
Anaplastický karcinom štítné žlázy s chondrosarkomatózní komponentou

Laco J., Ryška A., Čelakovský P.*

Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN, Hradec Králové

*Klinika ušní, nosní a krční, LF UK a FN, Hradec Králové

Souhrn

Autoři prezentují případ 83leté pacientky s dvouměsíční anamnézou zvětšující se strumy. Při vyšetření endokrinologem byla zjištěna palpačně tuhá struma s fixací k měkkým tkáním. Při cytologickém vyšetření bylo vysloveno podezření na vřetenobuněčnou variantu anaplastického karcinomu štítné žlázy a doporučeno histologické ověření afekce. Pacientka zemřela 6 měsíců po operaci s metastatickým rozsevem nádoru v uzlinách a plicích.

Histologicky šlo o invazivně rostoucí vřetenobuněčný nádor s ložisky chrupavčité tkáně, která neostře přecházela do okolní nádorové masy. Chrupavka byla tvořená lobulárně uspořádanými chondrocyty s nepravidelnými jádry, místy byly přítomny i dvou- či vícejaderné chondrocyty. Na základě mikroskopického vyšetření byla stanovena diagnóza anaplastického karcinomu štítné žlázy s chondrosarkomatózní komponentou. V textu je diskutována problematika diferenciální diagnostiky tohoto nádoru.

Klíčová slova: štítná žláza – anaplastický karcinom – chondrosarkom

Summary

Anaplastic Carcinoma of the Thyroid Gland with Chondrosarcomatous Component

The case of an 83-year-old female with a history of a two months enlarging goiter is presented. Clinically, a firm goiter with fixation to surrounding soft tissues was found. Fine needle aspiration cytology was performed with the conclusion of a sarcomatoid variant of anaplastic carcinoma of the thyroid gland; biopsy was recommended. The patient was operated on and died six months after operation with metastatic dissemination in lymphatic nodes and lungs.

Histologically, an invasive high-grade tumor composed of irregular, sometimes bizarre spindled or polygonal cells intermingled with foci of chondroid tissue was seen. The cartilage comprised lobularly arranged chondrocytes with irregular nuclei; bi- or multinucleated chondrocytes were present as well. The diagnosis of thyroid anaplastic carcinoma with chondrosarcomatous component was established. Differential diagnostics of this tumour is discussed.

Key words: thyroid gland – anaplastic carcinoma – chondrosarcoma

Čes.-slov. Patol., 41, 2005, No. 1, p. 34–37

Anaplastický karcinom štítné žlázy je vysoce maligní tumor, jehož výskyt se udává od 1,7 do 3,6 % všech nádorů štítné žlázy (3). Jeho incidence je vyšší v oblastech s jódovým deficitem (3, 7–9). Vyskytuje se u starších osob, průměrný věk při stanovení diagnózy se pohybuje kolem 60–70 let. Je častější u žen než u mužů v poměru 3–4:1 (8). Klinicky se projevuje jako rychle rostoucí zduření v oblasti štítné žlázy s kompresí okolních struktur (jícnu, průdušnice či hrtanu) (7–9). Anamnéza trvá zpravidla několik týdnů nebo měsíců. V době diagnózy jsou již u většiny pacientů přítomny vzdálené hematogenní metastázy v plicích, kostech, mozku či játrech. Nádor se chová agresivně, vrůstá do parenchymu štítné žlázy, šíří se do okolních měkkých tkání a metastazuje i lymfogenně do lymfatických krčních uzlin. Medián přežití se pohybuje mezi 3–7 měsíci (3). V malém počtu případů anaplastického karcinomu štítné žlázy (méně než 5 %) může být přítom-

na mezenchymální komponenta, která má charakter nádorové chrupavky či kosti (7–9). Tato komponenta se může vyskytovat u všech tří základních variant anaplastického karcinomu, nejčastější však je u vřetenobuněčné varianty. Někteří autoři užívají v tomto případě termín karcinosarkom. Jedná se o poměrně vzácné případy, které jsou referovány formou kazuistických sdělení (1,2,4,6,10).

Prezentujeme neobvyklý případ anaplastického karcinomu s chondrosarkomatózní diferenciací u 83leté ženy.

Popis případu

Klinická data

83letá žena s dvouměsíční anamnézou zvětšující se strumy byla vyšetřena

endokrinologem. Klinicky byla zjištěna viditelná a hmatná, palpačně tuhá struma s naznačenou fixací k měkkým tkáním. Ultrasonograficky a při CT vyšetření byla prokázána polynodózní struma velikosti 8 x 6 x 10 cm s retrosternální propagací, která utlačovala a dislokovala tracheu. Změny funkce štítné žlázy nebyly přítomny. Při cytologickém vyšetření byly zastíženy ojediněle skupinky folikulárních buněk obvyklého vzhledu a nečetné hypercelulární tkáňové fragmenty mezenchymálního vzhledu se špatně přehlednými jádry. Bylo vysloveno podezření na vřetenobuněčnou variantu anaplastického karcinomu štítné žlázy a doporučeno histologické ověření afekce. Při operaci byl zjištěn inoperabilní tumor štítné žlázy, a proto byl proveden pouze paliativní výkon spočívající v resekci istmu štítné žlázy s částí tumoru a založení tracheostomie. Tři měsíce po operaci bylo diagnostikováno zvětšení retroaurikulárních lymfatických uzlin vpravo a suspektní metastázy v pravé plíci. Pacientka zemřela 6 měsíců po operaci. Pítva nebyla provedena.

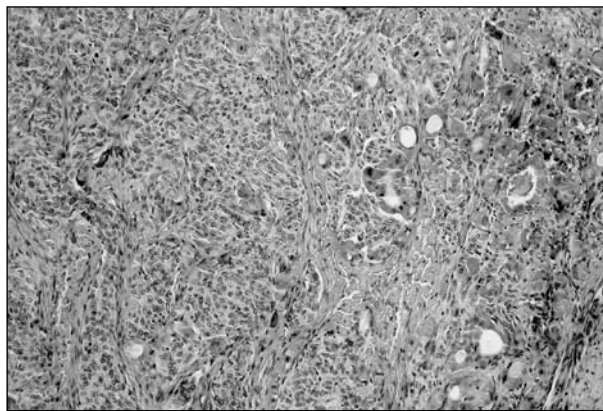
Metodika

Vyšetřovaný materiál byl fixován ve formalinu a zpracován standardní parafinovou technikou. Nádor byl dále imunohistochemicky vyšetřen monoklonálními protilátkami proti vimentinu (klon V9, 1:50, DakoCytomation), aktinu (klon HHF35, 1:100, DakoCytomation), hladkosvalovému aktinu (klon 1A4, 1:200, DakoCytomation), proteinu p53 (klon DO-7, 1:150, DakoCytomation), epiteliálnímu membránovému antigenu (klon E29, 1:800, DakoCytomation), cytokeratinům (klon AE1/AE3, 1:150, DakoCytomation) a polyklonálními protilátkami proti S-100 proteinu (1:4000, DakoCytomation), tyreoglobulinu (1:8000, DakoCytomation) a kalcitoninu (1:3000, DakoCytomation). K detekci byla užita streptavidin-biotin-peroxidázová reakce (LSAB+kit, DakoCytomation); jako chromogen byl použit 3, 3 – diaminobenzidin (DAB liquid, DakoCytomation).

Morfologický nález

K vyšetření byl zaslán istmus štítné žlázy velikosti 60x40x40 mm, váhy 67 g. Na řezu byla tkáň bělorůžové barvy s vícečetnými kalcifikacemi.

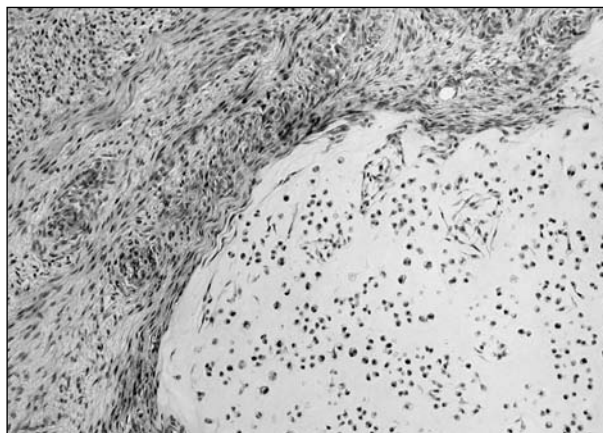
Mikroskopicky šlo o vřetenobuněčný nádor s ložisky nekrózy, fibrózy až hyalinizace. Nádor rostl invazivně do parenchymu štítné žlázy (obr. 1) a do okolních měkkých tkání. Nádorové buňky měly vřetenitý či polygonální charakter a poly-



Obr. 1. Vysoce celulární vřetenobuněčný nádor prorůstající mezi reziduální folikuly původního parenchymu štítné žlázy v pravé části obrázku. HE, 100krát

morfní, místy až monstrózní jádra se zřetelnými jadérky. Mitotická aktivita nádoru byla velmi vysoká.

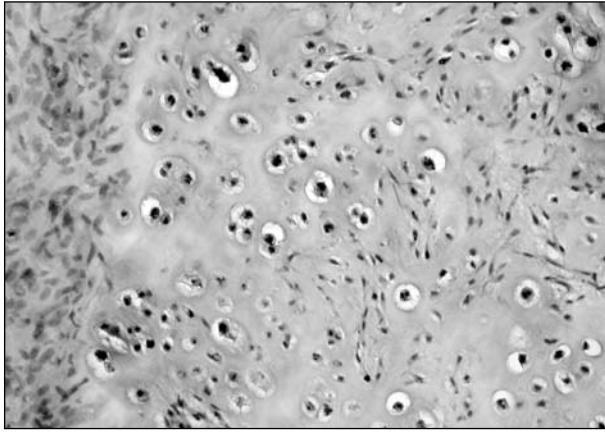
Dále bylo zastíženo ložisko chrupavčité tkáně, které přecházelo do okolní nádorové masy (obr. 2). Tato tkáň byla tvořena poměrně vysoce buněčnou chrupavkou s lobulárně uspořádanými chondrocyty s nepravidelnými jádry. Ojediněle byly přítomny i chondrocyty dvou- či vícejaderné (obr. 3). Chrupavčitá složka nádoru tak nabývala vzhledu dobře diferencovaného chondrosarkomu.



Obr. 2. Rozhraní mezi ložiskem chrupavčité tkáně a vřetenobuněčnou komponentou nádoru. HE, 100krát

Imunohistochemicky exprimovaly vřetenité nádorové buňky vimentin, aktin, ložiskově hladkosvalový aktin a p53; negativní byl průkaz S-100 proteinu, tyreoglobulinu, epiteliálního membránového antigenu (EMA), cytokeratinu (CK) a kalcitoninu. Buňky chondrosarkomatózní komponenty exprimovaly pouze S-100 protein.

Na základě mikroskopického vyšetření byl



Obr. 3. Vysoce buněčná chrupavčitá tkáň tvořená lobulárně uspořádanými chondrocyty s nepravidelnými jádry. Ojedinele jsou přítomny i chondrocyty dvou- či vícejaderné. HE, 300krát

nádor klasifikován jako anaplastický karcinom štítné žlázy s chondrosarkomatózní komponentou.

Diskuse

Histogeneze anaplastického karcinomu štítné žlázy je stále diskutovanou otázkou. Obecně je dnes přijímána teorie, že vzniká dediferenciací z dobře diferencovaných nádorů, např. folikulárního karcinomu či papilokarcinomu (3). Mechanismus nádorové dediferenciace souvisí s mutací genu p53 (3). Expozice ionizujícímu záření se považuje za možný etiologický faktor (3, 7–9).

Makroskopicky se jedná většinou o rozsáhlý, široce invazivní tumor s ložisky nekrózy a krvácení, který prorůstá do okolního parenchymu štítné žlázy, invaduje do jejího pouzdra a šíří se do okolních měkkých tkání (8). Může obsahovat i kalcifikace, metaplastickou či nádorovou chrupavku nebo kost; tento fenomén je však poměrně vzácný a vyskytuje se u méně než 5 % případů (7–9).

Mikroskopicky lze rozlišit tři varianty anaplastického karcinomu (8): skvamoidní, vřetenobuněčnou (sarkomatoidní) a obrovskobuněčnou.

Skvamoidní varianta se vyznačuje přítomností formací napodobujících nerohovějící, méně často rohovějící dlaždicobuněčný karcinom. Nádorové buňky mají epiteloidní vzhled a často tvoří hnízda nepravidelného tvaru. Vřetenobuněčná varianta připomíná maligní mezenchymální nádory. Je tvořena protáhlými, fascikulárně uspořádanými nádorovými elementy. Vaskularizace bývá vysoká, ložiskově dochází k jizvení či hyalinizaci.

Obrovskobuněčný typ anaplastického karci-

nomu se vyznačuje extrémní polymorfií nádorových buněk; charakteristická je přítomnost mnohjaderných buněk s bizarními hyperchromními jádry, s objemnou amfofilní, někdy granulární cytoplazmou. Někdy jsou zastiženy buňky charakteru osteoklastů, tyto však pravděpodobně nejsou nádorového původu, ale vznikají z monocytů či histiocytů. V rámci jednoho nádoru se často mohou vyskytovat partie se všemi třemi popsány histologickými rysy.

Imunohistochemicky nádorové buňky značně variabilně exprimují cytokeratiny a epiteliální membránový antigen. Vimentin je většinou pozitivní, zvláště ve vřetenobuněčné variantě. Tyreoglobulin je zpravidla negativní. Chromogranin a kalcitonin jsou negativní (7–9).

V malém počtu případů anaplastického karcinomu štítné žlázy (méně než 5 %) se může vyskytovat mezenchymální komponenta, která má charakter nádorové chrupavky či kosti (7–9). Tato komponenta se může vyskytovat u všech tří základních variant anaplastického karcinomu, ale nejčastěji je popisována u vřetenobuněčné varianty. Někteří autoři užívají v tomto případě termín karcinosarkom. Jedná se o poměrně vzácné případy, publikované jako kazuistická sdělení (1, 2, 4, 6, 10).

V rámci diferenciální diagnostiky nádorů s chrupavčitou komponentou je třeba vyloučit především primární chondrosarkom laryngu prorůstající do štítné žlázy (8). Jedná se o poměrně vzácný nádor, nejčastěji vycházející z krikoidální chrupavky. Maximum výskytu se uvádí mezi 4. a 6. deceniem, častěji se vyskytuje u mužů. Projevuje se chrapotem nebo poruchami polykání; prorůstání nádoru mimo hrtan je vzácné. Makroskopicky imponuje jako měkká, pod sliznicí uložená nádorová masa v subglotické oblasti, většinou větší než 2 cm v průměru. Mikroskopicky je chrupavčitá tkáň buněčná, jsou přítomny pleomorfní buňky s nepravidelnými hyperchromními jádry. Jedná se o lokálně invazivní nádor, který může vrústat i do štítné žlázy. Byly popsány i vzdálené hematogenní metastázy (5).

V našem případě se jedná o primární pleomorfní maligní nádor štítné žlázy. Dle doporučeného diagnostického a nomenklaturního algoritmu jsme se i navzdory negativitě CK a EMA přiklonili k názoru, že se jedná o anaplastický karcinom s ložiskovou diferenciací směrem k chondrosarkomu, spíše než o primární dediferencovaný chondrosarkom štítné žlázy. Náš závěr podporuje i velmi rychlý průběh onemocnění s časným vznikem metastáz a s fatálním koncem do několika měsíců po stanovení diagnózy.

Chondrosarkom se naproti tomu vyznačuje pomalejším klinickým průběhem a spíše lokálně destruktivním růstem než časným zakládáním metastáz (5). Možnost sekundárního postižení štítné žlázy chondrosarkomem lokalizovaným

primárně mimo štítnou žlázu či hrtan (např. ve skeletu) byla vrámci provedených klinických vyšetření vyloučena. Anaplastický karcinom může svým vzhledem připomínat některé maligní nádory vycházející z měkkých tkání, především fibrosarkom, maligní fibrózní histiocytom a heman-giosarkom. Vznik primárních sarkomů ve štítné žláze je všeobecně zpochybňován a s výjimkou hemangiosarkomu se jejich existence pokládá za pochybnou (7–9). Sekundární sarkomy se mohou ve štítné žláze vyskytovat při hematogenním rozsevu nebo mohou do štítné žlázy vrůstat přímo z okolních měkkých tkání. Diagnóza anaplastického karcinomu přichází v úvahu v případě jakéhokoli pleomorfního tumoru, který vzniká primárně ve štítné žláze, zvláště pokud se jedná o pacienta staršího věku (7–9). Jako podpůrný diagnostický fakt je uváděn imunohistochemický průkaz cyto-keratinů, i když tyto mohou být (stejně jako EMA) kompletně negativní. Naopak, vimentin je exprimován ve většině případů (8, 9).

V širší diferenciálně diagnostické rozvaze (8) je třeba vyloučit solidní variantu papilokarcinomu. V tomto případě vykazují nádorové buňky stejné jaderné charakteristiky jako u klasické varianty papilokarcinomu, mitotická aktivita je minimální a pleomorfie buněk není tak výrazná.

Nízce diferencovaný karcinom (poorly differentiated carcinoma) je charakterizován inzulárním uspořádáním malých kulatých nádorových buněk, často tvořících hnízda (8). Ložiskově může nádor vykazovat mikrofolikulární diferenciaci. Imunohistochemicky je většinou pozitivní průkaz tyreoglobulinu.

Pro medulární karcinom je typická neobyčejná variabilita vzhledu a uspořádání nádorových buněk; asi u 80 % nádorů jsou prokazatelná depozita endokrinního amyloidu (AE). Imunohistochemicky nádorové buňky exprimují neuroen-

dokrinní markery (synaptofyzin, chromogranin, PGP 9.5, Leu 7) a markery typické pro parafolikulární buňky (CEA a kalcitonin). Mitotická aktivita je zpravidla minimální (8).

Prezentovaný případ anaplastického karcinomu štítné žlázy s chondrosarkomatózní komponentou ukazuje na možná diagnostická a diferenciaciálně diagnostická úskalí. Odlišení od chondrosarkomu laryngu se sekundárním postižením štítné žlázy má zejména prognostický význam.

Literatura

1. Blasius, S., Edel, G., Grunert, J., Boecker, W., Schmid, K. W.: Anaplastic thyroid carcinoma with osteosarcomatous differentiation. *Pathol. Res. Pract.*, 5, 1994, s. 507–512. –
2. Cooper, K., Barker, E. M.: Thyroid carcinosarcoma. A case report. *S. Afr. J. Surg.*, 5, 1989, s. 192–193. –
3. Čáp, J., Ryška, A.: Aspirační cytologie štítné žlázy. 1. vydání, Nucleus HK, 2003, s. 115–122. –
4. Donnell, C.A., Pollock, W. J., Sybers, W.A.: Thyroid carcinosarcoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 12, 1987, s. 1169–1172. –
5. Hyams, V. J., Batsakis, J. G., Michaels L.: Tumors of the Upper Respiratory Tract and Ear. 2nd series, Washington, D.C.: AFIP, 1986. –
6. Lampertico, P.: Anaplastic (sarcomatoid) carcinoma of the thyroid gland. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2, 1993, s. 159–168. –
7. Rosai, J.: *Surgical Pathology*. 9th ed., Mosby, 2004, s. 552–554. –
8. Rosai, J., Carcangiu, M. L., DeLellis, R. A.: Tumors of the Thyroid Gland. 3rd series, Washington, D.C.: AFIP, 1990, s. 135–159. –
9. Wenig, B. M., Heffess, C. S., Adair, C. F.: *Atlas of Endocrine Pathology*. W. B. Saunders Company, 1997, s.119–124. –
10. Zeman, V., Němec, J.: Anaplastický karcinom štítné žlázy s chondroidní, osteoidní a obrovskobuněčnou metaplazií stromatu, sdružený s Hashimotovou lymfocytární thyreoiditidou. *Čs. Patol.*, 15, 1979, s. 57–61.

MUDr. Jan Laco

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

500 05 Hradec Králové

tel.: 495 832 548

e-mail: lacoj@lfhk.cuni.cz

Finaglovo pravidlo:

Základem je týmová práce. Můžete to aspoň hodit na druhého.

Finaglovo krédo:

Věda má vždycky pravdu. Nenechte se zmást fakty.

Vesilindův zákon experimentu:

Nelze-li pokus s úspěchem zopakovat, proveďte ho pouze jednou.

Máte-li graficky zachytit přímočarý vývoj, vynesete si pouze dva body.

Rockyho věta o prevenci inovace:

Pokud neznáte výsledky výzkumu předem, grantové komise o něm nechtějí ani slyšet.