

УДК 616.441-006.6

Ж.У. КОЗЫКЕНОВА<sup>1</sup>, Б.А. ЖЕТПИСБАЕВ<sup>1</sup>, Б.Ж. ТОКТАБАЕВА<sup>1</sup>,  
Ж.Б. МУСАЖАНОВА<sup>1</sup>, М. НАКАШИМА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственный университет, г. Семей, Казахстан,

<sup>2</sup>Университет Нагасаки, Япония.

## ОНКОЦИТАРНЫЙ ВАРИАНТ Фолликулярных Опухолей Щитовидной Железы (обзор литературы)



Козыкенова Ж.У.

*Клетки Гюртле – это эозинофильные клетки, полученные от фолликулярных клеток, которые связаны с различными неопухолевыми и опухолевыми поражениями щитовидной железы. Дифференциальный диагноз поражений клетки Гюртле достаточно широк. Цель – провести обзор патологических состояний, связанных с клетками Гюртле в щитовидной железе и обсудить патологию поражений щитовидной железы, связанных с цитонкологической цитологией.*

**Ключевые слова:** щитовидная железа, онкоцитарные клетки, опухоль, карцинома.

**К**летки Гюртле неизменно являются центром дебатов при обсуждении неопухолевых и опухолевых поражений щитовидной железы с тех пор, как они были впервые описаны Гюртле [1] в 1894 году. Несмотря на то, что клетки изначально были описаны Гюртле, термин остался в литературе для описания эпителиальных клеток, полученных от фолликул с онкоцитологической цитологией. Другие термины клеток Гюртле: онкоцитарные, эозинофильные и оксифильные клетки.

Один из самых сложных аспектов изучения Гюртле-клеточных опухолей – определить, является ли поражение доброкачественным или злокачественным. Первоначально считали, что клетка Гюртле является результатом старческих изменений в щитовидно-фолликулярно-эпителиальной клетке, потому что клетки Гюртле чаще встречаются у пожилых лиц; тем не менее, первоначальное понятие не может быть далеко от истины. Клетки Гюртле, как было показано, менее активны, чем фолликулярные клетки, и они показывают ограниченное производство тиреоглобулина. Однако, они содержат высокий уровень окислительных ферментов [2, 3, 4]. Было высказано предположение, что многочисленные митохондрии наблюдаются в Гюртле клетках, могут быть вторичными дефектами в митохондриальных ДНК, что приводит к митохондриальной дисфункции [5, 7]. Махимо и др. [6, 7] выявили крупные делеции в митохондриальной ДНК в клетках Гюртле и тиреоидите Хашимото, и в Гюртле-клеточных новообразованиях. Оно обусловлено тем, что в связи со снижением митохондрий активности вторичной по отношению к изменению в ДНК, митохондрии пролиферируют в результате общего увеличения их количества [7].

Клетки Гюртле присутствуют в различных неопухолевых условиях, связанных с щитовидной железой, и не являются специфическими процессом для любого заболевания. Метаплазия клеток Гюртле рассматривается в различных

доброкачественных заболеваниях, таких как аутоиммунный тиреоидит и многоузловой зоб, и в щитовидной железе пациентов, которые получали облучение и системную химиотерапию [8, 12]. Кроме того, щитовидная железа пациентов с длительным гипертиреозом (болезнь Грейвса) может показать очаги или диффузно изменённые клетки Гюртле [13]. На самом деле, Асканази первоначально описал эти клетки в клетках тиреотоксикоза [14]. В некоторых случаях можно часто найти целый узелок, состоящий из онкоцитов, и тогда отличие гиперплазии от неоплазии может стать проблематичным. Хотя онкоцитарные новообразования щитовидной железы охватывают различные фенотипы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения [15], поражения, которые вызывают наибольший интерес, являются патологией новообразований клеток Гюртле.

Некоторые опытные патологоанатомы считают, что узелки клетки Гюртле при тиреоидите могут быть различимы как метапластические, так и неопластические, по наличию очага поражения лимфоцитов в первом. Хотя существует тенденция в данном направлении, наш опыт показывает, что это не является абсолютным критерием ангиоинвазивных карцином клетки Гюртле, возникающих при хроническом тиреоидите, при которых лимфоциты проникали сквозь связки опухолевых клеток [16, 18]. По определению, новообразования клетки Гюртле состоят из 75% или более Гюртле клеток. Разнообразные новообразования щитовидной железы характеризуются наличием онкоцитарной цитологии. К ним относятся доброкачественные (аденомы клеток Гюртле, опухоли гранулированных клеток) и злокачественные (карцинома клеток Гюртле) новообразования, варианты папиллярного рака щитовидной железы, а также онкоцитарный вариант медуллярного рака. Были значительные споры в первичной эндокринной и хирургической литературе в сфере рас-

**Контакты:** Козыкенова Жанна Укошовна, докторант PhD по специальности «Медицина» ГМУ, г. Семей. Тел.: + 7 777 583 56 17, e-mail: alicher-02@mail.ru

**Contacts:** Zhanna Ukoshovna Kozykenova, PhD student of Medicine, State Medical University, Semey c. Ph.: + 7 777 583 56 17, e-mail: alicher-02@mail.ru

пространения злокачественного новообразования клетки Гюртле [19, 22]. Некоторые авторы упоминают, что более 80% из этих поражений являются доброкачественными (особенно при аденоматозных узлах клетки Гюртле), в то время как другие считали, что все новообразования клеток Гюртле являются злокачественными. Последним открытием было предложено, что первоначальные исследования на опухолях клетки Гюртле показали, что повреждения, которые были изначально диагностированы как доброкачественные, имели злокачественную тенденцию. На протяжении многих лет, несмотря на хорошие последующие исследования и усовершенствование критериев малигнизации инкапсулированных новообразований щитовидной железы, такие как капсульная и/или сосудистая инвазии, а также введение молекулярных методов, которые выявили онкоцитарные фолликулярные варианты папиллярного рака, было четко установлено, что существуют новообразования клетки Гюртле, которые имеют как доброкачественную, так и злокачественную тенденцию [23, 25, 26, 28]. Некоторые авторы считают, что трансформация малодифференцированных и анапластических форм может возникать в некоторых карциномах клеток Гюртле [29, 30]. Это подтверждается редкими случаями выявления опухолей клеток Гюртле в сочетании с анапластическими карциномами [31]. Эта ассоциация привела к предположению, что новообразования клетки Гюртле могут вести себя аналогично низкопробному папиллярному и фолликулярному раку, то есть, они могут превращаться в полноценные злокачественные новообразования. Частота таких случаев неизвестна, и трансформация чаще наблюдается в периоды рецидива и метастазирования, чем в первичных опухолях. Все формы неоплазии щитовидной железы скорее всего имеют онкоцитарный компонент. Это было показано с помощью нескольких различных исследований. Например, BRAF FV600E мутации видны во многих PTCs обычного типа, а также онкоцитарные варианты PTC, в то время как онкоцитарные фолликулярные варианты папиллярного рака не показывают эту аномалию [32, 33]. Кроме того, протоонкогенный / папиллярный рак щитовидной железы (*RET/PTC*) был продемонстрирован папиллярными карциномами, но не всегда в фолликулярных онкоцитарных вариантах PTC [34, 35]. Однако Cheung [36] и Belchetz [37] смогли перекалифицировать фолликулярные поражения, которые были бы истолкованы как аденомы клеток Гюртле, как онкоцитарные фолликулярные варианты папиллярного рака на основе ядерных функций и наличием *RET/PTC*. Доктор Belchetz [37] также отметил, что некоторые из поражений с *RET/PTC* перестановками показали метастазы в лимфоузлах и вели себя скорее как папиллярная карцинома. Ни одна из карцином Гюртле или аденомы, включенных в их исследованиях, не содержат *RET/PTC* перестановок. Недавно Sheu [38] отметил, что появились носители аллели C общего C825T полиморфизма в гуанин-нуклеотидном связывании белка 3, имеющих повышенный риск развития онкоцитарных опухолей щитовидной железы. Они предположили, что этот полиморфизм может быть фактором, способствующим развитию онкоцитарных опухолей щитовидной железы, хотя биологический механизм остается неясным. Они считают, что там может быть генетическая предрасположенность пациентов к развитию онкоцитарных новообразований щитовидной железы. Связано ли это

каким-то образом с митохондриальной ДНК измененной в онкоцитарной опухоли щитовидной железы, еще предстоит выяснить.

Gasparre и др. [39] недавно показали, что разрушительные мутации в митохондриальной ДНК были обнаружены в комплексе, субъединицей генов в новообразованиях клетки Гюртле, и этот вывод может быть маркером онкоцитарной щитовидной опухоли. Maximo и др. [40] недавно выявили соматический миссенс мутации в GRIM19 в приблизительно 11% спорадических карцином клетки Гюртле. Как полагают, GRIM19 стимулирует апоптоз как часть интерферона  $\beta$  и ретиноевой кислоты индуцированных путей клеточной гибели, является негативным регулятором роста клеток, участвует в метаболизме митохондрий и связан отчасти с митохондриальным комплексом. Baris и др. [41] показали, что онкоцитарные фолликулярные новообразования имеют отчетливые различия в экспрессии генов по сравнению с обычным типом PTC. С одной стороны, карциномы клетки Гюртле чаще экспрессируют гены, связанные с митохондриальным и клеточным метаболизмом. Кроме того, эта группа отмечает, что избыточная экспрессия дыхательной цепи комплексов III и IV характерна для развития онкоцитарных фолликулярных карцином. Все эти исследования указывают, что существует генетическая предрасположенность к развитию онкоцитарной опухоли щитовидной железы.

Тонкоигольная аспирационная биопсия не может различать клетки аденомы и карциномы Гюртле, потому что эти различия зависят от демонстрации капсульной и/или сосудистой инвазии гистопатологического исследования. Поэтому только цитопатолог может поставить диагноз поражения клетки Гюртле опухолью. Эти образцы демонстрируют монотонную популяцию клеток Гюртле, содержащих более 90% образца. Клетки расположены в листах фолликулярных групп и однократно рассеянных клеток. Некоторые авторы полагают, что на основе ядерной атипичности можно различать клетки аденомы и карциномы Гюртле, такие как видные ядрышки, высокие ядерно-цитоплазматические соотношения, а также ядерный плеоморфизм; однако, другие опровергали эти наблюдения. Было показано, что нарушения сосудов и интрацитоплазматических просветов чаще видны в неопластических, нежели в опухолевых поражениях [42]. Другие показали, что нарушения сосудов – более надежный критерий для диагностики клеток новообразования Гюртле по сравнению с интрацитоплазматическим просветом [43]. В нашем опыте монотонной популяции клеток Гюртле, содержащих более 90% образцов, является воспроизводимым и надежным критерием для диагностики клеток новообразования Гюртле.

## ВЫВОДЫ

Основываясь на данных молекулярно-генетических исследований, можно сделать вывод, что онкоцитарный фолликулярный рак щитовидной железы имеет более агрессивный характер. Наш aCGH анализ продемонстрировал амплификацию хромосомы 1p36. При онкоцитарной фолликулярной аденоме в опухоли обнаруживается нестабильная экспрессия 53BP1, тогда как при обычной фолликулярной аденоме выявляют стабильную экспрессию 53BP1. Амплификация хромосомы 1p36 при онкоцитарной фолликулярной аденоме дополнительно была подтверждена методом FISH анализа.

Таким образом, данное исследование выявляет нестабильную структуру экспрессии 53BP1 в онкоцитарной фолликулярной аденоме и ее ассоциацию с более высокой частотой CNA, определяемые по aCGH. Хотя необходимы дальнейшие исследования для определения патологической и клинической роли ядерных очагов 53BP1 в фолликулярных производных клетках новообразований. Полученные результаты данного исследования свидетельствуют об онкоцитарной фолликулярной аденоме, указывающей на повышенную геномную нестабильность по сравнению с неонкоцитарной фолликулярной аденомой.

**Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1 Hurthle K. Beiträge zur Kenntnis der Sekretionsvorgangs in der Schilddrüse // Arch Gesamte Physiol. – 1894. – Vol. 56. – P. 1-44

2 Harcourt-Webster J.N., Stott N.C. Histochemical study of oxidative and hydrolytic enzymes in the human thyroid // J Pathol Bacteriol. – 1966. – Vol. 92. – P. 291-302

3 Tremblay G. Histochemical study of cytochrome oxidase and adenosine triphosphatase in Askanazy cells (Hurthle cells) of the human thyroid // Lab Invest. – 1962. – Vol. 11. – P. 514-517

4 Tremblay G., Pearse A.G. Histochemistry of oxidative enzyme systems in the human thyroid, with special reference to Askanazy cells // J Pathol Bacteriol. – 1960. – Vol. 80. – P. 353-358

5 Maximo V., Soares P., Rocha A.S., Sobrinho-Simoes M. The common deletion of mitochondrial DNA is found in goiters and thyroid tumors with and without oxyphil cell change // Ultrastruct Pathol. – 1998. – Vol. 22. – P. 271-273

6 Maximo V., Soares P., Lima J., Cameselle-Teijeiro J., Sobrinho-Simoes M. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology: a study with emphasis on Hurthle cell tumors // Am J Pathol. – 2002. – Vol. 160. – P. 1857-1865

7 Maximo V., Sobrinho-Simoes M. Mitochondrial DNA ‘common’ deletion in Hurthle cell lesions of the thyroid // J Pathol. – 2000. – Vol. 192. – P. 561-562

8 Friedman N. Cellular involution in thyroid gland: significance of Hurthle cells in myxedema, exhaustion atrophy, Hashimoto’s disease and reaction in irradiation, thiouracil therapy and subtotal resection // J Clin Endocrinol. – 1949. – Vol. 9. – P. 874-882

9 Granter S.R., Cibas E.S. Cytologic findings in thyroid nodules after 131I treatment of hyperthyroidism // Am J Clin Pathol. – 1997. – Vol. 107. – P. 20-25

10 Katz S.M., Vickery A.L. The fibrous variant of Hashimoto’s thyroiditis // Hum Pathol. – 1974. – Vol. 5. – P. 161-170

11 Kendall C.H., McCluskey E., Meagles J.N. Oxyphil cells

in thyroid disease: a uniform change? // J Clin Pathol. – 1986. – Vol. 39. – P. 908-912

12 Kennedy J.S., Thomson J.A. The changes in the thyroid gland after irradiation with 131I or partial thyroidectomy for thyrotoxicosis // J Pathol. – 1974. – Vol. 112. – P. 65-81

13 LiVolsi V.A. Surgical Pathology of the Thyroid. – Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1990

14 Harcourt-Webster J.N., Stott N.C. Histochemical study of oxidative and hydrolytic enzymes in the human thyroid // J Pathol Bacteriol. – 1966. – Vol. 92. – P. 291-302

15 Hedinger C., Williams E., Sobin L. Histological Typing of Thyroid Tumours. World Health Organisation International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Albany. – NY: Springer-Verlag, 1988

16 Tallini G., Carcangiu M.L., Rosai J. Oncocytic neoplasms of the thyroid gland // Acta Pathol Jpn. – 1992. – Vol. 42. – P. 305-315

17 Thompson N.W., Dunn E.L., Batsakis J.G. et al. Hurthle cell lesions of the thyroid gland // Surg Gynecol Obstet. – 1974. – Vol. 139. – P. 555-560

18 Grant C.S., Barr D., Goellner J.R. et al. Benign Hurthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted? // World J Surg. – 1988. – Vol. 12. – P. 488-495

19 Bondeson L., Azavedo E., Bondeson A.G., Caspersson T., Ljungberg O. Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors // Cancer. – 1986. – Vol. 58. – P. 672-675

20 Bondeson L., Bondeson A.G., Ljungberg O. Treatment of Hurthle cell neoplasms of the thyroid // Arch Surg. – 1983. – Vol. 118. – P. 1453

21 Bondeson L., Bondeson A.G., Ljungberg O., Tibblin S. Oxyphil tumors of the thyroid: follow-up of 42 surgical cases // Ann Surg. – 1981. – Vol. 194. – P. 677-680

22 Caplan R.H., Abellera R.M., Kiskan W.A. Hurthle cell tumors of the thyroid gland: a clinicopathologic review and long-term follow-up // JAMA. – 1984. – Vol. 251. – P. 3114-3117

23 Gosain A.K., Clark O.H. Hurthle cell neoplasms: malignant potential // Arch Surg. – 1984. – Vol. 119. – P. 515-519

24 Gundry S.R., Burney R.E., Thompson N.W., Lloyd R. Total thyroidectomy for Hurthle cell neoplasm of the thyroid // Arch Surg. – 1983. – Vol. 118. – P. 529-532

25 Har-El G., Hadar T., Segal K., Levy R., Sidi J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a tumor of moderate malignancy // Cancer. – 1986. – Vol. 57. – P. 1613-1617

26 Bronner M., LiVolsi V.A. Oxyphilic (Askanazy/Hurthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behavior // Surg Pathol. – 1988. – Vol. 1. – P. 137-150

27 Johnson T.L., Lloyd R.V., Burney R.E. et al. Hurthle cell thyroid tumors: an immunohistochemical study // Cancer. – 1987. – Vol. 59. – P. 107-112

28 Carcangiu M.L., Bianchi S., Savino D. et al. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland // Cancer. – 1991. – Vol. 68. – P. 1944-1953

29 Okon K., Wierzchowski W., Jablonska E., Wojcik P., Steczko A. Anaplastic, sarcomatoid carcinoma of the thyroid originating from a Hurthle cell tumor // Pol J Pathol. – 2003. – Vol. 54. – P. 277-281

30 Papotti M., Torchio B., Grassi L., Favero A., Bussolati G. Poorly differentiated oxyphilic (Hurthle cell) carcinomas of the thyroid // Am J Surg Pathol. – 1996. – Vol. 20. – P. 686-694

31 Hunt J.L., Tometsko M., LiVolsi V.A., Swalsky P., Finkelstein S.D., Barnes E.L. Molecular evidence of anaplastic

transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid // *Am J Surg Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 1559-1564

32 Trovisco V., Vieira-Castro I., Soares P. et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma // *J Pathol.* – 2004. – Vol. 202. – P. 247-251

33 Soares P., Trovisco V., Rocha A.S. et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22. – P. 4578-4580

34 Chiappetta G., Toti P., Cetta F. et al. The RET/PTC oncogene is frequently activated in oncocyctic thyroid tumors (Hürthle cell adenomas and carcinomas), but not in oncocyctic hyperplastic lesions // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 364-369

35 Wirtschafter A., Schmidt R., Rosen D. et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis // *Laryngoscope.* – 1997. – Vol. 107. – P. 95-100

36 Cheung C.C., Schmidt R., Rosen D. et al. Molecular basis of Hurthle cell papillary thyroid carcinoma // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 878-882

37 Belchetz G., Cheung C.C., Freeman J. et al. Hurthle cell tumors: using molecular techniques to define a novel classification system // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2002. – Vol. 128. – P. 237-240

38 Sheu S.Y., Handke S., Brocker-Preuss M. et al. The C allele of the GNB3C825T polymorphism of the G protein beta3-subunit is associated with an increased risk for the development of oncocyctic thyroid tumours // *J Pathol.* – 2007. – Vol. 211. – P. 60-66

39 Gasparre G., Porcelli A.M., Bonora E. et al. Disruptive mitochondrial DNA mutations in complex I subunits are markers of oncocyctic phenotype in thyroid tumors // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 9001-9006

40 Maximo V., Soares P., Lima J., Cameselle-Teijeiro J., Sobrinho-Simes M. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hürthle cell) tumours of the thyroid // *Br J Cancer.* – 2005. – Vol. 92. – P. 1892-1898

41 Baris O., Mirebeau-Prunier D., Savagner F. et al. Gene profiling reveals specific oncogenic mechanisms and signaling pathways in oncocyctic and papillary thyroid carcinoma // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24. – P. 4155-4161

42 Elliott D.D., Pitman M.B., Bloom L., Faquin W.C. Fine-needle aspiration biopsy of Hürthle cell lesions of the thyroid gland: a cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis // *Cancer.* – 2006. – Vol. 108. – P. 102-109

43 Yang Y.J., Khurana K.K. Diagnostic utility of intracytoplasmic lumen and transgressing vessels in evaluation of Hürthle cell lesions by fine-needle aspiration // *Arch Pathol Lab Med.* – 2001. – Vol. 125. – P. 1031-1035

#### REFERENCES

1 Hurthle K. Beitrage zur Kenntniss der Secretionsvorgangs in der Schilddruse. *Arch Gesamte Physiol.* 1894;56:1-44

2 Harcourt-Webster JN, Stott NC. Histochemical study of oxidative and hydrolytic enzymes in the human thyroid. *J Pathol Bacteriol.* 1966;92:291-302

3 Tremblay G. Histochemical study of cytochrome oxidase

and adenosine triphosphatase in Askanazy cells (Huerthle cells) of the human thyroid. *Lab Invest.* 1962;11:514-7

4 Tremblay G, Pearse AG. Histochemistry of oxidative enzyme systems in the human thyroid, with special reference to Askanazy cells. *J Pathol Bacteriol.* 1960;80:353-8

5 Maximo V, Soares P, Rocha AS, Sobrinho-Simoes M. The common deletion of mitochondrial DNA is found in goiters and thyroid tumors with and without oxyphil cell change. *Ultrastruct Pathol.* 1998;22:271-3

6 Maximo V, Soares P, Lima J, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simes M. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology: a study with emphasis on Hürthle cell tumors. *Am J Pathol.* 2002;160:1857-65

7 Maximo V, Sobrinho-Simoes M. Mitochondrial DNA 'common' deletion in Hürthle cell lesions of the thyroid. *J Pathol.* 2000;192:561-2

8 Friedman N. Cellular involution in thyroid gland: significance of Hürthle cells in myxedema, exhaustion atrophy, Hashimoto's disease and reaction in irradiation, thiouracil therapy and subtotal resection. *J Clin Endocrinol.* 1949;9:874-82

9 Granter SR, Cibas ES. Cytologic findings in thyroid nodules after 131I treatment of hyperthyroidism. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:20-5

10 Katz SM, Vickery AL. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol.* 1974;5:161-70

11 Kendall CH, McCluskey E, Meagles JN. Oxyphil cells in thyroid disease: a uniform change? *J Clin Pathol.* 1986;39:908-12

12 Kennedy JS, Thomson JA. The changes in the thyroid gland after irradiation with 131I or partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *J Pathol.* 1974;112:6581

13 Li Volsi VA. Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1990

14 Harcourt-Webster JN, Stott NC. Histochemical study of oxidative and hydrolytic enzymes in the human thyroid. *J Pathol Bacteriol.* 1966;92:291-302

15 Hedinger C, Williams E, Sobin L. Histological Typing of Thyroid Tumours. World Health Organisation International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Albany, NY: Springer-Verlag; 1988

16 Tallini G, Carcangiu ML, Rosai J. Oncocyctic neoplasms of the thyroid gland. *Acta Pathol Jpn.* 1992;42:305-15

17 Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG et al. Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139:555-60

18 Grant CS, Barr D, Goellner JR et al. Benign Hurthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted? *World J Surg.* 1988;12:488-95

19 Bondeson L, Azavedo E, Bondeson AG, Caspersson T, Ljungberg O. Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors. *Cancer.* 1986;58:672-5

20 Bondeson L, Bondeson AG, Ljungberg O. Treatment of Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Arch Surg.* 1983;118:1453

21 Bondeson L, Bondeson AG, Ljungberg O, Tibblin S. Oxyphil tumors of the thyroid: follow-up of 42 surgical cases. *Ann Surg.* 1981;194:677-80

22 Caplan RH, Abellera RM, Kiskan WA. Hürthle cell tumors of the thyroid gland: a clinicopathologic review and long-term follow-up. *JAMA.* 1984;251:3114-7

- 23 Gosain AK, Clark OH. Hürthle cell neoplasms: malignant potential. *ArchSurg.* 1984;119:515-9
- 24 Gundry SR, Burney RE, Thompson NW, Lloyd R. Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasm of the thyroid. *Arch Surg.* 1983;118:529-32
- 25 Har-El G, Hadar T, Segal K, Levy R, Sidi J. Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland: a tumor of moderate malignancy. *Cancer.* 1986;57:1613-7
- 26 Bronner M, LiVolsi VA. Oxyphilic (Askenasy/Hürthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behavior. *Surg Pathol.* 1988;1:137-50
- 27 Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE et al. Hurthle cell thyroid tumors: an immunohistochemical study. *Cancer.* 1987;59:107-12
- 28 Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D et al. Follicular Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer.* 1991;68:1944-53
- 29 Okon K, Wierzchowski W, Jablonska E, Wojcik P, Steczko A. Anaplastic, sarcomatoid carcinoma of the thyroid originating from a Hürthle cell tumor. *PolJ Pathol.* 2003;54:277-81
- 30 Papotti M, Torchio B, Grassi L, Favero A, Bussolati G. Poorly differentiated oxyphilic (Hürthle cell) carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:686-94
- 31 Hunt JL, Tometsko M, LiVolsi VA, Swalsky P, Finkelstein SD, Barnes EL. Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1555-64.
- 32 Trovisco V, Vieira-Castro I, Soares P et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol.* 2004;202:247-51
- 33 Soares P, Trovisco V, Rocha AS, et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene.* 2003;22:4578-80
- 34 Chiappetta G, Toti P, Cetta F, et al. The RET/PTC oncogene is frequently activated in oncocyctic thyroid tumors (Hürthle cell adenomas and carcinomas), but not in oncocyctic hyperplastic lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:364-9
- 35 Wirtschaffter A, Schmidt R, Rosen D, et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope.* 1997;107:95-100
- 36 Cheung CC, Schmidt R, Rosen D, et al. Molecular basis of Hürthle cell papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:878-82
- 37 Belchetz G, Cheung CC, Freeman J et al. Hürthle cell tumors: using molecular techniques to define a novel classification system. *Arch Otolaryngol HeadNeck Surg.* 2002;128:237-40
- 38 Sheu SY, Handke S, Brocker-Preuss M et al. The C allele of the GNB3C825T polymorphism of the G protein beta3-subunit is associated with an increased risk for the development of oncocyctic thyroid tumors. *J Pathol.* 2007;211:60-6
- 39 Gasparre G., Porcelli AM., Bonora E. et al. Disruptive mitochondrial DNA mutations in complex I subunits are markers of oncocyctic phenotype in thyroid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:9001-6
- 40 Maximo V, Soares P, Lima J, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simes M. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hürthle cell) tumors of the thyroid. *Br J Cancer.* 2005;92:1892-8
- 41 Baris O, Mirebeau-Prunier D, Savagner F et al. Gene profiling reveals specific oncogenic mechanisms and signaling pathways in oncocyctic and papillary thyroid carcinoma. *Oncogene.* 2005;24:4155-61
- 42 Elliott DD, Pitman MB, Bloom L, Faquin WC. Fine-needle aspiration biopsy of Hürthle cell lesions of the thyroid gland: a cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer.* 2006;108:102-9
- 43 Yang YJ, Khurana KK. Diagnostic utility of intracytoplasmic lumen and transgressing vessels in evaluation of Hurthle cell lesions by fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1031-5

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**Ж.У. ҚОЗЫКЕНОВА<sup>1</sup>, Б.А. ЖЕТПІСБАЕВ<sup>1</sup>,  
Б.Ж. ТОҚТАБАЕВА<sup>1</sup>, Ж.Б. МУСАЖАНОВА<sup>1</sup>,  
М. НАКАШИМА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Қазақстан,

<sup>2</sup>Нагасаки университеті, Жапония

**ҚАЛҚАНША БЕЗІ ФОЛИКУЛЛЯРЛЫҚ ІСІКТЕРІНІҢ  
ОНКОЦИТАРЛЫҚ ТҮРІ (әдебиеттік шолу)**

Гюртле жасушалары фолликулярлы жасушалардан алынған эозинофилді жасушалар, олар қалқанша безінің зақымдалуында әртүрлі қатерлі және қатерлі емес ісіктермен байланысты болады. Гюртле жасушаларының зақымдалуы жеткілікті кең кездеседі. Жұмыстың мақсаты – Гюртле жасушаларына байланысты қалқанша безінің патологиялық жағдайларына шолу жасау және цитонкологиялық цитологиядағы қалқанша безінің патологиялық зақымдануларын талдау.

**Негізгі сөздер:** қалқанша безі, онкоцитарлық жасушалар, ісік, карцинома.

**S U M M A R Y**

**Zh.U. KOZYKENOVA<sup>1</sup>, B.A. ZHETPISBAYEV<sup>1</sup>,  
B.Zh. TOKTABAYEVA<sup>1</sup>, Zh.B. MUSAZHANOVA<sup>1</sup>,  
M. NAKASHIMA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Semey State Medical University, Kazakhstan.

<sup>2</sup>Nagasaki University, Japan

**ONCOCYTIC VARIANT OF FOLLICULAR THYROID TUMORS  
(literature review)**

Hürthle cells are eosinophilic cells obtained from follicular cells, which are connected with a different non-tumor and tumor lesions of the thyroid gland. The differential diagnosis of Hurthle cell destruction is in a quite wide range. The goal is to conduct the review of pathological conditions associated with Hurthle cells in the thyroid, and at the same time to discuss the pathology of thyroid lesions which are closely associated with cytooncological cytology.

**Key words:** thyroid gland, oncocyctic cells, tumor, carcinoma.

**Для ссылки:** Козыкенова Ж.У., Жетписбаев Б.А., Тоқтабаева Б.Ж., Мусажанова Ж.Б., Накашима М. Онкоцитарный вариант фолликулярных опухолей щитовидной железы (обзор литературы) // *Medicine (Almaty).* – 2016. – No 11 (173). – P. 60-64

Статья поступила в редакцию 08.11.2016 г.

Статья принята в печать 21.11.2016 г.