

PATOHISTOLOŠKE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE SPORADIČNOG MEDULARNOG KARCINOMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Sažetak: U radu je prikazano 60 slučajeva sporadičnog medularnog karcinoma štitaste žlezde, sa različitim histološkim obeležjima. Starost pacijenata se kretala u rasponu od 37 do 75 godina, u proseku 47 godina života. Sporadični medularni karcinom štitaste žlezde se javljao kao unilateralni, jasno ograničeni tumor, prečnika od 22 do 55 mm. Klasična histološka varijanta medularnog karcinoma dijagnostikovana je u 30 slučajeva (50%). Vretenastoćelijska varijanta medularnog karcinoma štitaste žlezde dijagnostikovana je u 8 slučajeva (13,3%). Ovi tumori su ličili na tumore mezenhimnog porekla, ali su imunohistohemijski bili pozitivni na kalcitonin. Papilarna varijanta medularnog karcinoma štitaste žlezde je bila prisutna u 7 slučajeva (11,6%). Za razlikovanje ovog oblika medularnog karcinoma od papilarnog karcinoma štitaste žlezde, bitan je izgled jedara tumorskih ćelija, kao i pozitivnost na kalcitonin. Glandularni oblik medularnog karcinoma štitaste žlezde je dijagnostikovana u 6 slučajeva (10%). Glandularna varijanta medularnog karcinoma se može razlikovati od folikularnog karcinoma štitaste žlezde svojom pozitivnošću na kalcitonin. Karcinoidu slična forma medularnog karcinoma štitaste žlezde se javila u 5 slučajeva (8,34%). Gigantocelularna – anaplastična varijanta medularnog karcinoma štitaste žlezde bila je prisutna u 4 slučaja (6,7%). Kalcitonin se ovde izdvaja kao najkorisniji marker jer se njegova pozitivnost očekuje u 100% slučajeva, iako može biti varijabilnog intenziteta. Pan-neuroendokrini markeri, kao što su hromogranin A i sinaptofizin, su pozitivni takođe u svim slučajevima medularnog karcinoma štitaste žlezde. Karcinoembrionalni antigen (CEA), senzitivn ali ne i specifični marker za medularni karcinom štitaste žlezde, je pozitivan u 88-100% slučajeva. Sporadični medularni karcinom štitaste žlezde retko pokazuje pozitivnost na S-100 protein. Takođe, u sporadičnom obliku medularnog karcinoma nema hiperplazije C-ćelija u okolnom tkivu štitaste žlezde.

Ključne reči: Sporadični medularni karcinom štitaste žlezde, histopatologija, imunohistohemija.

· **Prof. dr Marija Havelka**, Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Beograd, Dr Subotića 1. Email: marijahavelka@gmail.com

UVOD

Medularni karcinom štitaste žlezde potiče od parafolikularnih (C) ćelija. Ove ćelije nastaju iz ultimobranhijalnog tela i migriraju u srednje i gornje delove lobusa štitaste žlezde. C-ćelije su poligonalno-okruglastog oblika, sa svetlom ili bledom citoplazmom i tamnim jedrom. Javljaju se pojedinačno ili u manjim grupama u folikularnom sloju i interfolikularnom intersticijumu. Čelije medularnog karcinoma štitaste žlezde luče kalcitonin a često i brojne druge peptidne produkte.

Oko 70-80% medularnih karcinoma štitaste žlezde nastaje sporadično. Ovaj oblik medularnog karcinoma štitaste žlezde se pojavljuje kao unilateralan tumor koji dovodi do bola i disfagije. On ima sklonost metastaziranju u limfne čvorove vrata i gornjeg medijastinuma. Adenom C-ćelija ne postoji kao entitet. Medularni karcinom štitaste žlezde je makroskopski često

jasno ograničen ali neinkapsuliran tumor, koji na preseku ima sivkastožućkastu ili mrkocrvenu boju. U velikim tumorima prisutna su polja centralne nekroze. Histološki, uočavaju se nepravilne plaže okruglih i ovalnih ćelija, razdvojene vezivno-vaskularnom stromom, u kojoj se nalaze depoziti amiloida. Mestimično se nalaze ognjišta distrofijske kalcifikacije. Tumorske ćelije su fino granulirane citoplazme, sa uniformnim okruglim i ovalnim jedrima. Mitotske figure su retke. Često se viđa infiltracija limfnih sudova i permeacija. Amiloid je prisutan u promenljivim količinama u tumorskoj stromi. On se vidi kao ružičasto obojen amorfni materijal u obliku globula ili masivnih depozita sa kalcifikatima. U 15-20% medularnih karcinoma štitaste žlezde ne nalaze se depoziti amiloida u stromi (1,2). Osim opisanog, klasičnog histološkog oblika medularnog karcinoma štitaste žlezde, uočavaju se i brojne druge histološke varijante: trabekularna, pseudopapilarna, tubularna, mikroglandularna, kribriformna i anaplastična (3).

Glandularni oblik medularnog karcinoma štitaste žlezde karakterišu žlezdane i folikularne strukture, sa eozinofilnom sekrecijom u lumenu. U hijalinizovanoj vezivnoj stromi ovih tumora nema depozita amiloida (4). Gigantocelularna – anaplastična varijanta medularnog karcinoma štitaste žlezde poseduje krupne ćelije sa bizarnim jedrima i jedarnim pseudoinkluzijama, takođe bez amiloida u stromi, a mitoze su učestale i aberantne. Ovi tumori imaju agresivnije biološko ponašanje (3). Vretenastoćelijska varijanta medularnog karcinoma štitaste žlezde je građena od isprepletanih snopova vretenastih ćelija, sa oskudnim depozitima amiloida u stromi. Ovi tumori liče na tumore mezenhimnog porekla. Papilarna varijanta medularnog karcinoma štitaste žlezde odlikuje se pseudopapilarnim strukturama građanim od fragmentisanog tkiva, pri čemu su u stromi obično prisutni oskudni depoziti amiloida. Karcinoidu slična forma medularnog karcinoma štitaste žlezde je građena od ostrva i plaža tumorskih ćelija razdvojenih nežnom hijalinisanom vezivnom stromom, bez amiloida (5, 6). Histološki tip medularnog karcinoma nema značaja za prognozu bolesnika.

U sporadičnom obliku medularnog karcinoma nema hiperplazije C-ćelija u okolnom tkivu štitaste žlezde (7).

Dijagnozu medularnog karcinoma štitaste žlezde neophodno je potvrditi imunohistohemijom. Ovaj tumor pokazuje difuznu imunopozitivnost na kalcitonin, varijabilnog intenziteta. Tumori sa slabijom pozitivnošću na kalcitonin imaju agresivnije biološko ponašanje (8). Pan-neuroendokrini markeri, kao što su hromogranin A i sinaptofizin, su pozitivni u svim slučajevima medularnog karcinoma štitaste žlezde (6, 9). Karcinoembrionalni antigen (CEA), senzitivan ali ne i specifični marker za medularni karcinom štitaste žlezde, je pozitivan u 88-100% slučajeva (8). Sporadični medularni karcinom štitaste žlezde retko pokazuje pozitivnost na S-100 protein (5).

CILJ RADA

Rad ima za cilj da analizira i prikaže histopatološke i imunohistohemijske karakteristike 60 slučajeva sporadičnog oblika medularnog karcinoma štitaste žlezde.

MATERIJAL I METODE RADA

U radu je analizirano 60 bolesnika sa sporadičnim medularnim karcinomom štitaste žlezde, operisanih u Centru za endokrinu hirurgiju, Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od 20 godina. Hirurški materijal je pregledan u toku hiruške intervencije smrzanjem preparata (ex tempore), a zatim fiksiran u parafinskim kalupima i bojen standardnom histološkom metodom (hematoksilin-eozin).

U svim slučajevima je urađena imunohistohemijska analiza, upotrebom antitela na kalcitonin i hromogranin A, a u pojedinim na NSE i CEA, kao i S-100 protein. Sporadični medularni karcinomi su svrstani u histološke podgrupe.

REZULTATI RADA

Starost bolesnika sa sporadičnim medularnim karcinomom štitaste žlezde je bila od 37 do 75 godina života, prosečno 47. Bolest se javljala 1,4 puta češće kod osoba ženskog pola. Prečnik tumora se kretao između 20 i 55 mm. Svi tumori su bili solitarne lezije.

Klasična histološka forma sporadičnog medularnog karcinoma štitaste žlezde je dijagnostikovana u 30 slučajeva (50%). Histološki, bila su prisutna polja građena od poligonalnih i ovalnih ćelija sa lako granuliranom eozinofilnom citoplazmom. Jedra su bila lako nepravilna, tamna, sa umerenim brojem mitozama. Amiloid u stromi je u svim slučajevima bio prisutan u varijabilnoj količini. Mestimično su viđene zvezdaste nepravilne kalcifikacije. U tkivu štitaste žlezde van tumora nije se uočavala hiperplazija C ćelija. Imunohistohemijski, tumori su pokazivali difuznu pozitivnost na kalcitonin umerenog ili jačeg intenziteta. Hromogranin i NSE su bili intenzivno pozitivni u većini tumorskih ćelija. Karcinoembrionalni antigen (CEA) je bio jače ekspimiran u onim slučajevima medularnog karcinoma štitaste žlezde koji su pokazali diseminaciju u limfne čvorove vrata. S-100 protein imunopozitivnost je fokalno uočena u malom broju slučajeva.

Vretenastoćelijska histološka forma medularnog karcinoma štitaste žlezde je dijagnostikovana u 8 slučajeva (13,3%). Histološki, tumori su bili sagrađeni od isprepletanih snopova vretenastih ćelija, sa oskudnim depozitima amiloida u stromi. Ovi tumori su ličili na tumore mezenhimalnog porekla, ali su imunohistohemijski bili pozitivni na kalcitonin.

Papilarna varijanta medularnog karcinoma štitaste žlezde je bila prisutna u 7 slučajeva (11,6%). Ovu histološku formu su odlikovale pseudopapilarne strukture građene od fragmentisanog tkiva, pri čemu su u stromi bili prisutni oskudni depoziti amiloida. Za razlikovanje ovog oblika medularnog karcinoma od papilarnog karcinoma štitaste žlezde, bitan je izgled jedara tumorskih ćelija, kao i pozitivnost na kalcitonin.

Glandularna histološka forma je dijagnostikovana u 6 slučajeva (10%). U histološkoj strukturi bile su prisutne glandularne formacije razdvojene fibrovaskularnom stromom bez amiloida. Histološki, tumor liči na folikularnu varijantu papilarnog karcinoma štitaste žlezde, ali nema hipohromna jedra, a ćelije su pozitivne na kalcitonin i hromogranin.

Karcinoidu slična forma medularnog karcinoma štitaste žlezde je prepoznata u 5 slučajeva (8,34%). Tumori su bili građeni od ostrva i plaža tumorskih ćelija razdvojenih nežnom hijalinisanom vezivnom stromom, bez amiloida. Ovi slučajevi se mogu pogrešno dijagnostikovati kao folikularna neoplazma ili metastatski karcinoid.

Gigantocelularna – anaplastična varijanta medularnog karcinoma štitaste žlezde bila je prisutna u 4 slučaja (6,7%). Histološki, uočavale su se krupne ćelije sa bizarnim jedrima i jedarnim pseudoinkluzijama, takođe bez amiloida u stromi. Tumor je sličan anaplastičnom karcinomu štitaste žlezde, koji je poreklom od tireocita, ali pokazuju imunoreaktivnost na kalcitonin.

DISKUSIJA

Sporadični medularni karcinomi štitaste žlezde su neoplazme poreklom od C-ćelija. Javljaju se u srednjem životnom dobu. Tumor je solitaran, jasno ograničen (10).

Histološki se zapažaju brojne varijante, koje u diferencijalnoj dijagnozi uključuju različite lezije u štitastoj žlezdi i mezenhimalne i druge neuroendokrine tumore. Sve histološke podgrupe

imaju posebne karakteritike koje ih razlikuju od ostalih tumora (3). Pored histoloških karakteristika, za postavljanje dijagnoze medularnog karcinoma štitaste žlezde je neophodna imunohistohemijska analiza, primenom tumor-specifičnog markera – kalcitonin, i pan-neuroendokrinih markera: hromogranin, neuronspecifična enolaza (NSE) i sinaptofizin (5, 6). Svi pomenuti markeri su pozitivni u sporadičnom obliku medularnog karcinoma štitaste žlezde. Tumor-nespecifični marker CEA (karcinoembrionalni antigen) je pozitivan u 88-100% slučajeva (8). Za diferencijaciju sporadičnog od familijarnog oblika medularnog karcinoma štitaste žlezde bitno je odsustvo C-ćelijske hiperplazije i pretežna negativnost na S-100 protein, u sporadičnom obliku. U familijarnoj formi, S-100 protein je uglavnom pozitivan (9, 10).

Klasična histološka forma medularnog karcinoma je najčešće dijagnostikovani histološki tip sporadičnog medularnog karcinoma štitaste žlezde. Histološka slika odgovara gnezdima koja su okružena fibrohijalinom stromom u kojoj postoji umerena do velika količina amiloida (4). Čelije tumora su okrugle ili ovalne sa eozinofilnom citoplazmom i malim brojem mitozama.

Dijagnoza svih ostalih, relativno retkih histoloških podgrupa sporadičnog medularnog karcinoma štitaste žlezde se, posle analize diferencijalno dijagnostičkih problema, postavlja primenom pomenutih imunohistohemijskih markera (3, 10).

Diferencijalno dijagnostički klasična histološka forma može da liči i na karcinom paratireoidne žlezde koji ima amiloid u stromi tumora, uniformne ćelije, i veliki broj mitozama, a nema kalcifikacije. Imunohistohemijski, ćelije paratireoidnog karcinoma su pozitivne na hromogranin, a uvek negativne na kalcitonin.

ZAKLJUČAK

Sporadični medularni karcinom je najčešća klinička forma medularnog karcinoma štitaste žlezde. Dijagnostikuje se u srednjem životnom dobu, sa najvećom učestalošću u petoj deceniji života. Lezija je uvek solitarna. Prisutne su izrazite varijacije u histološkoj slici. Amiloid u stromi tumora ne nalazi se u svim oblicima. Dijagnozu medularnog karcinoma štitaste žlezde je uvek neophodno potvrditi imunohistohemijom.

LITERATURA

- 1 Scheuba C, Kaserer K, Kaczirek K, Asari R, Niederle B: Desmoplastic stromal reaction in medullary thyroid cancer-an intraoperative „marker“ for lymph node metastases. *World J Surg.* 2006 May; 30 (5): 853-9.
- 2 Albores-Saavedra J, Li Volsi V A, Williams ED.: Medullary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985 2: 137-146.
- 3 Bockhorn M, Sheu SY, Frilling A, Molmenti E, Schmid KW, Broelsch CE.: Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: a rare entity. *Thyroid.* 2005 Dec;15 (12): 1363-7.
- 4 Schroder S, Bocker W, Baisch H, Burk CG, Arps H, Meiners I, Kastendieck H, Heitz PU, Kloppel G.: Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. *Cancer.* 1988 Feb 15; 61 (4): 806-16.
- 5 Das DK, Mallik MK, George SS, Sheikh ZA, Pathan SK, Haji BE, Al-Quaddomi SA, Mirza K, Ajrawi MT, Amir T, Dey P, Francis IM.: Secretory activity in medullary thyroid carcinoma: A cytomorphological and immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol.* 2007 Jun;35(6):329-37.
- 6 Jiang C, Tan Y, Li E.: Histopathological and immunohistochemical studies on medullary thyroid carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 1996 Dec; 25 (6): 332-5.
- 7 Saggiorato E, Rapa I, Garino F, Bussolati G, Orlandi F, Papotti M, Volante M.: Absence of RET gene point mutations in sporadic thyroid C-cell hyperplasia. *J Mol Diagn.* 2007 Apr; 9 (2): 214-9.

- 8 Shvero J, Koren R, Shpitzer T, Feinmesser R, Segal K.: Immunohistochemical profile and treatment of uncommon types of thyroid carcinomas. *Oncol Rep.* 2003 Nov-Dec;10(6):2075-8.
- 9 Rosai J.: Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnostic applications. *Tumori.* 2003 Sep-Oct; 89 (5): 517-9.
- 10 Desai Saral S, Sarkar Suchana, Borges Anita M.: A study of histopathological features of medullary carcinoma of the thyroid: Cases from a single institute in India. *Indian J Cancer.* 2005 Jan-Mar; 42 (1): 25-9.
- 11 Kinjo M, Yohena C, Kunishima N. Intracytoplasmic lumina in medullary carcinoma of the thyroid gland. Report of a case with cytologic and immunocytochemical features. *Acta Cytol.* 2003 Jul-Aug; 47 (4): 663-7.