

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Утверждаю

Первый заместитель

министра здравоохранения

_____ Р.А. Часнойть

5 декабря 2006 г.

Регистрационный № 211-1205

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИД-
НОЙ ЖЕЛЕЗЫ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ АРХИТЕКТониКИ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Минский городской клинический онкологический диспансер, Белорусский государственный медицинский университет

Авторы: канд. мед. наук М.В. Фридман, д-р мед. наук, проф. Ю.Е. Демидчик

В предлагаемой инструкции впервые предложен алгоритм диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака и фолликулярного рака, позволяющий соблюсти преемственность в работе всех заинтересованных служб (эндокринолог, хирург, врач-лаборант-цитолог, патологоанатом), достичь скорейшей верификации карциномы и определиться с лечебной тактикой.

Инструкция предназначена для эндокринологов, хирургов отделений опухолей головы и шеи, врачей-лаборантов-цитологов и патологоанатомов, осуществляющих диагностику и лечение опухолей щитовидной железы. Предполагается внедрение в эндокринологических, хирургических и патологоанатомических отделениях, лабораториях, бюро и диспансерах.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Метод может использоваться на всех этапах диагностики и лечения узловых образований щитовидной железы хирургами-эндокринологами, онкологами, врачами-лаборантами-цитологами и патологоанатомами областных и городских специализированных клиник (больниц, диспансеров), где находятся на лечении пациенты с узловой патологией в щитовидной железе.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Световой микроскоп, предметные и покровные стекла, фиксаторы, красители.

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ ПРИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Организация доставки биопсийного и операционного материала и порядок его регистрации

1. Фрагменты тканей желательно доставлять в патологоанатомическую лабораторию (отделение) сразу после удаления из организма больного.
2. Направление оформляется на специальном бланке. Доставленный материал должен быть тщательно маркирован с указанием Ф.И.О., возраста,

номера медицинской карты, отделения, разновидности операции. Обязательно вписывать краткие анамнестические данные (например, о других онкологических заболеваниях и полученном лечении). Если ткани от одного больного удалены несколькими частями, то каждая из них маркируется отдельно (№ 1, 2, 3...) с пояснениями в направлении на патогистологическое исследование. Делить материал на части и доставлять в патологоанатомическую лабораторию в разное время категорически запрещается.

3. В конце направления разборчиво указывается фамилия лечащего врача, заверенная его подписью, и дата операции.

4. Подсохшая, загнившая, замороженная или залитая неизвестной жидкостью ткань на исследование не принимается. Об этом делается отметка в направлении на патогистологическое исследование. Материал не может быть принят при небрежном заполнении, о чем патологоанатом должен сообщить лечащему врачу.

5. Лаборант патологоанатомической лаборатории (отделения) проверяет правильность и полноту заполнения всех граф, и соответствие того, что получено указаниям в бланке.

6. Регистрация биопсийного (операционного) материала: паспортные данные заносят в бланк, на котором также указывают соответствующий номер исследования и вносят под копирку результаты исследования. В отделение отсылается копия заключения, а оригинал, полученный вместе с материалом, брошюруют в папки и хранят в патологоанатомической лаборатории. То же относится и к случаям компьютерной регистрации и архивирования материала – в архиве должна сохраняться информация на бумажном носителе. Каждому препарату (кусочку) присваивается очередной порядковый номер, который пишется на бирке, помещаемой в посуду с объектом исследования, на блоке при заливке в целлоидин или парафин и проставляется на готовых гистологических препаратах. Под номером исследования на предметных стеклах дробью вписываются две последние цифры года исследования.

7. Результаты патологоанатомического исследования материала формулируются в направлении в двух частях: первая должна содержать описание макропрепарата, а во второй дается заключение о характере патологического процесса или диагноз. Здесь же приводятся указания на этиологию, достаточность объема операции, стадию заболевания, а также рекомендации патологоанатома по поводу повторных или дополнительных исследований (гистохимические и иммуногистохимические окраски).

Б. Порядок вырезки операционного и биопсийного материала, взятого у пациентов по поводу опухолей щитовидной железы

1. Наружный осмотр и пальпация – отмечается форма, состояние поверхности (гладкая, бугристая), цвет, присутствие экстратиреоидной ткани. Орган или его фрагменты взвешиваются (если материал не фиксирован), размеры каждой доли и перешейка даются с указанием высоты, ширины и толщины.

2. Объект исследования укладывается на секционном столике задней поверхностью (обращенной к гортани), верхний полюс доли помещается сверху. Разрезы выполняются только патологоанатомом, причем в одной плоскости (параллельно длинной оси) через равные промежутки (3-5 мм) с сохранением естественных связей. Все кусочки внимательно осматриваются и пальпируются.

3. Описание опухоли. Обязательно указывается количество опухолевых очагов, их локализация, форма, консистенция, цвет, а также вторичные изменения (фиброз, кальцификация, кистозная дегенерация, кровоизлияния, некроз). Локализация дается по воображаемым третям (наружная, средняя, внутренняя и верхняя, средняя, нижняя) – ориентиром служит перешеек. Дополнительно отмечаются полюса, толщина доли, подкапсульное расположение. Типичные для карциномы узлы выглядят как плотные белесоватые, серые или желтоватые образования, с гладкой, дольчатой или сосочковой поверхностью округлого или звездчатого вида. Особого внимания заслуживают дольчатые или однородные узлы пружинистой консистенции желтоватого или розовато-серого цвета с хорошо выраженной капсулой, особенно, если капсула режется с хру-

стом (признак дистрофического обызвествления) или определяется разрастание плотной серой ткани в центре. Эти образования необходимо брать для исследования таким образом, чтобы в срез попадали центр и периферия патологического очага, капсула и перитуморозная ткань щитовидной железы. Желательно тотальное исследование таких узлов, однако, при размерах свыше 4 см, можно ограничиться 5 блоками, оставив остальной материал для дополнительной резки в том случае, если возникнет подозрение к фолликулярному раку или фолликулярному варианту папиллярного рака.

4. При диагностике карциномы ее номенклатура указывается в соответствии с Международной гистологической классификацией:

- 1) папиллярный рак (классический, фолликулярный, солидный, смешанный и т.д.);
- 2) фолликулярный рак (минимальноинвазивный, макроинвазивный, классический, оксифильноклеточный, светлоклеточный);
- 3) плохо дифференцированный рак (инсулярный, другой);
- 4) недифференцированный (анапластический) рак (с резидуальным дифференцированным компонентом (каким), без резидуального дифференцированного компонента);
- 5) медуллярный рак;
- 6) первично-множественный рак (с указанием компонентов);
- 7) смешанный рак (медуллярно-фолликулярный, медуллярно-папиллярный);
- 8) метастазы в щитовидную железу опухолей других локализаций;
- 9) другие злокачественные опухоли.

обязательно отметить **характер роста опухоли**

- а) инкапсулированная (полная, частичная, толщина капсулы);
- б) не инкапсулированная (в том числе, с экстратиреоидным распространением)
 - моноузловой рост;
 - мультицентрический рост;
 - диффузный.

и изменения в перитуморозной зоне

- нет;
- аденома (локализация, размер);
- аденоматозный зоб;
- неспецифический лимфоцитарный тиреоидит;
- тиреоидит Хашимото;
- С-клеточная гиперплазия.

а также статус лимфатических узлов

- нет;
- есть:
 - а. количество
 - б. локализация (правые, левые)
 - с. уровень (паратрахеальные, шейные, другие)

При метастазах указать число негативных, позитивных и размер наибольшего из пораженных лимфатических узлов, а также экстранодальное распространение (нет, есть).

После гистологического заключения устанавливается распространенность опухолевого процесса по системе TNM.

Пример гистологического заключения: щитовидная железа, правосторонняя гемитиреоидэктомия. Папиллярный рак, классический тип. Не инкапсулированная опухоль максимальным размером 3 см в правой доле. В окружающей ткани тиреоидит Хашимото. Эктопированная паращитовидная железа. Лимфатические узлы без опухолевого роста. р T₁N₀M_x

В. Особенности интраоперационного гистологического исследования

1. Срочному гистологическому исследованию подвергаются опухоли щитовидной железы, злокачественный потенциал которых остался не выясненным на дооперационном этапе, и лимфатические узлы с целью уточнения распространенности заболевания.

2. Следует обеспечить максимально возможную верификацию диагноза методом тонкоигольной аспирационной биопсии, особенно, одиночных узлов диаметром свыше 10 мм.

3. Аспирационная биопсия выполняется под контролем УЗИ, материал помещается на два стекла и отправляется на исследование врачу-лаборанту-цитологу, который оценивает адекватность полученного образца. Если клеточных групп недостаточно (менее 4 групп фолликулярных клеток и/или менее 10 клеток в каждой группе) незамедлительно проводится повторная пункция.

4. Повышенное количество клеток в аспирате, появление многоядерных симпластов, тягучий, клейкий, плотный либо водянистый голубоватозарозовый (при окраске по Романовскому-Гимзе) коллоид, обнаружение атипических увеличенных ядер с мелкими ядрышками и обильной эозинофильной цитоплазмой должны ориентировать на поиски патогномоничных признаков фолликулярного варианта папиллярного рака.

5. Минимальными диагностическими критериями для верификации этого вида карциномы в материале аспирационной биопсии могут считаться следующие: повышенное количество полиморфных клеток (полихромазия, различные контуры ядер, изменения размера и формы) **фолликулярного** (но не онкоцитарного) эпителия с внутриядерными включениями либо обнаружение сосочковых структур и псаммомных телец среди пластов и фолликулов полиморфных клеток.

6. Если результаты неоднократных пункционных биопсий под контролем УЗИ оказались мало информативны, но врач-лаборант-цитолог либо специалист по лучевой диагностике по-прежнему подозревает наличие карциномы, то рекомендуется операция в объеме гемитиреоидэктомии с проведением срочного гистологического и, по возможности, цитологического исследования (мазки-отпечатки и соскоб с поверхности узла, который в дальнейшем будет исследоваться патологоанатомом).

7. В случае тотальной тиреоидэктомии по поводу многоузлового зоба, где в одном из узлов подозревается карцинома, то срочное гистологическое исследование выполняется только из этого узла (маркируется хирургом).

8. На доле щитовидной железы проводятся вертикальные параллельные разрезы с сохранением анатомических связей от верхнего до нижнего полюса (на перешейке - в сагиттальной плоскости). Каждая из полученных тканевых пластин осматривается и все патологические очаги (узлы, рубцы, кровоизлияния, кисты и т.п.) отмечаются в описании. Для **срочного** гистологического исследования берется материал, включающий как измененную ткань, так и нормальную щитовидную железу. Предпочтение отдается узлам, отличающимся по внешнему виду и консистенции следующими признаками: желтовато-серый цвет, дольчатая или зернистая поверхность разреза, эластичная или плотная консистенция. Образования каменистой плотности, гладкостенные кисты, рубцы и узлы менее 8 мм не подходят для обработки на замораживающем микротоме, однако, материал из таких очагов может быть использован для срочного цитологического исследования.

9. Если провести верификацию образования с применением замораживающего микротом не получается, и цитологическое исследование не дало возможность определить злокачественный потенциал опухоли, то для срочного исследования можно использовать материал из наибольшего регионарного лимфатического узла (как правило, из лимфатических узлов VI уровня). Тот же подход используется при исследовании полностью инкапсулированных узлов с цитологическим заключением о фолликулярной опухоли.

Критерии диагностики опухолей щитовидной железы фолликулярной архитектоники

Признаки из гистологической характеристики патологического очага

Видны при малом увеличении	Видны при большом увеличении
Строение узла (фолликулы, сосочки, солидные гнезда)	Размер и форма ядра, образование симпластов

Размеры фолликулов (мелкие, средние, крупные)	
Сосочки (с фиброваскулярным стержнем, папиллоидная гиперплазия)	Состояние хроматина (распыленный, мелкодисперсный, глыбчатый)
Коллоид (жидкий, густой, псевдообызвествленный)	
Фиброз (ленты, кольца, крупные поля)	Внутриядерные изменения (включения, борозды), укрупнение ядрышка, митоз
Отложение солей кальция (псаммомные тельца, микро- и макрокальцификаты)	
Нарушения кровообращения и/или некроз	Окраска цитоплазмы (амфотфильная, эозинофильная, светлая)
Степень выраженности и преимущественная локализация моноклеарной инфильтрации	

Если изучаемая опухоль окружена капсулой и представлена фолликулярной архитектурой, то определение ее злокачественного потенциала проводится исходя из тех же принципов, на основании которых выделен фолликулярный вариант папиллярного рака и фолликулярный рак: цитологическая атипия, инвазия капсулы и сосудов.

Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания

Аденома (код по ICD-O 8330/0) и аденоматозный зуб

В практической деятельности строгое разделение таких понятий как аденома и аденоматозный (гиперпластический) зуб не всегда возможно. В качестве отличий приводятся 5 признаков, однако, они не абсолютны. Например, нет общего мнения касательно названия для множественных оксифильноклеточных образований, часть из которых полностью инкапсулирована, а часть – нет, причем известно, что все они моноклональны по происхождению.

Аденома	Аденоматозный зуб
Одиночный узел	Много узлов
Компрессия окружающей ткани	Растет свободно среди окружающей ткани
Капсула хорошо развита	Капсула едва различима либо плохо сформирована
По гистологическому строению отличается от окружающей ткани (диаметр фолликулов, размер клеток)	Прочие узлы и окружающая ткань аналогичного вида
Отсутствие дегенеративных изменений	Дегенеративные изменения (гиалиноз, кальцификаты, костная метаплазия, кисты, кровоизлияния)

По архитектонике выделяют макрофолликулярные, эмбриональные (трабекулярные) и фетальные (микрофолликулярные) аденомы; по клеточному составу – простые, оксифильноклеточные, перстневидно-клеточные, с причудливой формой ядер, веретенноклеточные. Атипическая аденома диагностируется при выраженной пролиферации и повышенной митотической активности. Следует отметить, что обнаружение в аденоме подобных зон вне связи с последствиями аспирационной биопсии (кровоизлияния, моноклеарная инфильтрация, склероз) должно ориентировать патологоанатома на поиски признаков карциномы.

При исследовании фолликулярных аденом у взрослых не редко обнаруживаются зоны кровоизлияний, отек и фиброз (особенно, в центральной части опухоли). Длительно существующие узлы содержат в строме и в капсуле кальцификаты. В ряде случаев новообразование подвергается спонтанному некрозу, в результате чего образуются моно- или мультилокулярные кисты. Иногда в аденомах можно наблюдать избыточно развитую сосудистую сеть, что может привести к неправильной диагностике гемангиомы. В других случаях, особенно у детей, в опухоли обнаруживаются кисты с сосочковой гиперплазией (так на-

зываемые псевдососочки с отеком стромы и фолликулами внутри папиллярных выростов).

Особое внимание заслуживает гиалинизированная трабекулярная опухоль (код по ICD-O 8336/0), ранее носившая название гиалинизированной трабекулярной **аденомы** и параганглиомоподобной аденомы. При рутинном гистологическом исследовании опухоль имела трабекулярное строение, а в отдельных участках в строме обнаруживались псаммомоподобные кальцификаты. В ряде случаев приходится проводить дифференциальную диагностику с медуллярным раком, для чего используется реакция с моноклональными антителами к маркерам С-клеток.

Карциномы щитовидной железы

Папиллярный рак (код по ICD-O 8260/3)

Папиллярный рак по праву считается наиболее распространенной злокачественной опухолью щитовидной железы, и его диагностика целиком основывается на характерных изменениях в ядрах опухолевых клеток, что достаточно непривычно для патологоанатома, преимущественно ориентирующегося, на тканевую атипию.

Традиционно, наиболее сложным для диагностики считается фолликулярный вариант папиллярного рака (ФВПР), который верифицируется в том случае, если опухоль с характерными цитологическими признаками полностью или почти полностью представлена полиморфными (микро-, макро, нормо-) фолликулярными структурами неправильной формы. При внимательном исследовании встречаются abortивные сосочки, слабо выраженный фиброз (фиброзированные ленты стромы в паренхиматозной массе) и псаммомные тельца. К сожалению, в части несомненных карцином перечисленные признаки наблюдаются в неполном наборе, и степень их выраженности тоже варьирует. Например, в центре узла можно видеть те же клетки, что и в зобе или аденоме, а ближе к капсуле появляются кластеры с типичными для карциномы ядерными изменениями. В своей практике мы классифицируем **все** образование как папиллярный рак, хотя существует мнение, что в подобных ситуациях имеются

множественные очаги микрокарциномы в гиперпластическом узле или аденоме.

«Классический» папиллярный рак, даже если преимущественно состоит из фолликулов, как правило, инфильтрирует окружающую неизмененную ткань. В противоположность, папиллярный рак исключительно фолликулярного строения, без сосочковых структур растет экспансивно, часто образуя псевдокапсулу. Это создает огромные трудности при обработке материала методом замороженных срезов, поскольку в подобных ситуациях оценка ядерных изменений невозможна, а псаммомные тельца обнаруживаются далеко не всегда. Если макроскопическая картина и характер роста создает впечатление карциномы, то решающим в верификации процесса может стать результат цитологического исследования, на который и необходимо ориентироваться при формулировании заключения.

**Характеристика изменений в ядрах клеток папиллярного рака ЩЖ
(важность их в диагностике приведена в порядке убывания)**

Ядерные изменения	Комментарии
Оптически прозрачные (осветленные) продолговатые ядра с мелкими эксцентрично расположенными ядрышками	<p>«пустые» ядра, которые описываются под множеством синонимов, в том числе «притертые часовые стекла» и «глазки сиротки Энн» (“Orphan Annie’s eye”)</p> <p>Также эти изменения в ядрах встречаются при следующих состояниях:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. аутоиммунный тиреоидит 2. солидные клеточные гнезда 3. токсический зоб 4. гиалинизированная трабекулярная опухоль 5. оксифильноклеточные опухоли 6. при реактивных изменениях после аспирационной пункционной биопсии

	7.при исследовании ткани, подвергшейся замораживанию (после экспресс-биопсии) или декальцинации
Внутриядерные борозды	клетки в виде кофейного зерна в цитологических препаратах
Скученность ядер, многоядерные симпласты (также и в цитологических препаратах)	
Искривленность ядерной мембраны	неровность (зазубренный край) клеток в цитологических препаратах
Увеличение диаметра ядра	средний размер ядер в клетках аденомы или фолликулярного рака 207 и 219 микрон соответственно, в клетках папиллярного рака – 258 микрон
Маргинация хроматина (внутриядерные цитоплазматические включения)	инвагинаты, или инклюзии в цитологических препаратах

Следует отметить, что, *несмотря на характерность ядерных изменений при папиллярном раке щитовидной железы, до сих пор не выработаны общепринятые минимальные диагностические критерии, которые бы позволяли безошибочно отличать этот вид карциномы от зоба, аденомы, тиреоидита или фолликулярного рака.*

Фолликулярный рак (код по ICD-O 8330/3)

Традиционно эта форма карциномы делится на минимальноинвазивный (инкапсулированный) и макроинвазивный вариант, когда опухоль субтотально замещает долю или обе доли щитовидной железы, часто прорастая за пределы капсулы органа с вовлечением крупных сосудов.

Дифференциальная диагностика инкапсулированного фолликулярного рака и аденомы щитовидной железы (J.K.C. Chan, 2000):

Гистологические изменения	Инвазия
Вдавнение капсулы с внутренней поверхности	Нет. Данные изменения характерны и для фолликулярной аденомы
Конусовидная инвазия в капсулу	Нет. Данный признак позволяет заподозрить инвазию, но для верификации диагноза этих изменений недостаточно
Прорастание опухоли за пределы капсулы	Да
Опухолевые комплексы еще отграничены от паренхимы щитовидной железы вновь образованной фиброзной тканью, но расположены за воображаемой линией, очерчивающей границы первичной капсулы	Да
Узел-сателлит по архитектонике и клеточному составу идентичен основной опухоли	Да, для доказательства можно использовать серийные срезы, где необходимо обнаружить прямую связь между этими образованиями
Расположение части фолликулов перпендикулярно капсуле опухоли	Нет. Данный признак позволяет заподозрить инвазию, но для верификации диагноза этих изменений недостаточно
Расположение части фолликулов параллельно капсуле опухоли	Нет. Как правило, в таком виде сохраняются атрофичные фолликулы в фиброзной капсуле
Грибовидная инвазия за пределы капсулы опухоли	Да
Грибовидная инвазия в капсулу	Нет (методом серийных срезов необ-

опухоли, но не за пределы капсулы	ходимо исключить инвазию через капсулу)
В капсуле опухоли атрофичные фолликулы, окруженные лимфоцитами с примесью гемосидерофагов	Нет. Разрывы капсулы связаны с аспирационной биопсией

Дифференциальная диагностика инкапсулированного фолликулярного рака, аденомы и гиперпластического зубного узла представляет значительные проблемы, для разрешения которых требуется большое количество хорошо приготовленных гистологических микропрепаратов и грамотно сделанный забор материала из зоны опухоль-ее капсула-окружающая ткань (не менее пяти блоков для двухсантиметрового узла). Экспресс-биопсия практически всегда будет ложноположительной. Но и при рутинном исследовании определенные трудности наблюдаются при разграничении с артефициальными изменениями, связанными с последствиями пункционной биопсии или грубой пальпации операционного материала либо при работе с тупым, зазубренным или плохо закрепленным лезвием микротомы. Следует отметить, что совпадение мнений морфологов относительно того, можно ли считать данную опухоль ФРЦЖ, не превышает 30 %.

Мы пользуемся рекомендациями К.О. Franssila (1985) и J.K.C. Chan (2000), которые для разделения артефициальных и патогномичных признаков микроинвазивного фолликулярного рака предложили следующий алгоритм: из инкапсулированного узла делаются пять тканевых блоков и если в этом материале достоверных признаков инвазии капсулы и сосудов не определяется, но опухоль солидного, трабекулярного или микрофолликулярного строения, с повышенной митотической активностью или участками, подозрительными к инвазии, то изготавливается еще 5 блоков. Если при использовании серийных и ступенчатых срезов прорастание капсулы не подтверждается, то следует считать такую опухоль доброкачественной.

Не менее сложен вопрос о том, что считать сосудистой инвазией. Согласно современным представлениям, это должно быть полиповидное выпячивание либо закупоривающая масса опухоли правильной округлой формы, покрытая эндотелием. В англоязычной литературе распространен термин «опухолевый тромб», хотя, по сути, это не тромб, а эмбол. Допускается, что не всегда опухолевые массы («thrombi») прикрепляются к стенке сосуда. Таким образом, для произвольного толкования остаются случаи, где видна неполная инвазия стенки кровеносного сосуда либо комплексы опухоли не закупоривают, а выступают в просвет сосуда и не покрыты эндотелием. В практической работе мы рекомендуем все же ориентироваться на эндотелиальную выстилку, что особенно ценно при спорной инвазии в оксифильноклеточных опухолях.