

Порівняльний аналіз цитологічних характеристик доброякісних і злоякісних пухлин щитоподібної залози за результатами інтраопераційних досліджень

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Проведення інтраопераційних цитологічних досліджень (ІЦД) підвищує результативність виявлення папілярної карциноми (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ). Для аналізу препаратів під час ІЦД використовують ті самі критерії, що й для оцінки пунктатів, отриманих після тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), проте шлях отримання матеріалу та спосіб виготовлення препаратів є іншими, а час для аналізу — дуже обмеженим. **Мета** — проаналізувати частоту цитологічних ознак, характерних для ПК, за умов різних вузлових новоутворень щитоподібної залози (ЩЗ). **Матеріали та методи.** Проаналізовано цитологічні характеристики 879 вузлових утворень ЩЗ, в яких було виконано ІЦД. За остаточним гістологічним діагнозом розподіл пухлин був таким: 501 — ПК, 59 — фолікулярна карцинома, 209 — фолікулярна аденома і 110 — вузловий зоб. **Результати.** За результатами проведеного аналізу встановлено точність, специфічність і чутливість таких цитологічних ознак ПК ЩЗ в оцінці результатів ІЦД, як наявність у препараті папілярних структур, відсутність колоїду, багатоклітинність препарату, ступінь збереженості пухлинних клітин зі збільшеними, світлими ядрами та рясною, вакуолізованою цитоплазмою, наявність справжніх внутрішньоядерних включень і псевдовключень, борозенок і псамомних тілець тощо. **Висновок.** Важливими цитологічними ознаками ПК ЩЗ, отриманими за результатами інтраопераційної цитологічної діагностики, можна вважати наявність у препараті папілярних структур, відсутність колоїду, багатоклітинність препарату з обов'язковим високим ступенем збереженості пухлинних клітин зі збільшеними, світлими ядрами та рясною, вакуолізованою цитоплазмою, а також наявність справжніх внутрішньоядерних включень (навіть 1-2) і псевдовключень, борозенок і псамомних тілець.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, інтраопераційна цитологічна діагностика.

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: vslora@mail.ru

Доведено, що використання інтраопераційних цитологічних досліджень (ІЦД) паралельно з експрес-гістологічними підвищує результативність виявлення папілярної карциноми (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема у випадках, коли цитологи за результатами оцінки матеріалу тонокогальної аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) констатують підозру на карциному [1, 2]. Для аналізу препаратів під час ІЦД використовують ті самі критерії, що й для оцінки пунктатів після ТАПБ, натомість шлях отримання матеріалу та спосіб виготовлення препаратів є іншими. І якщо з питань цитологічної діагностики ТАПБ видано численні підручники та монографії, для ІЦД будь-які керівництва відсутні. Оскільки препарати на етапі ІЦД мають значно більшу кількість клітинного матеріалу з іншим виглядом клітин, зокрема станом ядерного хроматину, а час для дослідження є дуже обмеженим, виникають деякі запитання. Чи доцільно в ІЦД використовувати весь комплекс відомих цитологічних критеріїв ПК, описаний у керівництвах щодо ТАПБ? І чи всі критерії обґрунтовано для використання за таких умов? Тому було вирішено ретроспективно проаналізувати частоту різних цитологічних ознак, характерних для ПК, за архівними цитологічними препаратами з різних вузлових новоутворень ЩЗ (ПК, фолікулярна карцинома, фолікулярна аденома, вузловий зоб).

Матеріали та методи

Ретроспективно проаналізовано 879 випадків вузлових утворень ЩЗ, в яких було виконано ІЦД упродовж 1996-2014 рр. у лабораторії морфології ендокринної системи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». За остаточним гістологічним діагнозом (ОГД) розподіл пухлин був таким: 501 — ПК, 59 — фолікулярна карцинома (ФК), 209 — фолікулярна аденома (ФА), 110 — вузловий зоб (ВЗ). В усіх випадках ОГД було встановлено згідно з класифікацією ВООЗ [3]. Цитологічні препарати, як і заморожені гістологічні зрізи, забарвлювали гематоксилін-еозином за прискороною методикою.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за критерієм χ^2 .

Результати та їх обговорення

Цитологічний висновок «папілярна карцинома» ґрунтується на цілому комплексі цитологічних характеристик [4-6], зокрема наявності в препаратах тканинних фрагментів, у тому числі у вигляді папіл, або моношарових структур, великих клітин зі збільшеними світлими ядрами, що містять пілоподібний хроматин; внутрішньоядерних цитоплазматичних включень і борозенок рясної пінистої цитоплазми, а також ознак її вакуолізації, псамомних тілець і багатоядерних клітин за типом сторонніх тіл. Причому лише однієї ознаки переліченого комплексу бракує для висновку «папілярна карцинома», адже кожна з них окремо може бути присутньою і за умов іншої вузлової тиреоїдної патології. З іншого боку, повний спектр зазначених характеристик також досить зрідка присутній у препараті [4, 5].

Для зручності викладення та сприйняття матеріалу цитологічні характеристики ПК ЩЗ об'єднали в групи залежно від структурного рівня локалізації ознаки: тканинна, клітинна, ядерна, цитоплазматична, додаткова та фонова. Цитологічні ознаки ПК ЩЗ, що визначаються на тканинному рівні, є такими: наявність у препараті будь-яких тканинних фрагментів, у тому числі конкретно папілярних структур або моношарових структур, які мають вигляд стільників (**табл. 1**). Цитологічні ознаки ПК ЩЗ, що визначаються на клітинному рівні: висока клітинність і високий ступінь збереженості клітин. Ядерні характеристики є такими: збільшені, світлі ядра, наявність справжніх внутрішньоядерних включень, наявність борозенок. Окрім розглянутих цитологічних характеристик, ми звернули увагу ще на одну — наявність так званих «псевдо-включень» у ядрах пухлинних клітин. Це невеличкі за розміром включення, які, на відміну від справжніх, не містять цитоплазми, мають невеличкі розміри та цілком імовірно можуть бути ліпідними краплями. Як цитоплазматичні характеристики було виділено рясну еозинофільну цитоплазму, її пінистість та ознаки вакуолізації. До додаткових фонових цитологічних ознак включено наявність псамомних тілець, великих багатоядерних клітин за типом сторонніх тіл і відсутність колоїду.

Оригінальні дослідження

Проведений аналіз довів, що переважна більшість цитологічних препаратів у випадках ПК ЩЗ характеризувалася наявністю тканинних фрагментів, відсутністю колоїду, наявністю значної кількості клітин із високим ступенем їх збереження, які зазвичай містили збільшені, світлі ядра, часто з наявністю псевдовключень, і рясну, пінисту еозинофільну цитоплазму (табл. 1).

Тканинні фрагменти було виявлено в переважній більшості ПК ЩЗ, проте ця ознака

Таблиця 1. Частота ідентифікування різних цитологічних характеристик у препаратах із пухлин щитоподібної залози під час інтраопераційних цитологічних досліджень (n=879)

Рівень	Ознака	Кількість випадків, n (%)			
		ПК (n=501)	ФК (n=59)	ФА (n=209)	ВЗ (n=110)
Тканинний	Тканинні фрагменти	439 (87,6)	58 (98,3)	194 (92,8)	88 (80,0)
	Папілярні структури	204 (40,7)	8 (13,6)**	43 (20,6)**	24 (21,8)**
	Моношарові структури у вигляді стільників	61 (12,2)	5 (8,5)	20 (9,6)	14 (12,7)
Клітинний	Висока клітинність препарату	440 (87,8)	53 (89,8)	136 (65,1)**	52 (47,3)**
	Високий ступінь збереженості клітин	445 (88,8)	38 (64,4)**	88 (42,1)**	22 (20,0)**
Ядерний	Збільшені ядра	466 (93,0)	44 (74,6)**	131 (62,7)**	42 (38,2)**
	Світлі ядра	386 (77,0)	15 (25,4)**	93 (44,5)**	28 (25,5)**
	Наявність справжніх внутрішньоядерних включень	266 (53,1)	0**	0**	0**
	Наявність псевдовключень	413 (83,4)	15 (25,4)**	73 (34,9)**	19 (17,3)**
	Наявність борозенок	311 (62,1)	3 (5,1)**	14 (6,7)**	4 (3,6)**
Цитоплазматичний	Рясна еозинофільна цитоплазма	438 (87,4)	32 (54,2)**	88 (42,1)**	20 (18,2)**
	Піниста цитоплазма	445 (88,8)	43 (72,9)**	108 (51,7)**	35 (31,8)**
	Ознаки вакуолізації	249 (49,7)	8 (13,6)**	24 (11,5)**	4 (3,6)**
Додаткові ознаки	Наявність псамомних тілець	54 (10,8)	0**	0**	0**
	Наявність великих багатоядерних клітин за типом сторонніх тіл	177 (35,3)	5 (8,5)**	12 (5,7)**	17 (15,5)**
	Відсутність колоїду	314 (62,7)	27 (45,8)*	82 (39,2)**	14 (12,9)**

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ порівняно з ПК.

мала місце і за умов іншої вузлової тиреоїдної патології — ФК, ФА та ВЗ, причому майже з такою ж частотою, що й за ПК ЩЗ (табл. 1). Тому діагностична цінність наявності в препараті тканинних фрагментів є незначною, а специфічність — ще меншою, лише 10% (табл. 2).

Якщо наявність тканинних фрагментів було зафіксовано в переважній більшості ПК ЩЗ, то конкретно папілярні та моношарові структури у вигляді стільників мали місце в значно меншому відсотку випадків (див. табл. 1). Причому за наявністю папілярних структур ПК ЩЗ вірогідно відрізнялися від усіх інших вузлових утворень ЩЗ. Проте діагностична цінність цієї ознаки також не може бути абсолютною: її специфічність є досить високою, проте точність і специфічність — незадовільними. Аналогічною була ситуація й відносно наявності моношарових структур у вигляді стільників (табл. 2), до того ж вірогідної різниці в їх наявності на тлі різної вузлової тиреоїдної патології не було (див. табл. 1).

Обидві цитологічні ознаки клітинного рівня вірогідно частіше мали місце за ПК ЩЗ порівняно з іншими утвореннями ЩЗ (див. табл. 1). Утім, якщо чутливість цієї ознаки виявилася високою, точність — достатньою, то специфічність — незначною (табл. 2).

Частота всіх ядерних характеристик за ПК ЩЗ була вірогідно вищою порівняно з іншими тиреоїдними утвореннями (див. табл. 1). Проте лише три з них мали відносно високі показники ефективності: світлі ядра, наявність псевдовключень та борозенок (табл. 2). Найважливішою цитологічною рисою ПК ЩЗ є наявність внутрішньоядерних включень у ядрах пухлинних клітин. Саме наявність такої ознаки (не менше від п'яти включень у цитологічному препараті) вважають достатньою для встановлення цитологічного висновку «папілярна карцинома». У даному дослідженні наявність внутрішньоядерних включень було зафіксовано лише в половині ПК ЩЗ (див. табл. 1). Тому показник чутливості зазначеної цитологічної характеристики виявився невисоким, а специфічності та точності — достатніми (табл. 2). Причому слід зазначити, що лише в 35 випадках ПК ЩЗ кількість таких справжніх внутрішньоядерних включень у препаратах була достатньою (не менше від п'яти включень у цитологічно-

му препараті). У решті випадків зазвичай ми спостерігали лише 1-2 справжніх внутрішньоядерних включення. Така ситуація є цілком зрозумілою, оскільки всі ПК ЩЗ, які містять достатню кількість клітин із наявністю внутрішньоядерних включень, вчасно виявляють цитологи за результатами ТАПБ на передопераційному етапі. Такі випадки зазвичай не вимагають інтраопераційних досліджень. Утім, дуже висока специфічність такої ознаки (табл. 2) свідчить, що в оцінці інтраопераційних цитологічних препаратів можна обмежитися меншими кількісними величинами, ніж зазначено в керівництвах для цитологів. За даними літератури, внутрішньоядерні включення можуть виявлятися не лише за ПК ЩЗ, але й за ФА ЩЗ, зокрема за трабекулярної гіалінізуючої аденоми, вузлового зоба, натомість у нашій практиці таких випадків не було.

Щодо додаткових фонових цитологічних ознак слід відзначити як важливу, майже 100-відсоткову ознаку ПК ЩЗ наявність псамомних тілець, але слід пам'ятати, що вони

Таблиця 2. Показники ефективності цитологічних характеристик за результатами інтраопераційних досліджень (%)

Рівень	Ознака	Чутли- вість	Специ- фічність	Точність
Тканинний	Тканинні фрагменти, в т.ч.	87,6	10,1	54,3
	папілярні структури	40,7	80,2	57,7
	моношарові структури	12,2	89,7	45,5
Клітинний	Висока клітинність препарату	87,8	36,2	65,6
	Високий ступінь збереженості клітин	88,8	48,1	74,0
	Збільшені ядра	93,0	38,7	70,5
	Світлі ядра	77,0	64,0	71,4
Ядерний	Наявність справжніх внутрішньоядерних включень	53,1	99,7	73,2
	Наявність псевдовключень	82,4	71,7	77,8
	Наявність борозенок	62,1	94,4	76,0
Цитоплазматичний	Рясна еозинофільна цитоплазма	87,4	63,0	76,9
	Піниста цитоплазма	88,8	50,8	72,5
	Ознаки вакуолізації	49,7	90,5	67,2
	Наявність псамомних тілець	10,8	100,0	49,1
Додаткові, фонові ознаки	Наявність великих багатоядерних клітин за типом сторонніх тіл	35,3	91,0	59,3
	Відсутність колоїду	62,7	67,5	64,7

можуть також спостерігатися в гіалінізованій трабекулярній пухлині, низькодиференційованій карциномі та в окремих випадках медулярної карциноми [6]. У дослідженій серії випадків ПК ЩЗ псамомні тілця спостерігали в невеликому відсотку випадків (див. табл. 1), натомість специфічність цієї ознаки виявилася дуже високою (табл. 2), що, безсумнівно, слід враховувати для встановлення цитологічного висновку.

Вважають, що внаслідок активних проліферативних процесів і зниження ступеня диференціювання клітин у злоякісних пухлинах ЩЗ кількість колоїду знижується, або він цілком відсутній. У даному дослідженні відсутність колоїду в цитологічних препаратах спостерігали в більшості ПК ЩЗ, лише в 37,3% випадків визначено його наявність (див. табл. 1). Оскільки чутливість, специфічність і точність цієї ознаки виявилася досить високою (див. табл. 2), відсутність колоїду в цитологічному препараті слід розцінювати як насторожуючу щодо ПК ЩЗ. Великі багатоядерні клітини за типом сторонніх тіл вірогідно частіше фіксували за ПК ЩЗ, ніж за іншої вузлової патології ЩЗ (див. табл. 1), проте суттєвої діагностичної цінності така ознака не мала (див. табл. 2).

Висновки

Отже, як важливі цитологічні ознаки ПК ЩЗ, що виявляються за результатами інтраопераційної цитологічної діагностики, можна розглядати такі: наявність у препараті папілярних структур, відсутність колоїду, багатоклітинність препарату з обов'язковим високим ступенем збереженості пухлинних клітин зі збільшеними, світлими ядрами та рясною, вакуолізованою цитоплазмою, а також наявність справжніх внутрішньоядерних включень (навіть 1-2) і псевдовключень, борозенок і псамомних тілець.

Список використаної літератури

1. Воскобойник ЛГ, Богданова ТІ, Зурнаджи ЛЮ, Дегтярьова ТЛ. Оцінка ефективності використання експрес-гістологічних та цитологічних методів в інтраопераційній діагностиці новоутворень щитовидної залози. *Ендокринологія.* 2009;14(1):4-13. (Voskoboynik LH, Bohdanova TI, Zurnadzhy LYU, Dehtyariova TL. Estimation of effective use of express-histological and cytological methods in intraoperative diagnosis of thyroid tumors. *Endokrynolohiya.* 2009;14(1):4-13).

Оригінальні дослідження

2. Богданова ТІ, Журнаджи ЛЮ, Коваленко АЄ. Стандартизація показань для проведення інтраопераційних експрес-гістологічних досліджень вузлових новоутворень щитовидної залози // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 89. 2015, Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 6 с. (Bohdanova TI, Zurnadzhy LYu, Kovalenko AYe. Standardization of indications for intraoperative express-histological studies of nodular neoplasms of the thyroid gland // Informatsiynyy lyst pro novovvedennya v sferi okhorony zdorov'ya № 89. 2015, Kyiv: Ukrmedpatentinform Ministry of Health of Ukraine, 6 p.).
3. DeLelis R, Lloyd R, Heitz Ph, Eng Ch. Pathology and genetic of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2004:320 p.
4. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York, NY: Springer; 2010:272 p.
5. Hambleton C, Kandil E. Appropriate and accurate diagnosis of thyroid nodules: a review of thyroid fine-needle aspiration. Int J Clin Exp Med. 2013;6(6):413-22.
6. Kini SR. Thyroid. Guides to clinical aspiration biopsy. New York-Tokio: Igaku-Shoin, 1989: 362 p.

(Надійшла до редакції 26.07.2017 р.)

Сравнительный анализ цитологических характеристик доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы по результатам интраоперационных исследований

Л.Г. Воскобойник

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко Национальной Академии медицинских наук Украины»

Резюме. Проведение интраоперационных цитологических исследований (ИЦИ) повышает результативность выявления папиллярной карциномы (ПК) щитовидной железы (ЩЖ). Для анализа препаратов при ИЦИ используют те же критерии, что и для оценки пунктатов, полученных после тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), но путь получения материала и способ приготовления препаратов иные, а время для анализа очень ограничено. **Цель** — проанализировать частоту цитологических признаков, характерных для ПК, при различных узловых новообразованиях ЩЖ. **Материал и методы.** Проанализированы цитологические характеристики 879 узловых образований ЩЖ, в которых были выполнены интраоперационные цитологические исследования. По окончательному гистологическому диагнозу распределение опухолей было следующим: 501 — ПК, 59 — фолликулярная карцинома, 209 — фолликулярная аденома и 110 — узловой зоб. **Результаты.** По результатам проведенного анализа установлены точность, специфичность и чувствительность таких цитологических признаков ПК ЩЖ в оценке результатов ИЦИ, как наличие папиллярных структур, отсутствие коллоида, степень сохранности опухолевых клеток с увеличенными, светлыми ядрами и обильной, вакуолизированной цитоплазмой, наличие истинных внутриядерных вклю-

чений, псевдовключений, бороздок и псаммомных телец и т.д.

Вывод. Важными цитологическими признаками ПК ЩЖ, полученными в результате интраоперационной цитологической диагностики, можно считать наличие в препарате папиллярных структур, отсутствие коллоида, многоклеточность препарата с высокой степенью сохранности опухолевых клеток с увеличенными, светлыми ядрами и обильной, вакуолизированной цитоплазмой, наличие истинных внутриядерных включений (даже 1-2), псевдовключений, бороздок и псаммомных телец.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, интраоперационная цитологическая диагностика.

Comparative analysis of citological characteristics of benign and malignant thyroid tumors in intraoperative cytological examinations

L.H. Voskoboynyk

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Using the intraoperative cytologic examinations (ICE) increases the effectiveness of the detection of papillary thyroid carcinoma (PTC). For analyzing the cytological preparations during ICE, the same criteria as during the evaluation of the smears, obtained during fine needle aspiration biopsy (FNA), are used. However, both, the way of taking the material and the technique of staining are different, also the time for analyses is very limited. **Aim** was to analyze the frequency of cytological signs, specific for PTC, in different thyroid tumors. **Material and methods.** There were analyzed 879 thyroid tumors, in which ICE were carried out. In accordance with the final histological diagnosis, the distribution of studied tumors was as follows: 501 — PTC, 59 — follicular thyroid carcinoma, 209 — follicular thyroid adenoma, and 110 — nodular goiter. **Results.** Based on the results of the analysis, the accuracy, specificity and sensitivity of such cytological signs of PCH in assessing the results of IRC, such as the presence of papillary structures, the absence of a colloid, the degree of preservation of tumor cells with enlarged, light nuclei and abundant, vacuolated cytoplasm, the presence of true intranuclear inclusions, pseudo-grooves and psammoma bodies and others were established. **Conclusion.** The carried out analysis found that as important cytological signs of PTC should be allocated the following: the presence of papillary structure, absent of colloid, multcellularity with a compulsory high degree of preservation of tumor's cells with enlarged, light nuclei and abundant, vacuolated cytoplasm, as well as the presence of intranuclear inclusions (even 1-2) and pseudo inclusions, grooves and psammoma bodies.

Keywords: thyroid, papillary thyroid carcinoma, intraoperative cytological studies.