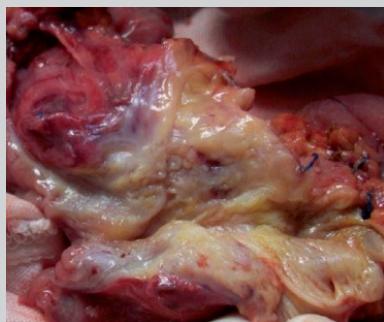


ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ)



Л.С. Болгова, А.Н. Грабовой, А.В. Лукашенко, Т.М. Ярошук, Е.А. Логинова, Т.А. Магась, М.А. Волк

Адрес:
Болгова Лидия Севастьяновна
Киев, ул. Бальзака 77, кв. 415
Тел. раб.: 257–51–59
E-mail: bolgova2006@ukr.net



Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль поджелудочной железы, цитологическая, гистологическая, иммуногистохимическая диагностика, мезенхимальный генез.

Представлено наблюдение из практики по морфологической диагностике редко встречающейся гигантоклеточной опухоли поджелудочной железы, в котором отмечен возможный различный ее гистогенез — эпителиальный или мезенхимальный. Гигантоклеточная опухоль поджелудочной железы выявлена при КТ-исследовании у больной К., 51 год, диагностирована клиническим цитологом по материалу пункции опухоли, подтверждена гистологическим и иммуногистохимическим методами исследования операционного материала. Положительная реакция на виментин и CD68 позволяет подтвердить ее мезенхимальный генез.

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) поджелудочной железы (ПЖ) является редким новообразованием с неустановленным потенциалом злокачественности и спорным гистогенезом. Согласно Международной гистологической классификации опухолей ПЖ данный патологический процесс необходимо дифференцировать между протоковой аденокарциномой — индифферентной карциномой с остеокластоподобными гигантскими клетками и неэпителиальной опухолью [2, 10]. Эти две нозологические единицы, имеют различные биологические потенции и иммуногистохимический (ИГХ) профиль, и как следствие, — разное клиническое течение и прогноз.

В историческом аспекте первое описание морфологических признаков ГКО ПЖ как «необычной карциномы» сделано еще в середине XX века [17], а затем дополнено сообщением в начале XXI века [19]. Накопленный с тех пор международный опыт позволил установить некоторые клинические и морфологические особенности данной нозологической формы, что нашло свое отражение в ряде руководств по патологии [3, 6, 11]. По данным литературы, опухоль чаще всего возникает на 6–7-м десятилетии жизни, в большинстве случаев у женщин, с преимущественным поражением тела и хвоста ПЖ. Согласно данным литературы, цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигльной аспирационной биопсии (ТИАБ) под УЗ-контролем, позволяет установить точный морфологический диагноз еще на дооперационном этапе. Различия в клеточном составе, установленные морфологически и иммуногистохимически, позволяют выделить по меньшей мере 2 подтипа данного новообразования — остеокластоподобная гигантоклеточная опухоль (ОГКО) и плеоморфная гиган-

токлеточная карцинома (ПГКК). Предполагается также наличие между этими вариантами промежуточных форм [12], обозначаемых как смешанный тип. Указанные подтипы имеют несколько различный биологический потенциал, что предопределяет различный характер течения и лечения. ПГКК характеризуется наличием в цитологических препаратах 3–4 типов клеток [5, 13, 15], основными из которых являются причудливые полиморфные многоядерные гигантские клетки, имеющие положительную ИГХ-реакцию на цитokerатины низкой молекулярной массы и негативную реакцию на мезенхимальные маркеры, а также примесь гигантских многоядерных клеток типа остеокластов. Данная опухоль может сопровождаться повышением уровня сывороточного СА 19–9 [4, 18] и характеризуется худшим прогнозом. ПГКК расценивается как исходящая из клеток протокового эпителия ПЖ, и эпителиальное происхождение данной опухоли не подвергается сомнению. В противоположность этому ОГКО ПЖ морфологически более напоминает доброкачественную ГКО кости, а также других паренхиматозных органов, в которых она описана (печень, щитовидная железа, околоушная слюнная железа, молочная железа) [4]. Она отличается более благоприятным течением и прогнозом, чем классическая аденокарцинома ПЖ. Цитограмма ОГКО ПЖ характеризуется большим количеством гигантских многоядерных клеток, сходных с остеокластами, а также наличием популяции одноядерных клеток с атипией различной степени выраженности. В настоящее время имеется достаточно подробное описание цитоморфологии этой опухоли [12], где авторы отмечают такие детали как фон мазка (кровь без примеси детрита и элементов воспаления),

взаиморасположение клеточных элементов, количество и ультраструктурные особенности ядер многоядерных клеток (5–30 однотипных округло-овальных ядер с просматривающимися ядрышками). При электронной микроскопии [8, 9, 14] в гигантских и «стромальных» клетках выявлен богатый гранулярный эндоплазматический ретикулум и гранулы белковой природы, идентичные описанным в ацинарных клетках ПЖ. Гигантские клетки имели микроворсинки, а между «стромальными» клетками определялись многочисленные десмосомы. Эти данные позволяли предполагать, что именно эпителиальные, в частности — ацинарные, элементы являются предшественниками опухолевого клона клеток. Однако иммунофенотип остеокластоподобных клеток, детально изученный рядом авторов позднее [5, 7, 15], оказался идентичен таковому клеток классической ГКО кости (положительная реакция на CD4, CD13, CD45, CD68, CD71 и виментин, негативная реакция на цитокератины, раково-эмбриональный антиген и лизоцим), что свидетельствует в пользу их мезенхимального, гистиоцитарного происхождения. К тому же отсутствие в этой клеточной популяции мутации гена *K-ras* как наиболее важной соматической мутации в клетках на ранних стадиях канцерогенеза [1] опровергает их эпителиальную природу [15]. Ряд авторов [7] предполагают, что наличие остеокластоподобных гигантских клеток в ткани опухоли может быть связано с циркулирующими моноцитарными стволовыми клетками, которые стимулируются местными тканевыми факторами или факторами, продуцируемыми опухолью, такими как цитокины, влияющими на пролиферацию и дифференцировку в остеокластоподобные гигантские клетки. Еще ближе к пониманию гистогенеза этой «необычной карциномы» подводит нас в своей работе современный автор, указывая на общие черты одноядерных опухолевых клеток и остеокластов [16]. И возможно, правы те авторы, которые предполагают, что недифференцированная карцинома с остеокластоподобными гигантскими клетками и ПГКК могут представлять морфологический спектр с «чистой» ОГКО на одном конце и ПГКК на другом [12]. Соотношение же эпителиального и мезенхимально-макрофагального компонентов зависит, вероятно, от степени молекулярной мимикрии опухолевых клеток. Неоднозначная генетическая интерпретация ГКО, по данным литературы, и редкость встречаемости этой формы в ПЖ послужило основанием для настоящей публикации.

Пациентка К., 51 год, находилась на обследовании и лечении в Национальном институте рака в отделении опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства с 21.06.2011 г. по 26.07.2011 г.

Диагноз при поступлении: опухоль крючковидного отростка ПЖ, $T_2N_xM_0$, стадия II, клиническая группа II.

Из анамнеза жизни известно, что 23.08.2007 г. пациентке выполнена резекция правого яичника и маточной трубы и аднексэктомия слева по поводу фолликулярных кист.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на слабость, болезненность в эпигастральной области, преимущественно в левом подреберье. Со слов пациентки при очередном контрольном обследовании по месту жительства опухоль не была выявлена, но, учитывая наличие жалоб, больную направили на дообследование и для выбора тактики лечения в Национальный институт рака. При клиническом обследовании: кожа и видимые слизистые бледнорозовые, чистые. При пальпации органов брюшной полости отмечала болезненность в подреберье больше слева. Опухоль не пальпировалась. Печень у реберной дуги чувствительная при пальпации, край ее острый. В нижней части живота ни опухоли, ни болезненности не отмечено. Пациентка прошла полное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование.

На электрокардиограмме от 17.06.2011 г. выявлены умеренные изменения миокарда.

При фиброколоноскопии от 23.06.2011 г. установлен хронический колит.

Эзофагогастродуоденоскопия от 21.06.2011 г. позволила констатировать, что слизистая пищевода не изменена. Слизистая желудка гиперемирована, складки эластичные.

Результат компьютерной томографии (КТ) от 17.06.2011 г.: в забрюшинном пространстве определяется увеличение крючка головки ПЖ за счет гиподенсного образования. Размеры его — $2,2 \times 2,6$ см. В головке, теле, хвосте паренхима ПЖ не изменена, сохраняется ее дольчатая структура. Панкреатический проток не расширен. К образованию тесно прилежит левая тонкокишечная вена. На этом же уровне определяется нижняя панкреатодуоденальная артерия. Ствол верхней брыжеечной вены и артерия в опухолевой процесс не вовлечены. Образование частично сдавливает отдел двенадцатиперстной кишки. Данных об увеличенных лимфатических узлах не выявлено. Со стороны соседних органов и их структуры патологические изменения не выявлены (рис. 1).

При консультации кардиолога от 30.06.2011 г. выявлена метаболическая кардиопатия, СН 0. Климактерический синдром.

Для верификации патологического процесса в ПЖ выполнена диагностическая пункция под контролем УЗИ. Получен кровянистый материал, из которого приготовлены 4 мазка на предметных стеклах и отправлены в цитологическую лабораторию, где они окрашены по методу Паппенгейма (рис. 2, 3). При ис-

следовании цитологических препаратов выявлена кровь и большое количество одноядерных и многоядерных клеток, которые располагались разрозненно и в скоплениях. Одноядерные клетки имели различную форму и размеры. Преобладали элементы вытянутой формы. Среди них отмечены овальные и реже — округлые экземпляры. Цитоплазма их тонкая, базофильная, оторстчатая, почти во всех клетках мелковакуолизованная. Одноядерные клетки определялись в группах и в виде небольших пластов, напоминающих соединительнотканые и гистиоцитарные с признаками пролиферации. Ядра в них окрашивались в фиолетовые тона средней интенсивности, немного отличались по форме и размерам. Чаще они были вытянутые и овальные, встречались и округлые. Определялись дистрофически измененные ядра, лишенные цитоплазмы. При этом они имели неровные контуры и окрашивались в более светлые тона

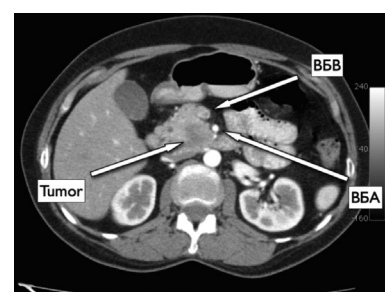


Рис. 1. КТ. Опухоль крючковидного отростка ПЖ. B5B — верхняя брыжеечная вена, B5A — верхняя брыжеечная артерия

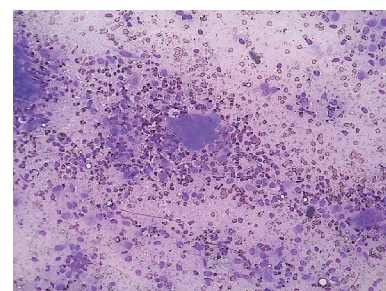


Рис. 2. Цитологический препарат. Опухоль ПЖ — ГКО. Окраска по Паппенгейму. Ув. 200

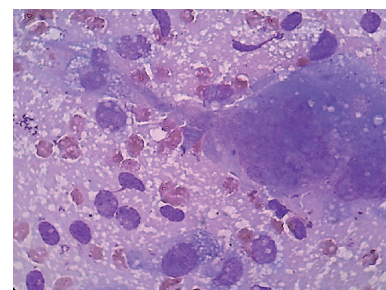


Рис. 3. Фрагмент рис. 2. Ув. 1000. Одноядерные и многоядерная клетки с вакуолизированной оторстчатой цитоплазмой

по сравнению с сохранными ядрами. Структура хроматина мелкозернистая, чаще — равномерная. Изредка встречались ядра с глыбчатой структурой хроматина. В части клеток определялись единичные мелкие ядрышки. Многоядерные клетки имели от 2–3 округлых небольших ядер до нескольких десятков. Ядра были мономорфные, неравномерно располагались по всей цитоплазме, в центре и по периферии. Они были преимущественно округлой формы, часть из них содержала по 1–2 укрупненных ядрышка. Окрашивались ядра с одинаковой интенсивностью. Цитоплазма клеток базофильная, хорошо развита, неправильной многоугольной отростчатой формы. В ней часто определялись мелкие вакуоли и оксифильная зернистость. По всем структурным признакам многоядерные клетки соответствовали остеокластам. Описанная картина цитогаммы позволила клиническому цитологу констатировать ГКО. Признаки атипии ни в одноядерных, ни в многоядерных клетках, которые могли бы отражать злокачественность опухоли не найдены.

Учитывая полученные данные клинического обследования, результатов компьютерного и цитологического исследований, решено выполнить максимальный объем оперативного вмешательства — панкреатодуоденальную резекцию.

06.07.2011 г. проведена панкреатодуоденальная резекция с лимфодиссекцией по принятой в клинике методике (рис. 4).

На утро следующего дня после операции состояние удовлетворительное, пациентка в сознании, ориентируется в пространстве. Гемодинамика стабильная: АД = 80/60 мм. рт. ст., ЧСС = 88 уд. в мин, ЧД = 17. Показатели крови соответствовали течению общего состояния пациентки в послеоперационный период, без выраженных отклонений от нормы.

В гистологическую лабораторию доставлен материал больной К., 51 год, после выполненной панкреатодуоденальной резекции. Макроскопическое описание: ПЖ с опухолью и двенадцатиперстной кишкой, желчный пузырь, лимфатические узлы. На разрезе — опухолевый узел размерами 2 x 2,5 x 3 см с неровными контурами, с кальцинатами, структура опухоли неоднородной консистенции. Желчный пузырь и сальник без особенностей.

Патологогистологическое заключение № 27762 — 71/2011: гигантоклеточная опухоль поджелудочной железы (синоним — фиброзная гистиоцитома). Желчный пузырь — явления хронического холецистита. В лимфатических узлах и в большом сальнике элементы опухоли не определяются.

Микроскопически опухоль имеет многоузловое строение. Узелки размерами 7–12 мм разделены прослойками фиброзной ткани. В составе опухоле-

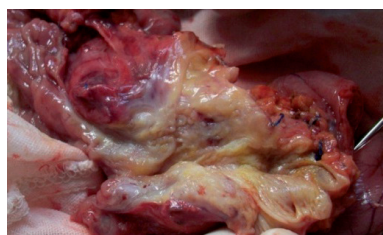


Рис. 4. Операционный препарат

вых узелков преобладают одноядерные клеточные элементы, преимущественно отростчатой или веретеновидной формы, часть из них подобна гистиоцитарным клеткам. Среди перечисленных клеточных элементов находятся множественные гигантские многоядерные клетки. Последние имеют неправильную или вытянутую форму (рис. 5 а, б). Местами обнаруживаются небольшие кровоизлияния в паренхиму опухоли. В опухоли содержится множество мелких кровеносных сосудов.

Для уточнения гистогенеза опухоли проведены ИГХ исследования с использованием следующих антител:

- Monoclonal Mouse Antibody to Human **Cytokeratin Clone AE1/AE3** (DBS, США);
- Monoclonal Mouse Anti-**Vimentin**, Clone V9 (Dako, Дания);
- Monoclonal Mouse Anti-Human **Neuron-Specific Enolase**, Clone BBS/NC/VI-H14 (Dako, Дания);
- Polyclonal Rabbit Anti-Human **S100 protein**, (Dako, Дания);
- Monoclonal Mouse Anti-Human **CD68** Clone PG-M1 (Dako, Дания);
- Monoclonal Mouse Anti-Human **CD1a**, Clone 010 (Dako, Дания);

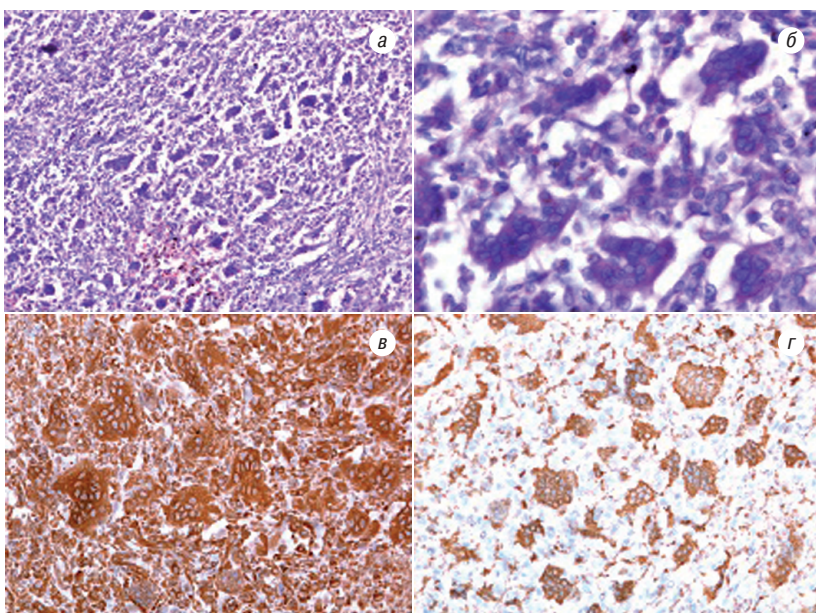


Рис. 5. Гистологический препарат. ГКО ПЖ. Окр. гематоксилином и эозином: а) ув. 100; б) ув. 400; в) экспрессия виментина в клетках опухоли, ув. 200; г) экспрессия CD68 в клетках опухоли, ув. 200

- Monoclonal Mouse Anti-Human **Smooth Muscle Actin**, Clone 1A4 (Dako, Дания);
- Monoclonal Mouse Anti-Human **Ki-67 Antigen**, Clone MIB-1 (Dako, Дания).

Выполненные ИГХ исследования показали, что большинство одноядерных и все многоядерные клетки опухоли экспрессируют винментин (рис. 5 в). Около 40% одноядерных клеток и все гигантские многоядерные клетки дают позитивную реакцию на CD68 (рис. 5 г). Гладкомышечный актин экспрессируют одиночные клетки в составе опухолевых узелков, а также клетки в составе фиброзных тяжей. Местами в опухоли обнаруживаются небольшие группы клеток, экспрессирующие S100-белок. В соединительнотканых септах, разделяющих опухолевые узелки, встречаются одиночные или группы клеток, позитивные на панцитокератин. Позитивная реакция на Ki-67 выявляется в ядрах 8% опухолевых клеток.

Результаты ИГХ исследований подтверждают гистиоцитарный генез ГКО ПЖ.

При выписке пациентка жалоб не предъявляла. В удовлетворительном состоянии выписана под наблюдение онколога по месту жительства. Рекомендовано контрольное обследование в НИР через 3 мес.

При контрольном обследовании от 01.11.2011 г.: КТ органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства; УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; общий анализ крови, биохимический анализ крови — по данным клинического осмотра прогрессирования опухолевого процесса не выявили. Рекомендовано продолжение наблюдения.

При повторному контрольному обстеженні: КТ от 14.03.2012 г. — в легких без очаговых образований. Лимфоузлы средостения не увеличены. Синусы свободные. Печень однородной плотности. ПЖ после удаления головки с сохранением ее тела и хвоста. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка однородной плотности. Стенки желудка не утолщены. Мезентериальные и забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. В малом тазу: мочевого пузыря с ровными стенками. В костях скелета в зонах исследования без деструктивных изменений. Данные о рецидиве или метастазах не выявлены. Рекомендовано контрольное обследование через 4–6 мес.

Таким образом, проведенные цитологическое, гистологическое и ИГХ исследования редко встречающейся ГКО ПЖ свидетельствуют о мезенхимальном ее генезе, что не исключает так называемого эпителио-мезенхимального пере-

хода, о чем неоднократно упоминается в новых экспериментальных работах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосенко Ф.А., Казубская Т.П., Громыко О.Е. и др. (2009) Мутации в генах *K-ras*, *BRCA1/2*, *CHEK2* и микросателлитные маркеры (потеря гетерозиготности в локусах 9p, 17p и 18q) при спорадических аденокарциномах поджелудочной железы. Молекулярная биология, 43 (3): 414–421.
2. Паклина О.В., Щеголев А.И., Галил-Оглы Г.А. и др. (2005) Классификация опухолей экзокринной части поджелудочной железы. Архив патологии, 3: 45–50.
3. Пальцев М.А., Аничков Н.М. (2005) Атлас патологии опухолей человека, М.: Медицина, 259.
4. Singhal A., Shrago S.S., Li S.-F. et al. (2010) Giant cell tumor of the pancreas: a pathological diagnosis with poor prognosis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 9: 433–437.
5. Bauditz J., Rudolph B., Wermke W. (2006) Osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas and liver. World J Gastroenterol, 12: 7878–7883.
6. Nguyen G.-K. (2008) Essentials of abdominal fine needle aspiration cytology, 1st Ed; 20–21.
7. Goldberg R.D., Michelassi F., Montag A.C. (1991) Osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas: immunophenotypic similarity to giant cell tumor of bone. Hum Pathol, 22: 618–622.
8. Jalloh S.S. (1983) Giant cell tumour ("osteoclastoma") of the pancreas — an epithelial tumour probably of pancreatic acinar origin. J Clin Pathol, 36: 1171–1175.

9. Jeffrey I., Crow J., Ellis B.W. (1983) Osteoclast-type giant cell tumour of the pancreas. J Clin Pathol, 36: 1165–1170.
10. Kloppel G., Solcia E., Longnecker D.S. et al. (1996) Histological Typing of Tumours of the Exocrine Pancreas. World Health Organization International Histological Classification of Tumors, 2-nd Ed. — Berlin.
11. Koss L.G., Melamed M.R. (2006) Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, 5th Ed: 1443.
12. Layfield L.J., Bentz J. (2008) Giant-cell containing neoplasms of the pancreas: an aspiration cytology study. Diagnostic Cytopathology, 36 (4): 238–244.
13. Mullick S.S., Mody D.R. (1996) "Osteoclastic" Giant Cell Carcinoma of the Pancreas. Acta Cytologica; 40 (5): 975–979.
14. Rosai J. (1968) Carcinoma of pancreas simulating giant cell tumor of bone. Electron-microscopic evidence of its acinar cell origin. Cancer, 22: 333–344.
15. Sakai Y., Kupelioglu A.A., Yanagisawa A. et al. (2000) Origin of giant cell in osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas. Hum Pathol, 31: 1223–1229.
16. Schramm Henning M. (2011) Extraterritorial osteoclast traits of primary cancer cells. Journal of Solid Tumors, 1 (2): 65–79.
17. Sommers S.C., Meissner W.A. (1954) Unusual carcinoma of the pancreas. Arch Patol, 58: 101–111.
18. Trepeta R.W., Mathur B., Lagin S. et al. (1981) Giant cell tumor ("osteoclastoma") of the pancreas: a tumor of epithelial origin. Cancer, 48: 2022–2028.
19. Zou X.P., Yu Z.L., Li Z.S. et al. (2004) Clinicopathological features of giant cell carcinoma of the pancreas. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 3: 300–302.

Гігантоклітинна пухлина підшлункової залози (спостереження із практики)

Л.С. Болгова, О.М. Грабовий, А.В. Лукашенко, Т.М. Ярошук, Є.О. Логінова, Т.А. Магась, М.О. Волк

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Подано спостереження із практики стосовно морфологічної діагностики гігантоклітинної пухлини підшлункової залози, що рідко зустрічається, в якому відзначено можливий різний її гістогенез — епітеліальний чи мезенхімальний. Гігантоклітинна пухлина підшлункової залози виявлена при КТ-дослідженні у хворої К., 51 рік, діагностована клінічним цитологом за матеріалом пункції пухлини, підтверджена гістологічним і імуногістохімічним методами дослідження операційного матеріалу. Позитивна реакція на віментин і CD68 дозволяє підтвердити її мезенхімальний генез.

Ключові слова: гігантоклітинна пухлина підшлункової залози, цитологічна, гістологічна, імуногістохімічна діагностика, мезенхімальний генез.

Giant cell tumor of the pancreas (practice observation)

L.S. Bolgova, A.N. Grabovyi, A.V. Lukashenko, T.M. Yaroschuk, Ye.A. Loginova, T.A. Magas, M.A. Volk

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Practice observation on the morphological diagnostics of a rare giant cell tumor of the pancreas is provided; possibility of different histogenesis — epithelial or mesenchymal — is noted in it. Giant cell tumor of the pancreas was revealed in patient K., 51 years old, during CT investigation; puncture of the tumor material was diagnosed by clinical cytologist, was confirmed histological and immunohistochemical methods of analysis of surgical specimens. Positive reaction to vimentin and CD68 can confirm its mesenchymal genesis.

Key words: giant cell tumor of the pancreas, cytological, histological, immunohistochemical diagnostics, mesenchymal genesis.