

# ВЫСОКОКЛЕТОЧНЫЙ ВАРИАНТ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Республиканский центр опухолей щитовидной железы

M. V. Fridman

## TALL CELL VARIANT OF THYROID PAPILLARY CARCINOMA: CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES

Диагностика опухолей щитовидной железы, состоящих из клеток с эозинофильной цитоплазмой (В-клетки, клетки Ашкенази, клетки Гюртле, онкоциты), остается предметом оживленной дискуссии. Установлено, что оксифильные клетки возникают в результате трансформации (возможно, на фоне хронического воспаления) фолликулярных клеток, в цитоплазме которых аккумулируется большое количество митохондрий. Эти трансформированные клетки генерируют биогенные амины, из-за чего цитоплазма интенсивно окрашивается эозином.

S. Asa (2004) выделяет Гюртле-клеточные папиллярные, фолликулярные и плохо дифференцированные карциномы [3]. Другими исследователями предлагается отмечать онкоцитарный папиллярный рак фолликулярного и папиллярного строения, Warthin-подобный онкоцитарный папиллярный рак (папиллярный рак из онкоцитов папиллярного строения с выраженной моноклеарной инфильтрацией стромы сосочков – напоминает опухоль Warthin слюнных желез) и высококлеточный папиллярный рак [2,4,7].

Впервые термин «высококлеточный» для характеристики папиллярного рака из фолликулярных клеток, высота которых в два раза превышала ширину, ввели Hawk и Hazard в 1976 г. [4]. По мнению ряда авторов, эти клетки отличаются по морфологии от «типичных» онкоцитов и для их характеристики используется термин «оксифилоидные» [1,7]. L.Zwi и V.A. LiVolsi полагают, что «классический» папиллярный рак может трансформироваться в высококлеточный, а затем в Гюртле-клеточный. Разницу между двумя последними вариантами авторы видят в том, что для «высоких» оксифильных клеток характерны все диагностические признаки папиллярного рака (укрупнение, просветление и продолговатая форма ядер, внутриядерные бороздки и включения), в то время как Гюртле-клеточный рак верифицируется на основании крупных эозинофильных ядрышек в ядрах с бороздками и включениями и гранулированной эозинофильной цитоплазмы [8]. Еще одним важным признаком, позволяющим разграничить высококлеточный и Гюртле-клеточный папиллярный рак щитовидной железы, считается высокая митотическая активность опухоли с большим количеством легко обнаруживаемых патологических митозов [7]. Несмотря на довольно подробное освещение клинико-анатомических особенностей высококлеточного папиллярного рака, этот вариант не был включен в гистологическую классификацию ВОЗ 1988 г. [5].

Частота высококлеточного папиллярного рака составляет около 10% от всех случаев папиллярного рака щитовидной железы. Возникает этот вариант карциномы преимущественно у лиц после 50 лет, опухоль достигает больших размеров (как правило, более 5 см) и часто наблюдается экстра-тиреоидное распространение и инвазия кровеносных сосудов, что создает предпосылки для метастазирования во внутренние органы [7]. По нашему мнению, истинную частоту этого варианта папиллярного рака установить затруднительно, поскольку критерии, на основании которых выделяют высококлеточный, Гюртле-клеточный и Warthin-подобный онкоцитарный папиллярный рак трудно воспроизводимы в практической работе. Например, Т.И. Богданова и соавт. (2000) для иллюстрации оксифильноклеточного и «оксифилоидного» папиллярного рака привели фотографии типичной высококлеточной карциномы, а J. Rosai и соавт. (1992) отметили, что, в отличие от «классического» папиллярного рака, ядра «высоких» клеток нормо-или даже гиперхромны [1,7]. Кроме того, Warthin-подобный онкоцитарный папил-

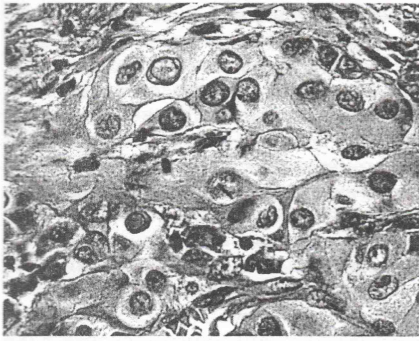
лярный рак может классифицироваться и как «высококлеточный вариант папиллярной карциномы с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией» [6].

В своей лаборатории мы диагностируем высококлеточный папиллярный рак на основании крупных внутриядерных включений (рис.1), патологических митозов (рис.2) и формы клетки, где высота приблизительно в два раза больше ширины. Цитоплазма опухолевых клеток может быть эозинофильной или оптически прозрачной. По архитектонике опухоль представлена папиллярными и фолликулярно-альвеолярными структурами.

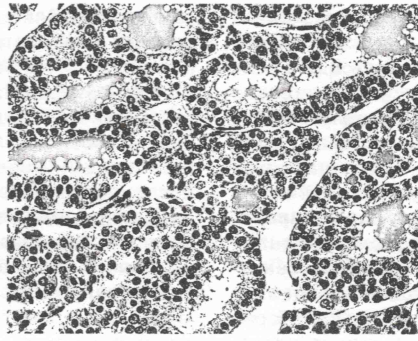
Клинической особенностью диагностированного нами высококлеточного папиллярного рака было агрессивное поведение – даже микрокарцинома сопровождалась экстра-тиреоидным ростом и метастазами в лимфатических узлах шеи 2, 3, 4 и 6 уровней. В архивном материале мы нашли 4 наблюдения, где пациентам выполнялись неоднократные оперативные вмешательства по поводу прогрессирования опухолевого процесса в лимфатических узлах шеи и имплантационного метастазирования в послеоперационный рубец. В одном случае развились метастазы в легкие. Ниже приведена подробная клиническая характеристика этих больных.

Наблюдение 1. Больная Т., 1930 г.р. в декабре 1990 г. была оперирована в Республиканском центре опухолей щитовидной железы (РЦОЩЖ), г. Минск, по поводу рака левой доли щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи. Процесс был диагностирован по результатам срочного гистологического исследования опухоли. Была выполнена гемитиреоидэктомия с селективной шейной лимфодиссекцией. В удаленном макропрепарате щитовидной железы определялся рыхлый белесовато-желтый узел 3x4 см. Лимфатические узлы увеличены до 1-2,5 см. По результатам гистологического исследования был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы с экстра-тиреоидным ростом и макрометастазами в лимфатические узлы (при пересмотре в 2004 г. – высококлеточный папиллярный рак, pT<sub>3</sub>N<sub>1b</sub>M<sub>0</sub>). В августе 2002 г. установлено прогрессирование процесса в левой доле (узел размером 0,7см) на фоне аденоматозного зоба, а также макрометастазы в лимфатических узлах размером от 0,1 до 1,5 см (лимфатические узлы шеи 2, 3, 4 уровней справа были спаяны в конгломерат) с обеих сторон с экстра-нодальным ростом. В послеоперационном периоде больная получила лучевое лечение на область щитовидной железы и регионарные лимфатические узлы в суммарной дозе 32 Гр. При контрольном осмотре в сентябре 2004 г. определен метастаз в рубце на коже левой боковой области шеи (рис.3).

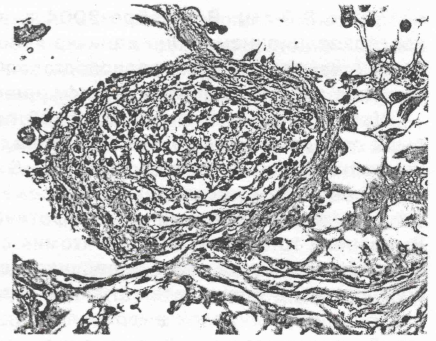
Наблюдение 2. Больная Г., 1989 г.р., была оперирована в декабре 2000 г. в РЦОЩЖ по поводу узлового зоба левой доли щитовидной железы. При интраоперационном исследовании инкапсулированного буровато-серого мягкого узла размером 4,2 см была диагностирована «фолликулярная опухоль». В результате рутинного гистологического исследования установлен фолликулярный минимально инвазивный рак (при пересмотре микропрепаратов в 2004 г. – высококлеточный папиллярный рак). Особенности новообразования были исключительно фолликулярное строение (рис.4), четкая капсула, переход в плохо дифференцированный инсулярный рак (рис.5) и нормо-или гиперхромные ядра «высоких» клеток. После получения гистологического заключения о наличии карциномы была выполнена гемитиреоидэктомия справа с двусторонней модифицированной шейной



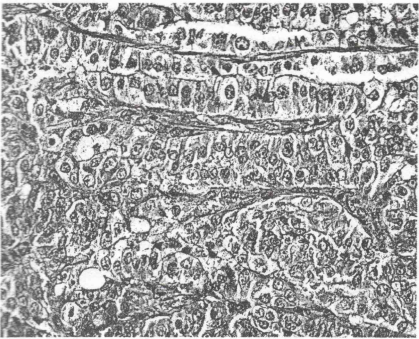
**Рис.1.** Крупные эозинофильные внутриядерные цитоплазматические включения. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х1000



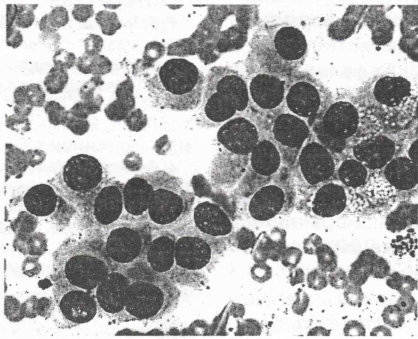
**Рис.5.** Инсулярное строение опухоли. Ядра клеток нормо- и гиперхромные. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х400



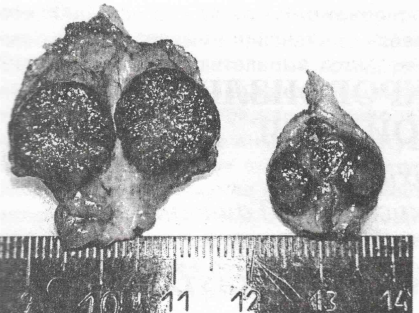
**Рис.8.** Плоскоклеточная метаплазия «высоких» клеток. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х400



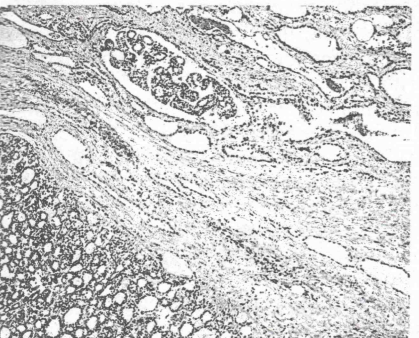
**Рис.2.** Повышенная митотическая активность в клетках опухоли призматической формы с эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х400



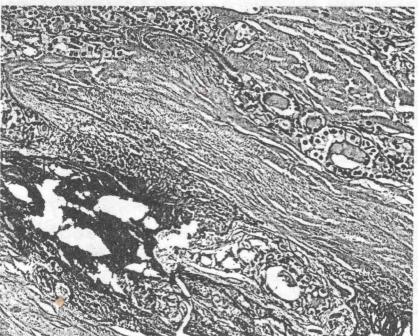
**Рис.6.** Цитологический скарификат. Нормальные клетки фолликулярного эпителия по размеру немного больше эритроцита или зрелого лимфоцита. При высококлеточном папиллярном раке все клетки значительно крупнее, ядра однотипные с неравномерно распределенным хроматином отеснены к периферии (призматическая форма клеток). Цитоплазма обильная, в части клеток мелковакуолизирована (септированная). Окраска азур-эозином по Гимзе.



**Рис.3.** Внутрикожный имплантационный метастаз высококлеточного папиллярного рака. Нативный макропрепарат.



**Рис.4.** Инкапсулированный высококлеточный папиллярный рак, инвазия кровеносного сосуда. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х100



**Рис.7.** Дистрофическое обызвествление опухолевого узла. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х200

диссекцией. В удаленной доле щитовидной железы и лимфатических узлах опухолевый рост не обнаружен. В послеоперационном периоде проводилась радиоiodтерапия с целью абляции остатков тиреоидной ткани с активностью 1,85 ГБк. В апреле 2001 г. была оперирована в третий раз в онкологическом диспансере г. Бобруйска по поводу гранулемы послеоперационного рубца на коже левой боковой области шеи.

При гистологическом исследовании – рост хорошо дифференцированной карциномы щитовидной железы фолликулярного строения с образованием редких папиллоподобных структур, достигающих эпидермиса, инвазия сосудов дермы (при пересмотре в 2004 г. имплантационный метастаз высококлеточного папиллярного рака). В июле того же года выявлены метастазы в легких и назначена радиоiodтерапия в лечебных дозах (всего три курса, 3,81, 3,985 и 5,156 ГБк). В настоящий период метастазы в легких не определяются. Большой проводится супрессивная терапия L-тироксинам.

Наблюдение 3. Больная Т., 1939 г.р. В ноябре 2002 г. была оперирована в РЦОЩЖ по поводу рака левой доли (белесовато-желтые плотные узлы размером 1,5 и 1,9 см) щитовидной железы с метастазами в шейных лимфатических узлах слева (рис.6). Выполнена тотальная териоидэктомия с модифицированной шейной диссекцией справа и радикальной шейной диссекцией слева. При рутинном гистологическом исследовании был установлен высококлеточный папиллярный рак с минимальным экстраглюкцидным распространением, мультицентрическим ростом в левой доле (один из узлов с кальцификацией-рис.7) и отсевами в правую долю, а также макрометастазы в лимфатических узлах шеи 2, 3, 4 и 6 уровней с обеих сторон с экстраглюкцидным ростом (pT<sub>3m</sub>N<sub>1b</sub>M<sub>0</sub>). При контрольной радиоiodдиагностике было установлено прогрессирование опухолевого процесса (май 2003 г.) в надключичном лимфатическом узле справа размером 1,6 см. В этом случае для подтверждения связи метастаза с опухолью щитовидной железы использовалась иммуногистохимическая реакция с антителами к тиреоглобулину. Получен отрицательный результат (хорошо известный феномен [7], связанный с катаплазией опухоли и уменьшением продукции тиреоглобулина в цитоплазме оксифильноклеточных и светлоклеточных опухолей). При осмотре в апреле 2004 г. установлены метастазы в лимфатических узлах шеи 5 уровня с обеих сторон (размер узлов

## □ Случай из практики

от 0,5 до 3,0 см). В октябре 2004 г. выявлен метастаз в послеоперационном рубце на коже левой надключичной области (развился на фоне радиойодтерапии в дозе 2,501 Гбк, что тоже говорит о снижении дифференцировки).

Наблюдение 4. Больная С., 1938 г.р. В апреле 2003 г. была оперирована в РЦОЩЖ по поводу рака правой доли (кистозный узел размером 8,5х6,0х5,0 см с выступающими в просвет кисты сосочковыми массами) щитовидной железы с метастазами в шейных лимфатических узлах справа. Выполнена тотальная териоидэктомия с модифицированной шейной диссекцией слева и радикальной шейной диссекцией справа. По результатам рутинного гистологического исследования установлен высококлеточный папиллярный рак (слабо положительная реакция к тиреоглобулину в цитоплазме опухолевых клеток) с очагами плоскоклеточной метаплазии (рис.8) с минимальным экстраклеточным ростом и макрометастазами в спаянных в конгломерат лимфатических узлах шеи 2, 3, 4 и 6 уровней с обеих сторон с экстраклеточным ростом ( $pT_3N_{1b}M_0$ ). Спустя короткое время наступило прогрессирование процесса в виде метастазов в обеих жевательных мышцах, лимфатических узлах шеи 1 уровня максимальным диаметром 2,0 см (январь 2004 г.), надключичные лимфатические узлы справа максимальным диаметром 1,6 см (март 2004 г.), а затем развились метастазы в рубце на коже надключичной области справа (август 2004 г.) на фоне телегамматерапии в дозе 34 Гр на область шеи и 30 Гр на область средостения (март-апрель 2004 г.) и радиойодтерапии 2,616Гбк (июнь 2004 г.).

Все пациенты живы и продолжают лечение.

Таким образом, в приведенных наблюдениях высококлеточного папиллярного рака щитовидной железы все больные были женского пола, три из 4 в возрасте старше 60 лет на момент первичной операции, опухоли соответствовали

$pT_3$  и проявляли агрессивные биологические свойства (метастазы в лимфатических узлах и внутренних органах, мягкотканые метастазы). У одной из пациенток прогрессирование процесса наступило спустя 12 лет после первого хирургического вмешательства. У трех остальных метастазы в лимфатические узлы, легкие, кожу развивались стремительно – первый рецидив устанавливался спустя 4-8 месяцев после радикального хирургического лечения, а дальнейшие, неоднократные возвраты болезни выявлялись через 3-12 месяцев. По нашему мнению, данные особенности новообразования требуют продолжения исследований по выявлению характерных клинико-морфологических черт, позволяющих планировать рациональную лечебную тактику (ограничиваться ли только хирургическим методом лечения либо комбинировать его с радиойодтерапией и телегамматерапией) еще на дооперационном этапе.

### Литература

1. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. Атлас. – К: Черномобильинтеринформ, 2000. – С.87-94.
2. D'Antonio A., De Chiara A., Santoro M. et al. Warthin-like tumour of the thyroid gland: RET/PTC indicates it is a variant of papillary carcinoma // *Histopathology*. – 2000. – Vol.36. – P.493-498.
3. Asa S.L. My approach to oncocytic tumours of the thyroid // *Journal of clinical pathology*. – 2004. – Vol.57. – P.225-232.
4. Faquin W.C., Powers C.N. Aggressive forms of follicular-derived thyroid carcinoma // *Pathology case reviews*. – 2003. – Vol.8, №1. – P.25-33.
5. Hedinger C., Williams E., Sobin L.H. *Histological typing of Thyroid Tumors*. – WHO, 2<sup>nd</sup> ed Berlin: Springer. – 1988. – P.10-11.
6. Ozaki O., Ito K., Mimura T. et al. Papillary carcinoma of the thyroid. Tall cell variant with extensive lymphocyte infiltration // *Am.J.Surg.Pathol.* – 1996. – Vol.20. – P.695-699.
7. Rosai J., Carcangiu M.L., Delellis R.A. *Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 5. AFIP*. – 1992. – P.114-116.
8. Zwi L.J., Livolsi V.A. Hurtle cell carcinoma arising from thyroid papillary carcinoma // *Endocrine Pathology*. – 2002. – vol.13, №3. – P.213-217.