

*М.В. Фридман, А.М. Неровня, Ю.Е.Демидчик*

## **Особенности интраоперационной морфологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы**

*Республиканский центр опухолей щитовидной железы, БГМУ*

Изучены результаты 187 биопсий папиллярного рака щитовидной железы. Наилучшие результаты интраоперационной морфологической диагностики этой опухоли достигаются при исследовании солитарных узлов более 5 мм в диаметре без кистозных изменений и пертификатов. Чувствительность и специфичность метода экспресс-диагностики составляет 89,5% и 100% соответственно. Сочетание срочного гистологического и цитологического исследований позволяет значительно улучшить качество верификации папиллярных карцином щитовидной железы.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, экспресс-диагностика

M. V. Fridman, A. M. Nerovnya, Yu. E. Demidchik

The features of intraoperative pathological assessment for papillary thyroid carcinomas  
The results of 187 biopsies of papillary thyroid adenocarcinomas were assessed. Best quality of intraoperative pathological investigation was reached in solitary nodules more than 5 mm in diameter with no evidence of cysts or petrification. The rates of diagnostic perceptibility and specificity were equal 89,5% and 100% respectively. Combination of the rapid histological and cytological investigation allows to enhance the quality of proof for papillary thyroid carcinomas.

Key words: papillary thyroid carcinomas, express diagnosis

### Введение

В настоящее время вследствие внедрения в практику тонкоигольной аспирационной биопсии показания к интраоперационным гистологическим исследованиям часто рассматриваются с позиций индивидуального выбора [4, 6–8].

По данным литературы диагностика папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) при срочном гистологическом исследовании замороженных срезов возможна в 60–83% случаев этого заболевания [5, 13, 15]. В соответствии с рекомендациями гистологической классификации ВОЗ, основное внимание необходимо уделять не столько архитектонике, которая может быть фолликулярной, трабекулярной, солидной и т. п., и характеру роста опухоли, сколько цитологическим признакам. Здесь возникает целый ряд проблем как объективного, так и субъективного характера, начиная от тщательности поиска опухоли при макроскопическом исследовании препарата и заканчивая количественным соотношением «патогномоничных» клеток. Многими исследователями было показано, что «характерные» ядерные изменения могут наблюдаться при неопухолевой патологии щитовидной железы [2, 9].

Учитывая сложность проблемы, целью нашей работы стал анализ ошибок, допущенных в морфологической экспресс-диагностике ПРЩЖ, для обсуждения возможностей улучшения показателей верификации этой опухоли.

Материал и методы

Проведен анализ результатов патоморфологического исследования биопсийного материала 187 больных, находившихся на лечении в Республиканском центре опухолей щитовидной железы в 2003 г. Макроскопическое изучение и вырезка проводились из нефиксированной в формалине ткани щитовидной железы. После фиксации и стандартной обработки изготавливались срезы толщиной 5 микрон, которые затем окрашивались по обычной методике гематоксилином и эозином.

#### Результаты

Срочная биопсия проводилась в случаях неопределенности заключений дооперационной цитологической диагностики. Например, из 85 случаев ПРЦЖ диаметром менее 1 см методом экспресс биопсии диагноз верифицирован у 37 больных (43,5%). Еще у двух больных был заподозрен рак при цитологическом исследовании. Опухоли были представлены фолликулярными структурами с участками фиброза и некроза, но без инвазии в ткань щитовидной железы.

В 102 наблюдениях из 187 (54,5%) размер опухоли превышал 1 см. По нашему мнению именно в этой группе следует ожидать улучшения как дооперационной диагностики, так и интраоперационной. При анализе расхождений между заключениями экспресс-биопсий и стандартным методом исследования (5,9%) в трех наблюдениях патологоанатом не смог диагностировать ПРЦЖ вследствие особенностей строения опухоли, к которым относятся фолликулярные структуры, кистозная форма роста и отсутствие инвазии в окружающую ткань. Еще в трех наблюдениях опухоль имела папиллярную архитектуру и была представлена оксифильными клетками (онкоцитами), в которых цитологом была отмечена атипия. Однако отсутствие инвазии за пределы капсулы образования не позволило дать заключение о наличии ПРЦЖ.

Необходимость цитологической верификации диагноза методом пункционной биопсии особенно в крупных одиночных узлах щитовидной железы очевидна — из 102 опухолей диаметром более 1 см в 94,1% по цитологическим и патологоанатомическим данным удается установить ПРЦЖ на этапах дооперационного и интраоперационного исследований. Таким образом, хирургу необходимо добиваться получения адекватного цитологического материала, что позволит избежать интраоперационного морфологического исследования у трети больных.

Из 15 наблюдений ПРЦЖ, где диагноз не удалось верифицировать, по данным срочного гистологического исследования в 5 случаях были даны неопределенные заключения (две опухоли размером до 1 см и три — более 1 см) — участки, подозрительные к раку. В остальных наблюдениях в одном случае ПРЦЖ был обнаружен как случайная находка рядом с крупным узлом фолликулярной аденомы. Таким образом, только в 9 (6 опухолей диаметром до 1 см и три — более 1 см) из 86 экспресс-биопсий имело место действительное расхождение диагнозов (10,5%), определяющее чувствительность метода: 89,5% (при 100% специфичности).

Нам представляется, что проблема интраоперационной диагностики решается путем пошагового анализа макро- и микроскопической картины опухоли.

По макроскопической картине можно выделить три варианта опухоли, затрудняющие ее обнаружение в процессе обработки с применением замораживающего микротом. К ним относятся: рак в кисте, обызвествленный опухолевый узел и микрокарцинома. Особенно сложна диагностика при

одиночном очаге менее 0,5 см, когда видимое пятнышко, рубчик или узелок при срочном цитологическом анализе не всегда адекватно оценивается из-за фиброза опухоли и недостаточного количества диагностических клеток.

В описанных случаях сложности срочной диагностики очевидны. Так, при попытках взять материал из нефиксированной в формалине кисты патологоанатом сталкивается с ситуацией, когда эпителиальная выстилка сдувается. В другом случае фиброзированные либо кальцифицированные узлы не поддаются обработке замораживающим микротомом. Наконец, количество узлов в зобно-измененной щитовидной железе может достигать 6–8, и взять для срочного исследования материал из каждого очага неосуществимо при лимите времени срочной биопсии.

Для ориентирования патологоанатома и хирурга в особенностях макроскопических изменений щитовидной железы при различных формах ее патологии нами составлена схематическая Таблица, учитывающая данные разных авторов, занимавшихся этой проблемой.

Таблица

Макроскопические особенности болезней щитовидной железы

Диагноз	Цвет на разрезе	Поверхность разреза	Консистенция	Границы узла	Вес	Поверхность железы
Норма	желтовато-коричневый	полупрозрачная, блестящая	мягкая	нет	взрослые — до 35 г, подростки — до 14 г	гладкая
Узловой зоб, аденома	красно-коричневый, розовато-серый	однородная, полупрозрачная, дольчатая, пестрая (кисты, кровоизлияния, рубцы очаги обызвествления)	мягко-эластичная	инкапсулированный, четко отграниченный	до 2 кг и более	гладкая либо бугристая (в зависимости от расположения)
Тиреоидит (кроме атрофического)	серовато-белый (желтоватый), серовато-красный	подчеркнута дольчатость	плотно-эластичная	плохо очерченный	40–100 г	гладкая
Рак	белесая или коричневая с желтоватым оттенком	гладкая или сочковая (особенно в кисте)	плотная, каменистая (реже — мягкая)	инкапсулированный либо звездчатый	может быть в пределах нормы	при подкапсульном расположении — бугристая

В типичных случаях ПРЦЖ патогномичными можно считать консистенцию и поверхность разреза узлового новообразования. Необходимо отметить, что при микрокарциномах, протекающих на фоне зоба и тиреоидита, отыскать «типичный» узелок довольно сложно. Только исследование гистотопографических срезов позволяет окончательно разрешить вопрос о наличии злокачественной опухоли.

Следующей важной проблемой следует считать микроскопическую дифференциальную диагностику в группе фолликулярных опухолей. Как правило, это одиночный узел с хорошо выраженной капсулой. Если он построен из оксифильных клеток, то при отсутствии инвазии капсулы и сосудов даже сосочковые структуры и кальцификаты не позволяли при срочном гистологическом исследовании однозначно высказаться в пользу ПРЦЖ (Рис.1)

Так, при стандартном исследовании в онкоцитомах достаточно часто наблюдались внутрифолликулярные псаммомоподобные очаги обызвествления (Рис.2)? Только типичные ядерные изменения (Рис.3), которые видны в изготовленных обычным путем микропрепаратах или в цитологических скарификатах и мазках-отпечатках, позволяют верифицировать процесс. Следует отметить, что даже в хорошо приготовленных срезах оксифильно-клеточный вариант ПРЦЖ достаточно трудно дифференцировать с фолликулярным и медулярным раком.

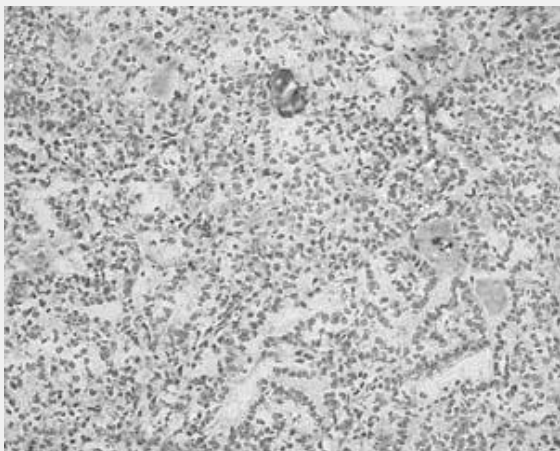


Рис.1. Срочное исследование: оксифильноклеточная опухоль представлена фолликулярными, тубулярными и сосочковыми структурами. Слоистый кальцификат. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. x200

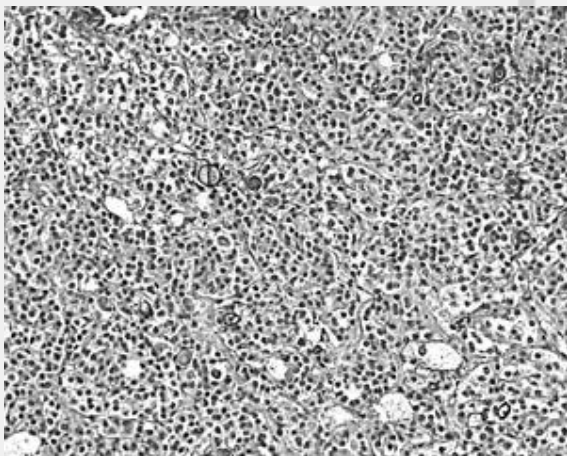


Рис.2. Онкоцитома (оксифильноклеточная аденома). Стандартная обработка материала. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. x200

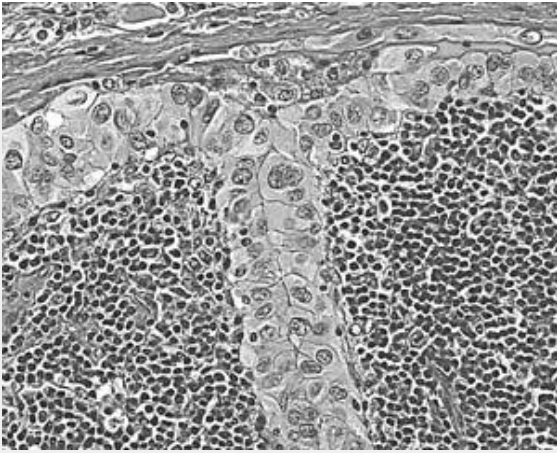


Рис.3. Оксифильноклеточный папиллярный рак. Цитоплазматические внутриядерные включения в клетках опухоли. Стандартная обработка материала. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. x400

Если инкапсулированная фолликулярная опухоль представлена главными клетками, то здесь необходимо различать аденому, зоб с папиллоидной гиперплазией, фолликулярный рак и фолликулярный вариант ПРЩЖ. В типичных случаях вокруг фолликулов злокачественной опухоли имеются разрастания фиброзной ткани (десмопластическая реакция), фолликулы или тубулы хаотично расположены и размер их приблизительно равный. Но в ряде случаев опухоль представлена плотно упакованными фолликулами без фиброза (Рис.4), с отеком стромы и тогда только цитологически удастся при срочном исследовании доказать ее злокачественную природу.

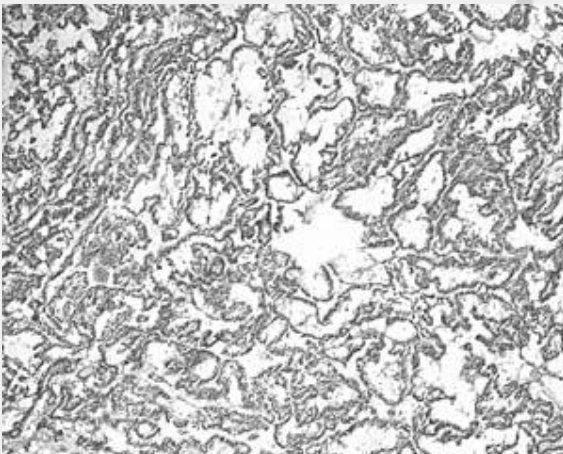


Рис.4. Срочное исследование: опухоль фолликулярного и сосочкового строения с выраженным отеком стромы. Окраска гематоксилин и эозин. Увел. x100

При трудностях диагностики инкапсулированных опухолей фолликулярного строения интраоперационное гистологическое исследование зачастую бывает неэффективно и обязательно требуется параллельный цитологический анализ. Результаты последнего при неопределенности гистологической картины, по нашему мнению, должны определять дальнейшую тактику ведения таких больных. Например, нами используется следующая форма гистологического заключения: «оксифильноклеточная фолликулярно-папиллярная

инкапсулированная опухоль с псаммомоподобными кальцификатами, которая, по цитологическим данным, рассматривается как ПРЦЖ».

Для ПРЦЖ характерно наличие истинных сосочков с фиброзно-сосочковым стержнем и слоистых кальцификатов или псаммомных телец, которые должны располагаться в строме опухоли, а не в просвете фолликулов. При срочном гистологическом исследовании приходится принимать во внимание целый ряд патологических процессов, при которых могут наблюдаться схожие изменения. Это упомянутые аденома или зоб с папиллоидной гиперплазией, инкапсулированная папиллярная онкоцитома, а также очаги фиброза и кальцификации, располагающиеся по периферии зобных узлов. При интраоперационной биопсии возникают трудности в дифференциальной диагностике истинных сосочков с отеком стромы и папиллоидных структур в зобе или аденоме. Последние нередко расположены в фиброзированной строме, сочетаются с пылевидными или более крупными кальцификатами, локализацию которых в строме или вне ее часто определить невозможно вследствие искусственных изменений, свойственных обработке материала на замораживающем микротоме. В этих случаях верификация процесса в большой степени зависит от цитологических находок.

Таким образом, для оптимизации диагностики ПРЦЖ необходимо сочетанное патологоанатомическое и цитологическое исследование узловых образований, причем возможности верификации процесса в одиночном узле, превышающем 0,5 см, гораздо выше, чем при поиске карциномы в многоузловом зобе. Для уменьшения количества повторных операций, по нашему мнению, оправданны многократные пункции «подозрительных» узлов, поскольку, несмотря на высокий уровень интраоперационной диагностики, вследствие существования довольно значительной группы опухолей фолликулярной архитектоники и многоузловых зобов сохраняется высокая вероятность гиподиагностики рака.

#### Выводы

1. Специфичность метода интраоперационной экспресс биопсии папиллярных карцином составляет 100%, а чувствительность — 89,5%.
2. При гистологической диагностике опухолей фолликулярной архитектоники необходимо учитывать тот факт, что атипия ткани и клеток опухоли сама по себе не может быть критерием злокачественности. Вследствие эндокринной активности сходные изменения могут наблюдаться при неопухолевой патологии щитовидной железы. Внутрифолликулярные псаммомоподобные кальцификаты и папиллоидные структуры часто определяются в доброкачественных онкоцитомах.
3. Сочетание срочного гистологического и цитологического методов исследования позволяет значительно повысить результативность диагностики ПРЦЖ и избежать повторных оперативных вмешательств у большинства больных с «фолликулярными опухолями» щитовидной железы.

#### Литература

1. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. Атлас. – Киев: Чернобыльинтеринформ, 2000. – С. 135–136.

2. Гольдбурт Н.Н., Анохин Б.М., Маркин С.С. Значение экспресс-биопсии в диагностике рака щитовидной железы // Архив патологии. – 1993. – № 5. – С. 64–65.
3. Калитеевский П.Ф. Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов. 2-е изд. перераб. – М.: Миклош, 1993. – С. 124–128.
4. Хмельницкий О.К. О возможностях и ограничениях морфологического изучения щитовидной железы // Архив патологии. – 1993. – № 5. – С. 5–11.
5. Arnholdt H. Intraoperative frozen section examination of thyroid tumors // Exp. Clin. Endocrinol. – 1993. – Vol. 101, Suppl. 3. – P. 7–10.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Oertel J.E., LiVolsi. Pathology of thyroid diseases./ in Braverman L.E., Utiger R.D. Werner and Ingbar's the thyroid. A fundamental and clinical text, 6th ed. – 1996. – P. 603–632.
10. Piraino P., Sepulveda A., Lillo R. et al. Thyroid cancer. Report of 85 cases // Rev. Med. Chil. – 2000. – № 4. – P. 405–410.