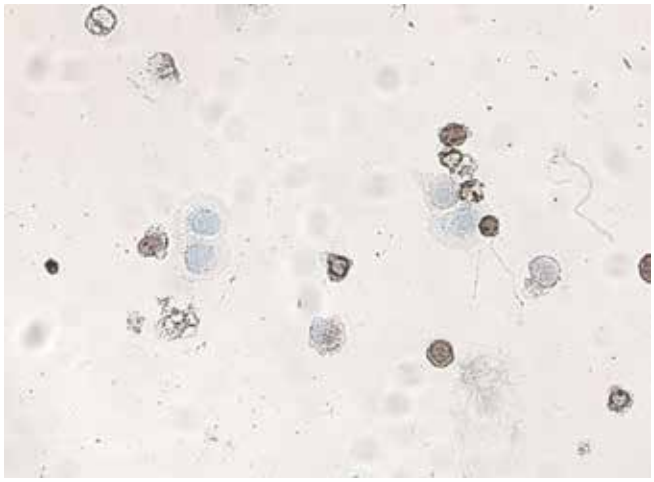


Рис. 13. *Отрицательная экспрессия CD45 в клетках опухоли, ×100*

Fig. 13. *No CD45 expression in tumor cells, ×100*

Доля малоинформативного материала составила 3,5 % ($n = 3$); практически полное отсутствие клеточных элементов в ликворе или выраженная их дегенерация были связаны с некорректным взятием материала или несвоевременным поступлением его в лабораторию.

Применение ИЦХ-исследования позволяет не только перевести часть сомнительных заключений в категорию истинно положительных, что повышает чувствительность цитологической диагностики, но и уточнить гистогенез метастатического новообразования. Таким образом, ИЦХ-исследования значительно расширяют возможности цитоморфологического анализа ликвора, однако традиционно малый объем ликвора и его низкая клеточность иногда ограничивают применение данных методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prömmel P., Pilgram-Pastor S., Sitter H. et al. Neoplastic meningitis: how MRI and CSF cytology are influenced by CSF cell count and tumor type. ScientificWorldJournal 2013;2013:248072. PMID: 24453817. DOI: 10.1155/2013/248072.
2. Glass J.P., Melamed M., Chernik N.L., Posner J.B. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. Neurology 1979;29(10):1369–75. PMID: 573381.
3. Thomas J.E., Falls E., Velasco M.E., Zaher A. Diagnostic value of immunocytochemistry in leptomeningeal tumor dissemination. Arch Pathol Lab Med 2000;124(5):759–61. PMID: 10782164.

DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<0759:DVOIIL>2.0.CO;2.
4. Perez-Jaffe L.A., Salhany K.E., Green R.J. et al. Cerebral spinal fluid involvement by Hodgkin's disease diagnosed by CSF cytology and immunocytochemistry. Diagn Cytopathol 1999;20(4):219–23. PMID: 10204105.
5. Subirá D., Simó M., Illán J. et al. Diagnostic and prognostic significance of flow cytometry immunophenotyping in patients with leptomeningeal carcinomatosis. ClinExp Metastasis 2015;32(4):383–91. PMID: 25795393. DOI: 10.1007/s10585-015-9716-3.
6. Clatot F., Philippin-Lauridant G., Ouvrier M.J. et al. Clinical improvement and survival in breast cancer leptomeningeal metastasis correlate with the cytologic response to intrathecal chemotherapy. J Neurooncol 2009;95(3):421–6. PMID: 19557501. DOI: 10.1007/s11060-009-9940-2.
7. Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. Lancet Oncol 2010;11(9):871–9. PMID: 20598636. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70034-6.
8. Schouten L.J., Rutten J., Huveneers H.A., Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney and lung, and melanoma. Cancer 2002;94(10):2698–705. PMID: 12173339.
9. Gleissner B., Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. Lancet Neurol 2006;5(5):443–52. PMID: 16632315. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70443-4.
10. Ротин Д.Л., Паклина О.В., Кобяков Г.Л. и др. Клинико-морфологические факторы прогноза при метастазах рака легкого в головной мозг. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2013;77(1):24–9. [Rotin D.L., Paklina O.V., Kobyakov G.L. et al. Clinical and morphological prognosis factors in brain metastases of the lung cancer. Voprosy khirurgii im. N.N. Burdenko = N.N. Burdenko Center, Neurosurgery Issues 2013;77(1):24–9. (In Russ.)].
11. Le Rhun E., Taillibert S., Zairi F. et al. A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. J Neurooncol 2013;113(1):83–92. PMID: 23456656. DOI: 10.1007/s11060-013-1092-8.
12. Сафаров Б.И. Метастазы опухолей в головной мозг. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. [Safarov B.I. Metastatic tumours of the brain. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2004. (In Russ.)].
13. Amer M.H., Al-Sarraf M., Baker L.H., Vaitkevicius V.K. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. Cancer 1978;42(2):660–8. PMID: 679158.
14. Bigner S.H., Johnston W.W. The cytopathology of cerebrospinal fluid: II. Metastatic cancer, meningeal carcinomatosis and primary central nervous system neoplasms. ActaCytol 1981;25(5):461–79. PMID: 7025541.
15. Prayson R.A., Fischler D.O. Cerebrospinal fluid cytology: an 11-year experience with 5 951 specimens. Arch Pathol Lab Med 1998;122(1):47–52. PMID: 9448016.
16. Taillibert S., Laigle-Donadey F., Chodkiewicz C. et al. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. J Neurooncol 2005;75(1):85–99. PMID: 16215819. DOI: 10.1007/s11060-004-8101-x.
17. Van Oostenbrugge R.J., Twijnstra A. Presenting features and value of diagnostic procedures in leptomeningeal metastases. Neurology 1999;53(2):382–5. PMID: 10430430.
18. Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. Cancer 1982;49(4):759–72. PMID: 6895713.
19. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol 2004;22(14):2865–72. PMID: 15254054. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.149.
20. Cone L.A., Koochek K., Henager H.A. et al. Leptomeningeal carcinomatosis in a patient with metastatic prostate cancer: case report and literature review. Surg Neurol 2006;65(4):372–6. PMID: 16531199. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.08.026.
21. Giglio P., Wienberg J.S., Forman R. et al. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. Cancer 2005;103(11):2355–62. PMID: 15856426. DOI: 10.1002/cncr.21082.
22. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. Под ред. М.А. Базарновой, В.Т. Морозовой. Киев: Выща школа, 1988. С. 203. [Practical guidelines for clinical laboratory diagnostics. Eds.: M.A. Bazarnova, V.T. Morozova. Kiev: Vysha shcola, 1988. P. 203. (In Russ.)].
23. DeMay R. The art & science of cytopathology. 2nd edn. Vol. 1. American Society for Clinical Pathology Press, 2012. P. 507.
24. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота. М.: Триада, 2012. С. 246–272. [Mironova I.I., Romanova L.A., Dolgov V.V. Clinical laboratory investigations: urine, feces, cerebrospinal fluid, sputum. Moscow: Triada, 2012. Pp. 246–272. (In Russ.)].
25. Торцевски М., Лакнер К.Й., Боль Й., Зоммер К. Комплексное цитологическое исследование спинномозговой жидкости. Пер. с англ. Под ред. Н.А. Шапиро. М.: Практическая медицина, 2017. С. 18–30. [Torcevski M., Lakner K.J., Bol J., Zommer K. Complex cytological diagnosis of cerebrospinal fluid. Transl. from Eng. Ed. by N.A. Shapiro. Moscow: Practicheskaya meditsina, 2017. Pp. 18–30. (In Russ.)].

Вклад авторов

Л.Я. Фомина, Е.С. Федосеева: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

М.В. Савостикова, Е.Ю. Фурминская: анализ полученных данных, научное редактирование рукописи, получение фотоматериалов.

Authors' contributions

L.Ya. Fomina, E.S. Fedoseeva: article writing, reviewing of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

M.V. Savostikova, E.Yu. Furminskaya: analysis of the obtained data, scientific article editing, taking photos.

ORCID авторов

М.В. Савостикова: http://orcid.org/0000-0002-4643-044X
Л.Я. Фомина: http://orcid.org/0000-0002-0807-8756
Е.С. Федосеева: http://orcid.org/0000-0003-0812-5601
Е.Ю. Фурминская: http://orcid.org/0000-0003-3705-6094

ORCID of authors
M.V. Savostikova: http://orcid.org/0000-0002-4643-044X
L.Ya. Fomina: http://orcid.org/0000-0002-0807-8756
E.S. Fedoseeva: http://orcid.org/0000-0003-0812-5601
E.Yu. Furminskaya: http://orcid.org/0000-0003-3705-6094

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 22.01.2017. **Принята к публикации:** 26.02.2018
Article received: 22.01.2017. **Accepted for publication:** 26.02.2018