

Universitatea de Medicina si Farmacie “Carol Davila” Bucuresti
Facultatea de Medicina

Teza de Doctorat

**STUDIUL HISTOLOGIC ȘI IMUNOHISTOCHIMIC
AL TUMORILOR MEDIASTINALE**

Doctorand
Marius Curea

Conducator stiintific
Prof. Univ.dr. Florica Stăniceanu

Bucuresti 2008

REZUMAT

Lucrarea de față are la bază cazuistica Spitalului Clinic de Urgență Militar Central din București din perioada 01.04.2001 – 31.03.2005.

În această perioadă au fost diagnosticate și operate în clinica de Chirurgie Toracică 212 cazuri de tumori mediastinale.

Dintre acestea, 14 au fost ulterior eliminate, datorită lipsei unor date, rămânând în studiu 198 de cazuri.

Materialul operator a fost trimis spre examinare Secției de Anatomie Patologică.

Studiul are la bază diagnosticul pozitiv și diferențial al tumorilor mediastinale cu urmărirea stabilirii unor algoritmi de lucru în elaborarea acestora, având drept scop stabilirea cât mai precisă a unui diagnostic histologic, a stadiului de evoluție, a relației dintre clinică, imagistică și morfologie, urmărindu-se orientarea cât mai bună a conduitei terapeutice ulterioare.

Datorită diversității extreme a leziunilor tumorale și pseudotumorale ce pot apare în această zonă problemele de diagnostic sunt numeroase și implică utilizarea unor tehnici de lucru complexe, precum și o bună corelare a datelor histologice cu cele clinice și paraclinice.

La fiecare caz au fost studiate datele clinice, apoi au fost notate observațiile macroscopice. A urmat procesarea histopatologică a pieselor operatorii, urmând apoi examinarea microscopică a preparatelor histologice în colorații clasice. S-a stabilit un diagnostic de prezumție sau de certitudine, urmând apoi etapa facultativă a tehnicilor speciale – colorații IHC – pentru confirmare, diagnostic diferențial sau determinarea unor markeri tumorali necesari pentru tratament.

După analiza fiecărui caz în parte a urmat o sinteză a acestora, fiind grupate după o serie de criterii – urmărind în special tipurile histologice și categoriile acestora – și urmărindu-se un tipar comun de lucru.

Diagnosticul tumorilor mediastinale începe în clinică, prin examenul clinic al bolnavului. Urmează explorările radiologice, care stabilesc localizarea și dimensiunea tumorii, precum și caracterul ei solid/chistic, invaziv/delimitat, etc. Diagnosticul final este cel histopatologic.

Materialul biologic necesar pentru diagnosticul anatomo-patologic se obține printr-un act chirurgical ce poate consta în:

- puncție aspirativă cu ac fin;
- puncție-biopsie cu ac gros;
- mediastinoscopie;
- toracoscopie;
- toracotomie.

Diagnosticul anatomo-patologic începe cu examinarea macroscopică a piesei și măsurarea acesteia.

Pentru unele situații de necesitate se efectuează un examen histopatologic rapid, “extemporaneu” prin secționare la congelare și examinarea la microscop după obținerea unei colorații rapide. Diagnosticul extemporaneu este unul orientativ, cerut de chirurg pentru orientarea atitudinii operatorii viitoare. Acest examen apreciază prezența sau absența leziunilor tumorale [necesar la mediastinoscopie, uneori fiind recoltate fragmente din capsula tumorală sau fragmente necrotice aceluare, improprie pentru diagnostic, fiind obligatorie recoltarea altor fragmente, mai reprezentative]; de asemenea, se poate aprecia prezența unor leziuni pseudotumorale. Tot la acest examen se poate aprecia, într-o oarecare măsură, prezența malignității și tipul histologic general al formațiunii tumorale, precum și invazivitatea acesteia.

Din piesa proaspătă se pot recolta fragmente pentru microscopie electronică, acestea necesitând o preparare specială.

Pentru diagnosticul histopatologic se procedează la fixarea piesei operatorii. Aceasta a fost făcută cu formol tamponat 10%, dar se pot utiliza multiple metode de fixare, în funcție de leziune, tehnicile ulterioare de prelucrare și de condițiile locale de lucru. Formolul este preferat pentru faptul că se poate utiliza pentru toate tipurile de țesuturi, este compatibil cu majoritatea tehnicilor de includere și de colorare ulterioare și este ieftin. Urmează includerea piesei într-un mediu de includere menit să permită realizarea de secțiuni fine, care, după colorare, se vor examina la microscop. Includerea se face indeobște în parafină, care este de asemenea ieftină, se poate procesa ușor, și este compatibilă cu majoritatea tehnicilor de colorare utilizate în prezent.

Colorarea secțiunilor are drept scop evidențierea structurilor tisulare și celulare, care pot fi examinate și chiar măsurate la microscopul optic. Aproape toate tehnicile de colorare se bazează pe colorații bicrome [doi coloranți] și tricrome [trei coloranți], mai rar fiind utilizate colorații monocrome sau policrome. În anatomia patologică se utilizează colorații uzuale (generale) și colorații speciale. Colorațiile uzuale (generale) pun în evidență structura tisulară generală și unele trăsături celulare, fiind utilizate pentru toate tipurile de preparate histologice. Ele includ colorațiile: hematoxină-eozină [HE], hematoxină-eozină-safran [HES], van Gieson [VG], tricrom Masson. Colorațiile speciale pun în evidență anumite structuri celulare și/sau tisulare și sunt colorații histochemice și imunohistochemice [IHC]. Colorațiile histochemice utilizează principiul reacției specifice de culoare a anumitor substanțe cu alte substanțe și pun în evidență diferiți compuși celulari sau extracelulari. Ele se efectuează după cele uzuale, care orientează specialistul către necesitatea realizării acestora și către alegerea lor. Cele mai uzitate sunt cele pentru: mucine, grăsimi, pigmenți, reticulină; mai rar se efectuează cele pentru fier, fibre elastice, amiloid, etc. Numărul acestor colorații este de ordinul sutelor, dar utilizarea lor este tot mai frecvent înlocuită de cea a imunohistochemiei, care permite evidențierea mai precisă a unui număr imens de structuri moleculare. Această tehnică face obiectul unui capitol separat.

Diagnosticul microscopic începe cu examinarea lamelor în colorație uzuală, de regulă HE. Se apreciază prezența leziunilor tumorale, caracterele de benignitate sau de malignitate, tipul histologic. Diagnosticul diferențial se face între leziuni tumorale și non-

tumorale, între benignitate și malignitate, între diverse tipuri și subtipuri de tumori maligne, între diferite grade de diferențiere tumorală, între o leziune invazivă și una non-invazivă. Pentru diagnostic diferențial se folosesc tehnicile de colorare histochimică și IHC. Diagnosticul final însumează toate aceste aspecte și presupune stabilirea caracterului tumoral al leziunii, gradul de malignitate, tipul histologic, gradul de diferențiere și nivelul de invazie, stabilindu-se, atunci când se poate, stadiul evolutiv al bolii. Biopsiile mici, obținute prin tehnici minim invazive, au scopul determinării tipului histologic de tumoră, în vederea abordării terapeutice ulterioare.

Fiecare caz din studiu reprezintă un pacient de la care s-a recoltat material biopsic, fie prin intervenții minim invazive [toracoscopie, mediastinoscopie], fie prin intervenție largă, cu intenție de rezecție.

Materialul biologic a fost prelucrat prin tehnici de histopatologie: secționare la congelare sau/și la parafină.

Pentru examenele extemporanee, atunci când au fost cerute, s-au ales fragmente ce au fost congelate la -20 - -25 grade Celsius, apoi secționate cu criomicrotomul. Secțiunile au fost întinse pe lame de sticlă curate și colorate prin tehnici rapide de tip HE sau Toluidin-metionin-metilen-blau. După montare, s-au examinat la microscopul optic în vederea stabilirii unui diagnostic preliminar, util direcționării actului operator chirurgical.

Tehnica de prelucrare la parafină începe utilizându-se fixarea în formol tamponat 10% timp de 24-48 de ore la temperatura ambientală, urmată de alegerea și orientarea fragmentelor tisulare, includerea la parafină, turnarea blocurilor și secționarea acestora, întinderea secțiunilor pe lame de sticlă obișnuite, acoperite cu adeziv format din amestec de albumină și glicerină a.a., apoi colorarea prin tehnica HE. După montarea cu Balsam de Canada, lamele s-au examinat la microscopul optic în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic sau a strategiei ulterioare de lucru. Acolo unde nu a fost posibilă stabilirea unui diagnostic de certitudine după examinarea secțiunilor colorate HE, s-au utilizat colorații speciale și tehnici de IHC, prin realizarea de noi secțiuni din blocurile de parafină.

Alegerea bateriei de anticorpi utilizați se face după examenul microscopic al lamelor colorate HE și direcționarea diagnosticului.

Tumorile mediastinale reprezintă un segment foarte complex al patologiei tumorale, care s-a dezvoltat enorm în ultimii ani datorită perfecționării tehnicilor operatorii, dar și a metodelor de diagnostic. Numărul acestor tumori este foarte mare, făcând dificilă atât tipizarea cât și clasificarea lor. Pentru stabilirea unui diagnostic este necesar să fie urmărit un algoritm de lucru, care să faciliteze acest lucru. În studiul de față am propus un astfel de algoritm care să urmeze pașii de mai jos:

1. se observă dacă leziunea este chistică sau solidă;
2. se observă dacă celularitatea este benignă sau malignă;
3. când celularitatea este franc malignă, se încearcă încadrarea într-una din următoarele categorii:
 - a. celule mici
 - b. celule mari poligonale
 - c. celule mari și mici
 - d. celule fusiforme și pleomorfe
 - e. celularitate mixoid-adipocitică.
4. după încadrarea într-una din categoriile de mai jos se stabilește un diagnostic preliminar în colorație uzuală hematoxilină-eozină
5. dacă diagnosticul nu este cert sau dacă este necesară fenotiparea, se efectuează testele imunohistochimice.

Leziunile chistice pot fi chisturi propriu-zise sau tumori ce degenerază chistic și sunt destul de rare. Chisturile propriu-zise reprezintă aproximativ 5% din cazuri. Ele sunt mai degrabă leziuni malformative decât tumorale adevărate și se dezvoltă din diferite structuri primitive, de la care își iau numele. Sunt tapetate de epiteliu de tip respirator (chisturile bronhogene), scuamos (chisturile esofagiene) sau mezotelial și au perete subțire fibros. Chisturile timice conțin țesut timic cu corpusculi Hassall în perete.

În cadrul ***neoplasmelor solide cu celularitate benignă***, un loc aparte îl ocupă **timoamele**. Pot avea aspect solid sau chistic și pot fi încapsulate sau invazive. Diagnosticul

diferențial al diferitelor variații sau tipuri histologice, ca și cu alte tipuri tumorale este adesea dificil. În primul rând, trebuie stabilită benignitatea celulară, bazându-ne în primul rând pe căutarea și numărarea mitozelor, care trebuie să fie absente sau foarte rare – nu s-a stabilit un număr exact, dar se consideră că mai puțin de 5 mitoze pe 10 câmpuri microscopice mari (obiectiv 40x) reprezintă un argument împotriva malignității. Tiparea histologică a timoamelor este uneori destul de dificilă, existând numeroase variante, inclusiv cele intermediare între tipurile net definite și nu s-a dovedit a avea implicații prognostice, deși s-a constatat că timoamele de tip A [medulare, cu celule fusiforme] sunt mai puțin agresive și invazive decât celelalte – în seria de față, din 4 cazuri, 3 au fost non-invazive și unul invaziv, spre deosebire de celelalte tipuri, care au fost toate invazive. În schimb, este deseori problematic diagnosticul diferențial al timoamelor cu alte forme de tumori sau de leziuni pseudotumorale.

Un timom de tip epitelial [tip A sau AB sau B3] trebuie diferențiat de un carcinom – absența mitozelor sau numărul lor extrem de mic fiind determinante; atipiile pot fi prezente în timoame în număr variabil, dar nu sunt indicatoare ale malignității. Factorii de proliferare au în general valori reduse, sub 10%, spre deosebire de carcinoame sau limfoame unde au valori mult mai mari.

Un timom bogat în limfocite [tip B1 sau B2] poate fi asemănător cu o **hiperplazie timică** sau cu un **limfom**.

În special în cazurile cu myastenia gravis apare problema diferențierii timoamelor, mai ales cele microscopice bogate în limfocite, de o **hiperplazie timică**. În general, este esențial să se observe în ce măsură se păstrează structura timică:

- în hiperplazie aceasta este păstrată, cu diferențiere netă între corticală și medulară, prezență de foliculi limfoizi bine formați, cu centri germinali, și prezența unor grupuri de celule epiteliale proliferate ce pot forma chiar corpusculi Hassall, aceștia din urmă fiind uneori în număr foarte mare;

- în timom structura este ștearsă, fiind înlocuită de o populație de limfocite ce pot prezenta atipii și chiar mitoze, printre ele fiind dispersate celule epiteliale în număr variabil, de obicei puțin vizibile, cu nuclei ovali, cu cromatină fin dispersată, și o cantitate moderată

de citoplasmă amfofilă; uneori pot să apară microchisturi, mici lacuri seroase perivascularare, mastocite dispersate [evidențiate prin meoda cloroacetat-esterazei]; pot să apară arii de diferențiere medulară; imunohistochimia pune în evidență prezența celulelor epiteliale, frecvent dispuse în rețea, și care sunt absente în leziunile limfoproliferative.

Un timom bogat limfocitar trebuie uneori diferențiat de o **boală Castleman [hiperplazia angiofoliculară limfoidă – HAFL]**, o afecțiune hematolimfoidă particulară ce se prezintă clinic cu semnele și simptomele unor mase sau cu semne și simptome generale, precum febră, scădere în greutate și anemie. HAFL este frecvent localizată în mediastin și poate fi confundată cu un timom bogat limfocitar sau cu un limfom. În general, spre deosebire de timoame, HAFL este localizată mai frecvent în limfoganglionii loco-regionali și rareori în timus; aceștia au arhitectura distorsionată, cu prezența unor agregate de limfocite mici mature și compresia sinusoidelor. Foliculii conțin o proliferare neobișnuită de vase mici, înconjurată de material fibro-hialin eozinofil în cantitate variabilă; mulți dintre ei sunt înconjurați de șiruri de limfocite dispuse concentric, “în bulb de ceapă”, ca o zonă de manta hipertrofică. Există o varietate de HAFL, denumită plasmocitară, în care zonele interfoliculare sunt pline cu plasmocite mature. Nici unul din aceste aspecte nu se observă în timoame.

Un diagnostic diferențial dificil poate fi acela între un **timom predominant limfocitar** și un **limfom**, mai ales un limfom limfoblastic. Deși, statistic, apar mai frecvent la grupe diferite de vârstă, în realitate există o zonă mare de suprapunere, astfel încât vârstă nu e un factor foarte important în stabilirea diagnosticului. Nici formula sanguină nu este de mare ajutor, un număr ridicat de celule albe, mai des întâlnit în limfoame, putând să apară și în timoame. Aspectele similare din punct de vedere histologic sunt infiltrarea difuză cu limfocite de talie mijlocie-mică, cu nuceli convoluți și prezența de mitoze. Chiar și tabloul IHC este similar, amândouă leziunile exprimând CD1, CD2, CD3, CD99 (MIC-2) și bcl-2. Singurul mod de diferențiere este punerea în evidență a markerilor epiteliali – citokeratine, EMA –, care marchează celulele epiteliale dispersate printre limfocite, uneori greu vizibile în colorații uzuale. Un limfom poate conține rare celule epiteliale non-neoplazice prinse în

tumură, dar în cazul unui timom ele sunt mult mai frecvente, formând o rețea epitelială în care sunt prinse limfocitele. Microscopia electronică, atunci când este disponibilă, pune în evidență, în cazul timoamelor, prezența de jonțiuni intercelulare între procesele apozitionate ale celulele epiteliale, precum și bogăția de tonofilemente din aceste elemente, spre deosebire de limfoame, unde nu apar. Un alt limfom care poate să semene foarte mult cu un timom predominant limfocitar este limfomul Burkitt, care poate să formeze mase mediastinale fără alte determinări. Mulți dintre pacienți au deja diagnosticat în antecedente un sindrom de imunodeficiență [SIDA] determinat de HIV, ceea ce facilitează diagnosticul. Aspectul histologic de “cer înstelat” determinat de prezența macrofagelor cu corpi tingibili poate să apară și în timoame, dar aspectul nucleilor în limfomul Burkitt, cu cromatină grunjoasă, dispusă în bulgări mari, cu nucleoli proeminenți și numeroase mitoze, este caracteristic limfomului. Profilul IHC este și el diferit, prezența rețelei de celule epiteliale fiind caracteristică timomului.

Timoamele cu celule fusiforme pot fi dificil de diferențiat de tumori fibrohistiocitare: **histiocitomul fibros benign** și **hemangiopericitomul**. Aspectele histologice sunt similare, deși timoamele pot păstra unele caracteristici precum prezența de micro- sau macrochisturi, septuri fibroase sau lacuri seroase perivascularare, absente în tumorile mezenchimale. Profilul IHC este complet diferit: timoamele sunt intens pozitive la markeri epiteliali (citokeratine, EMA) și negative la cei mezenchimali (vimentin), în timp ce tumorile mezenchimale reacționează exact invers (negativ pentru markerii epiteliali, pozitiv pentru cei mezenchimali).

Alte tumori benigne Întâlnite uneori în mediastin sunt **lipoamele** și **timolipoamele** – macroscopic sunt similare, dar timolipoamele conțin insule de țesut timic normal sau proliferant pe linie epitelială diseminate într-un țesut adipos normal din punct de vedere histologic, spre deosebire de lipoame, care sunt constituite exclusiv din țesut adipos, cu prezența eventuală a unor septuri fibroase.

Tumorile nervoase ale mediastinului posterior sunt în general derivate din celulele Schwann ale tecilor nervoase (tumori ale tecilor nervoase – TTN): **neurilemoame** și **neurofibroame**; ele trebuie diferențiate de **tumori ganglioneuronale** ce se dezvoltă în aceeași zonă.

Neurilemoamele sunt bine delimitate și atașate unui nerv mare și au, din punct de vedere histologic, două aspecte caracteristice: Antoni A și Antoni B – în primul aspectul celular este predominant storiform, cu despunere în palisadă a nucleilor; în celălalt, aspectul este lax, celulele fiind dispuse neregulat într-o stromă mixoidă. Pot prezenta arii de diferențiere specifică, o trăsătură caracteristică a acestor tumori; arii pigmentare; pleomorfism și hiperchromazie nucleare; calcificări psamomatoase; aspecte dens celulare cu dispunere în “os de pește” aceluilor, ușoare atipii și frecvente mitoze – ceea ce poate sugera prezența unui sarcom, dar lipsesc caracteristicile evidente de malignitate (sunt încapsulate, nu au necroză și nici mitoze atipice).

Neurofibroamele sunt de obicei slab delimitate și pot fi multiple, mai ales în formele genetice (neurofibromatoza von Recklinghausen); pot fi centrate de o rădăcină nervoasă și pot avea o componentă intradurală și una extradurală. Microscopic, au un aspect mai uniform – celule fusiforme dispuse în fascicule sau storiform, uneori având aspect plexiform. Pot fi uneori confundate cu tipul Antoni B al unui neurilemom.

Ganglioneuroamele – tumori ale copiilor și adolescenților dar care pot fi întâlnite și la adult – sunt și ele bine delimitate și încapsulate și au în mod caracteristic prezente celule mari de tip ganglionar pe fondul unei strome fibroare, asemănătoare celei din neurofibroame. Aceste celule pot fi foarte rare și necesită explorare extensivă a leziunii. Pot fi ușor identificate cu markeri neuronali: NSE, Synaptophysin, neurofilamente, proteina S100. Pot conține și o componentă neuroblastică, mai frecventă la copii, constituită dintr-o populație de celule mici albastre, și care reprezintă componenta mai nediferențată a tumorii – denumită *ganglioneuroblastom* – și care poate avea potențial de malignitate.

Există patru *leziuni mezenchimale citologic benigne* care trebuie diferențiate între ele și de alte tumori maligne care produc reacții stromale desmoplazice puternice. Cele patru leziuni sunt: **tumora fibroasă solitară (TFS)**, **fibromatoza agresivă sau desmoidul (FA)**, **mediastinita sclerozantă (MS)** și **tumora inflamatorie miofibroblastică (TIM)**.

TFS apare cel mai frecvent în pleură, dar se poate dezvolta și în țesuturile conjunctive mediastinale, fără relație cu pleura. Este bine delimitată, fermă, de culoare gri, cu aspect storiform. Histologic este constituită din celule fusiforme dispuse storiform sau difuz, într-o matrice densă fibro-hialină sau mixoidă. Vascularizația este bogată. Mitozele sunt în general rare, dar pot exista tumori cu până la 10 mitoze pe câmp microscopic la obiectiv mare (high power field – HPF). IHC sunt pozitive pentru vimentin și CD34 și negative pentru citokeratine, EMA, proteina S100, desmin, actin.

FA este tipic infiltrativă, fiind slab delimitată de țesuturile vecine, pe care le infiltrează și le distruge. De obicei se dezvoltă spre peretele toracic, pe care îl infiltrează. Poate prinde vase mari, nervi sau esofagul, dând fenomene de compresie și generând sindroamele aferente. Macroscopic, are consistență fermă și culoare cenușie sau albicioasă. Microscopic, sunt constituite din celule fusiforme dispuse fasciculat sau lax difuz, într-o matrice fibro-mixoidă în cantitate variabilă bogată în vase cu pereți groși. Marginile sunt infiltrative, astfel încât se amestecă cu țesuturile înconjurătoare, care sunt prinse în tumoră – în mod caracteristic se pot observa fibre musculare degenerate, filete nervoase sau țesut adipos sau osos prinse în masa de țesut fibros.

Mediastinita sclerozantă apare exclusiv în mediastinul antero-superior. Apare macroscopic ca o masă de țesut fibros dens bine delimitat de țesuturile înconjurătoare, dur, albicios, omogen. Microscopic este constituită dintr-un țesut fibro-hialin paucicelular, în care pot să apară grupuri de limfocite de diverse dimensiuni precum și granuloame cu sau fără necroză cazeoasă. Leziunea pare a fi, în cel puțin 50% din cazuri, un răspuns la prezența unor germeni precum *Histoplasma capsulatum* (detectabil prin impregnație argentică în granuloame), histoplasmoză, aspergilloză, cryptococoză, mucormycoză, sarcoidoză, nocardioză, actinomycoză, sifilis, terapie cu methysergide (un antimigrenos) sau traumatism toracic.

Tumora inflamatorie miofibroblastică este considerată un neoplasm adevărat – ca și desmoidul, considerat azi drept un fibrosarcom bine diferențiat – cu frecvență foarte mică. Aspectul este similar cu fibromatoza, dar celularitatea este mai bogată; între celulele fusiforme sunt prezente limfocite și alte elemente inflamatorii dispersate. IHC reactionează pozitiv pentru vimentin și alpha-isoform actin, reacție încrucișată între tumorile pur fibroblastice și cele musculare netede.

În evaluarea unor tumori fibroase este important să se ia în considerație faptul că există câteva tumori maligne – unele limfoame, cum ar fi scleroza nodulară din boala Hodgkin, carcinoame primitive sau metastatice, mai ales cele iradiate, mezoteliome desmoplastice, etc. – ce pot produce mari cantități de țesut fibros, în care celulele maligne sunt rare și dispersate, putând fi ignorate. De aceea este util să se lucreze de rutină și markeri precum: citokeratine, CD15, CD20, CD30, CD45.

În mediastin pot să apară **teratoame mature**, cu histologie benignă. Ele sunt foarte rare și trebuie diferențiate de alte tumori mixte cu celule germinale (TMCG) a căror componentă pot fi, aceste tumori putând fi primitiv mediastinale sau metastatice. Teratoamele pot îmbrăca o imensă varietate de aspecte histologice, putând conține practic orice tip de țesut adult sau chiar imatur, derivat din una, două sau trei foițe embrionare. Pot fi chistice sau solide. Tot în categoria teratoamelor sunt incluse hamartoamele pulmonare care se pot dezvolta subpleural, ocupând mediastinul. Cele mai frecvente dintre acestea sunt cele chondroide, constituite din țesut cartilaginos matur sau/și imatur ce poate conține focare de osificare.

Tumorile maligne ce pot să apară în mediastin sunt diverse. Pentru simplificarea diagnosticului pozitiv și diferențial este util un algoritm de lucru în care acestea sunt împărțite în 5 categorii:

- tumori cu celule mici
- tumori cu celule mari poligonale
- tumori cu celule mari și mici
- tumori cu celule fusiforme și pleomorfe

- tumori cu celularitate de tip mixoid-adipocitic

Tumorile cu celule mici includ, mai frecvent carcinomul microcelular neuroendocrin (CMCNE), carcinomul scuamos bazaloid, neuroblastomul și tumorile înrudite, tumora primitivă neuro-ectodermală (PNET), rhabdomiosarcomul și limfoamele cu celule mici.

Carcinomul microcelular (CMCNE) este o tumoră ce afectează frecvent mediastinul. Originea este de obicei pulmonară, afectarea mediastinului fiind astfel secundară. Tot secundară este și în cazul metastazelor din alte organe (tub digestiv, ovar, etc.). Există și CMCNE primitiv mediastinale, dar diagnosticul este unul de excludere, extrem de dificil dacă ținem cont de faptul că unele CMCNE pulmonare nu sunt detectabile Rx, CT sau RMN, ca și de faptul că, de cele mai multe ori, în momentul diagnosticului, tumora este foarte invazivă, în plămân, dar și în structurile adiacente. Aspectul macroscopic și microscopic este același, indiferent de origine. Tumora este cărnoasă, alb-gri, moale, cu arii de necroză și de hemoragie, fiind uneori asemănătoare unui limfom. Microscopic, aspectul caracteristic este cel al unei populații dens celulare, cu celule mici, rotunde sau ovale, cu nuclei mari denși, întunecați, și citoplasmă foarte puțină, cu foarte frecvente mitoze, dispuse în plaje, formațiuni organoide, sau rozete; ariile de necroză sunt frecvent întâlnite; pe biopsiile mici apar frecvent artefacte de strivire; uneori se poate observa fenomenul Azzopardi (depunere de material intens bazofil sub formă de inele pe vase de sânge); unele tumori pot prezenta arii de diferențiere divergentă – carcinom scuamos și/sau adenocarcinom. O problemă în diagnostic este diferențierea de carcinoide (carcinoame neuroendocrine de grad 1 – cele tipice – și 2 – cele atipice). Din punct de vedere al tratamentului nu are foarte mare importanță; din punct de vedere al prognosticului, CMCNE este cel mai agresiv, cu o rată de fatalitate ce se apropie de 100% într-un an de la diagnostic, în timp ce celelalte forme, deși au un potențial ridicat de agresivitate, au o evoluție mai lentă. IHC, CMCNE are reacție pozitivă la citokeratine, markeri neuroendocrini (chromogranin A, synaptophysin, Leu-7/CD57, unele neuropeptide precum ADH), dar nici unul din markeri nu dă reacție pozitivă 100% și nici nu poate face

diferențierea de celelalte carcinoide, nici măcar factorii de proliferare, care dau un răspuns destul de capricios, deși intensitatea reacției acestora pare să fie corelată cu agresivitatea tumorii. Nu există markeri care să facă o diferențiere între tumorile primitiv mediastinale și cele secundare, dar această diferențiere nu pare să aibă finalitate în tratament și prognostic.

97,129

Carcinomul scuamos bazaloid (CSB) poate fi și el primitiv sau, mai frecvent, secundar, cu origine probabilă în plămân, esofag, oro-faringe, hipo-faringe, sfera genitală sau anus. De aceea, diagnosticul de CSB primitiv timic este unul de excludere și necesită multă prudență, precum și o explorare extensivă a posibilelor puncte de origine. Macroscopic nu se deosebește de alte tipuri de carcinoame, iar microscopic este constituit din insule rotunde, ovale sau poligonale, precum și cordoane sau plaje de celule de talie mică-mijlocie, cu nuclei mari, uniform hiperchromi, rotunzi sau ovali, cu frecvente mitoze; citoplasmă puțină. În centrul insulelor se observă frecvent necroză; ele sunt delimitate de stromă fibroasă uneori abundentă, alteori redusă la septuri subțiri, ce poate conține mucine. Uneori apar aspecte pseudo-glandulare, asemănătoare carcinoamelor adenoid-chistice. Celulele din marginea insulelor prezintă frecvent dispunere palisadică, asemănătoare celei din carcinomul bazocelular tegumentar, de unde îi vine și numele. IHC exprimă citokeratine și EMA, dar nu și markeri neuroendocrini, ceea ce permite diferențierea de CMCNE, cu importanță terapeutică și prognostică, ultimul fiind mult mai agresiv.

Neuroblastomurile sunt cel mai frecvent tumori ale copilului, localizate în mediastinul posterior, în relație cu rădăcinile nervoase. Ele pot fi însă întâlnite și la adult, mai rar în formă pură, de obicei în combinație cu forma adultă, matură, a tumorii, ganglioneuromul – apar astfel ganglioneuroblastomurile. Macroscopic sunt rareori bine delimitate, în cele mai multe cazuri invazia osoasă făcând imposibilă rezecția completă; sunt moi, cărnoase, de culoare roz-gri, cu arii de hemoragie și de necroză. Microscopic, în formă pură apar ca tumori nediferențiate cu celule mici, dispuse în plaje, uniforme, cu nuclei monomorfi rotunzi tahicromatici, fără nucleoli vizibili, cu rată mitotică variabilă, cu

foarte puțină citoplasmă eozinofilă. Focal apar insule de necroză și de hemoragie. O rețea vasculară fină este obișnuit vizibilă. Formele care diferințiază și maturizează se îndreaptă ca aspect spre ganglioneuroame, realizând diferite combinații, uneori componenta neuroblastică fiind extrem de redusă, ceea ce necesită o explorare extensivă a acestor leziuni. IHC, exprimă majoritar synaptophysin și Leu-7, inconstant neurofilamente și vimentină și sunt negative pentru markeri epiteliali (citokeratine, EMA), musculari (desmin, actin) sau limfoizi (CD45, CLA). Pot semăna histologic cu un CMCNE, dar apar în general la grupe de vârstă diferite, iar CMCNE exprimă frecvent citokeratine, în timp ce în neuroblastom ele sunt absente.

Tumora primitivă neuroectodermală (PNET) este azi acceptată ca entitate distinctă, deși în trecut a fost considerată ca fiind un neuroblastom periferic sau un sarcom Ewing extrascheletal. Apare mai frecvent la copii, dar poate fi întâlnită la orice vârstă. Din punct de vedere statistic ar trebui separate tumorile efectiv mediastinale de cele cu origine în peretele toracic (tumora Askin), deși originea citologică și patogenia sunt similare. În practică acest lucru este frecvent imposibil, întrucât o tumoră de perete toracic invadează mediastinul, iar o tumoră mediastinală poate invada peretele toracic. Macroscopic este o tumoră mare, infiltrativă, necrotico-hemoragică, moale, de culoare alb-gri. Microscopic este un sarcom cu celule mici rotunde, care se dispun în plaje, rozete sau pseudoacini. Aspectul general este foarte asemănător neuroblastomului, deși există posibilitatea să apară focal arii de diferențiere spre linia musculară (aspect de rhabdomiosarcom) sau epitelială glandulară. Tabloul IHC este și el similar neuroblastomului, dar exprimă foarte rar și slab neurofilamente și mai frecvent și constant vimentin. CD99 (MIC-2), MB2 și beta-microglobulina sunt prezente în PNET și absente în neuroblastom. Mai apar frecvent synaptophysin și Leu-7, mai rar și citokeratine, desmin și actin, atunci când se observă diferențierea divergentă. Elementul cel mai cert în diagnostic se obține prin analiza genetică: translocția [t(11;22)(q24;q12)]. Diferențierea de un limfom cu celulă mică-mijlocie se face pe baza markerilor limfocitari, prezenți în limfoame și absenți în PNET.

Rhabdomyosarcomul (RMS) mediastinal este o tumoră rară, ce apare aproape exclusiv la copii și adolescenți. Macroscopic apare ca orice alt sarcom – masă mare, moale, cărnosă, friabilă, slab delimitată, de culoare alb-gri, cu arii necrotice și hemoragice. Histologic este tot un sarcom cu celule mici rotunde, dar acestea prezintă un oarecare polimorfism celular și nuclear, care nu apare la celelalte tumori cu celule mici. Pot apare celule gigante multinucleate, cu nucleu excentric, aspect fusiform și citoplasmă eozinofilă; de asemenea, arii mixoide stromale, arii cu dispunere alveolară și prezență de celule clare când cantitatea de glicogen intracitoplasmatic este ridicată, care pot induce confuzia cu alte neoplasme. IHC aproape toate RMS sunt pozitive la desmină și actina specific musculară (există însă și excepții) – unii contestă specificitatea acestei reacții, care este similară cu a tumorilor musculare netede, dar nu există nici o variantă de leiomyosarcom cu celule mici – ; myoglobina este observată doar în rhabdomyoblastele mari în curs de maturizare; synaptophysin este de regulă absent, dar uneori poate să apară reacție la Leu-7; reacția pentru Myo-D1 este utilă în diagnosticul diferențial, dar nu și cea pentru CD99, care apare și în RMS alveolar, dar și în PNET.

Limfoamele cu celule mici ale mediastinului sunt în esență 3 LMNH: limfomul limfoblastic (LLB), limfomul cu celule mici neclivate (LCMN - tip Burkitt sau non-Burkitt) și limfoamele derivate din țesutul limfoid aflat în relație cu mucoasele (MALTL). Aspectele histologice și IHC au fost descrise anterior. Ceea ce trebuie menționat e faptul că în general IHC este obligatorie pentru diagnostic, aspectele histologice putând fi foarte asemănătoare cu oricare din tumorile descrise mai sus. Toate limfoamele exprimă CD45 și fiecare are un panel distinctiv de markeri. LLB e definit prin CD43, CD99, bcl-2 și TdT. LCMN e pozitiv la CD20 și negativ la ceilalți, cu excepția bcl-2. MALTL sunt pozitive la CD10, CD20 și lanțuri ușoare de imunoglobuline (ultima în preparate proaspete) și negative la celelalte; rareori apare pozitivitate la CD5. Limfoamele sunt negative pentru citokeratine, Leu-7, synaptophysin, desmin și actin, dar pot fi pozitive pentru vimentin.

Alte tumori cu celule mici care pot să apară, rar, în mediastin sunt **metastaze de osteosarcom, sarcom Ewing, melanom**. Primele două sunt simplu de identificat, sediul primar fiind cunoscut. În cazul melanoamelor pot să apară confuzii datorită capacității lor

de a deveni evidente prin metastaze înainte de apariția primară, ca și capacitatea de a îmbrăca numeroase aspecte histologice. Lipsa pigmentului (melanoame amelanice) îngreunează și mai mult diagnosticul. Este de ajutor reactivitatea lor la proteina S100 și la HMB45, dar aceasta nu este 100%, existând cazuri negative la acești doi markeri.

Diagnosticul diferențial al tumorilor maligne cu celule mici este uneori extrem de dificil și nu se poate face decât rareori doar pe histologie, fiind necesare tehnici complementare, IHC fiind practic indispensabilă. Problemele cele mai dificile de diagnostic pozitiv și diferențial apar pe biopsiile mici, care nu oferă date relevante despre macroscopie și care pot prezenta marcate artefacte rezultate din recoltarea și manipularea defectuoasă ale pieselor operatorii, cele mai frecvente fiind cele de strivire. Aceste artefacte sunt periculoase sub multiple aspecte:

- perturbă procesul de prelucrare histologică a pieselor;
- distorsionează aspectul histologic și citologic, producând alungirea ne-naturală a celulelor;
- produc leziuni celulare, mai ales membranare, cu difuziunea unor structuri celulare căutate prin diferite tehnici (IHC, PCR, FISH, microscopie electronică), astfel încât rezultatele acestora devin greu sau imposibil de interpretat – de exemplu, la IHC pot să apară reacții fals pozitive sau fals negative, precum și colorații de fond, care acoperă reacția celulară.

Din acest motiv se recomandă o cât mai atentă recoltare a biopsiilor mici sau chiar puncții aspirative, mai ales pentru leziuni ce necesită tipizare histologică și IHC.

Tumorile maligne cu celule mari poligonale cuprind un grup mare de tumori, în care cele mai reprezentative sunt *carcinoamele timice, LMNH cu celule mari, Limfomul Hodgkin sinicițial, paraganglioamele, plasmocitoamele, Carcinoame tiroidiene, carcinomul paratiroidian, tumori cu celule germinale, sarcomul granulocitic, mezoteliomul malign și metastazele de carcinom sau melanom.*

Carcinomul timic este o entitate distinctă, evidențiată ca atare relativ recent. Carcinomul timic propriu-zis trebuie diferențiat de *timomul tip C*, denumit și *carcinom timic bine diferențiat*, care este un timom predominant epitelial cu prezență de atipii ușoare sau moderate și chiar rare mitoze. De asemenea, este diferit de timoamele invazive și/sau metastazante, care NU trebuie definite carcinoame. Carcinoamele prezintă trăsături nete de malignitate histologică și au o agresivitate mai mare decât cea a timoamelor. În mod caracteristic, ele nu se asociază cu sindroame paraneoplazice, precum *myastenia gravis* și apar mai frecvent la adulți de vârstă mijlocie sau înaintată. Diagnosticul de carcinom timic este unul de excludere, dat fiind că timusul poate fi invadat de tumori din vecinătate sau poate fi sediul unor metastaze. În practică acest lucru poate fi extrem de dificil, în special atunci când tumora este mare și invadează structurile adiacente, mai ales plămânul sau esofagul, fiind imposibil de spus de unde pleacă efectiv tumora și unde ajunge. Poate îmbrăca mai multe forme histologice, asemănătoare celor ce apar în alte organe:

- carcinom scuamos keratinizant
- carcinom scuamos nekeratinizant
- carcinom limfoepitelial
- carcinom scuamos bazaloid
- adenocarcinom
- carcinom adeno-scuamos
- carcinom muco-epidermoid
- carcinom cu celule clare
- carcinom neuroendocrin cu celule mari
- carcinom neuroendocrin cu celule mici
- carcinom nediferențiat
- carcinom sarcomatoid cu celule fusiforme^{27,32,33,53,66,84}

Carcinomul scuamos keratinizant sau **nekeratinizant** este identic histologic cu cel întâlnit în alte organe, mai ales în plămân, ale căror metastaze pot fi întâlnite în mediastin. Ceea ce le poate diferenția, uneori, este IHC: cele pulmonare exprimă obișnuit TTF1 și sunt negative pentru CD5, în timp ce cele timice pot fi pozitive pentru CD5 și sunt

negative pentru TTF1. Mai rar pot să apară metastaze de la esofag, col uterin, anus, sfera orofaringiană, care pot fi pozitive la CA19-9 (tub digestiv), CA125 (genital), TTF1 (aparat respirator, tiroidă). Din punct de vedere al tratamentului importanța este minoră, mai ales pentru cele limitate la zona toracică – tratamentul este similar. În mod caracteristic, carcinoamele timice formează o stromă abundentă, desmoplazică, hialinizată chiar, ce separă prin septuri groase insulele tumorale.

Carcinomul limfo-epitelial este o formă slab diferențiată de carcinom scuamos, ce apare mai frecvent în căile respiratorii superioare. Este constituit din grupuri sincițiale de celule epiteliale mari poliedrice, cu nuclei rotunzi sau ovali, veziculoși, cu nucleoli proeminenți eozinofili, și citoplasmă abundentă amfofilă. Celulele epiteliale sunt amestecate cu numeroase limfocite mici. Stroma este variabilă. Pot exista arii de necroză. Aspectul histologic poate semăna cu al unui timom limfo-epitelial, dar celulele epiteliale sunt evident maligne, mitozele și atipiile fiind evidente și frecvente.

Adenocarcinoamele (AK) timice sunt tumori excepțional de rare care histologic îmbracă forme tubolo-papilare și solide, putând conține calcificări psamomatoase. Apar uneori în relație cu chisturi timice sau timoame. Diagnosticul este de asemenea unul de excludere, mai ales cu AK pulmonare, care au frecvent debut periferic și se pot dezvolta invaziv în structurile vecine, inclusiv mediastinul, mai mult decât în plămân.

Carcinomul adenoscuamos este un carcinom de grad înalt similar histologic celui pulmonar, de care trebuie diferențiat. Histologic este un amestec, în diferite proporții, de elemente scuamoase și glandulare, putând fi, la origine, un carcinom scuamos cu diferențiere glandulară sau un AK cu diferențiere scuamoasă. Spațiile glandulare pot conține produși de secreție PAS pozitivi.

Carcinomul muco-epidermoid este o tumoră rară, asemănătoare celei din glandele salivare. Histologic este un amestec de carcinom scuamos cu arii muco-secretante delimitate de celule caliciforme care pot forma acini sau microchisturi.

Carcinoamele neuro-endocrine (CNE) îmbracă un spectru larg, de la carcinoidele tipice (CNE de grad 1) la carcinoidele atipice (CNE de grad 2) până la CNE adevărate, de grad 3. Acestea din urmă sunt fie cu celule mari, fie cu celule mari și mici fie cu celule mici – CMCNE discutat anterior. Majoritatea apar în timus, dar pot să apară și în alte regiuni ale mediastinului. Uneori pot să apară în cadrul unor tumori cu celule germinale. Pot produce sindroame legate de hipersecreția de diferiți hormoni (sd. Cushing, diabet insipid, sd. Eaton-Lambert, hipercalcemie prin hipersecreție de PTH; nu produc sd. carcinoid întâlnit în tumorile din tubul digestiv sau pulmonare) sau pot fi asimptomatice, ori dau doar simptome și semne legate de fenomene de compresie. Sindroamele legate de secreții hormonale sunt mai frecvente în formele mai bine diferențiate. Macroscopic sunt de obicei bine delimitate, dar neîncapsulate, ferme sau moi, de culoare cenușie, posibil cu arii de hemoragie și necroză. Microscopic prezintă histologia clasică a carcinoidelor, cu aspect organoid, ce cuprinde insule, benzi, trabecule sau cordoane de celule, uneori cu formare de rozete și formațiuni pseudoglandulare. Celulele sunt în general mari, rotunde sau poligonale, cu nucleu rotund sau oval, cu nucleoli rar vizibili, cromatină neomogenă; citoplasma este abundentă, eozinofilă sau amfofilă. Celulele sunt argirofile, dar nu argentafine. Pot exista celule mucinoase în varianta mucinoasă de carcinoid. Atipiile și mitozele sunt prezente în formele mai slab diferențiate; CNE de grad 1 (carcinoidul tipic) poate conține atipii, dar mitozele sunt absente sau foarte rare; în CNE de grad 2 (carcinoidul atipic) numărul acestora crește; CNE de grad 3 (carcinomul adevărat, cu trăsături nete de malignitate) prezintă rată mitotică ridicată. Profilul IHC este asemănător cu al CMCNE descris anterior: reacție pozitivă pentru citokeratine, NSE, synaptophysin, Leu-7, chromogranin A. Uneori pot conține granule secretorii pozitive pentru ACTH, ACRH, ADH, somatostatin, gastrin, beta-endorphin, calcitonină, met-enkephalin, leu-enkephalin, PTH. Așa cum s-a menționat anterior, diferențierea între grade, mai ales 1 și 2, poate fi dificilă, dar nu are foarte mare relevanță din punct de vedere terapeutic și prognostic. Poate fi utilă studierea factorilor de proliferare celulară – atunci când aceștia depășesc o anumită valoare (în general 5%) poate fi indicată chimioterapia.

Carcinoamele nediferențiate sunt forme de carcinom în care nu se poate recunoaște nici o organizare. Sunt formele cele mai nediferențiate, imature, ale tuturor tipurilor histologice. Sunt constituite din celule mari, înalt anaplastice, dispuse în plaje sau cordoane, mergând uneori izolat, separate de cantități variabile de stromă. Ariile de necroză sunt frecvente și pot fi întinse. Mitozele sunt numeroase. O formă particulară de carcinom nediferențiat este carcinomul sarcomatoid, cu celule fusiforme, care histologic seamănă cu un sarcom, dar IHC sunt pozitive la markeri epiteliali (CK, EMA), precum și la cei mezenchimali (vimentin).

Carcinoamele timice non-neuroendocrine prezintă același aspect histologic și panel IHC general ca și echivalentele lor din alte organe: expresie pozitivă pentru citokeratine, EMA, uneori, mai ales în cele cu diferențiere glandulară, CEA și TAG-72; vimentina este absentă, cu excepția formelor nediferențiate, mai ales cele sarcomatoide, unde poate fi prezentă în cantități variabile. Unele dintre ele prezintă reacție pozitivă la CD5, marker care poate fi de ajutor în clasificarea tumorilor ca fiind primitiv sau secundar mediastinale. De asemenea, sunt negative la TTF1, care apare frecvent în tumorile pulmonare sau ale căilor respiratorii.

Tumorile cu celule germinale (TCG) pot conține oricare dintre componentele tumorilor echivalente ale gonadelor și pot fi pure sau, mai frecvent, mixte. Apar cel mai frecvent la bărbați, la adolescență sau la adultul tânăr până la vârsta mijlocie. Nu au simptomatologie specifică, dar pot determina creșterea titrului sanguin al *alfa-fetoproteinei (AFP)*, *beta-choriogonadotrofinei (bHCG)*, *fosfatazei alcaline placentale (PLAP)*, *lactogenului uman placentar (HPL)*, *lactat-dehidrogenazei (LDH)*. Macroscopic sunt de obicei tumori mari, moi, imprecis delimitate, ce pot avea arii chistice, necrotice, hemoragice. Histologic îmbracă același tablou ca și echivalentele gonadale, ale căror metastaze pot fi. Diagnosticul pozitiv și diferențial include diferențierea cât mai exactă și completă a tuturor componentelor histologice ale acestor tumori, caracterul lor primitiv sau secundar, dar și diferențierea de alte tipuri tumorale ce pot îmbrăca aspecte similare, cel mai frecvent carcinoamele nediferențiate pulmonare sau tiroidiene, sau carcinoamele macrocelulare pleomorfe pulmonare ce pot avea aspect similar choriocarcinoamelor. IHC

se pot preciza componentele TCG: seminoamele sunt vimentin, citokeratin și EMA negative și PLAP pozitive; carcinoamele embrionare și tumorile de sinus endodermal exprimă citokeratine, posibil AFP și PLAP (dar mai slab decât seminomele); choriocarcinoamele exprimă citokeratine, în plus EMA și bHCG în celulele sincițiotrofoblastice. Apariția unei diferențieri neuroendocrine poate duce la expresia variabilă pentru chromogranin și NSE. Sunt în general negative pentru TTF1.

Limfoamele maligne non-Hodgkin cu celule mari (LMNHCM) sunt cele mai frecvente tumori primitive ale acestei zone, reprezentând aproximativ 15% din total. Apar mai frecvent la femei, în special în decadele 3 și 4 de vârstă; la bărbați apar de obicei mai târziu, în jurul vârstei de 50 de ani, dar dispersia de vârstă la ambele sexe este destul de mare. În general nu dau alte semne în afara celor de compresie și, în majoritatea cazurilor, leziunea este localizată intratoracic. Macroscopic, sunt tumori de dimensiuni mari, neîncapsulate, slab delimitate, invazive, friabile, cu aspect tipic de “carne de pește”, cu arii de hemoragie și de necroză. Microscopic sunt constituite din plaje și grupuri de celule de talie mare, relativ monomorfe, cu nucleii mari veziculoși sau hipercromi și mitoze frecvente. Uneori apar multilobare nucleară, neregularități de formă și contur și polimorfism nuclear evidente, trăsături imunoblastice – pot să apară celule Reed-Sternberg-like. Citoplasma este în cantitate variabilă, amfofilă sau clară. Unele tumori pot avea o reacție stromală puternică, mergând până la estomparea histologiei tumorale. Pot mima un carcinom nediferențiat – prezența de resturi epiteliale prinse în tumoră poate contribui la acest aspect –, un limfom Hodgkin – prezența de celule Reed-Sternberg-like, septurile fibroase cu delimitare de insule tumorale, un anumit polimorfism – sau un melanom. IHC majoritatea sunt pozitive pentru CD45 – antigen leucocitar comun, dar există câteva limfoame anaplastice pozitive la Ki-1 și negative la CD45. Majoritatea sunt de asemenea pozitive la CD30; unele sunt de linie B, pozitive la CD20; rare sunt de linie T, pozitive la UCHL1, CD3. Toate sunt negative la citokeratine, proteina S100, HMB45, melan A și sunt pozitive la vimentin.

Limfomul Hodgkin (LH) sincițial este o formă rară, slab diferențiată, de LH, denumită anterior “sarcom Hodgkin”, și caracterizată histologic de prezența unui mare

număr de celule atipice Reed-Sternberg, multe în variantă mononucleată, dispuse în plaje, insule și grupuri ce pot fi separate de benzi fibroase collagenizate. Celulele prezintă marcate atipii, cromatină veziculară și nucleoli proeminenți eozinofili. Printre ele se pot afla în cantitate variabilă limfocite mici și eozinofile, precum și celule lacunare. Aspectul histologic poate fi similar unui LMNHCM sau unui carcinom, mai ales celui limfo-epitelial. IHC prezintă pozitivitate pentru CD15 (absent în majoritatea LMNH) și CD30 și sunt negative pentru CD45 și citokeratine.

Metastazele sunt foarte des întâlnite în mediastin, fiind cele mai frecvente leziuni tumorale ale acestuia – în acest studiu puțin peste 17%. Majoritatea sunt originare în organe de vecinătate – plămân, esofag, trahee, tiroidă, paratiroide, stomac –, dar pot veni și din zone mai îndepărtate, precum căile respiratorii superioare, gură, faringe, colon, ficat, rinichi, gonade, prostată; de asemenea melanoame cutanate. Uneori semnele sau informațiile indicative ale tumorii primare nu sunt prezente, ceea ce face diagnosticul diferențial foarte dificil, dar lipsa lor nu exclude posibilitatea existenței metastazelor. În acest context este prudent să fie pus cu multă reticență și numai după o intensivă și extensivă explorare a pacientului un diagnostic de carcinom timic sau de TCG primitivă mediastinală. Macroscopic și histologic nu există diferențe între tumorile primitive și metastaze, iar IHC poate fi de ajutor în unele cazuri, dar nu întotdeauna. Expresia CD5 (prezentă în circa 30-40% din carcinoamele timice) favorizează un diagnostic de tumoră primitivă, în timp ce expresia unor markeri oarecum specifici altor organe (PSA, CA19-9, CA125, HCC, RCC, ș.a) îl susțin pe cel de metastază. Melanoamele, mai ales cele acromice, pot mima alte tumori (carcinoame, limfoame, TCG); ele sunt negative la citokeratine, CD15, CD30, CD45, EMA, PLAP și sunt pozitive pentru proteina S100, HMB45, vimentin, Melan A. Unele sarcoame epitelioidale pot intra în diagnosticul diferențial, care se face fie pe baza IHC, fie prin tehnici mai rafinate de diagnostic (microscopie electronică, citogenetică).

Tumorile cu celularitate polimorfă, mixtă, conțin amestecuri de celule de talie diferită, mari și mici, în diferite combinații și proporții. Cele mai frecvente sunt *carcinomul*

timic limfo-epitelial, LMNH cu celule mari și mici și limfomul Hodgkin (LH) cu scleroză nodulară (LHSN) și cel cu celularitate mixtă (LHCM).

LMNH cu celule mici și mari sunt mai rare decât LMNHCM. Conțin relativ puține celule mari (sub 30%) și, rareori, pot conține și alte elemente figurate albe. Celularitatea este pleomorfă și atipică și nu apar arii de scleroză. IHC, tabloul general este dominat de pozitivitate uniformă pentru CD45; cele de linie B sunt pozitive la CD20 (L26); cele de linie T sunt pozitive la CD3, CD43 sau CD45RO (UCHL1). Toate sunt negative pentru citokeratine.

Carcinomul timic limfo-epitelial, discutat anterior, este similar histologic cu cel ce apare în sfera ORL, ce poate da metastaze mediastinale. Trebuie diferențiat de un *timom limfo-epitelial*. Diagnosticul diferențial se bazează pe aspectul histologic, în carcinom fiind relativ ușor observabile elementele de malignitate, absente într-un timom.

Limfomul Hodgkin (LH) este o tumoră malignă frecventă a mediastinului, comparabilă cu timomul – în acest studiu circa 20%. LH apare cel mai frecvent la femei tinere, dar poate să apară și la bărbați, practic la orice vârstă. Seamănă clinic și macroscopic cu LMNH, dar frecvența manifestărilor generale, a extensiei extratoracice și a invaziei organelor vecine este mai mare. Histologic, în mediastin apare cel mai frecvent *scleroza nodulară*, urmată de forma cu celularitate mixtă – ambele fiind tumori cu celule mari și mici, în proporții diferite și cu marcat pleomorfism lezional. Forma cel mai des întâlnită este LHSN, urmată de LHCM și de rare cazuri de BH sincițială și cu depleție limfocitară. *LHSN* este forma cea mai comună în mediastin. Histologic se caracterizează printr-o proliferare polimorfă, constituită din celule Reed-Sternberg (RS) tipice sau mononucleate, eventual cu varianta caracteristică “lacunară”, limfocite, plasmocite, polimorfonucleare, eozinofile, histiocite, toate în număr și proporții variabile, constituind noduli tumorali într-o masă de fibroză, care îi separă. Cantitatea de țesut fibros poate fi foarte redusă, chiar limitată la capsulă, sau foarte abundentă, până la estomparea insulelor tumorale. Celulele lacunare apar în mod particular în această formă de BH, în preparate fixate în formol (par a

fi artefacte de retracție, ce nu se observă în preparate ce utilizează alți fixatori) și sunt mari, cu nucleu central mare, neregulat, cu cromatină fin dispersată și nucleol vizibil eozinofil; în jurul nucleului apare o zonă de clarificare; citoplasma este palidă. Aspectul histologic este, în general, tipic, dar poate fi uneori confundat cu un alt limfom, când numărul celulelor RS este foarte mic, sau cu un carcinom când acesta este foarte mare. Prezența eozinofilelor este un factor important în stabilirea diagnosticului, ele fiind absente în alte tipuri tumorale. IHC, celulele RS, în toate variantele de LH, sunt CD15 și CD30 pozitive, CD45 și citokeratin negative (spre deosebire de LMNH, unde celulele sunt îndeobște CD15 negative și Cd45 pozitive); uneori poate să apară reacție slab pozitivă pentru CD20. Limfocitele reactive sunt predominant de tip T (UCHL1 pozitiv), spre deosebire de LMNH, unde sunt de obicei de tip B (CD20 pozitiv).

LHCM este o formă mai rară de BH, caracterizată de prezența în număr și proporții variabile de celule asemănătoare celor din LHSN, dar fără celule lacunare și fără fibroză. Diferența față de un LMNH este prezența celulelor RS în număr variabil, a eozinofilelor, plasmocitelor și polimorfonuclearelor. IHC, tabloul este similar cu LHSN.

Tumorile maligne cu celule fusiforme cuprind multiple entități, printre care: *carcinoamele (timice) sarcomatoide, mezotelioamele sarcomatoide, carcinoidele cu celule fusiforme, sarcoame* cu histogeneză diversă. Aspectele macroscopice și histologice nu diferă de tumorile similare din alte localizări, iar histologic doar rareori poate fi evident diagnosticul în colorațiile uzuale. IHC, fiecare tumoră are un tablou diferit, destul de specific: carcinoamele sunt pozitive la markerii epiteliali (citokeratine, EMA), dar pot fi pozitive în măsură variabilă și la vimentin. Carcinoidele exprimă markerii neuroendocrini descriși anterior. Mezotelioamele sunt pozitive la vimentin, unori la citokeratine, mesothelin, Cal-retinin. Sarcoamele sunt invariabil pozitive la vimentin, fiecare tip de sarcom având un panel de markeri definitoriu.

Tumorile de tip mixoid și adipocitic cuprind, în principal, *lipoame, timolipoame, liposarcoame* și câteva tumori cu componentă mixoidă, mult mai rar întâlnite. Diagnosticul acestora se face, de regulă, pe baza aspectului histologic în colorații uzuale.

Alte tumori, mai rar întâlnite, sunt *tumori tiroidiene (guși, adenoame, carcinoame), tumori paratiroidiene, tumori glomice*. Acestea se pot dezvolta numai în mediastin, sau îl pot invada secundar, după depășirea zonei cervicale în care apar de obicei.

Din punct de vedere evolutiv, tumorile mediastinale primitive se încadrează fundamental în trei categorii:

- tumori benigne, care se dezvoltă strict local, împingând celelalte structuri, fără a le invada; tratamentul acestora este chirurgical, excizia completă, care îndepărtează masa tumorală; după excizie, tumora nu recidivează, decât dacă aceasta este incompletă

- tumori cu agresivitate locală, manifestată prin recidive locale, uneori repetate, cu distrugerea parțială sau totală a structurilor adiacente; tratamentul este tot chirurgical, constând în excizie largă, cu margini de siguranță; uneori se poate asocia radioterapia, în scopul reducerii riscului de recidivă și/sau a frecvenței acestora

- tumori cu agresivitate generală, care evoluează cu invazia masivă a structurilor adiacente și cu metastaze la distanță; tratamentul acestora presupune o abordare complexă, ce presupune excizie chirurgicală, polichimioterapie și radioterapie, direcționate după tipul tumoral, gradul de diferențiere și stadiul de evoluție.

Din punct de vedere al prognosticului, sunt tumori cu prognostic excelent, precum cele benigne, a căror excizie este definitiv curativă; tumori cu prognostic bun, care pot fi bine controlate prin tratament; tumori cu prognostic rezervat, care permit o supraviețuire destul de redusă pe termen lung și mediu; tumori cu prognostic funest, invariabil letale după un interval relativ scurt de la diagnostic, indiferent de tratament. Prognosticul depinde în primul rând de tipul histologic, iar în al doilea rând de stadiul clinico-patologic.

Timoamele au prognosticul dependent de nivelul de invazie în momentul în care sunt descoperite: cele complet încapsulate se vindecă prin excizie chirurgicală, pe când cele invazive au o rată de recidivă dependentă de nivelul de invazie inițial.

Limfoamele răspund în cea mai mare parte la chimioterapie și radioterapie, dar unele tipuri histologice au răspuns limitat în timp, după care urmează invariabil recăderi ce duc în final la deces. Răspunsul la terapia combinată este și în acest caz dependent de stadiul bolii la diagnosticare.

Carcinoamele și sarcoamele au în general un răspuns destul de modest la tratamentele adjuvante, astfel încât prognosticul pe termen lung este destul de rezervat.

Tumorile cu celule germinale au un răspuns variabil la tratamente oncologice, în funcție de componente. Cel mai bine răspund seminoamele, cel mai puțin răspund choriocarcinoamele; frecvent, în cazul tumorilor mixte, după tratament recidiva apare pe linia cea mai rezistentă, chiar dacă aceasta este extrem de puțin reprezentată în tumora inițială.

Tumorile mediastinale secundare, care apar în mediastin fie prin invazie directă fie prin diseminare metastatică, au îndeobște un prognostic rezervat sau funest, fiind rareori controlabile prin tratament.

CONCLUZII

1. Tumorile mediastinale sunt în continuă creștere din punct de vedere al incidenței și prevalenței cazurilor și reprezintă un segment foarte important al patologiei chirurgicale.
2. Dezvoltarea chirurgiei toracice a permis o abordare diagnostică și terapeutică mai ușoară a acestora, oferind mai multe șanse de supraviețuire pacienților, dar și un material tot mai bogat de studiu pentru anatomo-patolog.
3. Creșterea cazuisticii în domeniu a permis o mai bună înțelegere a acestei patologii, oferind date tot mai complexe.
4. Patologia tumorală a mediastinului este extrem de complexă, într-o zonă anatomică relativ restrânsă putând să apară o varietate uriașă de tipuri histologice.
5. Clasificarea tumorilor mediastinale este dificilă și se poate face după numeroase criterii.
6. Mediastinul poate fi sediul unui mare număr de tumori primitive, dar și al unui mare număr de leziuni secundare, provenite din vecinătate sau prin diseminare metastatică.
7. Pe lângă numărul mare de tumori similare altor organe, aici se dezvoltă o tumoră particulară, și anume **timomul**.
8. Timoamele sunt tumori cu aspect histologic benign, dar care pot avea un comportament biologic agresiv, cu caractere evolutive de malignitate: invazia structurilor adiacente, recidive și metastaze.
9. Timoamele pot avea diferite forme histologice, clasificarea lor fiind o problemă dificilă. De-a lungul anilor au apărut mai multe clasificări, care au ținut cont de diferite aspecte histologice.
10. Clasificarea cea mai recentă este cea a OMS (2004), care le împarte în funcție de componentele epitelială și limfoidă, dar are și o moderată valoare prognostică.
11. Histologia timoamelor este într-o măsură corelată cu evoluția, dar prognosticul este dat de stadiul tumorii în momentul diagnosticului.

12. Timoamele sunt tumori cu malignitate redusă și trebuie diferențiate de carcinoame și de limfoame, tumori cu malignitate înaltă.

13. Atipiile și de mitozele pot fi prezente în timoame, dar în cantitate foarte redusă, doar ocazional. Prezența acestora în număr mare ridică problema diagnosticului diferențial cu un carcinom.

14. Carcinoamele timice primitive sunt entități distincte, ce trebuie diferențiate de timoame, dar și de metastaze.

15. Carcinoamele timice pot avea multiple forme histologice, cu tratament și prognostic diferite.

16. Forma cea mai agresivă este carcinomul microcelular neuroendocrin (CMCNE).

17. CMCNE este similar histologic celui cu origine pulmonară sau digestivă și are prognostic similar.

18. CMCNE trebuie diferențiat de alte carcinoame, de limfoame sau de alte tumori cu celule mici.

19. Limfoamele au o pondere importantă în patologia tumorală mediastinală.

20. Limfoamele din mediastin sunt de tip Hodgkin sau non-Hodgkin, în proporții aproape egale.

21. Limfomul Hodgkin apare cel mai frecvent sub forma sclerozei nodulare, dar rareori pot să apară alte subtipuri, care necesită diagnostic diferențial cu diferite alte tipuri tumorale.

22. Dintre limfoamele non-Hodgkin, cele mai frecvente sunt cele cu celule mari, de tip B.

23. Tumorile cu celule germinale sunt relativ frecvente în mediastin și pot îmbrăca forme foarte diverse.

24. Un diagnostic de tumoră cu celule germinale primitiv mediastinală este unul de excludere, după ce s-a eliminat posibilitatea unei metastaze de la gonade.

25. Tumorile cu celule germinale apar cel mai frecvent în diferite combinații, de aceea este necesară studierea în extenso a acestora, pentru descoperirea tuturor acestor componente.

26. Rareori, tumorile cu celule germinale pot fi constituite exclusiv din teratoame mature, benigne histologic și puțin agresive clinic.

27. O pondere importantă în patologia tumorală mediastinală o au tumorile secundare, care afectează mediastinul prin invazie directă sau prin diseminare metastatică.

28. Datorită frecvenței ridicate a tumorilor secundare, este mai prudent să se stabilească un diagnostic de tumoră primitiv mediastinală doar după ce a fost exclusă această posibilitate.

29. Diagnosticul pozitiv și diferențial al tumorilor mediastinale pornește de la clinică și ar trebui să urmeze pașii de mai jos:

A. studiul macroscopic: tumoră chistică sau solidă

B. studiul microscopic: celularitate benignă sau malignă

C. împărțirea tumorilor maligne după tipul de celule în următoarele categorii:

a. celule mici

b. celule mari poligonale

c. celule mari și mici

d. celule fusiforme și pleomorfe

e. celularitate mixoid-adipocitică.

D. stabilirea tipului histologic probabil sau cert

E. studiul IHC pentru diagnostic pozitiv și diferențial și imunofenotipare sau determinarea anumitor markeri tumorali.

30. Studiul tumorilor mediastinale este un proces complex și de durată, fiind deschis drumul cercetărilor ulterioare.