

Д. Л. Ротин, И. С. Романов, Е. А. Мороз, А. И. Павловская, В. Д. Ермилова
**ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ МЕТАХРОННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ
 ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И ПАПИЛЛЯРНЫЙ
 РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Представлено наблюдение метакронного первично-множественного рака молочной железы и щитовидной железы с метастатическим поражением щитовидной железы. Особенность наблюдения заключается в выявлении метастазов рака молочной железы не только в ткани щитовидной железы, но и в папиллярном раке.

Ключевые слова: метастаз, папиллярный рак, инфильтративный протоковый рак, иммуногистохимия.

Метастатические (вторичные) опухоли щитовидной железы (ЩЖ) встречаются довольно редко, составляя 2,2% от всех злокачественных новообразований данной локализации [17]. Результаты различных исследований, выполненных с 30-х гг. XX века, свидетельствуют о том, что шансы обнаружить метастазы в ЩЖ очень сильно зависят от пристрастия, с которым их ищут. При большинстве аутопсий ЩЖ или не исследуется, или исследуется поверхностно [16; 23]. При аутопсии метастазы в ЩЖ могут встречаться почти у 24% пациентов с распространенными опухолевыми процессами, хотя клинически такие метастазы проявляются довольно редко [25]. Средний возраст пациентов с метастазами в ЩЖ составляет 50—60 лет [5]. При этом чаще остальных первичным источником являются злокачественные опухоли таких локализаций, как молочная железа (МЖ), почка, толстая кишка, легкое [1; 11; 17; 22; 24], гораздо реже — носоглотка, шейка матки [4]. Помимо метастазов эпителиальных опухолей в ЩЖ, описаны метастазы лейомиосаркомы [4], злокачественной фиброзной гистиоцитомы [2], аденомиоэпителиомы МЖ [3]. В последнее время отмечается рост частоты метастатического поражения ЩЖ [11]. По мнению ряда авторов, метастазы в ЩЖ служат достоверным признаком неблагоприятного прогноза [5; 13; 17].

Метастазы рака МЖ (РМЖ) в ЩЖ диагностируют, как правило, спустя много лет после мастэктомии [11; 21]. Отмечают, что патологически измененная ЩЖ (узловой зоб, тиреоидит, аденома) служит мишенью для метастазов чаще, чем нормальная ткань [12]. При выявлении метастазов в опухоли (раке) ЩЖ возникают трудности в интерпретации микроскопической картины и дифференциации этих опухолей между собой. В подобных случаях обычное патогистологическое исследование должно быть дополнено другими методами, в частности

иммуногистохимическим исследованием. Сочетание метастатического поражения ЩЖ при РМЖ с опухолями самой ЩЖ — весьма редкое явление. В связи с редкостью сочетания этих двух нозологий мы приводим описание встретившегося нам случая сочетания папиллярного рака (ПР) и метастазов протокового инфильтративного РМЖ в ЩЖ.

Больная Ш., 40 лет, поступила в отделение опухолей молочной железы РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, где 15.04.94 ей была выполнена радикальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц. По данным гистологического исследования диагностирован инфильтративный протоковый рак, в лимфатических узлах метастазов рака не обнаружено. Рецепторы эстрогенов 15,5 (–) фмоль/мг белка, рецепторы прогестерона 142,0 (+) фмоль/мг белка. При рентгенографии органов грудной клетки, сканировании костей скелета, ультразвуковом исследовании (УЗИ) печени и малого таза от 19.04.94 данных, подтверждающих отдаленные метастазы, не получено. Больная наблюдалась в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, в адьювантном режиме получала тамоксифен 20 мг/сут.

В июле 1999 г. при контрольном УЗИ выявлено узловое образование в правой доле ЩЖ. При цитологическом исследовании пунктата обнаружен метастаз РМЖ. 26.08.99 больной выполнена гемитиреоидэктомия справа с резекцией перешейки. Гистологически констатирован узел в ЩЖ, по строению более всего соответствующий метастазу РМЖ. В дальнейшем прием тамоксифена в дозе 20 мг/сут был продолжен. При контрольном обследовании в декабре 2005 г. выявлены узел в левой доле ЩЖ и увеличенный лимфатический узел на шее справа. Выполнена пункция этих узловых образований. По данным цитологического исследования пунктатов диагностированы метастазы РМЖ. При рентгенографии органов грудной клетки, сканировании костей скелета, УЗИ печени и малого таза от 22.12.05 данных, подтверждающих отдаленные метастазы, не получено. Больной

20.01.06 была выполнена тиреоидэктомия с фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи справа.

Макропрепарат, полученный в ходе последней операции, представлен долей ЩЖ размером $4 \times 2 \times 1$ см на разрезе с узлом бледно-желтого цвета без четких границ диаметром 1,8 см. Отдельно присланы фрагменты жировой клетчатки, в которых определялись 10 узелковых мягких серовато-розовых образований размером от 0,5 до 1 см. Узел в ткани ЩЖ имел строение метастаза инфильтративного протокового рака с обширным распространением по лимфатическим щелям. В одном из 10 обнаруженных лимфатических узлов имелся метастаз рака.

С целью уточнения гистогенеза фокусов опухоли в ЩЖ, видимых при обычном гистологическом исследовании (рис. 1А), проведено иммуногистохимическое исследование по следующей методике. Срезы толщиной 4—5 мкм депарафинировали по стандартной схеме. Эндogenous пероксидазную активность блокировали 3% водным раствором перекиси водорода в течение 10 мин. Демаскировку антигенов проводили на водяной бане в растворе для демаскировки с pH 6,0 (S1699, «DakoCytomation») при температуре 98 °C в течение 25 мин. Использовали широкую панель первичных моно- и поликлональных антител, включающую антитела к рецептору эстрогенов — ER (1:150, «DakoCytomation», клон 1D5), рецептору прогестерона — PR (1:210, «DakoCytomation», клон PgR 636), маркеру МЖ — GCDFP-15 (1:70, «DBS», клон 23A3), пероксидазе ЩЖ — TPO (1:150, «DakoCytomation», клон MoAb47), транскрипционному фактору ЩЖ — TTF-1 (1:150, «Novocastra», клон SPT24). Использовали полимерную систему детекции «Super Sensitive Non-Biotin HRP Detection System» («BioGenex», США) в соответствии с инструкцией производителя. В качестве хромогена использовали диаминобензидин.

При иммуногистохимическом исследовании блоков материала, полученного при операциях на ЩЖ, в последней обнаружены метастазы РМЖ с ядерной экспрессией эстрогена и прогестерона, а также маркера GCDFP-15 (рис. 1Б, В, Г). В материале, полученном в ходе обеих операций, в ткани ЩЖ обнаружены также диффузные разрастания ПР ЩЖ, представленного преимущественно фолликулярными структурами, клетки которого позитивны к TPO и TTF-1 (рис. 1Д, Е) и негативны к указанным маркерам МЖ.

Кроме того, в ядрах опухолевых клеток выявлены рецепторы эстрогенов 22 Н-баллов (–), рецепторы прогестерона 93 Н-баллов (+), антитела фирмы «Novocastra». Проведено иммуногистохимическое исследование по определению экспрессии Her-2/neu на парафиновых срезах. В опухолевых клетках гиперэкспрессия белка данного гена не выявлена: реакция «1+», антитела фирмы «Dako». В ядрах метастаза РМЖ в ЩЖ определялась экспрессия Ki 67 до 10% опухолевых клеток.

Больная была консультирована химиотерапевтом. Рекомендовано лечение летрозолом в дозе 2,5 мг/сут до

5 лет. Кроме того, была проведена послеоперационная лучевая терапия на область шеи и передневерхнее средостение с блоками на легкие разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50 Гр. При контрольном обследовании в ноябре 2007 г. признаков рецидива и метастазов опухоли у больной не выявлено.

Таким образом, на основании данных иммуногистохимического исследования окончательный диагноз звучит следующим образом: инфильтративный протоковый РМЖ. Метастазы протокового РМЖ в обеих долях ЩЖ и лимфатическом узле. ПР ЩЖ, диффузно-фолликулярный вариант.

Рак ЩЖ может сочетаться с РМЖ [18—20]. Следует отметить, что и рак ЩЖ может метастазировать в МЖ [7]. Отмечают, что РМЖ сопровождается лимфоцитарным тиреоидитом и гипофункцией ЩЖ, которые относят к фоновым для возникновения ПР ЩЖ процессам [14]. Другим немаловажным фактором риска развития ПР ЩЖ при РМЖ является лучевая терапия [8; 9]. Клинически РМЖ с метастазами в ЩЖ, а также РМЖ в сочетании с раком ЩЖ могут протекать с проявлениями острого тиреоидита [10], симулируя анапластический рак [10] или ПР ЩЖ [6].

В комплексной клинико-морфологической диагностике и дифференциальной диагностике первичных и вторичных опухолей ЩЖ основное место занимают УЗИ в сочетании с тонкоигольной биопсией [14]. Так, считается, что при метастазах РМЖ в ЩЖ при УЗИ не обнаруживаются микрокальцинаты, характерные для первичного рака ЩЖ [4]. Однако в некоторых случаях возникает необходимость верифицировать результаты данных исследований при помощи хирургического вмешательства, выполняемого с лечебно-диагностической целью [5; 11]. При этом осложнения, связанные с проведением хирургического вмешательства в виде тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии, не отмечаются [5]. Во время морфологического исследования материала, полученного в ходе операции, для постановки правильного диагноза порой достаточно простого сопоставления гистологической картины ЩЖ с материалом, полученным при первичной операции — мастэктомии [21]. И все же многие авторы в современных работах заостряют внимание на возросшей роли и эффективности иммуногистохимического исследования операционного материала для наиболее точной диагностики патологического процесса в ЩЖ [3; 6; 8].

В нашем случае правильный диагноз был поставлен только при сопоставлении материалов, полученных во время всех трех хирургических вмешательств, и использовании иммуногистохимического метода для определения органной принадлежности опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксая М. N. Metastatic disease in the breast // Breast. — 2002. — Vol. 11, N 6. — P. 526—528.

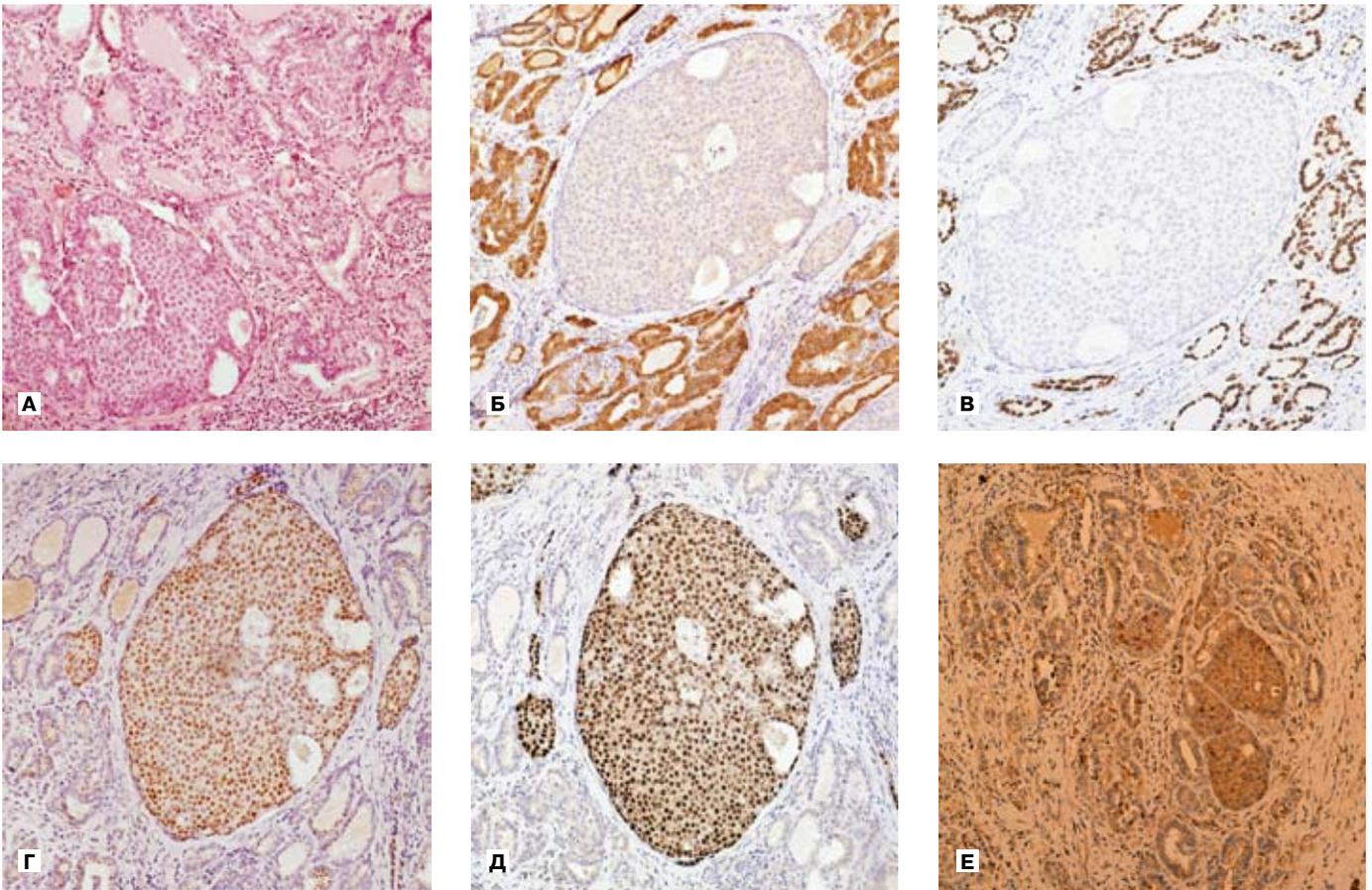


Рисунок 1. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика метастаза РМЖ в ЩЖ в сочетании с ПР ЩЖ. Окраска гематоксилином и эозином (× 200).

А. Фолликулярный вариант ПР ЩЖ в сочетании с метастатическим РМЖ. **Б.** Иммуногистохимическая реакция с тиреопероксидазой: клетки рака ЩЖ позитивны, клетки РМЖ негативны. **В.** Иммуногистохимическая реакция с антителами к ТТФ-1: ядерная реакция в клетках рака ЩЖ. **Г.** Иммуногистохимическая реакция с рецепторами эстрогенов: позитивная ядерная реакция в клетках метастаза РМЖ, в клетках РЩЖ реакции нет. **Д.** Иммуногистохимическая реакция с рецепторами прогестерона: позитивная ядерная реакция в клетках метастаза РМЖ, в клетках РЩЖ реакции нет. **Е.** Иммуногистохимическая реакция с антителами к маркеру GCDFP-15: позитивные клетки РМЖ.

2. Ackerman L., Romyn A., Khedrar N., Kaplan E. Malignant fibrous histiocytoma of the thyroid gland // Clin. Nucl. Med. — 1987. — Vol. 12, N 8. — P. 648—649.

3. Bult P., Verwiel J. M., Wobbes T. et al. Malignant adenomyoepithelioma of the breast with metastasis in the thyroid gland 12 years after excision of the primary tumor. Case report and review of the literature // Virchows. Arch. — 2000. — Vol. 436, N 2. — P. 158—166.

4. Chung S. Y., Kim E. K., Kim J. H. et al. Sonographic findings of metastatic disease to the thyroid // Yonsei. Med. J. — 2001. — Vol. 42, N 4. — P. 411—417.

5. Dequantier D., Lothaire P., Larsimont D. et al. Intrathyroid metastasis: 11 cases // Ann. Endocrinol. (Paris). — 2004. — Vol. 65, N 3. — P. 205—208.

6. Eusebi V., Damiani S., Ellis I. et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 5 cases // Am. J. Surg. Pathol. — 2003. — Vol. 27, N 8. — P. 1114—1118.

7. Fiche M., Cassagnau E., Aillet G. et al. Breast metastasis from a «tall cell variant» of papillary thyroid carcinoma // Ann. Pathol. — 1998. — Vol. 18, N 2. — P. 130—132.

8. Gong Y., Jalali M., Staerckel G. Fine needle aspiration cytology of a thyroid metastasis of metaplastic breast carcinoma: a case report // Acta. Cytol. — 2005. — Vol. 49, N 3. — P. 327—330.

9. Huang J., Walker R., Groome P. G. et al. Risk of thyroid carcinoma in a female population after radiotherapy for breast carcinoma // Cancer. — 2001. — Vol. 92, N 6. — P. 1411—1418.

10. Jimenez-Heffernan J. A., Perez F., Hornedo J. et al. Massive thyroid tumoral embolism from a breast carcinoma presenting as acute thyroiditis // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2004. — Vol. 128, N 7. — P. 804—806.

11. Kim T. Y., Kim W. B., Gong G. et al. Metastasis to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration biopsy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2005. — Vol. 62, N 2. — P. 236—241.

12. Koev D., Chavrakov G., Koela L. Basedow's disease in a female patient with breast cancer metastasizing to the thyroid // Vutr. Boles. — 1987. — Vol. 26, N 5. — P. 126—131.

13. Lam K. Y., Lo C. Y. Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1998. — Vol. 122, N 1. — P. 37—41.

14. Limanova Z., Jiskra J. Thyroid diseases in oncological patients // Cas. Lek. Cesk. — 2005. — Vol. 144, N 8. — P. 524—528.

15. Loureiro M. M., Leite V. H., Boavida J. M. et al. An unusual case of papillary carcinoma of the thyroid with cutaneous and breast metastases only // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 137, N 3. — P. 267—269.

16. Mayo C. W., Schlike C. P. Exogenous tumours of the thyroid gland // Am. J. Pathol. — 1941. — N 1. — P. 283—288.

17. Menegaux F., Chigot J. P. Thyroid metastases // Ann. Chir. — 2001. — Vol. 126, N 10. — P. 981—984.

18. Occhioni G., Ferrandu T., Derosas M. et al. Medullar breast cancer, occult papillary carcinoma, pulmonary metastases: a case report // Minerva. Chir. — 1996. — Vol. 51, N 3. — P. 163—165.

19. Ohgane T., Niwa M., Kure M. Complete remission in a case of concurrent breast and thyroid cancers with metastatic spinal paralysis // *Gan. To Kagaku. Ryoho.* — 1986. — Vol. 13, N 8. — P. 2667—2670.
20. Ohsumi S., Urakami J., Matsumori H. et al. A case of two primary carcinomas: thyroid papillary carcinoma with anaplastic transformation of metastatic cervical lymph node and breast cancer // *Gan. No Rinsho.* — 1990. — Vol. 36, N 14. — P. 2439—2444.
21. Owens C. L., Basaria S., Nicol T. L. Metastatic breast carcinoma involving the thyroid gland diagnosed by fine-needle aspiration: a case report // *Diagn. Cytopathol.* — 2005. — Vol. 33, N 2. — P. 110—115.
22. Spissu M., Boatto R., Menghi R. et al. Thyroid metastasis of carci-

- noma of the breast // *Minerva Med.* — 1987. — Vol. 78, N 16. — P. 1247.
23. Sokal J. E. Incidence of thyroid cancer and problem of malignancy in nodular goitre. *Clinical endocrinology.* — New York: Grune and Stratton, Inc., 1960. — P. 168—178.
24. Willis R. A. Metastatic tumors in the thyroid gland // *Am. J. Pathol.* — 1931. — N 7. — P. 187—208.
25. Wood K., Vini L., Harmer C. Metastases to the thyroid gland: the Royal Marsden experience // *EJSO.* — 2004. — Vol. 30. — P. 583—588

Поступила 01.08.2007

D. L. Rotin, I. S. Romanov, E. A. Moroz, A. I. Pavlovskaya, V. D. Ermilova
**PRIMARY MULTIPLE METACHRONOUS BREAST CARCINOMA WITH
THYROID METASTASES AND PAPILLARY CARCINOMA OF THYROID**
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

The paper describes a case with metachronous primary multiple carcinomas of the breast and the thyroid with metastatic involvement of the thyroid. The reported case had an unusual feature of the presence of metastases from breast cancer both in thyroid tissue and in papillary carcinoma.

Key words: metastasis, papillary carcinoma, infiltrative ductal carcinoma, immunohistochemistry.