



III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов - 2018

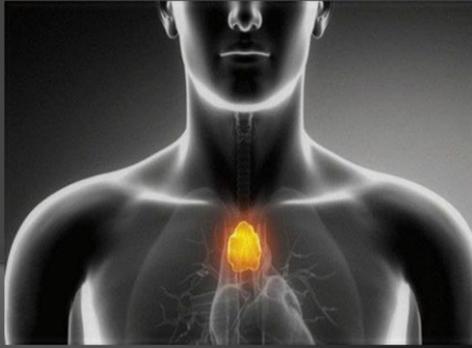
Дифференциальная цитоморфологическая диагностика эпителиальных опухолей вилочковой железы

Бутенко Г.Р. , Савостикова М.В.
ФГБУ "НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина"
Минздрава России



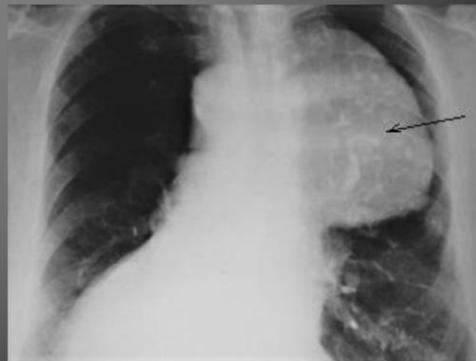
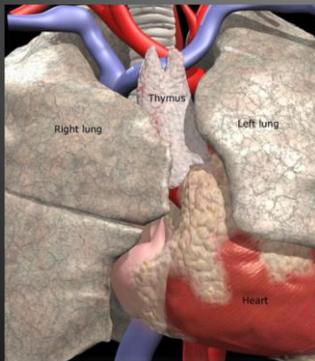
Новообразования, развивающиеся или дифференцирующиеся в направлении к клеточным компонентам вилочковой железы:

- эпителиальные опухоли
 - тимомы
 - рак
 - нейроэндокринные опухоли
- герминогенные опухоли
- лимфоидные опухоли
- гематопоэтические опухоли
- мезенхимальные опухоли

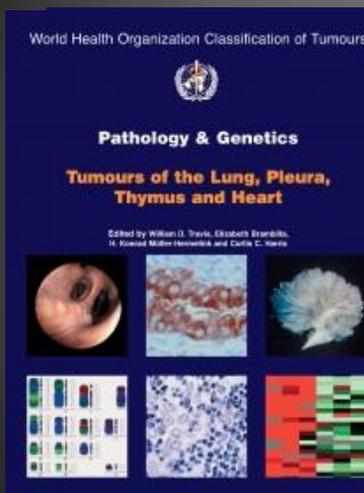


Тимомы

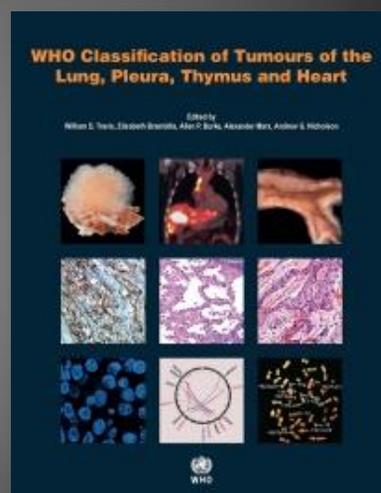
- ❑ 46% всех опухолей переднего средостения
- ❑ дети и молодые взрослые болеют крайне редко
- ❑ пик заболеваемости в возрасте 55-65 лет



Классификации ВОЗ



2004



2015

Возможности цитологической диагностики эпителиальных опухолей тимуса

- ❑ трудность получения адекватного материала
- ❑ недостаточный опыт цитопатологов в диагностике тимических опухолей
- ❑ интерпретация полученного материала связана с большим объемом дифференциальной диагностики, включая многочисленные первичные и метастатические опухоли

WHO classification of tumours of the thymus^h

Epithelial tumours		Germ cell tumours with germatic-type solid malignancy	90843
Thymoma		Germ cell tumours with associated haematological malignancy	90802*
Type A thymoma, including atypical variant	85810*		
Type AB thymoma	85820*		
Type B1 thymoma	85830*		
Type B2 thymoma	85840*		
Type B3 thymoma	85850*	Lymphomas of the mediastinum	
Multicentric thymoma with lymphoid stroma	85861*	Primary mediastinal large B-cell lymphoma	96713
Metaplastic thymoma	85870	Essential mixed zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma	96943
Other rare thymomas	85880	Other mature B-cell lymphomas	
Microcystic thymoma	85890	T lymphoblastic leukaemia/lymphoma	96913
Clonising thymoma	85900	Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and other rare mature T- and NK-cell lymphomas	
Lipofibrothymoma	96100*	ALCL, ALK positive (ALK+)	97143
		ALCL, ALK negative (ALK-)	97263
Thymic carcinoma		Hodgkin lymphoma	96613
Squamous cell carcinoma	85750	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell and classical Hodgkin lymphoma	90843
Basoid carcinoma	81233		
Mucopapillary carcinoma	84303	Histiocytic and dendritic cell neoplasms of the mediastinum	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	82633	Langerhans cell histiocytosis	87513
Clear cell carcinoma	83103	Thymic Langerhans cell histiocytosis	87563
Sarcomatoid carcinoma	82333	Histiocytic sarcoma	87623
Adenocarcinomas		Follicular dendritic cell sarcoma	87633
Papillary adenocarcinoma	82653	Interdigitating dendritic cell sarcoma	87673
Thymic carcinoma with adenoid cystic carcinoma-like features	82661*	Plasmablastic myeloid cell tumour	87683
Mucinous adenocarcinoma	84803	Indeterminate dendritic cell tumour	87673
Adenocarcinoma, NOS	81403		
HPL carcinoma	86230*	Myeloid sarcoma and extramedullary acute myeloid leukaemia	96323
Undifferentiated carcinoma	82033		
Other rare thymic carcinomas	85810	Soft tissue tumours of the mediastinum	
Adenomyoepithelioma	85760	Thymoma	88505
Thymic carcinoma, NOS	85760	Lipoma	88507
Thymic neuroendocrine tumours	89803	Liposarcoma	88523
		Well-differentiated	88523
Carcinoid tumours		Undifferentiated	88523
Typical carcinoid	82403	Myxoid	88543
Atypical carcinoid	82463	Pharyngeal	
Large cell neuroendocrine carcinoma	81133	Solitary fibrous tumour	88113
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	80130	Malignant	
Small cell carcinoma	80410	Spindle cell sarcoma	90423
Combined small cell carcinoma	80450	Spindle cell sarcoma, NOS	90413
		Spindle cell sarcoma, spindle cell	90413
Germ cell tumours of the mediastinum		Spindle cell sarcoma, epithelioid cell	90413
Sarcoma	90610	Spindle cell sarcoma, epithelioid cell	90413
Embryonal carcinoma	80703	Myxoid sarcoma	88113
Yolk sac tumour	90710	Spindle cell sarcoma, epithelioid cell	90413
Chondrosarcoma	91003	Spindle cell sarcoma, epithelioid cell	90413
Teratoma, mature	90000	Spindle cell sarcoma, epithelioid cell	90413
Teratoma, immature	90001	Vascular neoplasms	
Mixed germ cell tumours	90653	Lymphangioma	81703
		Haemangioma	81703
		Epithelioid haemangioidendothelioma	81333
		Angiosarcoma	81333

Возможности цитологической диагностики эпителиальных опухолей тимуса

- ❑ точность цитологической диагностики тимом по данным зарубежной литературы составляет от 70% до 100%
- ❑ в отечественной цитопатологии критерии диагностики эпителиальных опухолей тимуса не изучены
- ❑ мнения специалистов о возможности цитологической диагностики тимом противоречивы

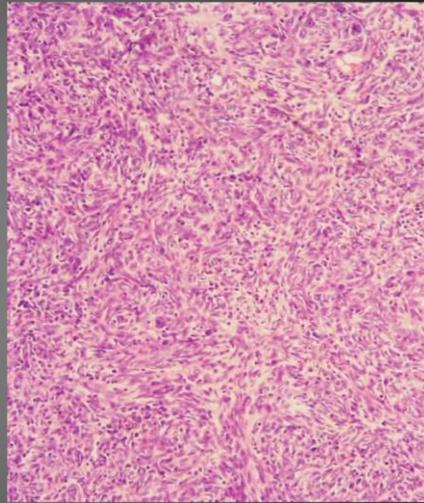
P. E. Wakely. Fine needle aspiration in the diagnosis of thymic epithelial neoplasms // Hematol. Oncol. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 22. – P. 433-442
 H. S. Ryu, J. S. Koh, S. Park. Classification of thymoma by fine needle aspiration biopsy according to WHO classification // Acta Cytol. – 2012. – Vol. 56. – P. 487-94

Тимома тип А

□ Определение

Эпителиальная опухоль тимуса, состоит из веретенообразных/овальных опухолевых клеток с небольшим числом или без незрелых лимфоцитов

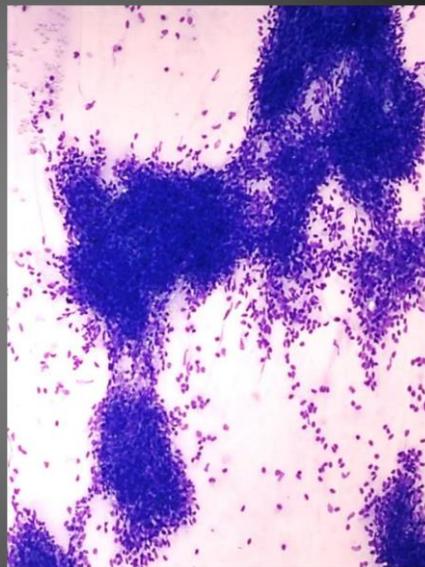
- Составляет в среднем 11,5% от всех тимом
- Средний возраст больных-64 года



Тимома тип А

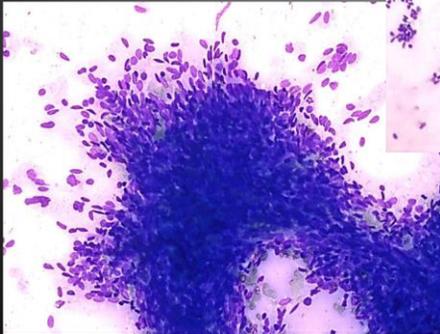
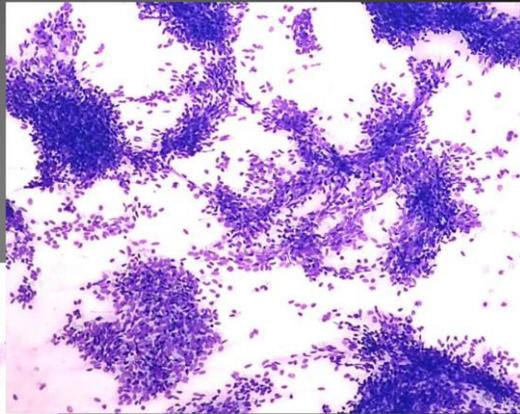
□ Цитологические признаки

- Преобладают вытянутые и веретенообразные эпителиальные клетки
- располагаются в плотных скоплениях и небольшая часть разрозненно
- лимфоцитов мало



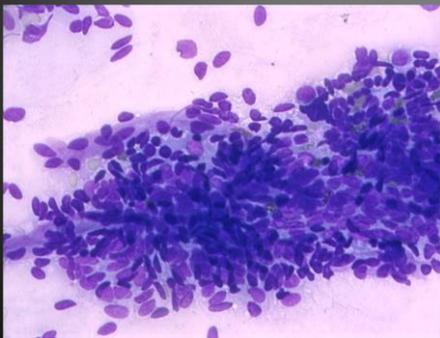
Тимома тип А

- опухолевые клетки формируют разнонаправленные структуры и пучки



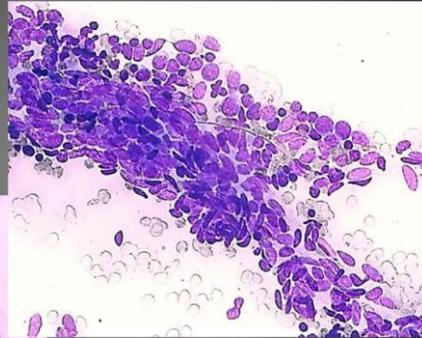
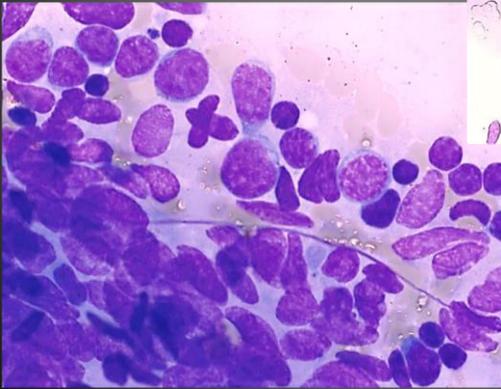
Тимома тип А

- ядра вытянутой и веретенообразной формы, с мелкозернистым хроматином
- мелкие, невыраженные ядрышки
- цитоплазма светлая, без четких границ, в изолированных клетках отсутствует



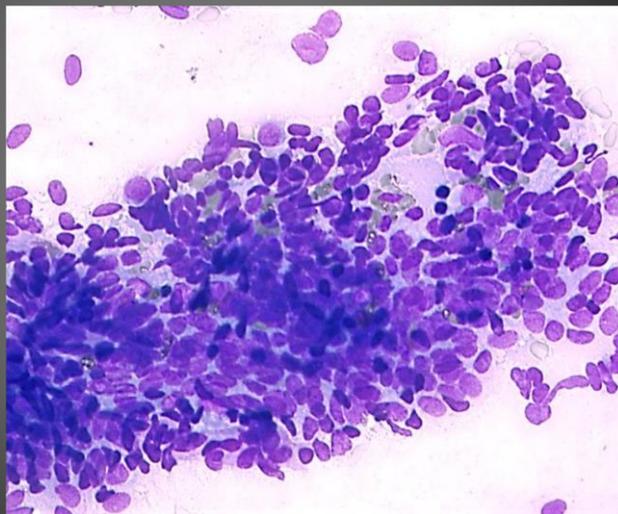
Тимома тип А

- характерный признак - наличие лимфоцитов в тесной связи с эпителиальными клетками



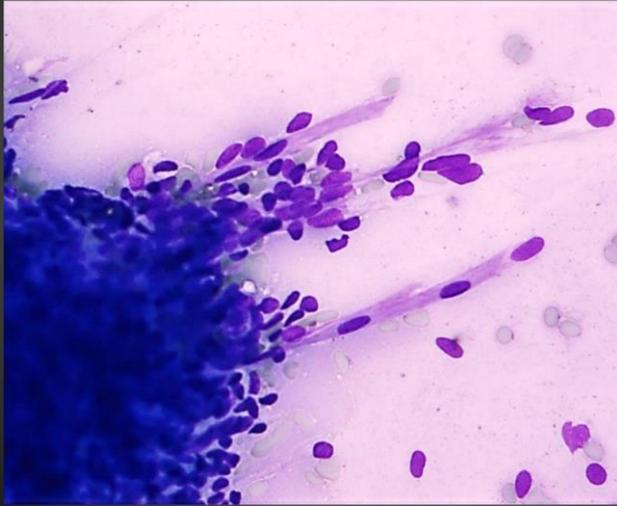
Тимома тип А

- лимфоциты внутри эпителиальных структур



Тимома тип А

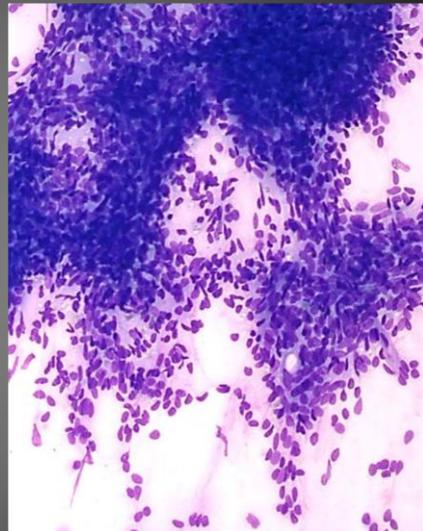
- часто встречаются сосуды линейной формы



Тимома тип А

Дифференциальный диагноз:

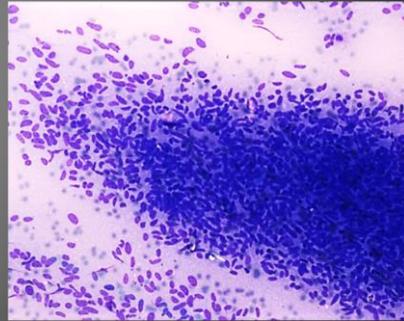
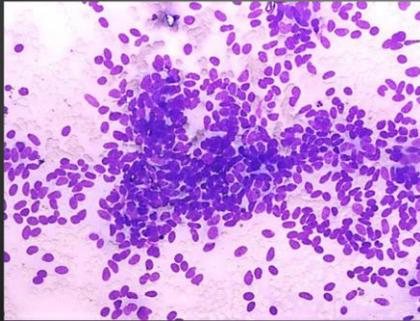
- Веретенноклеточный карциноид
- Мезенхимальные опухоли
- Солитарная фиброзная опухоль
- Лейомиоматозные опухоли



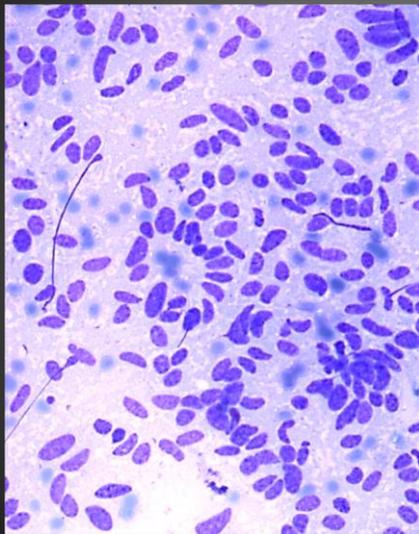
Веретеноклеточный карциноид

□ Цитологическая картина

- Клетки располагаются в более рыхлых скоплениях и разрозненно



Веретеноклеточный карциноид

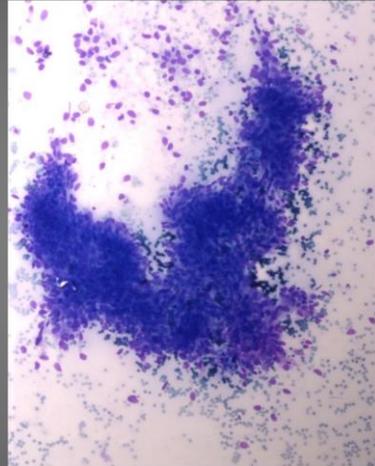


- формируют розеткоподобные структуры
- ядра с характерным зернистым хроматином («соль-и-перец»)

Солидарная фиброзная опухоль

- Редкая фибробластическая опухоль
 - встречается в легких, плевре, переднем средостении

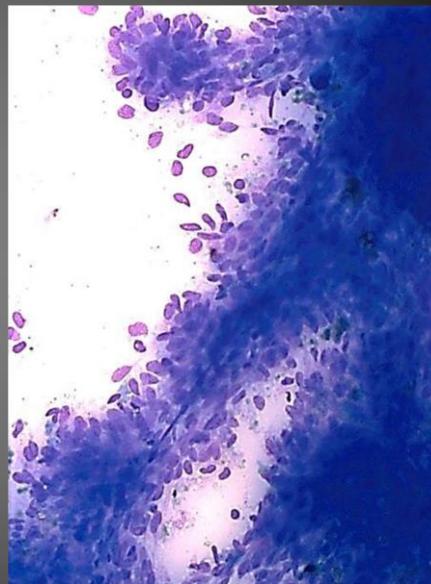
- **Сходство с тимомой:** состоит преимущественно из веретенообразных клеток в плотных структурах, пучках



Солидарная фиброзная опухоль

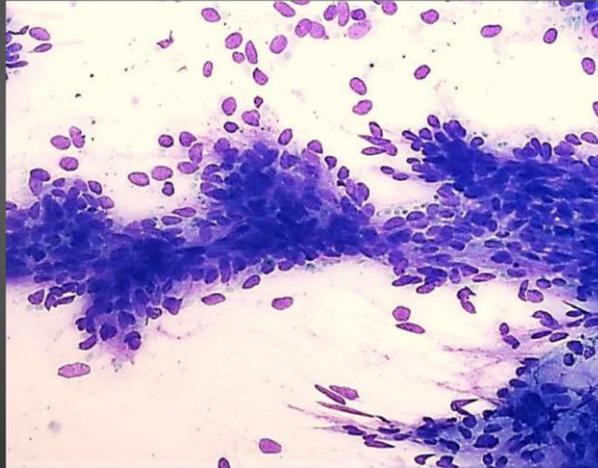
Характерны

- ангиоперицитомо-подобные структуры
- ветвящиеся сосуды



Солидарная фиброзная опухоль

- отсутствие лимфоцитов внутри структур

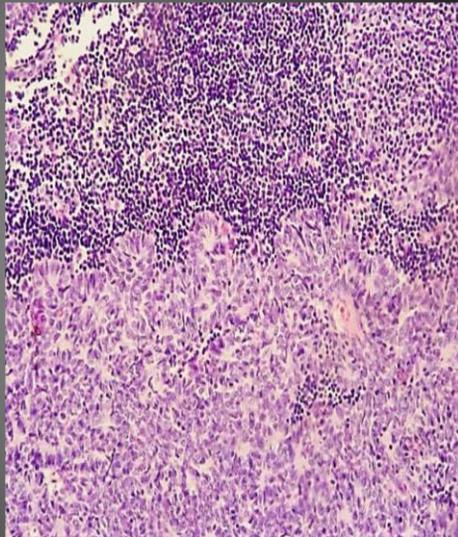


Тимома тип АВ

□ Определение

Эпителиальная опухоль тимуса, состоит из лимфоцитарно-бедного веретеноклеточного компонента (тип А) и богатого лимфоцитами компонента (типа В), в котором присутствует значительная популяция незрелых Т-лимфоцитов

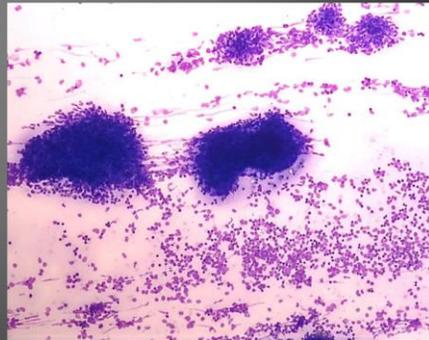
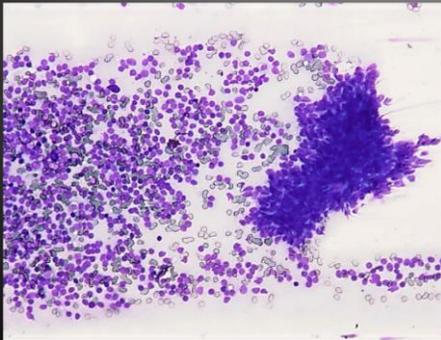
- составляет около 27,5% всех типов тимом
- средний возраст больных - 57 лет



Тимома тип АВ

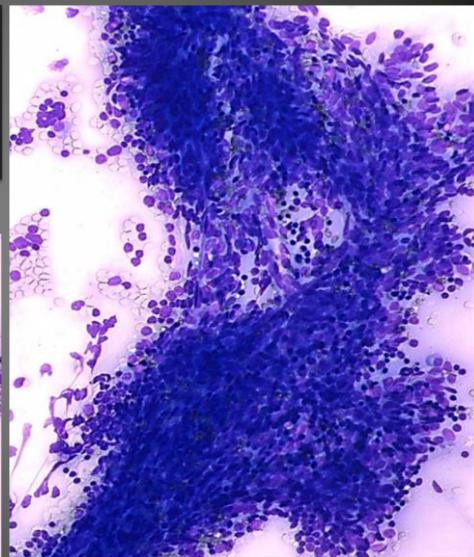
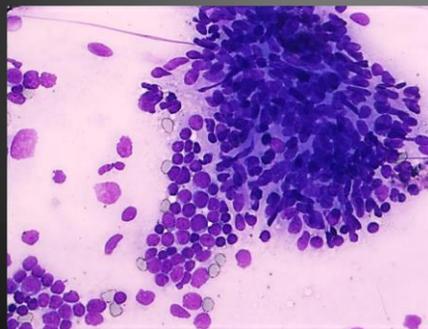
□ Цитологические признаки:

- веретенообразные эпителиальные клетки, изолированные и в плотных скоплениях
- лимфоцитов значительно больше, чем при тимоме А



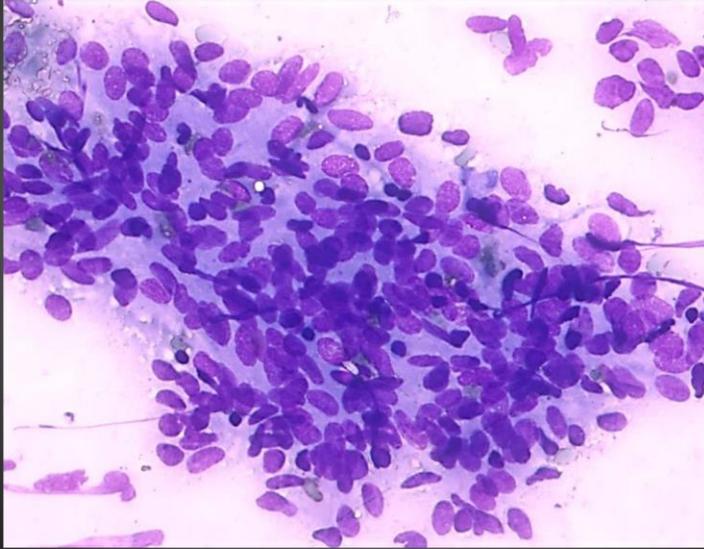
Тимома тип АВ

- лимфоциты в эпителиальных структурах



Тимома тип АВ

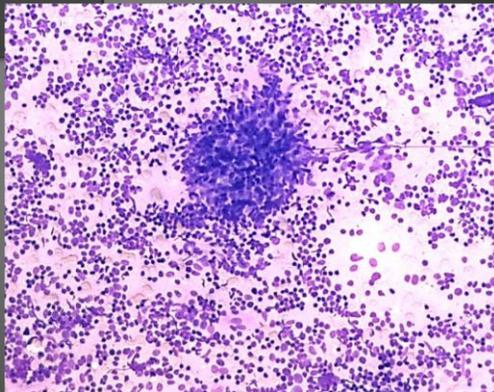
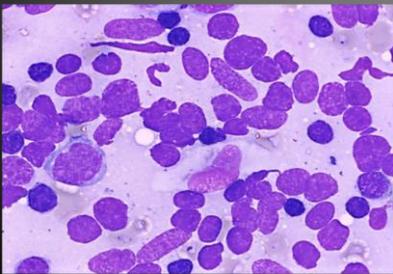
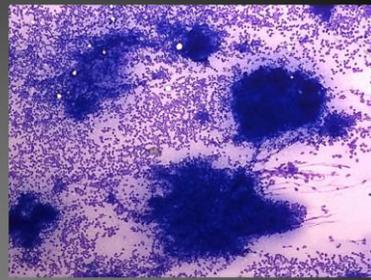
- опухолевые клетки вытянутой и овальной формы



Тимома тип АВ

□ В отпечатках с опухоли

- большие скопления, группы и много изолированных веретенообразных клеток на фоне многочисленных лимфоцитов разной степени зрелости

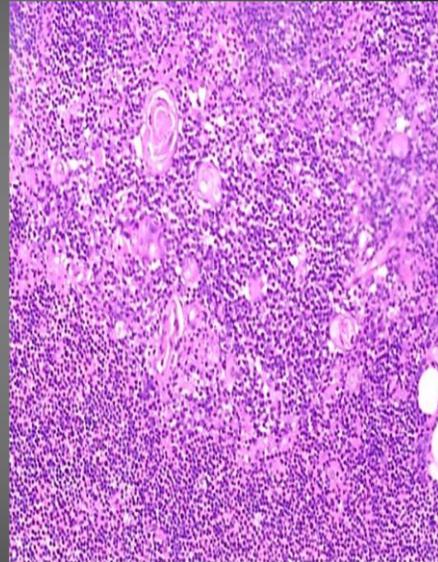


Тимома тип В1

□ Определение

Опухоль, имеющая сходство с нормальным тимусом с точки зрения архитектоники и цитологии. Состоит из разрозненных эпителиальных клеток, которые не формируют скопления и располагаются в плотном окружении незрелых Т-лимфоцитов

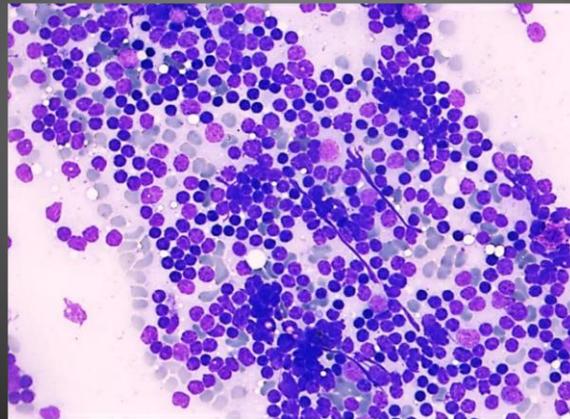
- составляет около 17% от всех типов тимом
- средний возраст – 53 года
- до 45% случаев сочетаются с миастенией



Тимома тип В1

□ Цитологические признаки:

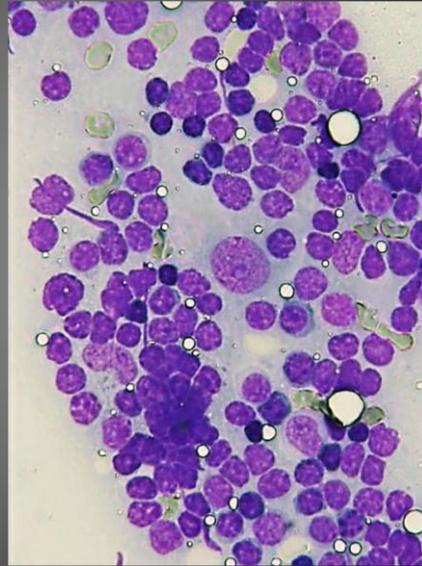
- адекватный материал пункции многоклеточный
- лимфоциты разной степени зрелости
- преобладают зрелые



Тимома тип В1

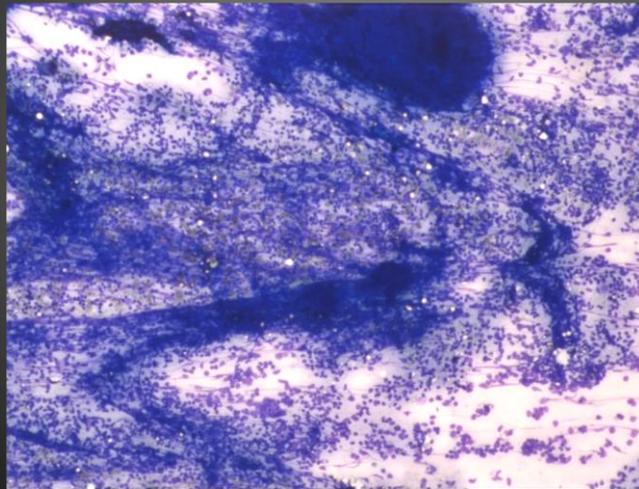
Эпителиальные клетки

- единичные, незаметны среди многочисленных лимфоцитов
- полигональной формы
- ядра – округлые с мелким ядрышком
- цитоплазма – светлая, с нечеткими границами



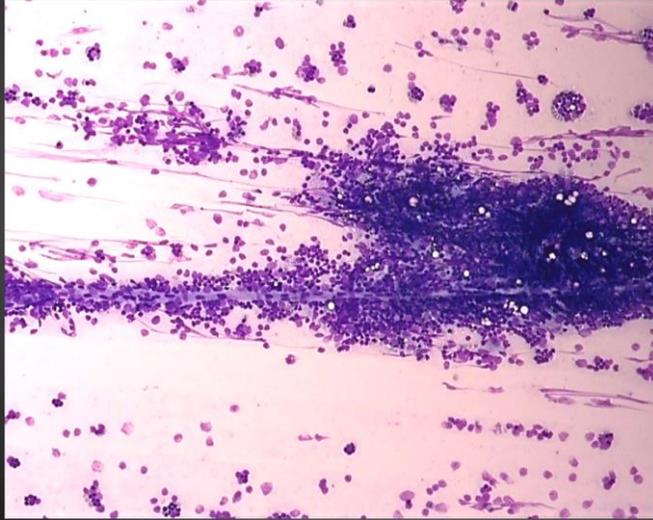
Тимома тип В1

- Характерно наличие тканевых фрагментов с бесструктурным веществом



Тимома тип В1

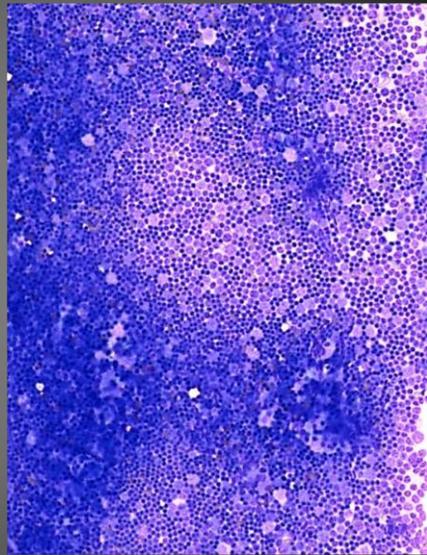
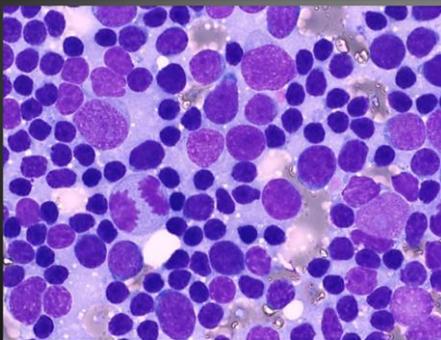
- фрагменты сосудов в окружении лимфоцитов



Тимома тип В1

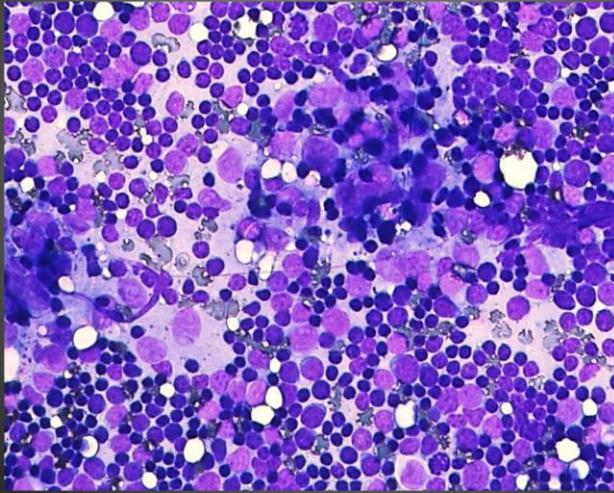
□ В отпечатках с опухоли

- многочисленные лимфоциты разной степени зрелости
- МНОГО МИТОЗОВ



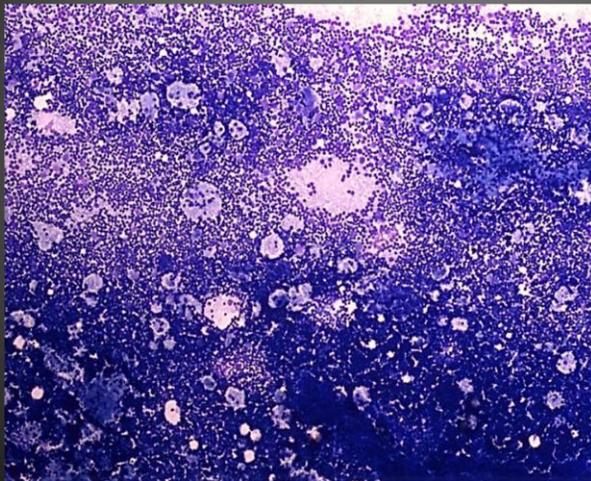
Тимома тип В1

- эпителиальные клетки одиночные и небольшими группами



Тимома тип В1

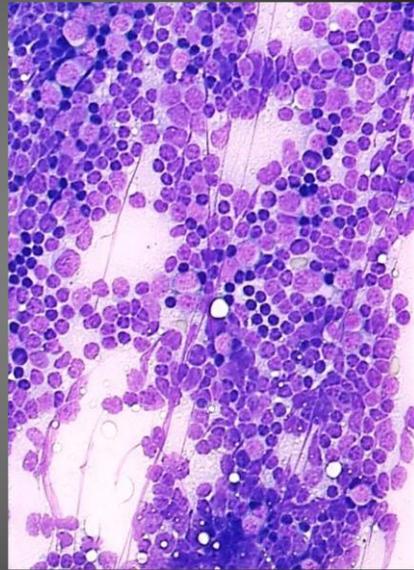
- участки с большим числом макрофагов



Тимома тип В1

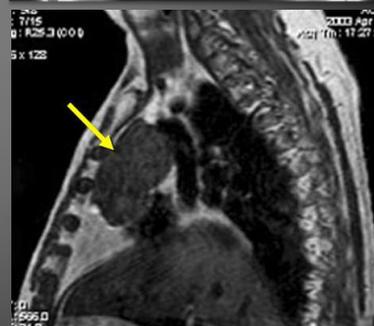
Дифференциальный диагноз:

- Лимфомы
 - Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВЛ)
 - Т-лимфобластная лимфома
- Лимфоидная гиперплазия



ПМВЛ

- Важно дифференцировать тимому и лимфому на дооперационном этапе (методы лечения различны)
- клинические данные:
 - болеют преимущественно в молодом возрасте (на 3-4 десятилетиях), чаще женщины
 - характеризуется высокой агрессивностью, инвазивным ростом, развитием синдрома компрессии верхней полой вены

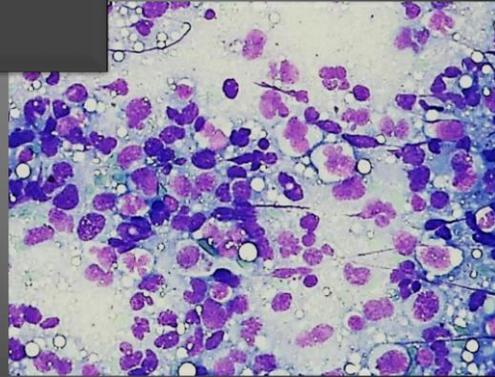
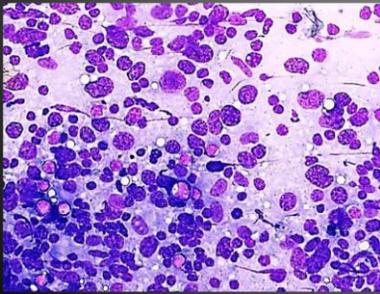
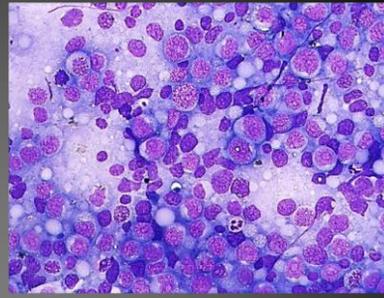


ПМВЛ

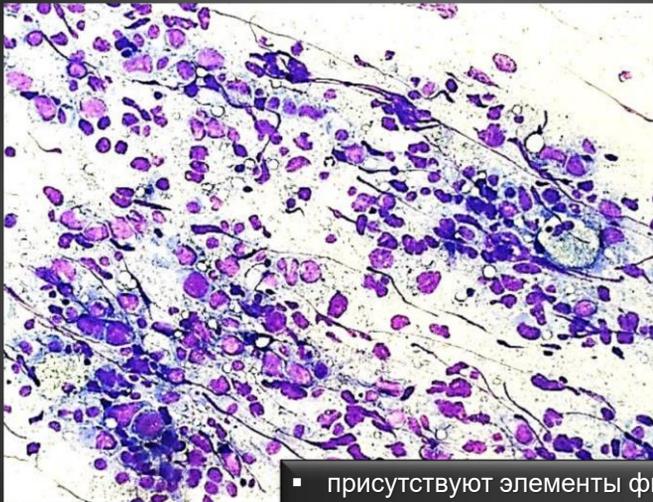
□ **Цитологические признаки**
в адекватном материале отчетливы

Цитологические варианты:

- из относительно мономорфных клеток крупного и среднего размера
- из клеток с многодольчатыми и многолопастными ядрами
- из полиморфных клеток



ПМВЛ



- присутствуют элементы фиброза, разрушенные, деформированные клетки, затрудняющие диагностику

Клинический пример

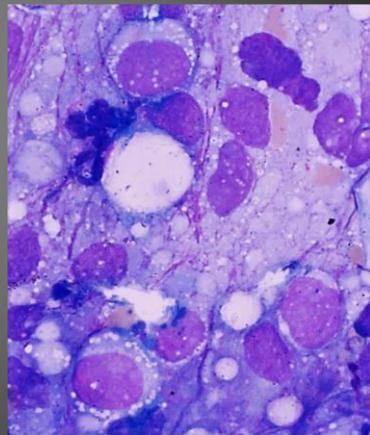
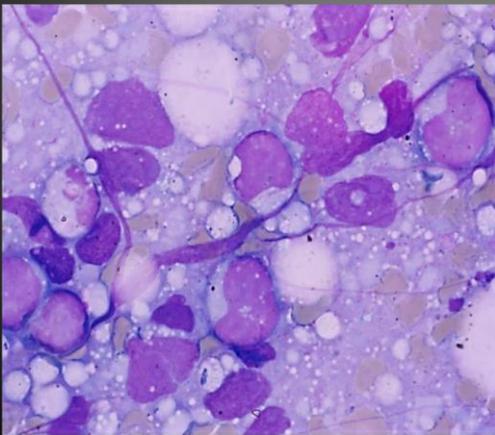
Пациентка В., 40 лет. При КТ выявлена опухоль в передне-верхнем средостении размерами 12,0x7,0x11,0 см.

Гистологическое заключение биопсии: картина «более всего соответствует злокачественной эпителиальной опухоли. Нельзя исключить тимому. Признаков лимфомы не найдено».

ИГХ исследование: признаки новообразования «в большей степени соответствует мезенхимальной опухоли. Результаты ИГХ исследования исключают эпителиальную, меланоцитарную, гемопоэтическую и герминогенную дифференцировку опухолевых клеток».

Цитологическое исследование

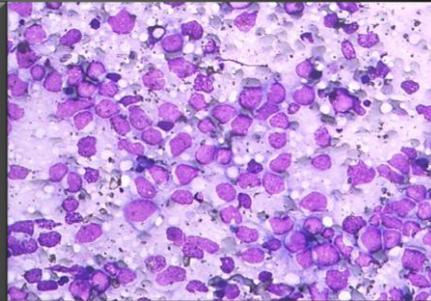
- Признаки ПМВЛ:
 - клетки крупного и среднего размера с бластной морфологией, клетки с многодольчатыми ядрами



Т-лимфобластная лимфома

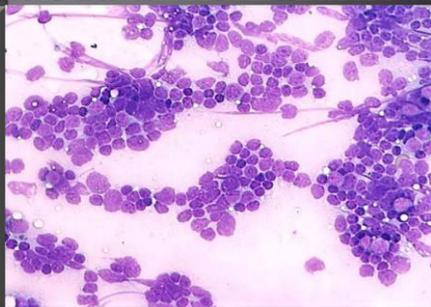
□ Цитологические признаки:

- опухолевые клетки малых и средних размеров
- ядра с неровными контурами, тонкодисперсным хроматином
- ядрышки неразличимы



□ Тимома тип В1

- лимфоциты разной степени зрелости
- присутствуют мелкие зрелые лимфоциты с гиперхромным ядром

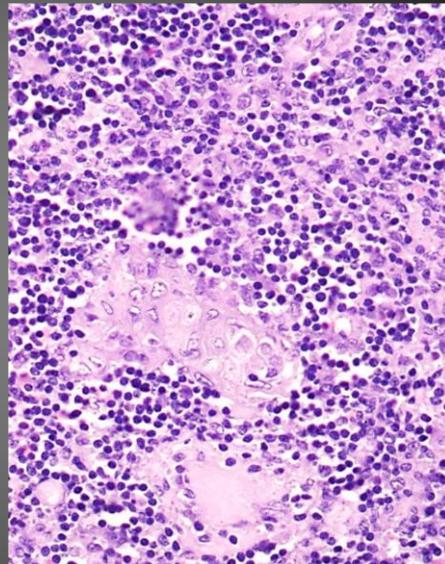


Тимома тип В2

□ Определение

Опухоль, богатая лимфоцитами, состоит из полигональных эпителиальных клеток в окружении многочисленных незрелых Т-лимфоцитов. Эпителиальные клетки небольшими группами, плотность их значительно больше, чем в тимоме В1 или нормальном тимусе.

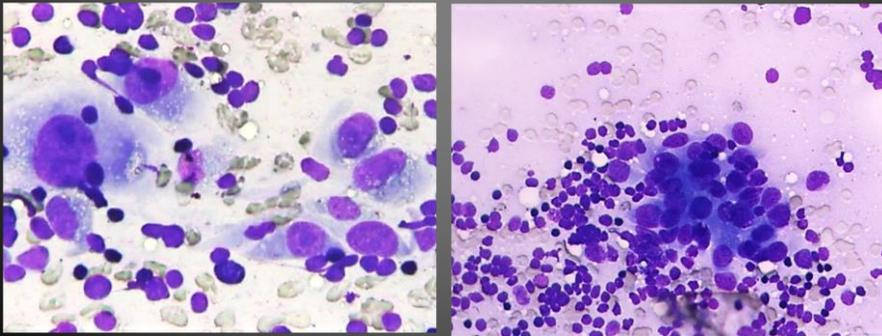
- 26% от всех тимом
- средний возраст больных 52г



Тимома тип В2

□ Цитологические признаки:

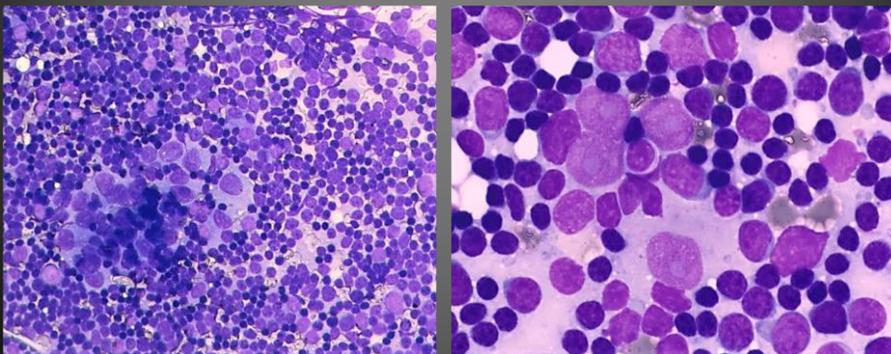
- группы эпителиальных клеток
- полигональной формы, крупных размеров
- умеренное или большое количество лимфоцитов



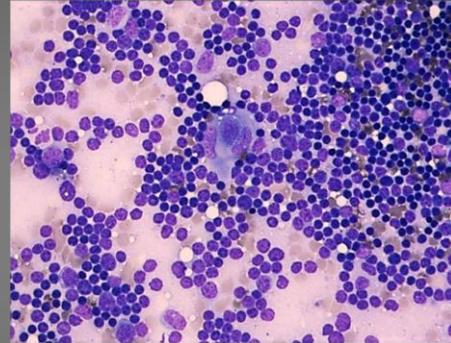
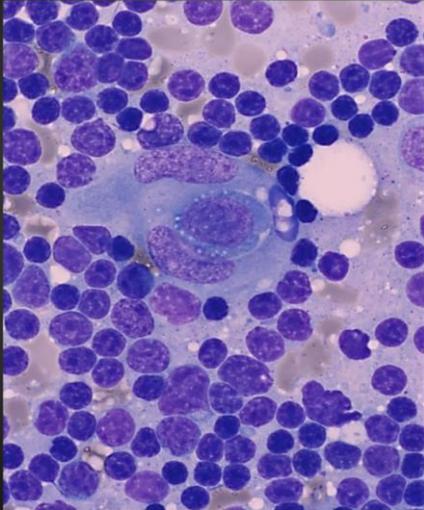
Тимома тип В2

В отпечатках с опухоли

- эпителиальные клетки с крупными центральными ядрышками среди многочисленных лимфоцитов



Тимома тип В2



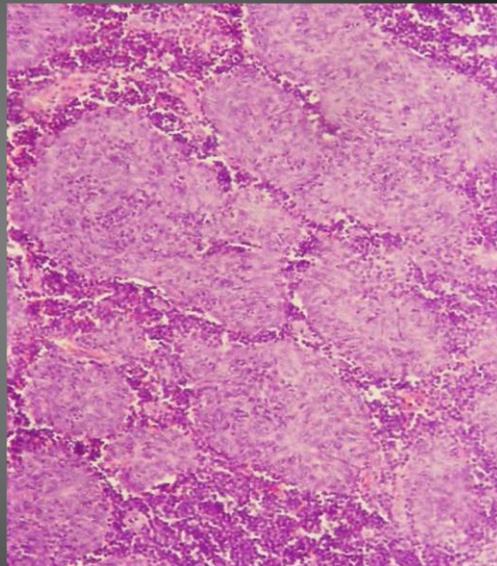
- концентрические структуры из клеток с признаками ороговения (тельца Гассалья)

Тимома тип В3

□ Определение

Опухоль с преобладанием эпителиального компонента, состоит из полигональных опухолевых клеток с легкой или умеренной атипией и наличием незрелых Т-лимфоцитов

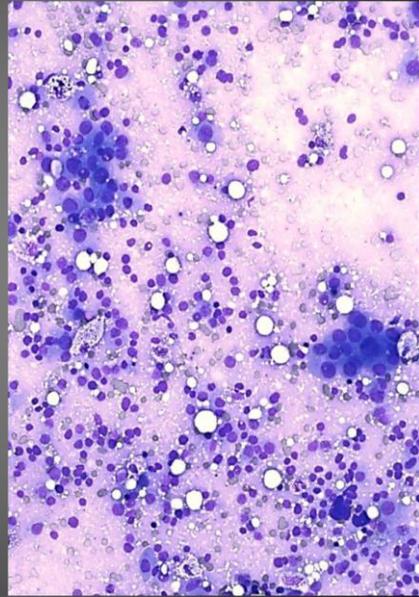
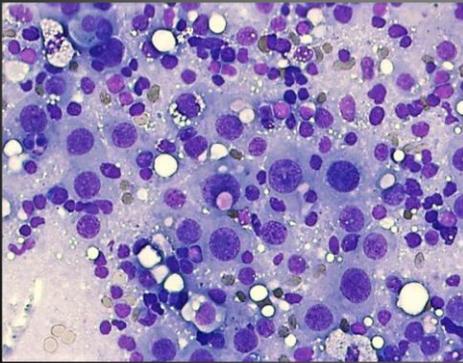
- около 21 % от всех тимом
- средний возраст больных 52 года



Тимома тип В3

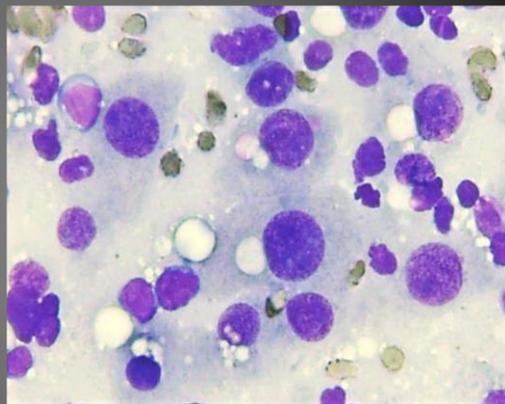
□ Цитологические признаки:

- преобладают эпителиальные клетки
- располагаются группами и разрозненно



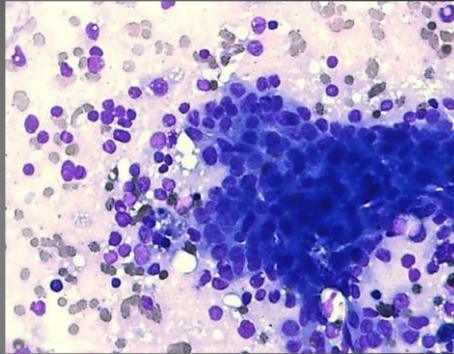
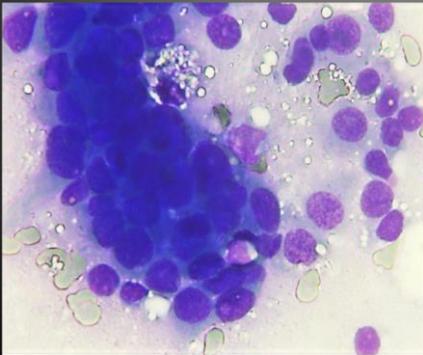
Тимома тип В3

- опухолевые клетки полигональной формы
- ядра округлые, чаще крупных размеров
- лимфоцитов мало, зрелые и незрелые формы



Тимома тип В3

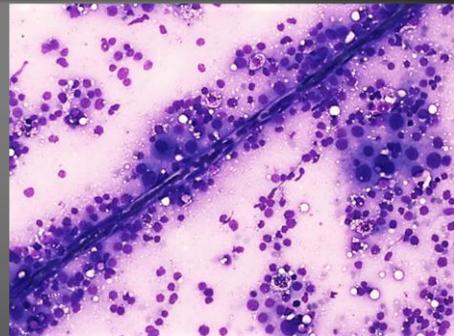
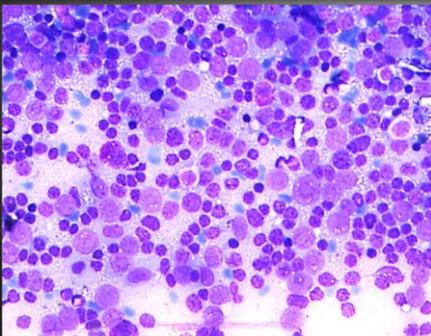
- опухолевые клетки с умеренной атипией
- нагромождением ядер



Тимома тип В3

В отпечатках с опухоли

- преобладают крупные опухолевые клетки
- лимфоцитов немного, зрелые и незрелые
- сосуды



Тимома тип В3

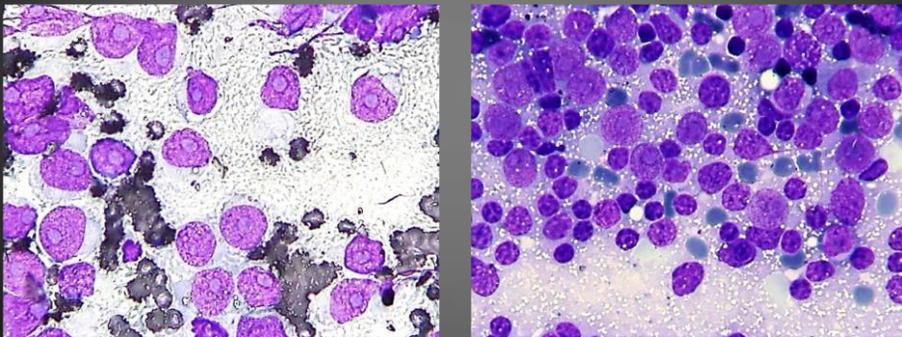
Дифференциальный диагноз:

- герминогенные опухоли (семинома)
- карциноид
- рак тимуса
- метастатический рак



Семинома

- Крупные клетки с выраженными гипертрофированными ядрышками
- цитоплазма вакуолизированная, с отчетливыми границами
- пенистый, «тигроидный» фон препарата

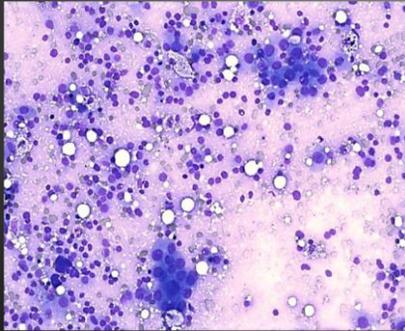


Семинома

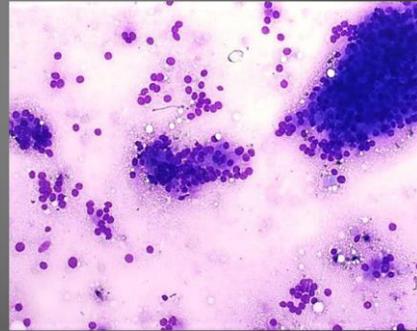
Тимома тип В3

Карциноид

- Разрозненные мелкие клетки могут имитировать лимфоидную инфильтрацию и напоминать картину тимомы
- Признаки нейроэндокринной дифференцировки



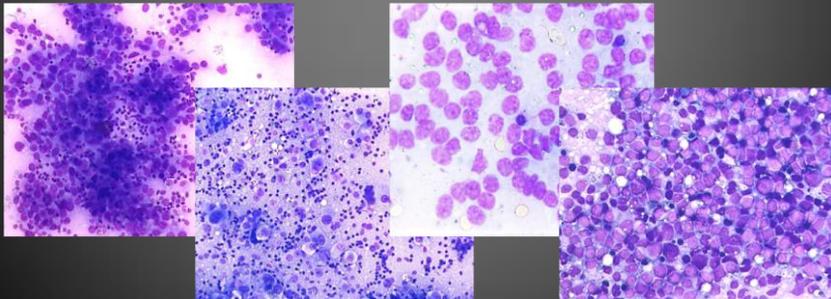
Тимома тип В3



Карциноид

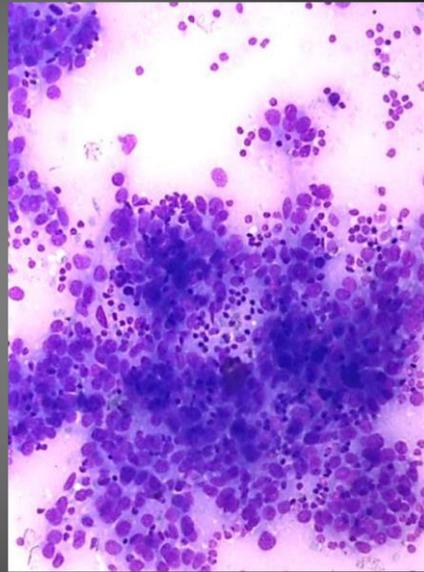
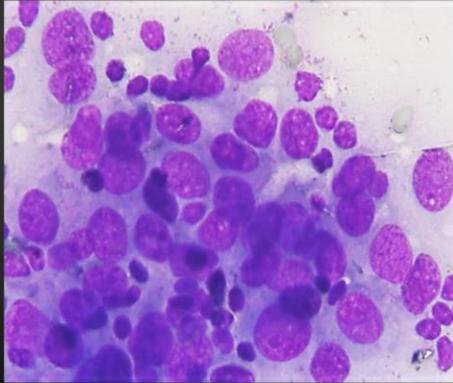
Рак вилочковой железы

- Встречается редко (0,3-0,6 на миллион в год)
- Отличается выраженной атипией опухолевых клеток
- Наиболее часто встречается плоскоклеточный рак (70% всех случаев)



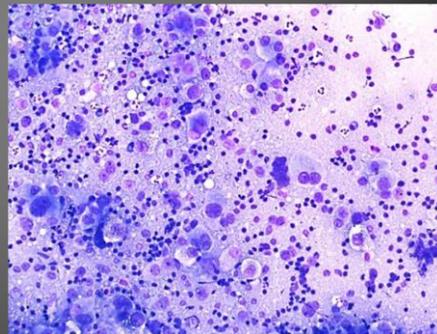
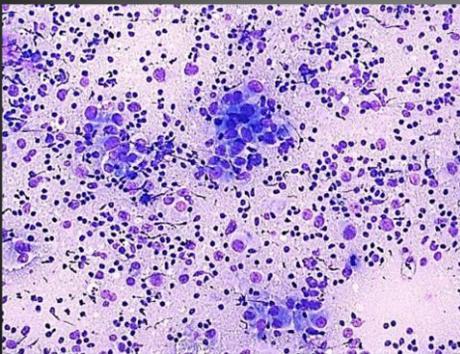
Плоскоклеточный рак

- Цитологические признаки такие же, как и в других органах
- выраженная атипия клеток
- отсутствуют незрелые лимфоциты



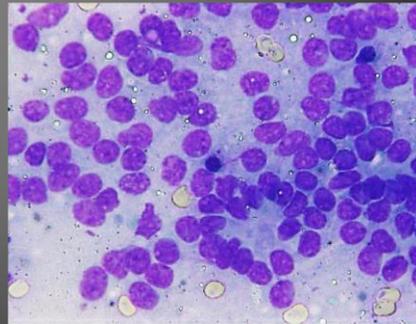
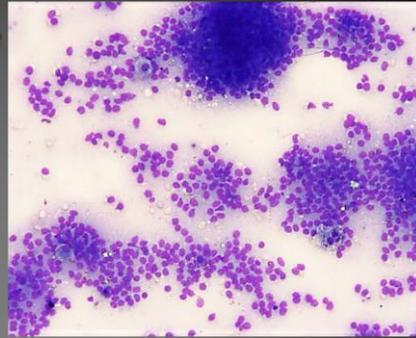
Аденокарцинома

- Крупные опухолевые клетки с эксцентричными ядрами
- формируют железистые структуры
- только зрелые лимфоциты



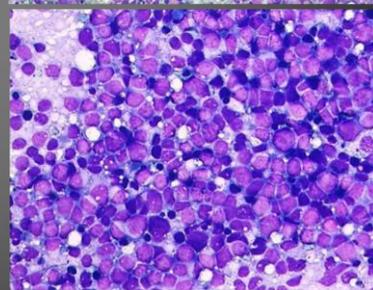
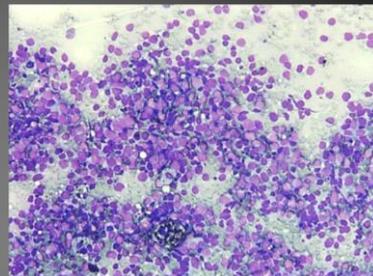
Нейроэндокринные опухоли

- Имеют типичные цитологические признаки нейроэндокринной дифференцировки:
- клетки располагаются в рыхлых скоплениях
- формируют псевдожелезистые, розеткоподобные структуры
- ядра с характерным зернистым хроматином и мелкими светлыми ядрышками



Мелкоклеточный рак

- Цитологическая картина не отличается от аналога в легких
- клетки небольших размеров с узкой цитоплазмой
- ядра со смазанной структурой хроматина, наличием «фасеток» на соседних ядрах
- ядрышки, как правило, неразличимы



Кистозный тип цитограммы

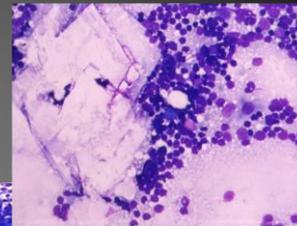
- Тимома с кистозной дегенерацией
- Зрелая тератома
- Бронхогенная и перикардиальная кисты



Кистозный тип цитограммы

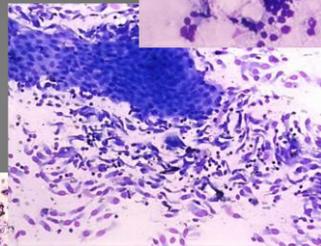
Тимома с кистозной дегенерацией

- лимфоциты
- эпителиальные клетки



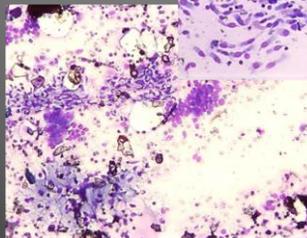
Бронхогенная киста

- респираторный, уплощенный эпителий



Зрелая тератома

- эпителий сальных желез, плоский, респираторный, железистый эпителий



Возможности цитологической диагностики эпителиальных опухолей тимуса

- Цитологическая картина разных типов тимом отражает их гистологическое строение, позволяет установить точный диагноз тимомы и предположить ее гистологический тип
- Дифференцировать первичный и метастатический рак тимуса по материалу тонкоигольной аспирационной биопсии крайне затруднительно

