

## Лекции по патоморфологии опухолей щитовидной железы

Михаил Валерьевич Фридман, кандидат медицинских наук  
Республиканский центр опухолей щитовидной железы,  
г. Минск, Беларусь

### Лекция первая: Папиллярный рак щитовидной железы

#### Опухоли щитовидной железы

Новообразования щитовидной железы систематизируются в соответствии с номенклатурой Международной гистологической классификации опухолей эндокринных органов (Pathology and genetics of tumours of endocrine organs, 2004).

#### Рак щитовидной железы

Папиллярный рак (8260/3, 8340/3-8344/3, 8350/3)

Фолликулярный рак (8330/3, 8331/3, 8333/3, 8335/3, 8290/3, 8310/3)

Плохо дифференцированный рак (8332/3, 8337/3)

Недифференцированный (анапластический) рак (8020/3-8022/3, 8030/3-8035/3)

Плоскоклеточный рак (8070/3)

Мукоэпидермоидный рак (8430/3)

Склерозирующий мукоэпидермоидный рак с эозинофилией (8430/3)

Слизистый рак (8480/3)

Медуллярный рак (8345/3; *не рекомендуется 8510/3*)

Смешанный медуллярный и фолликулярный рак (8346/3)

Веретенчатая опухоль с тимусоподобной дифференцировкой (SETTLE – 8588/3)

Рак с тимусоподобной дифференцировкой (CASTLE – 8589/3)

#### Аденома щитовидной железы и аналогичные опухоли

Фолликулярная аденома (8330/0)

Гиалинизированная трабекулярная опухоль (8336/0)

#### Другие опухоли щитовидной железы

Тератома, первичная лимфома и плазмцитомы, эктопическая тимомы, ангиосаркома, гладкомышечные опухоли, опухоли из оболочек периферических нервов, параганглиома, солитарная фиброзная опухоль, опухоль из дендритических клеток, локализованных в лимфоидных фолликулах, лангергансово-клеточный гистиоцитоз, вторичные опухоли

**Папиллярный рак (ПР)** получил название вследствие характерной способности к новообразованию сосочковых структур, соединительнотканые стержни которых пронизаны мелкими кровеносными и лимфатическими сосудами. Среди особенностей гистоархитектоники можно указать частое сочетание классических папиллярных формирований с зонами фолликулярного и солидного строения, причем нередко встречаются карциномы, где сосочки полностью отсутствуют.

В настоящее время не вызывает сомнений гистогенетическое родство всех вариантов ПР с главными клетками щитовидной железы, но морфогенез карциномы в каждом индивидуальном случае может значительно различаться. Например, у детей, подростков и молодых взрослых в опухолевых клетках чаще отмечена какая-либо разновидность хромосомной перестройки *RET/PTC* (гена, кодирующего рецептор к тирозин-киназе), в то время как новообразованиям у лиц старшей возрастной группы присуща точечная мутация онкогена *BRAF*. Для экспансивно-растущего или инкапсулированного фолликулярного варианта ПР характерна активация онкогена *RAS*, а в той же разновидности сосочковой карциномы, но с инфильтрирующим ростом, более вероятно обнаружить вышеуказанные генетические поломки. Интересно, что в карциноме и/или ее метастазах выявлялась толь-

ко какая-то одна разновидность биологических дефектов, но строгая специфичность описанных молекулярных аномалий таким характеристикам, как архитектоника или клеточный состав и тем более связь с морфологическими особенностями и/или клиническим течением пока не доказана. Вне зависимости от окраски цитоплазмы, формы клетки и структурных особенностей опухоль сохраняет высокую степень органной специфичности (относительно зрелое строение), в том числе продукцию коллоида и способность положительно реагировать с антителами к тиреоглобулину (цитоплазма) и тиреоидному фактору транскрипции (ядро).

Разновидности ПР в зависимости от клинико-морфологических особенностей:

А. Неагрессивное клиническое течение

1. Папиллярная микрокарцинома (менее 1 см)
2. Фолликулярный вариант (в том числе, макрофолликулярный в-т)
3. Онкоцитарный (оксифильноклеточный) вариант
4. Светлоклеточный вариант
5. Папиллярный рак с фасциито-подобной стромой

Б. Агрессивное клиническое течение

1. Диффузно-склеротический вариант
2. Высококлеточный вариант
3. Столбчатоклеточный вариант
4. Солидный вариант
5. Папиллярный рак в сочетании с плоскоклеточным раком (в собственных наблюдениях плоскоклеточный рак развивался из высококлеточного компонента папиллярной карциномы)
6. Папиллярный рак в сочетании с мукоэпидермоидным раком
7. Диффузно-узловой (мультинодулярный) фолликулярный вариант

В. Опухоли неопределенного клинического течения

1. Крибриформный вариант
2. Папиллярный рак с инсулярным компонентом
3. Папиллярный рак в сочетании с веретенноклеточной и/или гигантоклеточной карциномой
4. Комбинированная папиллярно-медуллярная карцинома

Все варианты строения ПР роднят довольно характерные клеточные и ядерные изменения. Многообразные структуры, формирующие ту или иную микроскопическую картину карциномы, выстланы или создаются одним, а иногда несколькими слоями укрупненных и несколько удлинённых клеток. В этих клеточных элементах цитоплазма не визуализируется, а ядра просветляются за счет распыления хроматина. Ядрышко (чаще одно, но может быть и несколько) в виде солитарного базофильного зернышка смещено к ядерной оболочке. Характерно образование хорошо различимых на большом увеличении оптически прозрачных внутриядерных цитоплазматических псевдовключений и бороздок (как было показано результатами исследования в электронном микроскопе, тех же самых инвагинатов). За счет описанных изменений ядра выглядят как притертые часовые стекла (отчетливые контуры ядерной мембраны и прозрачность внутреннего содержимого вследствие распыления хроматина). Либо как глазки персонажа комиксов (мелкое, но очень заметное ядрышко, фиксированное к контуру оптически прозрачного ядра, похоже на зрачок). Или как смятая бумага, изюминка, галька среднего размера (борозды причудливо трансформируют эллиптическую форму ядра). Слабая различимость цитоплазмы создает феномен скученности. Также отмечается образование многоядерных симпластов.

Выраженность признаков из этого классического набора значительно варьирует в зависимости от размера опухоли, микроокружения и особенностей биологического поведения. Так, для высококлеточного варианта ПР характерна призматическая форма опухолевой клетки, отчетливая эозинофильная цитоплазма и, соответственно, прекрасно разли-

чимое внутриядерное оксифильное включение, склонность к формированию многоядерных симпластов. Микрокарцинома, случайно обнаруженная на фоне зоба и имеющая диаметр не более 1 мм, вероятнее всего, будет представлена несколькими фолликулами, выстланными клетками с укрупненными и оптически прозрачными ядрами с единичными включениями и бороздами. А при диффузно-склеротическом варианте можно наблюдать солидно-сквамозидные гнезда опухоли и сосочки, которые колонизируют внутриорганные лимфатические сосуды и гибнут от недостатка питания, образуя огромное количество слоистых кальцификатов (псаммомных телец).

**Классификация ПР** строится с учетом различных принципов. На основании особенностей архитектоники опухоли можно выделить сосочковый, фолликулярный, солидный (солидно-альвеолярный), а также смешанные варианты строения. Первый и последний из них наиболее распространены и соответствуют классическому описанию. Вторым и третьим наблюдаются гораздо реже и имеют некоторые особенности диагностики.

Например, **фолликулярный вариант ПР** верифицируется в случае, если (1) аденоматозные (микро-, средне- и макропузырьковые) структуры составляют не менее 75% опухолевой ткани (могут наблюдаться довольно обширные участки солидно-альвеолярного строения, но истинные сосочки не присутствуют), (2) опухолевые фолликулы выстланы характерными клетками, в которых контуры ядра подчеркнуты (в отличие от малозаметной цитоплазматической мембраны), ядрышко фиксировано к ядерной оболочке, хроматин расплывается. В карциномах с инфильтрирующим ростом выражены все патогномоничные кариологические признаки, что позволяет легко отличить фолликулярный вариант ПР от фолликулярного рака и прочих опухолей и опухолеподобных заболеваний, в структуре которых доминирует аденоматозный компонент.

Более сложна диагностика инкапсулированной или экспансивно-растущей карциномы исключительно фолликулярного строения. Возможно несколько вариантов. Во-первых, типичные ядерные изменения встречаются в сгруппированных фолликулярных структурах, резко контрастирующих (бледной окраской ядер, мелкими размерами пузырьков, яркоокрашенным, как бы застывшим, или плотным коллоидом) по сравнению с окружающей тканью. В таких узлах или узелках, хорошо различимых на малом увеличении, ПР верифицируется легко даже без явного вставания в рядом лежащие структуры (несмотря на отсутствие фиброза, классических сосочков, псаммомных телец, ядерная атипия говорит сама за себя). Во втором варианте можно видеть нерезкий переход зоны микрофолликулярного строения с патогномоничными ядерными изменениями в участок (участки), где фолликулы становятся среднего и крупного диаметра, более правильной формы, часть из них может быть даже кистозно-расширена и содержать папиллоидные структуры. В зонах типичного фолликулярного варианта ПР опухолевые клетки имеют кубическую и низкопризматическую форму, а также везикулярные ядра с четкими контурами ядерной мембраны и фиксированным к ней мелким базофильным ядрышком, расплывчатыми границами цитоплазмы, редкими бороздами. В переходной области распространены скорее гиперпластические изменения. Ядра в средне- и макрофолликулярных структурах в большинстве своем гипохромные, но не везикулярные, для поиска внутриядерных псевдовключений и борозд надо приложить усилия, цитоплазма светлая, так называемого секреторного типа, коллоид гомогенный, слабо эозинофильный (в отличие от содержимого в опухолевых фолликулах из типичной для ПР зоны), местами с разжижением и краевой резорбцией. Интересно, что в поясе, окружающем типичные фолликулы ПР, патогномоничные ядерные изменения встречаются чаще, чем на отдалении. Иными словами, можно наблюдать постепенное «увядание» диагностических признаков сосочковой карциномы, но в той или иной степени они обнаруживаются по всему опухолевому узлу. Отсюда возникает закономерный вопрос: если считать и полностью выраженные диффузные, и очаговые слабозаметные ядерные изменения, как достаточные для верификации ПР, то могут ли существовать злокачественные новообразования, целиком представленные гиперпластическими фолликулами и папиллоидными структурами, образованными клетками с ма-

лоприметными признаками сосочковой карциномы? Или: насколько в действительности специфичны ядерные изменения, если в ряде вариантов допускается диагностировать ПР, несмотря на значительное расхождение имеющейся гистологической картины с каноном?

Последние 20 лет интенсивных научных поисков обогатили тиреопатологию новыми диагностическими возможностями. Например, в трудных для решения случаях ПР можно использовать иммуногистохимическую панель, включающую антитела галектин-3, цитокератин 19 и НВМЕ-1, но ценность подобное исследование имеет лишь в том случае, если получено равномерное диффузное окрашивание опухолевых клеток, причем всеми тремя маркерами. Можно было бы выполнить молекулярно-биологическое обследование и попытаться определить экспрессию онкогенов *RET*, *RAS* и *BRAF*, но только последний из указанных можно считать строго специфичным. Таким образом, в отсутствие чувствительных и характерных для ПР дополнительных маркеров остается только классический метод микроскопического исследования, которое и дает возможность установить злокачественный потенциал инкапсулированных или экспансивно растущих новообразований щитовидной железы. Патологоанатом должен быть ориентирован на поиски инвазии капсулы опухоли и сосудов. К оценке ядерной атипии надо подходить взвешенно. Один или даже несколько признаков, например, ядерное укрупнение и просветление, симпластообразование, даже внутриядерные псевдовключения и борозды могут наблюдаться при ряде опухолеподобных (зоб, тиреоидит) заболеваний или вовсе как артефакт, вызванный длительным нахождением тиреоидной ткани в условиях низких температур (хранение в морозильной камере, обработка на замораживающем микротоме). Некроз, спонтанный либо вызванный попыткой получить материал для цитологического анализа, может привести к заместительному фиброзу и мелкоглыбчатому обызвествлению. Достаточно часто, особенно у пациентов пожилого возраста, можно видеть, как выкрашивается содержимое фолликулов в форме слоистых конкрементов, образованных сгущенным коллоидом, импрегнированным солями кальция, магния и фосфора. Вышеперечисленные изменения требуют проведения дифференциальной диагностики с истинными псаммомными тельцами, образованными, как полагают, преципитацией фосфатных и карбонатных солей в строме погибших сосочков. Наконец, если исключается артефакт, инвазия капсулы и сосудов не определяется, а ядерная атипия такова, что ПР не может быть полностью исключен, но и подтвердить диагноз затруднительно, можно прибегнуть к формулировке «высокодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала» и установить наблюдение за пациентом. В ряде случаев, на протяжении длительного периода прогрессирования опухоли не отмечается и становится очевидным доброкачественный характер процесса. С другой стороны, спустя 5-10-15 лет обнаруживаются органые метастазы, и тогда нехотя приходится признавать, что зрелое строение и отсутствие инвазии еще не гарантирует полное излечение в результате органосохраняющего хирургического вмешательства, а ПР остается таковым, с присущим ему высоким метастатическим потенциалом, даже при минимальной степени выраженности ядерных изменений.

В случае диагностики **солидного варианта ПР** также необходимо ориентироваться на вышеописанные классические изменения в ядрах опухолевых клеток, а соответствующий структурный компонент должен составлять не менее 90-95% объема узла (небольшая часть карциномы может быть представлена участками фолликулярного строения и/или плотноупакованными сосочками). Интересно, что в первые годы после аварии на Чернобыльской АЭС у детей и подростков наблюдался ПР солидного строения с генетической перестройкой *RET/PTC3*, прорастанием капсулы щитовидной железы, несмотря на малые размеры опухолевого узла, распространенной инвазией кровеносных и лимфатических сосудов и высоким уровнем местного и органного метастазирования. В настоящее время в возрастной группе до 18 лет солидный вариант ПР диагностирован у каждого десятого, но выраженной биологической или клинической агрессивности именно этой разновидности карциномы по сравнению с прочими формами сосочкового рака не отмечено.

**Крибриформный, или крибриформно-морулярный вариант ПР** менее известен и редко встречается. Карцинома щитовидной железы такого строения описана при семейном аденоматозном полипозе (САП), синдромах Тюрко и Гарднера. Относясь к редким проявлениям этих наследственных заболеваний (1-2% всех пациентов, страдающих вышеуказанными недугами), в подавляющем большинстве случаев развивается позже, чем обнаруживаются опухоли толстого кишечника. Нужно отметить, что в течение длительного времени считалось, что САП-ассоциированный ПР не имеет каких-либо гистологических особенностей. Однако Н.Р. Harach, G.T. Williams и E.D. Williams в 1994 г. показали, что в микроскопической картине наблюдается смешение различных архитектур: «замысловатый рисунок» («intricate blending» по терминологии авторов), создаваемый зонами крибриформного, трабекулярного, солидного, фолликулярного и папиллярного строения с обязательным присутствием «морулярных» (сквамозных) участков, что, в общем, не характерно для спорадического папиллярного рака. Через несколько лет J. Cameselle-Teijeiro и J.K. Chan (1999) опубликовали подробное описание 4 наблюдений папиллярной карциномы щитовидной железы у молодых женщин (16-30 лет), в которых морфологическое строение было идентично опухолям, ассоциированным с САП. Именно этими авторами был предложен термин «крибриформно-морулярный» для обозначения папиллярного рака щитовидной железы, который, как оказалось, может иметь и генетически детерминированную, и спорадическую этиологию. Таким образом, были закреплены следующие опорные пункты диагностики крибриформно-морулярного папиллярного рака щитовидной железы: инкапсулированные узлы (мультифокальный рост более характерен для САП-ассоциированного папиллярного рака), в архитектонике которых доминируют зоны крибриформного строения («аркады», «римские мосты»), с небольшими участками морулярного строения. Если встречаются фолликулярные структуры, то коллоид в их просвете не определяется. Сосочки также имеют свои особенности – с выраженной фиброгиалинизированной стромой, разветвленные, анастомозирующие. Обращает на себя внимание отсутствие псаммомных телец. Зоны трабекулярного строения напоминают гиалинизированную трабекулярную опухоль. Инвазия капсулы опухоли, метастазы в лимфатических узлах и экстратиреоидный рост прослеживаются редко. Кроме особенностей архитектоники, при папиллярном раке крибриформно-морулярного строения наблюдается и ряд отличий в цитологической картине. Так, опухолевые клетки имеют кубическую и призматическую форму с невыраженной цитоплазмой (от амфотильной до оксифильной). Их ядра приобретают вытянутую форму, интенсивно окрашиваются гематоксилином и располагаются на разных уровнях, создавая иллюзию многослойности. Патогномоничные для папиллярного рака щитовидной железы ядерные изменения (просветление, цитоплазматические включения, борозды) обнаруживаются только при тщательном поиске. Иммуногистохимической особенностью опухолевых клеток, проистекающей из морфогенеза генетически детерминированного рака, считается ядерная локализация белка  $\beta$ -катенина.

Переходя от тканевого к клеточному уровню диагностики, можно классифицировать ПР по способности цитоплазмы окрашиваться гематоксилином и эозином (светло- и оксифильноклеточный варианты), а также по ядерно-цитоплазматическому соотношению (высоко- и столбчатоклеточный варианты).

**Онкоцитарный вариант ПР** имеет характерный макроскопический вид: более, чем в половине наблюдений опухоль развивается на фоне аутоиммунного тиреоидита и отличается от нечетко очерченных белесоватых или красновато-серых аденоматозных узелков плотной консистенцией и буроватым цветом поверхности разреза. Чаще при больших размерах новообразования в центре его определяется рубец неправильной формы, и встречаются довольно обширные зоны инфаркта. При классическом строении и инфильтрирующем росте карциномы в строме сосочков видна выраженная моноклеарная инфильтрация, что сближает с картиной опухоли Warthin слюнных желез. Более сложна диагностика оксифильноклеточного ПР фолликулярного строения, при котором часто наблюдается экспансивное увеличение размера новообразования или формирование капсу-

лы вокруг него. Трудность заключается в интерпретации кариологических изменений. Напомним, что типичный онкоцит – это крупная клетка с эозинофильной зернистой цитоплазмой и круглым, пузырьковидным ядром, в котором определяется увеличенное до размеров малого лимфоцита ядрышко. Границы ядер и клеток четкие. Нередко ядра пикнотируются или встречаются уродливые формы, что создает заметный анизокариоз. На этом фоне довольно затруднительно искать включения и борозды, а прочие признаки (размер и форма ядер, многоядерные симпласты) в случае опухоли оксифильноклеточного строения утрачивают диагностическую ценность. То же относится и к обнаружению слоистых кальцификатов. В онкоцитах нарушены процессы синтеза тиреоглобулина (из-за чего при иммуногистохимическом исследовании окраска менее интенсивная и не диффузная, а накопление радиойода выражено в меньшей степени), и химически модифицированный коллоид активнее притягивает кальций. Таким образом, сгущенное и обызвествленное содержимое в просвете фолликулов напоминает псаммомные тельца.

По определению, к оксифильноклеточным опухолям можно отнести только те из новообразований, в которых не менее 75% клеточной популяции представлено онкоцитами. Последние встречаются довольно часто и в отсутствие заболеваний – считается, что с возрастом количество оксифильных клеток увеличивается, что отражает процесс накопления митохондрий в цитозоле тироцитов, имеющих невысокую пролиферативную активность и достаточно времени, чтоб аккумуляция органелл стала заметна. Онкоцитарная метаплазия наряду с инфильтрацией плазматическими клетками и лимфоцитами входит в триаду патогномичных признаков классического тиреоидита Хашимото. Оксифильные клетки составляют подавляющее большинство в аденомах, в опухоли Абрикосова и карциномах (вариантах фолликулярного, медулярного и ПР – онкоцитарном (сосочкового фолликулярного и солидного строения), Warthin-подобном и высококлеточном).

Эозинофилия цитоплазмы наблюдается в клетках и карциномы, и аденомы, и при гиперплазии. Точный механизм, ведущий к ее появлению, не выяснен. Вероятно, имеет место как метаплазия (компенсаторно-приспособительная реакция на нарушение функционирования митохондрий в ответ на повреждение клетки («оксидативный стресс») вследствие аутоиммунного тиреоидита, так и соматические мутации генов (как в митохондриальном, так и в ядерном геноме), напрямую или опосредованно регулирующих дифференцировку и функциональную активность митохондрий. В результате возникает неделящаяся или медленно делящаяся клетка с большим количеством неправильно действующих органелл в цитоплазме. Это сказывается и на свойстве онкоцитарных опухолей подвергаться некрозу (на наружной мембране крист локализуется онкоген *bcl-2*, центральный регулятор апоптоза, а в матриксе – цихром-С, апоптоз-индуцирующий фактор и каспазы, высвобождение которых также инициирует апоптоз). Иначе говоря, утрата клетки способности к запрограммированной смерти приводит к низкой сопротивляемости ишемии, что ведет к распространенным некрозам вследствие пункционной биопсии или к возникновению спонтанного некроза при уменьшении кровоснабжения опухолевого узла (например, из-за быстрого роста).

За последние годы описательная морфология онкоцитов обогатилась идеей о существовании клеток, цитоплазма которых также насыщена митохондриями, но при этом имеются ультрамикроскопические отличия от классических оксифильных элементов: ядра локализуются в основании клеточных элементов и трубочки гладкой эндоплазматической сети равномерно распределены в цитоплазме. Также и онкоциты предлагается делить на «типичные» (митохондрии обнаруживаются по всей цитоплазме, имеется апикальное смещение ядра и/ или трубочек эндоплазматического ретикулума) и поляризованные (плотно упакованные митохондрии располагаются в базально-латеральных участках цитоплазмы, а элементы эндоплазматической сети смещаются апикально). Возможно, описанные отличия находят отражение в фенотипической характеристике рака щитовидной железы из онкоцитов (Warthin-подобный, фолликулярный, солидный, высококлеточный, светлоклеточный варианты). Так, все разновидности ПР, несмотря на оксифилию и зерни-

стость цитоплазмы, разделяют патогномоничные кариологические признаки, свойственные и сосочковым карциномам с обычно окрашенным цитозолем. С этой позиции несколько непонятно, какое отношение клетки ПР, даже и с эозинофильной цитоплазмой, имеют к онкоцитам, если последних отличает совершенно иная ядерная морфология. Только варианты фолликулярного рака, паренхима которых представлена типичными онкоцитами, могут в полной мере носить название «онкоцитарный». Но если посмотреть на три ультрамикроскопических вариации онкоцитов под углом общности гистогенеза и принципиальной морфофункциональной схожести органелл, их составляющих, то такие тонкости не имеют большого значения.

К феномену оксифилии цитоплазмы приводят разные причины: аккумуляция большого количества митохондрий, по-разному распределенных в цитоплазме, и элементов гладкой эндоплазматической сети, синтез миофиламентов и промежуточных филаментов (цитокератины, виментин, десмин, нейрофиламенты, кисло-глиальный фибриллярный белок и т.п.), накопление лизосом. Отсюда следует вывод, что гистологическое исследование, проведенное только с использованием базовых методик окраски, может оказаться недостаточно информативным.

Доброкачественные опухоли и рак могут несколько не отличаться по архитектонике (в отличие от новообразований из типичных фолликулярных клеток, в аденомах оксифильноклеточного строения может наблюдаться сосочковый компонент или даже вся опухоль имеет папиллярную конструкцию, т.е. обосновывать диагноз ПР только наличием структурной атипии нельзя). При отсутствии таких признаков злокачественности, как инвазия и метастазы, искать патогномоничные для ПР кариологические признаки становится довольно затруднительно, особенно, когда перемешаны типичные полигональные (пластинчатые) онкоциты, высокие призматические клетки с апикально расположенными ядрами и элементы кубической формы.

Еще одну диагностическую проблему представляет разграничение онкоцитарного и **высококлеточного вариантов ПР**. Как указывалось выше, этим формам присущи крупные размеры ядер и клеток, многорядность выстилки сосочков, солидно-фолликулярных и трабекулярных структур, выраженность патогномоничных кариологических изменений и эозинофильная зернистая цитоплазма. Более того, документированы факты перехода одного вида клеток в другой в границах опухолевого поля и в метастазах. Повышенная митотическая активность, очаговый спонтанный некроз, участки ядерного полиморфизма присущи, в большей степени, высококлеточному варианту ПР, но вышеперечисленные признаки не постоянны. Единственным достоверным критерием дифференциальной диагностики считается призматическая или цилиндрическая форма клеточных элементов, длина которых в 2-3 раза превышает ширину (из-за чего, собственно, и получилось такое название – высококлеточный). Для верификации необходимо, чтобы не менее 30% объема опухоли были представлены клеточной популяцией описанного фенотипа.

В отличие от вышеуказанных вариантов с оксифильной цитоплазмой, при карциноме столбчатоклеточного строения не наблюдается типичных ядерных признаков ПР. Как и в случае крибриформно-морулярной формы, ядра нормо- или гиперхромны, имеется выраженная их стратификация и, нередко, происходит просветление и перераспределение ядерно-цитоплазматического соотношения таким образом, что гистологическая картина напоминает эндометрий фазы ранней секреции (субнуклеарная вакуолизация).

Часто можно наблюдать сочетание в опухоли клеточных гнезд с эозинофильной и светлой цитоплазмой и если доминируют последние, то диагностируется **светлоклеточный вариант ПР**. Сами по себе светлоклеточные изменения вызываются либо изменением органелл (набухание и дилатация митохондрий, секреторных пузырьков, эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи), либо происходят за счет накопления гликогена, липидов, тиреоглобулина или муцина. По мнению J. Rosai, только распространенные светлоклеточные изменения или сочетание их с онкоцитарными должны настораживать патологоанатома и побуждать к более тщательному поиску признаков злокачественности.

Кроме вышеописанных трудностей дифференциальной диагностики (отличить ПР из оксифильных и/ или светлых клеток от аденомы и/ или аденоматозной гиперплазии), также приходится разграничивать первичную опухоль и метастаз. В собственных наблюдениях встречались пациенты, у которых рак почки был обнаружен после диагностики метастаза в щитовидной железе, а также больные с существовавшим много лет отсевом светлоклеточного рака почки. В последнем случае внимание к щитовидной железе было привлечено только после того, как развилась метакронная первичная папиллярная карцинома с регионарными метастазами.

Существенным подспорьем в верификации процесса может быть иммуногистохимическое исследование с правильно подобранной панелью антител. Нужно иметь в виду, что онкоцитарные опухоли могут положительно реагировать не только со специфическими маркерами главных клеток щитовидной железы, но и с нехарактерными энзимами и протеинами (за счет высокой активности эндогенной пероксидазы). Как минимум, для уточнения гистогенеза карциномы надо исследовать факторы транскрипции (ТТФ-1), использовать нейроэндокринные маркеры (синаптофизин и хромогранин) и гормоны (тиреоглобулин, кальцитонин, паратиреоидный гормон).

Наконец, можно **классифицировать ПР по принципу распространенности** в доле или в органе целиком. В клинической и морфологической практике принято выделять моноузловые, мультифокальные и диффузные формы, а также микрокарциному. В связи с последним из указанных вариантов хотелось бы отметить, что из всех неудачных названий, которыми до сих пор изобилует тиреопатология, термин «микрокарцинома», пожалуй, в наибольшей степени не отражает сути происходящих изменений. Скажем, Hürthle описал парафолликулярные клетки (1894 г.), а Ascanazy – онкоциты щитовидной железы (1898 г.), но вот уже более 100 лет в англоязычной литературе упорно опухоли из оксифильных клеток именуют «Hürthle-клеточными». Определение «фолликулярный» в равной степени можно отнести и к происхождению опухоли и к характеристике ее архитектоники. Поэтому применение его для обозначения структурной особенности одного из распространенных вариантов ПР представляется не просто неудачным, но и ошибочным (как «папиллярный» может быть «фолликулярным»?!). Разве что по закону «отрицание отрицания». Наконец, «медулярный» подразумевает вариант опухолевого строения, при котором паренхима доминирует над стромой, что совершенно не соответствует действительности для большинства наблюдений карциномы из парафолликулярных клеток. Даже само обозначение «рак» по отношению к злокачественным новообразованиям нейроэктодермального гистогенеза может быть применено с осторожностью. Но «микрокарцинома» – это вершина терминологической путаницы! Изначально данное название закрепилось за неинкапсулированной склерозирующейся разновидностью ПР (по данным литературы впервые описана А. Graham в 1928 г., но название придумали J. Hazard и соавт. в 1949 г.). Затем произошла подмена понятий и в 70-80-е годы прошлого века уже устанавливали знак равенства между «маленьким» размером новообразования («от микроскопического до 1,5 см в диаметре») и клиническими характеристиками («скрытый», «латентный», «ранний»). Наконец, в настоящее время взгляды патологоанатомов эволюционировали до того, что вообще ставится под сомнение принадлежность папиллярной микрокарциномы к собственно болезням. Если ПР настолько мал, что обнаруживается случайно при исследовании операционного или аутопсийного материала, то здесь можно с уверенностью говорить об отсутствии страданий и сохранении жизнедеятельности организма и предлагать считать его «патологическим явлением» («опухолевым ростом по типу инсидентиломы»). Более того, известны исследования, когда после морфологического подтверждения диагноза ПР (по материалу пункционной биопсии) склерозирующиеся опухолевые узлы не оперировались десятки лет и это никак не сказывалось на состоянии пациентов. Немного сыщется аналогов такому доброкачественному течению опухолевого процесса! С другой стороны, совершенно нелепо называть микрокарциномой опухоль, прорастающую за пределы капсулы щитовидной железы и/ или метастазирующую местно или во внутренние



органы. Как бы то ни было, в Международной гистологической классификации опухолей эндокринных органов микрокарцинома выделяется в один из вариантов ПР только на основании размеров (до 10 мм включительно). Приблизительно у половины всех пациентов с ПР величина образования соответствует указанному критерию. С развитием визуализирующей техники и метода тонкоигольной аспирационной биопсии в подавляющем большинстве узлов процесс верифицируется до операции, и «окультным» раком, да и то с большой натяжкой, можно назвать только ситуацию, где наблюдаются местные или органые метастазы ПР без явного первоисточника. При иммуногистохимическом исследовании доказывалась гистогенетическая связь с главными клетками щитовидной железы, но, несмотря на прицельное исследование, первичный узел в этом органе клиническими методами не определяется.

С практической точки зрения определенные трудности встречаются при попытке провести дифференциальную диагностику мультифокального роста независимо развивающихся очагов ПР и мелкие отсеы (лимфогенные диссеминаты) из более крупного и явно злокачественного узла, что часто наблюдается, например, при новообразованиях в детском и юношеском возрасте, а также у молодых взрослых (до 40 лет). Различная архитектура в отграниченных очагах карциномы и/или инфильтрирующий рост с десмопластической ответной реакцией на инвазию окружающих тканей в большинстве случаев позволяют с уверенностью говорить о мультифокальном росте. В случаях, когда кроме одного или нескольких очагов ПР также имеется злокачественная неоплазма другого вида (чаще всего встречаются сочетания с медулярным раком, но можно наблюдать и другие разновидности, фолликулярную, плохо дифференцированную, анапластическую карциномы, и даже параллельное развитие первичной саркомы или лимфомы щитовидной железы), целесообразно формулировать заключение о первично-множественном процессе и каждую его составляющую классифицировать по отдельности.

На другом полюсе находятся варианты ПР, проявляющие склонность расти диффузно в доле или долях. Здесь не подразумевается любая разновидностью сосочковой карциномы, когда солитарный узел или независимо развивающиеся множественные очаги опухолевого роста сливаются со временем в единый конгломерат, целиком поглощающий орган. Или когда при макроскопическом исследовании имеется четко отграниченные разрастания карциномы и мелкие множественные отсеы в паренхиме в виде узелков по 1-2 мм или белесоватых тяжей, захватывающих практически всю долю (доли). Под «диффузными» вариантами ПР понимается особая биологическая агрессивность неоплазмы, когда карцинома растет преимущественно в просвете лимфатических сосудов и очевидного «первичного» узла может и не наблюдаться. Либо имеет место неограниченное распространение опухоли, не вызывающее при этом никакой реакции со стороны щитовидной железы (фиброз, моноклеарная инфильтрация, псаммомные тельца полностью отсутствуют при диффузно-узловом (мультинодулярном) фолликулярном варианте).

В первые годы после аварии на Чернобыльской АЭС, когда уровень заболеваемости детским раком щитовидной железы начал расти, отечественные патологоанатомы столкнулись с проблемой классификации ПР. Самой распространенной ошибкой было наименование фолликулярного варианта сосочковой карциномы фолликулярным раком. Солидные участки или солидное строение опухоли считались признаком снижения дифференцировки. А обнаружение плоскоклеточных изменений являлось «свидетельством» диффузно-склеротического варианта ПР. Действительно, для этой формы сквамозная метаплазия – один из ключевых признаков, но далеко не главный. Даже распространение карциномы на долю или обе доли и выраженные склеротические изменения, давшие вышеприведенное название, не столь важны. И при других вариантах ПР может наблюдаться тотальное или субтотальное замещение доли (долей) щитовидной железы опухолевой тканью, фиброзирование выражено до такой степени, что в полях зрения на малом увеличении не встречается ни одного комплекса карциномы, да и плоскоклеточная метаплазия в виде мелких или распространенных фокусов отмечается довольно часто при доброкачествен-

венных и злокачественных новообразованиях или даже органично вписывается в гистологическую картину (при крибриформно-морулярном строении). Про мононуклеарную инфильтрацию, развивающуюся либо в ответ на инфильтрирующий рост опухоли, либо наблюдаемую в тех случаях, когда карцинома развилась на фоне аутоиммунного тиреоидита, тем более нельзя сказать, чтоб этот признак был специфичен. Но вот что действительно важно для диагностики диффузно-склеротического варианта ПР – это огромное количество псаммомных телец и сохранившиеся комплексы карциномы между ними. В ряде наблюдений эти скопления локализуются только в просвете расширенных лимфатических сосудов. В других случаях может иметь место локализация и среди долек щитовидной железы. В подавляющем большинстве случаев этот вариант ПР наличествовал у детей и подростков и чрезвычайно редко встречался у лиц старше 40 лет.

### **Практические рекомендации по верификации ПР**

В патоморфологическом заключении должны найти отражение варианты сосочковой карциномы, особенности ее роста и распространения в щитовидной железе и за ее пределами. Например, можно акцентировать внимание на интратиреоидной лимфогенной диссеминации псаммомными тельцами и опухолевыми комплексами, инвазии и/или эмболии единичных лимфатических и кровеносных сосудов, врастании в жировую клетчатку, периневральной инфильтрации, вовлечении мышечной ткани, тимуса, паращитовидной железы, фоновых патологических изменений. При метастатическом поражении необходимо указывать уровень заинтересованных лимфатических узлов, отмечать тотальное замещение и экстранодальный рост.

Трудности и ошибки морфологической диагностики ПР могут возникнуть на любом этапе: до-, интра- и послеоперационном. Из-за невнимательности патологоанатома, отсутствия опыта и пренебрежения правилами забора материала может утрачиваться ключевая информация о распространенности опухолевого процесса и размере опухолевого узла, а также значительно усложняется процесс верификации. Например, по собственному опыту пересмотра готовых микропрепаратов из других лечебных учреждений, можно сказать: не для всех патоморфологов очевидно, что узлы опухоли нельзя вылушивать из окружающей ткани. Обязательно в срез должна попасть капсула щитовидной железы для достоверного суждения об экстраиреоидном росте. Также чрезвычайно важно исследовать перитуморозную зону в случае инкапсулированной опухоли, без чего невозможно определить злокачественный потенциал таких новообразований.

При соблюдении всех прочих условий остаются объективные трудности, которые возникают из-за способа обработки материала, наличия или отсутствия фоновых патологических процессов (зоб, аденома, аутоиммунный тиреоидит), размеров и особенностей роста ПР. Естественно, все ситуации предусмотреть невозможно, но есть несколько приемов, позволяющих свести до минимума случаи гипер- или гиподиагностики карциномы. Начнем с того, что не все узлы, вид которых подозрителен к раку, можно исследовать интраоперационно. На замороженных срезах нельзя оценить ключевые признаки ПР – укрупненные гипохромные ядра, борозды и включения. Иначе говоря, достоверно диагностируется только ПР с инфильтрирующим ростом, имеющий достаточно характерный макроскопический вид и, как правило, классическую гистоархитектонику. Типичный узел карциномы выглядит, как плотный белесоватый, серый или желтоватый очаг. Если опухоль расположена под капсулой щитовидной железы, то ее легко заметить, не прибегая к пальпации и разрезам. В отличие, например, от рака молочной железы, для которого характерны звездчатые контуры, ПР щитовидной железы имеет вид узла правильной формы. Поверхность его может быть ворсинчатой либо гладкой. Диагностика несколько затрудняется, когда образование небольшого размера и растет внутри измененной доли. Следует помнить, что плотность карциномы всегда выше, чем узловых опухолевидных процессов и аденом. Единственное исключение из этого правила встречается в том случае, если опухоль имеет строение папиллярной внутрикистозной аденокарциномы, в которой сосочки

различимы невооруженным глазом. В общем, могут наблюдаться самые разнообразные сочетания вышеперечисленных макроскопических особенностей, но есть случаи, когда даже при классическом гистологическом строении ПР исследование методом замороженных срезов может оказаться безрезультатным. Например, если в опухоли выражено дистрофическое обызвествление или даже окостенение. Другую проблему представляют микрокарциномы, в которых выражен фиброз, гиалиноз и прочие компенсаторно-приспособительные процессы такого рода, уменьшающие и без того небольшой объем опухолевой паренхимы. Оценив плотность подозрительного опухолевого узла, патологоанатом вправе отказаться от проведения срочного исследования, мотивируя это тем, что результативность сомнительна, а вот риск возникновения артефициальных изменений, искажающих гистологическую картину вплоть до невозможности верифицировать процесс, слишком велик. Возникшую ситуацию следует разъяснить лечащему врачу и разделить ответственность за принятие решения, как это происходит в случае созыва консилиума, если лечение индивидуального случая выходит за рамки оговоренных стандартов.

Послеоперационное исследование тоже имеет свои особенности. Важно исключить риск неправильной диагностики из-за нарушений в фиксации, проводке, резке и окрашивании гистологических микропрепаратов. Например, исследование материала, подвергнутого декальцинации, хранению при минусовой температуре или прошедшего обработку на замораживающем микротоме приводит к значительным искажениям формы и восприимчивости к стандартным красителям структур и клеток новообразования. Аутолиз, постпункционный некроз, аутоиммунный тиреоидит тоже оказывают значительное влияние на вид ядер и меняют стромально-паренхиматозные взаимоотношения, симулируя ПР с инфилтрирующим ростом. В целом, можно рекомендовать начинать исследование с оценки гистологических изменений не в опухолевом узле, а в окружающей его ткани. И уже с учетом сложившегося мнения о характере фоновых изменений и составив представление о распространенности и выраженности атипии ядер в ткани щитовидной железы переходить к изучению структур и их клеточного составляющего в подозрительном новообразовании.

Если допустить, что материал для исследования взят с соблюдением всех правил и в процессе проводки, резки и окраски грубых, искажающих картину изменений не произошло, то остается три ситуации, где диагноз ПР устанавливается с немалыми трудностями: неинвазивная карцинома фолликулярного строения, оксифильноклеточные неоплазмы, инкапсулированные сосочковые опухоли. По нашему мнению, во всех спорных ситуациях надо занимать консервативную позицию и не торопиться классифицировать опухоль как ПР, если нет полной уверенности в том, что оцениваемые кариологические изменения в полной мере подкрепляют диагноз. Последствия для здоровья больного могут быть более серьезными в случае, если доброкачественную опухоль назовут карциномой. Кроме того, в истинно злокачественных новообразованиях, сложных для дифференциальной диагностики, может быть ничтожный метастатический потенциал, и даже органосохраняющая операция, обусловленная ошибкой патологоанатома, может послужить к пользе пациента и полному его выздоровлению.