



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение метастатического поражения щитовидной железы у пациентки с раком молочной железы

Бондаренко Е.В.¹ • Гуревич Л.Е.¹ • Котова И.В.¹

Бондаренко Екатерина Владимировна – науч. сотр. патологоанатомического отделения¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–13, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 177 99 97.
E-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотр. патологоанатомического отделения¹

Котова Ирина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения хирургической эндокринологии¹

Метастатические опухоли щитовидной железы (ЩЖ) встречаются редко. Обычно в ЩЖ метастазирует рак почки, легких, кожи, желудочно-кишечного тракта. Метастазы рака молочной железы встречаются реже и составляют, по разным выборкам, от 3 до 34% всех случаев метастатического поражения ЩЖ. Представляем редкий случай метастатического канцероматоза зобно измененной ЩЖ у пациентки 63 лет, перенесшей комбинированное лечение по поводу рака молочной железы. В 2016 г. пациентке была выполнена мастэктомия справа по поводу рака правой молочной железы (инвазивная карцинома неспецифического типа, Grade 2, с инвазией в кожу) с последующими 4 курсами химиотерапии. Впервые медленно увеличивающийся узел в ЩЖ обнаружен в 2012 г., в 2017 г. проведена тонкоигольная аспирационная биопсия, по данным которой диагностирована фолликулярная опухоль, выполнена тиреоидэктомия. При гистологическом исследовании в ткани зобно измененной ЩЖ обнаружены множественные мелкие очаги с выраженным полиморфизмом ядер, диагностика которых вызывала сомнения. С целью уточнения гистогенеза опухолевых очагов выполнено иммуногистохимическое исследование, первый этап которого включал

маркеры первичных опухолей ЩЖ (тиреоглобулин, ТТФ-1), второй – панель для диагностики рака молочной железы (маммаглобин, GATA-3, рецепторы к эстрогену и прогестерону). По результатам исследования диагностированы множественные мелкие метастазы инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа в зобно измененную ткань ЩЖ. Принимая во внимание встречающиеся трудности дифференциальной диагностики и значительный морфологический полиморфизм опухолей ЩЖ, мы рекомендуем расширять панель иммуногистохимического исследования у данной категории пациентов.

Ключевые слова: щитовидная железа, метастазы, рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Бондаренко ЕВ, Гуревич ЛЕ, Котова ИВ. Клиническое наблюдение метастатического поражения щитовидной железы у пациентки с раком молочной железы. Альманах клинической медицины. 2018;46(4):379–83. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-379-383.

Поступила 02.04.2018;
принята к публикации 28.07.2018

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Метастатическое поражение щитовидной железы (ЩЖ) составляет от 0,2 до 3% от всех злокачественных поражений этого органа [1, 2]. Наиболее часто встречаются метастазы рака почки, легких, желудочно-кишечного тракта; на долю метастазов рака молочной железы приходится от 3 до 34% всех случаев метастатического поражения ЩЖ [3–6]. Ряд авторов обращают внимание на трудность интерпретации результатов тонкоигольной аспирационной биопсии при метастатическом поражении ЩЖ и рекомендуют прибегать к дополненным цитохимическим методам диагностики [5, 7]. В литературе нет публикаций работ, в которых бы изучались особенности проведения гистологического и иммуногистохимического исследований метастатического поражения ЩЖ без цитологического подтверждения злокачественного процесса у пациентов с раком молочной железы в анамнезе. Представляем редкий случай метастатического канцероматоза зобно измененной ЩЖ у пациентки, перенесшей комбинированное лечение по поводу рака молочной железы.

Клиническое наблюдение

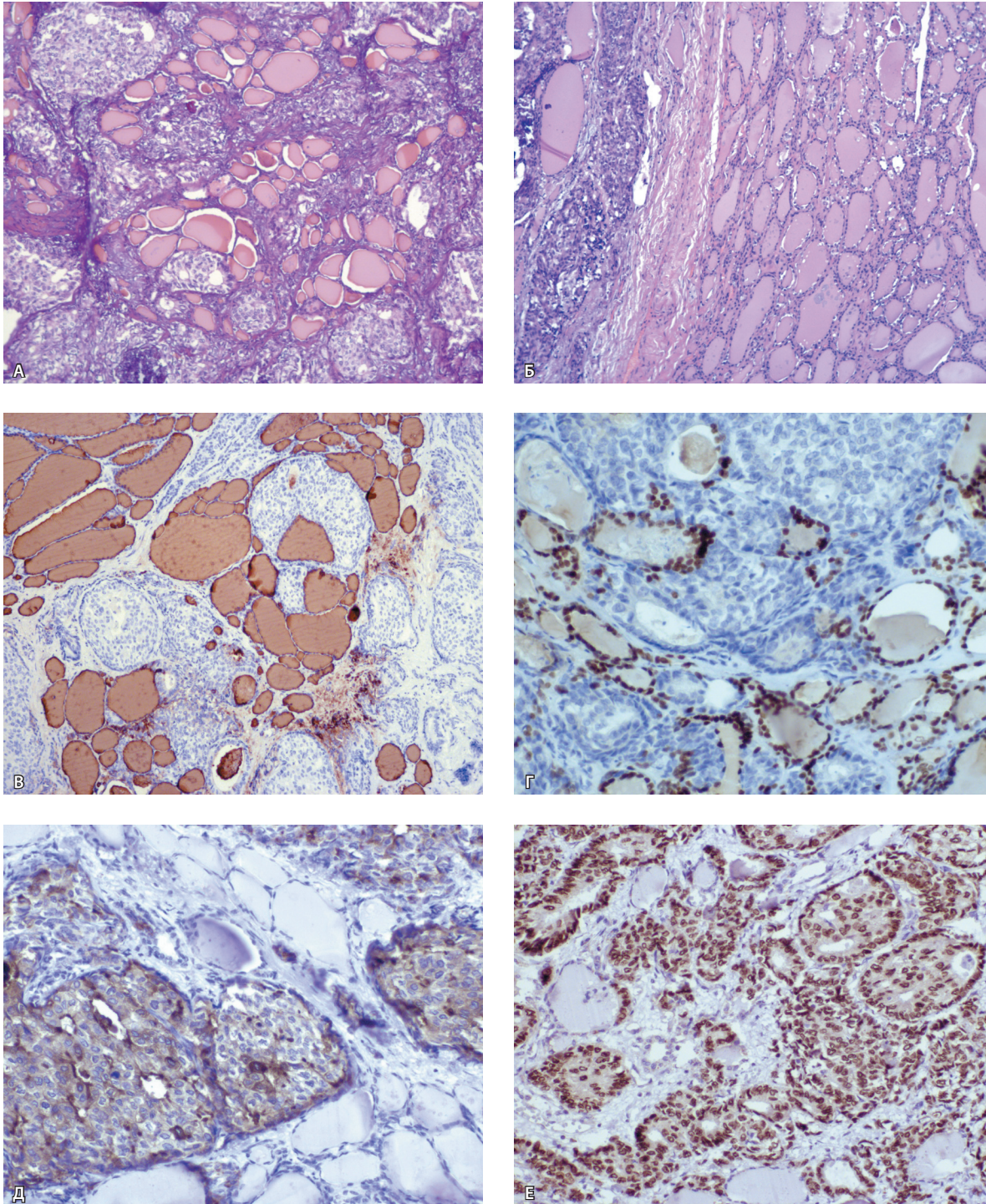
Пациентка Б. 63 лет поступила в отделение эндокринной хирургии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского в сентябре 2017 г. с жалобами на кашель, эпизоды удушья, отсутствие аппетита, снижение массы тела на 8 кг в течение последних 4 месяцев. При поступлении состояние относительно удовлетворительное, ЩЖ увеличена до 2-й степени (по классификации Всемирной организации здравоохранения), мягко-эластичной консистенции, в правой доле пальпируется плотный узел. Проведено комплексное ультразвуковое исследование органов шеи, отмечено увеличение размеров и узловое образования ЩЖ, по данным тонкоигольной аспирационной биопсии – фолликулярная опухоль. Впервые узел в ЩЖ был обнаружен в 2012 г., выполненная тонкоигольная аспирационная биопсия оказалась неинформативной. Пациентка наблюдалась у эндокринолога по месту жительства, где отмечали медленное увеличение размеров ЩЖ. Из анамнеза также известно, что в 2016 г. пациентке была выполнена мастэктомия справа по поводу карциномы правой молочной железы (инвазивная карцинома неспецифического типа, Grade 2, с инвазией в кожу) с последующим проведением 4 курсов химиотерапии. На момент поступления принимала метронидазол 2,5 мг 1 раз в сутки. Данных за распространенность процесса не выявлено. Учитывая данные анамнеза заболевания и результаты тонкоигольной аспирационной биопсии,

пациентке было проведено оперативное лечение в объеме тиреоидэктомии.

При макроскопическом исследовании операционного материала ЩЖ увеличена – масса 112 г, левая доля размерами 6,5×3,5×2,2 см, правая – 7,0×4,5×3,5 см. На разрезе определялось множество сливающихся узлов серо-розового и беловато-желтого цвета с мелкими участками уплотнения. Гистологически в обеих долях на фоне зобных изменений – узловая гиперплазия макро- и нормофолликулярного строения, определялись множественные мелкие очаги солидно-криброзного строения диаметром от 0,2 до 0,9 см с выраженным полиморфизмом и наличием укрупненных просветленных ядер, инвазирующие капсулу органа (рис. А, Б). При обзорных окрасках гематоксилином и эозином окончательно установить гистогенез опухолевого поражения было затруднительно, что диктовало необходимость проведения дифференциального диагноза между слабо дифференцированным раком ЩЖ и метастазами рака молочной железы. Было проведено иммуногистохимическое исследование, первый этап которого включал маркеры первичных опухолей ЩЖ; экспрессии тиреоглобулина и ТТФ-1 не выявлено (рис. В, Г). На втором этапе использована расширенная панель, специфичная для рака молочной железы. В результате в клетках опухоли была выявлена экспрессия маммаглобина, GATA-3 (фактор транскрипции из семейства белков, экспрессия которого в первую очередь наблюдается в карциноме молочной железы) (рис. Д, Е), а также рецепторы к эстрогену и прогестерону. На основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследований пациентке был поставлен диагноз метастатического канцероматоза зобно измененной ЩЖ при инвазивной карциноме молочной железы неспецифического типа.

Обсуждение

Метастатическое поражение ЩЖ относится к редкой патологии и часто вызывает трудности диагностики даже на этапе гистологического исследования. Отчасти это объясняется значительным разнообразием опухолевой патологии ЩЖ (светлоклеточные, с железоподобными структурами, солидные островки и др.), способной имитировать метастазы рака других локализаций [8, 9]. Для верификации процесса используют специфичные иммуногистохимические панели антител первичной патологии ЩЖ, включающие следующие маркеры: тиреоглобулин, кальцитонин, ТТФ-1 (тиреоидный фактор транскрипции), цитокератин 19, хромогранин А, синаптофизин, Ki-67, в ряде случаев в панель добавляются галектин-3, HMVE-1. При



Метастазы рака молочной железы в щитовидную железу: **А** – множественные мелкие очаги с полиморфизмом ядер, перемешанные с фолликулами щитовидной железы; **Б** – участок ткани щитовидной железы на границе с метастатической опухолью (слева); **В** – отсутствие экспрессии тиреоглобулина в клетках опухоли и положительная реакция с этим маркером в окружающих фолликулах щитовидной железы; **Г** – отсутствие экспрессии TTF-1 в клетках опухоли и положительная реакция с этим маркером в окружающих фолликулах щитовидной железы; **Д** – экспрессия маммаглобина в цитоплазме клеток метастаза рака молочной железы и негативная реакция с этим маркером в окружающей ткани железы; **Е** – экспрессия GATA-3 в ядрах клеток метастазов рака молочной железы и негативная реакция с этим маркером в окружающей ткани железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (**А, Б**). Иммуногистохимическая реакция (**В–Е**), $\times 250$ (**В, Г, Е**), $\times 400$ (**Д**)



необходимости включают иные тканеспецифические маркеры, характерные для рака молочной железы, опухолей паразитовидных желез, желудочно-кишечного тракта, почки и других органов [10, 11].

Рак молочной железы – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание у женщин, и, по данным литературы, метастазы в ЩЖ возникают в течение 48,2 месяца с момента установления диагноза [4], некоторые авторы указывают на более отсроченное метастазирование – до 6 лет [5]. Имеются рекомендации по хирургическому лечению метастаза рака молочной железы в ЩЖ при цитологическом подтверждении злокачественного процесса [4]; опубликовано сообщение об особенностях метастазирования колоректальной карциномы в ткань ЩЖ [7]. Работ по особенностям морфологической диагностики метастазов рака молочной железы, имитирующих по

гистологическому строению солидно-фолликулярный вариант папиллярного рака ЩЖ, в литературе не найдено.

Метастатическое поражение ЩЖ у пациентов с раком молочной железы считается показателем неблагоприятного прогноза и требует как можно более раннего выявления.

Заключение

Приведенный клинический случай можно отнести к редким наблюдениям метастатического канцероматоза зобно измененной ЩЖ у пациентки с раком молочной железы в анамнезе. Трудность диагностики заключалась в выраженном полиморфизме опухолевых очагов. Это указывает на необходимость использования расширенной иммуногистохимической панели для определения органоспецифичности образований у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом. ☺

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Straccia P, Mosseri C, Brunelli C, Rossi ED, Lombardi CP, Pontecorvi A, Fadda G. Diagnosis and treatment of metastases to the thyroid gland: a meta-analysis. *Endocr Pathol.* 2017;28(2): 112–20. doi: 10.1007/s12022-017-9475-6.
2. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid.* 2012;22(3):258–68. doi: 10.1089/thy.2010.0154.
3. Moghaddam PA, Cornejo KM, Khan A. Metastatic carcinoma to the thyroid gland: a single institution 20-year experience and review of the literature. *Endocr Pathol.* 2013;24(3):116–24. doi: 10.1007/s12022-013-9257-8.
4. Plonczak AM, DiMarco AN, Dina R, Gujral DM, Palazzo FF. Breast cancer metastases to the thyroid gland – an uncommon sentinel for diffuse metastatic disease: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):269. doi: 10.1186/s13256-017-1441-x.
5. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(4):338–42. doi: 10.1097/COC.0b013e31829d1d09.
6. Russell JO, Yan K, Burkey B, Scharpf J. Nonthyroid metastasis to the thyroid gland: case series and review with observations by primary pathology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(6): 961–8. doi: 10.1177/0194599816655783.
7. Melis C, Ballaux F, Bourgain C. Curious residents of the thyroid gland: two case reports of colocolorectal carcinoma metastasis by fine-needle aspiration diagnosis. *Acta Cytol.* 2018;13:1–7. doi: 10.1159/000490367 [Epub ahead of print].
8. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122(1):37–41.
9. Falcone R, Ramundo V, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Di Gioia C, Montesano T, Biffoni M, Bononi M, Giacomelli L, Minni A, Segni M, Maranghi M, Cantisani V, Durante C, Grani G. Sonographic presentation of metastases to the thyroid gland: a case series. *J Endocr Soc.* 2018;2(8):855–9. doi: 10.1210/je.2018-00124.
10. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th edition. WHO Classification of Tumours. Vol. 10. Lyon: IARC; 2017. 355 p.*
11. Гервальд ВЯ, Климачев ВВ, Авдьян АМ, Иванов АА, Бобров ИП, Лепилов АВ, Черданцева ТМ, Мяделец МН, Лазарев АФ, Таранина ТС, Самуйленкова ОВ, Рагулина ВД. Рак щитовидной железы и методы его иммуногистохимической диагностики. *Фундаментальные исследования.* 2014;(10–10):1911–7 [Интернет]. Доступно на: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36670> (дата обращения: 05.08.2018).

References

1. Straccia P, Mosseri C, Brunelli C, Rossi ED, Lombardi CP, Pontecorvi A, Fadda G. Diagnosis and treatment of metastases to the thyroid gland: a meta-analysis. *Endocr Pathol.* 2017;28(2):112–20. doi: 10.1007/s12022-017-9475-6.
2. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid.* 2012;22(3):258–68. doi: 10.1089/thy.2010.0154.
3. Moghaddam PA, Cornejo KM, Khan A. Metastatic carcinoma to the thyroid gland: a single institution 20-year experience and review of the literature. *Endocr Pathol.* 2013;24(3):116–24. doi: 10.1007/s12022-013-9257-8.
4. Plonczak AM, DiMarco AN, Dina R, Gujral DM, Palazzo FF. Breast cancer metastases to the thyroid gland - an uncommon sentinel for diffuse metastatic disease: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):269. doi: 10.1186/s13256-017-1441-x.
5. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(4):338–42. doi: 10.1097/COC.0b013e31829d1d09.



6. Russell JO, Yan K, Burkey B, Scharpf J. Nonthyroid metastasis to the thyroid gland: case series and review with observations by primary pathology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;155(6): 961–8. doi: 10.1177/0194599816655783.
7. Melis C, Ballaux F, Bourgain C. Curious residents of the thyroid gland: two case reports of colorectal carcinoma metastasis by fine-needle aspiration diagnosis. *Acta Cytol.* 2018;13:1–7. doi: 10.1159/000490367 [Epub ahead of print].
8. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122(1): 37–41.
9. Falcone R, Ramundo V, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Di Gioia C, Montesano T, Biffoni M, Bononi M, Giacomelli L, Minni A, Segni M, Maranghi M, Cantisani V, Durante C, Grani G. Sonographic presentation of metastases to the thyroid gland: a case series. *J Endocr Soc.* 2018;2(8):855–9. doi: 10.1210/js.2018-00124.
10. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs.* 4th edition. WHO Classification of Tumours. Vol. 10. Lyon: IARC; 2017. 355 p.
11. Gerval'd VJ, Klimachev VV, Avdaljan AM, Ivanov AA, Bobrov IP, Lepilov AV, Cherdantseva TM, Mjadelc MN, Lazarev AF, Taranina TS, Samujlenkova OV, Ragulina VD. The thyroid cancer and its immunohistochemical diagnosis. *Fundamental Research.* 2014;(10–10):1911–7 [Internet]. Available from: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36670> (accessed: 05.08.2018). Russian.

Clinical observation of metastatic thyroid disease in a patient with breast cancer

E.V. Bondarenko¹ • L.E. Gurevich¹ • I.V. Kotova¹

Metastatic tumors of the thyroid gland (TG) are rare. Usually thyroid gland metastases originate from renal, lung, skin and gastrointestinal cancers. Breast cancer metastases are more rare and in various samples amount to 3 to 34% of all cases of the metastatic thyroid disease. We present a rare case of metastatic carcinomatosis into the thyroid goiter in a 63-year old female patient who has received combination therapy for breast cancer. In 2016, right-sided mastectomy was performed due to the right breast cancer (invasive carcinoma, non-specific type, Grade 2, with skin invasion) with subsequent four chemotherapy courses. A slowly growing nodule in the thyroid gland was first found in 2012; in 2017, fine needle aspiration biopsy was performed, which showed a follicular tumor that resulted in thyroidectomy. At the histological examination, against the background of thyroid goiter, multiple small lesions with advanced nuclear polymorphism were found, with doubtful diagnosis. To clarify the histogenesis of the tumor lesions, immunohistochemical assessment was

performed. Its first phase included the markers of primary thyroid tumors (thyroglobulin, TTF-1), and the second one consisted of the breast cancer diagnostic panel (mammoglobin, GATA-3, estrogen and progesterone receptors). The results showed multiple small metastases of the invasive breast carcinoma of non-specific type into the thyroid goiter. Taking into account eventual problems of differential diagnosis and significant morphological polymorphism of thyroid tumors, we recommend extending of the immunohistochemistry panel in this patient category.

Key words: thyroid gland, metastasis, breast cancer, immunohistochemistry

For citation: Bondarenko EV, Gurevich LE, Kotova IV. Clinical observation of metastatic thyroid disease in a patient with breast cancer. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(4):379–83. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-379-383.

Received 2 April 2018; accepted 28 July 2018

Ekaterina V. Bondarenko – Research Fellow, Department of Pathological Anatomy¹
✉ 61/2–13 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 177 99 97.
E-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Larisa E. Gurevich – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Pathological Anatomy¹

Irina V. Kotova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Endocrine Surgery¹

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation