

Hyalinizující trabekulární tumor štítné žlázy s transkapsulární invazí: kazuistika

Šárka Pokorová, Iva Zambo

I. patologicko-anatomický ústav, FN u svaté Anny a LF MU, Brno

SOUHRN

Hyalinizující trabekulární tumor štítné žlázy je vzácná jednotka s většinou benigním biologickým chováním. Výjimečně se však může pojit s některými histologickými znaky typickými pro maligní nádory, jako je venózní či transkapsulární invaze a přítomnost vzdálených metastáz. Prezentujeme případ 45leté ženy s hmatným tuhým uzlem v pravém laloku štítné žlázy, makroskopicky dobře ohraničeným, bělavé barvy, velikosti 8x8x10 mm. Histologicky se jednalo o folikulární neoplázií s vazivovou kapsulou na povrchu tvořenou solidně-alveolárně až trabekulárně rostoucími vřetenitými až polygonálními nádorovými buňkami střední velikosti s protáhlými až okrouhlými jádry s mírnou cytonukleární variabilitou a prominujícími jádérky, místy s patrnými jadernými zářezy, intranukleárními pseudoinkluzemi a eozinofilními globulemi v cytoplazmě. V rámci nádorové infiltrace byla imunohistochemicky prokázána difúzní membránová exprese Ki-67. V kompletně zpracovaném uzlu byla multifokálně zastižena transkapsulární invaze.

Klíčová slova: hyalinizující trabekulární tumor – transkapsulární invaze – štítná žláza – Ki-67

Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland with transcapsular invasion: a case report

SUMMARY

Hyalinizing trabecular tumor is a rare neoplasm usually with benign clinical behavior. Exceptionally it shows characteristic features of malignant tumors, such as the presence of venous or capsular invasion or distant metastasis. We report the case of 45-years-old female with a palpable nodule in the right lobe of the thyroid gland, 8x8x10 mm in size, well circumscribed, white colored. Histologically it was an encapsulated follicular neoplasm that consisted of medium to large-sized spindle-like to polygonal cells with elongated to round-shaped nuclei and small prominent nucleoli, sporadically with nuclear grooving and intranuclear pseudoinclusions, growing in alveolar to trabecular pattern. The tumor cells showed a distinctive membranous positivity for Ki-67. The tumor was surrounded by a thin fibrous capsule with multifocal transcapsular invasion.

Keywords: hyalinizing trabecular tumor – transcapsular invasion – thyroid gland – Ki-67

Cesk Patol 2018; 54(4): 191–194

Hyalinizující trabekulární tumor štítné žlázy je poměrně vzácná folikulární neoplázie nejasné etiologie vyskytující se převážně u žen v období čtvrtého až sedmého decénia, zřídka se nachází u jedinců mladších 30 let. Většinou se jedná o solitární, opouzdřený či dobře ohraničený uzel velikosti do 25 mm v průměru, na řezu žlutobělavé barvy, homogenního vzhledu. Uzel je zpravidla zcela asymptomatický, někdy může být palpačně hmatný na krku a způsobit zvětšení štítné žlázy. Histologicky je tvořen trabekulárně nebo alveolárně rostoucími nádorovými buňkami střední velikosti, vřetenitého až polygonálního tvaru, s jemně granulární, lehce eozinofilní cytoplazmou. V cytoplazmě i v mezibuněčném prostoru se nachází hyalinní materiál, mohou být přítomna psamomatózní tělíčka. Jádra mají patrné zářezy a malá jádérka, někdy též intranukleární pseudoinkluze, cytonukleární variabilita je nízká, mitotické figury zřídka. Nádorové buňky vykazují pozitivní expresi TTF-1 a thyreoglobulinu (2) a charakteristickou membránovou pozitivitu Ki-67 (1), při negativní expresi calcitoninu (2). Drtivá většina těchto nádorů se chová zcela benigně, jsou však popisovány vzácné případy s venózní či transkapsulární invazí či metastazováním. Proto i současně platná klasifikace WHO upřednostňuje používání ter-

mínu hyalinizující trabekulární tumor namísto dříve používaného označení hyalinizující trabekulární adenom (3).

MATERIÁL A METODY

Materiál fixovaný v 10% formalínu byl zpracován standardním způsobem, zalit do parafínu a obarven hematoxylinem – eozinem. Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno s následujícími protilátkami: Ki-67 (clone MIB1, ředění 3:100, Dako, Glostrup, Denmark), TTF-1 (clone SPT24, ředění 2:100, Novocastra, Nussloch, Germany), Cytokeratin 19 (clone RCK108, ředění 2:100, Dako, Glostrup, Denmark), Calcitonin (polyclonal, předředěná, Dako, Glostrup, Denmark), CD56 (clone 123C3, ředění 2:100, Dako, Glostrup, Denmark), Mesothelial cell (clone HBME 1, ředění 2:100, Dako, Glostrup, Denmark). Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno v automatu Ventana Benchmark ULTRA (Roche) elektronicky nastaveným protokolem k jednotlivým protilátkám. K vizualizaci reakce byl použit detekční kit ultra View Universal DAB (Ventana Medical Systems, Inc., Roche), kontrastní barvení jader pomocí Hematoxylinu II (Ventana Medical Systems, Inc., Roche).

POPIS PŘÍPADU

45letá žena podstoupila totální thyreoidektomii pro palpačně hmatný tuhý uzel v pravém laloku štítné žlázy. Pacientka byla od roku 2001 sledována na endokrinologii pro chronickou thyreoiditidu. V roce 2012 se při ultrazvukovém vyšetření objevuje v pravém laloku drobný hypoechogenní uzlík velikosti 8x3 mm.

✉ Adresa pro korespondenci:

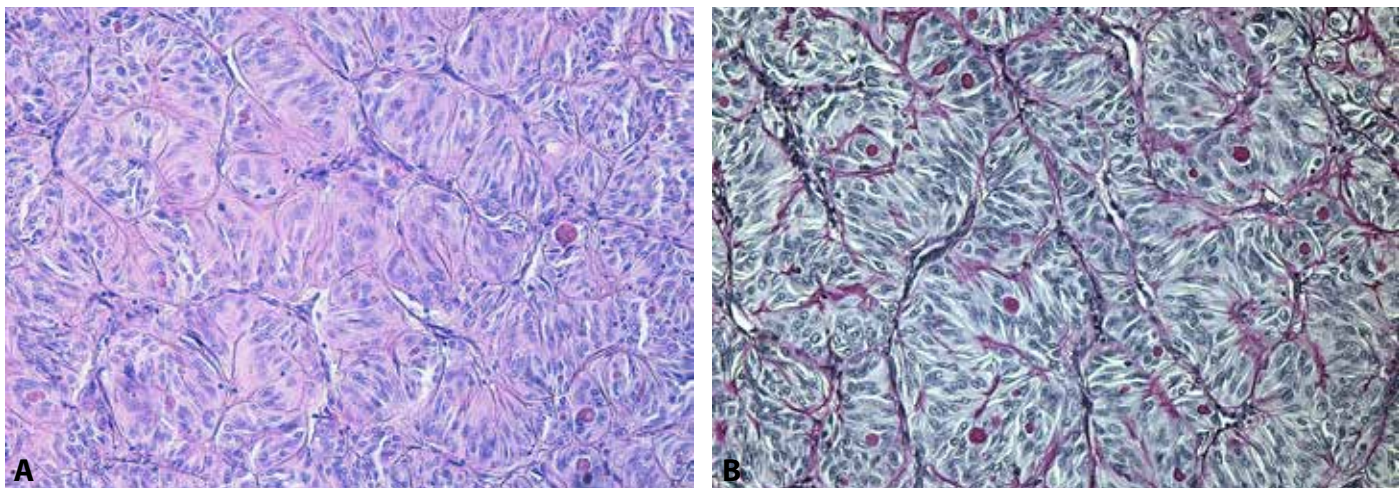
MUDr. Iva Zambo, Ph.D.

I. PAÚ FN u sv. Anny v Brně

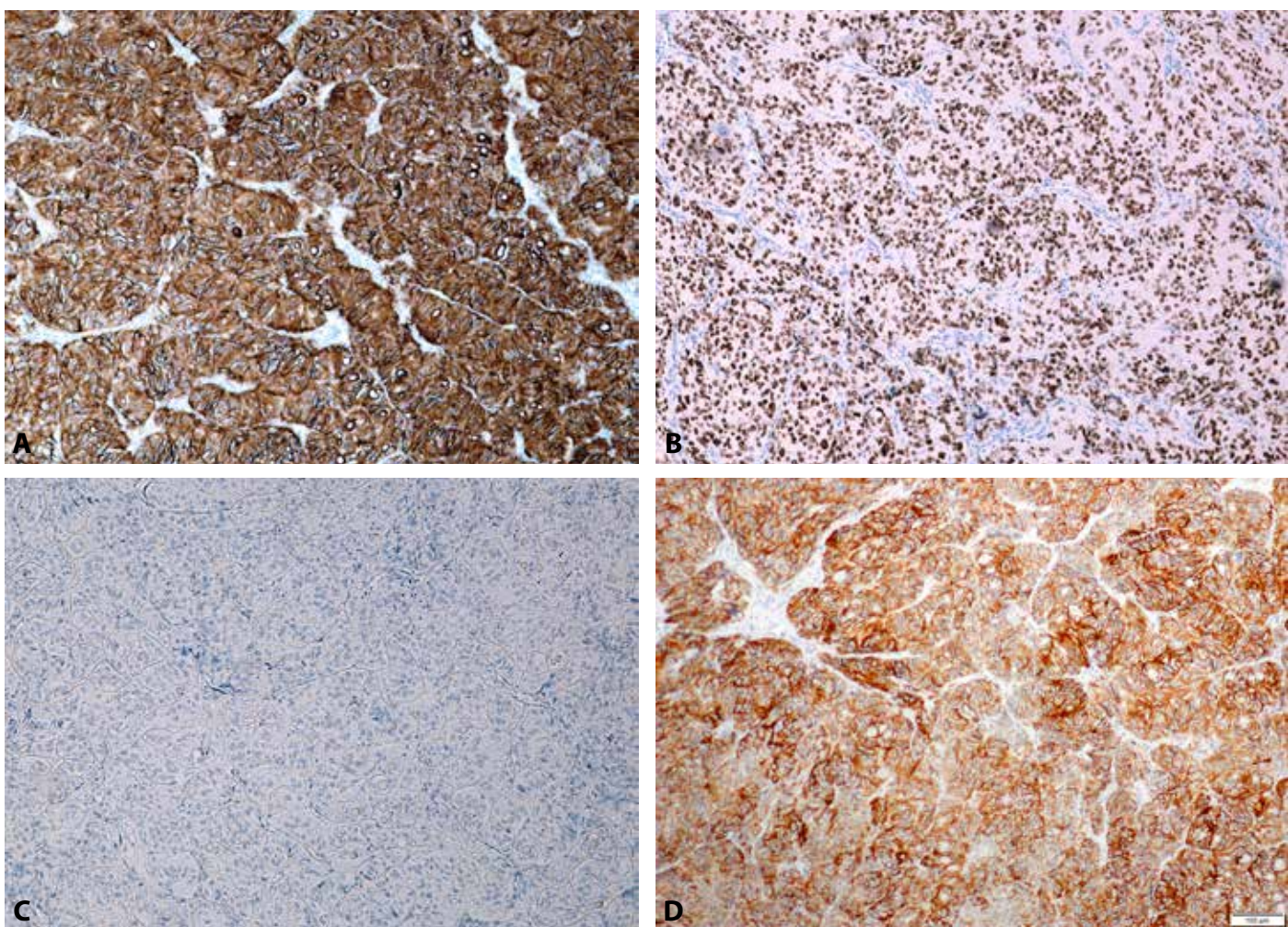
Pekařská 53, 656 91 Brno

tel.: +420 543 183 220

email: iva.zambo@fnusa.cz



Obr. 1. Solidně-alveolárně uspořádané protáhlé nádorové buňky s protáhlými až okrouhlými jádry a PAS pozitivními eosinofilními globulemi v cytoplazmě. (A - barvení hematoxylinem eozinem, zvětšení 200x, B - barvení PAS, zvětšení 200x).



Obr. 2. Imunohistochemický nále: Silná membránová pozitivita Ki-67 (A, zvětšení 100x). Pozitivní jaderná exprese TTF-1 (B, zvětšení 100x). Negativní exprese CK19 (C, zvětšení 100x). Pozitivní membránová exprese CD56 (D, zvětšení 100x). Negativní exprese HMBE-1 není znázorněna.

Uzel se během pěti let velmi mírně zvětšuje až na současných 8x8x10 mm, má mírně nepravidelný tvar a vykluje se nad ventrální povrch štítnice. Předchozí cytologické vyšetření bylo provedeno v listopadu 2016. V krevnatém, celulárním nátěru byly zastíženy kohezivní trsy i izolované pleiomorfni buňky s kulatými až protaženými jádry s hyperchromázií a hrubou distribucí chromatinu, fokálně s výraznou anizokaryózou, zcela sporadicky

se zastíženy pseudoinkluzemi, bez patrných jaderných zářezů. Nález byl uzavřen jako vysoce suspektní folikulární malignita (Bethesda V). Začátkem ledna 2017 pacientka přichází k provedení totální thyreoidektomie.

V dodaném resekátu byl zastíženy dobře ohraničený, bělavý uzel velikosti 8x8x10 mm, který se nacházel v periferní části pravého laloku, v těsné blízkosti chirurgického resekčního okraje.



Obr. 3. Multifokálně zastižena transkapsulární invaze. Barveno hematoxylinem eozinem (zvětšení 40x).

Mikroskopicky byla v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy zastižena folikulární neoplázie s vazivovou kapsulou na povrchu, tvořená větvenými až polygonálními nádorovými buňkami s lehce eozinofilní cytoplazmou s PAS pozitivními eozinofilními globulemi a protáhlými až okrouhlými jádry s jadernými zářezy a patrnými jadérky, místy se zastiženými intranukleárními pseudoinkluzemi, s mírnou cytonukleární variabilitou, se solidně alveolárním až trabekulárním typem růstu (*obr. 1A,B*). Psamomatózní tělíska nebyla v rámci léze zastižena. Imunohistochemicky vykazovaly nádorové buňky silnou membránovou pozitivitu Ki-67 při koexpresi TTF-1 a CD56 a negativní expresi CK19 a HBME-1 (*obr. 2A-D*). Multifokálně byla přítomna transkapsulární invaze (*obr. 3*). Venózní invaze nebyla v kompletně histologicky zpracovaném uzlu zastižena. V rámci resekátu byla zachycena jedna drobná lymfatická uzlina s obrazem reaktivní lymfoidní hyperplázie. Histologicky byl nádor klasifikován jako hyalinizující trabekulární tumor s transkapsulární invazí, odpovídající hyalinizujícímu trabekulárnímu karcinomu, s komentářem odkazujícím na popisované případy s možným agresivním chováním (4-6).

Po stanovení histologické diagnózy byla pacientka navržena k terapii radiojódem I^{131} na pracovišti Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, kde byla ambulantně vyšetřena se závěrem mikrokarcinomu štítné žlázy, bez indikace k podání radiojodu. Dále je pacientka na supresní terapii tyroxinem sledována ambulantně v pravidelných intervalech 4-6 měsíců, toho času bez průkazu recidivy, krční lymfadenopatie či suspektních vzdálených metastatických ložisek. Osm měsíců od stanovení diagnózy je pacientka bez potíží a bez známek recidivy základního onemocnění.

DISKUZE

Hyalinizující trabekulární tumor (HTT) štítné žlázy byl poprvé popsán roku 1987, kdy Carney a kol. zastihli lézi s charakteristickým trabekulárním typem růstu a hyalinizovaným stromatem (7). Jednotka byla původně nazvána hyalinizující trabekulární adenom a už od doby svého vzniku je předmětem různých pří a kontroverzí.

Jednou z dosud diskutovaných otázek je histologický původ HTT. Některými autory je HTT považován za variantu papilárního karcinomu (8). Tuto teorii podporuje např. přítomnost genové přestavby RET/PTC, specifické právě pro papilární karcinom štítné žlázy (9). Fúzi tyrozinkinázové oblasti RET protoonkogenu s různými

mi sekvencemi exprimovanými v thyreoidálních buňkách dochází k aktivaci RET genu, který produkuje změněný RET protein aktivující tyrozinkinázový receptor bez přítomnosti ligandu. Aktivace RET/PTC genu s produkcí RET proteinu způsobuje typické morfologické změny jader jako deformaci jaderné membrány a projasnění chromatinu, typické pro papilární karcinom (9). Pomocí reverzní transkripce a polymerázové řetězové reakce byla přítomnost RET/PTC přestavby detekována též u HTT, což poukazuje na možnou souvislost mezi HTT a papilárním karcinodem. Proti této teorii však svědčí fakt, že tato genová přestavba se vyskytuje také u jiných lézí štítné žlázy, např. lymfocytární tyreoiditidy (10).

Až 60 % publikovaných případů HTT bylo původně mylně diagnostikováno jako papilární karcinom štítné žlázy (11). Opatrnosti je třeba především u tenkojehlových aspiračních cytologií, kdy některé cytologické znaky jako jaderné zářezy či pseudoinkluze mohou imitovat papilární karcinom. Diagnózu HTT může podpořit přítomnost hyalinního materiálu a volně kohezivních trsů buněk s hojnou cytoplazmou a trabekulárním či syncytiálním uspořádáním, směřujících paprscitě směrem z hyalinního centra, dále přítomnost kalcifikací či absence papilárních formací (3). Cytologická diagnóza však přesto bývá obtížná a mnohdy zavádějící. K odlišení HTT od papilárního karcinomu tak přispívá především imunohistochemie s negativní expresí CK19 a galectinu-3 (12).

Hyalinní materiál vyskytující se u HTT může být při cytologickém vyšetření mylně zaměněn za amyloid a podpořit tak nesprávnou diagnózu medulárního karcinomu štítné žlázy. HTT však můžeme odlišit pomocí speciálního barvení, např. Kongo červení.

K odlišení HTT od medulárního karcinomu nebo paragangliomu však napomáhá především imunohistochemie. HTT běžně vykazuje pozitivitu thyreoglobulinu a TTF-1 při negativní expresi calcitoninu a neuroendokrinních markerů. V literatuře jsou ovšem zastiženy zcela ojedinělé případy záchytu HTT s neuroendokrinní buněčnou příměsí s prokázanou pozitivní expresí chromograninu A a somatostatinu (13). Je tedy možné, že HTT může mít původ v primitivní pluripotentní buňce se schopností diferenciace ve folikulární i neuroendokrinní buňky.

V rámci diferenciální diagnostiky je ještě vhodné odlišit folikulární karcinom štítné žlázy a nově popisovanou neinvazivní folikulární neoplázi s PTC-like jadernými znaky. Společným rysem je vazivová kapsula na povrchu, diagnózu HTT však podporují protáhlé nádorové buňky s trabekulárním typem růstu s přítomností hyalinního materiálu a psamomatózních tělísek. I zde lze doporučit imunohistochemické vyšetření, a to především vyšetření exprese Ki-67, která u HTT vykazuje charakteristickou membránovou pozitivitu.

Pozitivní membránová exprese Ki-67, typická pro HTT, se však vyskytuje pouze při použití monoklonální protilátky MIB-1 (3). Proč tomu tak je, není v současné literatuře dosud spolehlivě objasněno. Leonardo a kol. testovali 5 odlišných anti-Ki-67 protilátek v různých podmínkách (14). Pozitivní membránová exprese se vyskytovala pouze při použití klonu MIB-1 a to pouze při pokojové teplotě. Je tomu tak nejspíše v důsledku zkřížené reaktivity protilátky s epitopy na úrovni buněčné membrány. Tyto epitopy nemusí být odkryty při vyšších teplotách, při kterých pracují automatické immunostainery. Tuto teorii podporuje ve své práci i Takada a kol. s doporučením použití manuálních či poloautomatických technik k odkrytí antigenu (15).

Další kontroverzí je biologické chování HTT. Jak vyplývá z prvotního označení hyalinizující trabekulární adenom, byla původně léze považována za zcela benigní. Tento názor byl však zpochybněn záchytem HTT s vaskulární a kapsulární invazí a metastázami v lymfatických uzlinách a plicích (4). V dosud největším zkoumaném souboru zahrnujícím 119 případů HTT byl však zachycen pouze jeden případ s vaskulární invazí, invazí do kapsuly a plicní metastázou. Z tohoto důvodu je dnes naprostá

většina HTT považována za benigní, ale velmi vzácně se může vyskytnout i maligní fenotyp s vaskulární či kapsulární invazí nebo vyšší mitotickou aktivitou. Současně platná WHO klasifikace nádorů endokrinních orgánů reflektuje dosud zjištěné poznatky změnou původního názvu hyalinizující trabekulární adenom na hyalinizující trabekulární tumor (3).

McCluggage a Sloan popisují dva případy HTT s fokální invazí do kapsuly a tenkostěnných kapsulárních cév a přiklání se tak k existenci maligní varianty HTT s doporučením, aby byly všechny případy HTT pečlivě histologicky zpracovány a vyšetřeny se zaměřením na přítomnost vaskulární a/nebo kapsulární invaze (5).

Obdobně Molberg a Albores-Saavedra popisují čtyři případy HTT, z nichž tři vykazují přítomnost kapsulární invaze a dva invazi do krevních cév. Jejich zjištění tímto taktéž podporuje výskyt maligní varianty HTT, obdobně jako u folikulárního adenomu štítné žlázy (6).

V prezentovaném případě byl zachycen hyalinizující trabekulární tumor štítné žlázy s transkapsulární invazí, tedy s možným maligním chováním. Nádorový infiltrát zasahoval do těsné blízkosti chirurgického resekcího okraje, v rámci resektu byla zastižena jedna regionální lymfatická uzlina s reaktivní lymfoidní hyperplázií.

Vzdálené metastázy nebyly přítomny. Po stanovení diagnózy je pacientka léčena dle standardního protokolu terapie mikrokarcinomu štítné žlázy. Osm měsíců od stanovení diagnózy je pacientka bez potíží a bez známek recidivy základního onemocnění.

Tato kazuistika upozorňuje na existenci hyalinizujícího trabekulárního tumoru s histologickými znaky maligních nádorů a možným agresivním chováním. Mezi tyto znaky patří především venózní či kapsulární invaze a přítomnost vzdálených metastáz. Při záchytu HTT je nezbytné pečlivě histologické vyšetření celé léze s posouzením možných znaků malignity.

PODĚKOVÁNÍ

Autoři děkují MUDr. Daliborovi Zemanovi za poskytnutí klinických dat, MUDr. Michalovi Tichému za pomoc při zpracování obrazové přílohy, Mgr. Marcele Veselé a Mgr. Ludmile Nepomucké za pomoc při zpracování výsledného textu.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. **Papotti M, Riella P, Montemurro F, Pietribiasi F, Bussolati G.** Immunophenotypic heterogeneity of hyalinizing trabecular tumors of the thyroid. *Histopathology* 1997; 31(6): 525-533.
2. **Hirokawa M, Carney JA.** Cell membrane and cytoplasmic staining for MIB-1 in hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(4): 575-578.
3. **Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J.** WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (4th ed.). In: **Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H,** eds. World Health Organization Classification of Tumours, WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press; 2017: 73-74.
4. **Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ.** Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(12): 1877-1889.
5. **McCluggage WG, Sloan JM.** Hyalinizing trabecular carcinoma of thyroid gland. *Histopathology* 1996; 28(4): 357-362.
6. **Molberg K, Albores-Saavedra J.** Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. *Hum Pathol* 1994; 25(2): 192-197.
7. **Carney JA, Ryan J, Goellner JR.** Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1987; 11(8): 583-591.
8. **Cheung CC, Boerner SL, MacMillan CM, Ramnarayan LB, Asa SL.** Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid: a variant of papillary carcinoma proved by molecular genetics. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(12): 1622-1626.
9. **Papotti M, Volante M, Giuliano A, et al.** RET/PTC activation in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(12): 1615-1621.
10. **Sheils OM, O'earry JJ, Uhlmann V, Lättich K, Sweeney EC.** Ret/PTC-1 activation in Hashimoto thyroiditis. *Int J Surg Pathol* 2000; 8(3): 185-189.
11. **Saglietti C, Piana S, La Rosa S, Bongiovanni M.** Hyalinizing trabecular tumour of the thyroid: fine-needle aspiration cytological diagnosis and correlation with histology. *J Clin Pathol* 2017; 70(8): 641-647.
12. **Lee S, Hong S, Koo JS.** Immunohistochemical subclassification of thyroid tumors with a prominent hyalinizing trabecular pattern. *APMIS* 2011; 119(8): 529-536.
13. **Shikama Y, Osawa T, Yagihashi N, Kurotaki H, Yagihashi S.** Neuroendocrine differentiation in hyalinizing trabecular tumor of the thyroid. *Virchows Arch* 2003; 443(6): 792-796.
14. **Leonardo E, Volante M, Barbareschi M, et al.** Cell membrane reactivity of MIB-1 antibody to Ki67 in human tumors: fact or artifact? *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15(2): 220-223.
15. **Takada N, Hirokawa M, Ohbayashi C, et al.** Re-evaluation of MIB-1 immunostaining for diagnosing hyalinizing trabecular tumour of the thyroid: semi-automated techniques with manual antigen retrieval are more accurate than fully automated techniques. *Endocr J* 2018; 65(2): 239-244.