

*М.В.Фридман, А.М.Неровня, П.Г.Киселев, В.В.Ляховский Ю.Е.Демидчик*  
**Проблемы морфологической диагностики медуллярных карцином  
щитовидной железы**

*Республиканский центр опухолей щитовидной железы, Белорусский  
государственный медицинский университет  
НИРУП «Национальный центр информационных ресурсов и технологий»*

Изучен архивный морфологический материал 126 больных медуллярным раком щитовидной железы, оперированных за период с 1995 по 2002 гг. Установлено, что сложности дифференциальной диагностики этой опухоли возникают как при экспресс-биопсии, так и при стандартном гистологическом исследовании. В целом морфологический метод диагностики медуллярного рака щитовидной железы является высокоинформативным и надежным как на этапе дооперационной диагностики (тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы), так и при проведении экспресс-биопсии. В случаях возникновения трудностей с определением гистогенеза опухоли целесообразно проведение иммуногистохимического исследования для выявления специфических маркеров медуллярного рака (кальцитонин и хромогранин).  
Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, морфологическая диагностика

M.V.Fridman, A.M.Nerovnya, P.G.Kiselev, V.V.Liakhovski, Yu.E.Demidchik  
PROBLEMS OF THE PATHOLOGICAL DIAGNOSIS FOR MEDULLARY  
THYROID CARCINOMAS

Thyroid Cancer Center (Belarusian State Medical University), National Center of the information resources and technologies.

A retrospective study of the pathological samples from 126 patients was performed for the period from 1995 to 2002. Problems with differentiation of this tumor could be emerged at the time of rapid intraoperative diagnosis and in standard pathological investigation.

Overall, pathological diagnostics of medullary thyroid carcinomas is highly informative and reliable before surgery (aspiration biopsy) and on frozen section biopsy. In cases with of hardships with the detection of tumor histology it is advisable immunohistochemical evaluation of the specific markers (calcitonin and chromogranin).

Key words: medullary thyroid carcinoma, pathological diagnosis

#### Введение

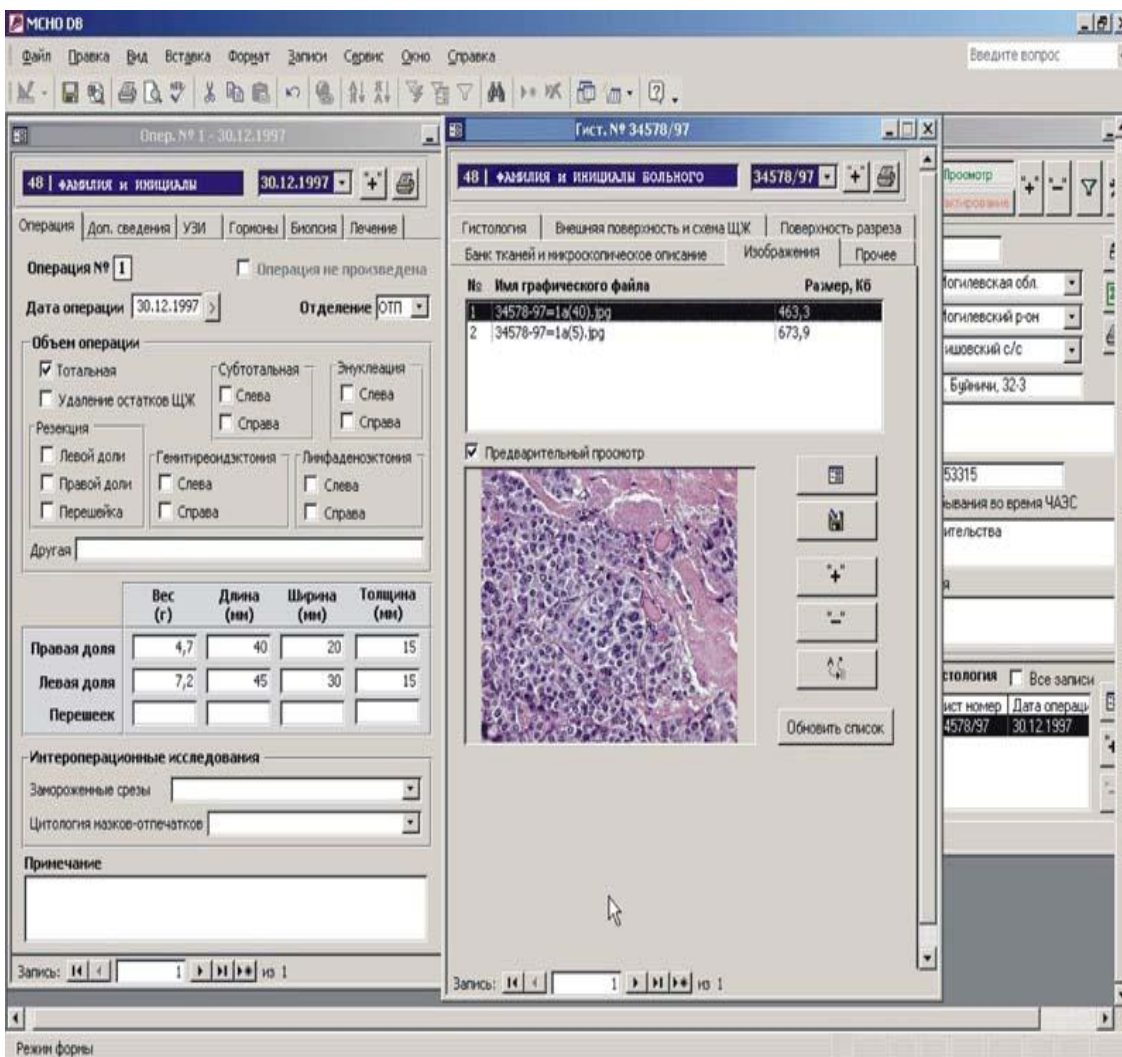
Медуллярный (С-клеточный) рак представляет собой новообразование, патоморфологическая диагностика которого затруднена вследствие клеточного и тканевого полиморфизма, что создает значительные сложности в дифференциальной диагностике с другими первичными и метастатическими опухолями щитовидной железы [1, 3].

Целью нашей работы был анализ особенностей морфологической диагностики медуллярного рака щитовидной железы.

Материал и методы

Изучен архивный морфологический материал 126 больных медулярным раком щитовидной железы, оперированных в Республиканском центре опухолей щитовидной железы за период с 1995 по 2002 гг. Диагностика проводилась в соответствии с критериями ВОЗ [4]. Критерием С-клеточной гиперплазии было наличие 50 и более кальцитонин-позитивных клеток в одном поле зрения на малом увеличении (г100). Удаленный операционный материал фиксировался в 10% нейтральном формалине и заливался в парафиновые блоки. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином и конго-красным на амилоид. В 93 случаях проводилось иммуногистохимическое исследование по стандартной авидин-биотин пероксидазной методике с позитивным и негативным контролем (Vectastain ABC Kit, Vector Laboratories Inc.). Использовались коммерческие моноклональные антитела (разведение 1:100) к кальцитонину (DAKO M3509), тиреоглобулину (DAKO M0781) и хромогранину (DAKO M0869).

Анализ материала основан на эксплуатации базы данных, разработанной с использованием Microsoft Access XP. Программный продукт содержит четыре части: таблицы с текстовой и числовой информацией, пользовательский интерфейс с системой запросов и отчетов, подсистему ввода-вывода морфологических заключений и подсистему хранения изображений с файлами графического формата (рис. 1).



### Рис. 1. Рабочая область и диалоговые окна базы данных

База данных обладает возможностью производить выборку о пациентах по определенным критериям, экспортировать информацию в систему теле консультаций и в Microsoft Excel для статистической обработки.

#### Результаты

Среди исследованных случаев было 87 женщин и 39 мужчин (соотношение Ж:М=1:2,2). Возраст больных колебался от 12 до 77 лет, составляя в среднем 49 лет.

Перед операцией в 77 (61%) случаях проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия. Из них у 37 (48%) диагностирован медуллярный рак, у 21 (27%) — подозрение к раку, а у 19 (25%) больных дано заключение о доброкачественном процессе или недостаточном количестве материала. Пункция щитовидной железы не выполнялась в 49 (39%) наблюдениях.

Во время операции срочное гистологическое исследование проводилось у 69 (55%) больных. Из них у 60 был интраоперационно диагностирован медуллярный рак, у 9 дано заключение о подозрении к раку без уточнения его типа.

Макроскопически в щитовидной железе определялся чаще четко отграниченный от окружающей ткани, плотный узел желтовато-белого или желтовато-коричневого цвета. В части случаев опухоль была заключена в белёсую капсулу (рис. 2).



Рис. 2. Нативный макропрепарат медуллярного рака щитовидной железы. Опухоль инкапсулирована, с пестрой мелкозернистой поверхностью.

При исследовании в световом микроскопе ткань новообразования состояла из характерных инсулярных, трабекулярных, солидных и, реже, фолликулярных структур. Все эти комплексы были образованы тремя типами клеток. Первый — мелкие, округлые, со скудной цитоплазмой и гиперхромным ядром

(лимфоцитоподобные). Вторые — полигональные, с крупным ядром и умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой. Третьи — веретеновидные. Среди опухолевой ткани иногда выявлялись макрокальцинаты, и реже — псаммомоподобные образования.

Более выраженные отложения амилоида определялись чаще в опухолях, образованных первым типом клеток, в то время как при преобладании второго и третьего вариантов клеточного строения были выражены фиброзные трабекулы и образование сосудистых псевдорозеток (рис. 3).

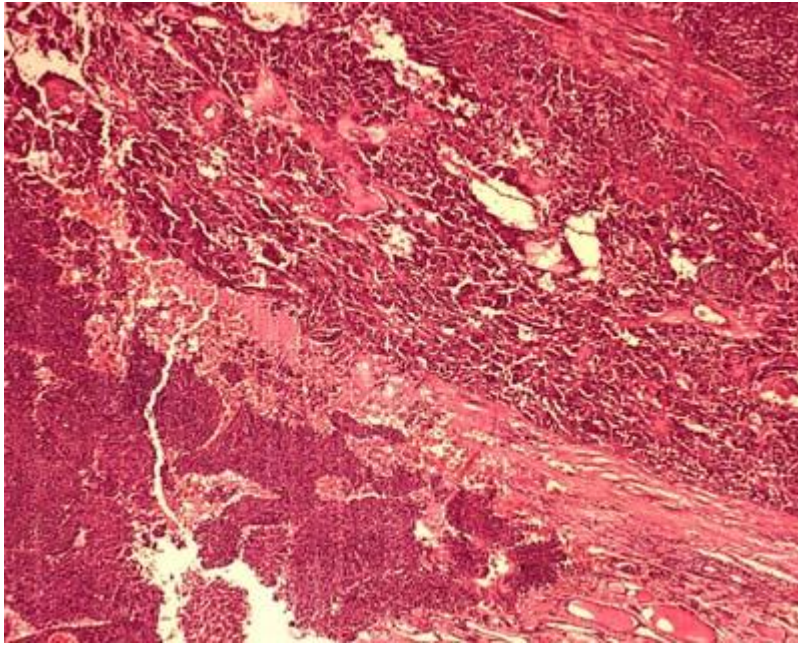


Рис. 3. Медуллярный рак щитовидной железы. Типичное гистологическое строение. Гематоксилин и эозин (увеличение  $\times 50$ ).

Сложности дифференциальной диагностики МРЦЖ возникали как при экспресс-биопсии, так и при стандартном гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. В первом случае патологоанатом сталкивается с проблемой проведения дифференциального диагноза с инкапсулированным папиллярным и фолликулярным раками, а также с оксифильноклеточными (онкоцитарными) аденомами. Если опухоль с фолликулярными структурами окружена четкой капсулой (рис. 4), целостность которой на всем протяжении сохранена, возникает опасность гиподиагностики (как и при микроинвазивном фолликулярном раке). Так как морфологические признаки клеток медуллярного рака хорошо различимы в мазках-отпечатках, то в такой ситуации цитологический метод исследования может играть основную роль для заключения по экспресс-биопсии.

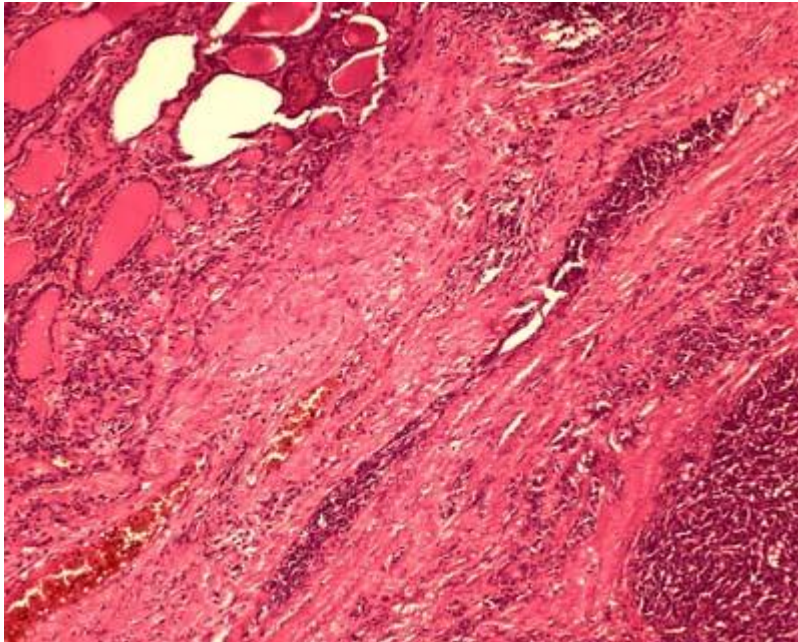


Рис. 4. Медуллярный рак, инкапсулированный вариант. Комплексы опухолевых клеток определяются в просвете сосудов утолщенной капсулы. Гематоксилин и эозин (увеличение  $\times 100$ ).

При наличии инвазивной опухоли, представленной типичными для МРЦЖ структурами, злокачественная природа новообразования не вызывает сомнений, однако наличие фолликулов (рис. 5) или псевдососочков в сочетании с псаммомоподобными кальцификатами могут привести патологоанатома к ошибочному диагнозу папиллярного рака. Также, по нашим наблюдениям, в случаях фолликулярного варианта МРЦЖ можно обнаружить поля солидного и веретенноклеточного строения. Во всех сомнительных случаях нами проводилось иммуногистохимическое исследование с антителами к кальцитонину и хромогранину А (рис. 6).

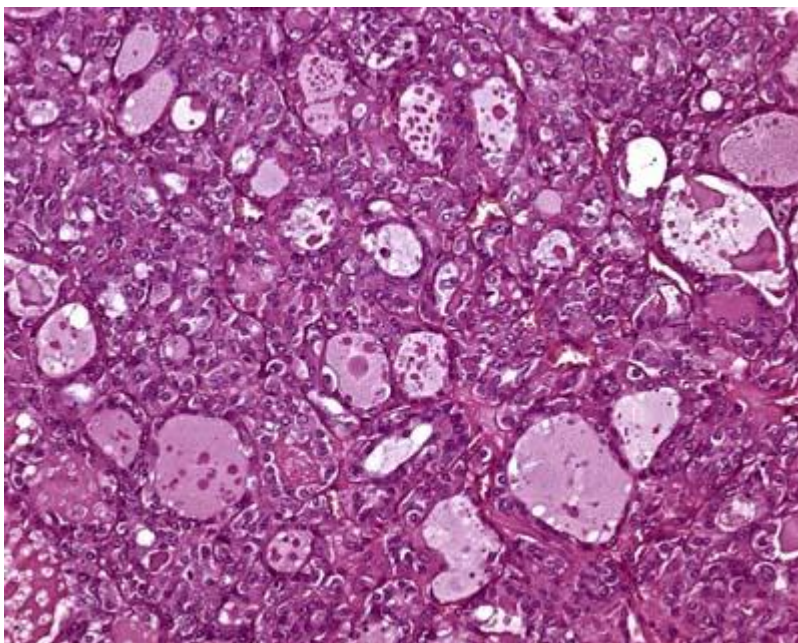


Рис. 5. Медуллярный рак из оксифильных клеток, фолликулярный вариант. Гематоксилин и эозин (увеличение  $\times 200$ ).

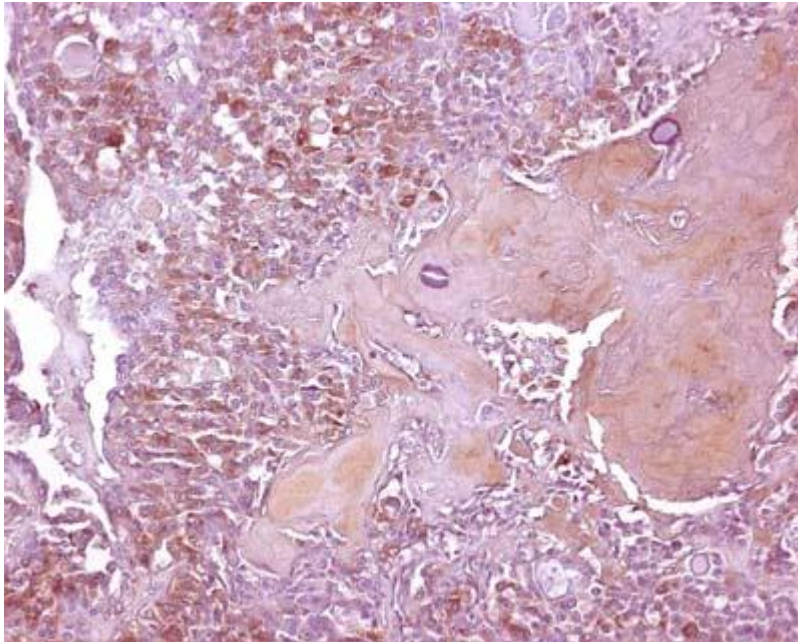


Рис. 6. Медуллярный рак с фиброзом и псаммомоподобными кальцификатами в строме. Окраска с антителами к кальцитонину (увеличение  $\times 200$ ).

При стандартном гистологическом исследовании возникали сложности в дифференциальной диагностике между МРЩЖ и раком паращитовидной железы, а также С-клеточной гиперплазией и медуллярной микрокарциномой. За анализируемый период мы наблюдали четыре случая рака паращитовидной железы. В двух из них первоначальным морфологическим диагнозом был медуллярный рак. При этом опухоль была представлена полями фиброза с трабекулярными комплексами из мonomорфных довольно крупных клеток, со светлой или эозинофильной цитоплазмой (рис. 7). Отсутствие в новообразовании других вариантов клеток, характерных для С-клеточных карцином, позволило заподозрить рак паращитовидной железы, диагноз которого был подтвержден иммуногистохимически.

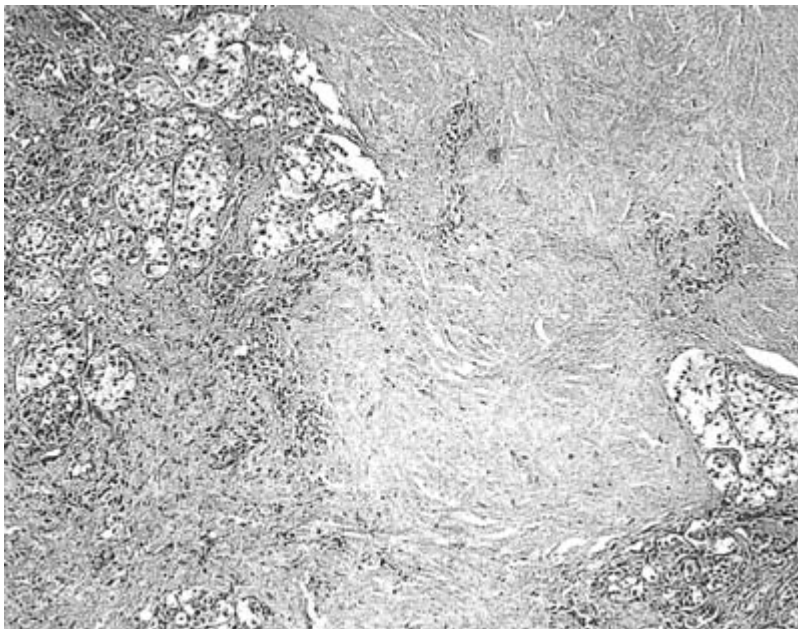


Рис. 7. Рак паращитовидной железы из клеток с обильной светлой цитоплазмой. Выраженный фиброз. Гематоксилин и эозин (увеличение  $\times 100$ ).

Для дифференциальной диагностики медуллярной микрокарциномы и нодулярной С-клеточной гиперплазии мы использовали критерии, предложенные J. Rosai и соавт. (1992). К числу значимых факторов относятся: распространение С-клеток за базальную мембрану фолликула, инвазия их в виде тяжей в межфолликулярную строму, фиброз или отложения амилоида (рис. 8 и 9). Указанные признаки позволили исключить медуллярный рак у трех больных, оперированных по поводу аденоматозного зуба. В этих случаях на фоне зубноизмененной ткани были обнаружены очаги С-клеточной гиперплазии.

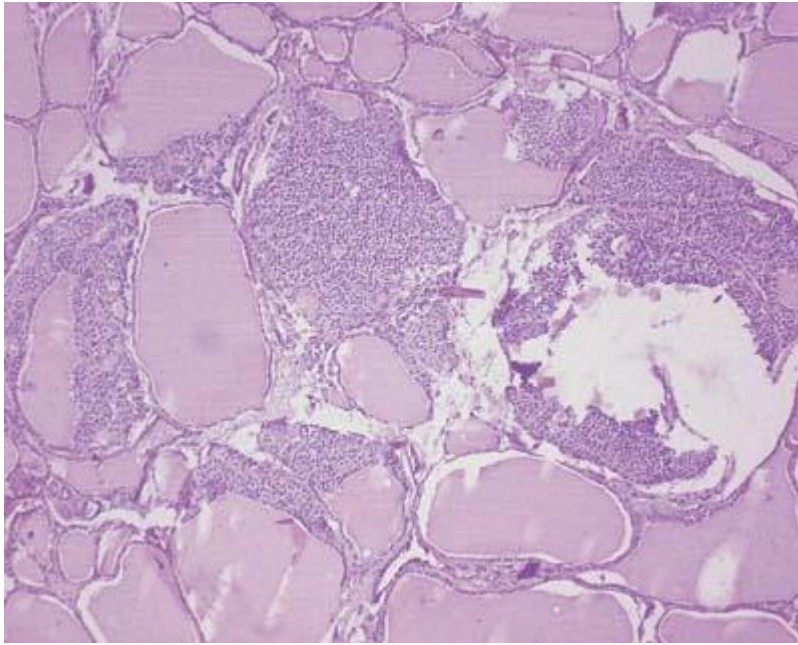


Рис. 8. Очаг С-клеточной гиперплазии на фоне зуба. Гематоксилин и эозин (увеличение  $\times 100$ ).

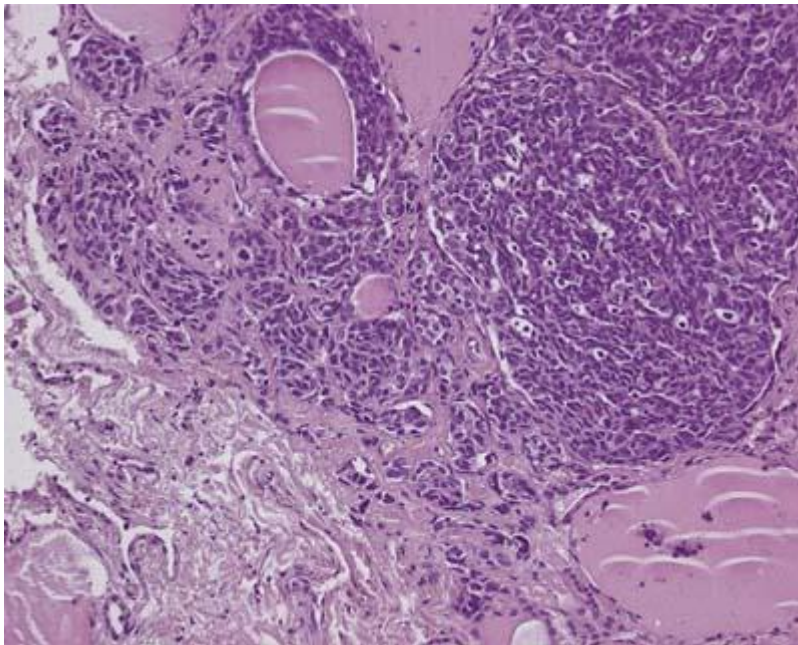


Рис. 9. Медуллярная микрокарцинома. Сливающиеся гнезда парафолликулярных клеток, инвазия сосудов. Гематоксилин и эозин (увеличение  $\times 200$ ).

Заключение

Таким образом, морфологический метод верификации медуллярного рака щитовидной железы является высокоинформативным и надежным как на этапе дооперационной диагностики (тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы), так и при проведении экспресс-биопсии. В случаях возникновения трудностей с определением гистогенеза опухоли врачу помогает проведение иммуногистохимического исследования для выявления специфических маркеров медуллярного рака (кальцитонин и хромогранин).

#### Литература

1. Faggiano A. et al. Differential expression of galectin-3 in medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2002. – Vol. 57, № 6. – P. 813–819.
2. Gaffey M.J., Mills S.E. Small cell carcinoma / In *Pathology of pulmonary disease*, ed. by Mario J. Saldana. – J.B. Lippincott Company, Philadelphia. – 1994. – P. 555–557.
3. 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.
4. Hedinger C.H.R., Williams E.D., Sobin L.H. et al. Histological typing of thyroid tumors. WHO international classification of tumors. 2nd ed. Springer-verlag. – Berlin, 1988.