

III Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов
20-21 апреля 2018 г.
г. Казань

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ И ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Клинический случай гистиоцитарной саркомы,
ассоциированной с первичной медиастинальной
смешанной герминогенной опухолью

Зотов Александр Владимирович,
ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» МО РФ.

Проблематика

Герминогенные опухоли (ГО)

- Герминогенные опухоли (ГО) составляют 2% злокачественных новообразований человека
- Приблизительно 2,5% ГО первично экстрагонадные с расположением в **средостении** (54%) и забрюшинном пространстве (45%).
- У взрослых ГО средостения составляют приблизительно 2% (до 15%) от всех образований средостения.
- Смешанные ГО средостения составляют 8-20%
- Гистиоцитарная саркома – менее 1 % всех лимфопролиферативных заболеваний.

В литературе описаны единичные случаи гистиоцитарной саркомы, ассоциированной с первичной медиастинальной смешанной герминогенной опухолью

Пациент Б. 28 лет.
... из анамнеза заболевания:

С 20.03.2016 г. появилась незначительная боль в правой половине грудной клетки. В связи с усилением болей за грудиной при физической нагрузке, появлением одышки, слабости, повышением температуры тела до 38°C

03.04.16 г. обратился за медицинской помощью, при рентгенографии выявлено значительное расширение средостения вправо.

При КТ выявлено патологическое образование переднего средостения диаметром до 13 см с зонами распада.

С диагнозом «Образование передне-верхнего средостения» 20.04.2016 г. переведен в 34 отделение торакальной хирургии ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ.



**Гистологическое исследование №
21992-98 от 26.04.2016 г.**

Препараты обсуждены на конференции врачей ПАО.
4 фрагмента представлены некротическими массами. 3 фрагмента представлены фиброзной тканью, в одном из которых отмечается микрофокус атипичных клеток с тенденцией к формированию железистоподобных структур.

Заключение. Подозрение на злокачественную опухоль неясного генеза. Рекомендована повторная биопсия.

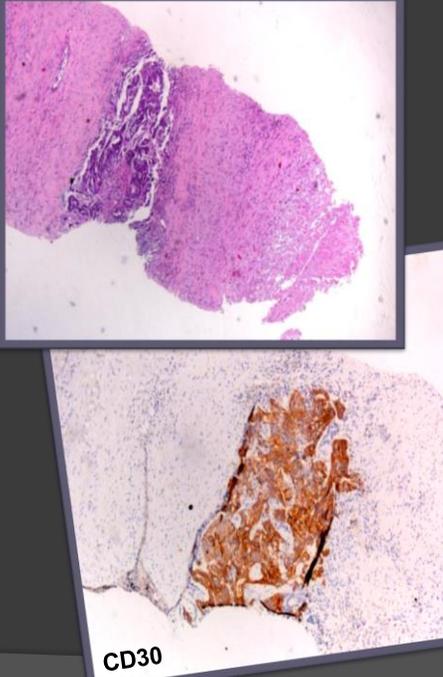
Мазки-отпечатки биоптата, взятого при трансторакальной гарпунной биопсии образования средней доли.

**Цитологическое исследование
№ 8715-18 от 28.04.2016 г.**

На фоне элементов крови редкие клетки мезотелия, единичные «голые» ядра, вероятно, лимфоидные, встречаются фибробластические элементы.

**Цитологическое исследование
№ 8265-72 от 22.04.2016 г.**

Заключение. Цитограмма может иметь место при специфическом заболевании, вероятно, саркоидоз.

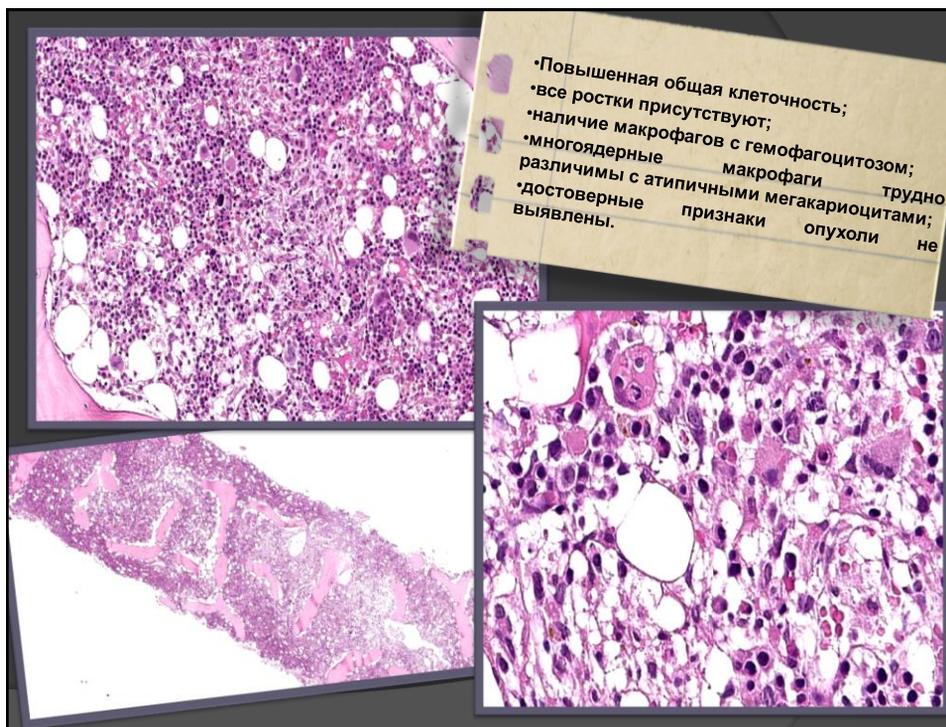


Иммуногистохимическое исследование № 188/16 от 06.05.2016 г.
В препарате среди фиброзной ткани имеется небольшой фокус опухолевых железистых структур. При иммуногистохимическом исследовании реакция с антителами к CD30+, PLAP-, в препарате после исследования с антителами с CD117- фокус из опухолевых желез отсутствует (срезался).

Гистологическое исследование № 23402-06 от 11.05.2016 г.
Препараты обсуждены на конференции врачей ПАО.
Микро. В исследуемом материале столбики фиброзной ткани, в одном из которых фокус злокачественной опухоли, представленный железистыми структурами. Отмечаются фигуры митозов, в том числе патологические.

Заключение. С учетом гистологического строения и результатов иммуногистохимического исследования №188/16, герминогенная опухоль, представленная эмбриональной карциномой.

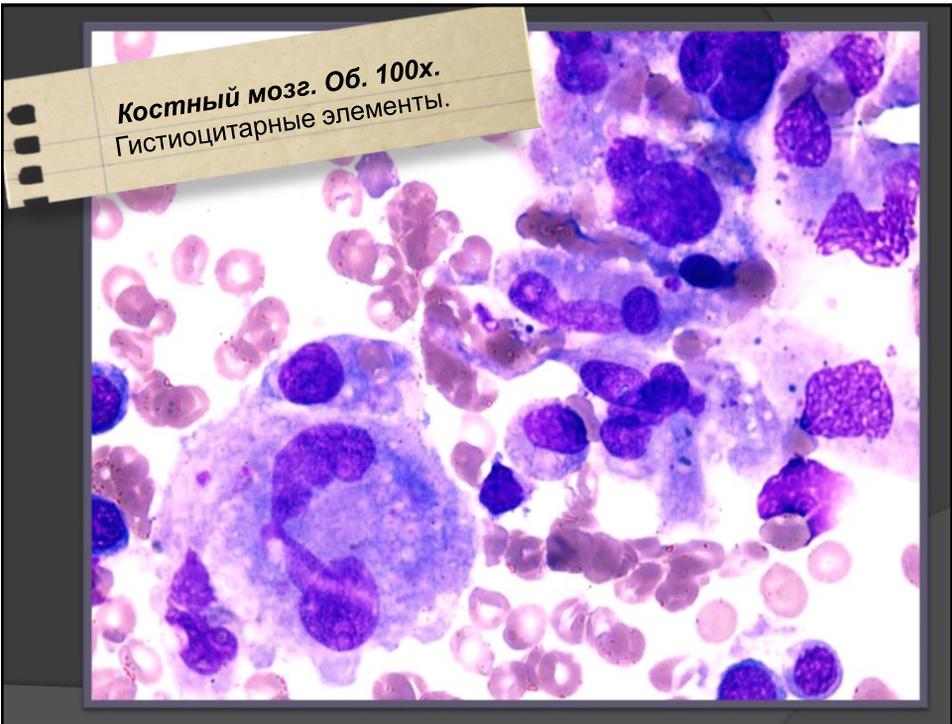
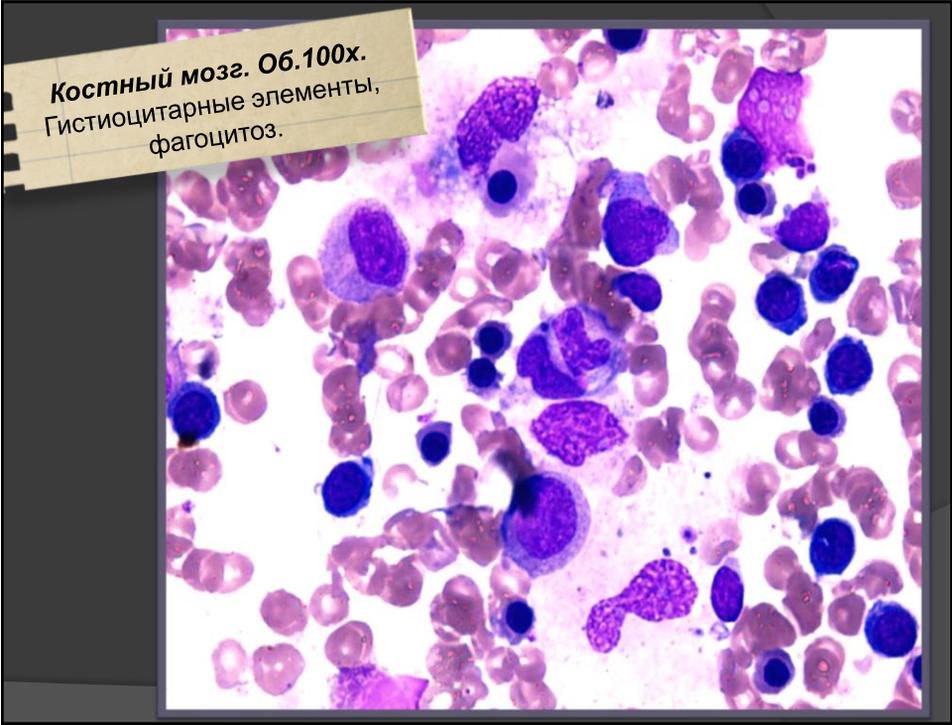
Из-за малого количества диагностически значимого материала судить о наличии других компонентов не представляется возможным.

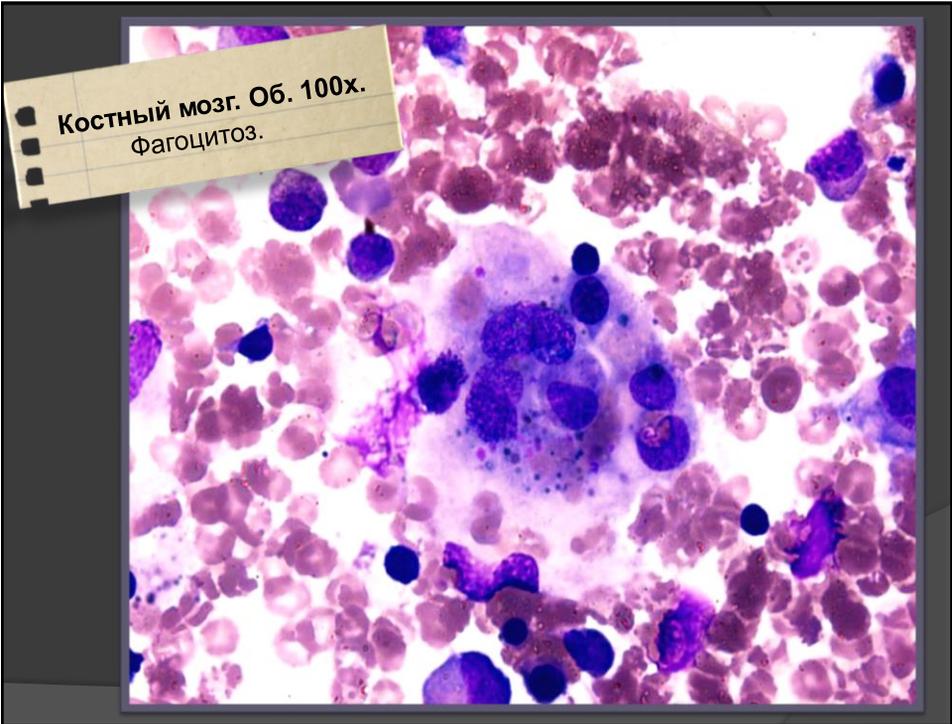
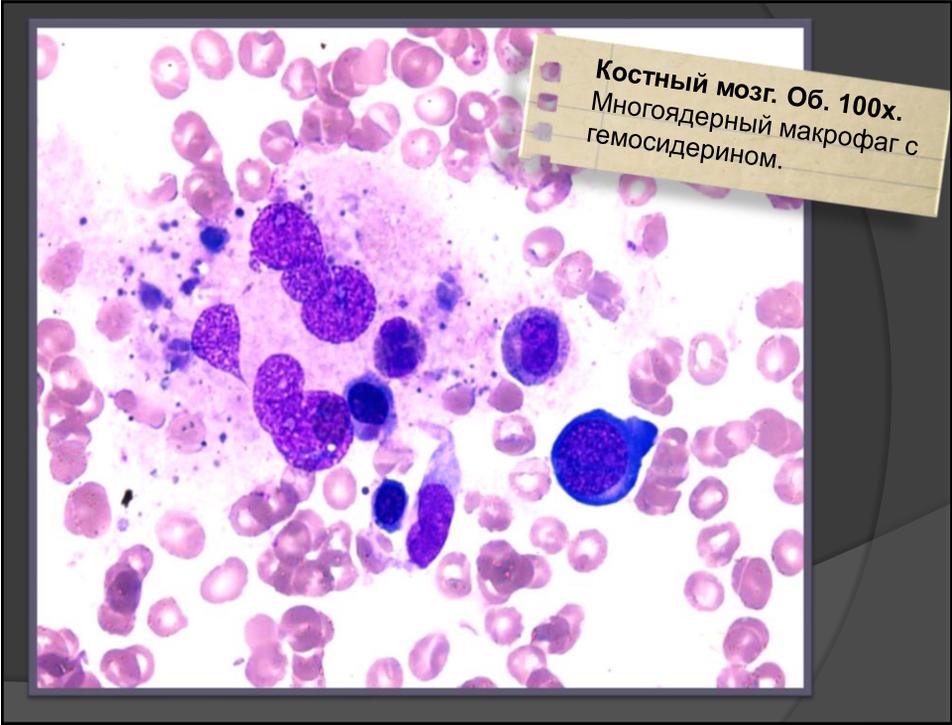


**Исследование костного мозга № 25702-03
19.05.16 г.**

Препараты обсуждены на конференции врачей ПАО.
 В трепанобиоптате костного мозга костные балки местами
 несколько истончены и лизированы, костномозговые
 пространства не расширены. Соотношение между
 деятельным костным мозгом и жировым 70:30% ,
 клеточность несколько снижена. Эритроидный,
 гранулоцитарный ростки в норме, представлены клетками
 на всех стадиях созревания. Мегакариоцитарный росток
 несколько гиперплазирован, представлен в большей
 степени мелкими формами, в том числе безъядерными и
 одноядерными. Встречаются многочисленные макрофаги.

**Заключение. Метастатического поражения
костного мозга не выявлено.**

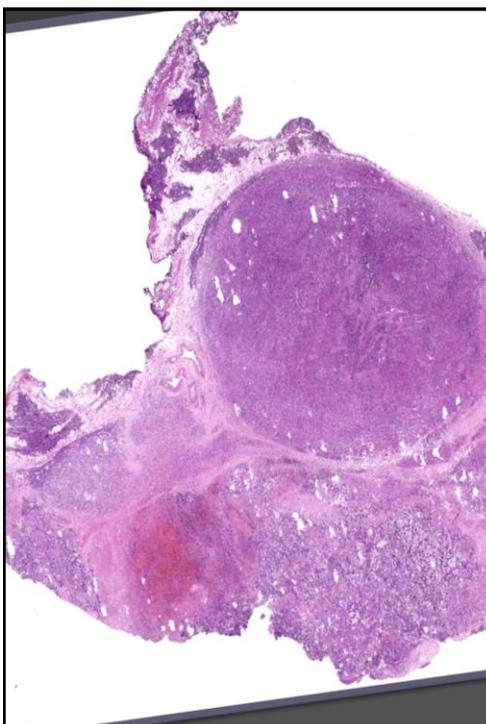




**Цитологическое исследование № 9798-09 от
18.05.2016 г.**

8 мазков костного мозга
Костно-мозговой пунктат содержит умеренное количество клеточных элементов, полиморфный, все ростки сохранены. Отмечается повышенное количество макрофагов с наличием гемосидерина в цитоплазме и многоядерных гистиоцитарных клеток с фагоцитозом эритроцитов в редких клетках. Клеток злокачественного образования не найдено.

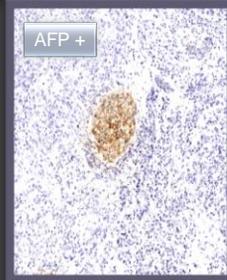
**Заключение. Цитограмма не исключает
наличия гемофагоцитарного синдрома.**



**Гистологическое исследование
операционного материала № 28473-84 от
07.06.16 г.**

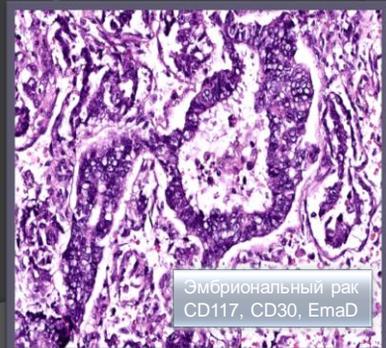
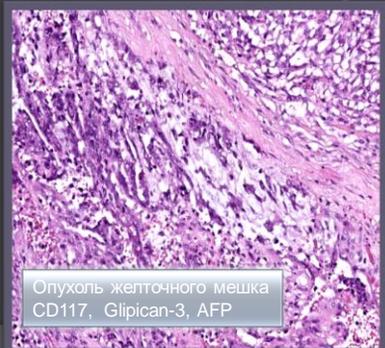
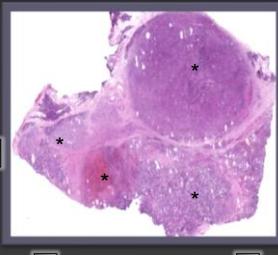
...ткань двухкомпонентной злокачественной опухоли. Один из компонентов представлен участками с тубулярными, железистоподобными и сосочковыми структурами, выстланными крупными полиморфными анаплазированными кубическими и вытянутыми клетками. Другой компонент опухоли представлен участками саркоматоидного строения, также содержит солидные и папиллярные структуры, гломерулоидные тельца. В отдельных полях зрения определяются крупные очаги эозинофильных коагуляционных некрозов, кровоизлияний. К опухолевой ткани прилежит лимфатический узел, субтотально инфильтрированный крупными округлыми клетками с эозинофильной цитоплазмой и полиморфными ядрами, напоминающими макрофаги. В части клеток в цитоплазме выявляются фагоцитированные лимфоциты. По периферии описанных клеточных скоплений определяются островки сохранившейся лимфоидной ткани.

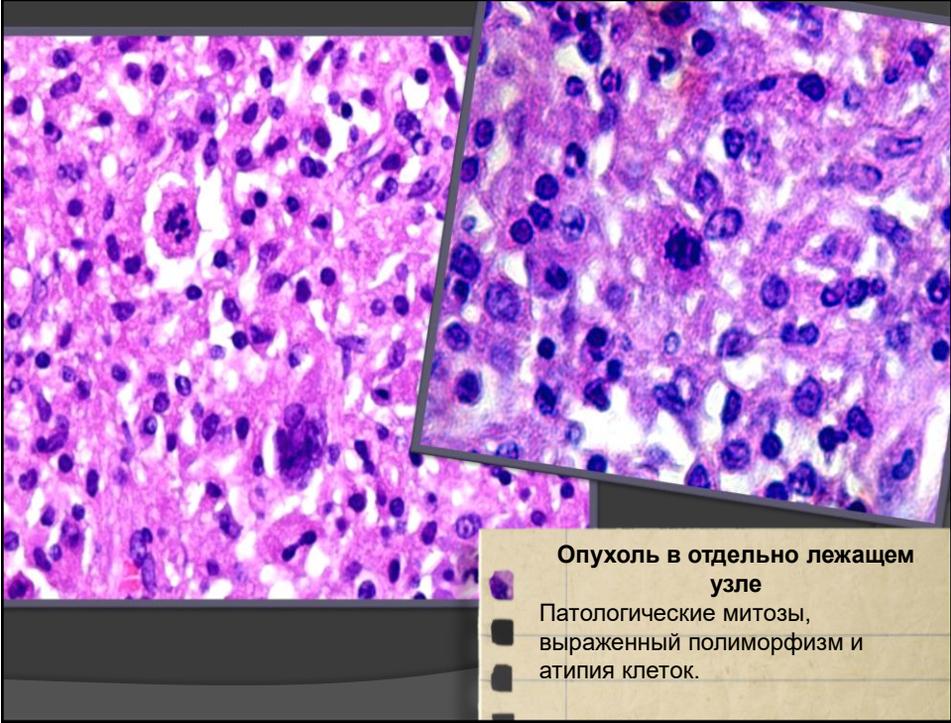
Иммуногистохимическое исследование операционного материала



реакция в клетках опухоли средостения с антителами к CD30, EmaD, AFP - очагово позитивная, к CD117 и Glipican-3 - позитивная, к Inhibin и PLAP - негативная,

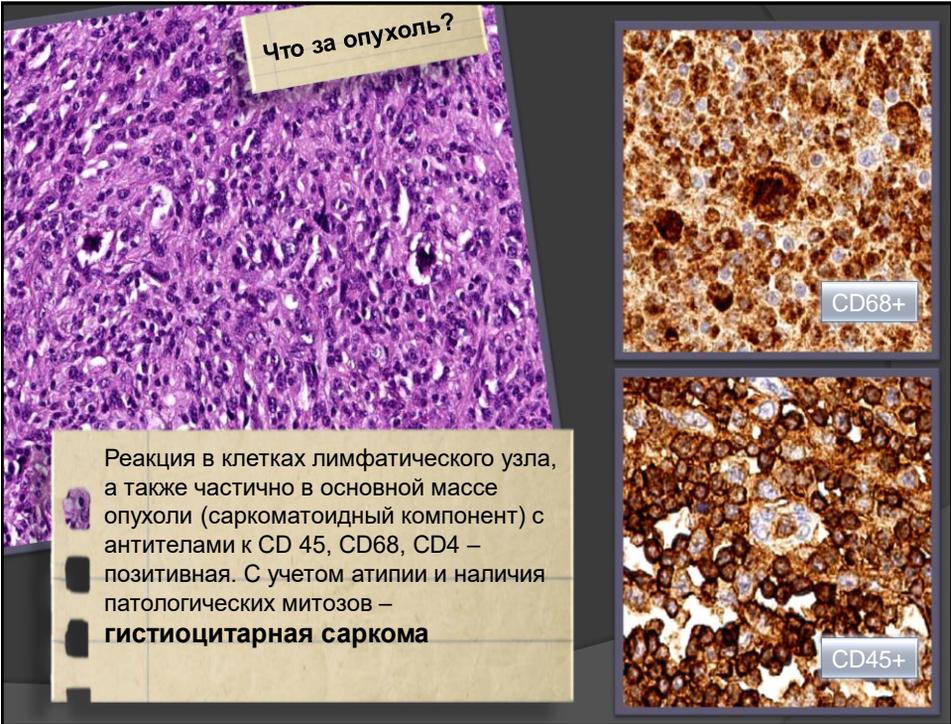
Гистологическое исследование операционного материала





Опухоль в отдельно лежащем узле

Патологические митозы, выраженный полиморфизм и атипия клеток.



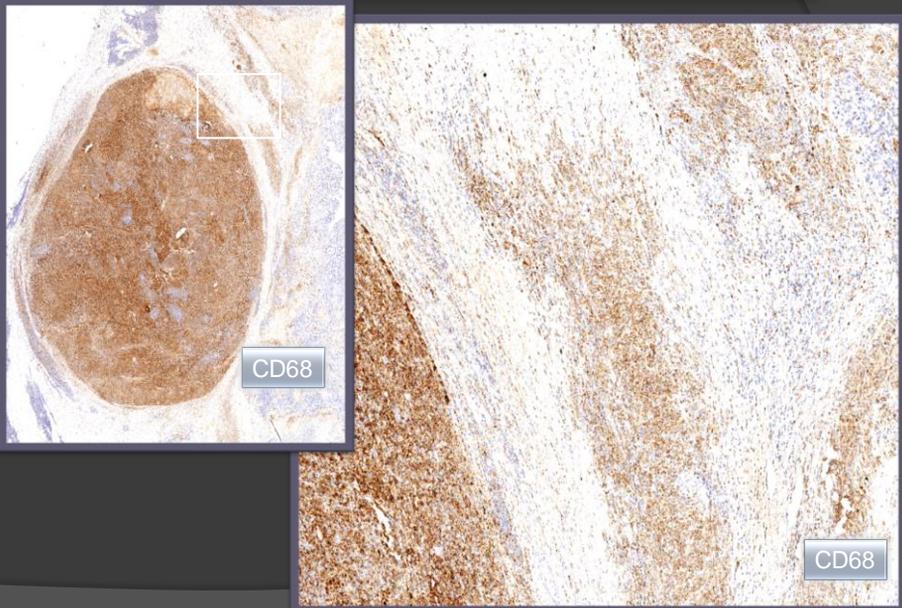
Что за опухоль?

Реакция в клетках лимфатического узла, а также частично в основной массе опухоли (саркоматоидный компонент) с антителами к CD 45, CD68, CD4 – позитивная. С учетом атипии и наличия патологических митозов – **гистиоцитарная саркома**

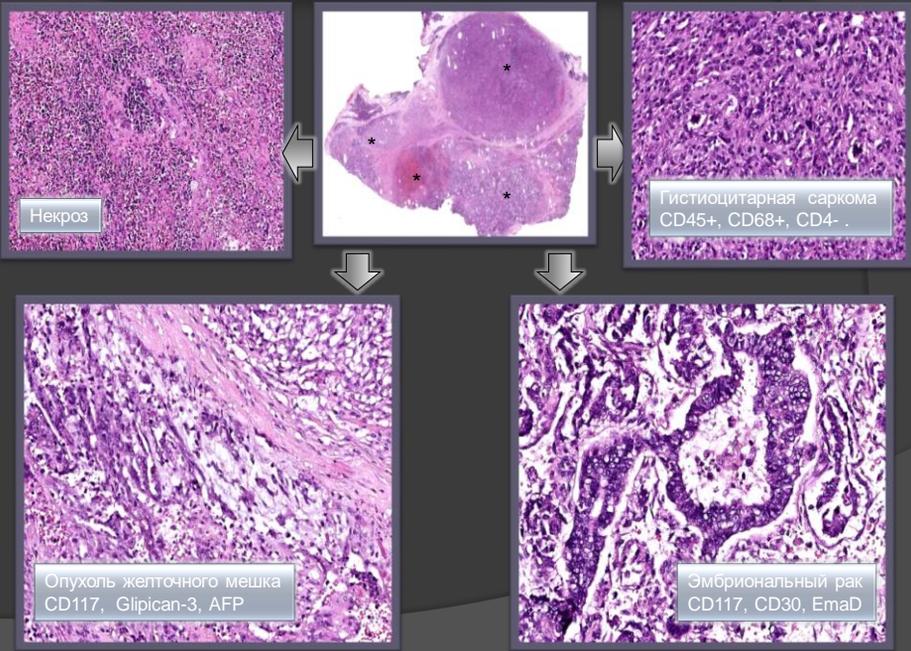
CD68+

CD45+

Иммуногистохимическое исследование операционного материала



Гистологическое исследование операционного материала



Иммуногистохимическое исследование № 237/16

При иммуногистохимическом исследовании реакция в клетках опухоли средостения с антителами к CD30, EmaD, AFP - очагово позитивная, к CD117 и Glipican-3 - позитивная, к Inhibin и PLAP - негативная, реакция в клетках лимфатического узла, а также частично в основной массе опухоли (саркоматоидный компонент) с антителами к CD 45, CD68, CD4 - позитивная.

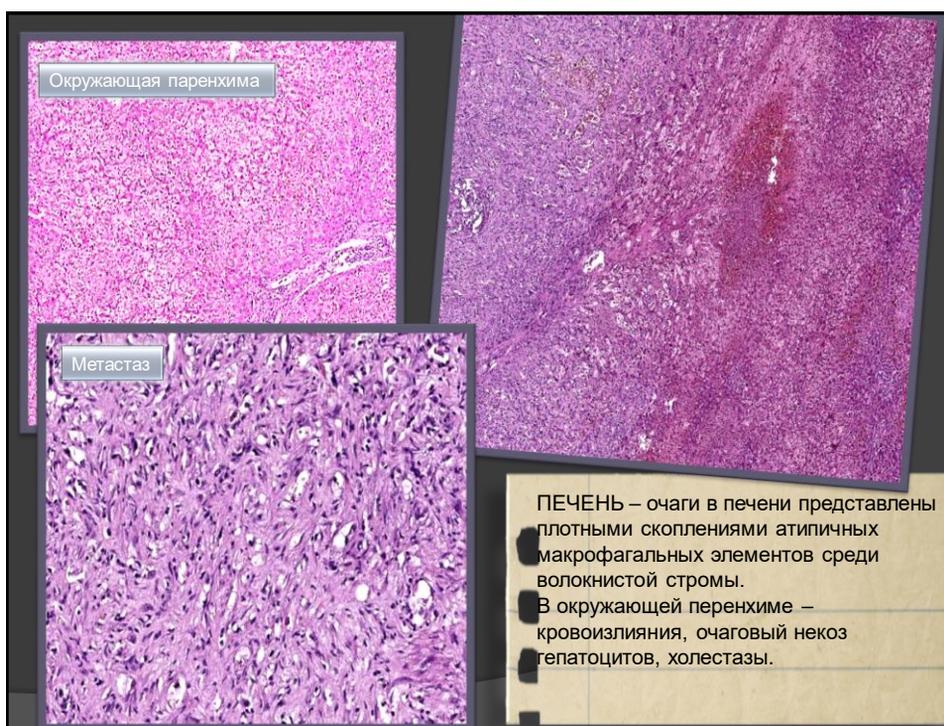
Заключение: С учетом гистологической картины и результатов иммуногистохимического исследования, опухоль средостения соответствует первичной медиастинальной несеминомной смешанной герминогенной опухоли, представленной эмбриональным раком, опухолью желточного мешка и ассоциированной гистиоцитаной саркомой.

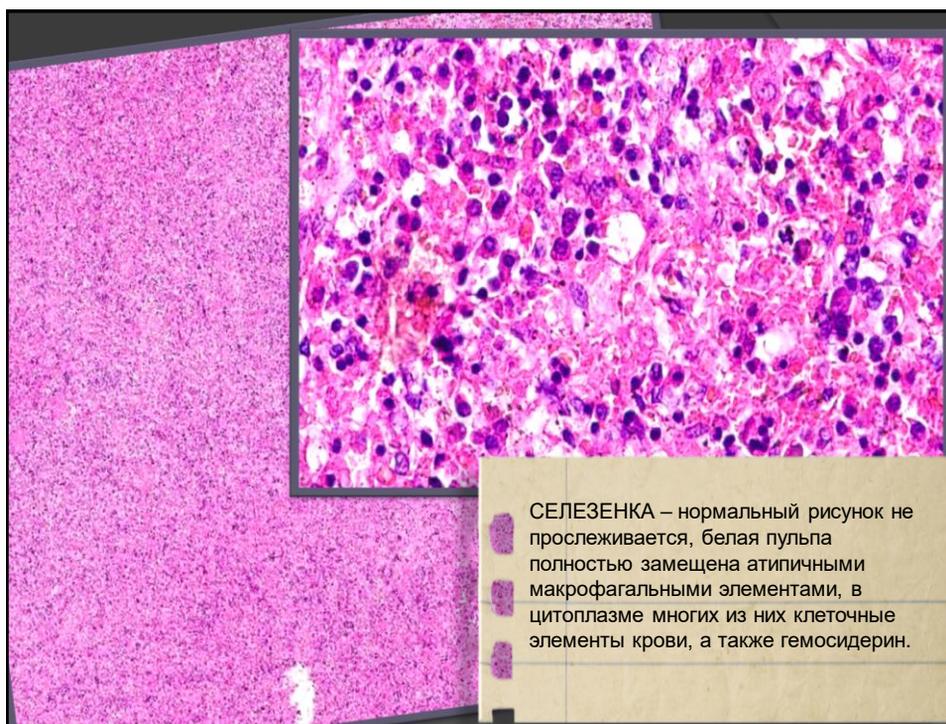
... Ранний послеоперационный период осложнился кровотечением из операционного поля на фоне панцитопении, остановленного консервативными методами.

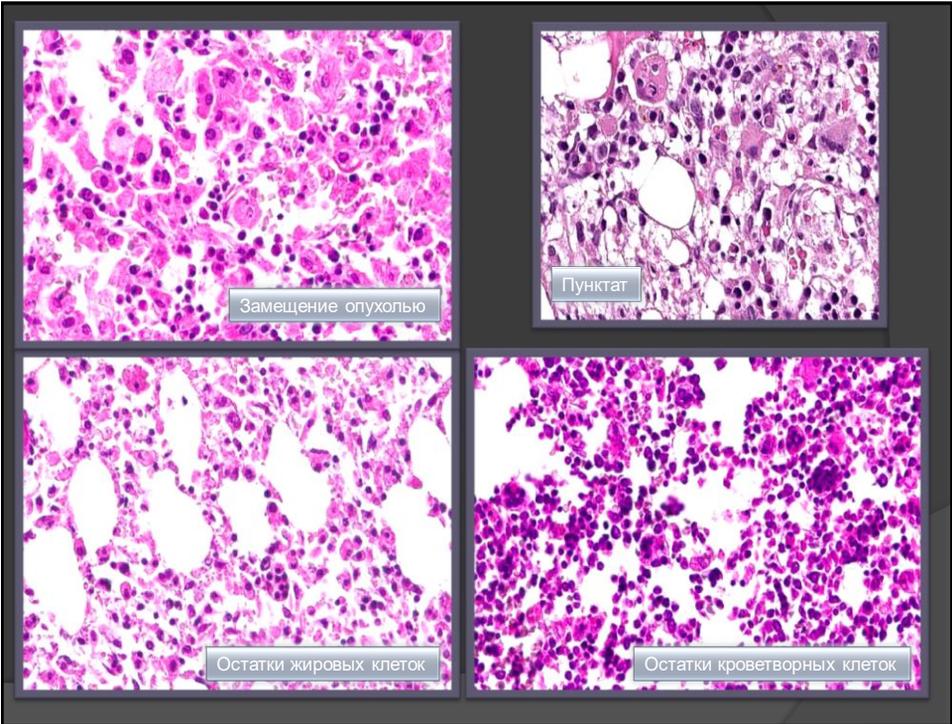
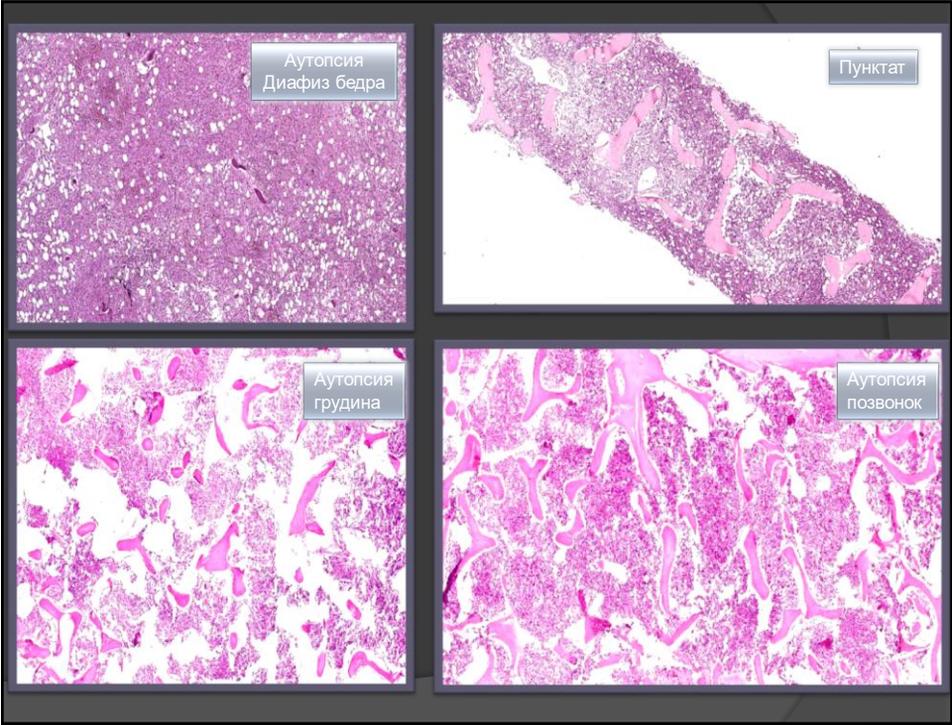
В дальнейшем присоединились пароксизм фибрилляции предсердий, печеночная и дыхательная недостаточность, ДВС синдром.

На фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности с преобладанием печеночноклеточной недостаточности 06.06.2016 г. больной умер (на 37 день госпитализации и на 11 день после операции).

Патологоанатомическое вскрытие было проведено 07.06.16 г., в тот же день были получены результаты исследования операционного материала.







WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Susana A. Pileri, Haruo Inoue, et al.

Histiocytic sarcoma

Definition: Histiocytic sarcoma is a malignant proliferation of cells showing morphologic and immunophenotypic features of tissue histiocytes. Neoplastic proliferations associated with haematopoietic stem cells are excluded.

ICD-O code: 9755/3

Etiology: Histiocytic sarcoma is a rare neoplasm with a high degree of heterogeneity of data base cases (173, 186, 188, 193, 195, 200). There is a wide age range from infancy to elderly. Female, male cases occur in adults (median age: 56 years) (94, 174b, 245). Male predilection is noted in some studies (174, 255) but not in others (94).

Site: The neoplasm is primary in solid tissues, occurs in patients with multiple myeloma, and in patients with multiple myeloma, most commonly involving soft tissue, with or without skin tumour involvement (92). Bone metastases are common. The tumour may disseminate along lymphovascular spaces in vivo (94). Histiocytic sarcoma may also arise from pre-existing germ cell tumours. Other sites for involvement include the central nervous system or soft lymphatic tissue (see section 9701, 9702, 194, 246).

Site of involvement: The majority of cases present in soft tissue (94, 174b, 245), most commonly in the retroperitoneum, retroperitoneal lymph nodes, and soft tissue.

Fig. 162 Histiocytic sarcoma. Diffuse expansion of tumour cells seen in a deep soft tissue of the retroperitoneum (hematoxylin-eosin stain).

Fig. 163 Histiocytic sarcoma. Diffuse expansion of tumour cells seen in a deep soft tissue of the retroperitoneum (hematoxylin-eosin stain).

Fig. 164 Histiocytic sarcoma. Diffuse expansion of tumour cells seen in a deep soft tissue of the retroperitoneum (hematoxylin-eosin stain).

Fig. 165 Histiocytic sarcoma. Diffuse expansion of tumour cells seen in a deep soft tissue of the retroperitoneum (hematoxylin-eosin stain).

Fig. 166 Histiocytic sarcoma. Diffuse expansion of tumour cells seen in a deep soft tissue of the retroperitoneum (hematoxylin-eosin stain).

HISTIOCYTIC AND DENDRITIC CELL NEOPLASMS

Histiocytic sarcoma	9755/3
Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Langerhans cell sarcoma	9756/3
Interdigitating dendritic cell sarcoma	9757/3
Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Fibroblastic reticular cell tumour	9759/3
Indeterminate dendritic cell tumour	9757/3
Disseminated juvenile xanthogranuloma	

Гистиоцитарная саркома – злокачественная пролиферация клеток проявляющих морфологические и иммунофенотипические свойства, проявляемых зрелых тканевых гистиоцитов. Новообразования, связанные с острым моноцитарным лейкозом, исключены.

- Случаи выявления гистиоцитарной саркомы в сочетании с герминогенными опухолями средостения рассматриваются как ее компонент, связанный с дифференцировкой опухолевых клеток из плюрипотентных клеток.
- Клинические проявления:
 - Экстранодальные массы.
 - Гепатоспленомегалия.
 - Панцитопения, связанная со свойством опухоли фагоцитировать элементы крови и кроветворения (гемофагоцитоз).
- Морфология клеток практически идентична нормальным тканевым гистиоцитам.
- Могут встречаться саркоматоидные участки роста.

WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart

WHO classification of tumours of the thymus^{a,b}

Epithelial tumours		
Thymoma		
Type A thymoma, including atypical variant	8581/0*	
Type AB thymoma	8582/0*	
Type B1 thymoma	8583/0*	
Type B2 thymoma	8584/0*	
Type B3 thymoma	8585/0*	
Microcystic thymoma with lymphoid stroma	8586/1*	
Metaplastic thymoma	8587/0	
Other rare thymomas	8588/0	
Microcystic thymoma	8589/0	
Sclerosing thymoma	8590/0	
Lipofibrosarcoma	9710/0*	
Thymic carcinoma		
Squamous cell carcinoma	8570/0	
Basaloid carcinoma	8571/0	
Mucopidermoid carcinoma	8430/0	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8572/0	
Clear cell carcinoma	8573/0	
Sarcomatous carcinoma	8574/0	
Adenocarcinoma		
Papillary adenocarcinoma	8580/0	
Thymic carcinoma with atypical cystic carcinoma-like features	8580/0*	
Mucosal adenocarcinoma	8581/0	
Adenocarcinoma, NOS	8582/0	
NUT carcinoma	8583/0*	
Undifferentiated carcinoma	8584/0	
Other rare thymic carcinoma	8585/0	
Adenomyoepithelioma carcinoma	8586/0	
Hepatoid carcinoma	8576/0	
Thymic carcinoma, NOS	8586/0	
Thymic neuroendocrine tumours		
Carotid tumours		
Typical carcinoid	8540/0	
Atypical carcinoid	8549/0	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8573/0	
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8573/0	
Small cell carcinoma	8513/0	
Combined small cell carcinoma	8545/0	
Combined thymic carcinoma		
Germ cell tumours of the mediastinum		
Seminoma	9801/0	
Embryonal carcinoma	9870/0	
Yolk sac tumour	9871/0	
Choriocarcinoma	9100/0	
Teratoma		
Teratoma, mature	9890/0	
Teratoma, immature	9891/0	
Head germ cell tumours	9892/0	
Germ cell tumours with sarcomatous type		
Germ cell tumours with associated haematological malignancies	9893/0*	
Lymphomas of the mediastinum		
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	9670/0	
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9680/0	
Other mature B-cell lymphomas	9671/0	
T lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9820/0	
Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and other rare mature T- and T-cell lymphomas	9810/0	
ALCL, ALK positive (ALCL+)	9714/0	
ALCL, ALK negative (ALCL-)	9722/0	
Hodgkin lymphoma	9820/0	
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell and classical Hodgkin lymphoma	9820/0	
Histiocytic and dendritic cell neoplasms of the mediastinum		
Langerhans cell histiocytosis	9751/0	
Thymic Langerhans cell histiocytosis	9751/0	
Langerhans cell sarcoma	9756/0	
Histiocytic sarcoma	9755/0	
Follicular dendritic cell sarcoma	9758/0	
Interdigitating dendritic cell sarcoma	9757/0	
Fibroblastic reticular cell sarcoma	9759/0	
Indeterminate dendritic cell tumour	9757/0	
Myeloid sarcoma and extramedullary acute myeloid leukaemia	9820/0	
Soft tissue tumours of the mediastinum		
Thymosarcoma	8801/0	
Lipoma	8802/0	
Liposarcoma		
Well-differentiated	8803/0	
Dedifferentiated	8804/0	
Mixed	8805/0	
Pleomorphic	8806/0	
Soft tissue sarcoma		
Leiomyoma	8810/0	
Synovial sarcoma	8820/0	
Synovial sarcoma, NOS	9040/0	
Synovial sarcoma, spindle cell	9041/0	
Synovial sarcoma, epithelial cell	9042/0	
Synovial sarcoma, biphasic	9043/0	
Vascular neoplasms		
Lymphangioma	9170/0	
Haemangioma	9180/0	
Epithelioid haemangioendothelioma	9181/0	
Angiosarcoma	9182/0	

Миелолифферативные компоненты первичных несеминозных герминогенных опухолей средостения:

- миелоидный лейкоз,
- острый нелимфоцитарный лейкоз,
- острый лимфоцитарный лейкоз,
- эритролейкурия,
- острый мегакариоцитарный лейкоз,
- миелодиспластический синдром
- злокачественный гистиоцитоз (гистиоцитарная саркома).

Связь между медиастинальными несеминовыми герминогенными опухолями и различными гематологическими новообразованиями и их особенности.

- Вероятно, источником являются элементы гемопоэза, часто обнаруживаемых в составе смешанных герминогенных опухолей (элемент тератомы).
- Возникают из клонов злокачественных лимфобластов или миелобластов, содержащихся в герминогенных опухолях средостения.
- Хромосомные аномалии (i(12p), XXУ и др.) в клетках миелопролиферативного компонента совпадают с аномалиями клеток герминогенной опухоли.
- Обнаруживаются общие для миелопролиферативных процессов мутации (del(5q), трисомия 8).
- Тем не менее, специфическая ассоциация лейкозов и других гематологических новообразований с медиастинальными несеминовыми герминогенными опухолями, а не со всеми герминогенными опухолями, остается необъясненной.
- Медиана выживаемости всего 6 месяцев после диагностики опухоли (во всех случаях выживание менее 2 лет).

31

- Пол: **мужской**.
- Возраст: **2-3 декада**.
- Локализация: **переднее средостение**.
- Гистологический тип: первичная медиастинальная несеминозная смешанная герминогенная опухоль с наличием компонента **опухоли желточного мешка**.



Следует ожидать ЛЮБЫЕ злокачественные компоненты как соматического, так и миелопролиферативного типа



Любопытный отыскивает редкости только затем, чтобы им удивляться, любознательный же затем, чтобы узнать их и перестать удивляться.

Рене Декарт

33



ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России

34