

## Метастазы дифференцированного рака щитовидной железы в головной мозг и в основание черепа: описание 2 случаев

М.А. Степанян, Д.Л. Ротин, В.А. Черкаев, В.В. Бородин  
НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

*Контакты:* Даниил Леонидович Ротин drotin@nsi.ru

*Метастазы дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) в головной мозг (ГМ) и основание черепа очень редки и, как правило, являются проявлением распространенного онкологического процесса, часто – при отсутствии онкологического анамнеза. Отсутствие высокоспецифичных методов делает возможной окончательную диагностику только на основе иммуногистохимического исследования. Своевременная диагностика и правильное лечение метастазов ДРЩЖ способствует их относительно благоприятному прогнозу. В статье приведены описания 2 собственных наблюдений метастазов ДРЩЖ в ГМ и основание черепа, дан обзор современных данных литературы по данной проблеме.*

**Ключевые слова:** папиллярный рак, фолликулярный рак, метастаз, основание черепа

### Brain and skull base metastases from differentiated thyroid carcinoma: a description of 2 cases

M.A. Stepanyan, D.L. Rotin, V.A. Cherekaev, V.V. Borodin

Acad. N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Brain and skull base metastases from differentiated thyroid carcinoma (DTC) are very rare and they are generally a manifestation of a disseminated cancer process, frequently without a history of cancer. The lack of highly specific methods makes possible the final diagnosis only on the basis of an immunohistochemical study. The timely diagnosis and proper treatment of metastases from DTC promote their relatively good prognosis. The authors describe their two observations of brain and skull base metastases from DTC and review the data currently available in the literature on this problem.*

**Key words:** papillary carcinoma, follicular carcinoma, metastasis, skull base

Рак щитовидной железы (РЩЖ) составляет 1 % от всех злокачественных опухолей. В современной классификации РЩЖ выделены следующие основные гистологические формы: папиллярный, фолликулярный, низкодифференцированный (инсулярный), медулярный (С-клеточный) и недифференцированный (анапластический) [2]. Первые 2 формы – папиллярный и фолликулярный – относят к дифференцированному РЩЖ (ДРЩЖ), который имеет фолликулярно-клеточное происхождение и обладает хорошим прогнозом. Более чем 94 % из РЩЖ представлены дифференцированным раком из фолликулярных клеток – папиллярной и фолликулярной карциномой [5]. Данные опухоли встречаются преимущественно у женщин, на 5–6-м десятилетии жизни [13]. Прогноз при вышеуказанных формах РЩЖ в основном хороший, 80 % больных излечиваются, в 20 % случаев возникают местные рецидивы и в 5–10 % – отдаленные метастазы [3]. В редких случаях встречаются отдаленные метастазы этих дифференцированных форм РЩЖ, в том числе – с поражением головного мозга (ГМ) и костей черепа [1, 3, 5, 8]. Известно, что краниальные

метастазы папиллярного рака поражают ГМ в том случае, когда фолликулярный рак поражает кости черепа. Метастазы папиллярного РЩЖ в ГМ отмечаются в 0,1–5 % случаев [2, 3, 14], и это может быть первым проявлением болезни (примерно в 15 % случаев) [1]. Частота метастазов фолликулярного рака в основание черепа составляет от 1 до 2,5 %, в 42 % случаев они являются первым проявлением онкологического процесса [10].

В специальной литературе имеются описания 100 случаев метастатического поражения ГМ при папиллярном РЩЖ, однако они были собраны авторами за 50 лет (!) [3]. Другие исследовательские серии относятся к 16 случаям за 25 лет [3] и 47 случаям за 50 лет [6].

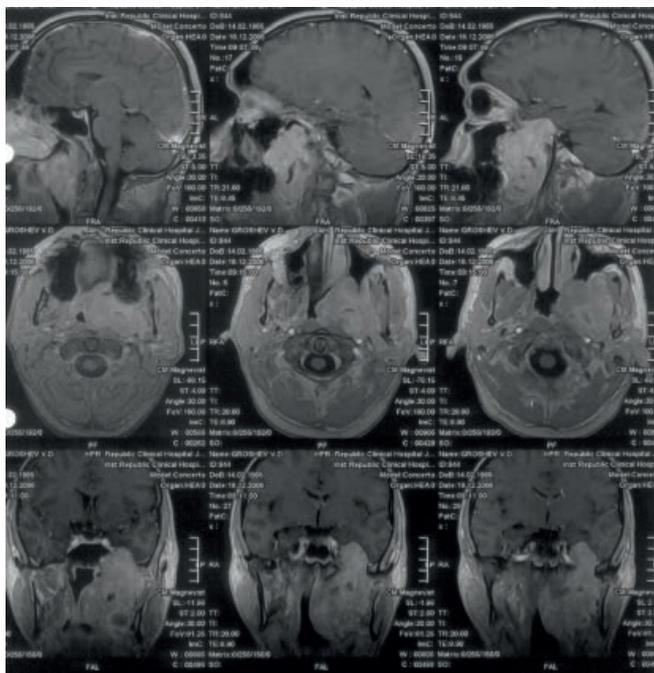
В литературе описаны 20 случаев метастазов фолликулярного РЩЖ в кости черепа, 7 (35 %) из которых были солитарными [6, 9]. Во всех случаях больные были женского пола, в возрасте от 58 до 71 лет [5, 13]. В 4 (66,7 %) случаях отсутствовал онкологический анамнез и после гистологической верификации удаленного метастаза в щитовидной железе (ЩЖ) обнаружен очаг фолликулярного рака [11].

Поскольку описания краниальных метастазов дифференцированного рака редки, тем более в отечественной литературе, приводим описания 2 наших случаев метастатического поражения ГМ и основания черепа при ДРЩЖ.

**У больного Б., 42 лет,** за 6 лет до обращения в клинику развилась левосторонняя тугоухость. Длительное время лечился у отоларингологов. В ноябре 2006 г. обследовался по поводу тонзиллита, выявлено образование в носоротоглотке. На снимке магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 18.12.06 обнаружено образование в левой половине носоглотки с прорастанием в область ротоглотки, основную и гайморовые пазухи, в среднюю черепную ямку. Обследовался в онкологическом учреждении, где по результатам биопсии выявлен рак эктопированной ЩЖ.

МРТ и компьютерная томография (КТ) ГМ показывает в левой височной области, подвисочной ямке, крылонебной ямке, парафарингеально неправильной формы крупное образование, размерами  $8 \times 6 \times 7$  см. При внутривенном введении контрастного вещества определяется интенсивное гомогенное накопление контрастного вещества в опухолевой ткани. По данным КТ определяется разрушение большого крыла основной кости с образованием в нем округлого дефекта с неровными краями в диаметре до 15–20 мм (рис. 1).

**Ход лечения.** 26.06.2007 проведена суперселективная эмболизация афферентов и стромы опухоли гистаакрилом и микрочастицами поливинилалкоголя (ПВА) и на следующий день проведено удаление распростра-



**Рис. 1.** МРТ ГМ с внутривенным контрастированием: опухоль распространяется в левый кавернозный синус, в среднюю черепную ямку, подвисочную и крылонебную ямки, деформирует левую половину носоглотки

ненной краниофациальной метастатической опухоли слева из орбитозигматического доступа. После трепанации черепа выявлен дефект основания черепа в проекции круглого отверстия и нижней глазничной щели, в который выбухала опухоль. Дефект расширен до появления твердой мозговой оболочки. Опухоль распространялась в подвисочную и крылонебную ямки, парафарингеально. Кверху опухоль распространялась интракраниально экстрадурально. Образование имело неоднородную плотность, обильно кровоснабжалась. При срочной биопсии выявлен метастаз РЩЖ. Сначала окончатый пинцетом, коагуляцией и ножницами и надкостницу глазницы. Дефект верхнечелюстной пазухи закрыт перемещенным лоскутом клетчатки Биша. Костный лоскут уложен и фиксирован. Швы на мягкие ткани, активный дренаж под кожным лоскутом.

Послеоперационный период протекал гладко, появились легкие глазодвигательные нарушения. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 7-е сутки.

При осмотре нейроофтальмологом выявлена недостаточность III, VI нервов удалены наружные отделы опухоли. Выявлена и пересечена проходившая в опухоли 2-я ветвь тройничного нерва, медиально обнаружена слуховая труба. К опухоли подходили множественные заполненные эмболами ветви верхнечелюстной артерии. При удалении глубинных отделов вскрылась стенка основной пазухи. Затем верхние отделы опухоли отделены от базальной твердой оболочки, отдавленной кверху. Выявлены остатки истонченной кости на твердой оболочке. Затем, по мере коагуляции, опухоль удалена из крылонебной ямки. Парафарингеально опухоль удалена до появления мышечных волокон глотки. Затем опухоль удалена из-под венечного и суставного отростков нижней челюсти. Учитывая характер и распространенность процесса, на этом операции было решено завершить. Упорное кровотечение из ложа остановлено фрагментами тахакомба и гемостатической губки. Полость тампонируется отслоенной от фасции височной мышцы и надкостничным лоскутом с фиксацией за край кости слева. Глазодвигательные нарушения регрессировали в течение 2–3 мес.

Гистологический диагноз: метастаз фолликулярного РЩЖ (рис. 2).

14.08.2007 выполнена экстирпация ЩЖ, пре- и паратрахеальных лимфаденэктомия. Проведено 2 курса радиойодтерапии (РЙТ) с октября 2007 г., заместительная терапия тироксином. При остеосцинтиграфии от 25.03.2009 очагов гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП), характерных для специфического патологического процесса, не выявляется.

Больной наблюдается в течение 5 лет, ежегодно выполнялись МРТ, КТ ГМ, остеосцинтиграфия, рецидива опухоли не определялось.

**У второго больного А., 62 лет,** в феврале 2011 г. в связи с внезапно возникшим эпилептическим присту-

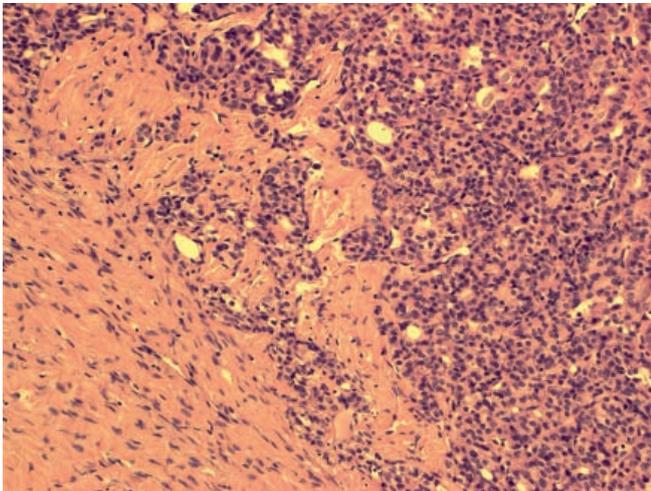


Рис. 2. Метастаз фолликулярного РЩЖ солидного и микрофолликулярного строения в твердой мозговой оболочке основания черепа. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$

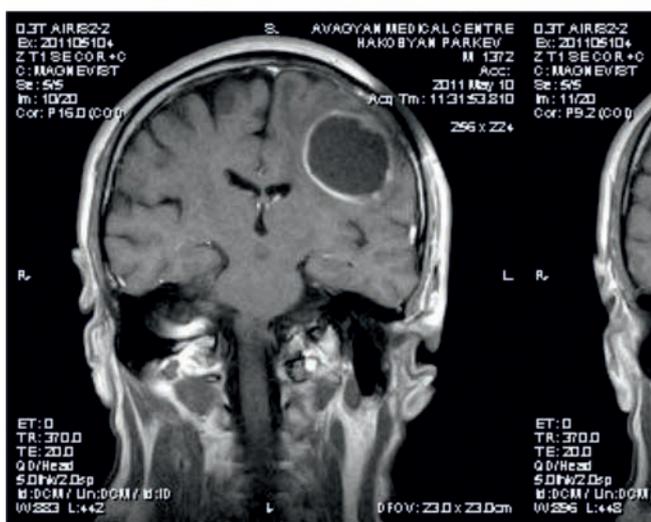


Рис. 3. В левой лобно-теменной области определяется солидно-кистозная опухоль. При внутривенном контрастировании отмечается интенсивное накопление контрастного вещества по контурам опухоли

пом выполнена МРТ ГМ с внутривенным контрастированием, при котором выявлена солидно-кистозная опухоль в левой лобно-теменной области. Попытка удаления опухоли по месту жительства не увенчалась успехом, не был получен гистологический материал. В течение последующих 3 послеоперационных месяцев неврологическое состояние больного прогрессивно ухудшалось, возникли речевые нарушения, правосторонний грубый гемипарез до 3 баллов. В мае 2011 г. выполнена повторная МРТ ГМ, которая выявила значительное увеличение размеров опухоли (рис. 3). В НИИ НХ им. акад. Н.Н. Бурденко выполнено оперативное вмешательство – краниотомия, удаление опухоли. Макроскопически опухоль из себя представляла серо-желтой окраски плотную, неинтенсивно васкуляризованную ткань, хорошо ограниченную от окружающей мозговой ткани. При удалении опухоли вскрылась опухолевая киста и опорожнилась около 2 мл вязкой жидкости желтой окраски. В послеоперационном периоде больной неврологически значительно улучшился – регрессировала моторная афазия, сила в конечностях восстановилась до 1–2 баллов.

При патоморфологическом исследовании операционного материала получен метастаз аденокарциномы (рис. 4). В последующем выполнено иммуногистохимическое исследование в 2 клиниках. Установлено, что клетки опухоли экспрессируют CK7, синаптофизин, отмечена фокальная экспрессия TTF1, Villin, отрицательная экспрессия CK20, CDx-2 и GFAP. На основе вышеуказанного выражено предположение, что источником метастаза может быть легкое.

Однако при многократных обследования больного – КТ легких, бронхоскопии, сцинтиграфии – опухолевого поражения легких не выявлено. Возникло предположение, что данная опухоль может быть метастазом папиллярного РЩЖ. При ультразвуковом исследовании ЩЖ очаговых изменений не выявлено, при сцинтиграфии горячих очагов не было. В крови выявлен высокий титр антител к ЩЖ.

Выполнено иммуногистохимическое исследование с применением широкой панели антител, в том числе к тиреоглобулину и кальцитонину. В клетках опухоли выявлена экспрессия тиреоглобулина, экспрессия кальцитонина отсутствовала, что позволило верифицировать опухоль как метастаз РЩЖ (фолликулярно-клеточного).

### Обсуждение

Существуют 2 дифференцированных формы вида РЩЖ из фолликулярных клеток – папиллярный и фолликулярный рак, среди которых преобладает 1-й тип. Golbert и Tzavara проведен анализ 2 больших групп больных ДРЩЖ с 832 и 49 наблюдениями. В 1-й группе соотношение папиллярного и фолликулярного рака составляло 81 % (677)/19 % (155),

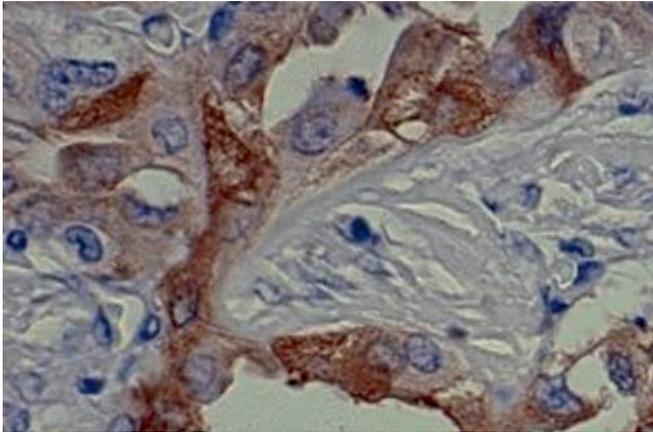


Рис. 4. Иммуногистохимическая экспрессия тиреоглобулина в цитоплазме опухолевых клеток метастаза, увеличение  $\times 400$

во 2-й группе – 51 % (25) / 49 % (24) [5, 13]. В обоих наблюдениях преобладали пациенты женского пола, в 1-й группе соотношение женщин и мужчин составляло 4/1, во 2-й – 7/3. Средний возраст больных был 68 (17–90) лет [5, 12]. Некоторые авторы отмечают, что фолликулярные карциномы клинически протекают более злокачественно и наблюдается относительно высокая смертность по сравнению с пациентами с папиллярным раком (10% / 5%) [5].

Фолликулярный рак обладает высокой тропностью к костной ткани и по убывающей частоте метастазирует в ребра, в грудину, в позвонки, в кости черепа [14]. По данным Y. Nagamine, при анализе 473 больных с ДРЩЖ за 33 лет (с 1950 по 1982) частота метастазов в череп составляла 2,5 % [10]. В костях черепа встречаются метастазы фолликулярного рака в том случае, когда папиллярный рак метастазирует преимущественно в ГМ [10, 12]. Средний возраст больных с метастазами в череп составлял 60,4 лет, и отмечалось превалирование женщин в возрасте 60–70 лет (58,3 %) [6]. Средний период от момента установки диагноза РЩЖ до тиреоидэктомии достигал 14,3 года (от 2 мес до 27 лет), до выявления метастаза в череп – 23,3 (от 4 до 52) года [13].

При отсутствии онкологического анамнеза предоперационная диагностика метастазов ДРЩЖ на основе данных КТ, МРТ и радионуклидных методов практически невозможна ввиду отсутствия патогномических клинических и нейрорентгенологических признаков. Метастазы папиллярного рака могут локализоваться в паренхиме ГМ и имитировать как первичные опухоли, так и метастазы аденокарциномы различных органов [1, 3].

Метастазы фолликулярного рака ввиду особенностей локализации по данным МРТ могут восприниматься как хордома, хондросаркома, менигиома основания черепа [4, 11]. После удаления метастазов фолликулярного рака и верификации

их гистогенеза возникала необходимость в дифференциальной диагностике с дистопической аденомой ЩЖ, что было возможно благодаря применению иммуноцитологического маркера галектин-3 [11].

В представленных нами случаях до оперативного вмешательства отсутствовал онкологический анамнез. В случае с метастазом папиллярного рака до операции предполагалась злокачественная внутримозговая опухоль, так как отсутствовал онкологический анамнез. Сложности возникли на этапе морфологической и иммуногистохимической верификации опухоли ввиду высокой схожести с метастазом аденокарциномы легкого папиллярного строения. Отсутствие каких-либо патологических изменений в легких продиктовало провести иммуногистохимическое исследование с применением более широкой панели антител, при котором установили, что данная опухоль является метастазом папиллярного РЩЖ.

В случае с метастазом фолликулярного рака по данным МРТ выявлена распространенная опухоль основания черепа. В онкологической клинике выполнена биопсия опухоли, на основе морфологического исследования опухоли предполагалась аденома эктопированной ЩЖ. После удаления опухоли и гистологического исследования с применением иммуногистохимических маркеров и галектина-3 установлено, что опухоль основания черепа представляла из себя метастаз фолликулярного РЩЖ.

Метастазы ДРЩЖ имеют относительно благоприятное течение и при правильной тактике лечения продолжительность жизни при фолликулярном раке достигает 4,5 (от 5 до 17 лет) года. Предлагаются 2 комбинации лечения солитарных метастазов фолликулярного РЩЖ. Одна из них включает резекцию опухоли, удаление ЩЖ с последующей РЙТ и заместительной терапией л-тироксином [7, 12]. Другими опциями лечения являются биопсия, радиотерапия и внутреннее облучение с применением  $^{131}\text{I}$ . Достоверной разницы между 2 видами лечения по продолжительности жизни пациентов не отмечается [11].

В первом наблюдении была применена первая опция лечения (удаление метастаза, тиреоидэктомия, внутренняя йодотерапия, заместительная терапия с применением л-тироксина), что позволило достигать 5-летней безрецидивной выживаемости.

Прогноз при метастазах папиллярного рака был и пока остается плохим: выживаемость после установления диагноза метастатического поражения ГМ колеблется от 1 до 20 мес [2, 6], хотя и достоверно превышает среднюю выживаемость при метастазах в ГМ других солидных опухолей [8].

Данная проблема актуальна еще и потому, что по данным литературы ни один из применяемых в настоящее время подходов и методов лечения метастазов РЩЖ в ГМ (хирургия, химиотерапия, радиология, РИТ) не влияет существенно на улучшение прогноза [1, 3, 6]. Перспективным является применение гамма-ножа и новых режимов РИТ, но показания для этих методов лечения, к сожалению, весьма ограничены [8]. Факторы, еще более ухудшающие прогноз: распространение первичной опухоли за пределы ЩЖ, пожилой возраст [3].

### Заключение

Краниальные метастазы ДРЩЖ встречаются крайне редко. Диагностика данных опухолей слож-

на, так как они часто являются манифестацией онкологического процесса и имеют схожие клинические и рентгенологические проявления с иными опухолями в ГМ и с первичными опухолями основания черепа. Точная диагностика возможна только при иммуногистохимическом исследовании. Нейрохирургическое лечение солитарных метастазов фолликулярного рака основания черепа является сложной задачей ввиду сложности локализации и интенсивности васкуляризации. Однако при широкой резекции метастазов с последующей тиреоидэктомией, внутренней РИТ и супрессией тиреотропного гормона метастазы фолликулярного РЩЖ имеют относительно благоприятное течение и продолжительность жизни пациентов достигает в среднем 4,5 года.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chiu A.C., Ebrahim S., Delpassand, Sherman S.I. Prognosis and Treatment of Brain Metastases in Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocr & Metabolism* 1997;(82)11:3637–42.
2. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Charis Eng. *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*, IARC, Lyon, 2004, p. 320.
3. Dinneen S.F., Valimaki M.J., Bergstralh E.J. et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocr & Metabolism* 1995;80:2041–5.
4. Ehrmann J., Dusková M., Machac J., Benýsek V., Hobza J., Kolár Z. Solitary intracranial metastasis of follicular carcinoma of the thyroid gland clinically mimicking a meningioma. *Cesk Patol* 2004 Apr;40(2):68–71.
5. Golbert L., Wajner S.M., Rocha A.P., Maia A.L., Gross J.L. Differentiated thyroid carcinoma: initial evaluation and follow-up. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005 Oct;49(5):701–10.
6. Hjiyannakis P., Jefferies S., Harmer C.L. Brain metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncology* 1996;8(5):327–30.
7. Matsuno A., Katakami H., Okazaki R., Yamada S., Sasaki M., Nakaguchi H., Yamada S.M., Hoya K., Murakami M., Yamazaki K., Ishida Y., Iwasaki H., Kuyama J., Kakudo K. Skull base metastasis from follicular thyroid carcinoma – two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50(5):421–5.
8. McWilliams R.R., Giannini C., Atkinson J. et al. Management of brain metastases from thyroid cancer: A study of 16 pathologically confirmed cases over twenty-five years. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22(abstr 448).
9. Mydlarz W.K., Wu J., Aygun N., Olivi A., Carey J.P., Westra W.H., Tufano R.P. Management considerations for differentiated thyroid carcinoma presenting as a metastasis to the skull base. *Laryngoscope* 2007 Jul;117(7):1146–52.
10. Nagamine Y., Suzuki J., Katakura R., Yoshimoto T., Matoba N., Takaya K. Skull metastasis of thyroid carcinoma. Study of 12 cases. *J Neurosurg* 1985 Oct;63(4):526–31.
11. Rosahl S.K., Erpenbeck V., Vorkapic P., Samii M. Solitary follicular thyroid carcinoma of the skull base and its differentiation from ectopic adenoma – review, use of galectin-3 and report of a new case. *Clin Neurol Neurosurg*. 2000 Sep;102(3):149–55.
12. Sampson E., Brierley J.D., Le L.W., Rotstein L., Tsang R.W. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007 Oct 1;110(7):1451–6.
13. Tzavara I., Vlassopoulou B., Alevizaki C., Koukoulis G., Tzanela M., Koumoussi P., Sotsiou F., Thalassinou N. Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from Greece. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999 May;50(5):643–54.
14. Williams M.D., Asa S.L., Fuller G.N. Medullary thyroid carcinoma metastatic to the pituitary gland: an unusual site of metastasis. *Ann of Diagn Pathology* 2008;12(3):199–203.