

Петров С.В.<sup>1</sup>, Медведева Ю.А.<sup>2</sup>, Казачков Е.Л.<sup>2</sup>

## Редкий случай ранней доклинической морфологической диагностики анапластического рака щитовидной железы: наблюдение из практики

1 – Кафедра общей патологии ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России, г. Казань; 2 – Кафедра патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Petrov S.V., Medvedeva Yu.A., Kazachkov E.L.

### Rare case of early preclinical morphological diagnostics of anaplastic thyroid cancer: a case report

#### Резюме

Описано наблюдение анапластического рака щитовидной железы у пациентки 60 лет с установленным диагнозом карциносаркомы тела матки. Образование в щитовидной железе обнаружено случайно при контрольном обследовании методом комбинированной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) и не имело клинических проявлений. Диагноз установлен при патогистологическом исследовании операционного материала - резецированной левой доли щитовидной железы. Приведены данные литературы об особенностях диагностики анапластического рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы, анапластическая карцинома щитовидной железы, дифференциальная диагностика

#### Summary

The observation of anaplastic thyroid cancer in a patient of 60 years old with an established diagnosis of carcinosarcoma of the uterus. Abnormal formation in the thyroid gland was found accidentally during a control examination by the method of combined positron emission and computed tomography (PET / CT) and had no clinical manifestations. The diagnosis is established at pathohistological examination of an operating material - the resected left share of a thyroid gland. The data of literature about the features of diagnosis of anaplastic thyroid cancer.

**Key words:** thyroid gland, anaplastic (undifferentiated) thyroid cancer, anaplastic thyroid carcinoma, differential diagnostics

#### Введение

Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы (АРЩЖ) считается довольно редкой, агрессивной и прогностически неблагоприятной карциномой, состоящей из полностью или частично недифференцированных клеток [1]. Частота встречаемости анапластической карциномы по данным мировой научной литературы составляет 1-5% случаев злокачественных новообразований щитовидной железы [2, 3, 4, 5]. Редкость опухоли и недостаточность информации о методах ранней диагностики и лечения АРЩЖ приводят к достаточно поздней идентификации заболевания на локально-метастатической стадии, когда адекватное полноценное радикальное лечение становится трудно выполнимым [6]. Пик заболеваемости АРЩЖ приходится на пожилую и старческий возраст [1, 2], чаще встречается у женщин [6, 7, 8]. Причинами обращения за медицинской помощью являются быстрые темпы увеличения размеров шеи, осиплость и изменение голоса, дисфагия, одышка и

другие проявления компрессионного синдрома [1, 2].

В настоящее время выделяют следующие гистологические варианты АРЩЖ: веретенноклеточный, гигантоклеточный, сквамозный, малоклеточный, рабдоидный, ангиоматоидный, лимфоэпителиоподобный, карциносаркоматозный и железисто-плоскоклеточный [9, 10]. Для анапластической карциномы характерны следующие иммуногистохимические характеристики: положительная реакция к цитокератинам широкого спектра, эпителиальному мембранному антигену, виментину, пролиферативная активность клеток по белку Ki-67 примерно 40%, клетки опухоли негативны к тиреоглобулину, TTF-1 и кальцитонину [11, 12, 13].

Приводим собственное наблюдение сложной дифференциальной диагностики анапластической карциномы щитовидной железы.

Больная Х, 60 лет, обращалась за медицинской помощью в ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» с клиническим диагнозом:

Рак тела матки T3aN0M0, IIIa стадии, по поводу которого пациентке назначено комплексное лечение: произведена экстирпация матки с придатками, верхней трети влагалища, двусторонняя тазовая лимфаденэктомия, резекция сальника, и проведен послеоперационный курс лучевой терапии и химиотерапии.

При патологоанатомическом исследовании микропрепаратов операционного материала опухоли тела матки, окрашенных гематоксилином и эозином, обнаружено, что новообразование состоит из солидных полей, образованных атипичными веретеновидными и овальными клетками, а также включениями групп тубулярных и криброзных структур из атипичного цилиндрического эпителия. В различных участках опухоли определяется разнонаправленная дифференцировка эпителиального и стромального компонентов – эпидермальная, рабдоидная, гладкомышечная, нейрогенная (рис. 1 - *эти и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала – прим. ред.*).

В заключении морфолог установил диагноз: карциносаркома тела матки – сочетание умереннодифференцированной аденокарциномы и недифференцированной эндометриальной саркомы (глубина инвазии 1,0 см при ширине миометрия 1,5 см) с имплантационными метастазами в цервикальный канал и на серозную оболочку левой маточной трубы. Наружный зев, правые придатки, левый яичник и большой сальник интактны. Рост опухоли по нижней линии резекции не определяется. Метастатического поражения (6 исследованных лимфоузлов параметрия справа и 3 – слева) не выявлено.

Спустя 6 месяцев после хирургического лечения опухоли тела матки при контрольном обследовании пациентки методом комбинированной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) обнаружена картина метаболически активного образования левой доли щитовидной железы. Проведена пункционная биопсия данного участка щитовидной железы под ультразвуковым контролем с цитологическим исследованием пунктата. В заключении цитолог отметил несколько групп клеток, подозрительных на атипичные и рекомендовал (поскольку, учитывая данные инструментальных методов обследования, исключить злокачественную опухоль не представляется возможным) хирургическое вмешательство (тиреоидэктомия).

Большая была госпитализирована в онкологическое отделение опухолей головы и шеи ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», где было проведено удаление хирургическим путем узлового образования в проекции левой доли щитовидной железы. При макроскопическом патологоанатомическом исследовании операционного материала щитовидной железы, удаленной единым блоком с пирамидальной долей, отмечено, что ткань органа красно-коричневого цвета, дольчатого вида, мягко-эластической консистенции. В толще левой доли обнаружено инкапсулированное белёсое образование плотной консистенции с четкими границами 2 см в диаметре, расположенное интратиреоидно, и второе образование желто-коричневого

цвета, мягкой консистенции, слизистого и желеобразного вида, диаметром 0,5 см. Правая доля щитовидной железы увеличена в размерах за счет трех однотипных образований: белёсого вида с четкими границами, серокрасными участками размягчения неправильной формы и включениями кальцинатов, диаметром от 0,8 см до 1,2 см с интратиреоидным и субкапсулярным расположением. При исследовании микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, опухоль представлена скоплениями атипичных слабо полиморфных клеток эпителиоидного типа, формирующих мелкие гнезда, а также выстилающих щели, напоминающие кавернозные сосуды, патологические митозы в ядрах опухолевых клеток не определяются (рис. 2). Учитывая морфологическую картину тиреоидной опухоли, отличную от первично установленной опухоли тела матки, проведено иммуногистохимическое исследование опухоли щитовидной железы с целью дифференциального диагноза и верификации процесса.

Для иммуногистохимического метода диагностики с готовых парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4-5 мкм и проводили реакцию с использованием моноклональных и поликлональных антител, позволяющих выявить панцитокератин (Cytokeratin (Clone AE1/AE3), Vimentin (Clone V9), Synaptophysin (Clone SY38), Chromogranin A (Clone SP12), S100 (Polyclonal), Thyroid Transcription Factor (TTF-1) (Clone 8G7G3/1), Thyroglobulin (Clone DAK-Tg6), Cytokeratin 5/6 (Clone D5/16 B4), Cytokeratin 7 (Clone OV-TL 12/30), Cytokeratin 20 (Clone Ks20.8), Neurofilament (2E11), Epithelial Membrane Antigen (EMA) (Clone E29) (Ventana), антитело к эндотелию сосудов CD31 (Clone JC70A), CD34 Class II (Clone QBEnd 10), CD56 (Clone 123C3), CD57 (Clone TB01), для оценки пролиферативной активности опухоли использовали Ki-67 Antigen (Clone Mib-1).

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием Autostainer Plus (Dako), а также Ventana Autostainer Benchmark XT (universal staining system). Обработка материала выполнена с использованием Target Retrieval Solution в PTLINK (Dako) при условиях 97°C, 20 мин., а также с использованием ultra View Universal DAB Detection Kit (Ventana). Полученные микропрепараты докрасивали гематоксилином Харриса. Экспрессию антигенов оценивали по процентному наличию позитивных клеток.

При микроскопии полученных препаратов выявлена мембранная и цитоплазматическая экспрессия опухолевыми клетками Vimentin (Clone V9), Cytokeratin (Clone AE1/AE3), Cytokeratin 5/6 (Clone D5/16 B4), Cytokeratin 7 (Clone OV-TL 12/30), ядерная и цитоплазматическая экспрессия опухолевыми клетками S100 (Polyclonal), очагово в ядрах – Thyroid Transcription Factor (TTF-1) (Clone 8G7G3/1), очагово – CD31 (Clone JC70A), в единичных клетках – CD34 Class II (Clone QBEnd 10), Epithelial Membrane Antigen (EMA) (Clone E29). В 10% ядер опухолевых клеток экспрессируется Ki-67 Antigen (Clone Mib-1). Опухолевые клетки не экспрессируют Synaptophysin (Clone SY38), Chromogranin A (Clone SP12),

Thyreoglobulin (Clon DAK-Tg6), Cytokeratin 20 (Clon Ks20.8), Neurofilament (2E11), CD56 (Clon 123C3), CD57 (Clon TB01). (рис. 3).

### Заключение

Гистологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют железисто-плоскоклеточному варианту анапластического рака щитовидной железы. Низкая пролиферативная активность опухолевых клеток может быть объяснена ранней доклинической диагностикой карциномы. ■ 

**С.В. Петров**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей патологии Казанского государственного медицинского университета; **Ю.А. Медведева**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; **Е.Л. Казачков**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку: доцент Ю.А. Медведева, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, кафедра патологической анатомии, тел. 8(351)2320145; mob. +79058371695; e-mail: uamedvedeva@mail.ru

### Литература:

1. Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Репета О.Р. Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы. Сиб. мед. журн. 2008; 8: 14-20.
2. Гаврилюк Д.В., Дыхно Ю.А., Хлебникова Ф.Б. Трудности в диагностике недифференцированного (анапластического) рака щитовидной железы. Сиб. мед. обозрение. 2013; 2: 86-88.
3. Привалов В.А., Кулаев И.А., Сергейко С.В. и др. Клинико-анатомические особенности рака щитовидной железы. 35-летний опыт хирургического лечения. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XV Российского симпозиума по эндокринологии, Рязань. 2005: 274-280.
4. Ребров В.В., Гольбрайх В.А., Косицков О.А. и др. Результаты лечения рака щитовидной железы. Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XVI Российского симпозиума по эндокринологии, Саранск. 2007: 193-195.
5. Awan L.L., Rosenthal A.A., Carrillo E., Leeb S.K., Sanchez R., Kiffin C. Recurrence of thyroid cancer: from papillary to anaplastic. J. Med. Cases. 2013; 4(8): 533-534.
6. Демидчик Ю.Е., Фридман М.В., Писаренко А.М. Анапластический рак щитовидной железы: диагностика, лечение и прогноз. Вопр. онк. 2007; 53 (1): 37-45.
7. Ordonez N., Balch Z., Matias -Guiu X., et al. Undifferentiated (anaplastic) carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, Lyon. 2004: 77-80.
8. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Гавицук М.В. Эффективность интраоперационной фотодинамической терапии в комбинированном лечении больных анапластическим раком щитовидной железы. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (1): 15-19.
9. Ragazzi M., Ciarrocchi A., Sancisi V., Gandolfi G., Bisagni A., Piana S. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. Int. J. Endocrinol. 2014; 2014: 790834.
10. Абросимов А.Ю., Казанцева И.А., Лушиников Е.Ф. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: цветной атлас. М.: МК; 2012: 191.
11. Должанский О.В., Пальцева Е.М., Хмелькова Д.Н., Коновалов Ф.А., Канивец И.В., Лавров А.В., Пьянков Д.В., Коростелев С.А., Левендюк О.А., Поминальная В.М., Федоров Д.Н. BRAF-позитивный малоклеточный вариант анапластической карциномы на фоне папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток. Арх. пат. 2017; 79 (3): 27-33.
12. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань. 2012: 624.
13. Abe T., Suzuki M., Shimizu K., Shinagawa N., Oizumi S., Matsuno Y., et al. Anaplastic transformation of papillary thyroid carcinoma in multiple lung metastases presenting with a malignant pleural effusion: a case report. J. Med. Case Rep. 2014; 23 (8): 460.

Редкий случай ранней доклинической морфологической диагностики анапластического рака щитовидной железы: наблюдение из практики

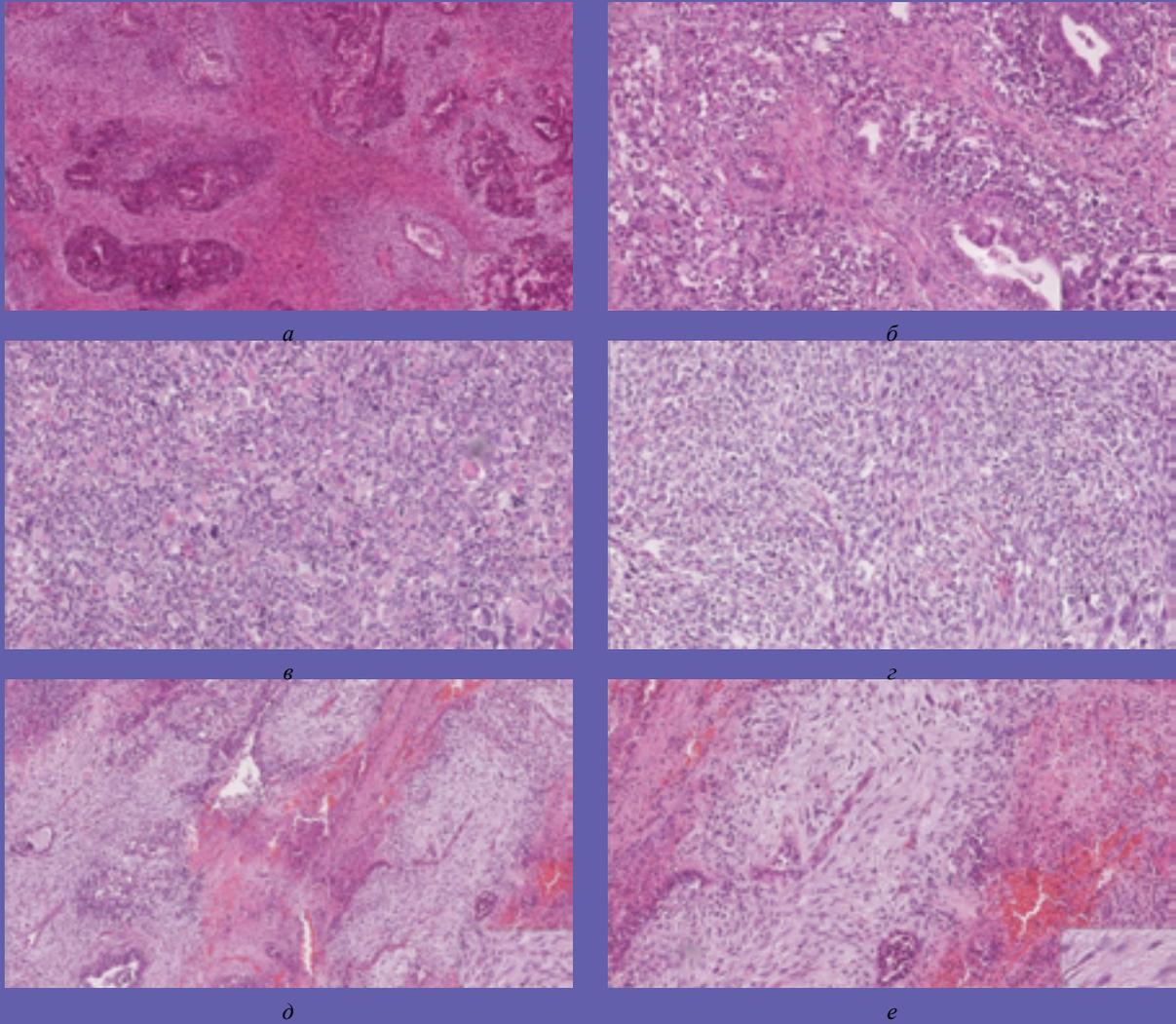


Рисунок 1. Карциносаркома тела матки: сочетание умереннодифференцированной аденокарциномы и недифференцированной эндометриальной саркомы. а) эпителиальный компонент опухоли тела матки; б) деталь рисунка 1а; в) рабдоидная дифференцировка опухолевых клеток тела матки; г) гладкомышечная дифференцировка опухолевых клеток тела матки; д) нейрогенная дифференцировка опухолевых клеток тела матки; е) деталь рисунка 1д. Окраска гематоксилином и эозином; а, д – х100; б, в, г, е – х200.

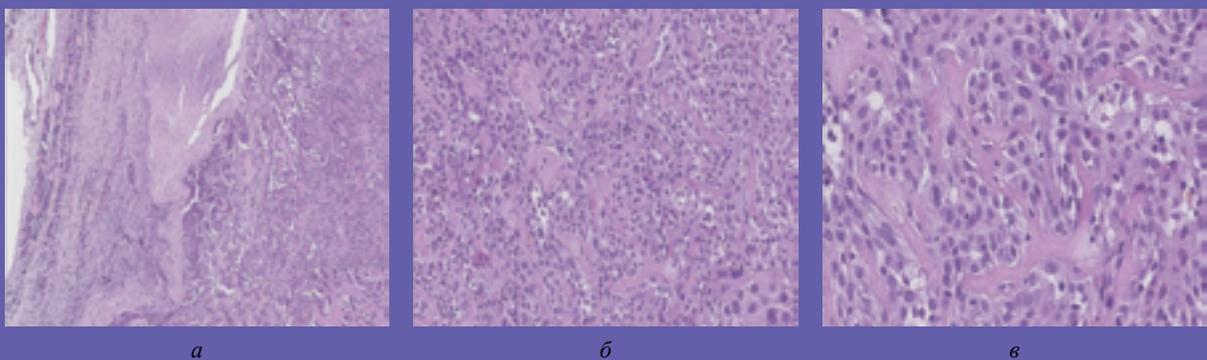
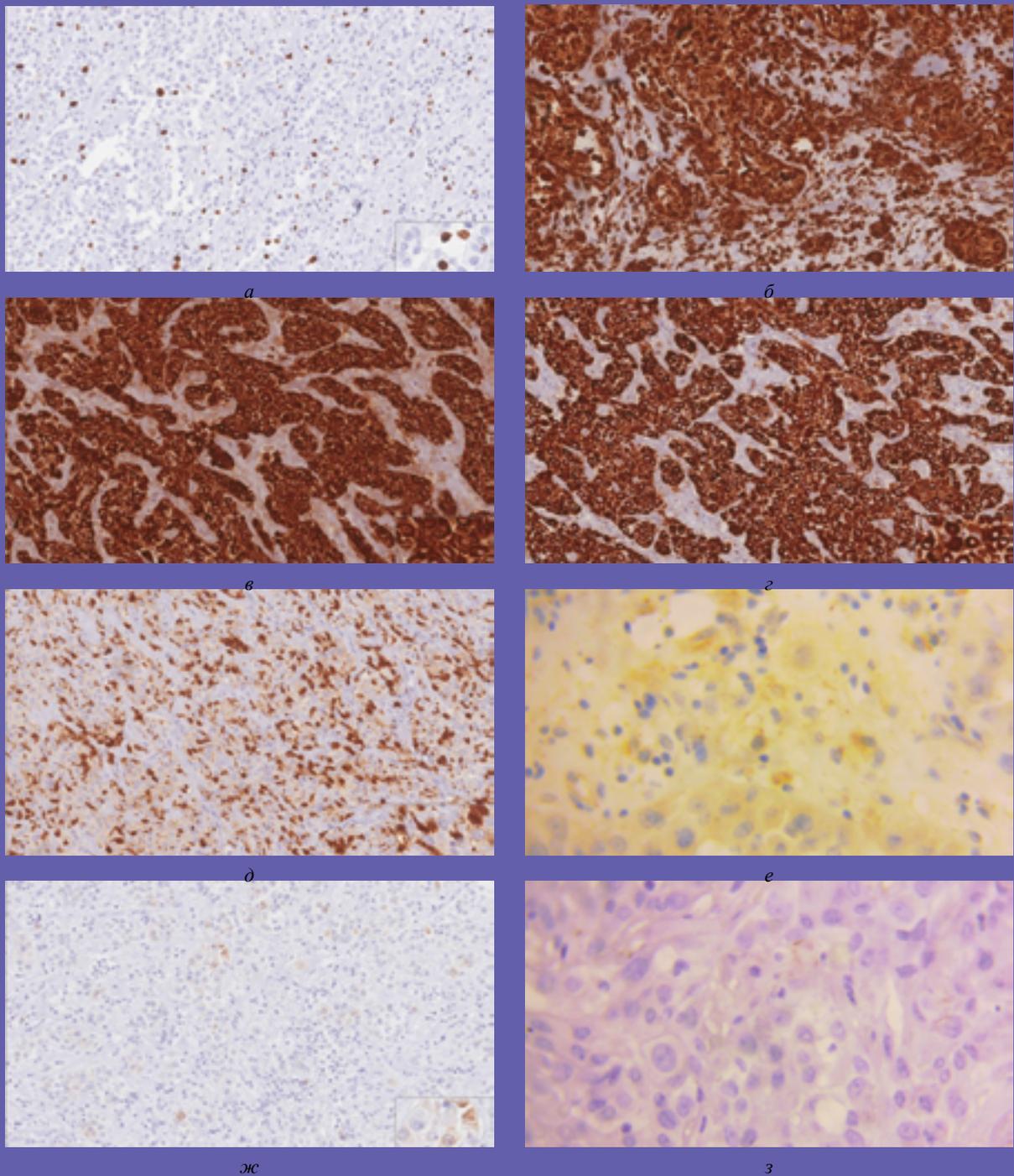


Рисунок 2. Тиреоидная опухоль. а) патологический очаг в ткани щитовидной железы представлен скоплениями атипичных слабо полиморфных клеток эпителиоидного типа, формирующих мелкие гнезда, а также выстилающих щели, напоминающие кавернозные сосуды; б) деталь рисунка 2а; в) деталь рисунка 2б. Окраска гематоксилином и эозином; а – х100; б – х200; в – х400.



**Рисунок 3. Анапластическая карцинома щитовидной железы.**

**а)** слабая экспрессия (до 10%) в ядрах опухолевых клеток Ki-67 Antigen (Clone Mib-1); **б)** мембранная и цитоплазматическая экспрессия Vimentin (Clone V9); **в)** мембранная и цитоплазматическая экспрессия Cytokeratin (Clone AE1/AE3); **г)** мембранная и цитоплазматическая экспрессия Cytokeratin 5/6 (Clone D5/16 B4); **д)** очаговая ядерная и цитоплазматическая экспрессия S100 (Polyclonal); **е)** очаговая в ядрах экспрессия Thyroid Transcription Factor (TTF-1) (Clone 8G7G3/1); **ж)** очаговая экспрессия Epithelial Membrane Antigen (EMA) (Clone E29); **з)** отсутствие экспрессии опухолевыми клетками Thyreoglobulin (Clon DAK-Tg6).

Окраска – иммуногистохимический метод; а, б, в, г, д, ж – х 200, е, з – х400.