

# Ектопічний рак щитовидної залози яєчника – невирішені питання діагностики та лікування struma ovaria maligna

О. О. Ковальов<sup>1</sup>\*, А. С. Д. Е. Ф., О. П. Толок<sup>2</sup>, В. С., К. О. Ковальов<sup>1</sup>, В. С., Д.

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>Медичний онкологічний центр «Юліс», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:**  
struma ovarii,  
папілярний  
рак, ектопічна  
щитовидна залоза.

**Патологія. 2024.**  
**T. 21, № 3(62).**  
**C. 280-284**

\*E-mail:  
Kovalev.onco@gmail.com

Struma ovaria є ектопічною локалізацією зрілої тканини щитовидної залози в яєчниках. Це рідкісна форма монодермальної тератоми, що здебільшого є доброякісною патологією. Первинні злоякісні пухлини щитовидної залози в придатках матки представлені тиреоїдними карциномами. У зв'язку з рідкістю цієї патології (менше ніж 1 % усіх пухлин), і тому недостатністю особистого досвіду, недостатністю відомостей у фаховій літературі, а також через те, що досі не розроблено узагальнені рекомендації, під час терапії пацієнтів зі struma ovaria лікарі припускаються багатьох помилок.

**Мета роботи** – описати рідкісне клінічне спостереження первинного папілярного раку щитовидної залози у яєчнику й обговорити помилки, яких припустилися під час лікування.

**Клінічний випадок.** Під спостереженням перебували п'ятеро жінок із гістологічно підтвердженим діагнозом struma ovaria. У чотирьох пацієнок ураження мали доброякісний характер. В однієї хворої діагностовано ектопічну тиреоїдну карциному. Наведено історію хвороби 70-річної жінки, якій виконали операцію гістеректомії без наступного лікування у спеціалізованому онкологічному центрі з приводу первинного папілярного раку щитовидної залози в яєчнику.

**Висновки.** Під час спостереження за пацієнтами зі злоякісною struma ovaria клініцисти помилково не використовують рекомендації, розроблені для діагностики й комбінованого лікування високодиференційованих тиреоїдних карцином, незалежно від їхньої еутопічної чи ектопічної локалізації.

**Keywords:**  
struma ovarii,  
papillary cancer,  
ectopic thyroid  
gland.

**Pathologia.**  
**2024;21(3):280-284**

## Ectopic thyroid cancer in the ovary – unresolved issues of diagnosis and treatment of struma ovaria maligna

O. O. Kovalyov, O. P. Tolok, K. O. Kovalov

Struma ovaria is an ectopic localization of mature thyroid gland tissue in the ovaries. This rare form of monodermal teratoma is mostly a benign pathology. Primary malignant tumors of the thyroid gland in the appendages of the uterus are represented by thyroid carcinomas. Due to the rare pathology (less than 1 % of all tumors), insufficient information in the literature, lack of generalized recommendations and personal experience, doctors make many mistakes during the treatment of patients with struma ovary.

**The aim** of the work is to demonstrate a rare clinical observation of primary papillary thyroid cancer in the ovary and to discuss the mistakes that were made during treatment.

**Case report.** 5 women with a histologically confirmed diagnosis of struma ovary were under our observation. In 4 lesions were benign. One patient was diagnosed with ectopic thyroid carcinoma. The medical history of a 70-year-old woman who underwent hysterectomy without further treatment in a specialized oncology center for primary papillary thyroid cancer in the ovary is presented.

**Conclusions.** When managing patients with malignant struma ovary, clinicians mistakenly do not use the guidelines developed for the diagnosis and combined treatment of highly differentiated thyroid carcinomas, regardless of their eutopic or ectopic localization.

Struma ovaria є ектопічною локалізацією зрілої тканини щитовидної залози в яєчниках. Це рідкісна форма монодермальної тератоми, що здебільшого є доброякісною патологією. Первинні злоякісні пухлини щитовидної залози в придатках матки представлені карциномами, що гістологічно відповідають високодиференційованому тиреоїдному раку.

У зв'язку з рідкістю цієї патології (менше ніж 1 % усіх пухлин), і тому недостатністю особистого досвіду, недостатністю відомостей у фаховій літературі, а також через те, що досі не розроблено узагальнені рекомендації, під час терапії пацієнтів зі struma ovaria лікарі припускаються багатьох помилок [1,2,3].

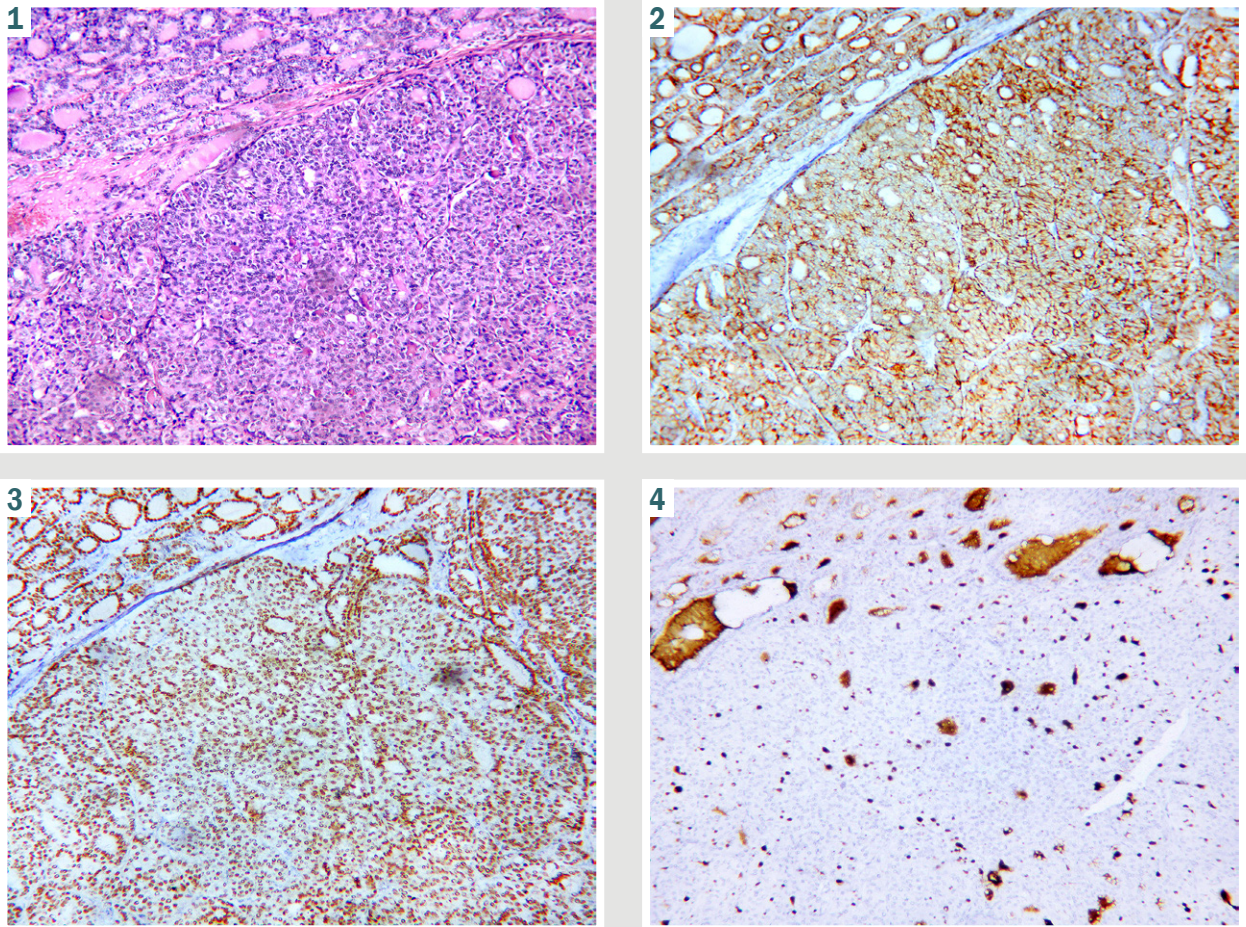
У статті порушено актуальні питання щодо ведення таких пацієнтів.

### Мета роботи

Описати рідкісне клінічне спостереження первинного папілярного раку щитовидної залози у яєчнику й обговорити помилки, яких припустилися під час лікування.

### Матеріали і методи дослідження

Обстеження, хірургічне лікування та наступне спостереження за хворою здійснили в КНП «Запорізький



**Рис. 1.** Папілярна карцинома щитовидної залози в яєчнику. Тканина струми та карциноми. Забарвлення на гематоксилін-еозин,  $\times 100$ .

**Рис. 2.** Папілярна карцинома щитовидної залози в яєчнику. Позитивне забарвлення на CK19 у ділянках струми та карциноми. Збільшення  $\times 100$ .

**Рис. 3.** Папілярна карцинома щитовидної залози в яєчнику. Позитивне забарвлення на TTF-1 у ділянках струми та карциноми. Збільшення  $\times 100$ .

**Рис. 4.** Папілярна карцинома щитовидної залози в яєчнику. Позитивне забарвлення на Thyroglobulin у ділянках струми та карциноми. Збільшення  $\times 100$ .

регіональний протипухлинний центр» ЗОР (м. Запоріжжя). Морфологічні й імуногістохімічні дослідження виконано в лабораторії OncoLab-Ulis (м. Запоріжжя, ліцензія № M11-21 від 29.03.2021 року).

Морфологічне дослідження біопсійного матеріалу здійснили, виконавши забарвлення гематоксиліном та еозином. Для імуногістохімічного дослідження використали антитіла Thyroid Transcription Factor TTF-1 (Diagnostic BioSystems, клон 8G7G3/1), Cytokeratin 19 (Diagnostic BioSystems, клон A53-B/A2.26), Thyroglobulin (Diagnostic BioSystems, клон 1D4), PAX-8 (Diagnostic BioSystems, клон BC12), SALL4 (Diagnostic BioSystems, Clone 6E3), CD56 (DAKO, клон 123C3), Synaptophysin (DAKO, клон DAK-SYNAP), Chromogranin A (Diagnostic BioSystems, клон LK2H10).

### Клінічний випадок

Жінка віком 70 років перебувала на лікуванні в КНП «Запорізький регіональний протипухлинний центр» ЗОР (м. Запоріжжя), до якого звернулася в

серпні 2022 року. З анамнезу відомо, що у віці 38 років перенесла ампутацію матки зі збереженням яєчників з приводу доброякісної патології. Під час УЗД-обстеження виявлено пухлину лівого яєчника розміром  $80 \times 83 \times 75$  мм. СА125 залишався на нормальному рівні – 9,2 Од/мл.

Ознак ураження інших органів, зокрема й щитовидної залози, не було. Тиреоїдний статус у хворої перед лікуванням не вивчали.

Під час операції виявлено пухлину, що візуально схожа на злоякісну. Новоутворення видалено разом із шийкою матки, правим незміненим яєчником і великим чепцем.

Під час первинного гістологічного дослідження наявність епітеліального раку яєчника виключено, і тому ад'ювантну хіміотерапію не призначено. Пацієнтка направлена до сімейного лікаря для наступного спостереження.

Діагноз папілярна карцинома щитовидної залози в яєчнику (*struma ovaria maligna*) встановлений у патологічній лабораторії OncoLab-Ulis, до якої препарати

надійшли для консультування й імуногістохімічного дослідження.

Гістологічно утворення сформовано зрілою фолікулярною тканиною щитовидної залози. В одній із ділянок пухлина мала солідну будову з ознаками інвазивного росту в прилеглу строму яєчника без ураження капсули. Клітини мали просвітлені ядра із включеннями та борізтками; це характерно для папілярної карциноми щитовидної залози. Виявлено велику кількість атипичних фігур мітозів. Отже, за гістологічною будовою утворення відповідало струмі яєчника з малігнізацією (рис. 1).

У результаті імуногістохімічного дослідження встановлено, що клітини позитивні на CK19, TTF-1, Thyroglobulin, негативні на SALL4, синаптофізін і хромогранін (рис. 2, 3, 4).

Визначений імунофенотип виключав пухлину з клітин статевого тяжа, струмальний карциноід і підтверджував діагноз папілярна карцинома щитоподібної залози, що виникла на фоні струми яєчника (ICD-0 8260/3, МКХ-10: C56).

Оскільки пацієнтка проживала на тимчасово окупованій території та внаслідок військових дій в Україні, надалі рекомендації вона отримувала on line.

Відомо, що місцевопоширений рецидив у черевній порожнині у неї розвинувся протягом 6 місяців. Хвора померла від прогресування злоякісної пухлини через 1,5 року після оперативного втручання. Будь-якого лікування за цей час хвора не отримала.

## Обговорення

Назву «тератома» вперше застосував Рудольф Вірхов у 1863 році у виданні «Die krankhaften Geschwülste» [4]. У перекладі з грецької «teras» означає монстр. Цей термін продовжують використовувати вже понад 160 років.

Зрілі кістозні тератоми майже завжди є доброякісними зі швидкістю зростання 1,8 мм на рік. У поодиноких випадках ці пухлини можуть зазнавати трансформації.

До злоякісних монодермальних тератом яєчника належать невральні пухлини, карциноїди та struma ovaria. Struma ovaria гістологічно представлена карциномою, яка схожа на новоутворення, що виникають в еутопічній щитовидній залозі [5].

Щитовидна залоза – перший ендокринний орган, який починає розвиватися з ентодерми під час ембріонального розвитку плода [6]. Між третім і четвертим гестаційним тижнем вона мігрує з ділянки зачатка в примітивній кишці до передньої поверхні шиї. Якщо тиреоїдна тканина нездатна опуститися у своє кінцеве місце перед трахеєю, орган може опинитися у будь-якій ділянці людського тіла. Аномальна міграція зародкових тиреоїдних клітин пов'язана з мутаціями певних генів і факторів транскрипції (TTF-1, Nkx2-5, Foxe1, TTF-2 та PAX-8) [7].

Ектопічна тканина щитовидної залози може розташовуватися в трахеї, піднебінних мигдаликах, райдужній оболонці ока, гіпофізі, тимусі, надниркових залозах, органах шлунково-кишкового тракту та репродуктивної системи [8]. Struma ovaria є ектопічною локалізацією

зрілої тканини щитовидної залози, що функціонує, в яєчниках. Вперше ця патологія описана у 1899 році R. Boettlin [9] та S. Gottschalk [10].

Гістологічно пухлина є тератомою, проте можуть бути варіанти серозних або муцинозних цистаденом. Про наявність struma ovaria можна зробити висновок, якщо в пухлині є понад 50 % тканини щитовидної залози. Здебільшого новоутворення не має ознак злоякісності, хоча навіть при доброякісному струмозі зрілі імпланти тиреоїдної тканини іноді поширюються по всій черевній порожнині. Злоякісне ураження представлене папілярною, фолікулярною або змішаною карциномою. Агресивніші фенотипи виявляють дуже рідко. Ураження яєчника зазвичай однобічні, найчастіше виявляють ураження лівого яєчника.

Тканина struma ovaria може включати елементи муцинозної цистаденокарциноми, пухлину Бреннера, карциноїд або меланому. Часто у пацієнтів виявляють кристали моногідрату кальцію, що визначають як специфічну ознаку пухлин тиреоїдного походження [11].

Діагноз підтверджують за допомогою імуногістохімічного забарвлення на Thyroid Transcription Factor, PAX-8, тиреоглобулін і CK19.

Патологічні критерії, що використовують для опису карциноми щитовидної залози, також застосовують для діагностики struma ovaria maligna. Доказом злоякісного характеру пухлини є морфологічні ознаки клітинної атипії, гіперплазія, ядерний поліморфізм, мітотична активність, інвазія в навколишні судини та капсулу яєчника. Папілярний тип раку є найпоширенішим. Struma ovaria maligna слід відрізнити від метастазів у яєчник первинного раку щитовидної залози.

В окремих випадках про злоякісність можна зробити висновок лише клінічно, коли через кілька місяців або років після видалення пухлини виникає рецидив чи з'являються віддалені гематогенні метастази тиреоїдного раку.

Злоякісна struma ovaria зумовлює необхідність виконання повної абдомінальної гістеректомії з лімфодисекцією.

Після операції для стадіювання захворювання, пошуку резидуальної пухлини та можливих мікротастазів слід здійснити сканування всього тіла з радіоактивним йодом-131. Це дає змогу встановити, чи є активна тканина щитовидної залози в ділянці малого таза, інших відділах черевної порожнини, лімфатичних вузлах і віддалених вісцеральних органах. Перед скануванням виконують повну тиреоїдектомію, інакше радіоактивний йод буде накопичуватися тільки в щитовидній залозі. Якщо виявляють залишкову пухлину, виконують терапевтичну радіоактивну абляцію з I-131 [12, 13]. Така тактика доцільна через високу частоту рецидивів тиреоїдного раку яєчників, що виникає у 50 % випадків. Найчастіше виявляють внутрішньочеревні метастази, ураження легень, кісток і головного мозку [14, 15, 16].

Надалі моніторинг передбачає аналізи крові на рівень тиреоглобуліну (маркер раку щитовидної залози) та тиреотропного гормона. Для моніторингу можливих рецидивів чи метастазів регулярно виконують УЗД, КТ чи МРТ.

Майже в усіх пацієнтів з ектопічною щитовидною залозою будь-якої локалізації, включаючи струмозні пухлини яєчників, визначають стан гіпотиреозу.

Вважають, що злоякісна *struma ovaria* є єдиною пухлиною, що може синтезувати ектопічні тиреоїдні гормони. Саме це є ознакою ендокринного паранеопластичного синдрому.

Біохімічний стан тиреотоксикозу визначають за низьким рівнем тиреотропного гормону, підвищеним рівнем вільного тироксину (Т4), трийодтироніну (Т3) та тиреоглобуліну. Зв'язок хвороби Грейвса зі струмою яєчників досі остаточно не встановлено. Можливо, цей стан можна пояснити стимулювальним впливом сироваткових імуноглобулінів (антитіл до рецептора тиреотропіну TRAb) на функцію тиреоїдних клітин у яєчниках і щитовидній залозі [17,18].

Отже, агресивне лікування злоякісної *struma ovaria* з видаленням пухлини яєчника, повною тиреоїдектомією, абляцією залишкових клітин радіоактивним йодом і підтримувальною терапією левотироксином є складним, але оптимальним варіантом лікування. Такої думки нині дотримуються більшість дослідників [19,20]. Втім, зауважимо, що окремі дослідники відстоюють думку про доцільність застосування менш агресивного підходу, оскільки високодиференційовані пухлини, які походять з тканин щитовидної залози, начебто, є менш агресивними, а хвороба характеризується низьким ризиком смертності.

Наше спостереження з негативним віддаленим результатом лікування хворої свідчить, що поведінка раку щитовидної залози в яєчнику залишається непередбачуваною і не корелює з морфологією пухлини. Це підтверджує доцільність призначення більш агресивного комбінованого лікування хворих на *struma ovaria maligna*.

Можливо, стратифікація пацієнтів за іншими клінічними та молекулярними факторами ризику допоможе обрати оптимальну відповідну терапію для кожного хворого. На жаль, терапія таких пацієнтів досі не стандартизована, оскільки через малу кількість спостережень багаточентрові клінічні дослідження не здійснювали.

Для визначення лікувальної тактики у хворих на злоякісну *struma ovaria* обов'язковим залишається мультидисциплінарний консиліум із залученням онкологів, гінекологів, хірургів, радіотерапевтів і фахівців із лікування тиреоїдного раку.

## Висновки

1. Папілярний рак щитовидної залози в яєчнику є рідкісною, але можливою причиною первинного злоякісного ураження придатків матки.

2. Наявність *struma ovaria maligna* потребує не тільки виконання хірургічної циторедуктивної операції, але й призначення комбінованого лікування, яке отримують хворі на високодиференційовані карциноми, розташовані в еутопічній щитовидній залозі.

3. Після гістеректомії хворим слід виконати повну тиреоїдектомію, здійснити сканування всього тіла з йод-131, якщо необхідно, – радіологічну абляцію залишкової пухлини.

4. Надалі пацієнт має отримувати L-тироксин, періодично йому треба здійснювати моніторинг тиреоглобуліну.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні тиреоїдного статусу хворих на *struma ovaria*, рівня аутоантитіл у них, а також у дослідженні механізмів розвитку ендокринного паранеопластичного синдрому.

## Фінансування

Фінансування наукової роботи здійснено завдяки медичному онкологічному центру «Юліс» і благодійній організації фонду «Світ проти раку» (ЄДРПОУ 44711449).

## Подяки

Автори висловлюють подяку співробітникам лабораторії OncoLab-Ulis за можливість користуватися патологічним архівом і за виконання морфологічних, імуногістохімічних досліджень.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 17.10.2024

Схвалено до друку / Accepted: 22.10.2024

## Відомості про авторів:

Ковальов О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8191-3132

Толок О. П., зав. патологічного відділення, Медичний онкологічний центр «Юліс», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-7832-912X

Ковальов К. О., канд. мед. наук, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-2232-3429

## Information about the authors:

Kovalyov O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Tolok O. P., MD, Head of the Pathology Department, Medical Oncology Center "Yulis", Zaporizhzhia, Ukraine.

Kovalov K. O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Goswami A, Gautam H, Kathar K, Goswami P. A Case of Cystic Struma Ovarii: A Rare Ovarian Tumor. *J South Asian Feder Obst Gynaec.* 2021;12(5):32-2. [10.5005/jp-journals-10006-1815](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1815)
- Li S, Kong S, Wang X, Zhang X, Yin M, Yang J. Survival Outcomes and Prognostic Predictors in Patients With Malignant Struma Ovarii. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:774691. doi: [10.3389/fmed.2021.774691](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.774691)
- Fernández Catalina P, Rego Iraeta A, Lorenzo Solar M, Sánchez Sobrino P. Sincronous malignant struma ovarii and papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Nutr.* 2016 Aug-Sep;63(7):366-7. English, Spanish. doi: [10.1016/j.endonu.2016.05.002](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.05.002)
- Virchow R. Die krankhaften Geschwülste. Erster Band: Dreissig Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin. Berlin, Germany: Springer; 2013.

5. Ahmed A, Lotfollahzadeh S. Cystic Teratoma. [Updated 2023 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564325/>
6. Alanazi SM, Limaïem F. Ectopic Thyroid. [Updated 2023 Jan 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539892/>
7. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>
8. Raji Y, Gupta S, Pucar D, Keshavamurthy JH. Ectopic thyroid: The great mimicker. *Lung India*. 2018;35(3):248-50. doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_141\_17
9. Boettlin R. Über zahnentwicklung in dermoid cysten des ovariums. *Virchows Arch Path Arat*. 1889;115:493-504.
10. Gottschalk, S. Ein neuer Typus einer kleincystischen bösartigen Eierstockgeschwulst. *Arch Gynak*. 1899;59:676-98. doi: 10.1007/BF01948483
11. Ayhan S, Kilic F, Ersak B, Aytekin O, Akar S, Turkmen O, et al. Malignant struma ovarii: From case to analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(9):3339-51. doi: 10.1111/jog.14902
12. Wu M, Hu F, Huang X, Tan Z, Lei C, Duan D. Extensive peritoneal implant metastases of malignant struma ovarii treated by thyroidectomy and 131I therapy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13867. doi: 10.1097/MD.00000000000013867
13. Leuştean L, Ungureanu MC, Preda C, Bilha SC, Obrocea F, Dănilă R, et al. Management of malignant struma ovarii: is aggressive therapy justified? Case report and literature review. *Thyroid Res*. 2022;15(1):14. doi: 10.1186/s13044-022-00132-6
14. Li S, Yang T, Li X, Zhang L, Shi H, Cheng N, et al. FIGO Stage IV and Age Over 55 Years as Prognostic Predictors in Patients With Metastatic Malignant Struma Ovarii. *Front Oncol*. 2020;10:584917. doi: 10.3389/fonc.2020.584917
15. Li S, Yang T, Xiang Y, Li X, Zhang L, Deng S. Clinical characteristics and survival outcomes of malignant struma ovarii confined to the ovary. *BMC Cancer*. 2021;21(1):383. doi: 10.1186/s12885-021-08118-7
16. Li S, Kong S, Wang X, Zhang X, Yin M, Yang J. Survival Outcomes and Prognostic Predictors in Patients with Malignant Struma Ovarii. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:774691. doi: 10.3389/fmed.2021.774691
17. Prentice J, Panter K, Attygalle A, Ind T, Prentice M. Pure T3 thyrotoxicosis from a Struma Ovarii characterised by a paradoxical rise in thyroxine on treatment. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020;2020:19-0097. doi: 10.1530/EDM-19-0097
18. Reyhan SK, Shirzad R, Shirzad N, Azmoudeh-Ardalan F, Hemmatabadi M. Toxic multi goiter and struma ovarii coexistence: Report of a rare case. *Turk J Endocrinol Metab*. 2021;25(2):243-8. doi: 10.25179/tjem.2021-81052
19. Leuştean L, Ungureanu MC, Preda C, Bilha SC, Obrocea F, Dănilă R, et al. Management of malignant struma ovarii: is aggressive therapy justified? Case report and literature review. *Thyroid Res*. 2022;15(1):14. doi: 10.1186/s13044-022-00132-6
20. Cui Y, Yao J, Wang S, Zhao J, Dong J, Liao L. The Clinical and Pathological Characteristics of Malignant Struma Ovarii: An Analysis of 144 Published Patients. *Front Oncol*. 2021;11:645156. doi: 10.3389/fonc.2021.645156