

СЕМЕЙНАЯ ФОРМА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Д.Л. Ротин, В.Ж. Бржезовский, А.И. Павловская, Е.А. Смирнова,
О.А. Анурова, Р.Ф. Гарькавцева*

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Медуллярный рак щитовидной железы (МР) – злокачественная опухоль, проявляющая признаки С-клеточной дифференцировки. Другими словами, это карцинома, происходящая из парафолликулярных клеток (С-клеток). Впервые эту опухоль описал Hazard (1959) как «солидную карциному щитовидной железы с амилоидозом в строме». Тот же автор предположил ее С-клеточное происхождение. Семь лет спустя, Williams, приоритетно доказал, что гистогенез медуллярного рака связан именно с парафолликулярными клетками (С-клетками). Выделяют следующие формы МР: спорадическую и семейную (наследственную). Большинство случаев носят спорадический характер, на долю семейной формы приходится от 10 до 30 % всех случаев МР. Последние обычно служат частью синдромов множественных эндокринных опухолей (MEN – 2А, MEN – 2В). В редких случаях семейная форма МР встречается самостоятельно, вне связи с другой эндокринной патологией. Для семейной формы медуллярного рака щитовидной железы характерен молодой возраст пациентов. Опухоль в большинстве случаев мультицентрическая, часто локализуется в обеих долях железы. Семейная форма МР щитовидной железы обычно развивается на фоне предшествующей С-клеточной гиперплазии, которую некоторые исследователи склонны рассматривать в качестве рака «ин ситу» у больных с наследственной формой МР.

Известно, что С-клетки щитовидной железы относятся к т.н. диффузной нейроэндокринной системе. Их сложно идентифицировать в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, но легко увидеть при окраске по Гримелиусу. Основным гормоном, продуцируемым этими клетками, является кальцитонин. Последний может быть выявлен, как с помощью иммуногистохимического метода, так и при помощи электронной микроскопии по наличию нейроэндокринных гранул. Эти гранулы могут быть двух типов: I – размерами около 280 нм, II – около 130 нм. Считается, что оба вида гранул содержат кальцитонин. Иммуногистохимическим методом в С-клетках обнаруживают не только кальцитонин, но также соматостатин, хромогранин А, неспецифическую енолазу, раковый эмбриональный антиген.

Говоря об этиологии и патогенезе семейной формы медуллярного рака, стоит сказать, что при данной нозологии отмечаются зародышевые мутации в протоонкогене RET (локализованном в 10 хромосоме), точнее, в его 10, 11 и 16 экзонах. Данный ген экспрессируется в организме человека в нормальных и опухолевых тканях с признаками нейроэндокринной дифференцировки. Мутируя, данный ген превращается из нормального протоонкогена в доминантный трансформирующий онкоген. Идентификация мутаций в нем позволяет выделить группы «генетического риска», провести превентивное лечение на ранних стадиях болезни, предупредить ее развитие. В последние годы, с развитием методов молекулярной биологии, появился относительно недорогой, нерадиоактивный, высокочувствительный и высокоспецифичный генетический тест определения мутаций в протоонкогене RET. Не вдаваясь в тонкости вышеуказанного метода, отметим, что последний, благодаря высокой специфичности и чувствительности, позволяет планировать лечебную тактику, не прибегая даже к проведению рутинного биохимического определения кальцитонина в крови.

Мы располагаем, несколькими случаями семейной формы МР, не связанной с другой эндокринной патологией. Приводим описание наиболее интересного, на наш взгляд, случая.

Ж. 38 лет была направлена в поликлинику РОНЦ в профилактическом порядке. Дочь пациентки, 14 лет, была оперирована в РОНЦ 2 года назад по поводу узлового образования щитовидной железы – проведена тиреоидэктомия с фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи справа. При гистологическом исследовании: медулярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи справа. У самой больной при физикальном исследовании узловых образований в области шеи не обнаружено. При сканировании щитовидной железы отметили диффузно неравномерное накопление радиофармпрепарата, дефектов накопления последнего не обнаружено. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы в правой доле обнаружен гипозоногенный участок до 0,8 см. При цитологическом исследовании заподозрено наличие С-клеточной гиперплазии. Уровень кальцитонина в крови был повышен незначительно – 40 нг/л. Проведено также молекулярно-генетическое исследование, выявившее у больной, а также у ее дочери мутацию в гене RET (11 экзон, 634 кодон, Cys_Cly), характерную для синдрома множественных эндокринопатий и семейной формы медулярного рака.

В отделении опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН пациентке была проведена профилактическая тиреоидэктомия.

Макроскопический препарат был представлен тканью щитовидной железы. Правая доля размерами 4х3х1 см, левая доля – 3,5х3х1 см и перешеек – 1,5х2х1,6 см. На разрезе в правой доле обнаружен плотный очажок, имеющий серовато-беловатый цвет и неправильную округлую форму, большим диаметром – 1,5 см. Такого же вида очажок был найден и в левой доле, диаметром – 1,2 см.

На всем остальном протяжении ткань щитовидной железы была нежно-зернистого строения, темно-красного цвета. По нижнему краю железы промаркированы два округлых узловых образования черного и красновато-черного цвета, мягкоэластичной консистенции, до 0,3 см в диаметре каждый.

Кусочки ткани обоих узлов и щитовидной железы на остальном протяжении фиксировали в нейтральном формалине. Освобожденные от парафина срезы по стандартной методике окрашивали гематоксилином – эозином и пикрофуксином по методу Ван Гизон. Было выполнено также электронно-микроскопическое и иммуногистохимическое исследования. Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах с использованием стандартного авидин- биотинного метода и коммерческих антител к цитокератинам №№ 1, 5, 10 и 14, тиреоглобулину, кальцитонину и хромогранину А (DAKO). Для электронно-микроскопического исследования материал обрабатывали стандартным способом: фиксация в глутаральдегиде с дофиксацией в осмиевой кислоте, обезвоживание в спиртах восходящей концентрации и заключение в смеси эпоксидных смол (ЭПОН-812). Ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB – III (Швеция), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, срезы просматривали и фотографировали в электронном микроскопе YFM-1200 – EX – II.

При гистологическом исследовании оба узловых образования в щитовидной железе были однотипными и представляли собой опухоль солидного строения из клеток веретенообразной и полигональной формы с овальными или округлыми ядрами с комковатым хроматином, умеренной ширины светлой, местами «пустой» цитоплазмой. Митозы единичные.

Строма опухоли была представлена нежными тонкими прослойками соединительной ткани. На отдельных участках в строме опухолевого узла из левой доли встречались отложения амилоида. Вблизи и вдали от опухолевых узлов в ткани щитовидной железы были обнаружены многочисленные островки пролиферации С-клеток и признаки очагово-диффузного хронического лимфоцитарного тиреоидита. Макроскопически описанные два узловых образования по нижнему краю железы при гистологическом исследовании оказались лимфатическим узлом с признаками реактивной гиперплазии и тканью паращитовидной железы обычного строения.

Иммуногистохимическое исследование при инкубации срезов опухолевых узлов с антителами к кальцитонину и хромогранину А выявило позитивную реакцию как в цитоплазме опухолевых клеток, так и в клетках в участках С-клеточной гиперплазии. Опухолевые клетки не экспрессировали цитокератины №№ 1, 5, 10, 14, в них также отсутствовал тиреоглобулин. Последний был обнаружен только в цитоплазме тиреоидного эпителия предсуществующих фолликулов.

При электронно-микроскопическом исследовании можно было видеть солидные поля клеток полигональной формы, плотно прилежащих друг к другу. Ядра клеток имели округлую или овальную форму с частично конденсированным хроматином. Встречались ядра с инвагинациями ядерной мембраны и грубым хроматином. В цитоплазме опухолевых клеток в различном количестве были выявлены специфические эндокринные гранулы, преимущественно округлой формы. Часть эндокринных гранул имела умеренную электронную плотность с мелкозернистым содержимым и одноконтурную мембрану. Средний диаметр их соответствовал 270 нм. Другие эндокринные гранулы были более темными, гомогенного вида со светлым ореолом и одноконтурной мембраной. Средний диаметр их был равен 120 нм. Цистерны шероховатого эндоплазматического ретикула были умеренно развиты и иногда располагались параллельными рядами. Количество митохондрий варьировало от клетки к клетке со значительным преобладанием в большинстве клеток. Имелись рибосомы, полисомы, пластинчатый комплекс и единичные липидные включения. Между клетками были обнаружены специализированные контакты в виде десмосом. В отдельных участках в цитоплазме опухолевых клеток и в межклеточном пространстве были видны различной длины войлокообразные скопления тонких фибрилл, характерных для амилоида.

Таким образом, электронно-микроскопическая картина соответствовала клеткам, дифференцированным по типу С-клеток щитовидной железы человека.

На основании данных патоморфологического, иммуногистохимического и электронно-микроскопического исследований был поставлен диагноз С-клеточного (медуллярного) рака щитовидной железы, семейная форма, так как, именно она чаще всего сочетается с С-клеточной гиперплазией.

Согласно признанному в настоящее время мнению, больных с семейной формой медуллярного рака щитовидной железы после выявления вышеуказанных генетических нарушений необходимо еще в молодом возрасте подвергать тиреоидэктомии, не дожидаясь клинических проявлений болезни. Данный случай лишней раз демонстрирует правильность данной лечебной тактики и демонстрирует пример отличного взаимодействия между врачами различных специальностей при борьбе с этим серьезным заболеванием – семейным медуллярным раком щитовидной железы.

УДК 616.441:618.2

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)

***В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова, Н.В. Шидловская,
Н.Ф. Башакин, С.А. Витушко, Ж.Ю. Пырскова***

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии МЗ РФ

В последние годы распространенность тиреоидных заболеваний среди беременных женщин растет, чему, безусловно, способствует постоянно ухудшающаяся экологическая и радиологическая обстановка. Так, количество поступающих в МОНИИАГ беременных с патологией щитовидной железы (ЩЖ), ежегодно увеличивается на 25%, что в значительной степени обусловлено существующим на территории Московской области (МО) экологическим неблагополучием и, в частности, наличием легкого (центральные и юж-