

KRZYSZTOF KALISZEWSKI¹, MARTA RZESZUTKO², TADEUSZ ŁUKIEŃCZUK¹

Rak wysepkowy tarczycy z komponentą raka anaplastycznego – opis przypadku oraz przegląd piśmiennictwa

Insular Thyroid Carcinoma with Anaplastic Component – Case Report and Review of Literature

¹ I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu

Streszczenie

Rak wysepkowy tarczycy jest nową, mało poznaną jednostką chorobową, która na podstawie cech morfologicznych i biologicznych jest klasyfikowana między dobrze zróżnicowanymi rakami (brodawkowatym i pęcherzykowym) a niezróżnicowanym (anaplastycznym) rakiem tarczycy. Przedstawiono przypadek 83-letniej chorej na raka wysepkowego tarczycy o niezwykle dynamicznym przebiegu klinicznym (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 2, 381–384).

Słowa kluczowe: rak wysepkowy tarczycy, rak tarczycy.

Abstract

Insular carcinoma is a new, generally little-known entity. It is classified morphologically and biologically as an intermediate entity between well-differentiated (papillary and follicular) and undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma. Authors present a case of 83-year-old female with insular carcinoma with unusually dynamic biological behavior (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 2, 381–384).

Key words: insular carcinoma of thyroid, thyroid carcinoma.

Rak wysepkowy gruczołu tarczowego jest wyodrębnioną w ostatnich latach jednostką patologiczną. Po raz pierwszy nowotwór ten opisał Carcangiu w 1984 r. [1–3]. Rak wysepkowy tarczycy wywodzi się z komórek pęcherzykowych tarczycy. Budowa mikro- i makroskopowa oraz przebieg kliniczny pozwalają na sklasyfikowanie go między rakami dobrze zróżnicowanymi a mało zróżnicowanym rakiem anaplastycznym [2]. Częstość występowania tego nowotworu jest niewielka. Cechuje się on bardzo agresywnym przebiegiem klinicznym oraz dużą zdolnością tworzenia przerzutów. Częściej występuje u kobiet oraz ludzi starszych [4, 5]. Opisano również przypadki występowania tego nowotworu u dzieci. Najmłodszy operowany pacjent z powodu raka wysepkowego tarczycy miał 10 lat [6]. W dostępnym piśmiennictwie polskim nie ma opisu przypadku raka wysepkowego tarczycy.

Przedstawiono opis nietypowego przebiegu klinicznego raka tarczycy u chorej, u której w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono raka wysepkowego.

Opis przypadku

83-letnia kobieta została skierowana do I Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM we Wrocławiu z Oddziału Laryngologii ze Szpitala w Jeleniej Górze, gdzie została przyjęta z powodu duszności, kaszlu, chrypki i zmiany barwy głosu, które pół miesiąca wcześniej wystąpiły nagle. Wtedy pacjentka po raz pierwszy wyczuła po stronie lewej szyi guz wielkości małej mandarynki. Była to twar- da, bolesna zmiana o nierównej powierzchni. Ba-

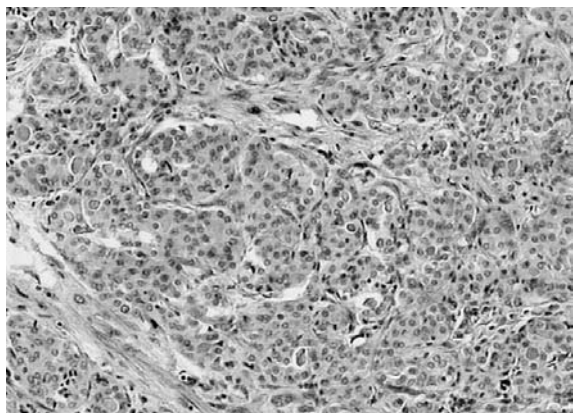
dania hormonalne tarczycy (TSH, fT3, fT4) nie odbiegały od normy. W wykonanych badaniach obrazowych, tomografii komputerowej z podaniem kontrastu stwierdzono przytchawiczo po stronie lewej od wysokości łuku aorty do poziomu prawie dna jamy ustnej guzową zmianę ulegającą niejednorodnemu wzmocnieniu kontrastem. Zmiana ta wychodziła z lewego płata tarczycy i największe wymiary osiągała na wysokości chrząstki pierścieniowej ($5,8 \times 4,9$ cm). W badaniu fizykalnym nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych szyi. Na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczniło się tchawicę o węższym świetle, przemieszczoną znacznie na stronę prawą oraz w rzucie płuca prawego cień krągły wielkości wiśni. W wykonanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej guza tarczycy stwierdzono komórki raka anaplastycznego oraz olbrzymie, pleomorficzne, o znacznej atypii ze sterzącymi jąderkami, co jest charakterystyczne dla raka anaplastycznego olbrzymiokomórkowego. W preparacie cytologicznym nie uwidoczniło się ani jednej nienaruszonej wysepki, co jest jednym z podstawowych kryteriów diagnostycznych dla raka wysepkowego tarczycy [11]. Pacjentka była operowana. Usunięto całkowicie płat lewy i prawie całkowicie płat prawy. Węzły chłonne szyjne nie były powiększone. Po zabiegu stwierdzono mniejszą ruchomość obu strun głosowych. Chorą wypisano do domu w stanie dobrym z zaleceniem dalszego leczenia w Dolnośląskim Centrum Onkologii. Początkowo zrezygnowano z leczenia uzupełniającego z powodu znacznego zaawansowania nowotworu oraz współistniejących chorób internistycznych. W 4. miesiącu od zabiegu podczas kolejnej wizyty w Poradni Onkologicznej stwierdzono wznowę miejscową choroby – guz na szyi po stronie lewej o wymiarach 3×4 cm oraz znaczną duszność. Pacjentkę zakwalifikowano do radioterapii paliatywnej. Otrzymała przez 5 kolejnych dni 5 frakcji po 4 Gy, łączną dawkę 20 Gy na aparacie Theratron 1,25 MeV. Chora zmarła po 5 miesiącach od zabiegu chirurgicznego z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej na tle rozsiazanego procesu nowotworowego. Badanie histopatologiczne całego preparatu pooperacyjnego wykazało obecność w płacie lewym dość ostro konturowanego guza, mającego torebkę łącznotkankową, którą wyraźnie naciekał i powodował inwazję naczyń krwionośnych. W obrazie histopatologicznym były widoczne dwa typy struktur – przeważająca część nowotworu składała się z dobrze zachowanych wysepek, z których część miała światło wypełnione niewielką ilością koloidu, część utkania gruczołowego stanowiły gęsto upakowane gniazda komórek nabłonkowych. Znacznie mniejszy procent utkania nowotworu zajmowały obszary składające się z pleomorficznych, czasem monstrualnie

dużych komórek z bardzo licznymi figurami podziałowymi do 6 mitoz/HPV (*high power view*), obecne też były obszary martwicy, które jednak nie przekraczały 2% całego utkania. W badaniach immunohistochemicznych stwierdzono dodatnią reakcję z tyreoglobuliną, ujemną zaś z kalcytoniną. Opisany obraz morfologiczny pozwolił rozpoznać raka wysepkowego *carcinoma insulare* z komponentą raka anaplastycznego w płacie lewym (ryc. 1–5) oraz cechy przewlekłego zapalenia tarczycy bez cech nowotworzenia w płacie prawym.

Omówienie

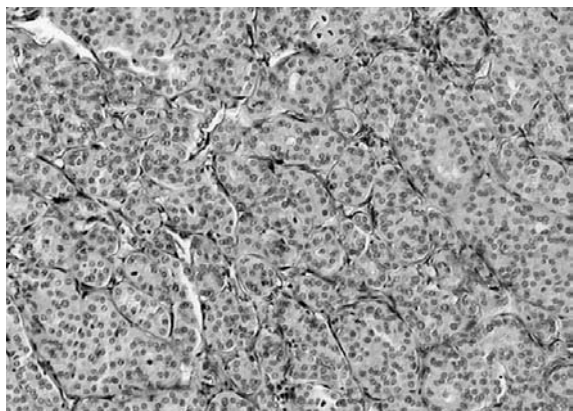
Z powodu rzadkości występowania tego nowotworu oraz łączenia cech innych raków tarczycy, diagnostyka raka wysepkowego tarczycy jest dość trudna. Cechy mikroskopowe to: obecność okrągłych lub owalnych skupisk małych, jednorodnych, gęsto położonych, niemalże „upchanych” komórek nowotworowych o małym stopniu atypii [7]. Czasami są obecne mikropęcherzyki wypełnione koloidową substancją oraz podziały mitotyczne [7]. Oprócz, często pojawiającej się w podścielisku guza, tkanki martwiczej, można zauważyć nacieki komórek rakowych na torebkę gruczołu oraz ich obecność w naczyniach [2]. Immunohistochemiczne reakcje na keratynę i tyreoglobulinę są dodatnie, brak natomiast reakcji na kalcytoninę [3]. Struktura wysepek może powodować diagnostyczne pomyłki, jeżeli chodzi o różnicowanie raka wysepkowego z rakiem rdzeniastym tarczycy oraz nowotworami układu neuroendokrynnego, obecność natomiast mikropęcherzyków w strukturach raka wysepkowego powoduje trudności w odróżnieniu go od raka pęcherzykowego [3]. Niektórzy jasno określają cechy morfologiczne dające podstawy do stwierdzenia raka wysepkowego: obecność w badanym preparacie nietkniętych wysepek z dużym zagęszczeniem komórek oraz obecność tkanek martwiczych [8]. Obecnie każdy z ośrodków, w którym zidentyfikowano raka wysepkowego tarczycy, aby zwiększyć szanse na wcześniejsze prawidłowe rozpoznawanie, dąży do ustalenia najbardziej charakterystycznych cech morfologicznych tego nowotworu. Z uwagi na pęcherzykowe pochodzenie, rak wysepkowy gromadzi izotopy I-131, co jest wykorzystywane w diagnostyce i leczeniu [9].

Pokieser et al. opublikowali niedawno pracę przedstawiającą 14 przypadków raka wysepkowego porównanych ze 113 przypadkami nowotworów tarczycy o innej histologii. Autorzy stwierdzają, że średnica guza w chwili rozpoznania oraz odległe przerzuty dodatnio korelują z typem histologicznym nowotworu. Średnica guza równa lub powyżej 40 mm i odległe przerzuty były głównymi cechami, które



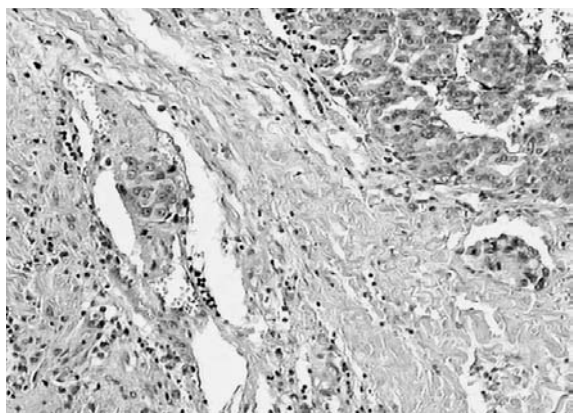
Ryc. 1. Rak wysepkowy – dobrze zróżnicowane obszary raka z ciasno upakowanymi drobnopęcherzykowymi formacjami tyreocytów z obecnością koloidu w świetle. Barwienie HE $\times 100$ (hematoksylina i eozyna, powiększenie 100 \times)

Fig. 1. Insular carcinoma – well-differentiated areas of the tumor with tight clusters of microfollicles containing colloid. HE $\times 100$



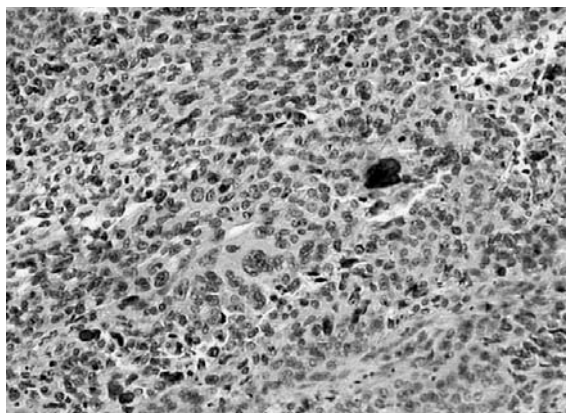
Ryc. 2. Rak wysepkowy – obszary z dobrze zróżnicowanymi elementami gruczołowymi składające się ze stłoczonych gniazd i wysp. Barwienie HE 100 \times

Fig. 2. Insular carcinoma – areas contain well-differentiated elements of microfollicles consist of tight nests and insulae. HE $\times 100$



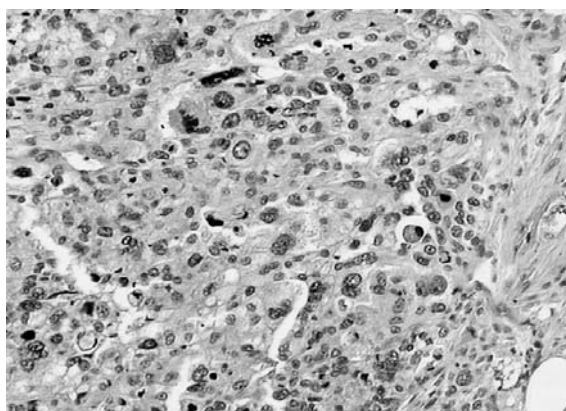
Ryc. 3. Rak wysepkowy – naciekanie torebki nowotworu i inwazja naczyń. Barwienie HE 100 \times

Fig. 3. Insular carcinoma – infiltration of the tumor's capsule and vessels's invasion HE $\times 100$



Ryc. 4. Rak wysepkowy – obszar mało zróżnicowany raka z dużą pleomorfią komórkową i licznymi mitozami. Barwienie HE 100 \times

Fig. 4. Insular carcinoma – poorly-differentiated area of the cancer with multiple cell pleomorphism and mitosis. HE $\times 100$



Ryc. 5. Rak wysepkowy – mało zróżnicowany obszar raka ze szczególnie licznymi figurami podziałowymi. Barwienie HE 100 \times

Fig. 5. Insular carcinoma – poorly differentiated area of the tumor with especially many figures of mitosis. HE $\times 100$

różniły raka wysepkowego od innych typów nowotworów. Autorzy sugerują, że późno rozpoznane oraz długo diagnozowane przypadki raka wysepkowego tarczycy pozwalają na swobodną proliferację „przekształconych” tyreocytów, co jest wynikiem dużej objętości guza oraz odległych przerzutów w chwili rozpoznania [11]. Guz wykazuje dużą złośliwość oraz agresywny przebieg kliniczny. Ganly et al. opisali przypadek pacjenta z rakiem wysepkowym tarczycy, u którego wiodącym objawem oraz bezpośrednim powodem przyjęcia do szpitala był zespół uciskowy rdzenia kręgowego. Był on spowodowany przerzutami guza do kanału rdzenia kręgowego drogą naczyń krwionośnych [10].

Pokieser et al. z Laboratorium Medycznego Uniwersyteckiego Szpitala Św. Brata Alberta w Ed-

monton opisali cztery przypadki czystej postaci raka wysepkowego tarczycy oraz jeden z ogniskiem raka anaplastycznego. Wszystkie te przypadki były rozpoznane za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej [11]. Jednakże ostatecznie można rozpoznać raka wysepkowego wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego całego preparatu [12].

Mimo wysokiej śmiertelności oraz poważnego rokowania w przypadku raka wysepkowego tarczycy, są prace opisujące przypadki całkowitego wyleczenia pacjentów z tym rakiem. Pellegriti et al. opisali przypadek 14-letniej dziewczynki, u której rozpoznano raka tarczycy z przerzutami do węzłów chłonnych i płuc. Pacjentkę poddano całkowitej tyreoidektomii oraz zastosowano w leczeniu dawkę 80 mCi I-131. Dziewczynkę leczono l-tyroksyną. Po 24 latach histopatolodzy ponownie zbadali parafinowe skrawki guza pacjentki, stwierdzając histologiczne cechy raka wysepkowego tarczycy (pT4a, pN1a, M1). Opisany przypadek jest dowodem na to, że leczenie raka wysepkowego tarczycy nawet w zaawansowanym stadium może przynieść sukces [13].

Postępowanie operacyjne jest podstawową metodą w leczeniu raka wysepkowego tarczycy [12]. Z powodu dużej inwazyjności oraz skłonności do wczesnych przerzutów leczenie chirurgiczne polega na całkowitym usunięciu gruczołu tarczowego wraz z radykalnym wycięciem powiększonych węzłów chłonnych szyi w jak najkrótszym czasie od ustalenia rozpoznania [14]. Jeśli po operacji stwierdza się ogniska wychwyty jodu przez resztki tkanki tarczycowej, podaje się radioaktywny jod. Stosuje się także hormony tarczycy w dawce hamującej wydzielanie endogennego TSH. Z doniesień wynika, że na 10 pacjentów leczonych z powodu raka wysepkowego tarczycy u 6 obserwuje się nawrót guza, 5 pacjentów natomiast umiera w krótkim czasie od ustalenia rozpoznania, co powoduje, że rokowanie jest nadal poważne [4, 15]. Warunkiem jednak jest wczesne i radykalne leczenie [13].

Przedstawiony przez nas przypadek stanowi przykład rzadko rozpoznawanego, agresywnego nowotworu tarczycy. O rzadkości występowania tego typu nowotworu świadczy to, że w piśmiennictwie polskim nie znaleziono opisu takiego przypadku.

Piśmiennictwo

- [1] **Carcangiu MC, Zampi G, Rosai J:** Poorly differentiated (insular) thyroid carcinoma – A reinterpretation of Langan's "wuchernde struma". *Am J Surg Pathol* 1984, 8, 655–668.
- [2] **Marinuzzi G, Bellini V, Antimi M:** Anaplastic, insular and medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Ter* 2000, 151, 427–432.
- [3] **Blasco ST, Pallas RA, Fernandez Martinez C, Flors Alandi C, Roig Vila J:** Insular thyroid carcinoma, *An Med Interna* 2000, 17, 592–594.
- [4] **Ratia T, Blanco C, Santana A, Rodriguez A, Lasa I, Hernandez-Merlo F, Diez M, Gutierrez A, Granell J:** Insular poorly differentiated thyroid carcinoma: report of two cases and review of the literature. *Endocrine Surgery*.
- [5] **Yusuf K, Reyes-Mugica M, Carpenter T:** Insular carcinoma of the thyroid in an adolescent: a case report and review of the literature. *Curr Opin Pediatr* 2003, 15, 512–515.
- [6] **Rijhwani A, Satish G:** Insular carcinoma of the thyroid in a 10-year-old child. *J Pediatr Surg* 2003, 38, 1083–1085.
- [7] **Layfield LJ, Gopez E:** Insular carcinoma of the thyroid: report of a case with intact insulae and microfollicular structures. *Diagn Cytopathol* 2000, 23, 409–413.
- [8] **Decaussin M, Bernard MH, Adeleine P, Treilleux I, Peix JL, Pugeat M, Tourniaire J, Berger N:** Thyroid carcinomas with distant metastases: a review of 111 cases with emphasis on the prognostic significance of an insular component. *Am J Surg Pathol* 2002, 26, 1007–1015.
- [9] **Rodriguez J, Parrilla P, Moreno A, Sola J, Pinero A, Ortiz S, Soria T:** Insular carcinoma: an infrequent subtype of thyroid cancer. *J Am Coll Surg* 1998, 187, 503–508.
- [10] **Ganly I, Crowther J:** Insular carcinoma of thyroid presenting as cervical cord compression. *J Laryngol Otol* 2000, 114, 808–810.
- [11] **Pokieser W, Ulrich W, Neuhold N, Hoebbling W, Hurlt I:** Giant cells in poorly differentiated (insular) carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 2003, 47, 108–110.
- [12] **Cornetta A, Burchard A, Pribitkin E, O'Reilly R, Palazzo J, Keane W:** Insular carcinoma of the thyroid. *Ear Nose Throat J* 2003, 82, 384–386, 388–389.
- [13] **Pellegriti G, Giuffrida D, Scillo C, Vigneri R, Regalbuto C, Squatrito S, Belfiore A:** Long-term outcome of patients with insular carcinoma of the thyroid: the insular histotype is an independent predictor of poor prognosis. *Cancer* 2002, 95, 2076–2085.
- [14] **Lindhorst E, Ujvari Z, Christ M, Hanisch E, Encke A, Herrmann G:** Insular carcinoma of the thyroid: a differentiated thyroid carcinoma with poor prognosis. *Thyroid* 2000, 10, 435–437.
- [15] **Luna-Ortiz K, Lopez L, Malagon H, Ricardo M:** Clinical course of insular thyroid carcinoma. *Med Sci Monit* 2004, 10, CR108–111.

Adres do korespondencji:

Krzysztof Kaliszewski
I Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej AM
ul. Poniatowskiego 2
50-326 Wrocław
e-mail: krzysztofkal@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.06.2004 r.
Po recenzji: 5.10.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 5.10.2004 r.

Received: 29.06.2004
Revised: 5.10.2004
Accepted: 5.10.2004