

# Komórki C tarczycy w warunkach fizjologicznych i stanach patologicznych. Część II. Rozrost komórek C i rak rdzeniasty

Justyna Sokołowska, Kaja Urbańska

z Katedry Nauk Morfologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

## C cells in normal and pathological conditions. Part II. C cells hyperplasia and medullary carcinoma

Sokołowska J., Urbańska K., Department of Morphological Science, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Science – SGGW

C cells are cells of thyroid gland, called also parafollicular cells. C cells pathology includes C cells hyperplasia (CCH) and neoplasia. C cells hyperplasia is classified as physiological (reactive) or neoplastic. Reactive CCH is observed in association with many other thyroid diseases and has no malignant potential, whereas neoplastic CCH, described in humans, should be considered as a preneoplastic stage, ultimately leading to the development of medullary thyroid cancer (MTC). Tumors originated from C cells can be benign (adenomas) and malignant (MTC). Medullary carcinoma can occur solely or together with malignancies of other endocrine organs in a form of multiple endocrine neoplasia (MEN). Medullary carcinoma may occur either sporadically or in familial form. Hereditary MTC has been described in humans, cattle and, more recently, in canine family. Neoplastic C cells produce calcitonin and many regulatory peptides. Microscopically, MTC consists of groups of neoplastic cells of the low mitotic activity, separated by connective tissue septa. Characteristic feature of MTC is presence of amyloid deposits within tumor stroma and, less frequently, in cytoplasm of neoplastic cells.

**Keywords:** C cells, C cells hyperplasia, thyroid gland, medullary carcinoma.

**K**omórki C, zwane także komórkami przypęcherzykowymi, wraz z tyreocytami tworzą miąższ tarczycy i choć stanowią niewielki odsetek komórek endokrynowych tego gruczołu. Komórki C zaliczane są do rozlanego układu komórek endokrynnych (diffuse neuroendocrine system, DNES). Ich zasadniczą funkcją jest wydzielanie kalcytoniny, która wraz z parathormonem wytwarzanym przez komórki endokrynowe przytarczyc reguluje poziom wapnia we krwi. Komórki C wytwarzają także wiele peptydów o działaniu auto-, para- i endokrynnym, dzięki którym regulują funkcjonowanie tyreocytów.

Zmiany patologiczne komórek C obejmują ich rozrost i nowotworzenie. Termin „rozrost komórek C” jest używany do określenia dwóch odmiennych biologicznie procesów: rozrostu nowotworowego, który występuje u ludzi i stanowi proces poprzedzający rozwój rodzinnej formy raka z komórek C, oraz fizjologicznej lub odczynowej proliferacji komórek C niezwiązanej z tym nowotworem (1). Efektem transformacji nowotworowej komórek C jest rozwój gruczolaka lub raka (rak rdzeniasty).

### Rozrost odczynowy komórek C

Sporadyczny rozrost komórek C jest traktowany jako fizjologiczna lub odczynowa proliferacja tych komórek

w odpowiedzi na różne bodźce endokrynowe (nadmierne stymulacja TSH, hiperkalcemia, czynniki parakryne) lub na nowotwory wywodzące się z tyreocytów (1,2). Zazwyczaj stwierdza się go przypadkowo u pacjentów, u których występują inne zmiany patologiczne tarczycy (1). Towarzyszy chorobie Hashimoto (2, 3). Spotyka się go po wcześniejszym usunięciu jednego z płatów tarczycy (reakcja kompensacyjna), ale także w przypadku chorób niezwiązanych z tym narządem, takich jak hipergastrinemia wynikająca z zespołu Zollingera-Ellisona, podanie egzogenego estrogenu, leczenie cymetydyną, nadczynność przytarczyc/hiperkalcemia (1, 2, 3). Obserwuje się go u noworodków i osobników starszych (1). Jest on także często spotykany w utkaniu tarczycy znajdującym się w bezpośrednim sąsiedztwie ognisk nowotworowych: gruczolaków oraz raków pęcherzykowych, brodawkowatych, rdzeniastych i chłoniaków tarczycy (1, 2, 3, 4). Częstość jego występowania w sąsiedztwie nowotworów tarczycy jest oceniona na 35–50% przypadków. Dodatkowo wzrasta ona u pacjentów, u których nowotwory tarczycy były indukowane przez promienie rentgenowskie (5). Jednak sam rozrost odczynowy komórek C nie ma potencjału nowotworowego i nie jest związany z rozwojem sporadycznej postaci raka rdzeniastego (1, 2). Z uwagi na jego odczynowy charakter uważa się, że jest to stan odwracalny (1).

Rozrost odczynowy cechuje zwiększona liczba komórek C niemających cech atypii. Zgodnie z obrazem mikroskopowym można go klasyfikować jako ogniskowy, rozlany lub guzkowy (1, 2, 4, 6). Najczęściej obserwuje się rozrost rozlany, ograniczony do jednego obszaru tarczycy. Rozrost obustronny stwierdza się wyłącznie w chorobie Hashimoto (1). W postaci guzkowej grupy komórek C leżą pomiędzy pęcherzykami tarczycy, nie naruszając ich struktury. Guzki są utworzone z kilkukomórkowych grup komórek C leżących w tkance śródmiąższowej lub przez komórki C formujące struktury pęcherzykowe. Jak się wydaje, duże skupiska komórek C mogą stosunkowo często występować u normokalcemicznych pacjentów geriatrycznych. Są one rozproszone pojedynczo w obrębie miąższu tarczycy i ich obecność nie wpływa znacząco na całkowitą liczbę komórek C w tym narządzie (6).

Przyczyny powstawania odczynowego rozrostu komórek C nie zostały wyjaśnione. Jednym z powodów jego rozwoju jest nadmierne pobudzenie komórek C na skutek hiperkalcemii (1). Zjawisko to występuje w przypadku nadczynności przytarczyc, zarówno pierwotnej (gdzie hiperplazję komórek C obserwowano u 36% pacjentów), jak i wtórnej, np. wywołanej przewlekłą niewydolnością nerek. Sugeruje to, że rozrost

odczynowy komórek C jest wynikiem ich bezpośredniej odpowiedzi na podniesienie poziomu wapnia we krwi (7). U noworodków i w niektórych przypadkach niedoczynności tarczycy w rozwoju rozrostu odczynowego komórek C sugeruje się rolę nadmiernej stymulacji TSH (1). W ten sposób udaje się też indukować rozrost komórek C u zwierząt laboratoryjnych (8), chociaż z drugiej strony u większości pacjentów z rozrostem odczynowym komórek C nie stwierdza się podwyższenia poziomu TSH w surowicy. Wskazuje to na udział innych czynników w jego powstawaniu (1). Sugeruje się także rolę mechanizmów immunologicznych, takich jak wpływ mediatorów zapalenia lub cytokin wydzielanych przez komórki zapalne naciekające mięszsz tarczycy (9). Inną domniemaną przyczyną rozrostu odczynowego komórek C jest niszczenie prawidłowego utkania tego gruczołu przez rozwijający się nowotwór tarczycy. Prowadzi do przewlekłego pobudzenia przysadki do wydzielania TSH, który stymuluje tyreocyty i komórki C (10). Jeszcze inna hipoteza wskazuje na możliwą nadekspresję czynników wzrostowych wytwarzanych przez komórki raka tarczycy, które na drodze parakrynej wpływają na znajdujące się w pobliżu komórki C (9).

Stwierdzono, że w sąsiedztwie ognisk nowotworowych wzrasta odsetek komórek C wydzielających somatostatynę z około 1% do: 2,5%, 3%, 4,6% oraz 5,7%, odpowiednio, w przypadkach gruczolaków pęcherzykowych, raków pęcherzykowych, raków brodawkowatych i ognisk przerzutowych (11). Podobnie w okolicy guzów nowotworowych gromadzą się komórki C wykazujące ekspresję peptydu uwalniającego gastrynę (gastrin-releasing peptide, GRP) (12). Oba te peptydy regulatorowe są potencjalnymi inhibitorami syntezy hormonów tarczycy i aktywności mitotycznej tyreocytów indukowanej przez TSH (13).

Przy rozpoznaniu rozrostu z komórek C należy przeprowadzić analizę ilościową tych komórek oraz ocenić ich rozkład w obrębie całego płata tarczycy (2, 6).

### Rozrost odczynowy komórek C – trudności w rozpoznawaniu

Dokładna definicja rozrostu komórek C nie jest łatwa do ustalenia. Jedną z przyczyn są trudności w określeniu całkowitej liczby tych komórek w tarczycy w warunkach prawidłowych. Wynika to z ich nierównomiernej lokalizacji w obrębie płatów, zmienności osobniczej, różnic w ich liczebności związanej np. z wiekiem, a nawet, jak ustalono u ludzi, z płcią (2, 3, 13). Stąd w medycynie człowieka wiele prac poświęcono zdefiniowaniu liczby komórek C w tarczycy w przypadku ich rozrostu, jednak ciągle brak jednolitych kryteriów rozpoznawania tego stanu (1, 2, 3). Rozrost komórek C oceniano na podstawie subiektywnego wzrostu liczby tych komórek w utkaniu tarczycy, występowania komórek C w grupach lub guzkach, a także podejmowano próby ich oceny ilościowej. Tu jednak istnieje duże zróżnicowanie co do metody określania liczby komórek C – na pęcherzyk tarczycy, w obrębie skupiska tych komórek, w polu widzenia mikroskopu przy małym lub dużym powiększeniu, w milimetrze kwadratowym lub sześciennym, jak też wieloma innymi sposobami (1, 2, 3).

Uzyskiwane wyniki są też w dużej mierze uzależnione od miejsca pobrania próbki i jej wielkości, co znacząco wpływa na liczbę obecnych w niej komórek C. Wszystko to uniemożliwia dokonywanie porównań pomiędzy wynikami poszczególnych prac (1).

Niewątpliwie cechami sugerującymi rozrost odczynowy są: zwiększenie liczby komórek C, tworzenie przez nie dużych grup, otaczanie pęcherzyków tarczycy oraz obecność komórek C (w większej liczbie, w postaci skupisk) poza typową lokalizacją w centralnej części płatów.

Rozrost komórek C stanowi, oprócz nowotworów wywodzących się z tych komórek, najczęstszą przyczynę hiperkalcytonemii. Dlatego wiele zespołów badawczych próbowało zdefiniować obecność rozrostu komórek C w oparciu o poziom kalcytoniny we krwi. Jednak nie udało się ustalić powszechnie akceptowanego poziomu tego hormonu, który wyznaczałby granicę pomiędzy rozrostem komórek C a jego brakiem oraz pozwalałaby na różnicowanie go z rakiem rdzeniastym (2, 14). Z drugiej strony należy też zdawać sobie sprawę, że prawidłowy poziom kalcytoniny nie wyklucza istnienia rozrostu komórek C lub obecności mikronisk nowotworowych (15).

### Rozrost nowotworowy komórek C

Rozrost nowotworowy komórek C opisywany jest u ludzi (1). Jest on traktowany jako stan przednowotworowy, a nawet rak rdzeniasty *in situ* (2,3). U większości osób z nowotworowym rozrostem komórek C stwierdza się mutację germinálną onkogenu *RET*, która ma charakter autosomalny dominujący, stąd rozrost ten jest zazwyczaj związany z dziedziczną, rodzinną formą raka rdzeniastego (2, 3, 16). Jednak w pewnym odsetku przypadków mutacja *RET* nie występuje, a stan ten poprzedza rozwój sporadycznej postaci raka rdzeniastego (2, 16). Z drugiej strony, sporadyczna forma raka rdzeniastego nie musi być poprzedzona rozrostem nowotworowym komórek C. Wskazuje to, że nowotwór ten może się rozwinąć na drodze alternatywnych procesów, niewymagających stadium rozrostu nowotworowego komórek C (15).

Morfologicznie rozrost nowotworowy komórek C charakteryzuje się obecnością skupisk komórek C o dużych rozmiarach, niewielkim lub średnim stopniu atypii i cechach pleomorfizmu jądrowego. Komórki te mogą częściowo lub całkowicie zastępować tyreocyty w pęcherzykach, otaczać pęcherzyki na kształt pierścienia lub całkowicie zastępować ich ściany i wypełniać światło. Rozrost ten może mieć charakter rozlany lub guzkowy (1).

Rozróżnienie pomiędzy nowotworowym a odczynowym rozrostem komórek C nie zawsze jest możliwe, ponieważ w obu przypadkach komórki C mogą mieć wyjątkowo zmienny fenotyp (2). Stwierdzenie procesu obustronnego wskazuje raczej na rozrost nowotworowy, ale nie jest to cecha patognomoniczna (1, 2). Do różnicowania tych rozrostów proponuje się wykorzystanie przeciwciała skierowanego przeciwko nerwowej cząsteczce adhezyjnej (neural adhesion molecule, NCAM), która daje reakcje ujemne z odczynowymi komórkami C, a dodatkowo w przypadku rozrostu nowotworowego i raka rdzeniastego (3, 17).

U zwierząt nie opisuje się rozrostu nowotworowego komórek C, który stanowiłby odpowiednik tej jednostki chorobowej u człowieka. U bydła obserwuje się natomiast obecność rozrostu komórek C, występującego w sąsiedztwie guzów wywodzących się z komórek C (18) lub w innych obszarach mięszu tarczycy objętej procesem nowotworowym (19). Może to wskazywać, że także u bydła rozrost komórek C może poprzedzać ich transformację nowotworową (18, 19).

### Rak rdzeniasty tarczycy

Zmiany nowotworowe wywodzące się z komórek C tarczycy mogą mieć charakter gruczolaka (raki przedinwazyjne) bądź raka (tzw. rak rdzeniasty) (3). Guzy te są aktywne hormonalnie – wytwarzają kalcytoninę (20, 21, 22), chociaż u ludzi opisano przypadek raka rdzeniastego, który nie syntetyzował kalcytoniny (23). Ponadto, choć w mniejszych ilościach, komórki nowotworowe wydzielają inne związki endogenne, m.in. katalaktynę, peptyd pochodny genu kalcytoniny, somatostatynę, serotoninę, naczynioruchowy peptyd jelitowy, gastrynę, cholecystokininę, melaninę, chromograninę A, enolazę neuronospecyficzną (NSE, neuron specific enolase) czy antygen karcinoembrionalny (CEA, carcinoembryonic antigen). Związki te komórki C wytwarzają również w warunkach fizjologicznych (20, 21).

Podstawowym objawem biochemicznym tych nowotworów jest wysoki poziom kalcytoniny we krwi (20, 21, 24) przy prawidłowym poziomie fosforu i wapnia. Czasem obserwuje się hipokalcemię i normofosfatemię, które ustępują po usunięciu guza (24, 25).

Raki rdzeniaste spotykane są rzadziej niż nowotwory wywodzące się z tyreocytów, jednak częstość ich występowania jest różna i zależy od gatunku. U ludzi stanowią one 5–10% wszystkich nowotworów tarczycy (20, 23). Wśród zwierząt są często stwierdzane u bydła – u buhajów w wieku 4,5–16 lat (26, 27, 28) oraz niektórych szczepów szczurów (22, 29). U innych gatunków zwierząt laboratoryjnych i domowych są one rzadkie (22). O ile wcześniejsze doniesienia sugerowały, że u psów guzy te są rzadkie, to nowsze badania retrospektywne guzów tarczycy wskazują, że częstość ich występowania może być znacznie wyższa (36%) (30). Raki rdzeniaste opisano też u fretki (22), lisa rudego (31) i muflona (32).

U bydła nowotwory z komórek C są opisywane jako rozrost pozostałości ciał pozaskrzelowych (18, 19, 26, 27, 28) i mogą przyjmować postać gruczolaków lub raków (26, 27). Uważa się, że nowotwory wywodzące się z pozostałości ciał pozaskrzelowych mogą występować u około 30% buhajów, a u 15–20% może dochodzić do zmian rozrostowych tej struktury (27). Inne typy nowotworów tarczycy u buhajów są rzadkie, a u krów nowotwory tarczycy są jeszcze rzadsze i żaden z opisanych nie wywodzi się z pozostałości ciała pozaskrzelowego (26–28). Przy próbie tłumaczenia tego zjawiska zwraca się uwagę na wpływ poziomu wapnia w diecie na rozwój tych guzów. Ilość wapnia, którą buhaje pobierają z karmą, przekracza 3–6 razy ich wymagania bytowe. Może to skutkować przewlekłym pobudzeniem komórek C i prowadzić do ich transformacji nowotworowej. U krów, z uwagi na większe zapotrzebowanie na wapń

(ciąża, laktacja), komórki C nie mają bodźców pobudzających je do syntezy kalcytoniny i nie dochodzi do ich transformacji nowotworowej (18, 26, 28, 33).

Rak rdzeniasty może mieć charakter spontaniczny lub wrodzony, może występować samodzielnie lub przy współistnieniu innych nowotworów wywodzących się z gruczołów endokrynowych, wchodząc w skład zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (20, 21).

### Rak rdzeniasty a zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej

U ludzi zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN, multiple endocrine neoplasia) jest definiowany jako współistnienie nowotworów więcej niż jednego gruczołu endokrynowego (20, 21, 34). Wyróżnia się dwa jego typy: MEN 1 i MEN 2. W MEN 1 (zespół Wermera) występuje wyspiak trzustki (guz dominujący), pierwotna nadczynność przytarczyc i gruczolak przysadki (21, 35). MEN 2 przyjmuje natomiast 3 formy: MEN 2a, MEN 2b i FMTC (rodzinny rak rdzeniasty tarczycy, familial medullary thyroid cancer) (20, 21, 35). W MEN 2 guzem dominującym jest rak rdzeniasty, któremu w przypadku MEN 2a (zespół Sipple'a) towarzyszy guz chromochłonny nadnerczy i pierwotna nadczynność przytarczyc. W MEN 2b (zespół Gorlina lub Williama) rakowi rdzeniastemu i guzowi chromochłonnemu nadnerczy towarzyszą zaburzenia rozwojowe ze strony układu nerwowego i szkieletu, objawiające się m.in. marfanoidalną budową ciała, obecnością nerwiaków błon śluzowych, a nadczynność przytarczyc jest stwierdzana sporadycznie. Natomiast w FMTC rak rdzeniasty stanowi jedyną manifestację kliniczną zespołu, którego przebieg jest łagodniejszy (20, 21, 35).

U 75% chorych rak rdzeniasty tarczycy ma charakter sporadyczny. W pozostałych przypadkach jest uwarunkowany genetycznie i wchodzi w skład MEN 2 (20). Wśród przypadków MEN 2 najczęściej występuje MEN 2a, MEN 2b stanowi około 5%, a FMTC 5–10% przypadków (20, 34). W postaci sporadycznej guzy tarczycy mają zwykle charakter jednoogniskowy (w 80–90%), a najwięcej zachorowań przypada na 40.–60. rok życia. W postaciach uwarunkowanych genetycznie nowotwór ujawnia się znacznie wcześniej (95% osób do 35. roku życia), a rozrost jest zazwyczaj wieloogniskowy (80–90%) (20, 21).

U zwierząt także obserwuje się jednoczesne występowanie raka rdzeniastego z innymi guzami gruczołów endokrynowych, co przypomina zespół MEN u ludzi. Takie przypadki opisano u buhajów, gdzie rak z komórek C występował z guzem chromochłonnym nadnerczy (26, 28), gruczolakiem przysadki (36) oraz z oboma tymi typami nowotworów naraz (18).

W badaniu retrospektywnym obejmującym 402 buhaje guz z komórek C występował u 92 zwierząt, podczas gdy u 13 jego obecności towarzyszył guz chromochłonny. Nie wykazano predylekcji rasowej do ich występowania. Co ciekawe, u żadnej z badanych 1417 krów nie stwierdzono obecności tych nowotworów. (28).

Podobnie u koni opisano przypadek występowania gruczolaka z komórek C wraz z feochromocytomą

i wielogniskowym obustronnym guzkowym rozrostem rdzenia nadnerczy, ale bez zmian w przytarczycach. W badaniu retrospektywnym u 6 z 72 osobników z nowotworami endokrynowymi różnego pochodzenia stwierdzono współistnienie nowotworu wywodzącego się z komórek C z guzem chromochłonnym nadnerczy, a u 4 osobników występował jedynie nowotwór z komórek C (za każdym razem guz z komórek C miał charakter jednoogniskowy; 37).

U psów opisano przypadek jednostronnego guza z komórek C wraz z obustronnym rozrostem komórek głównych przytarczyc i pierwotną nadczynnością tego gruczołu oraz jednostronnym guzem chromochłonnym nadnerczy. Obraz ten był zbliżony do MEN 2a (38). Natomiast u fretki stwierdzono, oprócz raka rdzeniastego, także gruczolaka kory nadnerczy, guza chromochłonnego rdzenia nadnerczy i wyspiaka trzustki. Wskazuje to raczej na zespół przypominający MEN 1, któremu także może towarzyszyć nowotwór z komórek C (22). Pojedyncze przypadki gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej zbliżone do MEN 1, którym czasami towarzyszyła obecność rozrostu komórek C, stwierdzono także u kotów (39, 40).

U ludzi oba typy MEN dziedziczą się autosomalnie dominująco i są wynikiem mutacji germinalnej w genie *MEN* (*MEN* 1) lub *RET* (*MEN* 2) (20, 21, 35). Mutacje *RET* występują u 95% osób z MEN, ale także w około 30–50% przypadków (według niektórych opracowań nawet w 70%) sporadycznej postaci tego nowotworu, gdzie są stwierdzane tylko w części komórek guza (20).

U psów opisano rodzinne występowanie gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, która przypominała FMTC u potomstwa mieszańca alaskan malamuta cierpiącego na przewlekłe zapalenie skóry. Z 4 szczeniąt tylko 1 pies był klinicznie zdrowy, podczas gdy u 3 suk, oprócz zmian skórnych, stwierdzono także raka rdzeniastego tarczycy i niedoczynność tego narządu. Sposób dziedziczenia zmian wskazuje na dziedziczenie autosomalne dominujące lub związane z chromosomem X (brak danych o matce badanej mioty) (34).

Podobnie rodzinne występowanie gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej przypominającej MEN 2 (rak z komórek C i guz chromochłonny nadnerczy) stwierdzono u bydła rasy guernsey. Analiza rodowodu 3 pokoleń buhajów pochodzących od 1 osobnika z tym zespołem wykazała, że dziedziczy się on jako cecha wrodzona dominująca. Rodzinnego występowania zespołu przypominającego MEN 2 nie udało się stwierdzić u buhajów innych badanych ras – holsztyńsko-fryzyskiej, jersey, ayrshire, brunatnej szwajcarskiej (26). W tym przypadku nie badano statusu genu *RET*. Natomiast takie badanie przeprowadzono w rodzinie wspomnianego alaskana, jednak w przeciwnieństwie do FMTC i MEN 2 u ludzi, w badanej rodzinie psów nie stwierdzono mutacji w genie *RET* (34). Podobnie w przypadku kotów z zespołem przypominającym MEN1 także nie potwierdzono istnienia mutacji w genie *MEN* (39, 40). Obserwacje te mogą wskazywać, że mimo podobieństwa klinicznego wspomnianych zespołów u kotów i psów do, odpowiednio, MEN 1 i MEN 2 u ludzi ich podłoże genetyczne jest zupełnie inne.

## Obraz makroskopowy raka rdzeniastego

Makroskopowo zarówno raki, jak i gruczolaki przyjmują postać pojedynczych lub mnogich guzków różnej wielkości o twardej konsystencji i barwy od jasnoszarej do beżowej (26, 28, 31, 41). Stwierdzane są w obrębie jednego (częściej) lub obu płatów tarczycy (24, 26, 28, 31, 41). Czasami powodują także deformację przedniej okolicy szyi (24, 27). Zazwyczaj są dobrze odgraniczone od okolicznych tkanek (27, 30, 37), otorbione (18, 24, 25, 26, 41, 42), ale zdarzają się też guzy pozbawione torebki łącznotkankowej (22, 24, 31, 37). U psów opisano raki rdzeniaste o budowie płacikowej (24, 25, 41). Często, zwłaszcza u ludzi i psów, w obrębie guza występują obszary martwicy i wylewów krwi (21, 22, 24, 41).

U ludzi zajęcie węzłów chłonnych oraz obecność przerzutów odległych szacuje się na, odpowiednio, 50–80% i 5–15%. Przerzuty odległe lokalizują się najczęściej w wątrobie, płucach i kościach, ale też w nadnerczach i ośrodkowym układzie nerwowym. Jednak występowanie objawów ogólnych spowodowanych istnieniem przerzutów obserwowane jest rzadko (20).

U zwierząt raki rdzeniaste tarczycy najczęściej dają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (22, 24, 26) – głównie szyjnych (18, 20, 27, 31, 34), ale też zagardłowych i żuchwowych (24, 25) oraz płuc (18, 24, 26, 27). Przerzuty odległe są rzadkie (31). Ich obecność opisano w śledzionie i gruczole krokowym u psa (43).

## Obraz histologiczny raka rdzeniastego

Obraz mikroskopowy raka rdzeniastego jest także zbliżony u różnych gatunków zwierząt i zgodny z charakterystyką tego nowotworu u ludzi (25, 41). Najczęściej jest to obraz zwartych grup lub gniazd komórek nowotworowych różnej wielkości, oddzielonych od siebie przez podścielisko (18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 31, 41). Czasami komórki nowotworowe tworzą sznury (21, 25, 28), a nawet wiry (19, 21, 28). W większości przypadków zmienione nowotworowo komórki C cechuje dosyć jednolity obraz – są owalne lub wieloboczne (18, 20, 22, 25, 27, 31, 41), rzadziej wrzecionowate (18–20, 22, 25, 27, 28, 31). Jakkolwiek niektóre opisy raka rdzeniastego u psów wskazują na znaczny pleomorfizm komórek nowotworowych (24), a nawet obecność komórek olbrzymich (41). Jądra komórek nowotworowych zwykle są okrągłe lub owalne (18, 28), położone centralnie (31) o zbliżonej wielkości (24, 25, 31). U psów czasami obserwuje się komórki dwujądrowe (25, 41). Jąderka są słabo widoczne (25, 28, 31), pojedyncze (41) lub mnogie o zmiennej wielkości (18, 24), zależnie od gatunku i opracowania. U ludzi często występują wewnątrzjądrowe wtręty cytoplazmatyczne (20). Wśród zwierząt jedynie u psów opisano obecność pałeczko-watych wtrętów wewnątrzjądrowych (25). Komórki nowotworowe mają słabo kwasochłonną ziarnistą cytoplazmę i niewyraźne granice międzykomórkowe (18, 22, 24, 25, 28, 31). Figury mitotyczne są nieliczne (18, 20, 22, 25, 26, 28, 31, 41). Tylko w jednym przypadku raka rdzeniastego u psa opisano wysoki indeks mitotyczny (19 mitoz/10 pól widzenia przy powiększeniu  $\times$ 400) (24). U ludzi, psów (24), buhajów (19) i fretok (22) komórki nowotworowe leżące

na obwodzie formowanego przez nie skupiska mogą przyjmować układ palisadowy.

U ludzi rak rdzeniasty może czasami przyjąć utkanie pęcherzykowe lub brodawkowate (20, 21). Wśród zwierząt obecność struktur zawierających światło i przypominających pęcherzyki opisano u psów (25, 41) oraz bydła (18), gdzie dodatkowo komórki nowotworowe czasami uwypuklały się do ich światła, tworząc brodawkowate zgrubienia (28).

Obecność struktur przypominających pęcherzyki różnej średnicy opisano także w przypadkach gruczolaków komórek C u koni (37, 42) i buhajów (26, 27). Znajdują się one w obrębie utkania guza, który pod pozostałymi względami (układ i morfologia komórek nowotworowych, aktywność mitotyczna) przypomina raka rdzeniastego (37, 42).

U ludzi opisano kilka wariantów morfologicznych raka rdzeniastego: oksyfilny, olbrzymiokomórkowy, wrzecionowatokomórkowy, kolczystokomórkowy, lub też naśladujący budową zmiany o morfologii *neuroblastoma*, rakowiaka czy przyzwojaka (20). U psów również obserwowano część tych wariantów: oksyfilny, z małych komórek przypominających limfocyty oraz typy jasnokomórkowy i olbrzymiokomórkowy (41).

Podścielisko raków rdzeniastych, zależnie od przypadku oraz obszaru tego samego guza, jest utworzone przez dobrze unaczynione pasma tkanki łącznej o różnej szerokości, otaczające niezbyt duże grupy lub gniazda komórek nowotworowych. Różnorodność objętości podścieliska w stosunku do mięszu guza jest szczególnie widoczna u psów (24, 25, 31, 41). Czasami tkanki łącznej może być tak dużo, że stanowi ona prawie połowę utkania guza (25). Podobnie jak u ludzi (20), u psów i bydła w tkance łącznej podścieliska spotyka się obszary szkliwienia (19, 25, 28, 31, 41). U ludzi i buhajów opisuje się także występowanie obszarów wapnienia (19), a u psów, ale również u fretki, obserwowano ogniska kostnienia lub metaplastji chrzęstnej (22, 25, 24, 41).

Charakterystyczną, choć nie patognomoniczną, cechą raków rdzeniastych jest obecność złogów amyloidu (20, 24), którego podstawowym składnikiem jest kalcytonina, ale zawiera on także pozostałe białka kodowane przez gen kalcytoniny – katalaktynę i peptyd pochodny genu kalcytoniny (44). Obecność amyloidu stanowi bardzo pomocny marker diagnostyczny (20). U ludzi amyloid występuje w 4/5 przypadków (20). Jest on także często obserwowany w nowotworach z komórek C u bydła (26, 27, 28), psów (24, 25, 31), fretki (22). Złogi amyloidu zazwyczaj występują pozakomórkowo, często na obszarach podlegających szkliwieniu (20, 28, 31, 41, 44), choć mogą też być zlokalizowane wewnątrzkomórkowo (20, 28).

### Diagnostyka immunohistochemiczna raków rdzeniastych

Najbardziej swoistym markerem nowotworów wywodzących się z komórek C jest kalcytonina (24, 45). Liczba komórek wykazujących dodatnią reakcję z przeciwciałem skierowanym przeciwko kalcytoninie jest różna w poszczególnych przypadkach (25, 31, 34, 41). Podobnie intensywność tej reakcji może być zmienna – od silnej, porównywalnej z intensywnością barwienia

w prawidłowych komórkach C (37, 42) do znacznie słabszej niż w warunkach fizjologicznych (31). Rozpoznanie należy zakwestionować przy całkowitym braku reakcji dodatniej. Z uwagi na fakt występowania złogów białek prekursorowych kalcytoniny w amyloidzie może on również wykazywać odczyn dodatni (44). Taką reakcję opisano w podścielisku raków rdzeniastych u psów (41).

Raki rdzeniaste wykazują też ekspresję cytokeratyn, chromograniny A, NSE, synaptofizyny. U ludzi są to markery, które oprócz kalcytoniny są najczęściej wykorzystywane w diagnostyce guzów z komórek C (24, 41, 45, 46), ale stosuje się je także w rozpoznawaniu tych nowotworów u zwierząt. Ekspresję NSE w zmienionych nowotworowo komórkach C stwierdzono u psów (24, 41), lisa (31) oraz koni (37), a chromograniny A i synaptofizynę u psów (24, 41) i koni (37). Obecność cytokeratyny w komórkach raka rdzeniastego wykazano u psów (41) i lisa (31). Poszczególne guzy wykazują ekspresję tych peptydów w różnych wzajemnych proporcjach. U ludzi nie stwierdzono, aby obecność któregoś z nich korelowała z rokowaniem (47). W opracowaniach z zakresu medycyny weterynaryjnej istnieje jedna praca, która oceniała ekspresję wielu markerów charakterystycznych dla komórek raka rdzeniastego, w tym również peptydów regulatorowych, u psów (41). Wyniki wykazały, że reakcja dodatnia w barwieniu skierowanym przeciwko kalcytoninie wystąpiła w 100% guzów, NSE w 88%, cytokeratynie w 81%, synaptofizynie w 69%, gastrynie w 44%, serotoninie w 38%, a somatostatynie w 25% przypadków. Ogółem, 69% guzów wykazywało jednocześnie dodatnie reakcje immunohistochemiczne z kilkoma peptydami (od 2 do 4) w różnych wzajemnych konfiguracjach (41).

U ludzi komórki raka rdzeniastego wykazują również ekspresję CEA. Obserwuje się odwrotną korelację pomiędzy intensywnością barwienia z przeciwciałami skierowanymi przeciwko CEA i kalcytoninie. Jest ona istotna rokowniczo – guzy zawierające nieliczne komórki pozytywne dla kalcytoniny i wykazujące silną reakcję z CEA mają gorsze rokowanie niż dobrze zróżnicowane guzy, w których reakcja barwna z przeciwciałem skierowanym przeciwko kalcytoninie jest silna (48). U zwierząt dotychczas nie badano ekspresji CEA w komórkach raka rdzeniastego.

Zmiany patologiczne komórek C przyjmują postać rozrostu, gruczolaków lub raków (raki rdzeniaste). Nowotwory z komórek C mogą występować samodzielnie lub razem z nowotworami innych gruczołów endokrynowych w postaci zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej. Zaburzenia obejmujące komórki C występują dużo rzadziej niż zmiany rozrostowe tyreocytów, niemniej jednak dzięki dostępowi do technik immunohistochemicznych w diagnostyce tarczycy okazało się, że u pacjentów weterynaryjnych występują one znacznie częściej, niż przyjęto uważać.

### Piśmiennictwo

- Perry A., Molberg K., Albores-Saavedra J.: Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer* 1996, 77, 750–756.
- Sakorafas G.H., Nasikas D., Thanos D., Gantzoulas S.: Incidental thyroid C cell hyperplasia: clinical significance and implications in practice. *Oncol. Res. Treat.* 2015, 38, 249–252.

3. LiVolsi V.A.: C cell hyperplasia/neoplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, **82**, 39–41.
4. Kaserer K., Scheuba C., Neuhold N., Weinhäusel A., Haas O.A., Vierhapper H., Niederle B.: Sporadic versus familial medullary thyroid microcarcinoma: a histopathologic study of 50 consecutive patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001, **25**, 1245–1251.
5. Bounacer A., DuVillard J.A., Wicker R., Caillou B., Schlumberger M., Sarasin A., Suárez H.G.: Association of *RET* codon 691 polymorphism in radiation-induced human thyroid tumors with C-cell hyperplasia in peritumoral tissue. *Br. J. Cancer* 2002, **86**, 1929–1936.
6. Gibson W.C., Peng T.C., Croker B.P.: C-cell nodules in adult human thyroid: a common autopsy finding. *Am. J. Clin. Pathol.* 1981, **75**, 347–350.
7. Tomita T., Millard D.M.: C-cell hyperplasia in secondary hyperparathyroidism. *Histopathology* 1992, **21**, 469–474.
8. Peng T.C., Cooper C.W., Garner S.C., Volpert E.M.: Hypercalcitoninism and C-cell hyperplasia in rats with goiters produced by a low iodine diet or propylthiouracil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978, **206**, 710–717.
9. Guyétant S., Wion-Barbot N., Rousselet M.C., Franc B., Bigorgne J.C., Saint-Andre J.P.: C-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis: a retrospective quantitative study of 112 cases. *Hum. Pathol.* 1994, **25**, 514–521.
10. Albores-Saavedra J., Monforte H., Nadjji M., Morales A.R.: C-cell hyperplasia in thyroid tissue adjacent to follicular cell tumors. *Hum. Pathol.* 1988, **19**, 795–799.
11. Scopsi L., DiPalma S., Ferrari C., Holst J.J., Rehfeld J.F., Rilke F.: C-cell hyperplasia accompanying thyroid diseases other than medullary carcinoma; an immunocytochemical study by means of antibodies to calcitonin and somatostatin. *Mod. Pathol.* 1991, **4**, 297–304.
12. Sunday M.E., Wolfe H.J., Roos B.A., Chin W.W., Spindel E.R.: Gastrin-releasing peptide gene expression in developing, hyperplastic, and neoplastic human thyroid C-cells. *Endocrinology* 1988, **122**, 1551–1558.
13. Fernández-Santos J.M., Morillo-Bernal J., García-Marín R., Utrilla J.C., Martín-Lacave I.: Paracrine regulation of thyroid-hormone synthesis by C cells. *W: Thyroid Hormone*. Agrawal N.K. (edit), InTech, Rijeka, 2012, 51–84.
14. Iacobone M., Niccoli-Sire P., Sebarg F., DeMicco C., Henry J.F.: Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? *World J. Surg.* 2002, **26**, 886–890.
15. Guyétant S., Josselin N., Savagner F., Rohmer V., Michalak S., Saint-André J.P.: C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma: clinicopathological and genetic correlations in 66 consecutive patients. *Mod. Pathol.* 2003, **16**, 756–763.
16. Diaz-Cano S.J., deMiguel M., Blanes A., Tashjian R., Wolfe H.J.: Germline *RET* G34 mutation positive MEN 2A-related C-cell hyperplasias have genetic features consistent with intraepithelial neoplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, **86**, 3948–3957.
17. Komminoth P., Roth J., Saremaslani P.: Polysialic acid of the neural cell adhesion molecule in the human thyroid: a marker for medullary thyroid carcinoma and primary C-cell hyperplasia. An immunohistochemical study on 79 thyroid lesions. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994, **18**, 399–411.
18. Seimiya Y.M., Takahashi M., Furukawa T., Mizutani K., Kimura K., Haritani M.: An aged bull with concurrent thyroid C cell carcinoma, adrenal pheochromocytoma and pituitary chromophobe adenoma. *J. Vet. Med. Sci.* 2009, **71**, 225–228.
19. Ljungberg O., Nilsson P.O.: Hyperplastic and neoplastic changes in ultimobranchial remnants and in parafollicular (C) cells in bulls: a histologic and immunohistochemical study. *Vet. Pathol.* 1985, **22**, 95–103.
20. Krysiak R., Marek B., Okopień B.: Rak rdzeniasty tarczycy – aktualny stan wiedzy. *Endokrynol. Pol.* 2008, **59**, 446–455.
21. Maistra A., Kumar V.: Układ dokrewny. W: *Robbins Patologia*. Kumar W., Cotran R.S., Robbins S.L. (edit), Wyd. Medyczne Urban & Partner, Wrocław, wyd. 1 polskie pod red. Olszewskiego W.T., 2005, 823–862.
22. Fox J.G., Dangler C.A., Synder S.B., Richard M.J., Thilsted J.P.: C-cell carcinoma (medullary thyroid carcinoma) associated with multiple endocrine neoplasms in a ferret (*Mustela putorius*). *Vet. Pathol.* 2000, **37**, 278–282.
23. Sand M., Gelos M., Sand D., Bechara F.G., Bonhag G., Welsing E., Mann B.: Serum calcitonin negative medullary thyroid carcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 2006, **4**, 97.
24. Piñeyro P., Vieson M.D., Ramos-Vara J.A., Moon-Larson M., Saunders G.: Histopathological and immunohistochemical findings of primary and metastatic medullary thyroid carcinoma in a young dog. *J. Vet. Sci.* 2014, **15**, 449–453.
25. Patnaik A.K., Lieberman P.H., Erlandson R.A., Acevedo W.M., Liu S.K.: Canine medullary carcinoma of the thyroid. *Vet. Pathol.* 1978, **15**, 590–599.
26. Spontenberg D.P., McEntee K.: Pheochromocytomas and ultimobranchial (C-cell) neoplasms in the bull: evidence of autosomal dominant inheritance in the Guernsey breed. *Vet. Pathol.* 1983, **20**, 396–400.
27. Capen C.C., Black H.E.: Animal model of human disease. Medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasia, Sipple's syndrome. Animal model: ultimobranchial thyroid neoplasm in the bull. *Am. J. Pathol.* 1974, **74**, 377–380.
28. Wilkie B.N., Krook L.: Ultimobranchial tumor of the thyroid and pheochromocytoma in the bull. *Path. Vet.* 1970, **7**, 126–134.
29. DeLellis R.A., Nunnemacher G., Bitman W.R., Gagel R.F., Tashjian A.H. Jr., Blount M., Wolfe H.J.: C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in the rat. An immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Lab. Invest.* 1979, **40**, 140–154.
30. Carver J.R., Kapatkin A., Patnaik A.K.: A comparison of medullary thyroid carcinoma and thyroid adenocarcinoma in dogs: a retrospective study of 38 cases. *Vet. Surg.* 1995, **24**, 315–319.
31. Hirayama K., Kagawa Y., Nihtani K., Taniyama H.: Thyroid C-cell carcinoma with amyloid in a red fox (*Vulpes vulpes schrenckii*). *Vet. Pathol.* 1999, **36**, 342–344.
32. Wadsworth P.F., Lewis D.J., Jones D.M.: Medullary carcinoma of the thyroid in a mouflon (*Ovis musimon*). *J. Comp. Pathol.* 1981, **91**, 313–316.
33. Krook L., Lutwak L., McEntee K., Henrikson P.A., Braun K., Roberts S.: Nutritional hypercalcitoninism in bulls. *Cornell Vet.* 1971, **61**, 625–639.
34. Lee J.J., Larsson C., Lui W.O., Höög A., vonEuler H.: A dog pedigree with familial medullary thyroid cancer. *Int. J. Oncol.* 2006, **29**, 1173–1182.
35. Pasquali D., DiMatteo F.M., Renzullo A., Accardo G., Esposito D., Barbato F., Colantuoni V., Circelli L., Conzo G.: Multiple endocrine neoplasia, the old and the new: a mini review. *G Chir.* 2012, **33**, 370–373.
36. Black H.E., Capen C.C., Young D.M.: Ultimobranchial thyroid neoplasms in bulls. A syndrome resembling medullary thyroid carcinoma in man. *Cancer* 1973, **32**, 865–878.
37. DeCock H.E., MacLachlan N.J.: Simultaneous occurrence of multiple neoplasms and hyperplasias in the adrenal and thyroid gland of the horse resembling multiple endocrine neoplasia syndrome: case report and retrospective identification of additional cases. *Vet. Pathol.* 1999, **36**, 633–636.
38. Peterson M.E., Randolph J.F., Zaki F.A., Heath H. 3rd.: Multiple endocrine neoplasia in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1982, **180**, 1476–1478.
39. Roccabianca P., Rondena M., Paltrinieri S., Pocacqua V., Scarpa P., Faverzani S., Scanziani E., Caniatti M.: Multiple endocrine neoplasia type-I-like syndrome in two cats. *Vet. Pathol.* 2006, **43**, 345–352.
40. Reimer S.B., Pelosi A., Frank J.D., Steficek B.A., Kiupel M., Hauptman J.G.: Multiple endocrine neoplasia type I in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005, **227**, 101–104.
41. Patnaik A.K., Lieberman P.H.: Gross, histologic, cytochemical, and immunocytochemical study of medullary thyroid carcinoma in sixteen dogs. *Vet. Pathol.* 1991, **28**, 223–233.
42. Kuwamura M., Shirota A., Yamate J., Kotani T., Ohashi F., Sakuma S.: C-cell adenoma containing variously sized thyroid follicles in a horse. *J. Vet. Med. Sci.* 1998, **60**, 387–389.
43. Harmelin A., Nyska A., Aroch I., Yakobson B., Stem S., Orgad U., Waner T.: Canine medullary thyroid carcinoma with unusual distant metastases. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1993, **5**, 284–288.
44. Erickson L.A., Vrana J.A., Theis J., Riveria M., Lloyd R.V., McPhail E., Zhang J.: Analysis of amyloid in medullary thyroid carcinoma by mass spectrometry-based proteomic analysis. *Endocr. Pathol.* 2015, **26**, 291–295.
45. Fischer S., Asa S.L.: Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008, **132**, 359–372.
46. Erickson L.A., Lloyd R.V.: Practical markers used in the diagnosis of endocrine tumors. *Adv. Anat. Pathol.* 2004, **11**, 175–189.
47. Takami H., Bessho T., Kameya T., Mimura T., Ito K., Abe O., Hosoda Y., Shikata J.: Immunohistochemical study of medullary thyroid carcinoma: Relationship of clinical features to prognostic factors in 36 patients. *World J. Surg.* 1988, **12**, 572–579.
48. Mendelsohn G., Wells S.A., Baylin S.B.: Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized and virulent disseminated stages of disease. *Cancer* 1984, **54**, 657–662.

Dr n. wet. Justyna Sokółowska, e-mail: justyna\_sokolowska@sgggw.pl