

О.В. Воробьева¹, А.В. Ласточкин²

Клинико-морфологический случай аденокарциномы слюнной железы с развитием генерализованных метастазов

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, г. Чебоксары,
²БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Опухоли слюнных желез составляют около 1–5% всех опухолей человека. Имеется определенная зависимость частоты метастазирования от вариантов гистологических типов новообразований. Более склоны к метастазированию низкодифференцированные (48,9% новообразований) и умеренно дифференцированные (20,7% случаев) формы злокачественных опухолей. В данном клинико-морфологическом случае описан вариант низкодифференцированной аденокарциномы околоушной слюнной железы с генерализованными гематогенными метастазами во внутренние органы. При гистологическом описании определяются участки опухолевой ткани, с неотчетливыми признаками функциональной дифференцировки, состоящие из полиморфных низкодифференцированных клеток, образующих неправильно сформированные железистые структуры и комплексы, с гиперхромными ядрами. На фоне опухолевой прогрессии возникла полиорганная недостаточность.

Ключевые слова: аденокарцинома, околоушная слюнная железа, метастазы

Опухоли слюнных желез составляют около 1-5% всех опухолей человека [1, 2], представляют собой гистологически и молекулярно гетерогенную группу опухолей, имеющих различное генетическое происхождение [3, 4]. Рак слюнных желез — малоизученное онкологическое заболевание, о причинах которого недостаточно достоверных данных. Мировая медицинская общественность уделяет много внимания более распространенным онкологическим заболеваниям, а такая форма встречается менее, чем в 1-5% от общих случаев заболевания, в связи с редкостью возникновения неоплазии данный клинико-морфологический случай представляет интерес для широкого круга специалистов. По данным ассоциации онкологов России метастазы возникают у 14% больных. Имеется определенная зависимость частоты метастазирования от вариантов гистологических типов новообразований. Более склоны к метастазированию низкодифференцированные (48,9% новообразо-

ваний), умеренно дифференцированные (20,7% случаев), высокодифференцированные (8%). Сопоставление морфологического строения первичной опухоли и течения метастатического процесса позволило установить четкую зависимость [1]. Высоккодифференцированные формы опухолей характеризуются поздним развитием лимфогенных метастазов (в среднем 12,5 лет от начала заболевания), при умеренном дифференцированном и низкодифференцированном типе более ранним возникновением лимфогенных метастазов от начала заболевания (соответственно в среднем 8,5 и 5 лет). В нашем клинико-морфологическом описании представлен случай низкодифференцированной аденокарциномы с генерализованным гематогенным метастазированием, причем без первичных лимфогенных метастазов, что по литературным данным встречается крайне редко.

Цель исследования — описание клинико-морфологического случая развития низкодифференцированной аденокарциномы околоушной слюнной железы, с гематогенными метастазами во внутренние органы, без лимфогенных метастазов.

Материал и методы исследования

Проведен анализ полученной сопроводительной медицинской документации (амбулаторная карта пациента, история болезни). Применена стандартная методика патологоанатомического вскрытия. Для обработки гистологических срезов аутопсийного материала использовали окраску гематоксилин-эозин, иммуногистохимическое исследование.

Результаты исследования и обсуждение

Больной 60 лет, умерший в домашних условиях, по направлению врача общей практики доставлен на патологоанатомическое вскрытие в межрайонное патологоанатомическое отделение. Согласно медицинской документации известно, что находился на диспансерном наблюдении у врача-терапевта с диагнозом: ИБС, ЦВБ. Периодически проходил стационарное лечение в связи с основным заболеванием. Выставлен посмертный клинический диагноз. Основное заболевание: ИБС: стенокардия напряжения ФК 3.

Осложнения основного заболевания: ПИКС по ЭКГ. Сопутствующее заболевание: Гипертоническая болезнь 3 стадия. ХСН 2 А. ФК 3, риск 4.

На секционное исследование доставлен труп мужчины 60 лет, пониженного питания, со слабо развитой подкожно-жировой клетчаткой. Определяются признаки, характерные для низкодифференцированной аденокарциномы околоушной слюнной железы слева (имеется изъязвленное опухолевидное образование размерами 5x4 см, выбухающее над уровнем кожи на 1 см, плотно спаянное с мягкими тканями, не подвижное, поверхность при соскабливании ножом легко крошится. На разрезах под кожей определяется серая ткань, локализованная между фасциями мышц и кожей, растущая опухоль со стороны левой околоушной слюнной железы, циркулярно окружая кровеносные сосуды с сужением их просвета из-за сдавления извне (на разрезах с участками кровоизлияний и распада). При гистологическом исследовании слюнной железы определяются участки опухолевой ткани, с неотчетливыми признаками функциональной дифференцировки, состоящей из полиморфных низкодифференцированных клеток, образующих неправильно сформированные железистые структуры и комплексы, с гиперхромными ядрами, множеством патологических митозов (рис. 1).

Определяются морфологические признаки метастазирования аденокарциномы во внутренние органы: карциноматоз брюшины, плевры, где выявляется множество серых просовидных высыпаний. В легких, печени, поджелудочной железе определяется множество серо-желтых узлов в диаметре от 0,4 до 1,5 см. При гистологическом исследовании определяются участки метастазов низкодифференцированной аденокарциномы (рис. 2, 3). Лимфатические узлы всех областей без особенностей.

Среди изменений со стороны других органов, определяются морфологические признаки, характерные для гипертонической болезни — концентрическая гипертрофия миокарда (масса 380 г, толщина стенки левого желудочка 1,8 см, правого 0,4 см). Миокард с серо-белесоватыми периваскулярными прожилками. Морфологическим субстратом является гипертрофия кардиомиоцитов, диффузный миокардиофиброз, зоны полнокровия и кровоизлияния, распространенный артериолосклероз. Стенки коронарных артерий утолщены за счёт наличия бляшек белого и жёлтого цвета, режущихся с хрустом.

Определяются признаки полиорганной недостаточности, макроскопическая картина характерна для отека головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие: выявляются сглаженные борозды, сосудистые сплетения умеренно полнокровные,

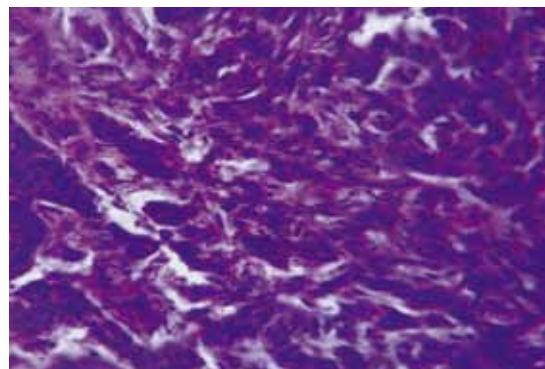


Рис. 1. Низкодифференцированная аденокарцинома околоушной слюнной железы с признаками функциональной дифференцировки, состоящей из полиморфных низкодифференцированных клеток, образующих неправильно сформированные железистые структуры и комплексы, с гиперхромными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, ×900

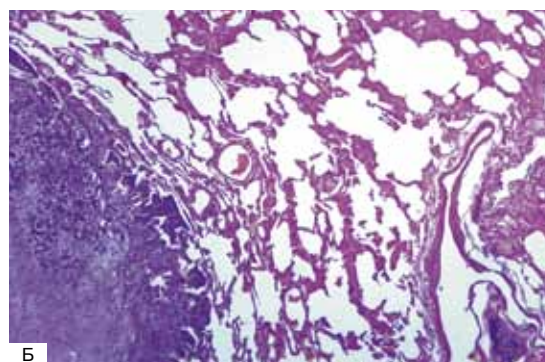
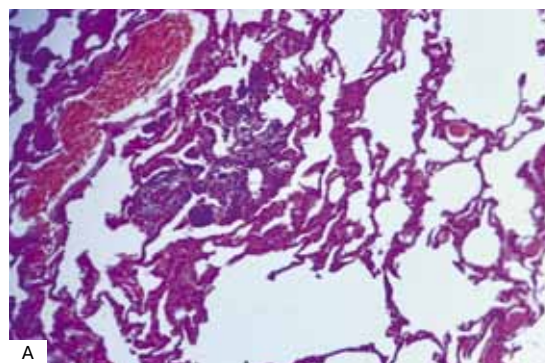


Рис. 2. А, Б. Метастатический участок низкодифференцированной аденокарциномы околоушной слюнной железы в легкое. Опухолевая ткань состоит из полиморфных низкодифференцированных клеток, образующих неправильно сформированные железистые структуры, с гиперхромными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

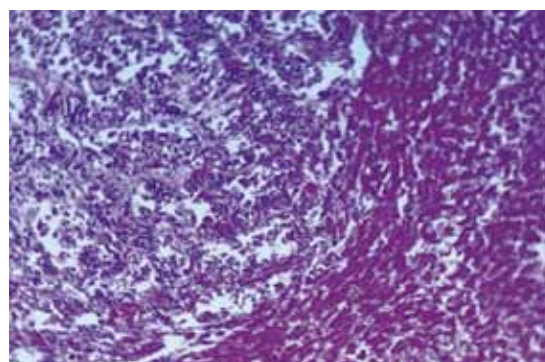


Рис. 3. Метастатический участок низкодифференцированной аденокарциномы околоушной слюнной железы в печени. Опухолевая ткань состоит из полиморфных низкодифференцированных клеток, образующих неправильно сформированные железистые структуры, с гиперхромными ядрами, атрофия и дислокация печеночной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

отежные. Определяется борозда вклинения в большое затылочное отверстие. Также выявляется отек легких, пальпаторно легкие неравномерно уплотнены, на разрезах красно-коричневого цвета, повышенной влажности и кровенаполнения, с поверхности разрезов стекает пенная жидкость в большом количестве. При микроскопическом исследовании в головном мозге констатируется периполюлярный и периваскулярный отек.

При иммуногистохимическом исследовании низкодифференцированной аденокарциномы использовали реакцию на ЦК8, ЦК18, vcl-2, что выявляет положительную экспрессию в опухолевой ткани. Важное значение имеет определение индекса пролиферации (Ki-67), в этой опухоли составляет 7%.

При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли обычно положительны на цитокератин 7 (CK7), CK20 и HER2. Исследования патогенеза опухолей околоушной слюнной железы выявили гиперэкспрессию *HER2* у более, чем 1/3 пациентов. Кроме того, гиперэкспрессия *p53* и высокая частота анеуплоидии ДНК также распространены. Оба маркера *HER2* и *p53*, избыточная их экспрессия, коррелируют с ранним развитием рецидива заболевания, отдаленных метастазов и выживаемости. Другие мутации, описанные в опухолях околоушной слюнной железы включают онкоген вирусной *v-Raf (BRAF)*; фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, каталитическая субъединица α (PIK3CA); рецепторная тирозинпротеинкиназа *erbB-2 (ERBB2)*; *PTEN*; и *EGFR* [3, 4, 5].

Таким образом, на основании результатов секционного исследования выставлен патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: низкодифференцированная аденокарцинома околоушной слюнной железы слева, с участками распада, с прорастанием в мягкие ткани шеи, изъязвлением кожи и сдавлением нервных стволов и сосудов, множественные метастазы во внутренние органы. T4bN0M1. Осложнения основного заболевания: Отек легких. Отек головного мозга. Дислокация и вклинение ствола головного мозга и миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Сопутствующие заболевания: Гипертрофия миокарда (масса сердца 380,0 гр, толщина стенки левого желудочка 1,8 см, правого 0,3 см). Атеросклероз венечных, церебральных артерий III стадии.

Патоморфологический и иммуногистохимический анализ позволил верифицировать клинически не диагностированный случай низкодифференцированной аденокарциномы слюнной железы с генерализованными метастазами.

Заключение

Аденокарцинома околоушной слюнной железы отличается от других злокачественных опухолей слюнных желез особенностями формирования железистых и папиллярных структур [3]. Неоднородность аденокарциномы объясняется разнообразием типов клеток, составляющих опухоль и их структурных взаимоотношений [1, 3, 5]. По своим клинико — морфологическим критериям аденокарцинома относится к злокачественным новообразованиям, которые обладают различными степенями дифференцировки. Вне зависимости от степени дифференцировки данного рака, характерными признаками является — инвазивный рост опухоли (несколько лет), метастазирование. Для аденокарциномы характерны сначала лимфогенные метастазы в регионарные шейные лимфатические узлы одноименной стороны, иногда двусторонние метастазы [6, 8]. Однако возможно и гематогенное метастазирование. В представленном клинико-морфологическом случае аденокарциномы околоушной слюнной железы, отсутствовали характерные метастазы в шейные и подчелюстные лимфатические узлы. Произошло гематогенное метастазирование с развитием генерализованных метастазов во внутренние органы, что бывает крайне редко. Можно предположить, что данное нетипичное метастазирование произошло гематогенным путем вследствие агрессивного течения процесса. Не исключается и роль морфологических особенностей аденокарциномы, отличающей её от других злокачественных опухолей околоушных слюнных желез. В связи с этим, представленный случай представляет интерес и имеет практическое значение для специалистов при определении прогноза, что позволит своевременно назначить лечение и улучшить прогноз для таких пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеев А.А., Туффаха Муин С.А., Гичко С.Г. Морфологическая диагностика злокачественных опухолей больших слюнных. Челюстно-лицевая хирургия и хирургическая стоматология. 2015; 4: 82-86. [Timofeev A.A., Tuffaha Muin S.A., Gichko S.G. Morphological diagnosis of malignant tumors of large salivary. Oral and maxillofacial surgery. 2015; 4: 82-86].
2. Ali S., Bryant R., Palmer F.L. et al. Distant Metastases in Patients with Carcinoma of the Major Salivary Glands. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(12): 4014–9. doi: 10.1245/s10434-015-4454-y.
3. Brennan P.A., Davies B., Poller D. et al. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of salivary gland tumors: Repeat aspiration provides further information in cases

with an unclear initial cytological diagnosis. Br. J. Oral-Maxillofac. Surg. 2010; 48: 26-29.

4. Simpson R.H., Skalova A., Di Palma S., Leivo I. Recent advances in the diagnostic pathology of salivary carcinomas. Virchows Arch. 2014;465:371–384.
5. Stenman G., Persson F., Andersson M.K. Diagnostic and therapeutic implications of new molecular biomarkers in salivary gland cancers. Oral Oncol. 2014;50:683–690.
6. Taghavi N., Sargolzaei S., Mashhadiabbas F. et al. Salivary gland tumors. Turk Patoloji Derg. 2016; 32(1):35–9. doi: 10.5146/tjpath.2015.01336.

Поступила в редакцию 17.12.2019 г.

O.V. Vorobeva¹, A.V. Lastochkin²

Clinical and morphological case of salivary gland adenocarcinoma with the development of generalized metastases

¹FSBEI HE «I. N. Ulianov Chuvash State University»,
Cheboksary,

²BU «Republican Bureau of Forensic Medical Examination» of the Ministry of Health of Chuvashia,
Cheboksary

Tumors of the salivary glands make up about 2-6% of all human tumors. There is a certain dependence of the frequency of metastasis on the variants of histological types of neoplasms. Low-differentiated (48.9% of neoplasms) and moderately differentiated (20.7% of cases) forms of malignant tumors are more prone to metastasis. In this clinical and morphological case, a variant of low-grade adenocarcinoma of the parotid salivary gland with generalized hematogenous metastases to the internal organs is described. The histological description determines areas of tumor tissue with indistinct signs of functional differentiation, consisting of polymorphic low-differentiated cells that form incorrectly formed glandular structures and complexes with hyperchromic nuclei. Against the background of tumor progression, multiple organ failure occurred.

Key words: adenocarcinoma, parotid salivary gland, metastases