

УДК 616.441-006.6

## УОРТИНО-ПОДОБНЫЙ ВАРИАНТ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ АССОЦИИРОВАННЫЙ С ТИРЕОИДИТОМ ХАСИМОТО: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<sup>1,2</sup>Демяшкин Г.А., <sup>3</sup>Кейли Д.

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва,  
e-mail: dr.dga@mail.ru;

<sup>2</sup>Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва;

<sup>3</sup>Университет Арканзаса, Литл-Рок

Определение гистологических вариантов рака щитовидной железы имеет важное клиническое значение, так как их прогрессирование, рецидивирование, агрессивность, и прогноз отличаются друг от друга. Уортин-подобный вариант является одним из самых редких гистологических вариантов папиллярного рака щитовидной железы. После проведенного УЗИ у 44-летней женщины в обеих долях выявлены узлы до 1,0 см в диаметре, а в перешейке узел до 3,0 см в диаметре. С помощью функциональных тестов щитовидной железы были выявлены признаки тиреоидита Хасимото. Больной проведена тиреоидэктомия. Микроскопически: на фоне диффузного узлового зоба в обеих долях щитовидной железы и в её перешейке визуализируется опухоль, состоящая из сосочков и выстланная клетками с эозинофильной цитоплазмой и псевдовключением, а также лимфоцитарная инфильтрация. Уортин-подобный вариант является редким и малоизученным видом папиллярного рака щитовидной железы, для которого характерен благоприятный прогноз. Трудность диагностики часто связана с сочетанием классической формы и тиреоидита Хасимото.

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы, онкоцитарная дифференцировка, Уортин-подобный вариант рака щитовидной железы

## WARTHIN-LIKE PAPILLARY THYROID CARCINOMA ASSOCIATED WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS: CASE REPORT.

<sup>1,2</sup>Demyashkin G.A., <sup>3</sup>Kaley J.R.

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Pathology, Moscow,  
e-mail: dr.dga@mail.ru;

<sup>2</sup>Scientific Clinical Center of JSC «Russian Railways», Moscow;

<sup>3</sup>University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock

Defining histological variants of thyroid carcinoma has an important clinical implication as their progression, recurrence, aggressiveness, and prognosis differ from each other. Warthin-like variant is one of the rarest histologic variants of papillary thyroid cancer. After the ultrasound had been applied to diagnose a 44-year-old woman, cancer nodules up to 1.0 cm in diameter were found in both lobes, and ones up to 3.0 cm diameter – in the isthmus. Thyroid functional test showed Hashimoto's thyroiditis. The patient underwent thyroidectomy. Microscopic analysis revealed tumor consisting of papillae lined by cells with eosinophilic cytoplasm, nuclear chromatin clearing, grooves, and pseudoinclusions amid diffuse nodular goiter in both lobes of the thyroid gland and in isthmus and a characteristic lymphocytic infiltration of the papillae cores. Warthin-like variant is a rare and insufficiently studied kind of papillary thyroid carcinoma, which is characterized by favorable prognosis. The implied difficulty of diagnosis is often connected to a combination of classical form with Hashimoto's thyroiditis.

**Keywords:** papillary thyroid carcinoma, oncocytic differentiation, Warthin-like variant

Часто встречающиеся папиллярный, фолликулярный и анапластический раки щитовидной железы относятся к опухолям эпителиального происхождения. Папиллярный и фолликулярный типы являются дифференцированными раками [1, 7]. В их патогенезе ключевая роль принадлежит точковым мутациям BRAF, RAS или транслокации RET, которые приводят к активации MAP-киназного каскада (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [3, 10, 11, 16, 19]. Из всех описанных типов рака щитовидной железы, папиллярный является наиболее распространённым. Однако, Уортин-подобный вариант остаётся малоизученным [2, 15].

Определение гистологических вариантов рака щитовидной железы имеет важное

клиническое значение, так как их прогрессирование, рецидивирование, агрессивность, и прогноз отличаются друг от друга [13, 18, 20]. В последние годы важное дифференциально-диагностическое значение при верификации фенотипов раков щитовидной железы принадлежит молекулярно-биологическому методу исследования. Тем не менее, возможность его применения на практике затруднительна по ряду объективных причин и, прежде всего, высокой стоимости. Поэтому, рутинные цитологические и гистологические методы остаются приоритетными, что характерно и при верификации Уортино-подобного варианта. Данное новообразование является редким и малоизученным видом папиллярного рака

щитовидной железы, который чаще встречается у женщин старше 50 лет [2, 12, 15]. Трудность диагностики часто связана с сочетанием классической формы и тиреоидита Хасимото, которые ещё меньше описаны.

Мы представляем случай Уортин-подобного папиллярного рака щитовидной железы (только перешейка) у 44-летней женщины в сочетании с тиреоидитом Хасимото.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в Научном клиническом центре ОАО «РЖД», Москва, Россия.

Пациенты и материал. Женщина, 44 лет (n=1), которая обратилась для обследования и дальнейшего оперативного лечения в хирургическое отделение в октябре 2015 г. В качестве материала для исследования в работе использовались ткани патологически изменённой щитовидной железы после тиреоидэктомии. Пациентка подписала протокол стандартного информированного согласия, которое соответствует Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 64<sup>th</sup> WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013).

Объект исследования – щитовидная железа.

Физикальные и клинично-лабораторные данные. Anamnesis morbi. Около 5 лет болен диффузным многоузловым зобом. Около 3-х лет назад выявлено новообразование левого надпочечника (уровень альдостерона от 16.05.15 – в норме), тогда же обнаружена аневризма селезеночной артерии. Избыточный вес с 30-и лет. Семейный и наследственный анамнез патологии щитовидной железы не отягощён. Пациентка отрицает воздействие облучения или любого другого фактора риска, приводящего к развитию рака щитовидной железы. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (выше 140 мм.рт.ст.); Желчнокаменная болезнь; Хронический калькулезный холецистит. Хронический панкреатит.

УЗИ щитовидной железы (за 10 дней до операции): объем щитовидной железы = 15,8 см<sup>3</sup>; перешеек – 8,6 мм, гипозоногенный узел с кальцинатам, размером 20,9×14,0 мм. Правая доля: длина 42,2 мм; ширина 18,9 мм; передне-задний размер – 20,0 мм; объём – 8,4 см<sup>3</sup>. В нижнем полюсе определяется узел с кистозным включением 14,6×13,2 мм и несколько мелких узелков. Левая доля: длина – 38,3 мм; ширина – 18,0 мм; передне-задний размер – 20,3 мм; объём – 7,4 см<sup>3</sup>; гипозоногенный узел – 26,0×14,7 мм, занимает всю долю и рядом узел d=7,3 мм.

Цитологическое исследование пунктата щитовидной железы – Тонкоигольная аспирационная биопсия (окраска мазка по G. Giemsa) (за 10 дней до операции): в перешейке щитовидной железы обнаружены клетки, предположительно принадлежащие папиллярному раку. В пунктате левой доли щитовидной железы – единичные фолликулярные клетки, коллоид. Цитологическое исследование пунктата щитовидной железы (интраоперационно): типичный вариант папиллярного рака.

Гемограмма: ОАК (от 16.05.14): тромбоцитопения (138×10<sup>9</sup>/л), СОЭ 19 мм/л.

ЭКГ (от 17.04.14): основной ритм – синусовый с тенденцией к тахикардии в активные часы суток и со средней ЧСС 82 уд/мин.

Гормональный анализ. За сутки до исследования исключались физическая нагрузка и приём алкоголя. Анализ крови забирался строго натощак между 700 и 1000 часами из локтевой вены (10,0 мл). Сыворотку крови до использования хранили при –20°С. Количественное содержание гормонов щитовидной железы в образцах сыворотки крови женщины определялось методом иммуноферментного анализа (ELISA). Определение концентрации гормонов производили на автоматическом иммунохимическом анализаторе Beckman Coulter Access-2 (США) с использованием оригинальных реактивов Beckman Coulter.

Гормоны щитовидной железы: ТТГ – 0,93 мМЕ/л (N: 0,34–5,60); Т3 светлый – 2,7 пг/мл (N: 2,5 – 3,9); Т4 светлый – 8,72 ммоль/л (N: 7,9 –14,4); Тиреоглобулин – 61,5 нг/мл (N: 1,6–60,0); Антитела к рецепторам ТГ – 0,0 мМЕ/л (N≤15). Кальцитонин: <2 pg/ml (N: 0 –11,5). Интактный паратиреоидный гормон: 69,7 pg/ml (N: 17,3 – 72,9).

Операция – тиреоидэктомия. Под общей анестезией (эндотрахеальный наркоз) была выполнена экстрафасциальная тотальная тиреоидэктомия (лат. *exstirpatio glandulae thyreoideae*) с удалением регионарного лимфатического аппарата шеи (двухсторонняя шейная лимфодиссекция). Операционный материал: правая и левая доля и перешеек щитовидной железы, а также лимфатические узлы (фрагменты висцеральной клетчатки шеи на уровне CVI–CVII) промаркированы и направлены на патологоанатомическое исследование.

Морфологическое исследование. Фрагменты ткани щитовидной железы и лимфатических узлов фиксировали в забуференном HCl 10% растворе формалина (pH=7,2; от 5 до 24 часов); дегидратировали в батарее спиртов восходящей концентрации, заливали в парафин. Срезы тканей щитовидной железы, толщиной 4 – 6 ×10<sup>-6</sup> м (≈5 μm), помещали на обычные предметные стёкла, депарафинировали согласно принятой стандартной методике. Впоследствии, срезы окрашивали гематоксилином и эозином (H&E) для гистологического исследования.

### Результаты исследования и их обсуждение

Макроскопическое описание. В операционном материале левой и правой долей щитовидной железы: снаружи железа бледно-розового цвета, поверхность бугристая; размерами – 3,0×2,0×2,0 см и 3,0×2,0×1,0 см соответственно; на разрезе – светло-коричневого цвета, мягкой эластической консистенции, в обеих долях определяются несколько узлов, до 0,5 см в диаметре, бледно-бурого цвета, мягкой эластической консистенции. Перешеек щитовидной железы: размеры – 2,0×1,5×1,0 см; на разрезе – светло-коричневого цвета, мягкой консистенции; определяется овальной формы узел, до 2,0 см в поперечнике, белого цвета, плотной эластической консистенции. Кроме того, обследованы лимфатические узлы регионарной группы с висцеральной клетчаткой.

Микроскопическое описание. В перешейке щитовидной железы обнаружен узел папиллярного рака с онкоцитарной диффе-

ренцировкой. В одном фокусе визуализируется трансформация вышеупомянутого варианта рака в редкую гистологическую форму – Уортин-подобный вариант. Cancer представляет собой ветвистую структуру с фиброваскулярной стромой (стержнями) в сосочках; раковые клетки – оксифильные, ядра их – бледные/матовые (оптически пустые); местами визуализируются псаммозные тельца, округлые, слоистые конкременты. Обнаруженные папиллярные выросты пронизаны лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрацией. Опухоль местами имеет инвазии в собственную капсулу, но нет убедительных признаков инвазии в окружающую ткань железы. Кроме того, в паратуморальной ткани обнаружены признаки тиреоидита Хасимото (по Rasai/Ackerman) (рис. 1).

В препаратах правой и левой долей щитовидной железы визуализируется морфологическая картина диффузного полиморфно-пластического кистозного узлового зоба (количество тиреоидных фолликулов увеличено, они выстланы однослойным плоским эпителием, полость обильно заполнена коллоидом). Кроме того, определяются узлы с признаками нормофолликулярной микроаденомы и нормофолликулярной аденомы с папиллярной гиперплазией.

Лимфатические узлы: единичные лимфоидные узелки с признаками субтотального липоматоза. Метастазов в пределах исследуемого материала не обнаружено.

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЦЖ) является наиболее распространенным типом злокачественных новообразований щитовидной железы и составляет около 80% случаев всех раков щитовидной железы [8]. Женщины болеют чаще, чем мужчины, и средний возраст на момент установления первоначального диагноза составляет около 40 лет (Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011). Согласно существующей классификации опухолей щитовидной железы ВОЗ принято выделять следующие морфологические варианты папиллярного рака: фолликулярный, макрофолликулярный, онкоцитарный, светлоклеточный, цилиндроклеточный, диффузно-склерозирующий, с высокими клетками, криброзный и солидный [8].

В 1995 году R.L. Apel et al. описали 13 случаев нового варианта папиллярного рака щитовидной железы, назвав его Уортин-подобный папиллярный рак из-за его схожести с опухолью слюнной железы [3]. Эти опухоли, как правило, классифицируются как вариации онкоцитарного варианта ПРЦЖ [5]. Эпидемиологические особенности могут быть аналогичны классическим формам папиллярного рака щитовидной железы [3, 9].

Очередное наблюдение опухоли щитовидной железы с характерной папиллярной гистоархитектоникой описали Z.W. Baloch и V.A. LiVolsi в 2000 г. [4]. При этом, папиллярные образования покрыты клетками с онкоцитарной дифференцировкой цитоплазмы с ядрами, характерных для классического ПРЦЖ (матовые ядра, ядерные псевдовключения и бороздки) с выраженной лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрацией папиллярных стержней. Лимфоцитарная инфильтрация связана с образованием герминативных центров, что характерно для Уортин-подобного рака, ассоциированного с тиреоидитом Хасимото (Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011).

Гистологическая дифференциальная диагностика проводится между онкоцитарным/Hürthle-клеточным и крупноклеточными вариантами ПРЦЖ. Это имеет важное прогностическое значение, так как раковые клетки при крупноклеточном варианте демонстрируют более агрессивные биологические признаки [9].

При Hürthle-клеточной карциноме также определяется онкоцитарная дифференцировка, но лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация и признаки ассоциированного тиреоидита отсутствуют. Раковые клетки при крупноклеточном варианте ПРЦЖ обладают также сходными для Уортин-подобной формы чертами. Однако, опухолевые клетки заметно крупнее по высоте и ширине (Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011).

Долгосрочный прогноз формирования Уортин-подобного варианта схож с классическим папиллярным раком щитовидной железы и напрямую зависит от степени инвазии и сроков диагностики и последующего лечения [6, 9, 14, 17].

Случаи Уортин-подобного рака, описанные R.L. Apel et al., возникли на фоне тиреоидита и протекали неактивно. В наблюдениях Z.W. Baloch и V.A. LiVolsi у 17-и пациентов отсутствовала сосудистая инвазия опухоли и инвазия в паратуморальную ткань железы. Только в трёх случаях отмечались метастазы в регионарные лимфатические узлы [4].

Следовательно, необходимо проводить дальнейшие исследования с большими группами пациентов (в том числе на уровне международного специализированного консилиума) с долгосрочным мониторингом.

### Заключение

Цитологическое исследование пунктата щитовидной железы не является абсолютным доказательным методом при верификации Уортин-подобного варианта папилляр-

ного рака. Определение гистологического типа опухоли имеет важное клиническое значение, для оценки прогрессирования опухоли, выявления рецидива и степени агрессивности, прогноз при этом сильно отличается.

*Благодарности: Dr. Nat Pernick, M.D., University of Michigan Medical School (USA); Dr. Andrey Bychkov, M.D., Ph.D., Faculty of Medicine, Department of Pathology, Chulalongkorn University (Thailand).*

#### Список литературы

1. American Cancer Society. Thyroid Cancer, 2013.
2. Amico P., Lanzafame S., Destri G.L., Greco P., Caltabiano R., Vecchio G.M., Magroet G. Warthin tumor-like papillary thyroid carcinoma with a minor dedifferentiated component: report of a case with clinicopathologic considerations. *Case Reports in Medicine*. 2010;1–5. doi:10.1155/2010/495281.
3. Apel R.L., Asa S.L., LiVolsi V.A. “Warthin-like Tumor” of the Thyroid. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1995 Jul;19(7):810–814. doi:10.1097/0000478-199507000-00009.
4. Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Warthin-like papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Aug;124(8):1192–5. doi:10.1043/0003-9985(2000)124<1192:WLPCOT>2.0.CO;2.
5. Christopher D.M., Fletcher C., eds. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. Vol. 2, 4th edition, 2013.
6. Chong Y., Suh S., Kim T.-J., Lee E.J. Fine needle aspiration cytology of warthin-like papillary thyroid carcinoma: a brief case report. *Korean Journal of Pathology*. 2014; 48(2):170–173. doi:10.4132/koreanjpathol.2014.48.2.170.
7. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167–1214. doi:10.1089/thy.2009.0110.
8. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press; 2004.
9. Erşen A., Durak M.G., Canda T., Sevinç A.I., Saydam S., Koçdor M.A. Warthin-like papillary carcinoma of the thyroid: a case series and review of the literature. *Türk Patoloji Dergisi*. 2013;29(2):150–155. doi:10.5146/tjpath.2013.01168.
10. Fagin J.A. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy // *Journal of Endocrinology*. 2004;183(2):249–256. doi:10.1677/joe.1.05895.
11. Fagin J.A., Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;22(6):955–969. doi:10.1016/j.beem.2008.09.017
12. Ghossein R.A., Leboeuf R., Patel K.N., Rivera M., Katabi N., Carlson D.L., et al. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid*. 2007;17(7):655–661. doi:10.1089/thy.2007.0061.
13. Ghossein R., Livolsi V.A. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid*. 2008;18(11):1179–1181. doi:10.1089/thy.2008.0164.
14. González-Colunga K.J., Loya-Solis A., Ceceñas-Falcón L.A., Barboza-Quintana O., Rodríguez-Gutiérrez R. Warthin-Like Papillary Thyroid Carcinoma Associated with Lymphadenopathy and Hashimoto’s Thyroiditis. *Case Reports in Endocrinology*. 2015;2:5. doi:10.1155/2015/251898.
15. Keelawat S., Bychkov A., Thorner P.S., Shuangshoti S., Kitkumthorn N., Rattanatanyong P., et al. Detection of global hypermethylation in well-differentiated thyroid neoplasms by immunohistochemical (5-methylcytidine) analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(7):725–732. doi:10.1007/s40618-015-0246-2.
16. Knauf J.A. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Research*. 2005;65(10):4238–4245. doi:10.1158/0008-5472.can-05-0047.
17. Paliogiannis P., Attene F., Trogu F., Trignano M. Warthin-like papillary carcinoma of the thyroid gland: case report and review of the literature. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2012;1–4. doi:10.1155/2012/689291.
18. Tielens E.T., Sherman S.I., Hruban R.H., Ladenson P.W. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study. *Cancer*. 1994; 73(2):424–431. doi: 10.1002/1097-0142(19940115)73:2<424::aid-cnrcr2820730230>3.0.co;2-i.
19. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocrine Reviews*, 2007;28(7):742–762. doi:10.1210/er.2007-0007.
20. Zidan J., Karen D., Stein M., Rosenblatt E., Basher W., Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer*. 2003;97(5):1181–1185. doi:10.1002/cncr.11175.