

## **Трудности морфологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы на до- и интраоперационном этапе**

*Республиканский центр опухолей щитовидной железы*

Морфологическая дифференциальная диагностика «фолликулярных» заболеваний щитовидной железы (аденоматозный зоб, аденома, фолликулярный вариант папиллярного либо медуллярного рака и фолликулярный рак) представляет определенные трудности, особенно на интраоперационном этапе. Целью представляемой работы стал анализ результатов интра- и послеоперационного цитологического и гистологического изучения узловых образований, в дооперационном периоде расцененных как «фолликулярные опухоли». Применяемые в настоящее время методы исследования обладают низкой разрешающей способностью интраоперационно диагностировать фолликулярный вариант папиллярного рака и фолликулярный рак - точность цитологической диагностики «фолликулярных опухолей» щитовидной железы составила 82,8%, чувствительность – 23,1%, специфичность – 98,0%, предсказательная ценность позитивного результата была на уровне 75,0% и предсказательная ценность негативного результата – 83,3%.

Таким образом, рекомендуется использовать в повседневной практике следующий стандарт: аспирационная биопсия (возможно, неоднократная!) обязательно должна выполняться на дооперационном этапе в лечебно-диагностических мероприятиях по поводу образований щитовидной железы. Срочное гистологическое исследование не проводится в случаях получения заключения цитолога о «фолликулярной опухоли», но рекомендуется операция в объеме лобэктомии или тотальной тиреоидэктомии в зависимости от желания пациента, информированного о высоком риске повторного оперативного вмешательства, если «фолликулярная опухоль» окажется раком. Если же у цитолога возникает подозрение к папиллярному раку, то операция сопровождается обязательным изучением, как замороженных срезов, так и цитологических мазков-отпечатков и/или скарификатов.

Fridman M.V., Meleshko O.I.

re- and intraoperative morphological diagnosis of “follicular neoplasm” of the thyroid. This article focuses on follicular-patterned tumors of the thyroid gland and their differential diagnosis. The aim of the present study was to compare the results of intra- and postoperative histological examination and evaluate criteria for cytological verification of carcinoma. This was a retrospective study of 64 cases of encapsulated “follicular tumors” of the thyroid gland with the final histopathologic diagnosis taken as the “gold standard”. The accuracy (82,8%) sensitivity (23,1%), specificity (98,0%), predictive value of positive results (75,0%) and predictive value of negative results (83,3%) of intraoperative cytology and frozen section let us conclude that (1) these methods are valid in screening thyroid nodules for the presence of papillary carcinoma but (2) unable to establish the proof of follicular carcinoma. So, if intraoperative cytology suggests or confirms papillary carcinoma then frozen section is performed. Otherwise, if intraoperative cytology suggests a follicular neoplasm, then the specimen should be fixed for routine investigation

Термин «фолликулярный» применяется к опухолям и опухолеподобным процессам щитовидной железы (ЩЖ) либо если речь идет о гистогенезе, либо для характеристики особенностей строения. Приоритет в изучении группы «фолликулярных» заболеваний ЩЖ принадлежит Z.W. Baloch и V.A. LiVolsi, которые рассматривают аденоматозный зоб, аденому, фолликулярный вариант папиллярного либо медуллярного рака и фолликулярный рак как раз в этом втором значении термина [8]. Следует отметить, что в отечественной литературе проблемы диагностики этой группы опухолей и опухолеподобных поражений не получили должного освещения [1,2].

Фолликулярная архитектура наиболее распространена среди образований щитовидной железы, поскольку именно фолликул рассматривается как структурно-функциональная единица этого органа. Инкапсулированные, частично инкапсулированные и неинкапсулированные опухоли и опухолеподобные поражения ЩЖ соответствующего строения в зависимости от клеточных изменений и характера роста (инвазия капсулы, сосудов) классифицируются как аденома, рак или аденоматозный зоб и объединяются в группу «фолликулярных» заболеваний [8].

При работе с материалом аспирационной биопсии основная проблема цитологической диагностики возникает при попытке до- и интраоперационной верификации двух форм «фолликулярных» новообразований - фолликулярного варианта папиллярного рака и фолликулярного рака щитовидной железы. Согласно Z.W. Baloch et al. [6], при этих карциномах в аспирате наблюдается скопление однотипных клеток (монослой или микрофолликулы) с умеренной или выраженной их скученностью и наплывом. Клетки фолликулов щитовидной железы округлой формы с равномерным распределением хроматина в ядрах и мелкими ядрышками, что не позволяет достоверно дифференцировать аденому и рак. Эти особенности позволяют рассматривать фолликулярный вариант папиллярного рака (ФВПР), фолликулярный рак и аденому щитовидной железы с точки зрения цитологической схемы «фолликулярных опухолей» (follicular neoplasm) [6].

Условия работы Республиканского центра опухолей щитовидной железы (РЦОЩЖ) требуют широкого использования для диагностики новообразований метода замороженных срезов. Очевидно, этой зависимости от интраоперационного гистологического исследования можно было бы избежать, если бы на дооперационном этапе цитолог более определенно мог бы высказаться о злокачественном потенциале опухоли щитовидной железы. Поскольку «фолликулярные опухоли» и есть то препятствие, что стоит на пути улучшения показателей дооперационной верификации, целью представленной работы стал анализ результатов интра- и послеоперационной диагностики новообразований этой группы.

#### Материал и методы

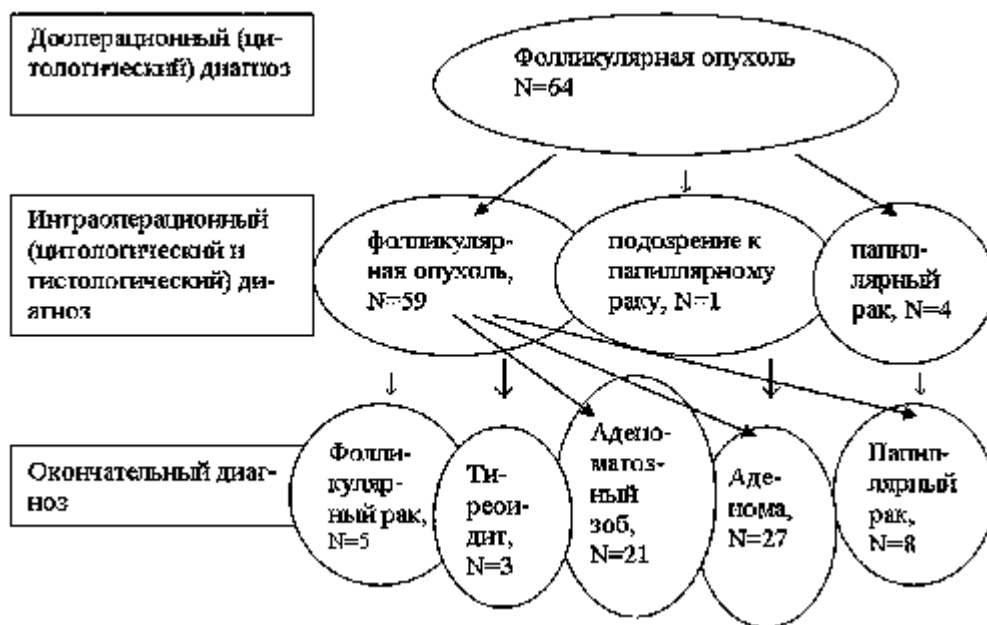
Были изучены результаты морфологического исследования ЩЖ 64 больных (53 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 14 до 76 лет (в среднем – 43 года), находившихся с января по апрель 2004 г. на лечении в РЦОЩЖ по поводу «фолликулярной опухоли». На этапе дооперационного обследования выполнялись стандартные диагностические процедуры: пальпация, ультразвуковое исследование органа и регионарных лимфатических узлов, тонкоигольная аспирационная биопсия. Мазки-отпечатки и скарификаты, полученные во время операции, окрашивались азур-эозином по Гимзе, гистологические срезы – гематоксилином и эозином. Анализировались результаты интраоперационного цитологического и

гистологического исследования в сравнении с окончательным диагнозом. По известным методикам [11] вычислялись точность, чувствительность, специфичность, предсказательная ценность результатов методов диагностики.

#### Результаты и обсуждение

В результате исследования 64 экспресс-биопсий больных с «фолликулярными опухолями» щитовидной железы цитологически в одном наблюдении заподозрен папиллярный рак (окончательный диагноз – фолликулярная аденома), в 4 случаях диагностирован папиллярный рак (подтвержден гистологической интра- и послеоперационной диагностикой у 3 пациентов) и в остальных наблюдениях до- и интраоперационный диагноз не изменился (при гистологическом исследовании дополнительно было выявлено 5 случаев фолликулярного рака и столько же папиллярного). Т.о., злокачественная опухоль была обнаружена у 13 из 64 пациентов (20,3% всех «фолликулярных опухолей»), причем цитологическим методом верифицировано всего три папиллярных рака (4,7%) и еще в одном наблюдении (1,5%), папиллярный рак был диагностирован во время операции патологоанатомом (цитологический диагноз – «фолликулярная опухоль»). Соответственно, 4 случая папиллярного рака и все 5 наблюдений фолликулярного рака ни цитологическим, ни гистологическим методом при экспресс-биопсии доказать не удалось (на схеме).

#### Структура изученного материала



Следовательно, точность цитологической диагностики рака среди «фолликулярных опухолей» щитовидной железы составила 82,8%, чувствительность – 23,1%, специфичность – 98,0%, предсказательная ценность положительного результата была на уровне 75,0% и предсказательная ценность отрицательного результата – 83,3%. В то же время, точность совместной цитологической и гистологической диагностики карциномы была незначительно выше – 85,9%, чувствительность гистологического метода не превышала 30,8% при 100% специфичности (предсказательная ценность положительного результата интраоперационного гистологического исследования была на уровне 100% и предсказательная ценность отрицательного результата – 85%).

Исключая папиллярные карциномы размером до 0,5 см, основные трудности диагностики, с которыми сталкивается цитолог и патологоанатом при попытке

определился со злокачественным потенциалом «фолликулярной опухоли» при экспресс-биопсии, охватывают инкапсулированные фолликулярный или макропапиллярный варианты папиллярного рака, оксифильноклеточный папиллярный рак альвеолярно-фолликулярного строения и все варианты фолликулярного рака. В последнем случае, наш опыт показывает, что даже при видимой невооруженным глазом инвазии за пределы капсулы щитовидной железы (например, при плохо дифференцированном раке инсулярного, трабекулярного или солидного строения), цитолог не имеет достаточных оснований верифицировать опухоль из-за неопределенности критериев злокачественности при диагностике фолликулярного рака.

Интраоперационная диагностика «фолликулярных» заболеваний возможна только при сочетанном цитологическом и гистологическом исследовании образцов тканей. Изучаются наиболее «подозрительные» узлы щитовидной железы (выраженная капсула, умеренная плотность образования, цвет слоновой кости на разрезе). Изменениям на светооптическом уровне либо не придают особого значения, либо не учитывают вовсе (инвазия капсулы и сосудов обнаруживается крайне редко, а клеточные аномалии, характерные для папиллярного рака не видны в препаратах, изготовленных методом замороженных срезов). Следовательно, ФВПР (особенно, инкапсулированный вариант) с большей степенью вероятности может быть установлен по цитологическим данным [14,15].

Z.W. Baloch et al. [7] обратили внимание на характерные цитологические изменения, объясняющие сложности диагностики ФВПР. К ним относятся: повышенное скопление клеток в материале тонкоигольной биопсии и умеренное либо обильное скопление водянистого коллоида. Клетки расположены в один слой либо синцитиальными скоплениями, а также формировали микрофолликулы, но вне зависимости от организации было зафиксировано укрупнение ядер (в отдельных клетках появлялась онкоцитарная трансформация цитоплазмы). Характерная для классического папиллярного рака цитологическая картина (густой эозинофильный коллоид, сосочки и выраженные клеточные трансформации) встречалась всего в 30% наблюдений ФВПР. При сравнении цитологических и гистологических изменений оказалось, что опухоли, 4 наблюдения в собственном материале, верификации которых не удалось получить интраоперационно, были инкапсулированы, не сопровождалась инвазией за пределы капсулы, а бесспорные участки папиллярного рака обнаруживались в виде мультицентрических очагов преимущественно в субкапсулярной зоне узла и сочетались с фиброзом, вовлекавшим, в основном, центральную часть образования (рис.1-4). При инкапсулированном ФВПР главным образом выявлялись клетки кубического эпителия с изменениями, которые постоянно встречаются при гиперпластических (аденоматозных) зобах. J.M. Khan et al. [12] показали, что в результате этих особенностей строения методом тонкоигольной биопсии удастся верифицировать только 9,8% всех случаев ФВПР на дооперационном этапе.

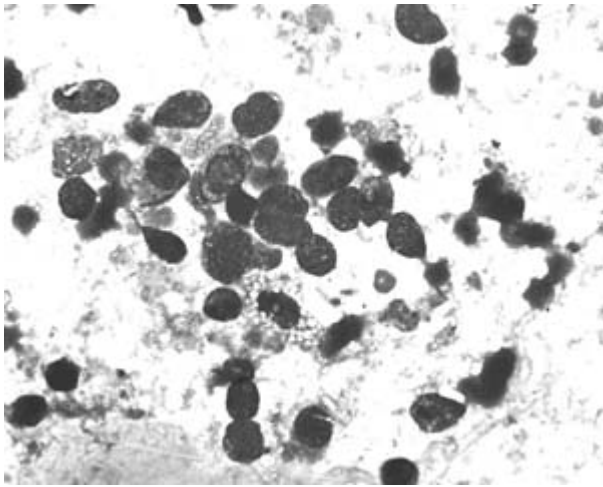


Рис.1. В мазке-отпечатке видны полиморфные клетки с мелкоячеистой цитоплазмой и внутриядерными включениями. Окраска азур-эозин по Гимзе. Ув. X1000

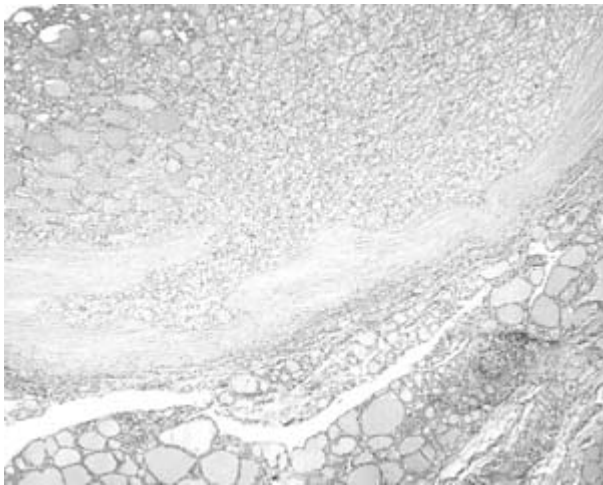


Рис.2. Инкапсулированная фолликулярная опухоль микро-среднефолликулярного строения с инвазией до половины утолщенной капсулы. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X50

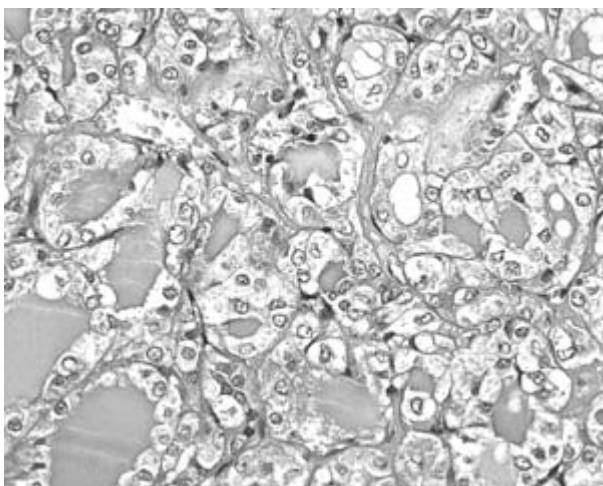


Рис.3. Тот же препарат. Цитологические признаки папиллярного рака – укрупнение и полиморфизм ядер, преобладают оптически прозрачные ядра, видны внутриядерные бороздки. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X400

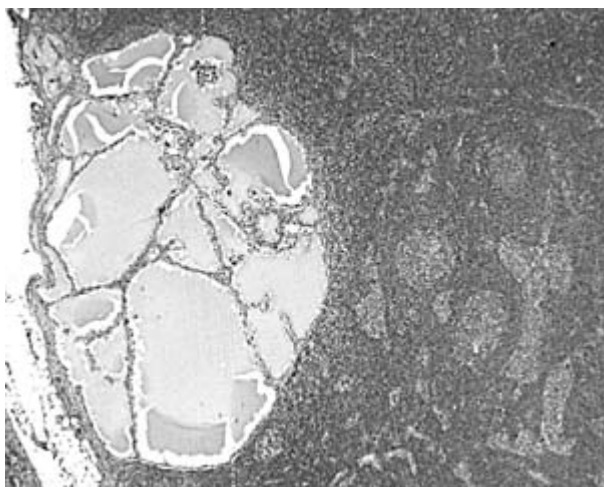


Рис.4. Тот же пациент. Микрометастаз фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в субкапсулярной зоне лимфатического узла шеи. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X50

Существуют противоречивые точки зрения относительно ценности использования замороженных срезов в верификации рака ЩЖ с фолликулярной архитектурой. Бесперспективность срочного гистологического исследования для дифференциальной диагностики аденомы, аденоматозного зоба и инкапсулированного фолликулярного рака очевидна: при лимите времени невозможно выполнение обязательного в таких случаях тотального исследования капсулы опухоли. Однако ФВПР может быть диагностирован если не гистологическим, то срочным цитологическим изучением в большинстве случаев [3]. Интересно отметить, что гипердиагностика рака цитологом на материале срочных биопсий связана с онкоцитарными «фолликулярными» новообразованиями и клеточными изменениями при хроническом тиреоидите (или возникшими после пункции участками атипической пролиферации на границе с фиброзом, лимфоидной инфильтрацией и новообразованием сосудов микроциркуляторного русла). Z.W. Baloch, V.A. LiVolsi [9] для этих трансформаций ввели термин “Worrisome Histologic Alteration Following FNA of Thyroid” – участки клеточной атипичности, подозрительные к раку, возникновение которых связано с тонкоигольной аспирационной биопсией.

Несмотря на это, аспирационная биопсия рекомендуется как обязательный метод в лечебно-диагностических мероприятиях по поводу образований щитовидной железы [4]. Срочное гистологическое исследование не проводится в случаях получения заключения цитолога о «фолликулярной опухоли», но рекомендуется операция в объеме гемитиреоидэктомии или тотальной тиреоидэктомии в зависимости от желания пациента, информированного о высоком риске повторного оперативного вмешательства, если «фолликулярная опухоль» окажется карциномой. Если же у цитолога возникает подозрение к папиллярному раку, то операция сопровождается обязательным изучением, как замороженных срезов, так и цитологических мазков-отпечатков и/или скарификатов. J.A. Tworek et al.(1998) нашли, что чувствительность и специфичность при сочетании этих методов диагностики достигает 98-100% [14].

Определенные трудности в диагностике рака ЩЖ фолликулярной архитектуры возникали и на этапе послеоперационного исследования и были связаны с оксифильноклеточным типом опухолей. Карциномы ЩЖ с чертами папиллярного и фолликулярного рака (особенно, оксифильноклеточные) были описаны J. Rosai et al.

(1992), E.D. Williams et al. (2000), Z.W. Baloch, V.A. LiVolsi (2002) и многими другими исследователями [9,13,16]. Некоторые рассматривают синхронные опухоли из оксифильных и неоксифильных клеток в одной или разных долях щитовидной железы как первично-множественный рак, несмотря на цитологические признаки папиллярного рака в том и другом узле [10,17]. Другие предлагают выделять онкоцитарный папиллярный и онкоцитарный фолликулярный рак [5]. В целом, имеющиеся данные противоречивы и в настоящее время ни молекулярно-биологическим исследованиями, ни клиническим наблюдениями существование «гибридной» формы рака не доказано. Для практических нужд более приемлемым выглядит подход, предполагающий в случаях инвазивной карциномы без четких цитологических признаков папиллярного рака диагностировать рак без дальнейших уточнений, не пытаясь, на основании субъективных оценок, решать к фолликулярному или папиллярному раку относится данная опухоль [13]. Очевидно, если на обычных гистологических препаратах затруднительно определить гистотип онкоцитарной опухоли (рис.5 - 8), то злокачественный потенциал ее во время интраоперационного исследования морфологическим методом установить еще более сложно.

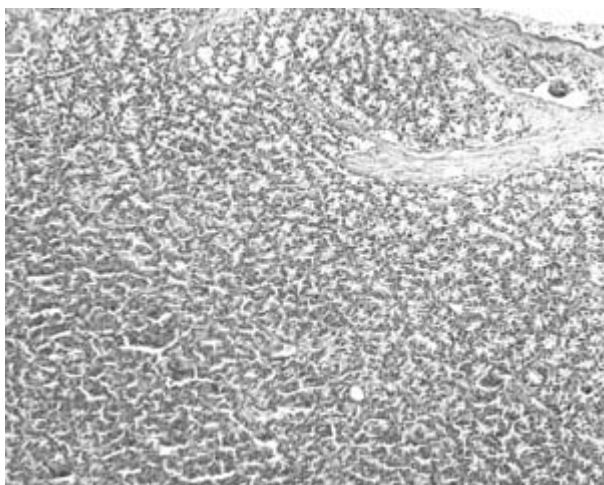


Рис.5. Инкапсулированный оксифильноклеточный (онкоцитарный) рак фолликулярного строения с инвазией кровеносных сосудов. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X100

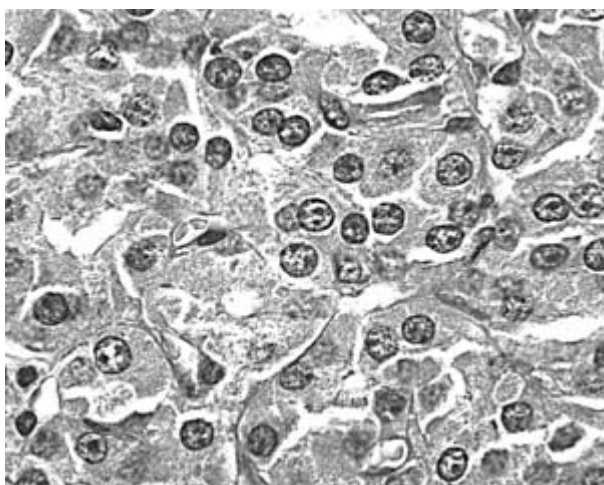


Рис.6. Тот же микропрепарат. В центре опухоль образована тубулярными структурами, клетки представлены типичными онкоцитами с пышной эозинофильной цитоплазмой и четко различимыми ядрышками в крупном ядре. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X1000

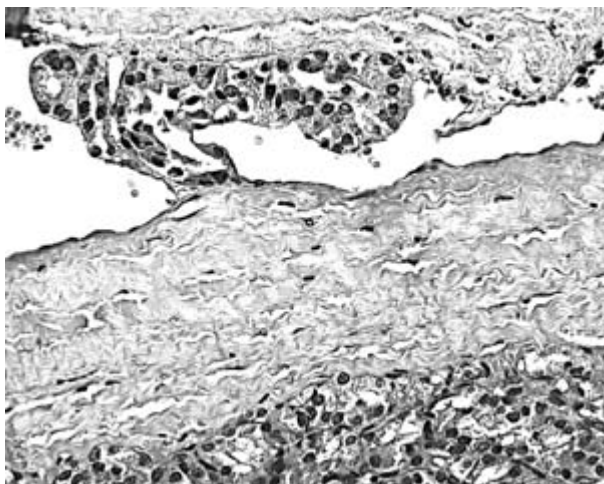


Рис.7. Тот же микропрепарат. Опухолевый эмбол фиксирован к эндотелию кровеносного сосуда капсулы карциномы фолликулярного строения. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X400

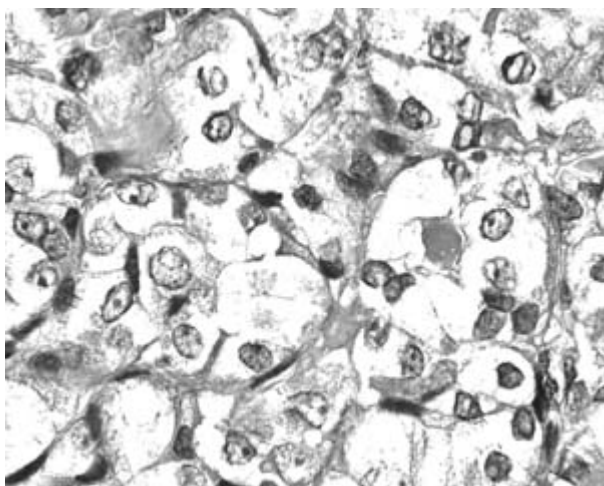


Рис.8. Тот же микропрепарат. В периферических отделах опухолевые клетки приобретают вытянутую и неправильную форму, появляются бороздки и включения в ядрах. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. X1000

Таким образом, следует признать, что применяемые в настоящее время методы исследования обладают невысокой разрешающей способностью интраоперационно диагностировать фолликулярный вариант папиллярного рака и фолликулярный рак. По нашему мнению, при цитологическом заключении о наличии «фолликулярных опухолей» срочное гистологическое исследование проводить не целесообразно (результативность совместного гистологического и цитологического исследования всего на 3,1% улучшает показатели только цитологической верификации). Однако это не означает полного отказа от интраоперационной диагностики, а, скорее, должно стимулировать цитолога для поиска более надежных критериев, позволяющих хотя бы заподозрить карциному. Так, достаточно высокая точность (85,9%) совместной интраоперационной цитологической и гистологической верификации рака достижима



именно при цитологически обоснованном подозрении к папиллярному раку на материале тонкоигольной аспирационной биопсии.

1. Казанцева И.А., Банина В.Б., Гуревич Л.Е. Инкапсулированные и микроинвазивные опухоли щитовидной железы фолликулярного строения // XI(XIII) Российский международный симпозиум по эндокринной хирургии: Материалы симпозиума в 2 томах, том I. – СПб, 2003. – С.55-61.

2. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство. – СПб: Sotis, 2002. – 294 С.

3. Фридман М.В., Демидчик Ю.Е., Мелешко О.И. Проблемы взаимодействия врачей разных специальностей на этапах диагностики опухолей и опухолеподобных состояний щитовидной железы // Медицинская панорама. – 2004. - №5. – С.19-21.

4. Anderson C.E., McLaren K.M. Best practice in thyroid pathology // Journal of clinical pathology. – 2003. – vol.56. – P. 401-405.

5. Asa S.L. My approach to oncocytic tumours of the thyroid // Journal of clinical pathology. – 2004. – Vol.57. – P.225-232.

6. Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A., Gupta P.K. Diagnosis of “follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology // Diagnostic Cytopathology. – 2002. - Vol 26, №1. – P. 41-44.

7. Baloch Z.W., Gupta P.K., Yu G.H. et al. Follicular variant of papillary carcinoma: cytologic and histologic correlation // Am. J. Surg. Pathol – 1999.- Vol. 111.- P. 216-222.

8. Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist // Am. J. Surg. Pathol – 2002.- Vol. 117.- P. 143-150.

9. Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Etiology and significance of the “optically clear nucleus” // Endocrine Pathology. – 2002. – vol.13, №4. – P.289-299.

10. Baloch Z.W., Mandel S., LiVolsi V.A. Tall-cell papillary carcinoma and Hurtle cell carcinoma in the same thyroid gland // Arch Pathol Lab Med – 2001. – Vol. 125. – P. 541-543.

11. Denham D.W., Angelos P. The pathologist’s role in the management of thyroid and parathyroid lesions: the surgeon’s perspective // Pathology case reviews. – 2003. – Vol.8, №1. – P.16-21.

12. Khan J.M., Patwardhan A., Reale N., Safran F. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: comparative study of histopathologic features and cytology results in 141 patients // Endocr Pract. – 2001. – Vol.7, №2. – P. 139-142.

13. Rosai J., Carcangiu M.L., Delellis R.A. Tumors of the thyroid gland. - Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 5. AFIP. – 1992. – P. 38-40.

14. Tworek J.A., Giordano T.J., Michael C.W. Comparison of intraoperative cytology with frozen section in the diagnosis of thyroid lesions // Am. J. Surg. Pathol. – 1998.- Vol. 110.- P. 456-461.

15. Udelsman R., Westra W.H., Donovan R.N. et al. Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid // Annals of surgery. – 2001. – Vol.233, №5. – P.716-722.

16. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumors // Int. J. Surg. Pathol.- 2000.- Vol. 8.- P. 181-183.

17. Zwi L.J., LiVolsi V.A. Hurtle cell carcinoma arising from thyroid papillary carcinoma // Endocrine Pathology. – 2002. – vol.13, №3. – P.213-217.