

А. Ю. Абросимов¹, Н. Ю. Двинский², М. А. Маканин¹, П. Г. Мальков², В. Н. Гриневич³,
М. А. Морозова¹

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОТЕНЦИАЛ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ГИАЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ТРАБЕКУЛЯРНОЙ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Отделение патоморфологии ФГУ Эндокринологический научный центр, 117036, Москва; ²лаборатория патологической анатомии ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, 249036, Обнинск; ³централизованная окружная лаборатория патоморфологии и цитологии ГУЗ Консультативно-диагностический центр № 6, Северного административного округа, 127540, Москва

Двинский Нина Юрьевна — врач, отделения патоморфологии, тел. 8(495)124-15-85

Резюме. В статье рассмотрены особенности морфологии редко встречающейся гиалинизирующей трабекулярной опухоли щитовидной железы, инвазивной фолликулярно-капсулярного происхождения. В 2 случаях из 7 отмечены признаки инвазивного роста опухоли в собственную капсулу и кровеносные сосуды капсулы. Иммуногистохимическим методом установлена позитивная реакция опухолевых клеток с антителами к тиреоглобулину, нейрон-специфической эстеразе и отрицательная с антителами к кальцитонину, галектину-3, цитокератину 19 и маркеру HBME-1. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики опухоли с папиллярным и медулярным раком щитовидной железы, а также потенциал ее злокачественности.

Ключевые слова: щитовидная железа, гиалинизирующая трабекулярная опухоль, морфология, потенциал злокачественности.

Summary. The paper considers the morphological features of a rare hyalinizing trabecular tumor of the thyroid, which is of follicular cell origin. The signs of invasive tumor growth into the intrinsic capsule and its blood vessels were observed in 2 of 7 cases. There was a positive immunohistochemical reaction of tumor cells with antibodies to thyroglobulin and neuron-specific esterase and a negative one to calcitonin, galectin 3, cytokeratin 19, and HBME-1. The differential diagnosis of a tumor and papillary and medullary carcinomas of the thyroid, as well as its malignancy potential are discussed in the paper.

Key words: thyroid, hyalinizing trabecular tumor, morphology, malignancy potential.

В последнем издании Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы (ШЖ) ВОЗ [23] гиалинизирующая трабекулярная опухоль (ГТО) отнесена к доброкачественным новообразованиям, родственным фолликулярным аденомам. Впервые детальное описание морфологии ГТО под названием "гиалинизирующая трабекулярная аденома" было сделано в 1987 г. J. A. Sargy и соавт. [3]. Очевидно, что аналогичного типа опухоли наблюдали и другие авторы, но для обозначения использовали другую терминологию (гиалиносклетчатая опухоль со значительным накоплением цитоплазматических филаментов, паранеоплазматическая аденома ШЖ и др.) [4, 23, 24]. Морфология ГТО имеет сходство с таковой папиллярного (ПР) и медулярного рака, что объясняет трудности в ее дифференциальной диагностике [3, 15, 23, 24]. Наряду с сообщениями о доброкачественной ГТО [3, 10, 15] были опубликованы наблюдения гиалинизирующей трабекулярной карциномы, демонстрирующей признаки инвазивного роста [11, 19, 20]. В настоящее время большинство авторов [4, 17, 18, 21—23] рассматривают ГТО как новообразование неизвестного (или низкого) потенциала злокачественности. Однако существует и иная точка зрения, которая заключается в том, что ГТО является морфологическим вариантом ПР вследствие наличия общих молекулярно-генетических нарушений, лежащих в основе развития этих опухолей [6, 22—25]. Справедливо заметить, что трабекулярный структурный компонент (наряду с другими) может быть обнаружен в составе различных доброкачественных и злокачественных опухолей ШЖ, но морфология их существенно отличается от морфологии ГТО [17, 23]. Следовательно, в практической деятельности возникает необходимость в четком определении морфологических критериев диагностики, а также в установле-

нии потенциала злокачественности данной опухоли. В связи с этим были изучены морфологические особенности ГТО с использованием ряда иммуногистохимических (ИГХ) маркеров, которые могли бы иметь диагностическое значение и служить оценке степени ее злокачественности.

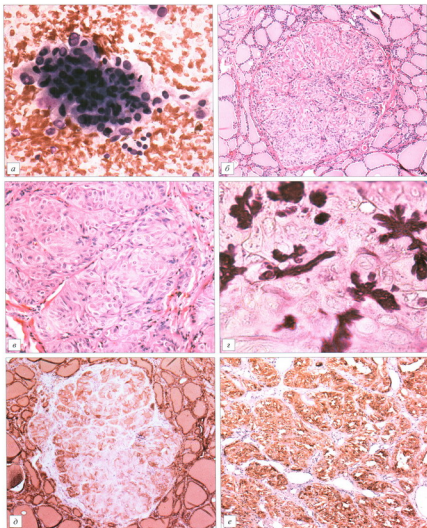
Материал был представлен цитологическими препаратами мазков, полученных при предоперационной тонкоигльной аспирационной биопсии опухолей (3 случая), гистологическими препаратами и парафинными блоками ГТО (7 случаев). Цитологические препараты были окрашены азуром и эозином по Романовскому или по Паппенгейму. Гистологические срезы толщиной 3—5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, были пересмотрены для уточнения характеристик опухолей (размер, наличие собственной капсулы, форма и размер клеток, инвазивные свойства), а также для выявления возможной сопутствующей (фоновой) патологии. Для каждого случая (за исключением одного с микроскопическим опухолевым очагом, явившимся случайной гистологической находкой) был выбран один репрезентативный парафиновый блок для проведения ШИК-реакции, а также для ИГХ-исследования. ИГХ-реакции проведены с первичными моноклональными антителами ("Dako") к тиреоглобулину (клон DAK-Tgб, разведение 1:50), нейронспецифической эстеразе (клон BBS/NC/V1-H14, разведение 1:100), маркеру Ki-67 (клон MIB-1, разведение 1:100), маркеру мезотелиальных клеток (клон HBME-1, разведение 1:50), цитокератину 19 (клон RCK108, разведение 1:50), с первичными моноклональными антителами ("Novocastra Laboratories") к галектину-3 (клон 9C4, разведение 1:200) и первичными поликлональными антителами (Dako) к кальцитонину (разведение 1:10 000). ИГХ-исследования выполнены по общепринятой методике с использованием демаскирующей термической обработки антигенных участков большинства белковых продуктов (нейронспецифической эстеразы, галектин-3, цитокератин 19, HBME-1, Ki-67). Для визуализации продуктов иммунных реакций использовали комплекс универсальных вторичных антител с чувствительной авидин-стрептавидинпероксидазной

системой визуализации ("Nicheit") с последующим окрашиванием диаминобензидином.

Ретроспективный пересмотр гистологических препаратов позволил верифицировать ГТО у 7 пациентов (5 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 23 до 60 лет. Следует заметить, что в исходных предоперационных цитологических заключениях либо была зарегистрирована фолликулярная опухоль ЩЖ, подозрительная на возможность злокачественного характера на основании наличия многочисленных внутридермальных псевдоинклюдений (2 случая), либо фигурировал диагноз ПР (1 случай). При пересмотре цитологических препаратов обнаружена одинаковая картина с наличием умеренного количества опухолевых клеток в мазках. Клетки имели полигональную, округлую и веретенообразную форму, чаще формировали трабекулярные структуры (см. рисунок, а, на вклейке), реже располагались разрозненно. Несколько увеличенные в размере ядра опухолевых клеток со слабым и умеренным полиморфизмом характеризовались равномерным распределением хроматина. Частота встречаемости клеток с ядерными бороздами и внутриядерными цитоплазматическими включениями (ВЦВ) варьировала от единичных клеток до 2–4 в поле зрения при большом увеличении микроскопа (x600). Границы клеток были нечеткие, цитоплазма была развита в разной степени и имела слабобазофильную реакцию. Депозиты внеклеточного зоинофильного материала в виде глыбок обнаружены в 1 случае. Первоначальные гистологические заключения, сформулированные в разных учреждениях, различались: ГТО установлена в 2 случаях, фолликулярная аденома, в том числе атипичная, — в 2, фолликулярный рак — в 2, ПР — в 1 случае. Макроскопически опухоли были представлены одиночными инкапсулированными образованиями желтовато-розового цвета с четкими контурами. Размер опухоли варьировал от 0,1 см (случайная находка при микро-скопическом исследовании ЩЖ, удаленной по поводу узлового зоба) до 2,5 см в диаметре. В 3 случаях в окружающей ткани ЩЖ обнаружены очаги хронического воспаления (хронический лимфоцитарный тиреоидит), в 1 — морфологические признаки злокачественной трансформации. В остальных случаях опухоли располагались на фоне неизмененной ткани ЩЖ. В 2 случаях выявлено прорастание опухоли в собственную капсулу и кровеносные сосуды капсулы, в остальных случаях признаки инвазивного роста не зарегистрированы. В ткани 2 опухолей обнаружены островки вида калмынаты, напоминающие псаммомные тельца. Все опухоли имели одностороннее солидно-трабекулярное строение (см. рисунок, б, на вклейке). Фолликулярные структуры отсутствовали или были единичными. Трабекулы, напротив, являлись преобладающим структурным компонентом, имели прямую или слегка извитую лентовидную форму и состояли из вытянутых, полигональных или округлых опухолевых клеток. Не менее важной отличительной особенностью морфологии всех ГТО наряду с трабекулярным строением было наличие внеклеточного зоинофильного вещества, которое имело слоистый вид и характеризовалось позитивной ШИК-реакцией (см. рисунок, в, г, на вклейке). ИГХ-исследование установило интенсивную очаговую или диффузную позитивную реакцию опухолевых клеток с антителами к тиреоглобулину (см. рисунок, д, на вклейке) и негативную реакцию с антителами к кальцитонину, га-

лектину-3 и цитокератину 19 во всех исследованных случаях. В 4 случаях из 6 реакция опухолевых клеток была положительной с антителами к нейронспецифической энзиме (см. рисунок, е, на вклейке). Не выявлено экспрессии Ki-67 в ядрах опухолевых клеток, однако в половине случаев зарегистрирована позитивная реакция цитоплазматических мембран, причем в 2 случаях она была очаговой, а в 1 — диффузной. Слабая очаговая позитивная реакция опухолевых клеток с антителами к маркеру мезотелиальных клеток установлена в 1 случае ГТО с наличием инвазивного роста в собственную капсулу. В окружающей ЩЖ ткани обнаружена позитивная реакция С-клеток с антителами к кальцитонину в 1 случае, а также позитивная реакция с антителами к Ki-67 со стороны ядер лимфоцитов, инфильтрирующих ткань железы, в очагах хронического тиреоидита в 2 случаях.

Представленные наблюдения ГТО заслуживают внимания в двух аспектах: теоретическом (проблемы классификации, морфо- и гистогенеза, а также молекулярно-генетических механизмов развития) и практическом (проблемы диагностики и установления потенциала злокачественности). С теоретических позиций следует согласиться с мнением М. Т. Galgano и соавт. [9] о том, что ГТО обладает достаточно противоречивой сущностью. Наряду с признанием ее отдельной морфологической формой опухоли и определением в Международной классификации как "редкой опухоли ЩЖ фолликулярно-клеточного происхождения с трабекулярной архитектурой и выраженным интра-трабекулярным глиазинозом" [23], ряд авторов [6, 7, 22] считают ГТО одним из вариантов ПР. Однако наиболее вероятной представляется точка зрения, что в группу ГТО разными авторами могут быть отнесены разные типы опухолей: ГТО, трабекулярный вариант ПР и другие опухоли, формирующие трабекулярный архитектурный компонент. Иными словами, трабекулярность не является специфичным диагностическим маркером ГТО, так как существуют фолликулярные аденомы, ПР и фолликулярный рак с участками трабекулярного строения [23]. Как показывает анализ данных литературы [17], не во всех из опубликованных в последнее время случаев ГТО имеют аналогичные первоначально описанным морфологические свойства. В некоторых случаях опухоли с морфологическими признаками злокачественности (инвазивный рост и наличие метастазов) более всего соответствуют ПР с трабекулярным компонентом, чем ГТО [9, 11, 17, 21]. Представляется логичным предложение В. А. LiVolsi [17] классифицировать опухоли ЩЖ с частичным строением глиалинизирующего трабекулярного типа как ПР при сочетании в одной опухоли с классическим ПР или как фолликулярный рак при сочетании с фолликулярной опухолью с капсулярной и/или сосудистой инвазией. Не следует автоматически перемещать все новообразования ЩЖ в категорию ГТО, если они фокально демонстрируют трабекулярную картину роста. Все опухоли, включенные в настоящее исследование, имели морфологическое строение, соответствующее ГТО в ее оригинальном описании, за исключением 2 опухолей, которые в отличие от "глиалинизирующих трабекулярных аденом" имели признаки капсулярной и сосудистой инвазии. Закономерно возникает вопрос правомочности отнесения этих опухолей в группу ГТО. Основанием для этого послужили исключительно трабекулярное строение опухолей,



Цитологическая, гистологическая и иммуногистохимическая характеристики глианизирующей трабекулярной опухоли щитовидной железы.

а — группа опухолевых клеток с интраядерными цитоплазматическими включениями; *б* — инкапсулированный очаг опухоли солидно-трабекулярного строения; *в* — опухоль трабекулярного строения с наличием внеклеточного эозинофильного вещества (глиана); *г* — ШИК-позитивное внеклеточное вещество; *д, е* — позитивная реакция клеток опухоли с антителами к тиреоглобулину (*д*) и нейронспецифической эстеразе (*е*); *а* — окраска азуром и эозином по Пapanгейму; *б, в* — окраска гематоксилином и эозином; *з* — ШИК-реакция; *д-е* — иммуногистохимические реакции. *а* — $\times 600$; *б, в* — $\times 60$; *а, е* — $\times 300$; *з* — $\times 900$.

характерные особенности клеточного состава и наличие внеклеточного зоонофильного вещества (гялина). Более того, негативные ИГХ-реакции большинства опухолевых клеток с антителами к галектину-3, маркеру мезотелиальных клеток и цитokerатину 19 не позволяют отнести эти опухоли к трабекулярному варианту ПР, несмотря на изменения ядер опухолевых клеток (ядерные борозды и ВЦВ). Вероятно, следует согласиться с мнением других авторов [11, 19, 20, 24] о существовании инвазивных форм ГТО. В отношении гистогенеза ГТО все авторы сходятся во мнении, что она имеет фолликулярно-клеточное происхождение, которое доказывают результаты ИГХ-исследований (клетки экспрессируют тиреоглобулин и TTF-1 и негативны в реакции с антителами к кальцитонину). Исследованные нами случаи также были тиреоглобулин-негативными. Привлекает внимание наличие признаков нейроэндокринной дифференцировки опухолевых клеток, отмеченной как с помощью ультраструктурных [15], так и ИГХ-исследований [15, 18]. В нашей серии отмечена позитивная реакция с антителами к нейронспецифической энolahзе в большинстве случаев. Причины и биологический смысл двойной дифференцировки клеток предстоит еще установить. Полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные данные о том, что ГТО могут развиваться как на фоне неизмененной ЩЖ, так и на фоне хронического лимфoцитарного тиреоидита [20]. В отличие от других авторов мы не наблюдали сочетания ГТО с типичными ПР, но в 1 случае зарегистрированы признаки зобной трансформации железы. Ранее была показана возможная связь ГТО с предшествующим воздействием ионизирующего излучения на область головы и шеи [23]. В нашей серии 3 пациента молодого возраста (от 23 до 32 лет) также могли получить облучение, так как на момент аварии на Чернобыльской АЭС были жителями загрязненных радионуклидами территорий. Известно, что ПР у детей характеризуется высокой частотой перестроек протоонкогена RET с формированием химерных генов RET/PTC. Представляет интерес определение молекулярно-генетических нарушений, лежащих в основе развития ГТО [6, 22, 25]. Как было установлено [25], частота данных перестроек в ГТО составляет 45%, что может свидетельствовать в пользу общих молекулярных механизмов, лежащих в основе ГТО и ПР. В отличие от перестроек протоонкогена RET в ГТО не обнаружено точковых мутаций генов N-RAS и B-RAF [25]. Однако существуют и другие объяснения факта наличия перестроек RET/PTC в ГТО, остающиеся точкой зрения на отсутствие связи между ПР и ГТО. Первое, как уже упоминалось выше, заключается в том, что различия классификационных критериев, использованных разными авторами, могли привести к включению в группу ГТО трабекулярного варианта ПР [9, 17, 21, 22]. Второе связано с тем, насколько специфичны данные молекулярно-генетические события для ПР. Действительно, были обнаружены перестройки RET/PTC в хроническом тиреоидите, но это еще не может служить свидетельством злокачественности процесса [17]. Несомненно, что необходимы дальнейшие исследования биологической значимости молекулярных событий с тем, чтобы определить их роль в приобретении клеткой злокачественного потенциала.

С практической точки зрения важно определить значимость морфологических, молекулярных и ИГХ-маркеров в диагностике и оценке злокачественности ГТО. Объективные трудности предоперационной цитологической диагностики связаны с редкой встречаемостью и ошибочной трактовкой обнаруживаемых особенностей ядер трабекулярных клеток как признаков ПР [2, 5, 10, 14, 16]. В 1 из наших случаев на предоперационном этапе был установлен диагноз ПР, а в 2 — фолликулярной опухоли, подозрительной на злокачественную. По-видимому, знание о существовании редких форм опухолей с наличием ВЦВ позволило бы избежать неадекватной интерпретации цитологической картины. В отличие от ПР структуры ГТО располагаются в виде монослойных трабекулярных структур. Ряд авторов отмечают диагностическую значимость внеклеточного гялина, а также перинуклеарного просветления цитоплазмы опухолевых клеток и наличия в ней желтых телец при ГТО, не характерных для ПР [1, 2, 5, 16]. Однако другие авторы [10] полагают, что, даже имея опыт диагностики ГТО, не всегда удается диагностировать ее на предоперационном этапе. В гистологических срезах опухоль имеет характерный вид и при высокой квалификации патолога ГТО можно отличить от медулярного рака, при необходимости используя дополнительные окраски (депозиты гялина в отличие от амилоида негативны при окраске конго красным) или ИГХ-реакцию с антителами к тиреоглобулину. Сложнее проводить дифференциальную диагностику с ПР, особенно при наличии многочисленных ВЦВ, традиционно считающихся одним из его критериев. Действительно, в некоторых из наших случаев, поступивших в порядке консультации, первоначально был установлен диагноз рака ЩЖ. Определенную помощь в диагностике могут оказать характерные трабекулярные структуры, образованные вытиснутыми клетками с наличием депозитов внеклеточного зоонофильного вещества. Для дифференциальной диагностики было предложено использовать ИГХ-особенность ГТО, заключающуюся в необычной мембранной реакции опухолевых клеток с антителами к Ki-67 (MIB-1) [12]. Однако наши результаты показывают, что не все опухоли имели такую особенность. Диагностическое значение отсутствия мутаций B-RAF- и N-RAS-онкогенов в ГТО сомнительно, так как не все ПР и фолликулярные карциномы имеют эти молекулярные нарушения. Кроме того, молекулярно-генетические исследования пока остаются дорогостоящими и трудоемкими, чтобы рекомендовать их широкое использование с диагностической целью. Оценка злокачественного потенциала на основании ИГХ-исследований экспрессии галектина-3, цитокератина 19 и маркера мезотелиальных клеток помогает в проведении дифференциальной диагностики с ПР. В нашей серии даже в 2 случаях с признаками инвазивного роста эти маркеры оказались достаточно надежными, показав негативную реакцию, за исключением одной инвазивной опухоли со слабой очаговой экспрессией маркера мезотелиальных клеток. Экспрессия цитокератина 19 была негативной во всех ГТО, что позволяет отвергнуть трабекулярный вариант ПР, который, как правило, демонстрирует позитивную реакцию [13]. Однако опубликованы и другие данные [8, 21], показывающие гетерогенность группы ГТО в экспрессии различных маркеров, служащих определению злокачественного

потенциала. Вероятно, необходим дальнейший поиск более надежных диагностических критериев. Наши результаты позволяют согласиться с мнением других авторов [17, 20] о том, что ГТО является опухолью с низким потенциалом злокачественности.

Заключение

Таким образом, гиалинизирующая трабекулярная опухоль представляет собой редкую форму новообразований щитовидной железы фолликулярно-клеточного происхождения, имеющую характерные морфологические особенности и в некоторых случаях демонстрирующую признаки инвазивного роста. Иммуногистохимические маркеры более всего свидетельствуют в пользу низкого потенциала ее злокачественности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akin M. R., Nguyen G. K. // *Diagn. Cytopathol.* — 1999. — Vol. 20, N 2. — P. 90—94.
2. Bondeson L., Bondeson A. G. // *Diagn. Cytopathol.* — 1994. — Vol. 10, N 1. — P. 25—29.
3. Carney J. A., Ryan J., Goellner J. R. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1987. — Vol. 11, N 8. — P. 583—591.
4. Carney J. A. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2008. — Vol. 32, N 4. — P. 622—634.
5. Casey M. B., Sebo T. J., Carney J. A. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2004. — Vol. 28, N 7. — P. 859—867.
6. Cheung C. C., Boerner S. L., MacMillan C. M. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000. — Vol. 24, N 12. — P. 1622—1626.
7. Fonseca E., Nesland J. M., Sobrinho-Simoes M. // *Histopathology.* — 1997. — Vol. 31, N 4. — P. 330—335.
8. Gaffney R. L., Carney J. A., Sebo T. J. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27, N 4. — P. 949—958.
9. Galgano M. T., Mills S. E., Stelow E. B. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2006. — Vol. 30, N 10. — P. 1269—1273.
10. Goellner J. R., Carney J. A. // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1989. — Vol. 91, N 2. — P. 115—119.
11. Gonzalez-Campora R., Fuentes-Vaamonde E., Hevia-Vazquez A. et al. // *Ultrastruct. Pathol.* — 1998/ — Vol. 22, N 1. — P. 39—46.
12. Hirokawa M., Carney J. A. // *Am. J. Surg. Pathol.* 2000. — Vol. 24, N 4. — P. 573—578.
13. Hirokawa M., Carney J. A., Ohtsuki Y. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000. — Vol. 24, N 5. — P. 877—881.
14. Kaleem Z., Davila R. M. // *Acta Cytol.* — 1997. — Vol. 41. — P. 883—888.
15. Katoh R., Jasani B., Williams E. D. // *Histopathology.* — 1989. — Vol. 15. — P. 211—224.
16. Kuna S., Hirokawa M., Miyauchi A. et al. // *Acta Cytol.* — 2003. — Vol. 47, N 3. — P. 399—404.
17. LiVolsi V. A. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000. — Vol. 24, N 12. — P. 1683—1684.
18. Magalhaes J., Sobrinho-Simoes M. // *Virchows Arch.* — 2003. — Vol. 443, N 6. — P. 792—796.
19. McChuggage W. G., Sloan J. M. // *Histopathology.* — 1996. — Vol. 28. — P. 357—362.
20. Molberg K., Albores-Saavedra J. // *Hum. Pathol.* — 1994. — Vol. 25. — P. 192—197.
21. Papotti M., Riella P., Montemurro F. et al. // *Histopathology.* — 1997. — Vol. 31, N 6. — P. 525—533.
22. Papotti M., Votante M., Giuliano A. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2000. — Vol. 24, N 12. — P. 1615—1621.
23. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. World Health Organization Classification of Tumours / Eds R. A. DeLellis et al. — Lyon, 2004.
24. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. — 9-th Ed. — St. Louis, 2004. — Vol. 1. — P. 515—594.
25. Salvatore G., Chiappetta G., Nikiforov Y. E. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 41, N 5. — P. 816—821.

Поступила в редакцию 09.07.08