

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616-006.6-091:616.441-006.6:616-08-07

*Ю.О. Віннік, В.М. Горбенко, А.Р. Васько, В.В. Гаргін***Харківська медична академія післядипломної освіти
*Харківський національний медичний університет***ЗІСТАВЛЕННЯ МАКРОСКОПІЧНИХ І ГІСТОЛОГІЧНИХ ДАНИХ
У ДІАГНОСТИЦІ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ**

Розроблено обґрунтований підхід до морфологічної діагностики новоутворень щитовидної залози, що має базуватися як на макроскопічному, так і на гістологічному дослідженні тканинного матеріалу. Оцінювали результати вивчення розміру пухлини, наявності мультицентричності, проростання пухлиною капсули щитовидної залози, метастазів у протилежній частці, метастазів у лімфатичних вузлах, інвазії судин, осередків некрозів, характер відмежування пухлини капсулою та ступінь клітинної атипії. Встановили, що за рахунок зміни підготовки матеріалу для макроскопічного оцінювання досягається підвищення точності верифікації невеликих за розміром (менше 1 мм) патологічних процесів.

Ключові слова: щитовидна залоза, рак, патоморфоз.

Як відомо, вузлоутворення є найбільш розповсюдженою формою уражень щитовидної залози. Серед дорослого населення вузли у щитовидній залозі спостерігаються майже у 40 % населення старше 15 років у регіонах з достатнім споживанням йоду.

При вивченні патологічних станів щитовидної залози увага дослідників насамперед зосереджена на епідеміології, клініці, діагностиці та лікуванні раку щитовидної залози як найбільш тяжкого захворювання [1, 2]. У той же час у результаті широкого поширення ультразвукографічних та інших сучасних методів дослідження в ендокринології та поліпшення діагностики вузлових утворень щитовидної залози відмічається тенденція до збільшення числа хірургічних операцій з приводу цих утворень, що пояснюється онкологічною настороженістю і недостатньою вивченістю нозологічної структури і морфогенезу вузлового зоба [3, 4]. При цьому питання вірогідності наявності непластичного проце-

су може виникнути під час оперативного втручання, що вимагає від хірурга адекватного реагування.

Все це визначає актуальність розробки обґрунтованих підходів до морфологічної діагностики новоутворень щитовидної залози, що має базуватися як на макроскопічному, так і на гістологічному дослідженні тканинного матеріалу, що й було метою нашої роботи.

Матеріал і методи. Нами запропоновано спосіб інтраопераційної діагностики стану тканини щитовидної залози, який полягає у наступному. Тканину щитовидної залози, що резуювана, розміщують на перфорованій металевій поверхні. Покривають матеріал поліетиленовою плівкою. Відсмоктувачем створюють вакуум, і плівка міцно фіксує залозу до металевої поверхні. На досліджуваний матеріал накладають спеціальну мірну накладку, по поверхні якої виконують зріз завтовшки до 1,5 мм. Після цього проводять макроскопічне оцінювання всієї площі зрізу

й на його основі – відбір матеріалу для вивчення патології.

За ходом дослідження оцінювали як осередкові утворення, їхню структуру і капсулу, так і фон, що оточує їх. Макроскопічне оцінювання тотальних зрізів дозволяє з'ясувати стадію захворювання і визначити об'єм резекції органа. При оцінюванні маси пухлини щитовидної залози брали до уваги її розмір, локально-регіонарне поширення і наявність віддалених метастазів. Подальше вивчення припускає уточнення характеру тканинної і клітинної патології щитовидної залози за допомогою рутинних гістологічних методів. У даному дослідженні наведені результати вивчення розміру пухлини, наявності мультицентричності, проростання пухлиною капсули щитовидної залози, метастазів у протилежній частці, метастазів у лімфатичних вузлах, інвазії судин, осередків некрозів, характер відмежування пухлини капсулою та ступінь клітинної атипії.

Досліджено 42 щитовидні залози з тотальними зрізами. Відповідно до гістологічної

класифікації пухлин щитовидної залози (ВООЗ, Ліон, 2004) [5] за ходом роботи виділяли папілярну, фолікулярну, низькодиференційовану та анапластичну карциноми.

Результати та їх обговорення. Розмір пухлини на отриманому зрізі коливався від 2 до 47 мм (таблиця). Це свідчить про важливість отримання запропонованої нами товщини зрізу, який дозволяє виявити наявність мікрокарцином.

Гістологічне дослідження проводили за такими ознаками [5, 6]. Папілярний рак (25 випадків) ставили, якщо злаякісна епітеліальна пухлина складалась з епітелію фолікулів з наявністю папілярних і фолікулярних структур і характерними ядерними змінами. Фолікулярний рак (11) було діагностовано у випадках інкапсульованої пухлини з добре диференційованих фолікулярних клітин, що не мали ознак ядерних змін, характерних для папілярного раку, і виявляли очевидну інвазію капсули і/або інвазію кровоносних судин. Діагноз низькодиференційована карцинома (3) ставили в тих випадках, коли злаякісна

Розподіл дослідного матеріалу за макро- та мікроскопічним параметрами

Параметр	Характеристика параметра	ПК (n=25)	ФК (n=11)	НДК (n=3)	АК (n=3)
Розмір пухлини	До 1,0 см	8	6	–	–
	1,1–3,0 см	16	5	2	1
	Більше 3,1 см	1	–	1	2
Мультицентричність	Так	9	–	1	1
	Ні	13	11	2	2
Характер відмежування пухлини капсулою	Капсула повна	2	–	–	–
	З інвазіями	6	7	–	–
	Руйнування більшої площі капсули або її відсутність	14	4	3	3
Проростання пухлиною капсули щитовидної залози	Ні	15	10	–	–
	Є	7	1	3	3
Метастази в протилежній частці	Ні	12	9	1	–
	Є	10	2	2	3
Метастази в лімфатичних вузлах	Ні	7	11	–	–
	Є	15	–	3	3
Інвазія судин	Є	22	11	3	3
Осередки некрозів	Ні	11	9	–	–
	Є	11	2	3	3
Клітинна атипія	Слабка	2	11	–	–
	Помірна	18	–	–	–
	Виражена	2	–	3	3

Примітка. ПК – папілярна карцинома; ФК – фолікулярна карцинома; НДК – низькодиференційована карцинома; АК – анапластична карцинома.

пухлина щитовидної залози мала обмежені ознаки фолікулярно-клітинного диференціювання, і морфологічно, і клінічно займала проміжне положення між диференційованим раком і анапластичною карциномою. Діагноз анапластична карцинома (3) ставили в тих випадках, коли пухлина повністю або частково складалася з клітин, в яких ознаки епітеліального диференціювання не виражені гістологічно, і їхній епітеліальний гістогенез підтверджували імуногістохімічно виявленям осередкової експресії цитокератинів [7, 8]. Гістологічно випадки анапластичної карциноми були представлені саркомоподібними структурами з веретеноподібних, плеоморфних, гігантських багатоядерних та епітеліоїдних клітин. У більшості випадків виявлялися «залишки» попередньої диференційованої або низькодиференційованої карциноми.

Оскільки розмір тиреоїдної карциноми може значно розрізнятися – від мікроутворень (що не виявляються макроскопічно) до обширного процесу, що поширюється за межі залози, з наявністю численних регіонарних і віддалених метастазів, вивчення цього фактора на прогноз з клінічної точки зору є достатньо важливим. Ряд дослідників показує, що для багатьох видів тиреоїдних карцином ризик смерті від локально-регіонарних рецидивів і віддалених метастазів зростає зі збільшенням розміру первинного вузла [9, 10]. Описана також лінійна залежність між величиною пухлини і ризиком смерті від раку щитовидної залози [11]. Одночасно є думка, що розмір пухлини як прогностичний фактор більш важливий при папілярних карциномах, ніж при фолікулярних, де ступінь судинної і капсулярної інвазії пухлини має незрівнянно більше значення, ніж її розмір [12]. Вважається також, що розмір пухлини має прогностичне значення тільки при багатофакторному аналізі, тобто при оцінюванні цього фактора необхідно враховувати й інші критерії, такі як морфологічний тип карциноми, вік хворого, стать та ін.

У той самий час багато дослідників не виявили якихось відмінностей у клінічному перебігу і прогнозі у хворих з папілярними карциномами різних розмірів. У дослідженні G. Pellegriti зі співавт. [13] не виявлено відмінностей у біологічній поведінці і прогнозі у хворих з папілярними карциномами розміром менше і більше 15 мм. Папілярні карциноми

розміром менше 10 мм клінічно можуть бути такими ж агресивними, як і пухлини більших розмірів.

Наявність або відсутність регіонарних і/або віддалених метастазів ми також спостерігали при широкій варіабельності розмірів цих пухлин. Так, у хворих з відсутністю регіонарних метастазів розмір папілярних карцином варіював від 2 до 29 мм, при їх наявності – від 5 до 47 мм, віддалені метастази (в легені) спостерігалися при пухлинах розміром від 7 до 47 мм. Отже, клінічно не слід недооцінювати мікрокарциноми або, навпаки, переоцінювати тяжкість прогнозу при макрокарциномах. Тобто папілярний рак незалежно від розміру пухлини вимагає однакового клінічного підходу щодо радикальності лікування та післяопераційного ведення.

Багатофокусний ріст пухлини (мультицентричність) є ще однією важливою характеристикою неопластичного процесу. Відомо, що багатофокусне зростання папілярного раку зустрічається досить часто на відміну від фолікулярних карцином, що підтверджується результатами нашого дослідження. Цілеспрямоване вивчення гістологічних зрізів щитовидної залози при папілярних карциномах різних розмірів показало, що мультицентричність пухлини виявляється від 20 % при звичайному патоморфологічному дослідженні до 80 % при систематизованому аналізі міліметрових зрізів [14, 15], в нашому дослідженні для папілярного раку цей показник становив 9 випадків з 22.

Отримані результати показали, що багатофокусне зростання папілярних карцином визначається двома морфологічними факторами: типом гістологічної будови і характером інкапсуляції цих утворень. Найбільш часто мультицентричність виявлялася при неінкапсульованих пухлинах змішаної (фолікулярно-папілярної, папілярно-солідної і фолікулярно-солідної) будови. Згідно з результатами ряду досліджень, у випадках багатофокусного зростання папілярних карцином частіше спостерігається регіонарне метастазування [14]. Наші результати також узгоджуються з цими даними.

Незалежно від розміру пухлини мультицентричність в одній частці значно частіше супроводжується ураженням контрлатеральної частки залози [16, 17]. Деякі дослідники

вважають, що у більшості цих хворих після оперативного лікування пухлинний процес залишається у вигляді мікроосередків в остаточній тканині залози, що в подальшому може призводити до більшої частоти локально-регіонарних рецидивів [18], віддалених метастазів та більш високого рівня смертності. Разом з тим іншими авторами при багатофакторному аналізі встановлено, що мультицентричність пухлини як самостійний фактор на прогноз у хворих з диференційованими карциномами не впливає [17, 19].

Список літератури

1. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека : руководство для врачей / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. – М. : Медицина, 1993. – Т. 2. – 686 с.
2. *Эпштейн Е. В.* Стратегия и тактика лечения больных с узловой патологией щитовидной железы. Часть I: Основные типы новообразований / Е. В. Эпштейн, С. И. Матяшук // Ліки України. – 2004. – № 10.
3. *Шлюмберже М.* Опухоли щитовидной железы / М. Шлюмберже, Ф. Пачини. – Paris : Nucleon, 1999. – 345 с.
4. *Богданова Т. И.* Патология щитовидной железы у детей (атлас) / Т. И. Богданова, В. Г. Козырицкий, Н. Д. Тронько. – К. : Чернобыльинтеринформ, 2000. – 158 с.
5. Pathology and genetics: tumours of endocrine organs / ed. by R. A. DeLellis, R. V. Lloyd, P. U. Heitz, C. Eng // World Health Organization Classification of Tumours. – Lyon : IARC Press, 2004. – P. 49–105.
6. Гистологические и молекулярно-биологические маркеры злокачественности в различных вариантах папиллярного рака щитовидной железы / Т. Е. Свиридова, А. Е. Коган, М. А. Пальцев, В. П. Середин // Архив патологии. – 2002. – Т. 64, № 6. – С. 19–23.
7. *Пинский С. Б.* Анапластический (недифференцированный) рак щитовидной железы / С. Б. Пинский, В. В. Дворниченко, О. Р. Репета // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 14–20.
8. *Афанасьева З. А.* Иммуноморфологические исследования в диагностике опухолей щитовидной железы / З. А. Афанасьева, С. В. Петров, Р. Ш. Хасанов // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 50–54.
9. *Bhattacharyya N.* Survival and prognosis in Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland / N. Bhattacharyya // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2003. – V. 129, № 2. – P. 207–210.
10. Prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid / A. M. Schindler, G. Van Melle, B. Evequoz [et al.] // Cancer. – 1991. – V. 68. – P. 324–330.
11. *Mazzaferri E. L.* Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer / E. L. Mazzaferri, S. M. Jhiang // Am. J. Med. – 1994. – V. 97. – P. 418–428.
12. Papillary carcinoma of the thyroid. A uni- and multivariate analysis of the factors affecting the prognosis inclusive of surgical treatment / M. R. Pelizzo, A. Toniato, R. Grigoletto [et al.] // Minerva Chir. – 1998. – V. 53, № 6. – P. 471–482.
13. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases / G. Pellegriti, C. Scollo, G. Lumera [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – V. 89, № 8. – P. 3713–3720.
14. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 105 consecutive patients / R. Katoh, J. Sasaki, H. Kurihara [et al.] // Cancer. – 1992. – V. 70. – P. 1585–1590.

Таким чином, запропонований нами спосіб дозволяє провести раннє субопераційне оцінювання патологічного процесу в тканині щитовидної залози на органному, тканинному та клітинному рівнях, що може бути використано як для підготовки гістологічного матеріалу, так і для інтраопераційного визначення об'єму оперативного втручання. За рахунок зміни підготовки матеріалу для макроскопічного оцінювання досягається підвищення точності верифікації невеликих за розміром (менше 1 мм) патологічних процесів.

15. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma / L. J. De Groot, E. L. Kaplan, M. McCormick [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – V. 71. – P. 414–424.
16. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients / F. Pacini, R. Elisei, M. Capezzone [et al.] // *Thyroid.* – 2001. – V. 11, № 9. – P. 877–881.
17. Differentiated thyroid carcinoma: prognostic factors / F. Gyory, G. Lukacs, E. V. Nagy [et al.] // *Magy Seb.* – 2001. – V. 54, № 2. – P. 69–74.
18. Behavior of small thyroid cancers found by screening radiation-exposed individuals / A. Bucci, E. Shore-Freedman, T. Gierlowski [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – V. 86, № 8. – P. 3711–3716.
19. *Полоз Т. Л.* Компьютерная морфометрия в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы / Т. Л. Полоз, В. А. Шкурупий, В. В. Полоз // *Архив патологии.* – 2006. – № 4. – С. 11–13.

Ю.А. Винник, В.Н. Горбенко, А.Р. Васько, В.В. Гаргин

СОПОСТАВЛЕНИЕ МАКРОСКОПИЧЕСКИХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Разработан обоснованный подход к морфологической диагностике новообразований щитовидной железы, базирующийся как на макроскопическом, так и на гистологическом исследовании тканевого материала. Оценивали результаты изучения размера опухоли, наличие мультицентричности, прорастание опухолью капсулы щитовидной железы, метастазов в противоположной доле, метастазов в лимфатических узлах, инвазии сосудов, ячеек некрозов, характер отграничения опухоли капсулой и степень клеточной атипии. Установлено, что за счет изменения подготовки материала для макроскопической оценки достигается повышение точности верификации небольших по размеру (менее 1 мм) патологических процессов.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак, патоморфоз.

Yu.O. Vinnik, V.M. Gorbenko, A.R. Vasko, V.V. Gargin

COMPARISON OF MACROSCOPIC AND HISTOLOGICAL DATA IN DIAGNOSTICS OF MALIGNANT TUMORS OF THYROID GLAND

It is elaborated the informed approach to the morphological diagnosis of thyroid tumors, which is based both on the macroscopic as well and histological examination of tissue material. The results was evaluated tumor size, presence multifocal growth, tumor invasion of the capsule of the thyroid gland, metastasis in the opposite lobe, metastasis in lymph node, invasion of blood vessels, foci of necrosis, tumor capsule distinguishing character, the degree of cellular atypia. It was established, that by changing the preparation of material for macroscopic evaluation, verification is achieved by increasing the accuracy of small size pathological processes (less than 1 mm).

Key words: thyroid, cancer, pathomorphosis.

Поступила 04.03.14