

Лабораторная диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы*

А.Ю. Абросимов[✉], Ф.М. Абдулхабирова, Л.В. Никанкина, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]nikitarusskikh@mail.ru

Аннотация

В методическом пособии подробно освещаются все основные методы современной лабораторной диагностики опухолей щитовидной железы. Обсуждаются конструктивные изменения в концепции диагностики, анализируются обновленная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы и цитологическая классификация Бетесда. Рассматриваются новые технологии и перспективные направления работы лабораторной службы для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы. Демонстрируются примеры цитологической и гистологической диагностики различных новообразований щитовидной железы, включающих редкие формы опухолей. Рекомендуется для эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, патологоанатомов, врачей общей практики.

Ключевые слова: щитовидная железа, новообразования, лабораторная и морфологическая диагностика.

Для цитирования: Абросимов А.Ю., Абдулхабирова Ф.М., Никанкина Л.В., Трошина Е.А. Лабораторная диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 31–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190682

Editorial

Laboratory diagnosis of thyroid neoplasms

Aleksandr Iu. Abrosimov[✉], Fatima M. Abdulhabirova, Larisa V. Nikankina, Ekaterina A. Troshina

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

[✉]nikitarusskikh@mail.ru

Abstract

The guideline describes in detail all the basic methods of modern laboratory diagnosis of thyroid neoplasms. Significant changes in the diagnostic concept are discussed and the updated histological classification of thyroid neoplasms and the Bethesda cytological classification are analyzed. New technologies and promising areas of the laboratory service for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid tumors are also considered. The guideline provides examples of cytological and histological diagnosis of various neoplasms of the thyroid gland, including rare forms of tumors. The guideline is intended for use by endocrinologists, specialists in clinical laboratory diagnostics, pathologists and general practitioners.

Key words: thyroid gland, neoplasms, laboratory and morphological diagnostics.

For citation: Abrosimov A.Iu., Abdulhabirova F.M., Nikankina L.V., Troshina E.A. Laboratory diagnosis of thyroid neoplasms. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 31–47. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190682

Сокращения

АТ – антитела
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
МР – медуллярный рак
МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы
ПР – папиллярный рак
РЩЖ – рак щитовидной железы
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ – тиреоглобулин
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФР – фолликулярный рак
ЩЖ – щитовидная железа
¹³¹I – радиоактивный йод
TBSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (классификация Бетесда для оценки цитопатологии щитовидной железы)
NIFTP – Non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (неинвазивные фолликулярные опухоли с ядрами папиллярного типа)

Оглавление

Введение
Глава I
Биохимические маркеры опухолевых заболеваний щитовидной железы
Глава II
Цитологическая диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы
2.1. Морфология клеток при цитологическом исследовании
2.2. Классификация изменений эпителиальных клеток щитовидной железы по данным тонкоигольной аспирационной биопсии
2.3. Особенности цитологической диагностики различных вариантов опухолевых заболеваний щитовидной железы
2.4. Перспективные направления лабораторной диагностики опухолей щитовидной железы
Глава III
Гистологическая диагностика опухолей щитовидной железы
3.1. Диагностика доброкачественных эпителиальных опухолей
3.2. Опухоли фолликулярно-клеточного происхождения неопределенного или низкого злокачественного потенциала

3.3. Папиллярная карцинома, гистологические особенности различных вариантов
3.4. Диагностика фолликулярного рака
3.5. Гюртле-клеточные опухоли
3.6. Низкодифференцированные карциномы
3.7. Анапластический (недифференцированный) рак
3.8. Медуллярная карцинома и ее гистологические варианты
3.9. Мукоэпидермоидный рак и склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией
3.10. Муцинозная карцинома
3.11. Веретенчатая эпителиальная опухоль с тиминоподобной дифференцировкой
3.12. Интратиреоидная тимическая карцинома
3.13. Параганглиома и мезенхимальные/стромальные опухоли
3.14. Первичная лимфома щитовидной железы
3.15. Вторичные (метастатические) опухоли
Заключение
Литература

*Подготовлено в рамках государственного задания на выполнение научно-исследовательской работы «Молекулярно-генетические механизмы развития аутоиммунных и йододефицитных заболеваний щитовидной железы и новые горизонты для таргетной персонализированной терапии».

Введение

Узловой зоб является одним из самых распространенных заболеваний эндокринной системы с частотой встречаемости до 50% и более в популяции в зависимости от региона проживания и возрастных категорий. В структуре всех узловых образований выделяют узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб и различные опухоли щитовидной железы (ЩЖ). Большинство узловых образований ЩЖ доброкачественны, по данным литературы, рак ЩЖ (РЩЖ) диагностируется менее чем в 10% случаев. Проведение дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ в ходе клинико-инструментального обследования является определяющим при выборе тактики ведения и наблюдения за пациентом. При этом лабораторная диагностика остается ключевым дооперационным этапом верификации опухолевых заболеваний ЩЖ.

Наличие любого узлового образования в ЩЖ – повод для онкопоиска, что решается на нескольких этапах обследования:

- физикальное обследование и сбор анамнеза;
- инструментально-лабораторное обследование;
- цитологическое исследование;
- срочное интраоперационное гистологическое исследование (по показаниям в случае хирургического вмешательства);
- обязательное плановое гистологическое исследование.

Дополнительные и перспективные методы диагностики включают иммуноморфологические (иммуноцитохимия,

иммуногистохимия) и молекулярно-генетические исследования.

Согласно Международной гистологической классификации опухолей (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ, 2017), представленной в табл. 1, опухоли ЩЖ подразделяют на следующие категории: доброкачественные и злокачественные новообразования, а также опухоли неопределенного потенциала злокачественности [1].

Морфологический код Международной классификации болезней – онкология (International classification of diseases for oncology, ICD-O).

Код потенциала злокачественности: 0 – для доброкачественных опухолей, 3 – для злокачественных опухолей, 1 – для пограничных или опухолей неопределенной злокачественности.

Опухоли ЩЖ могут возникать на фоне других заболеваний: диффузного эндемического зоба, узлового/многоузлового коллоидного зоба, хронического аутоиммунного тиреоидита или болезни Грейвса. Также в одной ЩЖ не исключается развитие разных морфологических форм рака или аденом.

Дифференциальная диагностика необходима между эпителиальными и неэпителиальными опухолями ЩЖ и вторичными метастатическими поражениями ЩЖ при диссеминации злокачественных опухолей других локализаций.

Аденомы

Представляют собой доброкачественные опухоли ЩЖ. Источником аденом являются А- и В-клетки. Наименее дифференцированными считаются аденомы эмбриональ-

| Таблица 1. Гистологическая классификация опухолей ЩЖ (ВОЗ, 2017) Table 1. Histological classification of thyroid neoplasms (WHO, 2017) | |
|---|---------------|
| Классификационная категория | Код |
| Фолликулярная аденома | 8330/0 |
| Гиалинизирующая трабекулярная опухоль | 8336/1 |
| Другие инкапсулированные опухоли ЩЖ фолликулярного строения: | |
| • фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала | 8335/1 |
| • высокодифференцированная опухоль неясного злокачественного потенциала | 8348/1 |
| NIFTP | 8349/1 |
| Папиллярная карцинома | |
| Папиллярная карцинома | 8260/3 |
| Папиллярная карцинома, фолликулярный вариант | 8340/3 |
| Папиллярная карцинома, инкапсулированный вариант | 8343/3 |
| Папиллярная микрокарцинома | 8341/3 |
| Папиллярная карцинома, вариант из столбчатых клеток | 8344/3 |
| Папиллярная карцинома, онкоцитарный вариант | 8342/3 |
| Фолликулярная карцинома без дополнительного уточнения | 8330/3 |
| Фолликулярная карцинома, минимально инвазивная | 8335/3 |
| Фолликулярная карцинома, инкапсулированная с сосудистой инвазией | 8339/3 |
| Фолликулярная карцинома, широкоинвазивная | 8330/3 |
| Гюртле-клеточные (онкоцитарные) опухоли | |
| Гюртле-клеточная аденома | 8290/0 |
| Гюртле-клеточная карцинома | 8290/3 |
| Низкодифференцированная карцинома | 8337/3 |
| Анапластическая карцинома | 8020/3 |
| Плоскоклеточная карцинома | 8070/3 |
| Медуллярная карцинома | 8345/3 |
| Смешанная медуллярная и фолликулярная карцинома | 8346/3 |
| Мукоэпидермоидная карцинома | 8430/3 |

| Классификационная категория | Код |
|---|--------|
| Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с озинофилией | 8430/3 |
| Муцинозная карцинома | 8480/3 |
| Эктопическая тимома | 8580/3 |
| Веретенноклеточная опухоль с тимикоподобной дифференцировкой | 8588/3 |
| Интрапаратиреоидная тимическая карцинома | 8589/3 |
| Парагангиома и мезенхимальные/стромальные опухоли | |
| Парагангиома | 8693/3 |
| Опухоль из оболочек периферических нервов | |
| Шваннома | 9560/0 |
| Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов | 9540/3 |
| Доброкачественные сосудистые опухоли | |
| Гемангиома | 9120/0 |
| Кавернозная гемангиома | 9121/0 |
| Лимфангиома | 9170/0 |
| Ангиосаркома | 9120/3 |
| Гладкомышечные опухоли | |
| Лейомиома | 8890/0 |
| Лейомиосаркома | 8890/3 |
| Солитарная фиброзная опухоль | 8815/1 |
| Лимфопролиферативные заболевания | |
| Гистиоцитоз Лангерганса | 9751/3 |
| Болезнь Розая–Дорфмана | |
| Саркома из фолликулярных дендритических клеток | 9758/3 |
| Первичная лимфома ЩЖ | |
| Опухоли из зародышевых клеток | |
| Доброкачественная тератома (0–1-я степень злокачественности) | 9080/0 |
| Незрелая тератома (2-я степень злокачественности) | 9080/1 |
| Злокачественная тератома (3-я степень злокачественности) | 9080/3 |
| Вторичные опухоли | |

ного строения, а наиболее дифференцированными – аденомы фетального и папиллярного строения.

Рак щитовидной железы

Злокачественные новообразования ЩЖ представлены раками разной степени дифференцировки из всех типов тиреоидных клеток А, В и С и низкодифференцированными вариантами. Наиболее часто встречаются раки из А-клеток папиллярного, фолликулярного и смешанного строения.

В структуре РЩЖ преобладающим по частоте является высокодифференцированный папиллярный рак – ПР (до 70% случаев).

Раки из В-клеток по структуре мало отличаются от раков из А-клеток, вместе с тем цитологически они труднее диагностируются от аденом из В-клеток.

Глава I

Биохимические маркеры опухолевых заболеваний щитовидной железы

Основная задача в лабораторном обследовании пациентов с узловыми образованиями ЩЖ – выявление биохимических маркеров для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ. На сегодняшний день в качестве таких маркеров используются: кальцитонин, тиреоглобулин (ТГ) и антитела (АТ) к ТГ. Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) остается актуальным для уточнения функционального состояния ЩЖ и оценки адекватности проводимой заместительной или супрессивной гормональной терапии после радикального лечения опухолей ЩЖ.

Метод первичной лабораторной диагностики при выявлении объемных образований ЩЖ, подозрении на медулярный РЩЖ (МРЩЖ) – определение кальцитонина [2, 3]. ТГ и АТ к ТГ являются специфическим опухолевым биомаркером для динамического наблюдения больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ только после проведенной тиреоидэктомии.

Тиреотропный гормон. ТТГ относится к группе гликопротеинов с молекулярной массой 28 кДа и состоит из 2 субъединиц α и β . Синтез ТТГ по вертикали регулируется гипоталамическим пептидом – тиреолиберином. В свою очередь, ТТГ воздействует на ЩЖ, обеспечивая синтез и секрецию гормонов ЩЖ.

Референтные интервалы ТТГ для взрослых (определены для метода иммунохемилюминесценции и рекомендованы производителями тест-систем) составляют 0,25–3,5 мМЕ/л.

Кальцитонин. На следующем этапе лабораторной диагностики проводится определение кальцитонина в сыворотке крови, который является надежным опухолевым маркером, используемым для выявления и дифференциальной диагностики МРЩЖ, при данном заболевании его содержание в крови значительно возрастает. Кальцитонин также используется для комплексной оценки нарушений кальциевого обмена (совместно с паратгормоном и витамином D₃) и при подозрении на синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа.

Кальцитонин – пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот и продуцируемый клетками парафолликулярного эпителия (С-клетками) ЩЖ. Период полураспада гормона составляет 5–8 мин. В норме кальцитонин участвует в регуляции кальциевого обмена, являясь физиологическим антагонистом паратгормона. В остеocyтах он ингибирует ферменты, разрушающие костную ткань, в клетках почечных канальцев кальцитонин вызывает повышенный клиренс и выделение кальция (Ca²⁺), фосфатов, магния (Mg²⁺), калия (K⁺), натрия (Na⁺) и тем самым способствует снижению концентрации Ca²⁺ в крови. Синтез и высвобождение кальцитонина регулирует концентрация Ca²⁺ в крови: ее повышение стимулирует синтез и секрецию гормона, а снижение ингибирует эти процессы.

Референс-интервалы кальцитонина в сыворотке крови (определены для метода иммунохемилюминесценции и рекомендованы производителями тест-систем) составляют:

- у мужчин – 0,4–18,9 пг/мл;
- женщин – 0–5,5 пг/мл.

При наличии интактной ЩЖ уровень базального кальцитонина должен быть интерпретирован в пределах референсных значений для взрослых с учетом пола. Согласно последней редакции Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению узлового зоба и РЩЖ у взрослых определение концентрации кальцитонина должно включаться в алгоритм лабораторной диагностики всем пациентам с объемными образованиями ЩЖ [4, 5].

Оценка базального уровня кальцитонина в диагностике МРЩЖ является первоначальной в постановке диагноза. При умеренном повышении уровня базального кальцитонина (менее 100 пг/мл) показано проведение теста с глюконатом кальция (2,5 мг на 1 кг массы тела). Тест выполняется в стационарных условиях, в положении больного лежа, строго натощак для исключения побочных эффектов. Содержание кальцитонина в сыворотке крови оценивается во времени трижды: измеряется концентрация гормона в нулевой точке, концентрация через 2 мин и через 5 мин после введения глюконата кальция (+2 мин, +5 мин).

При концентрации кальцитонина 100 пг/мл и более (базальный или стимулированный) ставится вопрос о МРЩЖ и назначается дополнительное обследование для подтверждения диагноза [6].

Незначительное повышение уровня сывороточного кальцитонина может быть выявлено в разных клинических ситуациях, включая С-клеточную гиперплазию, почечную недостаточность, аутоиммунный тиреоидит. Повышение уровня кальцитонина может также встречаться при внетиреоидных нейроэндокринных опухолях и у носителей гетерофильных АТ.

Основным критерием биохимической ремиссии после удаления опухоли у больных с МРЩЖ считается базальный уровень кальцитонина менее 10 пг/мл, который при стимуляции глюконатом кальция увеличивается не более чем в 2 раза. Стойкое повышение содержания кальцитонина в крови может указывать на нерадикальность операции или наличие отдаленных метастазов. Быстрый подъем уровня кальцитонина после операции свидетельствует о рецидиве заболевания.

Тиреоглобулин. Дифференцированные формы РЩЖ являются наиболее частыми злокачественными опухолями ЩЖ (более 90%). Определение ТГ и АТ к ТГ – это наиболее высокочувствительные маркеры наблюдения за пациентами с дифференцированными формами РЩЖ в динамике. Дооперационное исследование уровня ТГ нецелесообразно, так как на этом этапе ТГ не является диагностическим маркером.

ТГ – гликопротеин с молекулярной массой около 660 кД, состоит из двух белковых цепей в 300 и 330 кД, связанных между собой дисульфидным мостиком.

ТГ образуется в ЩЖ в ответ на действие ТТГ и может использоваться как опухолевый маркер только после полной деструкции ЩЖ, например после хирургического удаления в объеме тиреоидэктомии или комбинированной терапии в сочетании с радиоактивным йодом (¹³¹I). В этих случаях определение ТГ на фоне отсутствия АТ к нему – достоверный маркер местного рецидива опухоли, наличия регионарных или отдаленных метастазов.

Референс-уровни концентрации ТГ в сыворотке крови (определены для метода иммунохемилюминесценции и рекомендованы производителями тест-систем) составляют 1,4–78 нг/мл.

Стойкое и неуклонное снижение ТГ в сыворотке крови в послеоперационный период свидетельствует об успешном

хирургическом лечении [7]. Временное уменьшение концентрации ТГ в послеоперационный период и его повышение в дальнейшем говорит о нерадикальности проведенной операции и/или наличии метастазов. После первичного лечения ТГ может обнаруживаться в крови пациентов в течение нескольких месяцев, поэтому его определение целесообразно выполнять не ранее чем через 3 мес после проведения последнего лечебного этапа. Нестимулированный уровень ТГ более 0,5 нг/мл является показанием к дальнейшему обследованию.

Фактором, влияющим на правильность измерения ТГ, считается наличие циркулирующих АТ к ТГ в крови (1,8), что может вызвать интерференцию и стать причиной ложноотрицательного результата исследования ТГ. Для исключения этого влияния при оценке концентрации ТГ необходимо одновременно определять уровень АТ к ТГ. Выявление АТ к ТГ после проведенного радикального лечения можно рассматривать как возможный показатель персистенции опухоли. Показатель стойкой ремиссии – неопределяемые уровни ТГ и АТ к ТГ. Пациентам со стойкой ремиссией дифференцированных форм ЩЖ показано определение ТТГ, ТГ и АТ к ТГ каждые 6 мес на фоне заместительной терапии и 1 раз в год на фоне эндогенной стимуляции ТТГ (на отмене тироксина или на фоне введения Тирогена).

При обнаружении во время ультразвукового исследования (УЗИ) измененных регионарных лимфоузлов показана их прицельная биопсия, диагностическая точность которой повышается при исследовании смыва из иглы на ТГ или кальцитонин в зависимости от предполагаемой морфологической формы РЩЖ [8]. После пункции измененного лимфоузла игла промывается физиологическим раствором, пробирка с которым отправляется в лабораторию для определения ТГ или кальцитонина. Для метастатического поражения лимфоузлов характерна высокая концентрация этих гормонов в смыве из иглы.

При таком определении ТГ его уровень не зависит от наличия АТ к ТГ в крови. Однако данный метод не является стандартизированным и имеет ряд ограничений. Факторами, влияющими на определение ТГ при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), считаются в первую очередь количество и цитологическая информативность взятого материала. Поэтому определение ТГ или кальцитонина в смыве из иглы может рассматриваться только как дополнительный метод исследований при объемных образованиях ЩЖ.

Глава II

Цитологическая диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы

Прижизненная морфологическая диагностика по результатам исследования клеточных мазков или ТАБ доказала свою эффективность для оценки патологических изменений и выявления опухолевой патологии многих органов и систем. ТАБ ЩЖ предложена в 1948 г. [9], а начала активно разрабатываться в 1970-х годах.

Процедура проводится при наличии узловых образований более 1–2 см в соответствии со стратификацией риска малигнизации по данным УЗИ. При узловых образованиях менее 1 см ТАБ показана только при подозрении на наличие агрессивных форм РЩЖ. В специализированных клиниках ТАБ является высокоэффективным методом с точностью более 90%. На результативность метода влияют следующие факторы:

- квалификация врача, проводящего пункцию;
- соблюдение технических правил изготовления мазков как на этапе забора материала, так и на этапе лабораторного окрашивания и фиксации;
- количество и качество полученного материала;
- квалификация врача-цитолога.

ТАБ достаточно простая, безопасная технология, которая достигает наилучших результатов в ситуации, когда ее выполняет опытный специалист, а препараты оценивает опытный цитолог. УЗ-контроль значительно повышает точность ТАБ.

Процедура, как правило, проводится однократно и не является методом динамического контроля [10]. Повторные пункционные биопсии показаны при получении неадекватного, малоклеточного или неопределенного материала. ТАБ в динамике показана при клинически значимой отрицательной динамике по данным УЗИ.

Интерпретация результата пункции будет зависеть от количества и качества полученного материала, морфологических особенностей клеток и их структурных характеристик.

2.1. Морфология клеток при цитологическом исследовании

В ЩЖ морфологически различают 3 типа клеток: А, В и С. Основную массу клеток паренхимы составляют фолликулярные клетки, или А-клетки размером 7,5–9 мкм. Они выстилают стенку фолликулов, в полостях которых располагается коллоид. Каждый фолликул окружен густой сетью капилляров, в просвет которых секретируются гормоны ЩЖ – тироксин и трийодтиронин. В клетках различают апикальную, боковую и базальную поверхности. Базальная поверхность клеток находится в тесном контакте с кровеносными капиллярами, здесь в плазмолемме имеются рецепторы к тиротропину; на боковых поверхностях тироцитов имеются опоясывающие замыкательные контакты, на апикальной поверхности клеток располагается много микроворсинок, в апикальной части клеток лежат аппарат Гольджи, разные типы везикул (секреторные, окаймленные, эндоцитозные с незрелым и зрелым ТГ), в мембране имеются рецепторы для связывания незрелого ТГ, тиреопероксидаза.

В неизменной ЩЖ фолликулы равномерно распределены по всей паренхиме. Вследствие заполнения просвета фолликулов коллоидом ткань ЩЖ представляет собой структуру, содержащую большое количество внеклеточной жидкости (ее объем более чем в 20 раз превышает объем, занимаемый клетками). В зависимости от функционального состояния ЩЖ тироциты могут быть плоскими, кубическими или цилиндрическими. При низкой функциональной активности железы тироциты, как правило, плоские, при высокой – цилиндрические (высота клеток пропорциональна степени активности осуществляемых в них процессов).

Коллоид, заполняющий просветы фолликулов, представляет собой гомогенную вязкую жидкость, окрашивающуюся гематоксилин-эозином в розовый цвет. Основную массу коллоида составляет ТГ, секретируемый тироцитами в просвет фолликула. Между тироцитами и кровеносными капиллярами находятся базальная мембрана, а также прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани. В цитоплазме тироцитов хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть; митохондрии, лизосомы, фаголизосомы.

В-клетки (клетки Ашкенази–Гюртля) крупнее фолликулярных клеток (размер 9–25 мкм), округлые или полигональные, имеют обильную эозинофильную цитоплазму и крупное округлое центрально расположенное ядро размером 7–14 мкм. В цитоплазме этих клеток обнаружены биогенные амины, в том числе серотонин.

Парафолликулярные, или С-клетки, отличаются от тироцитов отсутствием способности поглощать йод. Они обеспечивают синтез кальцитонина – гормона, участвующего в обмене кальция в организме. С-клетки также крупнее фолликулярных клеток (8–14 мкм), в составе фолликулов расположены, как правило, одиночно. Их морфология

Таблица 2. Рекомендуемые диагностические категории, риск злокачественности и рекомендации по тактике ведения по классификации Бетесда, 2009
 Table 2. Recommended diagnostic categories, malignancy risk, and recommendations for management tactics by the 2009 Bethesda classification

| Диагностические категории | Риск злокачественности, % | Тактика ведения |
|---|---------------------------|---------------------------------------|
| I. Неинформативный пунктат Киста, отсутствие клеточного материала, артефакты густого мазка, обилие крови и др. | 1–4 | Повторная ТАБ |
| II. Доброкачественные изменения Коллоидный зоб Аденоматозный зоб Лимфоцитарный тиреоидит, гранулематозный тиреоидит | 0–3 | Наблюдение |
| III. Атипия неопределенного значения (изменения фолликулярного эпителия, изменения неясного значения) Неопределенные изменения клеток при тиреоидите, кистозной дегенерации, репарации после радиойодтерапии; малоклеточный мазок с преобладанием фолликулярных клеток с наличием структурной атипии или клеток Гюртле; дефекты окрашивания цитологического препарата | 5–15 | Повторная ТАБ |
| IV. Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию, в том числе неоплазия из клеток Гюртле | 15–30 | Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия |
| V. Подозрение на злокачественную опухоль Подозрение на ПР Подозрение на МР Подозрение на метастатический рак Подозрение на лимфому и др. | 60–75 | Гемитиреоидэктомия |
| VI. Злокачественная опухоль ПРЩЖ МРЩЖ Недифференцированный (анapластический) рак Плоскоклеточный рак Рак с различным (смешанным) типом клеток Метастатический рак Неходжкинская лимфома Другое, в том числе без уточнения гистогенеза опухоли | 97–99 | Тиреоидэктомия |

Таблица 3. Система классификации Бетесда для цитопатологии ЩЖ 2017 г. – риски злокачественности и рекомендации по клиническому ведению
 Table 3. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology - malignancy risk and recommendations for clinical management

| Диагностическая категория | Риски злокачественности при исключении NIFTP из числа злокачественных, % | Риски злокачественности без исключения NIFTP из числа злокачественных, % | Тактика ведения пациентов |
|--|--|--|---|
| Неинформативная | 5–10 | 5–10 | Повторная ТАБ |
| Доброкачественная | 0–3 | 0–3 | Наблюдение* |
| Атипия неясного значения/фолликулярное поражение неясного значения | 6–18 | ~10–30 | Повторная ТАБ, молекулярно-генетический анализ или гемитиреоидэктомия |
| Фолликулярная опухоль/подозрение на фолликулярную опухоль | 10–40 | 25–40 | Молекулярно-генетический анализ или гемитиреоидэктомия |
| Подозрение на злокачественность | 45–60 | 50–75 | Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия |
| Злокачественная | 94–96 | 97–99 | |

*Тактика ведения основывается также на других факторах (клиническая картина, данные УЗИ и т.д.).

характерна для клеток, синтезирующих белок на экспорт (присутствуют шероховатая эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, секреторные гранулы, митохондрии). На гистологических препаратах ЩЖ цитоплазма С-клеток выглядит светлее цитоплазмы тироцитов, отсюда их название – светлые клетки.

В состав пунктата также входят неэпителиальные клетки (клетки периферической крови, многоядерные гигантские клетки воспаления, лимфоидные элементы, макрофаги) и неэпителиальные структуры ЩЖ (коллоид, фрагменты фиброзной ткани, содержимое кистозной полости).

2.2. Классификация изменений эпителиальных клеток щитовидной железы по данным тонкоигольной аспирационной биопсии

Несмотря на то что метод ТАБ ЩЖ успешно применяется в здравоохранении несколько десятков лет, практически до настоящего времени не существовало единой международной классификации цитопатологии ЩЖ.

Интерпретация данных носила описательный характер, и заключения во многом варьировали в зависимости от различных цитологических школ и конкретных лабораторий. Такое расхождение вызывало определенные вопросы и недопонимание у клинических врачей, а зачастую влекло выбор неадекватного метода ведения пациента.

В 2007 г. в итоге экспертной конференции в Национальном институте рака США (Бетесда, штат Мэриленд) разработана унифицированная классификация цитологических заключений при ТАБ ЩЖ (классификация Бетесда для цитопатологии щитовидной железы, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology – TBSRTC). В 2009 г. впервые опубликована статья, посвященная новой системе классификации, а в 2010 г. издан одноименный цитологический атлас под редакцией американских экспертов-цитопатологов Z. Ali и E. Cibas [11].

В 2011 г. классификация рекомендована к рассмотрению на Европейском цитологическом конгрессе (Стамбул), а также на Всероссийском цитологическом конгрессе (Казань).

Согласно системе классификации весь пункционный материал разделен на 6 четких диагностических категорий, каждая из которых имеет свой риск злокачественности, колеблющийся в диапазоне от 0–3% в категории «доброкачественные поражения» до 100% в категории «злокачественные новообразования», в соответствии с которым предлагается определенный алгоритм ведения.

Узловые образования неопределенного потенциала злокачественности, подозрительные в отношении злокачественного новообразования, и злокачественные ПЩЖ относятся к IV–VI категориям соответственно (табл. 2).

С момента внедрения классификации Бетесда в практическое здравоохранение получен международный опыт, свидетельствующий об оптимизации диагностики узлового зоба на дооперационном этапе [12]. При пересмотре рекомендаций по узловому зобу Американской тиреологической ассоциацией в 2015 г. предложен новый алгоритм диагностики с обязательным использованием TBSRTC [13]. Таких же рекомендаций придерживается Российская ассоциация эндокринологов [4].

В 2017 г. вслед за изменениями гистологической классификации опухолей ПЩЖ произошла модификация и классификации TBSRTC [14].

Необходимость изменений была обусловлена полученным опытом и публикациями метаанализов с коррекциями по рискам злокачественности во всех категориях и пересмотренными рекомендациями по тактике клинического ведения микрокарцином высокодифференцированного РЩЖ. Существенные поправки в риски злокачественности внесены с учетом пересмотра гистологического варианта инкапсулированного ПР без капсулярной инвазии, который в настоящее время следует классифицировать как «неинвазивную фолликулярную неоплазию с внутриядерными изменениями папиллярного типа» (Non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features – NIFTP) [15, 16]. Принципиальным обновлением рекомендаций по алгоритму ведения пациентов является проведение молекулярно-генетических исследований в категориях III–IV.

Новая система классификации Бетесда (пересмотр 2017 г.) представлена в табл. 3.

2.3. Особенности цитологической диагностики различных вариантов опухолевых заболеваний щитовидной железы

Фолликулярные опухоли

Фолликулярные новообразования ПЩЖ на этапе цитологической диагностики относятся к категории новообразований неясного потенциала злокачественности.

С учетом отсутствия четких критериев дифференциальной диагностики при установлении пациенту цитологического диагноза фолликулярной опухоли, как правило, рекомендуется проведение оперативного вмешательства в плановом порядке в объеме гемитиреоидэктомии.

Для фолликулярной опухоли характерна триада цитологических признаков (рис. 1, 2):

- многоклеточность мазка;
- признаки фолликулярно-клеточной дифференцировки;
- отсутствие коллоида или его небольшое количество.

Типичными признаками фолликулярной опухоли являются монотипность клеток и структур в пункте и четкое отличие клеток опухоли от клеток окружающей паренхимы ПЩЖ.

Гюртле-клеточная опухоль

Один из вариантов фолликулярных опухолей также с неопределенным потенциалом злокачественности. Принципы установления диагноза такие же, как и при фолликулярных опухолях из А-клеток. Однако особенностью клеточного полиморфизма В-клеток требуют проведения дополнительной дифференциальной диагностики как с доб-

Рис. 1. Фолликулярная опухоль, $\times 400$, окраска MGG.
Fig. 1. Follicular neoplasm, $\times 400$, MGG stain.

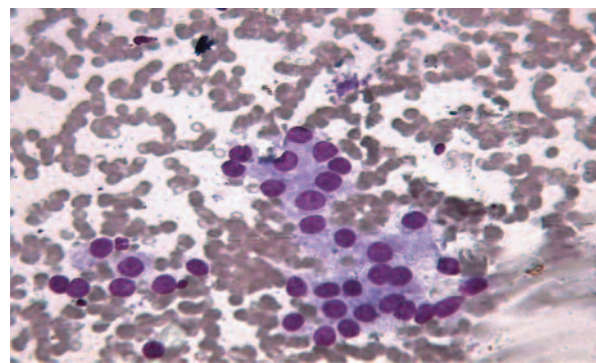


Рис. 2. Фолликулярная опухоль, $\times 1000$, окраска MGG.
Fig. 2. Follicular neoplasm, $\times 1000$, MGG stain.

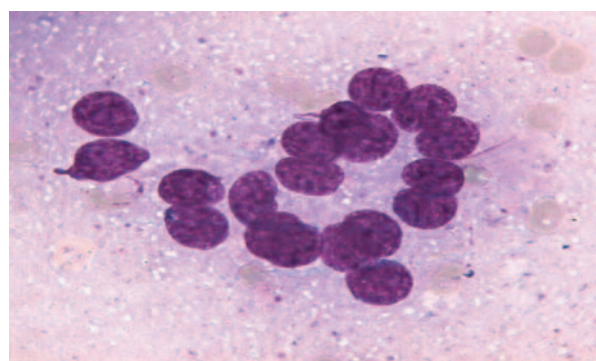
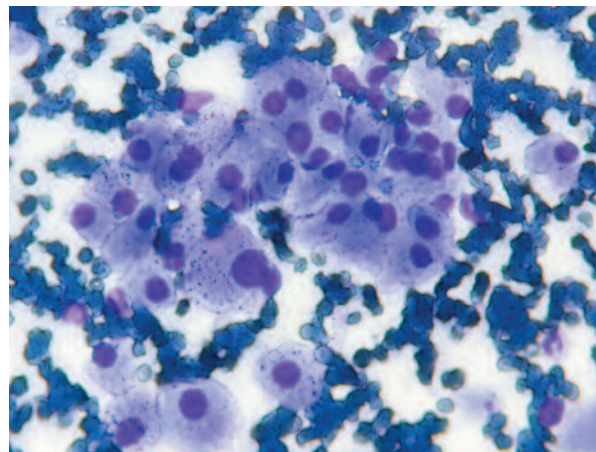


Рис. 3. Фолликулярная опухоль из В-клеток, $\times 400$, окраска MGG.
Fig. 3. B-cell thyroid lymphoma, $\times 400$, MGG stain.



рокачественными процессами (гиперплазия В-клеток на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита), так и с некоторыми гистологическими формами ПР, а также с С-клеточным РЩЖ.

При цитологическом исследовании для Гюртле-клеточной опухоли характерна выраженная многоклеточность, различают однослойные солидные скопления, группы и разрозненные крупные клетки с обильной светло-окисильной нежноструктурированной четко очерченной цитоплазмой (рис. 3). Фон мазка, как правило, чистый, коллоид отсутствует. Клетки относительно монотипны (но не исключен полиморфизм) с округлыми ядрами, обнаруживается большое число эксцентричных ядер и двуядерных клеток.

Папиллярный рак

В большинстве случаев при достаточном количестве клеток и адекватном качестве мазка цитологическая диагностика классической формы ПР не представляет затруднений.

К основным признакам относятся многоклеточность, наличие полиморфных сосочкоподобных структур или комплексов с рядом уплощенных клеток по периферии, образующих четкий контур (рис. 4).

Клетки опухоли крупные, с неровным контуром, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения. Важным диагностическим критерием являются специфические изменения ядер с наличием внутриядерных борозд и внутриядерных включений цитоплазмы.

В связи с тем, что в соответствии с Международной классификацией ВОЗ 2017 г. из категории злокачественных опухолей исключена NIFTP, в настоящее время данный вариант опухоли будет иметь ряд существенных ограничений при цитологической диагностике (рис. 5).

Для уверенного заключения VI категории помимо внутриядерных включений теперь требуется учитывать и другие признаки атипии: неровные, нечеткие контуры ядра, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения, фигуры митоза, формирование папиллярных структур и др. (рис. 6).

Примерно в 1/2 наблюдений при ПР обнаруживаются гигантские многоядерные клетки воспаления и лимфоидная инфильтрация, что требует дифференциальной диагностики между истинным ПР и реактивными изменениями клеток при хроническом аутоиммунном тиреоидите (рис. 7).

При фолликулярном варианте ПР в мазке преобладают микрофолликулярные структуры, напоминающие фолликулярную опухоль. Выявление сосочковых комплексов и особенности изменения ядра («часовые стекла», борозды, внутриядерные включения цитоплазмы) не только в сосочковых, но и в фолликулярных структурах позволяет уверенно диагностировать ПР.

При Гюртле-клеточном варианте ПР цитологическая картина сходна с фолликулярной Гюртле-клеточной опухолью с учетом наличия многочисленных комплексов из крупных округлых одно- и двуядерных клеток с обильной оксифильной цитоплазмой. Однако при более тщательном исследовании обнаруживаются сосочкоподобные комплексы с характерными для ПР внутриядерными изменениями.

ПР из высоких клеток – редкий и агрессивный вариант ПР из высоких (tall) и столбчатых клеток (columnar) представлен многочисленными эпителиальными клетками цилиндрической формы с крупными округлыми или овальными ядрами с характерными для ПР внутриядерными изменениями. Отличием морфологического типа опухоли является особенность цитоплазмы, в которой преобладали цилиндрические клетки, не характерные для других вариантов ПР.

Медулярный рак

Клеточным источником МР служат парафолликулярные С-клетки, относящиеся к APUD-системе.

Основными цитологическими признаками МР являются многоклеточность, изолированное расположение клеток или формирование небольших бесформенных структур, наличие амилоида и полиморфизм картины (рис. 8).

Размеры и форма клеток значительно варьируют, чаще выявляются полигональные, округлые, реже – веретенообразные, плазмодитоидные клетки. Форма и расположение ядер также значительно варьирует: встречаются одно- и двух-, трехядерные клетки, в том числе гигантские. Ядра гипер- и гипохромные, как правило, с эксцентричным расположением; структура хроматина зернистая, неравномерная; в некоторых случаях наблюдаются внутриядерные включения цитоплазмы и полиморфные ядрышки. Могут

Рис. 4. ПР, ×400, окраска MGG.

Fig. 4. PC, ×400, MGG stain.

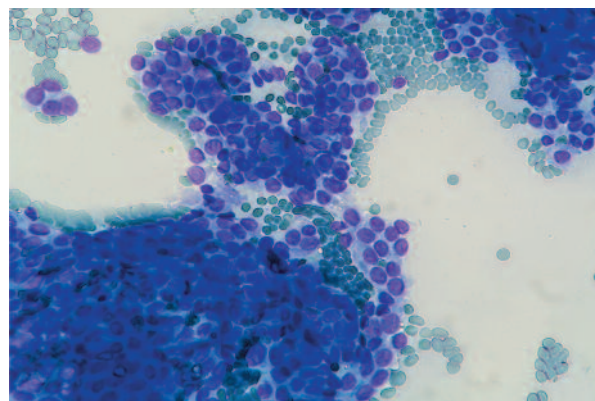


Рис. 5. Внутриядерные включения, ×400, окраска MGG.

Fig. 5. Intranuclear inclusions, ×400, MGG stain.

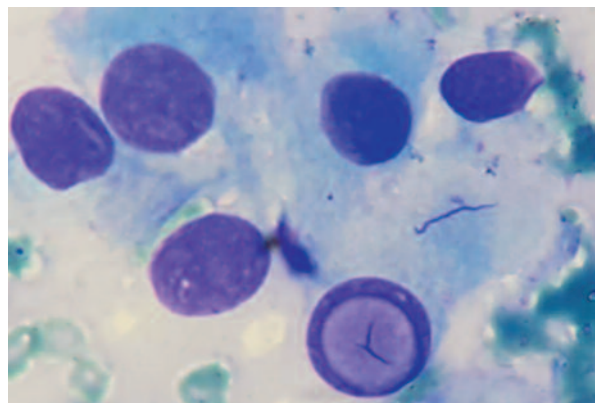
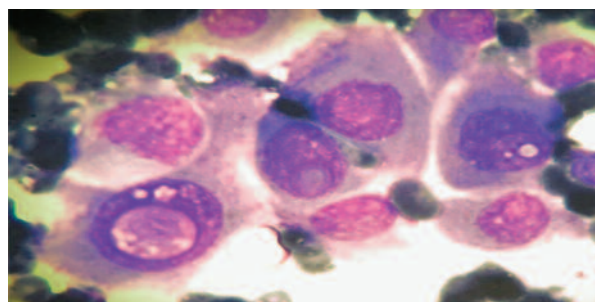


Рис. 6. ПР с внутриядерными включениями, ×1000, окраска MGG (архив отдела фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»).

Fig. 6. PC with intranuclear inclusions, ×1000, MGG stain (archive of the Department of Fundamental Pathomorphology of the NMRC for Endocrinology).



встречаться клеточные митозы. Цитоплазма обильная, светло-базофильная с характерной зернистостью. Амилоид обнаруживается вне самих клеток в виде аморфных частиц и диффузных бледно-фиолетовых участков или капель.

Вариабельность цитологической картины МР, а также преобладание в пунктате структур, менее характерных для классического варианта заболевания (сосочкоподобные и фолликулярные структуры, Гюртле-клеточная дифференцировка), обуславливают необходимость дифференциального диагноза с отдельными вариантами ПР и фолликулярными новообразованиями ЩЖ; при множественных митозах требуется дифференциальная диагностика с недифференцированным раком.

Недифференцированный (анapластический) рак

Редкая опухоль (1–3% злокачественных опухолей ЩЖ) с быстрым инфильтративным ростом и прогрессивным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Характерна высокая клеточность с разрозненным расположением клеток или формированием небольших групп с выраженной атипией и резким полиморфизмом. Ядра с неровной мембраной, грубозернистым хроматином, крупными ядрышками; значительное количество атипических митозов. Цитоплазма вариабельна от светлой зернистой до плотной с четким контуром. Клетки анапластического рака напоминают эпителиальные, мезенхиальные и лимфоидные, в связи с чем дифференциальная диагностика крайне затруднена; требуется анализ клинических данных, в ряде случаев – проведение иммуноцитохимических исследований.

Морфологические характеристики основных опухолей ЩЖ на этапе цитологической диагностики представлены в табл. 4.

Дифференциальный диагноз при цитологических исследованиях, подозрительных на опухоль ЩЖ, проводится между следующими морфологическими типами поражений:

- фолликулярная аденома/ФР/аденоматозный зуб;
- ФР/фолликулярная аденома/ПР;
- ПР/ФР;
- МР/ПР/В-клеточное новообразование;
- анапластический рак/МР/местастазы других органов;
- В-клеточное новообразование/МР/ФР/фолликулярная аденома/гиперплазия В-клеток на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита.

2.4. Перспективные направления лабораторной диагностики опухолей щитовидной железы

Несмотря на то что традиционная базовая цитологическая диагностика является основным методом дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ, имеется ряд объективных ограничений, затрудняющих верификацию диагноза. Ограничение метода может быть связано не только с особенностями взятия клеточного материала (большим количеством крови, неравномерностью распределения мазка по стеклу, механическим повреждением клеток и т.д.), но и также с неоднозначными изменениями клеток, по которым примерно в 15–30% случаев невозможно установить точный цитологический диагноз. Все это требует совершенствования цитологической службы, и за последние десятилетия в лабораторной диагностике стали использовать несколько новых методик: жидкост-

Рис. 7. Гигантская многоядерная клетка, ×400, окраска MGG (архив отдела фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»).

Fig. 7. Multinucleated giant cell, ×400, MGG staining (archive of the Department of Fundamental Pathomorphology of the NMRC for Endocrinology).

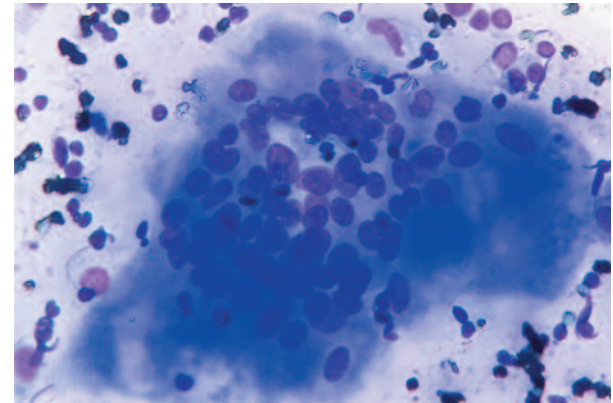
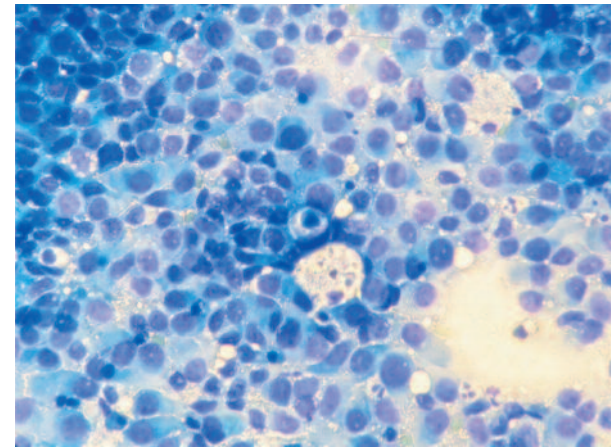


Рис. 8. МР, ×400, окраска MGG.

Fig. 8. MC, ×400, MGG stain.



ной цитологии, иммуноцитохимии, молекулярной биологии и генетики.

Сочетание всех этих методов будет способствовать достижению очень высокого уровня диагностики при многих опухолевых и неопухолевых процессах.

| Таблица 4. Цитологические характеристики опухолей ЩЖ Table 4. Cytological characteristics of thyroid neoplasms | | | | | |
|---|----------------------------|--|---|--|--|
| Диагноз | Коллоид | Расположение клеток | Ядра | Цитоплазма | Дополнительные характеристики |
| Фолликулярная аденома | Отсутствует или скудный | Микрофолликулы, кластеры | Увеличенные Ядрышки | Не выражена | Кистозные изменения Большая примесь крови |
| ФР | Чаще отсутствует | Микрофолликулы, кластеры | Увеличены, анизоцитоз, ядрышки, атипия | Не выражена | – |
| ПР | От скудного до избыточного | Сосочковые структуры, пласты | Увеличены, полиморфизм, многоядерность, включения, борозды | Различной выраженности | Псаммомные тельца, гигантские клетки |
| МР | Отсутствует | Изолированное, бесформенные структуры, мелкие кластеры | Выраженный полиморфизм: эксцентричные, круглые и вытянутые, гиперхромные | Светлая зернистая (светлоклеточный вариант) Вытянутая скудная (темноклеточный мелкоклеточный вариант) | Амилоид Фиброз Клетки воспаления |
| Гюртле-клеточное образование | Отсутствует | Изолированное, микрофолликулы | Анизо- и полинуклеоз, эксцентричное расположение | Хорошо выражена, плеоморфность, гранулы | – |
| Анапластический рак | Отсутствует | Изолированно, кластеры | Крупные, полиморфные, веретенообразные, атипичные, крупные ядрышки, фигуры митоза, многоядерность | Плеоморфность | Некротические изменения Клетки воспаления |

Примечание. ФР – фолликулярный рак.

Таблица 5. Дифференциальная иммуноцитохимическая диагностика опухолей ЩЖ
Table 5. Differential immunocytochemical diagnosis of thyroid neoplasms

| Маркеры/частота обнаружения в опухолях | ПР, % | ФР, % | МР, % | Фолликулярная аденома, % |
|--|--------|--------|-----------|--------------------------|
| ТГ | 94 | 95–98 | – | 94 |
| Тиреопероксидаза | – | – | – | 98–100 |
| НВМЕ-1 | 97–100 | 84–100 | – | 11–30 |
| Галектин-3 | 43–97 | 95 | – | 11 |
| СК19 | 80–100 | 50–94 | – | 5–71,4 |
| Мутантный p53 | 20–70 | 20–50 | 10–12 | – |
| CD 44v6 | 80–100 | 98–100 | Не изучен | 0–50 |
| Виментин | 100 | 100 | 60 | 90 |
| CD 57 | 100 | 100 | 58 | 25 |
| TTF-1 | 95 | 100 | 90 | 95 |
| Топоизомераза II | 90–98 | 90–95 | Не изучен | |
| Кальцитонин | – | – | 80–95 | |
| Хромогранин А | – | – | 80–100 | – |
| Синаптофизин | – | – | 60–90 | – |

Жидкостная цитология

Технология приготовления цитологических препаратов из жидкой клеточной суспензии. Позволяет проводить диагностические исследования эксфолиативного и эндоскопического материала, пунктатов, кистозных образований и выпотов. При этом из одного препарата можно проводить разные исследования: цитологические, иммуноцитохимические, генетические, что избавляет пациента от повторных инвазивных диагностических процедур.

В настоящее время усовершенствовались аппараты для пробоподготовки клеточного материала. Последнее поколение приборов обладает высокой производительностью и уникальной технологией бесконтактного переноса материала на стекло, которая препятствует наложению клеток друг на друга и образованию пустых участков в препарате.

С 1996 г. метод предложен и позже стандартизирован для гинекологических исследований. В настоящее время является «золотым стандартом» исследований мазков шейки матки на онкоцитологию (с окраской по методу Папаниколау, PAP-test) [17].

После успешного внедрения гинекологических протоколов в рутинную клиническую практику (в том числе в скрининговые программы) в США, Европе и в ряде лечебных учреждений в России метод жидкостной цитологии стал получать еще большее распространение и начал экстраполироваться для негинекологических исследований, в том числе ЩЖ, молочной железы и других органов. Однако в отличие от гинекологической практики жидкостная цитология для негинекологических протоколов требует накопления материала и стандартизации методики, что требует большого числа исследований и собственного опыта конкретной лаборатории.

Вместе с тем метод приготовления монослойных препаратов имеет принципиальное значение для разработки и внедрения в клиническую практику иммуноцитохимических и молекулярно-генетических исследований.

Имуноцитохимическое исследование

Целью исследования является дифференциальная диагностика при эктопии различных органов и метастатических поражениях (верификация первичного очага, установление гистогенеза формы злокачественного поражения), а в перспективе – дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных изменений.

Предлагается несколько молекулярных маркеров, в числе которых ТГ, тиреопероксидаза, НВМЕ-1, галектин-3, цитокератины: СК19, P53, кальцитонин и другие, комби-

Таблица 6. Генетические мутации и транслокации при опухолях ЩЖ
Table 6. Genetic mutations and translocations in thyroid neoplasms

| Мутации генов | | | | Транслокации |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| KRAS G12 R G12V G13D G12D G12A G12C G12 S | HRAS Q61L Q61R Q12 | NRAS Q61R Q61K Q61L | BRAF V600E TERT | RET/PTC1 RET/PTC3 PAX8/PPARY |

нация которых сможет повысить точность диагностики и дооперационных исследований [18, 19]. Перспективные панели иммуноморфологических маркеров представлены в табл. 5.

Молекулярно-генетическое исследование

Целью данных исследований являются проведение дифференциальной диагностики различных опухолей и оценка прогностических рисков. Несмотря на то что до сих пор нет абсолютно специфического генетического маркера для высокодифференцированного ПР и ФР, одновременное исследование комбинации определенных генетических мутаций может также повысить ценность рутинных пред- и послеоперационных исследований до 80–90%.

Наиболее изученной ранее являлась мутация RET-онкогена, ассоциированная с МРЩЖ в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа. Прорыв в генетической диагностике ПРЩЖ произошел в 2005 г. после открытия мутации гена BRAF, который ранее был обнаружен в меланоме и раке толстого кишечника. Точечная мутация BRAF (V600E) встречается примерно в 45% случаев ПРЩЖ (по различным данным варьирует от 27 до 87%). Обычно встречается при классическом варианте и варианте из высоких клеток, нехарактерна для ФР и фолликулярного варианта ПР и также не обнаружена при доброкачественных поражениях ЩЖ. Вероятно, данная мутация может быть ассоциирована с агрессивностью опухоли и худшим прогнозом.

К 2014 г. и фактически по настоящее время помимо BRAF известно более чем о 10 генных мутациях семейства протоонкогенов RAS (HRAS, KRAS, NRAS), более характерных для ФР, и генных перестройках RET, PTC, PAX8/PPRY в различных вариантах РЩЖ, включая и высокодифференцированные и низкодифференцированные

| Генетические мутации/транслокации | ПР, % | ФР, % | Фолликулярная аденома, % |
|-----------------------------------|-------|-------|--------------------------|
| BRAF | 45 | 0 | 0 |
| RAS | 10–15 | 45 | 20–40 |
| RET | 0 | 0 | 0 |
| RET/PTC | 20 | 0 | 0 |
| PAX8/PPAR γ | 0 | 35 | 0 |

формы. Часть из указанных мутаций пока отражена только в экспериментальных и поисковых работах, но ряд онкомаркеров уже предлагается для исследований в рутинной клинической практике (табл. 6, 7) [20].

Согласно последним рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации по узловому зобу (2015 г.) и пересмотру системы классификации цитопатологии ЩЖ Бетесда (2017 г.) генетическое исследование должно входить в стандарт диагностики при получении таких результатов цитологического заключения, как атипия неопределенного знания, фолликулярное образование и образование, подозрительное на злокачественное (в соответствии с критериями классификационной системы Бетесда III, IV, V диагностические категории).

Также в этом направлении следует вести дальнейшие научные поиски.

Флуоресцентная гибридизация *in situ*

Цитогенетический метод, который применяют для детекции и определения положения специфической последовательности ДНК на метафазных хромосомах или в интерфазных ядрах *in situ*.

В основе методов флуоресцентной (FISH) гибридизации *in situ* лежит гибридизация между ДНК-зондом (нуклеотидная последовательность определенного размера, несущая флуоресцентную или цветную хромогенную метку) и комплементарным ему участком ДНК исследуемого образца. Методы позволяют определить число, размер и локализацию фрагментов ДНК и РНК в цитологических препаратах.

Метод FISH, безусловно, широко используется в медицине для диагностики наследственных патологий, в пренатальной, пренатальной и постнатальной генетической диагностике, диагностике ряда вирусных и инфекционных заболеваний, является основой диагностики многих гематологических заболеваний и лимфопролиферативных патологий. Но в рамках нашей лаборатории метод будет иметь принципиальное значение для диагностики онкологических заболеваний.

Хромосом-специфичные и ген-специфичные зонды предоставляют возможность:

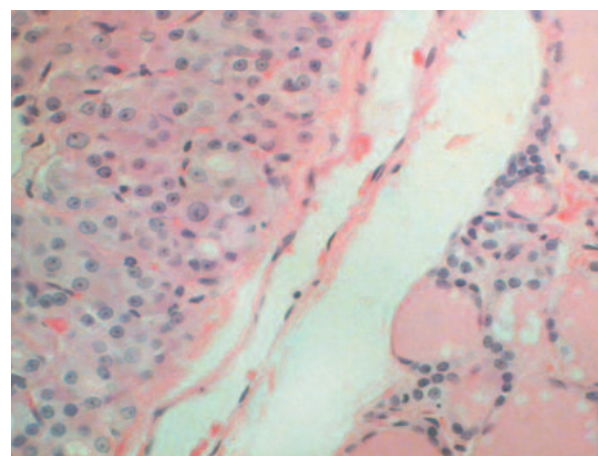
- выявить анеуплоидию;
- установить диагностически и прогностически значимые хромосомные aberrации при различных патологических состояниях;
- провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей;
- прогнозировать действие некоторых лекарственных препаратов.

Так, метод FISH рекомендуется в качестве стандарта для исследования рака молочной железы наряду с иммуногистохимическим исследованием, особенно при неинформативном или недостаточно информативном результате последнего.

Метод перспективен в плане такой же дифференциальной диагностики и прогноза при РЩЖ и также при опухолях других локализаций.

Рис. 9. Фолликулярная аденома.

Fig. 9. Follicular adenoma.



Глава III

Гистологическая диагностика опухолей щитовидной железы

3.1. Диагностика доброкачественных эпителиальных опухолей

К доброкачественным эпителиальным опухолям в соответствии с Международной классификацией ВОЗ 2017 г. относится фолликулярная аденома, имеющая фолликулярно-клеточное происхождение. Строение аденом варьируемо, они представлены солидными, трабекулярными, микро-, нормо- и макрофолликулярными структурами. В зависимости от преобладающего типа строения фолликулярные аденомы подразделяются на солидно-трабекулярные (эмбриональные), микрофолликулярные (фетальные), нормофолликулярные и макрофолликулярные. Солидно-трабекулярные аденомы достаточно клеточные и содержат минимальное количество коллоида. Микрофолликулярные аденомы (рис. 9) состоят из мелких фолликулов одинакового размера, с небольшим количеством коллоида в просвете фолликулов. В нормофолликулярных аденомах размеры фолликулов соизмеримы с размерами фолликулов в окружающей ткани ЩЖ. В макрофолликулярных аденомах преобладают крупные фолликулы, содержащие большое количество коллоида. В фолликулярных аденомах иногда могут встречаться папиллярные и инсулярные структуры. Строма фолликулярных аденом чаще скудная, реже – с выраженным отеком, очагами фиброза и гиалиноза. Фиброзная капсула, как правило, тонкая. Значительное утолщение капсулы должно настораживать в отношении малигнизации.

Выделяют несколько более редких вариантов фолликулярных аденом: онкоцитарная (аденома из клеток Гюртля), токсическая («горячая») аденома, фолликулярная аденома с папиллярной гиперплазией, липоаденома (аденолипома), фолликулярная аденома с перстневидными клетками, светлоклеточная фолликулярная аденома, фолликулярная аденома с уродливыми ядрами, веретенчатая

Рис. 10. Гиалинизирующая трабекулярная опухоль.
Fig. 10. Hyalinizing trabecular tumor.

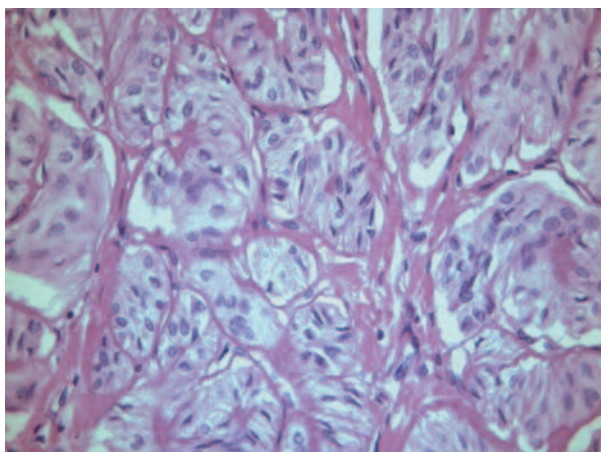


Рис. 11. Фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала.
Fig. 11. Follicular tumor of uncertain malignant potential.

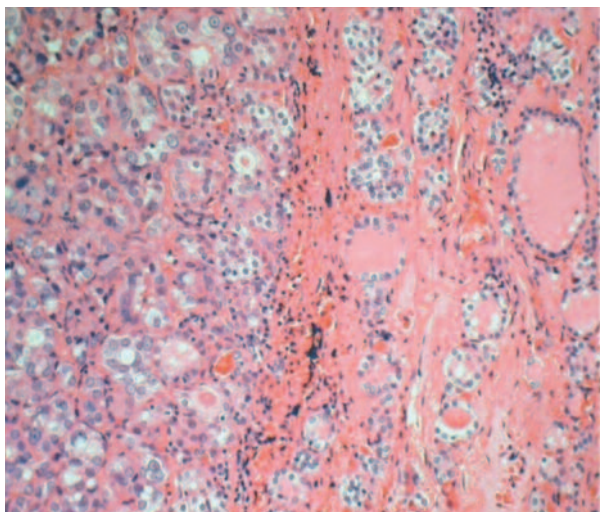
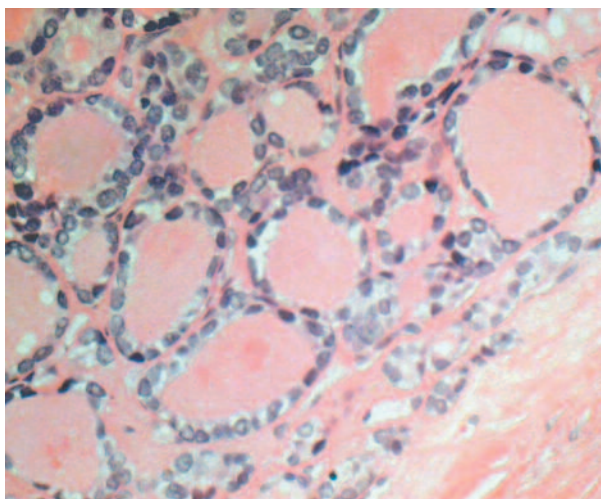


Рис. 12. Высокодифференцированная опухоль неясного злокачественного потенциала.
Fig. 12. Well differentiated neoplasm of uncertain malignant potential.



фолликулярная аденома, черная фолликулярная аденома (наблюдается у пациентов, получавших лечение миноциклином).

3.2. Опухоли фолликулярно-клеточного происхождения неопределенного или низкого злокачественного потенциала

Гиалинизирующая трабекулярная опухоль – редкая опухоль фолликулярно-клеточной природы с трабекулярным строением и выраженным интраклеточным гиалинозом. Опухоль развивается у молодых лиц (как правило, до 30-летнего возраста), чаще женского пола. Гиалинизирующая трабекулярная опухоль обычно возникает на фоне хронического тиреоидита, иногда встречается вместе с ПР, многоузловым зобом. В последнем издании Международной гистологической классификации она отнесена к пограничным или опухолям неопределенного злокачественного потенциала. Большинство авторов считают ее доброкачественной или опухолью с низким злокачественным потенциалом, тогда как другие рассматривают ее как один из вариантов ПР. Гистологическое исследование выявляет однотипное трабекулярно-альвеолярное строение опухоли. Она состоит из клеток среднего и крупного размера с мелкогранулярной, ацидофильной, амфифильной или светлой цитоплазмой. Не менее важной особенностью морфологии опухоли является наличие веретеноклеточного эозинофильного вещества (гиалина), характеризующегося позитивной ШИК-реакцией. Опухолевые клетки полигональные или вытянутые, ядра с узуррами, псевдоинклюзиями и мелкими ядрышками (похожи на клетки ПР), митозы редки (рис. 10). Опухолевые трабекулы окружены нежной фиброваскулярной стромой. Окраска на амилоид отрицательная. Коллоид или густой, или отсутствует. Клетки в разной степени экспрессируют ТГ, но негативны в реакциях с АТ к кальцитонину и хромогранину А. Характерна мембранная экспрессия МВ-1 (Ki-67).

Некоторые инкапсулированные опухоли фолликулярного строения вызывают затруднения у патологов в оценке злокачественного потенциала в связи с фокальностью изменений ядер опухолевых клеток, характерных для ПР, или недостаточной очевидностью инвазивного роста в собственную капсулу.

В последней Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы ВОЗ 2017 г. выделена категория опухолей неясного злокачественного потенциала, в которую включены:

- **Фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала** – инкапсулированная или хорошо отграниченная опухоль, состоящая из высокодифференцированных фолликулярных клеток с отсутствием изменений ядер, характерных для ПР, но с сомнительными признаками капсулярной инвазии (рис. 11).
- **Высокодифференцированная опухоль неясного злокачественного потенциала** – инкапсулированная или хорошо отграниченная опухоль, состоящая из высокодифференцированных фолликулярных клеток с разной степенью выраженности изменений ядер опухолевых клеток, характерных для ПР, но с сомнительной капсулярной или сосудистой инвазией (рис. 12).

Кроме категории опухолей неясного злокачественного потенциала выделена еще одна категория пограничных опухолей, названная NIFTP.

Для установления диагноза NIFTP необходимы:

- 1) четкая капсула опухоли или четкая граница с неизменной тканью ЩЖ;
- 2) отсутствие инвазивного роста опухоли;
- 3) фолликулярный тип роста опухоли (не допускается более 1% папиллярных структур, псаммомные тельца должны отсутствовать);

4) ядерные признаки папиллярной карциномы (рис. 13). К ядерным признакам папиллярной карциномы относятся:

- 1) изменение размера и формы: укрупнение, напластование, тесное расположение, вытянутая форма;
- 2) изменение контуров ядерной мембраны: неправильные контуры, появление ядерных борозд и складок, псевдвключений;
- 3) изменение характеристики ядерного хроматина: просветление с маргинацией и приобретение ядрами стекловидности.

Для опухолей категории NIFTP должны быть представлены по крайней мере 2 из 3 указанных групп признаков. Критериями исключения диагноза NIFTP служат: наличие более чем 30% компонента опухоли солидного, трабекулярного или инсулярного строения, высокая митотическая активность (более 3 фигур митоза на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа), наличие очагов некроза опухоли.

3.3. Папиллярная карцинома, гистологические особенности различных вариантов

Самой частой злокачественной опухолью является ПР, составляющий 65–80% всех злокачественных новообразований ЩЖ. ПР – фолликулярно-клеточная опухоль с наличием папиллярных структур и характерными ядерными изменениями: увеличением, овальной или удлинённой формой, тесным расположением ядер, «наслаиванием» их друг на друга, неровными контурами, бледной окраской хроматина, наличием ядерных борозд и внутриядерных инвагинаций цитоплазмы (псевдвключений). Ядра светлые или имеют вид «притертых стекол». Типичные папиллярные структуры часто сочетаются с фолликулами разного размера, солидными и трабекулярными участками. Встречаются псаммомные тельца, отмечается фиброз как самой опухоли, так и перифокальный фиброз, лимфоцитарная инфильтрация. В Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы 2017 г. наряду с обычным (рис. 14) выделены следующие варианты ПР: фолликулярный, инкапсулированный, папиллярная микрокарцинома, столбчатоклеточный и онкоцитарный.

Классический вариант ПР имеет сосочковое или смешанное строение (сочетание с фолликулярным, трабекулярным и солидным компонентами). Сосочковые структуры, в части случаев выполняющие просвет кистозной полости, имеют соединительнотканную основу, выстланы опухолевыми клетками с особенностями ядер, отмеченными выше. Цитоплазма опухолевых клеток, как правило, амфотильная или слабозозинофильная. ПР следует дифференцировать от папиллярной гиперплазии в узловых зобах и фолликулярных аденомах, а также с интрафолликулярными псевдососочками при диффузной гиперплазии ЩЖ. Дифференциальный диагноз в вышеперечисленных случаях основывается на отсутствии ядерных изменений, характерных для ПР. Иммуногистохимически клетки классического ПР экспрессируют ТГ, но характер экспрессии может отличаться в разных участках опухоли.

Фолликулярный вариант ПР отличается исключительно или преимущественно фолликулярное строение опухоли без формирования сосочковых структур, однако ядра опухолевых клеток обладают типичными для ПР изменениями; опухоль может иметь собственную капсулу, в таком случае ее классифицируют как инкапсулированный фолликулярный вариант (рис. 15).

Фолликулярные структуры фолликулярного варианта ПР могут иметь удлиненную форму; коллоид в просвете фолликулярных структур часто более эозинофильный, плотный.

Инкапсулированный вариант ПР имеет все характеристики, типичные для классического ПР, но окружен собст-

Рис. 13. Неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа.

Fig. 13. Noninvasive follicular neoplasm with papillary-like nuclei.

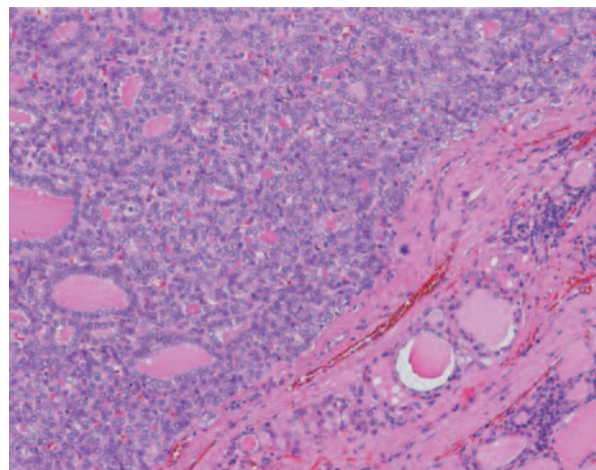


Рис. 14. Обычный (классический) вариант ПР.

Fig. 14. Ordinary (classic) variant of PC.

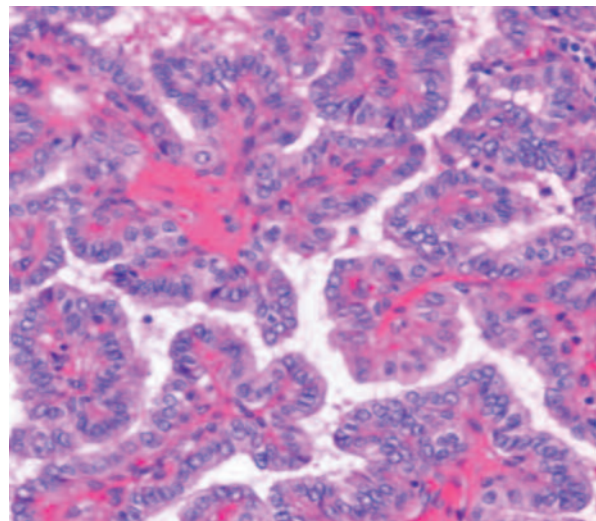


Рис. 15. Фолликулярный вариант ПР.

Fig. 15. Follicular variant of PC.

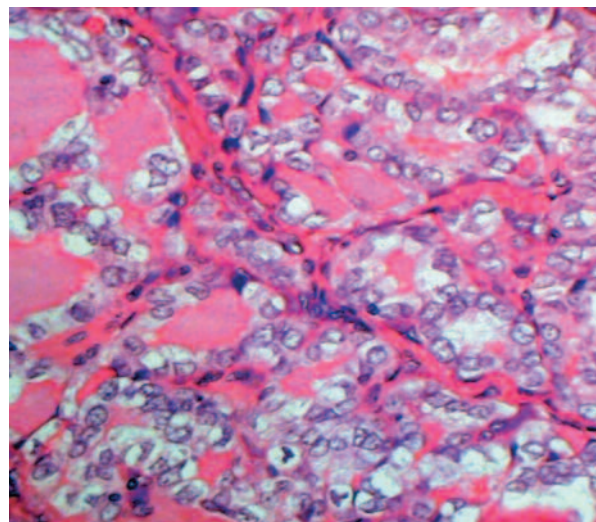


Рис. 16. Инкапсулированный вариант ПР.
Fig. 16. Encapsulated variant of PC.

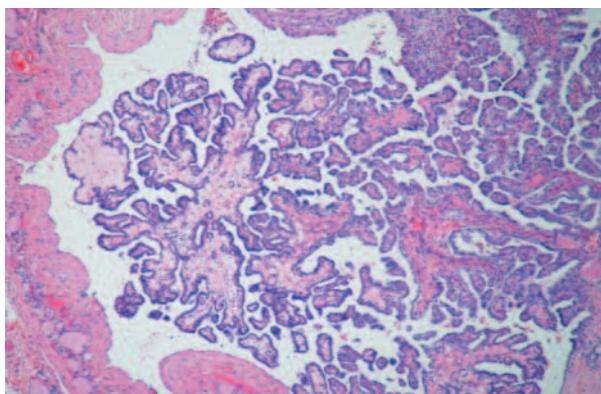


Рис. 17. Папиллярная микрокарцинома.
Fig. 17. Papillary microcarcinoma.

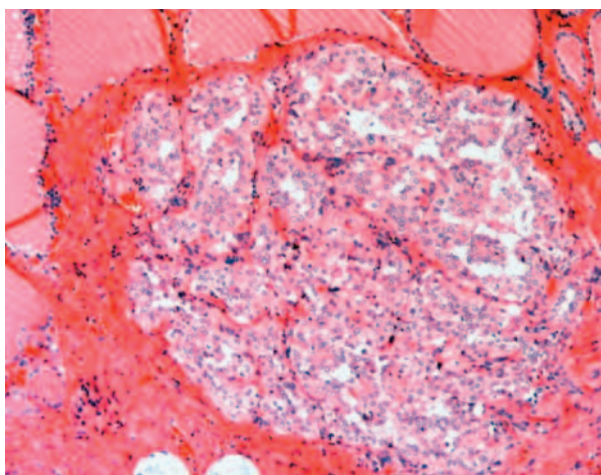
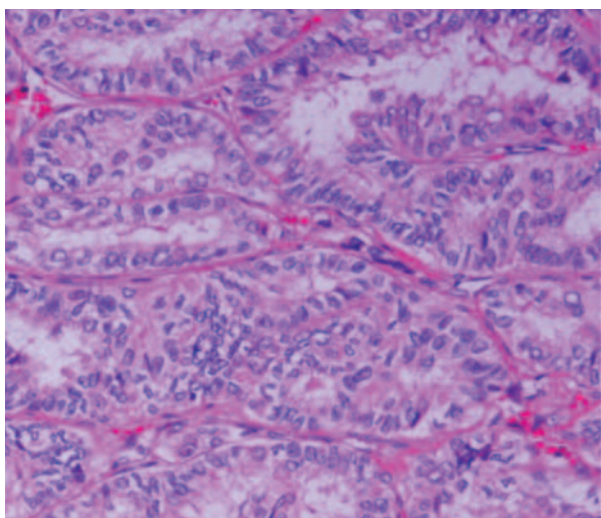
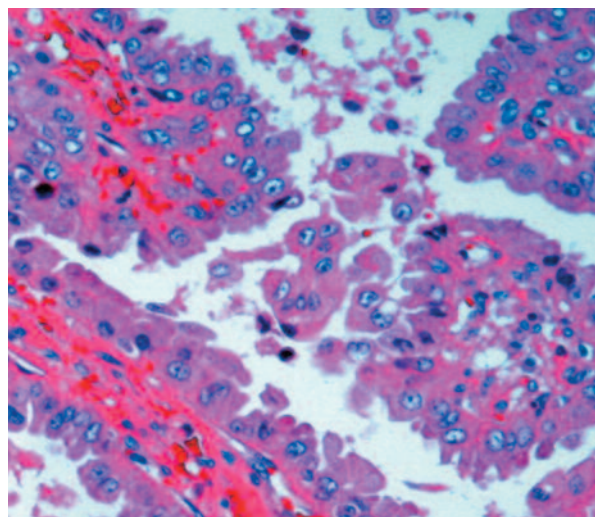


Рис. 18. ПР, столбчатоклеточный вариант.
Fig. 18. PC, columnar cell variant.



венной фиброзной капсулой, которая может быть интактной или с очагами опухолевой инфильтрации. Инкапсулированный вариант составляет до 10% случаев ПР и отличается хорошим прогнозом. Метастазы в регионарных лимфатических узлах могут встречаться, но гематогенная диссеминация наблюдается исключительно редко (рис. 16).

Рис. 19. ПР, онкоцитарный вариант.
Fig. 19. PC, oncocyctic variant.



Папиллярная микрокарцинома – это случайно обнаруженная карцинома ЩЖ размером до 1 см в диаметре (рис. 17). На валовом аутопсийном материале ее находят более чем в 1/3 аутопсий и примерно в 20% тиреоидэктомий, произведенных по поводу другой патологии. Микрокарцинома часто локализуется субкапсулярно, обычно неинкапсулирована (но бывает и в капсуле), склерозирована. Наименьшие опухоли (менее 1 мм) чаще имеют фолликулярное строение, в них нет стромального склероза, тогда как микрокарциномы сосочкового строения большего размера (около 2 мм) обычно имеют десмопластическую строму.

Вариант ПР из столбчатых клеток (рис. 18) – редкий вариант опухоли, отличающийся наличием цитоплазматических вакуолей, расположенных над и под ядрами опухолевых клеток, что отдаленно напоминает эндометрий ранней фазы секреции. Преобладают гиперхромные ядра. Крупные светлые ядра, характерные для ПР, встречаются лишь на ограниченных участках опухоли. В опухолях данного типа могут в различных пропорциях сочетаться папиллярный, фолликулярный, трабекулярный и солидные структурные компоненты. Участки фолликулярного строения представлены фолликулами удлинненной формы, не содержащими коллоида, напоминающими тубулярные железы, и могут быть приняты за метастатическую аденокарциному. Опухоль часто демонстрирует экстрагиреоидную диссеминацию и имеет более агрессивное течение по сравнению с обычным ПР, хотя и описаны единичные наблюдения инкапсулированного рака из столбчатых клеток.

Онкоцитарный вариант ПР (рис. 19) может иметь фолликулярное и сосочковое строение, иногда с интенсивной лимфоцитарной инфильтрацией стромы сосочковых структур. Цитоплазма опухолевых клеток зернистая, эозинофильная, часто значительно увеличена в объеме. Выделяют онкоцитарные опухоли из крупных полигональных клеток с эозинофильной зернистостью цитоплазмы и мелких мономорфных клеток с менее выраженной эозинофилией и зернистостью цитоплазмы.

3.4. Диагностика фолликулярного рака

ФР составляет 5–15% всех злокачественных новообразований ЩЖ. ФР – это злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из клеток фолликулярного эпителия, лишенная ядерных изменений, характерных для ПР. Обычно это инкапсулированная опухоль солидного и микрофолликулярного строения размером более 1 см в диаметре (рис. 20). Размер опухоли более 4 см и наличие

утолщенной собственной фиброзной капсулы должны настораживать в отношении злокачественности, поэтому для гистологического исследования следует брать максимальное количество фрагментов ткани периферических отделов опухоли, содержащих капсулу. Инвазивный рост (сосудистая и капсулярная инвазия) опухоли служит единственным надежным критерием злокачественности. В зависимости от распространенности инвазивного роста различают минимально инвазивный ФР, инкапсулированный ФР с сосудистой инвазией (рис. 21) и ФР с распространенным инвазивным ростом. Онкоцитарные опухоли фолликулярно-клеточного происхождения помещены в Международной классификации в отдельную категорию Гюртле-клеточных новообразований.

3.5. Гюртле-клеточные опухоли

Гюртле-клеточные (онкоцитарные) опухоли состоят из крупных клеток с зернистой цитоплазмой и характеризуются обилием митохондрий при электронно-микроскопическом исследовании. Неинвазивные опухоли классифицируются как Гюртле-клеточные аденомы, а опухоли с капсулярной и/или сосудистой инвазией обозначают как Гюртле-клеточные карциномы.

3.6. Низкодифференцированные карциномы

Низкодифференцированный рак – это новообразование, развивающееся из фолликулярного эпителия, но характеризующееся ограниченными признаками структурной и функциональной дифференцировки. Опухоли этой группы занимают промежуточное положение между дифференцированным (папиллярным и фолликулярным) и недифференцированным (анапластическим) раком. Встречается относительно редко, не чаще чем в 4% всех злокачественных опухолей ЩЖ. Часто образует сателлитные узлы, иногда дает экстраклеточную инвазию, может метастазировать в кости и печень. Большинство опухолей к моменту установления диагноза имеет размер более 3 см в диаметре. Для гистологической диагностики низкодифференцированного рака создан алгоритм, основанный на критериях, разработанных в Турине, Италия, в 2007 г. Вкратце алгоритм заключается в том, что опухоли должны иметь солидное, трабекулярное или инсулярное строение, изменения ядер опухолевых клеток, характерные для ПР, должны отсутствовать, но необходим по крайней мере 1 или более критериев, таких как наличие конволютных ядер, очагов некроза и фигур митоза не менее 3 на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа (рис. 22).

3.7. Анапластический (недифференцированный) рак

Анапластический рак – высокозлокачественная опухоль, гистологически полностью представленная недифференцированными клетками, в которых только иммуногистохимически и на ультраструктурном уровне можно выявить признаки эпителиальной дифференцировки. Обычно развивается в пожилом и старческом возрасте, только 25% пациентов моложе 60 лет к моменту установления диагноза. Смертность превышает 90%, средняя продолжительность жизни составляет 6 мес. При гистологическом исследовании опухолей в большинстве случаев выявляются признаки предсуществующей дифференцированной или слабодифференцированной карциномы. Анапластический рак состоит из веретенообразных, плеоморфных, гигантских и эпителиоподобных клеток, количество которых варьирует. Около 20% случаев анапластического рака имеют отчетливо эпителиальные, иногда плоскоклеточные участки опухолевого роста. Фигуры митоза часты, имеются обширные очаги коагуляционного некроза с неровными краями и палисадообразным расположением опухолевых клеток по периферии, распространенная сосудистая инвазия с облитерацией просвета сосу-

Рис. 20. ФР, типичная грибовидная капсулярная инвазия минимально-инвазивного варианта.

Fig. 20. FC, typical mushroom-shape capsular invasion of a minimally invasive variant.

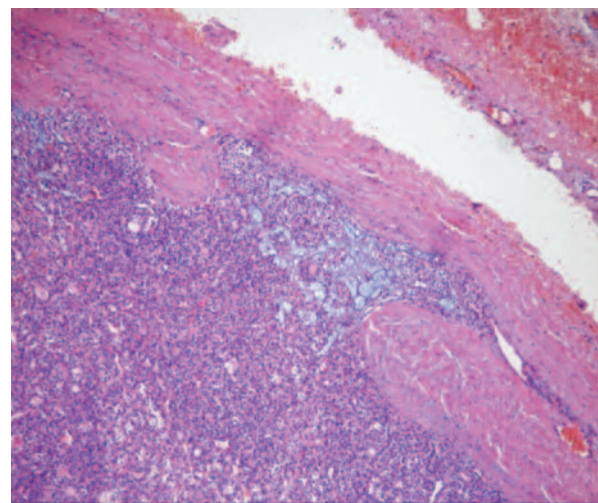


Рис. 21. ФР, инкапсулированный с сосудистой инвазией.

Fig. 21. FC encapsulated with vascular invasion.

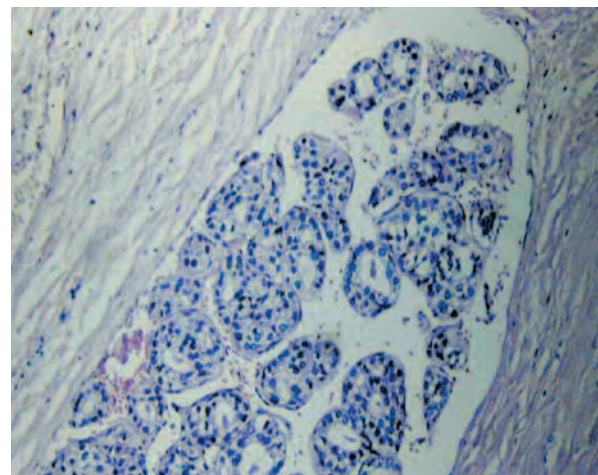
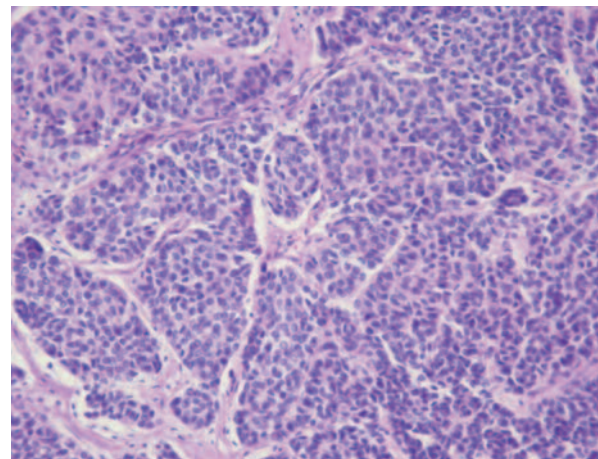


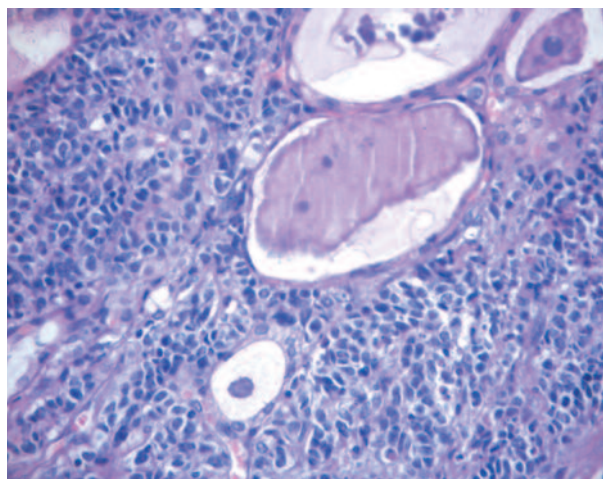
Рис. 22. Низкодифференцированный рак, инсулярный тип роста.

Fig. 22. Poorly differentiated carcinoma, insular type of growth.



дов. Встречаются клетки типа остеокластов. Опухоли веретеноклеточного строения имеют саркоматозный вид. Если клетки формируют пучки, опухоль напоминает фибро-

Рис. 23. Медуллярный рак.
Fig. 23. Medullary carcinoma.



или лейомиосаркому, если вихреобразные (крупноуаровые) структуры – злокачественную фиброзную гистиоцитому. Недавно описаны еще 2 варианта – малоклеточный и лимфоэпителиомоподобный. Малоклеточный анапластический рак характеризуется пролиферацией редко расположенных умеренно атипичных веретенообразных клеток, окруженных грубоволокнистой фиброзной стромой, что симулирует тиреоидит Риделя. Лимфоэпителиомоподобный вариант напоминает носоглоточный рак, он развивается или на базе предсуществующих более дифференцированных карцином, или *de novo*.

3.8. Медуллярная карцинома и ее гистологические варианты

МР развивается из С-клеток ЩЖ. Типичной локализацией этого рака является средняя треть доли ЩЖ, где в норме больше всего С-клеток. Отсутствие С-клеток в перешейке ЩЖ является причиной отсутствия случаев МР перешейка. Иногда за первичные МР перешейка ошибочно принимают очаги метастатического поражения. МР составляет 5–10% всех злокачественных опухолей ЩЖ, из них 25% случаев приходится на врожденные, часто множественные опухоли, обусловленные мутацией RET-протоонкогена (синдромы множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В, и семейный МР с аутосомальной доминантой). Опухоли, выявляемые у пациентов с множественной эндокринной неоплазией 2В, проявляются в младенчестве и раннем детском возрасте, тогда как опухоли, ассоциированные с множественной эндокринной неоплазией 2А, – у подростков и молодых взрослых. Спорадические случаи МР чаще манифестируются в 5-м десятилетии жизни. Гистологические варианты МР многообразны (рис. 23): солидные пласты, гнезда, трабекулы из полигональных, округлых или веретенообразных клеток, иммунореактивные к кальцитонину, разделенные варьирующим количеством фиброваскулярной стромы, что придает опухоли дольчатый (органOIDный) вид и напоминает карциноид. Ядра клеток обычно круглые, овальные, цитоплазма гранулярная, эозинофильная или амфотильная. В строме МР определяются депозиты амилоида, часто – массивные, положительно окрашивающиеся Конго красным. Достаточно часто встречается диффузный тип роста. Очаги некроза и кровоизлияния развиваются преимущественно в крупных опухолях. МР обычно быстро инфильтрирует окружающую тиреоидную ткань, как бы встраиваясь между нормальными фолликулами. Часто отмечается инвазия лимфатических сосудов. Дополнительно выделены редкие гистологические варианты МР: папиллярный или псевдо-

папиллярный (характеризуется наличием истинных сопочков или псевдосопочков искусственной природы); железистый (тубулярный или фолликулярный); гигантоклеточный, веретеноклеточный, мелкоклеточный и нейробластоподобный, парагангиоомоподобный, онкоцитарноклеточный; светлоклеточный; ангиосаркомоподобный, плоскоклеточный, меланинпродуцирующий, амфокринный. Медуллярные карциномы могут быть случайной находкой в ткани ЩЖ, удаленной по иному поводу, не связанному с наличием злокачественной опухоли. Иногда медуллярные карциномы могут быть инкапсулированными и симулировать фолликулярное новообразование ЩЖ. Смешанный медуллярно-фолликулярный рак выделен в отдельную классификационную категорию. Он отличается двойной дифференцировкой опухолевых клеток, как структурной, так и функциональной. Двойная функциональная дифференцировка опухолевых клеток может быть подтверждена иммуногистохимическим методом и гибридизацией *in situ* с зондами к матричной РНК к кальцитонину и ТГ.

В одной и той же доле (или в противоположных долях) ЩЖ могут сосуществовать МР и ПР. Комбинированные опухоли отличаются от смешанных тем, что в комбинированных опухолях одни опухолевые клетки продуцируют ТГ, но не продуцируют кальцитонин, а другие продуцируют кальцитонин, но не продуцируют ТГ.

3.9. Мукоэпидермоидный рак и склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией

Мукоэпидермоидный рак – это злокачественная эпителиальная опухоль, характеризующаяся комбинацией эпидермоидных и муцинпродуцирующих опухолевых клеток. Это редкая опухоль, встречается у лиц широкого возрастного интервала с двукратным преобладанием у лиц женского пола. Мукоэпидермоидный рак состоит из полей опухоли солидного строения или крупных сетей клеток с эпидермоидными и муцинозными клетками. Эпидермоидный компонент может содержать роговые жемчужины, а может и не формировать кератинсодержащих депозитов. Муцинозный компонент представлен кубическими муцинозными клетками, выстилающими протоки или железистоподобные просветы. Муцинпродуцирующие клетки могут содержать в цитоплазме капли гиалиновых телец, которые при окраске на гликозамингликаны (ШИК-реакция) могут напоминать капли коллоида. Могут определяться внеклеточный муцин и кистозные полости, заполненные муцинозным веществом, а также участки кератина, иногда встречаются псаммомные тельца. Около 50% мукоэпидермоидных карцином ассоциированы с ПР (обычным, фолликулярным вариантом или вариантом из высоких клеток). Некоторые из мукоэпидермоидных карцином могут трансформироваться в анапластические карциномы.

Склерозирующий мукоэпидермоидный РЩЖ с эозинофилией – крайне редкая опухоль, имеющая признаки плоскоклеточной и слизистой дифференцировок, выраженный фиброз стромы с воспалительным инфильтратом с высоким содержанием эозинофильных лейкоцитов. Окружающая ткань ЩЖ часто имеет морфологические признаки хронического лимфоцитарного тиреоидита Хашимото.

3.10. Муцинозная карцинома

Муцинозная карцинома ЩЖ – крайне редкая злокачественная эпителиальная опухоль, насчитывающая только 9 опубликованных случаев в англоязычной литературе. Муцинозная карцинома характеризуется обилием озер слизи вокруг трабекулярных структур и гроздьев опухолевых клеток с крупными ядрами и заметными ядрышками. Гистология муцинозной карциномы ЩЖ идентична аналогичным опухолям других локализаций.

3.11. Веретеночлещная эпителиальная опухоль с тимикопоподобной дифференцировкой

Чрезвычайно редкими злокачественными эпителиальными опухолями ЩЖ являются веретеночлещная эпителиальная опухоль с тимикопоподобной дифференцировкой и интратиреоидная тимическая карцинома. В соответствии с классификацией авторов (J. Chan и J. Rosai, 1991) [21], предположивших развитие этих опухолей из эктопированной ткани тимуса или дериватов глоточных карманов, SETTLE (Spindle Epithelial Tumor with Thymus-Like Elements) и CASTLE (Carcinoma Showing Thymus-Like Elements) являются представителями злокачественных опухолей в спектре новообразований, которые начинаются с доброкачественной эктопической гамартوماتозной тимомы и эктопической тимомы шеи, чаще имеющей доброкачественное течение. В отличие от МРЩЖ опухолевые клетки SETTLE и CASTLE не экспрессируют кальцитонин, в строме не определяются депозиты амилоида. SETTLE следует дифференцировать с анапластическим раком, синовиальной саркомой и злокачественной тератомой. В англоязычной литературе представлены описания 20 случаев SETTLE, выявленных в основном у детей, подростков и молодых взрослых. Очевидно, что отдельные случаи описаны раньше, но под другими названиями: «веретеночлещная опухоль ЩЖ с муцинозными кистами» (H. Nagash и соавт., 1985), «злокачественная опухоль ЩЖ, развившаяся из тератомы» (L. Levey, 1976), «злокачественная тератома ЩЖ» (T. Mugaо, 1979). Обычно опухоль имеет двухфазный характер, заключающийся в сочетании веретенообразных опухолевых клеток с тубулопапиллярными структурами и кистозными полостями. Преимущественно монофазный вариант, состоящий из веретенообразных клеток, может вызывать трудности в проведении дифференциальной диагностики SETTLE и монофазной синовиальной саркомы. Иммуногистохимические исследования показали отрицательную реакцию опухолевых клеток с АТ к ТГ, кальцитонину и CD20, но позитивную реакцию с АТ к цитокератинам широкого спектра. Результаты иммуногистохимических исследований опухоли позволяют предполагать скорее «тиреоидное», чем «тимическое» ее происхождение.

3.12. Интратиреоидная тимическая карцинома

Интратиреоидная тимическая карцинома – это злокачественная эпителиальная опухоль ЩЖ с признаками тимической эпителиальной дифференцировки. Опухоль является злокачественным аналогом эктопической тимомы ЩЖ. Синонимом интратиреоидной тимической карциномы является CASTLE. Она имеет солидное строение и представлена тяжами полиморфных опухолевых клеток среди прослоек фиброзной ткани без отложения амилоида. В строме отмечается небольшое количество лимфоцитов и плазматических клеток. Опухолевые клетки имеют широкую цитоплазму, крупные ядра с ядрышками. Иммуногистохимически можно установить позитивную реакцию опухолевых клеток к CD5, панцитокератину, а отдельных клеток – с АТ к эпителиальному мембранному антигену. Полагают, что CASTLE развивается из зачатков тимуса, в пользу чего могут свидетельствовать обнаружение в ЩЖ пациентов с CASTLE остатков эктопированного тимуса, а также результаты иммуногистохимического исследования с АТ к CD5, указывающие на общий иммунофенотип опухолевых клеток CASTLE и карцином тимуса.

3.13. Параганглиома и мезенхимальные/стромальные опухоли

Интратиреоидная параганглиома – это нейроэндокринная опухоль, развивающаяся из параганглиев, вероятно, из нижнего гортанного параганглия. Микроскопи-

чески интратиреоидная параганглиома сходна с парасимпатическими параганглиомами головы и шеи. Опухоли окружены тонкими фиброзными капсулами. Иногда присутствующие фолликулы ЩЖ оказываются вовлеченными в периферические участки параганглиом. Опухолевые клетки располагаются в виде сети или трабекулярных структур, хотя очагово обнаруживаются солидные структуры. Опухолевые клетки круглые, веретенообразные с умеренным количеством зернистой эозинофильной или амфобильной цитоплазмы. Ядра округлые или овоидной формы с мелкозернистым ядерным хроматином. Суспендоциты определяются по периферии опухолевых очагов. Дифференциальный диагноз проводят с МР, гиалинизирующей трабекулярной опухолью и метастазом нейроэндокринного рака. Клетки МР позитивно окрашиваются на цитокератины, кальцитонин, ТТФ-1. Гиалинизирующая трабекулярная опухоль позитивна в реакции с АТ к ТГ. Метастаз нейроэндокринного рака позитивен в реакциях на цитокератины. Клетки параганглиомы позитивны в реакции на хромогранин А, синнаптофизин, тогда как окрашивание на цитокератины, кальцитонин, ТТФ-1 негативно. Суспендоциты позитивны в реакциях на S100.

К другим мезенхимальным опухолям относятся опухоль оболочек периферических нервов, доброкачественные сосудистые опухоли, ангиосаркомы, опухоли, возникающие из гладких мышц, солитарная фиброзная опухоль.

3.14. Первичная лимфома щитовидной железы

Первичные лимфомы – это злокачественные неэпителиальные опухоли. Большая часть неходжкинских лимфом возникает при наличии тиреоидита. По своему происхождению подавляющее большинство лимфом имеет В-клеточное происхождение (крупноклеточные В-клеточные лимфомы). Реже отмечается плазмоцитарная дифференцировка. Клетки Березовского–Штернберга при лимфогранулематозе, которые являются непременным диагностическим признаком опухолевого поражения, отличаются позитивной реакцией с АТ к CD30 и CD15 при отрицательной реакции к общему лейкоцитарному антигену.

3.15. Вторичные (метастатические) опухоли

Метастатические опухоли в ЩЖ наблюдаются у пациентов со злокачественными новообразованиями другой локализации (меланомы, карциномы легких, молочной железы, желудочно-кишечного тракта). Метастаз почечно-клеточного рака в ЩЖ представляет собой крупный солитарный узел, который может имитировать первичную опухоль. Для дифференциальной диагностики используют иммуногистохимическое исследование с АТ к ТГ (отрицательная реакция) и CD10 (положительная реакция). Клетки метастаза почечно-клеточного рака иммунопозитивны также в реакциях с АТ к виментину и цитокератинам AE1/AE3. В ткань ЩЖ может прорасти плоскоклеточный рак гортани.

Заключение

Лабораторная диагностика опухолей ЩЖ включает комплекс методов, которые позволяют не только подтвердить наличие узловых образований, но и сделать заключение о доброкачественности или злокачественности процесса. Следует отметить, что большим подспорьем морфологической и иммуноморфологической диагностики сложных случаев в последнее время выступают методы молекулярной биологии. Установленные молекулярно-генетические особенности позволяют с большей долей вероятности прогнозировать клиническое течение опухоли, определять критерии агрессивности клинического поведения новообразований, создавать новые решения для более адекватного и эффективного лечения (таргетная терапия).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- WHO Classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Eds. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. Lyon: IARC, 2017.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163–8.
- Hahn JR, Lee MS, Min YK et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001; 11: 73–80.
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых (2015 год). *Эндокринная хирургия*. 2016; 1 (10): 5–12. [Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E., Mel'nichenko G.A et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike i lecheniiu (mnogo)uzlovogo zoba u vzroslykh (2015 god). *Endokrinnaiia khirurgiia*. 2016; 1 (10): 5–12 (in Russian).]
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. *Эндокринная хирургия*. 2017; 1 (11): 6–27. [Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E., Rumiantsev P.O. et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vysokodifferentsirovannogo raka shchitovidnoi zhelezy u vzroslykh. *Endokrinnaiia khirurgiia*. 2017; 1 (11): 6–27 (in Russian).]
- Elisei R, Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Research* 2013; 6 (Suppl. 1): S2.
- Спенсер К.Э. Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы. *Thyroid International* 2003; 4: 1–16. [Spencer K.E. Sovremennye printsipy otsenki urovnia tireoglobulina pri nabludenii patsientov s vysokodifferentsirovannym rakom shchitovidnoi zhelezy. *Thyroid International*. 2003; 4: 1–16 (in Russian).]
- Bournaud C, Charrie A, Nozieres C et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates of lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a simple definition of the threshold value, with emphasis on potential pitfalls of the method. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48 (8): 1171–7.
- Piaggio-Blanco RA, Paseyro P, Grosso OF. El citograma tiroideo; su interes clinic. *Arcg Drug Med* 1948; 32: 82–5.
- Семкина Г.В., Смирнова В.А., Абдулхабилова Ф.М., Ванушко В.Э. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в динамическом наблюдении пациентов с узловым зобом. *Клин. и эксперим. тиреидология*. 2012; 8 (3): 30–43. [Semkina G.V., Smirnova V.A., Abdulkhabirova F.M., Vanushko V.E. Rol' tonkoigol'noi aspiratsionnoi biopsii v dinamicheskom nabludenii patsientov s uzlovym zobom. *Klin. i eksperim. tireoidologiya*. 2012; 8 (3): 30–43 (in Russian).]
- Ali ZS, Cibas ES. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology – Springer International Publishing AG, 2010.
- Sheffield BS, Masoudi H, Walker B, Wiseman SM. Preoperative diagnosis of thyroid nodules using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a comprehensive review and meta-analysis. *Exp Rev Endo Metab* 2014; 9: 97–110.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 1: 1–147.
- Ali ZS, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Springer International Publishing AG, 2018.
- Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E et al. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid* 2015; 25 (9): 987–92.
- Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016; 124: 181–7.
- Шабалова И.П., Касоян К.Т., Савостикова М.В. Жидкостная цитология в клинической практике. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 12: 25–35. [Shabalova I.P., Kasoian K.T., Savostikova M.V. Zhidkostnaia tsitologiya v klinicheskoi praktike. *Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika*. 2011; 12: 25–35 (in Russian).]
- Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin 3 and HBME 1. *Endocrine Pathol* 2003; 14: 55–60.
- Bryson PC, Shores CG, Hart C et al. Immunohistochemical distinction of follicular thyroid adenomas and follicular carcinomas. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 2008; 134 (6): 581–6.
- Alexander EK, Schorr M, Klopper J et al. Multicenter clinical experience with the Afirm gene expression classifier. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 119–25.
- Chan JKC, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Human Pathol* 1991; 22: 349–3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абросимов Александр Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд. фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: nikitruskikh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8284-9996>

Абдулхабилова Фатима Магомедовна – канд. мед. наук, зав. лаб. цитологии и цитогенетики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: a-fatima@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8580-2421>

Никанкина Лариса Вячеславовна – канд. мед. наук, зав. клинко-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: larisa.nikankina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8303-3825>

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра по координации эндокринологической службы, рук. Координационного совета, рук. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Aleksandr Iu. Abrosimov – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: nikitruskikh@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8284-9996>

Fatima M. Abdulkhabirova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: a-fatima@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8580-2421>

Larisa V. Nikankina – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: larisa.nikankina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8303-3825>

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019