

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА Фолликулярных ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Фридман М.В.

УЗ «Республиканский центр опухолей щитовидной железы»

Термин «фолликулярный» применяется к опухолям и опухолеподобным процессам щитовидной железы либо если речь идет о гистогенезе, либо для характеристики особенностей строения. Приоритет в изучении группы «фолликулярных» заболеваний принадлежит Valoch и LiVolsi, которые рассматривают аденоматозный зуб, аденому, фолликулярный вариант папиллярного либо медуллярного рака и фолликулярный рак как раз в этом втором значении термина «фолликулярный».

Фолликулярная архитектоника 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 щитовидной железы 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.

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., при этих карциномах в аспирате наблюдалось скопление однотипных клеток (монослой или микрофолликулы) с умеренной или выраженной их скученностью и наполнением. Клетки фолликулов щитовидной железы были округлой формы и характеризовались 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).

Особенности работы Республиканского центра опухолей щитовидной железы (РЦОЦЖ) 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 представляемой работы стал анализ результатов интра- и послеоперационной диагностики новообразований из этой группы.

Материал и методы. Изучены результаты морфологического исследования 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 РЦОЦЖ по поводу «фолликулярной опухоли». На этапе дооперационного обследования выполнялись стандартные диагностические процедуры: пальпация, ультразвуковое исследование щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов, тонкоигольная аспирационная биопсия. Мазки-отпечатки и скарификаты, полученные во время операции, окрашивались азур-

езоинном по Гимзе, гистологические срезы – гематоксилином и езоинном. Анализировались результаты интраоперационного цитологического и гистологического исследования в сравнении с послеоперационным окончательным диагнозом. По известным методикам вычислялись следующие статистические показатели: точность, чувствительность, специфичность, предсказательная ценность результатов методов диагностики.

Результаты. В результате 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.

Следовательно, точность цитологической диагностики рака среди «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%. В то же время, точность совместной цитологической и гистологической диагностики карциномы была выше – 85,9%, но чувствительность гистологического метода не превышала 30,8% при 100% специфичности (предсказательная ценность позитивного результата интраоперационного гистологического исследования была на уровне 100% и предсказательная ценность негативного результата – 85%).

Исключая папиллярные карциномы размером до 0,5 см, основные трудности диагностики, с которыми сталкивается цитолог и патологоанатом при попытке определиться 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). ФВПР может быть установлен только по цитологическим данным (инкапсулированный вариант ФВПР цитологически верифицируется только в отдельных случаях). В то же время, интраоперационная диагностика «фолликулярных опухолей» многими современными исследователями признается полностью бесперспективной.

Z.W. Baloch et al. 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 были расположены в один слой либо синцитиальными скоплениями, а также формировали микрофолликулы, но вне зависимости от организации было зафиксировано укрупнение ядер (в отдельных клетках появлялась онкоцигарная 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 были инкапсулированы, не сопровождалась инвазией капсулы и сосудов, а бесспорные участки папиллярного рака обнаруживались в виде мультицентрических очагов преимущественно в субкапсулярной зоне и сочетались с фиброзом, вовлекавшим, в

основном, центральную часть образования. При инкапсулированном ФВПР главным образом обнаруживались клетки кубического эпителия с изменениями, которые постоянно встречаются при гиперпластических (аденоматозных) зобах. J.M. Khan et al. показали, что в результате этих особенностей строения методом тонкоигольной биопсии удастся верифицировать только 9,8% всех случаев ФВПР на дооперационном этапе.

Несмотря на это, аспирационная биопсия рекомендуется как обязательный метод 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. J.A. Tworek et al.(1998) нашли, что чувствительность и специфичность при сочетании этих методов диагностики достигает 98-100%.

Существуют противоречивые точки зрения относительно ценности использования замороженных срезов в верификации рака щитовидной железы 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. Интересно отметить, что гипердиагностика рака цитологом на материале срочных биопсий связана преимущественно 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 для этих трансформаций ввели термин “Worrisome Histologic Alteration Following FNA of Thyroid” – участки клеточной атипии,

подозрительные к раку, возникновение которых связано с тонкоигольной аспирационной биопсией.

Таким образом, следует признать, что применяемые в настоящее время методы исследования обладают низкой разрешающей способностью интраоперационно диагностировать фолликулярный вариант папиллярного рака и фолликулярный рак и потому при цитологическом заключении о наличии «фолликулярных опухолей» срочное гистологическое исследование проводить не целесообразно. Однако, это не означает полного отказа от интраоперационной диагностики, а, скорее, должно стимулировать цитолога для поиска более надежных критериев, позволяющих хотя бы заподозрить карциному. По нашему мнению, 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.

Работа подготовлена в рамках проекта ISTC B517.