

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.27-006.04-07-089

О. В. Пикин, Н. Н. Волченко, А. Б. Рябов, В. А. Глушко, А. М. Амиралиев,
В. И. Чиссов, А. Д. Каприн

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГИГАНТСКОЙ ОПУХОЛИ АСКИНА С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПЕРЕДНЕМ СРЕДОСТЕНИИ

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена» Минздрава
России (дир. — чл.-кор. РАН А. Д. Каприн)

Ключевые слова: примитивная нейроэктодермальная опухоль, переднее средостение, диагностика, лечение

Первичные злокачественные опухоли средостения составляют не более 3% в структуре злокачественных новообразований внутригрудной локализации [4]. Примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) — недифференцированное злокачественное новообразование, развивающееся из эмбриональных клеток невральное гребешка, редко локализуется в средостении [5, 6]. ПНЭО преимущественно диагностируют у детей и подростков. У детей внутригрудная ПНЭО наиболее часто вовлекает мягкие ткани грудной стенки и представляет собой гетерогенные опухолевые массы. Впервые они были описаны Аскиным в 1979 г., как редкие мелкоклеточные опухоли, происходящие из мягких тканей грудной стенки [3]. Макроскопически — это мягкая многоузловая, серовато-белого цвета на разрезе опухоль, часто с очагами некроза и кровоизлияний. Микроскопическая картина, как и при костной локализации саркомы Юинга, характеризуется выраженным дольчатым рисунком, образованным солидными скоплениями округлых или овальных мономорфных клеток. Ядра отчётливы, содержат нежно дисперсный хроматин, цитоплазма скудная, плохо очерченная. Митотические фигуры редки.

Коллагеновые и ретикулярные волокна определяются в фиброзных перегородках, разделяющих опухоль на дольки [9]. Морфологической особенностью ПНЭО и сарком Юинга является ограниченное число патогномичных признаков. В дифференциально-диагностический ряд также попадают лейомиосаркома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома, нейробластома. Данные мировой литературы свидетельствуют о значительной гетерогенности и фенотипическом сходстве злокачественных мелкокруглоклеточных опухолей костей и мягких тканей, что не позволяет без дополнительных современных методов исследования, включающих иммуногистохимический и молекулярно-биологический, достоверно провести дифференциальную диагностику этих опухолей [1, 2]. При иммуногистохимическом исследовании группу сарком Юинга и ПНЭО выделяют по экспрессии виментина. В отличие от саркомы Юинга ПНЭО экспрессируют маркеры нейроэктодермальной дифференцировки: нейронспецифическую енолазу (NSE), синаптофизин, S-100, CD-57, Leu-7. Второй по частоте локализацией интраторакальных ПНЭО является заднее средостение. Крайне редко они локализируются в переднем средостении. У взрослых ПНЭО диагностируют казуистически редко, и единичные описания клинических наблюдений подобных опухолей относились именно к образованиям,

Сведения об авторах:

Пикин Олег Валентинович (e-mail: pikin_ov@mail.ru), Волченко Надежда Николаевна (e-mail: mnioict@mail.ru),
Рябов Андрей Борисович (e-mail: ryabovdoc@mail.ru), Глушко Владимир Алексеевич (e-mail: vglush2011@mail.ru),
Амиралиев Али Магомедович (e-mail: aleemed@mail.ru), Чиссов Валерий Иванович (e-mail: info@mnioi.ru),
Каприн Андрей Дмитриевич (e-mail: kaprin@mail.ru), ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена»
Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

расположенным в заднем средостении, лёгком или молочной железе. Нам удалось найти в литературе лишь 3 описания ПНЭО у взрослого с локализацией в переднем средостении [7, 8]. Приводим собственное клиническое наблюдение. Оно, по нашему мнению, заслуживает особого внимания ещё и потому, что является примером трудности морфологической и иммунофенотипической верификации диагноза в семействе злокачественных мелкоклеточных круглоклеточных новообразований неэпителиальной природы.

Больная В., 20 лет, поступила в отделение торакальной хирургии МНИОИ им. П.А.Герцена 14.09.2013 г. Клинический диагноз: гигантская нейробластома переднего средостения, перикардит, компрессионный медиастинальный синдром. Из анамнеза известно, что в январе 2013 г. у больной появились жалобы на одышку, сухой кашель. С марта 2013 г. к клинической картине присоединилась повышенная потливость. Обследована в РОНЦ РАМН им. Н.Н.Блохина, диагностирована нейробластома переднего средостения (биопсия опухоли из шейного доступа). С апреля по июнь 2013 г. проведены 3 курса химиотерапии. Первый курс по схеме: этопозид и карбоплатин, второй: циклофосфан, доксорубицин, карбоплатин. При контрольном обследовании после двух курсов отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухоли средостения. С 19.06.2013 г. проведён курс химиотерапии второй линии: винкристин, доксорубицин, ифосфомид. Далее больная уехала на лечение в Германию, где в клинике Гроссхадерн Мюнхенского университета Людвига-Максимилиана после консультации с детской университетской клиникой Хауершен был подтверждён редкий диагноз нейробластомы переднего средостения, высокой степени риска. Проведено исследование MIBG, признаков накопления радиофармпрепарата в опухолевой ткани и других органах не обнаружено. Проведён курс высокоинтенсивной химиотерапии в соответствии с протоколом лечения нейробластомы у детей по схеме: цисплатин, этопозид, винезин. После окончания химиотерапии планировали циторедуктивное оперативное вмешательство с последующей консолидирующей химиотерапией или дистанционной лучевой терапией. В августе 2013 г. больная вернулась в Россию и обратилась в МНИОИ им. П.А.Герцена для продолжения противоопухолевого лечения. С 15.08.2013 г. по 22.08.2013 г. проведён курс химиотерапии по схеме: винкристин, дакарбазин, ифосфомид, уромитексан, доксорубицин.

При контрольном обследовании, по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной

полости от 30.08.2013 г. (рис. 1, а–г), и в сравнении с предыдущими исследованиями от 29.05.2013 г. и 16.04.2013 г. отмечена положительная динамика: в переднем средостении, преимущественно слева, массивная многоузловая опухоль уменьшилась в размерах (на уровне дуги аорты с 21,6 до 14,6 см в поперечнике, на уровне бифуркации лёгочной артерии — с 22,5 до 17,9 см в поперечнике).

Опухоль имеет неоднородную структуру за счёт участков жидкостной и известковой плотности, неравномерно накапливает контраст. Опухоль тесно прилежит к плечеголовному стволу, левой общей сонной, левой подключичной артериям, сдавливает, оттесняет книзу верхнюю полую вену, левую брахиоцефальную вену, просвет последней сужен до 0,3 см, просвет правой брахиоцефальной вены стал визуализироваться. Опухоль оттесняет кзади трахею, пищевод, аорту, лёгочные артерии, смещает сердце кзади и книзу, сдавливает левое предсердие (уменьшено в объёме до 2,8×0,9 см), деформирует, смещает книзу и кзади левый главный бронх, верхнедолевой и нижнедолевой бронхи слева, распространяется в левый гемиторакс, сдавливая передние отделы нижней и частично верхней доли левого лёгкого, не имеет чёткой границы с перикардом в верхних его отделах, вероятнее всего, врастает в него. В полости перикарда объём жидкости с 3,3 см³ уменьшился до 2,5 см³. Опухолевое образование тесно прилежит к грудине, I–IX рёбрам слева, I–IV рёбрам справа без признаков деструкции, мягким тканям первого–восьмого межрёберных промежутков слева, первому–четвёртому межрёберным промежуткам справа, левому куполу диафрагмы, передним отделам правого купола диафрагмы. В S₁ левого лёгкого очаг округлой формы с нечёткими неровными контурами до 0,4 см в диаметре — без динамики. Левые надключичные лимфатические узлы размером до 0,8 см, правые подмышечные — до 0,9 см, левые подмышечные — до 1,1 см.

Учитывая возраст пациентки, сохранное общее состояние, гистологическую структуру, распространённость опухолевого процесса, а также достигнутую на фоне лечения положительную динамику, на консилиуме признано целесообразным выполнить оперативное вмешательство с целью максимальной циторедукции с последующим возможным проведением консолидирующей химиотерапии или лучевой терапии.

16.09.2013 г. операция: стернотомия, удаление опухоли средостения с резекцией перикарда, краевой резекцией верхней доли правого лёгкого, краевой резекцией нижней доли левого лёгкого. Интраоперационно: в переднем средостении определяется опухолевидное образование многоузловой формы, пролабирующее в обе плевральные полости: компонент в правой плевральной полости размером 8×9×6,5 см,

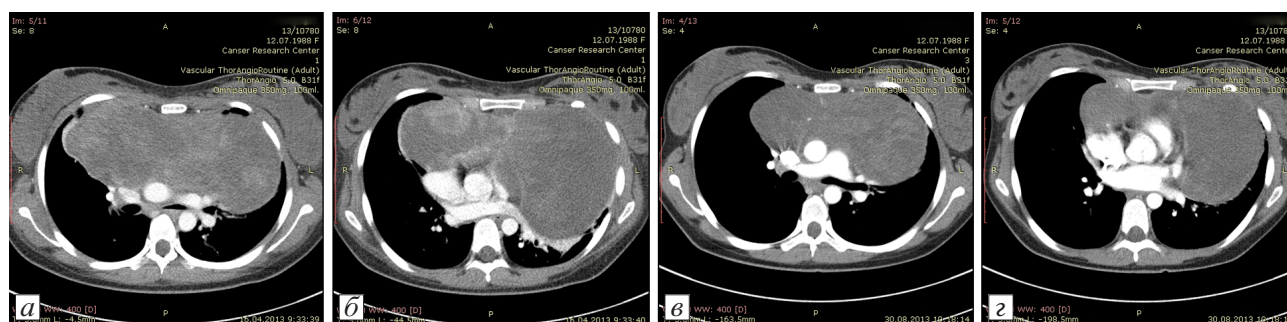


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием до химиотерапии (а, б) и после 5 курсов лекарственного лечения (в, г)

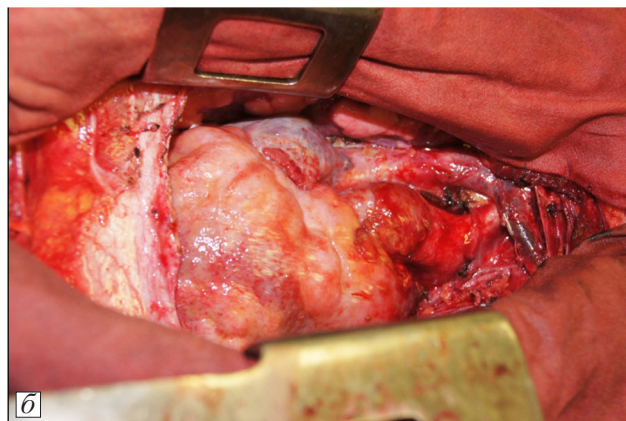
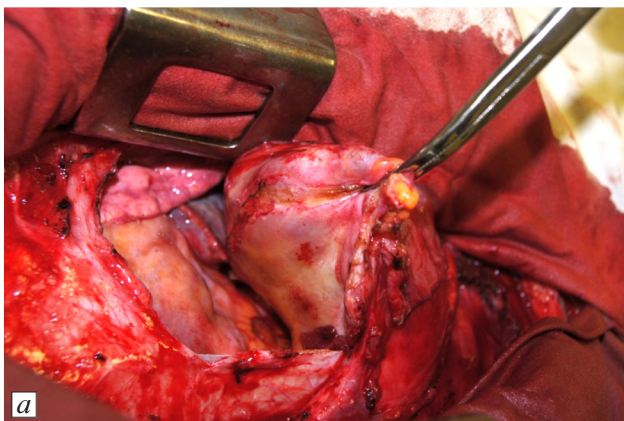


Рис. 2. Этап удаления опухоли с резекцией перикарда (а); вид переднего средостения после удаления опухоли (б) и удалённый макропрепарат (в)



плотно спаян с верхней долей правого лёгкого, без чётких границ; компонент опухоли в левой плевральной полости размером 9,5×15×20 см также плотно прилежит к структурам корня и ткани левого лёгкого. Выделены плечеголовые вены, верхняя полая вена. В процессе мобилизации опухоли вскрыт и резецирован перикард на площадке 7×8 см, вскрыты обе плевральные полости (рис. 2, а). Поэтапно опухоль отделена от брахиоцефального артериального ствола, левой сонной артерии, лёгочного ствола и левой лёгочной артерии. Выделены и сохранены диафрагмальные нервы с обеих сторон. Выделены верхняя и нижняя лёгочные вены слева. При помощи сшивающего аппарата «Proximate-60» выполнены атипичные краевые резекции верхней доли правого лёгкого и нижней доли левого лёгкого, препарат удалён единым блоком, радикальность операции — R0 (см. рис. 2, б, в).

Описание макропрепарата: многоузловое опухолевое образование размером 21×12,3×6,2 см с прилежащим фрагментом перикарда размером 7×8 см, фрагментами лёгочной ткани размером 5,5×2,5×0,2 и 2,1×1,7×0,3 см. На разрезе опухоль кистозно-солидного строения, солидный компонент серо-жёлтого цвета, мягкий с белесоватыми плотными

участками. Гистологическое исследование: злокачественное круглоклеточное мелкоклеточное неэпителиальное новообразование без признаков дифференцировки. Отмечается выраженная митотическая активность, имеются очаги некроза. После проведённой специфической терапии большая часть опухоли погибла: имеются обширные очаги некроза, кровоизлияний и фиброза с кальцинатами. Опухолевые клетки сохранены на небольших участках, приобрели овальную форму, уменьшилась митотическая активность (рис. 3, а, б). Опухоль врастает в лёгкое. Проведено иммуногистохими-

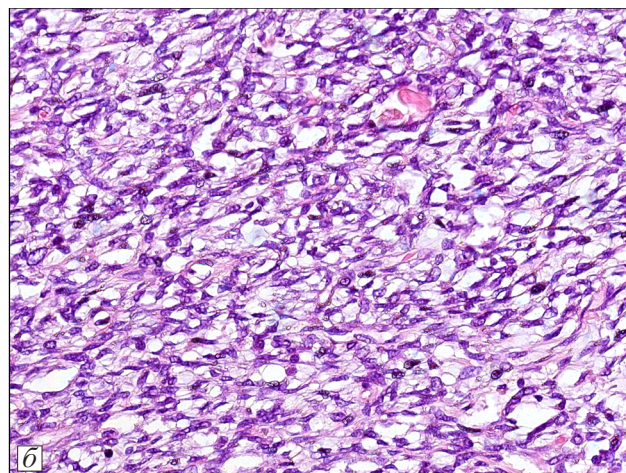
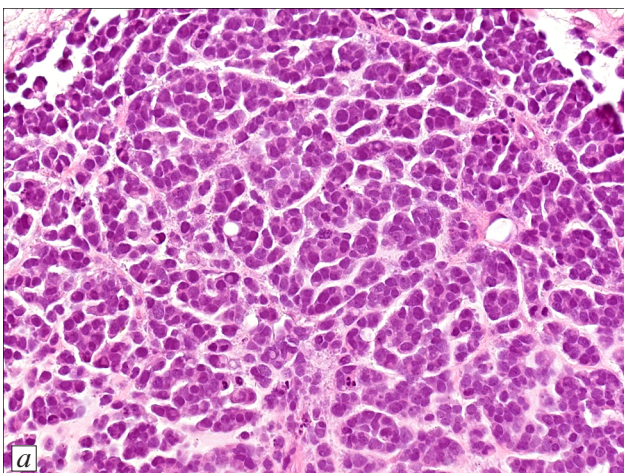


Рис. 3. Гистологическое исследование удалённой опухоли той же больной после химиотерапии (опухоль Аскина), микрофото.

а — обширные поля некроза и гиалиноза; б — лечебный патоморфоз III степени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: а — 50, б — 40

ческое исследование на биопсийном материале, полученном до начала химиотерапии: опухолевые клетки чётко экспрессируют нейроэндокринные маркёры: хромогрин А, синаптофизин, CD56, BSAP, отмечается экспрессия CD99 (рис. 4, а–г). Отсутствует экспрессия общего лейкоцитарного антигена, цитокератинов, CD3, S100, CD20, GFAP (см. рис. 4, а, б). Экспрессия маркёра пролиферации Ki 67 в 80% клеток. Заключение: ПНЭО торакальной локализации (опухоль Аскина).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки после операции.

Морфологическая диагностика опухоли Аскина трудна. Классическое морфологическое исследование свидетельствует о значительной гетерогенности и фенотипическом сходстве злокачественных мелкокруглоклеточных опухолей костей и мягких тканей, что требует проведения дополнительного иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследования. В нашем наблюдении дифференциальный диагноз проводили с нейробластомой, саркомой

Юинга, мелкокруглоклеточной опухолью, однако однозначно высказаться о природе опухоли не представлялось возможным. Только тщательный ретроспективный анализ морфологических препаратов и заключительное иммуногистохимическое исследование материала, полученного при первичной биопсии, позволили выявить патогномоничные признаки опухоли Аскина. Важным прогностическим фактором является регресс опухоли в результате проведённой химиотерапии, что коррелирует с высокой 5-летней выживаемостью, достигающей 85–95% [1]. В нашем наблюдении при плановом морфологическом исследовании удалённого препарата выявлен лечебный патоморфоз III степени, что свидетельствует об адекватности проведённого лечения. Несмотря на большие размеры опухоли, нам удалось выполнить операцию с резекцией смежных органов и структур в пределах здоровых тканей (R0), что позволяет надеяться на относительно благоприятный прогноз [7, 8].

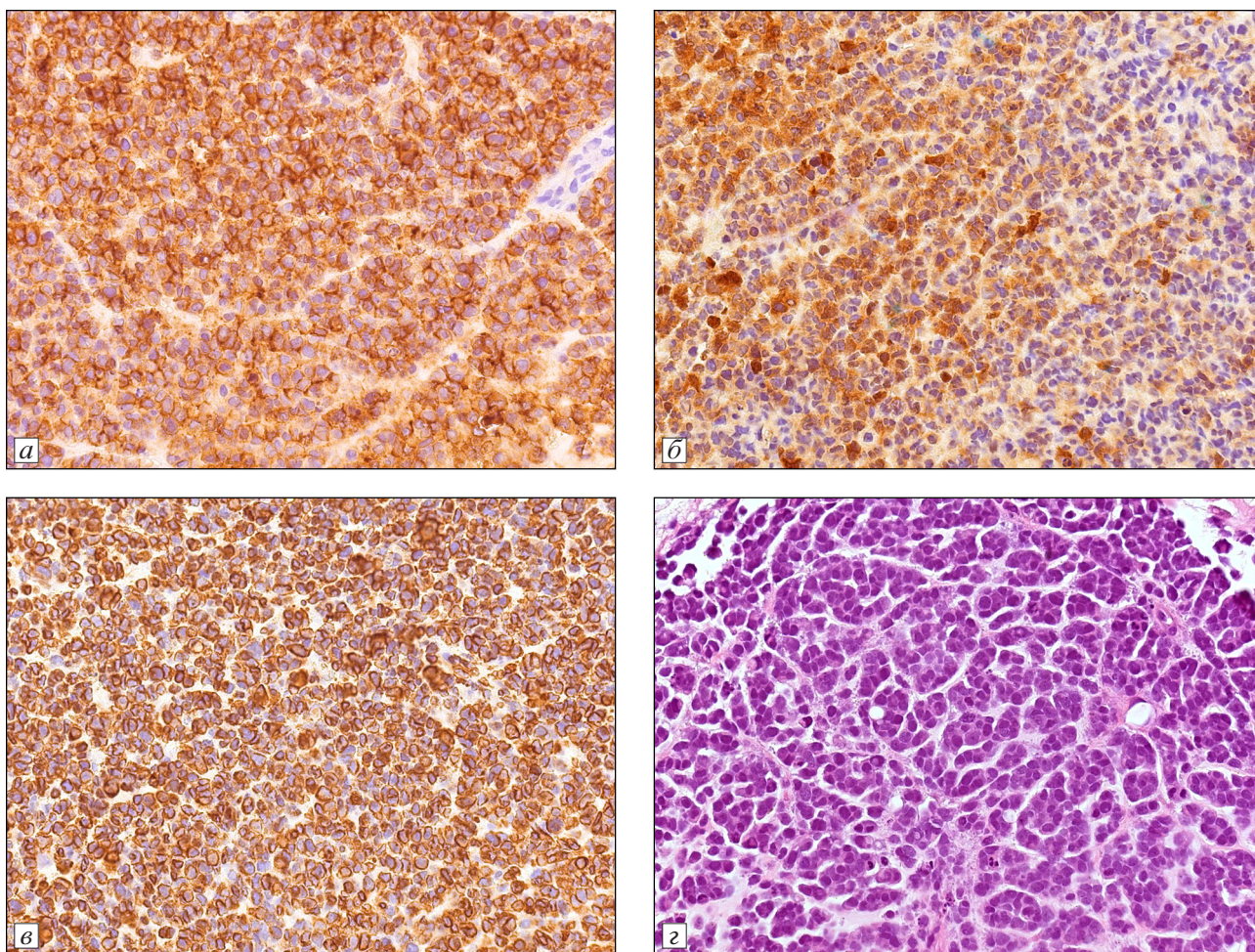


Рис. 4. Морфологическое исследование биопсийного материала больной В. до начала лечения (микрофото).

а — экспрессия CD99 (ИГХ); б — экспрессия NSE (ИГХ); в — экспрессия виментина (ИГХ); г — опухоль Аскина.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Приведённое нами клиническое наблюдение является уникальным по двум причинам: выявление опухоли Аскина у взрослой больной и локализация опухолевого процесса в переднем средостении. Стандартных подходов к лечению больных с данной патологией не существует. Несмотря на положительную динамику на фоне химиотерапии, размеры новообразования более 20 см не позволяли рассчитывать на полную резорбцию. В связи с этим считаем целесообразным и оправданным применение хирургического метода в качестве этапа комплексного противоопухолевого лечения при отсутствии достоверных признаков нерезектабельности опухоли. Данное наблюдение также свидетельствует о том, что оперативное вмешательство, имеющее целью максимальную циторедукцию, нередко оказывается и завершающим этапом диагностики в сложных клинических случаях, даже после применения на дооперационном этапе широкого спектра современных методов морфологической и молекулярно-биологической верификации диагноза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Захарычев В.Д., Борисюк Б.О., Кобзев О.И. Примитивные нейроэктодермальные опухоли грудной полости: результаты лечения // Онкология. 2012. № 2.
2. Махсон А.Н., Попов М.С., Кузьмин В.П. Незрелая периферическая нейроэктодермальная опухоль Аскина. <http://www.ikzm.narod.ru/new/pnet.htm>.
3. Askin F.B., Rosai J., Sibley R.K. et al. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood // *Cancer*. 1979. Vol. 43. P. 2438–2451.
4. Bubasi B., Cyriac S., Tenali S.G. Clinicopathological analysis and outcome of primary mediastinal malignancies — a report of 91 cases from a single institute// *Ann. Thorac. Med*. 2009. Vol. 4. P. 140–142.
5. Luo W., Xiao E.H. CT, MRI and pathologic features of peripheral primitive neuroectodermal tumors: a report of eight cases with literature review// *Ai Zheng*. 2008. Vol. 27. P. 627–632.
6. Manduch M., Dexter D., Ellis P.M., Reid K., Isotalo P.A. Extraskeletal Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of the posterior mediastinum// *Tumori*. 2008. Vol. 94. P. 888–891.
7. Schweigert M., Meyer C., Wolf F., Stein H. Peripheral primitive neuroectodermal tumor of the thymus// *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*. 2011. Vol. 12. P. 303–305.
8. Sirivella S., Gielchinsky I. Treatment outcomes in 23 thoracic primitive neuroectodermal tumours: a retrospective study// *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*. 2013. Vol. 17. P. 273–279.
9. Winer-Muram H.T., Kauffman W.M., Gronemeyer S.A., Jennings S.G. Primitive neuroectodermal tumors of the chest wall (Askin tumors): CT and MR findings// *Am. J. Roentgenol*. 1993. Vol. 161. P. 265–268.

Поступила в редакцию 16.06.2014 г.