

Опыт патоморфологической экспресс-диагностики рака щитовидной железы

*Республиканский центр опухолей щитовидной железы
Белорусский государственный медицинский университет*

Сопоставлены результаты интра- и послеоперационного гистологического исследования с целью поиска возможностей улучшения качества морфологической диагностики и определения более строгих показаний для проведения экспресс-биопсий. Установлено, что этот метод дает хорошие результаты в определении хирургической тактики для медуллярного, анапластического, распространенно инвазивного фолликулярного рака и папиллярного рака типичного папиллярного строения либо фолликулярного строения со скirroзной формой роста. Сделан вывод о необходимости сужения показаний к использованию срочной гистологической диагностики в случаях поиска микрокарцином в узловом зобе с тремя и более узлами в тотально удаленной щитовидной железе. Ключевые слова: рак щитовидной железы, эспресс-диагностика

M.V. Fridman, A.M. Nerovnya, Yu.E. Demidchik, Z.E. Gedrevich, Z.N. Bragina
EXPERIENCE OF ROUTINE FROZEN SECTION DIAGNOSIS OF THYROID
CANCER

The results of intraoperative frozen sections and postoperative pathological investigations were compared with the aim to improve the quality of diagnosis and the indications for express biopsies. It was demonstrated that frozen sections biopsies are highly sensitive in medullary, anaplastic, follicular carcinomas with wide invasion, papillary carcinomas with typical papillary histology or with follicular histology and scirrhous type of growth. It was concluded that indications for express diagnosis of micro carcinomas in multi nodular goiter have to be stricter.

Key words: thyroid cancer, frozen section

Введение

Интраоперационное морфологическое исследование играет важную роль в подтверждении и уточнении диагноза, определении объема хирургического вмешательства, а также в распознавании различных по форме и этиологии воспалительных, гиперпластических и опухолевых процессов в клинически неясных случаях. При ведении больных с тиреоидной патологией, решение этих задач значительно усложняется, ведь в опухолях и опухолеподобных поражениях щитовидной железы тканевой и клеточный атипизм, а также митотическая активность сами по себе критериями злокачественности не являются [4].

Цель исследования: сопоставление результатов интра- и послеоперационной гистологической диагностики с целью поиска возможностей улучшения ее качества и определения показаний для использования метода экспресс-биопсий.

Материал и методы

Проведен анализ результатов гистологических исследований операционного материала, полученного от 3625 пациентов отделения тиреоидной патологии МГКОД за период с 2000 по 2002 гг. включительно (2853 женщины и 672 мужчины

в возрасте от 7 до 81 года). Этим больным проводилось первичное хирургическое лечение по поводу различных опухолевых и гиперпластических процессов в щитовидной железе (геми- и тотальные тиреоидэктомии). Макроскопическое изучение и забор материала для гистологического исследования проводился из нефиксированной ткани щитовидной железы. После стандартной обработки изготавливались гистологические срезы толщиной 5 микрон, которые затем окрашивались по базисной методике — гематоксилином и эозином. В случаях дифференциальной диагностики с медулярным раком дополнительно использовались окраски конго-рот и иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину (DAKO M0869), кальцитонину (DAKO M3509) и тиреоглобулину (DAKO M0781), которые проводились по стандартной avidin-биотин пероксидазной методике с позитивным и негативным контролем (Vectastain ABC Kit, Vector Laboratories Inc., разведение антител 1:100).

Результаты и обсуждение

В структуре операционного материала преобладали злокачественные новообразования щитовидной железы, удельный вес которых колебался от 53,5 до 58,3%. У данной категории пациентов за изученный период времени отмечался значительный рост срочных гистологических исследований (с 55,2 до 66,3%, $p < 0,001$). При этом частота ошибки в интраоперационной морфологической диагностике рака была на уровне 7,1–10,7%. Этот показатель составил от 17,7 до 30,2% ($p < 0,001$), с границами относительного риска диагностической ошибки от 69 до 267 (непосредственный риск 4–16%) от всех случаев интраоперационной диагностики рака. В наблюдениях медулярного, анапластического, распространенно инвазивного фолликулярного рака и папиллярного рака типичного папиллярного строения либо фолликулярного строения со скirroзной формой роста чувствительность и специфичность метода интраоперационного гистологического исследования была абсолютной. Ошибки в экспресс-диагностике рака щитовидной железы могут быть связаны с трудностями, возникающими при диагностике инкапсулированного фолликулярного варианта папиллярного рака, когда только на основании цитологической атипии появляется возможность верифицировать процесс, и решающее значение приобретают выраженность капсулы и фолликулярная архитектура опухоли.

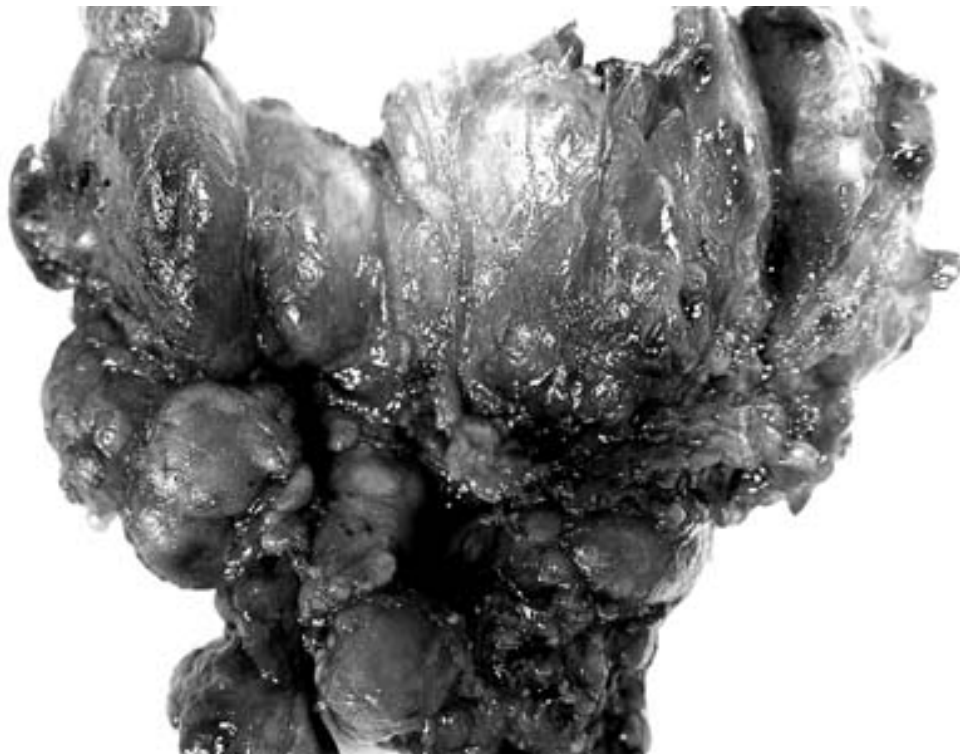


Рис. 1. Нативный препарат удаленной щитовидной железы и паратрахеальных лимфатических узлов. В левой доле под капсулой узел папиллярного рака звездчатой формы. Лимфатические узлы значительно увеличены в размерах вследствие тотального замещения лимфоидной ткани метастазами опухоли.

На качество диагностики папиллярного рака могут оказывать влияние и другие факторы, важнейшими из которых можно считать мультицентрический рост опухоли и очаги микрокарциномы, случайно обнаруженные в доле (долях) щитовидной железы на фоне узлового зоба. Как правило, для макроскопической картины рака щитовидной железы характерен плотный узел звездчатой формы, желтовато-серый на разрезе (рис. 1). Однако инкапсулированные очаги фолликулярного варианта папиллярного рака могут внешне не отличаться от обычных зобных узлов (мягкий желтовато-коричневый, однородный либо кистозно-измененный). Причем если узлов такого вида 3 и более, то выполнить срочное исследование всех их при лимите времени срочных биопсий становится практически невозможно и верификация диагноза попадает в зависимость от субъективного выбора патологоанатомом наиболее «подозрительного», с его точки зрения, узла. Именно при макроскопически нетипичном фолликулярном варианте папиллярного рака (рис. 2, 3) во время срочного исследования можно только предположительно высказаться о злокачественной природе новообразования (4,3% от всех случаев рака, исследованных во время операции).



Рис. 2. Нативный препарат удаленной доли щитовидной железы. Представлен дольчатый узел желтовато-розового цвета, заместивший ткань щитовидной железы.

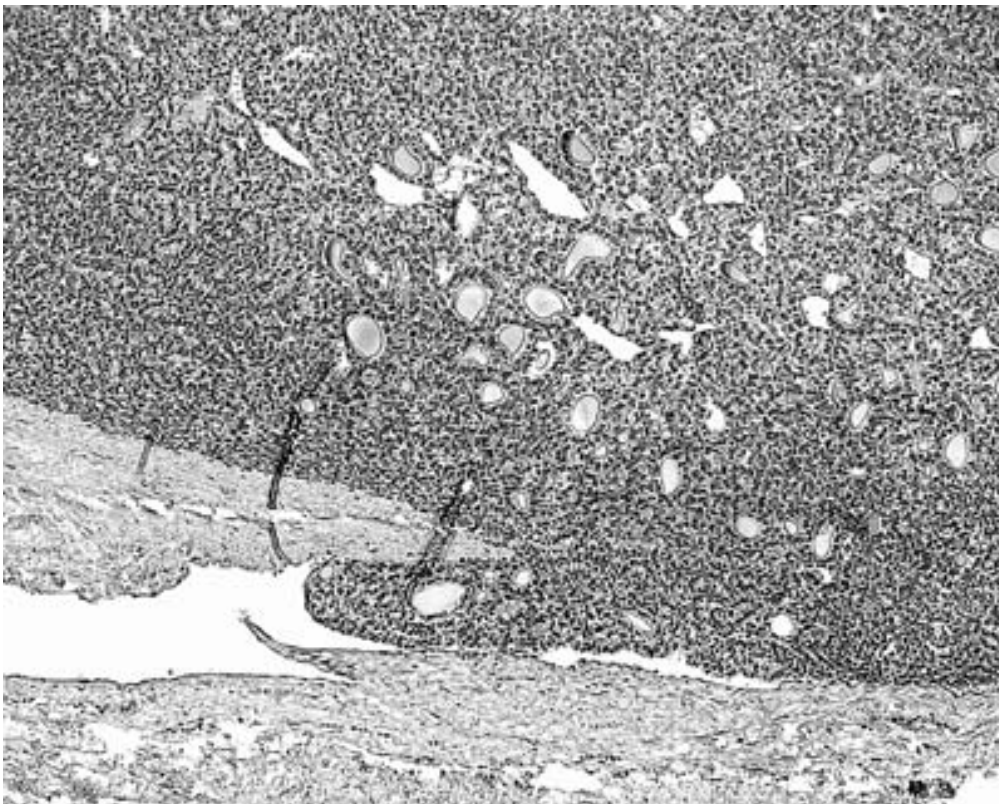


Рис. 3. То же наблюдение. Минимальная инвазия опухоли микрофолликулярного строения сосудов капсулы. Гематоксилин и эозин ?100.

Микрокарцинома имеет вид белесоватого рубчика, пятнышка или узелка 0,1–0,4 см (рис. 4), что делает эти опухоли непригодными для гистологического исследования с применением ножа глубокого охлаждения. Как показали наши исследования, и

цитологический мазок-отпечаток или скарификат также неинформативен из-за фиброза стромы опухоли и, как следствие, невозможности получения достаточного для верификации процесса количества клеток.

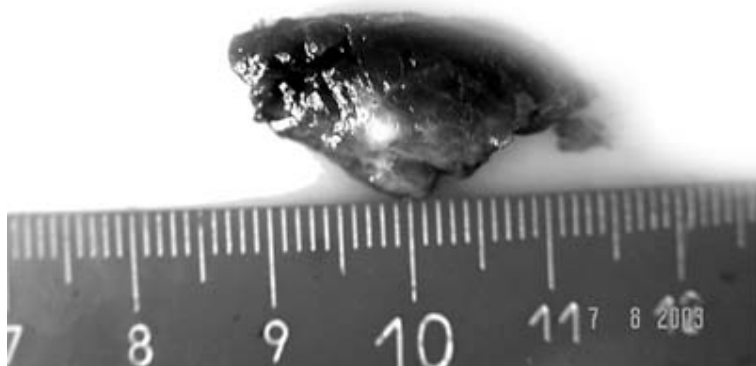


Рис. 4. Нативный препарат — срез из доли щитовидной железы. На фоне желтовато-коричневой неизменной ткани органа виден белесоватый узел малых размеров.

Не во всех случаях даже при стандартном гистологическом исследовании патологоанатому удастся определить относится ли данное заболевание щитовидной железы к опухоли или опухолеподобному процессу, а если все же опухоль, то доброкачественная она или злокачественная. Наконец, если злокачественность образования не вызывает сомнения (инвазия капсулы и сосудов), то не всегда можно решить проблему гистогенетической принадлежности — папиллярный, фолликулярный или медуллярный рак. В последнем случае решающее значение имеют результаты иммуногистохимического исследования (особенно для оксифильноклеточных опухолей), поскольку псаммомоподобные кальцификаты в строме и просвете фолликулов, капсула, фолликулярная либо папиллярная архитектоника и оксифильная цитоплазма клеток встречались как в опухолях из главных тироцитов, так и в новообразованиях из парафолликулярных клеток. Отсутствием общепризнанных критериев малигнизации зоба или аденомы объясняется предложение Международной панели патологов о введении новых рубрик в группе «атипических аденом» [13]. Так, диагноз фолликулярной опухоли неопределенного злокачественного потенциала указывает на невозможность дифференцировать фолликулярный рак с минимальной инвазией капсулы и сосудов от псевдоинвазии, наблюдаемой в ряде микрофолликулярных или трабекулярных аденом и связанной с лабиринтным строением сосудов капсулы и тесной связью стенки сосудов и фолликулами опухоли. При сложностях разграничения фолликулярного варианта папиллярного рака и зоба или аденомы используется термин высоко дифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала. Наконец, если инкапсулированную фолликулярную злокачественную опухоль без метастазов в лимфатические узлы по цитологическим признакам не удастся отнести к папиллярному или фолликулярному раку применяется определение хорошо дифференцированного рака без уточнений [3].

Было отмечено значительное улучшение дооперационной диагностики рака диаметром менее 1 см с 31,5% в 2000 г. до 42,8% в 2002 г. ($p < 0,01$), в том числе и папиллярного (с 19,3% в 2000 г. до 25,2% в 2002 г., $p < 0,05$). В то же время интраоперационная морфологическая диагностика папиллярного рака размером

менее 1 см ухудшилась с 3,2% в 2000 г. до 7,2% в 2002 г. ($p < 0,01$, относительного риска диагностической ошибки 0,66–3,74 или от 33 до 187 случаев с колебаниями непосредственного риска диагностической ошибки 1,2–7%). Мы полагаем, что это связано с ростом количества больных, оперированных по поводу многоузлового зоба (частота которого выросла с 24,1% в 2000 г. до 27,7% в 2002 г.), где микрокарцинома была случайной находкой.

Обсуждение

Итраоперационное гистологическое исследование щитовидной железы, применяемое для определения характера опухолевого процесса, в настоящее время подвергается критике, как не удовлетворяющее потребностям клиники [4]. Даже после рутинной обработки материала патологоанатом не всегда в состоянии ответить на вопрос о злокачественности процесса. Согласно В.В. Шахтарину и соавт. (1999), послеоперационная гипердиагностика рака достигает 40%.

В нашем материале случаев гипердиагностики не отмечено, однако опухоли неопределенного злокачественного потенциала составляли от 0,9 до 2,6%. Ниже приведены данные разных авторов относительно чувствительности метода экспресс-биопсий, позволяющего судить о частоте интраоперационной верификации рака относительно всех опухолевых и неопухолевых заболеваний (табл. 1).

Таблица 1

Диагностические возможности метода экспресс-биопсий

Автор, год публикации	Кол-во наблюдений	Чувствительность, %
Гольдбург Н.Н., Анохин Б.М., Марюхи С.С., 1993	707	98
Caraci P. et al., 2002	165	96
Lee J.C., Siow J.K., 2002	91	82
Piraino P. et al., 2000	85	89,4
Tamimi D.M., 2001	61	95
Taneri F. et al., 2001	103	81,8

Н. Arnholdt (1993), а также А.И. Пачес и Р.М. Пропп (1984) приводят данные обзоров литературы, согласно которым при чувствительности метода экспресс-биопсий для РЩЖ на уровне 83,9–89,0%, имеются значительные колебания возможностей диагностики разных форм рака. Например, согласно их сведениям, папиллярный рак можно определить интраоперационно только в 62,0–78,9%, фолликулярный рак — 70,0–83,3%, медуллярный и анапластический рак — 96,0–100% [2, 6].

Как справедливо отмечает О.К. Хмельницкий (1993), «несмотря на заманчивость метода экспресс-биопсий и результативность его в плане дифференциальной диагностики, ... срочное морфологическое исследование замороженных срезов всегда таит в себе большую возможность диагностических ошибок» [4]. Основные проблемы возникают при диагностике микрокарцином. Согласно данным Н. Arnholdt (1993) их частота в узловых зобах доходит до 85% и «фолликулярных опухолей», куда J. Rosai, M.L. Carcangiu, R.A. Delellis (1992) относят инкапсулированные и не инкапсулированные формы фолликулярного варианта папиллярного рака, а также минимально инвазивный фолликулярный рак [6, 13]. Так, по данным Z. Oueslati et al. (2002), микрокарцинома *ex tempore* диагностируется только в 18,2% случаев [11]. Еще менее оптимистичными выглядят результаты

исследования J. Jonas et al. (2001) и A. Bastagli, L. de Pasquale, L. Schubert (2001), которые определили чувствительность интраоперационного морфологического метода исследования в группе фолликулярных образований на уровне 9–42,9%, что позволило сделать вывод о бесполезности экспресс-биопсий для данной группы опухолей щитовидной железы [7, 9].

Заключение

Таким образом, несмотря на значительные ограничения, метод интраоперационного гистологического исследования щитовидной железы дает хорошие результаты в определении хирургической тактики для медулярного, анапластического, распространенно инвазивного фолликулярного рака и папиллярного рака типичного папиллярного строения, либо фолликулярного строения со скirroзной формой роста.

Н.Н. Гольдбурт, Б.М. Анохин и С.С. Маркин (1993), а также P. Caraci et al. (2002) указывают, что данный метод на 40–67% позволяет уменьшить число повторных операций [1, 8]. В то же время низкая чувствительность определения минимально инвазивного фолликулярного рака или фолликулярного варианта папиллярного рака (особенно инкапсулированного варианта), а также микрокарцином в аденоматозном зобе позволяет рекомендовать разумное сокращение использования экспресс-биопсий. Реальной альтернативой интраоперационной морфологической экспресс-диагностике следует считать метод пункционной биопсии образований щитовидной железы или лимфатических узлов либо сочетание срочного гистологического и цитологического методов исследования при условии взятия материала непосредственно патологоанатомом и врачом-цитологом из одних и тех же измененных участков. ЛИТЕРАТУРА 1. Гольдбурт Н.Н., Анохин Б.М., Маркин С.С. Значение экспресс-биопсии в диагностике рака щитовидной железы // Архив патологии. – 1993. – №5. – С. 64–65. 2. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. – М.: Медицина, 1984. – С. 157. 3. Сидоров Ю.Д., Брагина З.Н., Неровня А.М. Проблемы инкапсулированных опухолей щитовидной железы с фолликулярной архитектурой // Материалы IV Республиканской научной конференции патологоанатомов Беларуси – Мн., 2000. – С. 44–45. 4. Хмельницкий О.К. О возможностях и ограничениях морфологического изучения щитовидной железы // Архив патологии. – 1993. – № 5. – С. 5–11. 5. Шахтарин В.В., Цыб А.Ф., Паршков Е.М. и соавт. Заболеваемость раком щитовидной железы детей и подростков России после Чернобыльской катастрофы: отдаленный катамнез, верификация диагноза, эпидемиологическая оценка // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т. 45, № 2. – С. 10–17. 6. Arnholdt H. Intraoperative frozen section examination of thyroid tumors // Exp. Clin. Endocrinol. – 1993. – Vol. 101, Suppl. 3. – P. 7–10. 7. Bastagli A., de Pasquale L., Schubert L. Follicular neoplasm of the thyroid: usefulness of extemporaneous histological study of frozen sections // Ann. Ital. Chir. – 2001. – № 3. – P. 283–286. 8. Caraci P., Aversa S., Mussa A. et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules // Br. J. Surg. – 2002. – № 6. – P. 797–801. 9. Jonas J., Blaich S., Nagel A., Bahr R. Hemithyroidectomy on principle in cases of unclear fine needle biopsy and frozen section findings // Zentralbl. Chir. – 2001. – № 12. – P. 964–968. 10. Lee J.C., Siow J.K. Thyroid surgery — the Tan Tock Sing Hospital otolaryngology experience // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2002. – № 2. – P. 158–164. 11. Oueslati Z. et al. Thyroid papillary

microcarcinoma. Salah Azaiz Institute experience // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.). – 2002. – № 1. – P. 39–42. 12. Piraino P., Sepulveda A., Lillo R. et al. Thyroid cancer. Report of 85 cases // Rev. Med. Chil. – 2000. – № 4. – P. 405–410. 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. 329–330. 14. Tamimi D.M. Value of routine frozen section diagnosis of thyroid lesions // Saudi. Med. J. – 2001. – № 11. – P. 995–998. 15. Taneri F., Poyraz A., Salman B. et al. Using imprint and frozen sections in determining the surgical strategies for thyroid pathologies // Endocr. Regul. – 2001. – № 2. – P. 71–74.