

Лекции по патоморфологии опухолей щитовидной железы

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

Лекция вторая: Другие злокачественные опухоли щитовидной железы

Фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЦЖ) по морфогенетическим (чаще возникает в очагах зобной эндемии, не связан с облучением), эпидемиологическим (исключительно редко встречается у детей и подростков) и клинко-анатомическим (отсутствие метастазов в лимфатические узлы, единичные наблюдения, где опухолевый узел меньше 10 мм) данным существенно отличается от папиллярного рака (самое главное различие – отсутствие при фолликулярном раке кариологических изменений, свойственных ПР). Предполагается, что «классический» ФРЦЖ развивается *de novo* вследствие транслокации t(2;3)(q13;25) и пролифератор-активирующего рецептора пероксисомы PPAR γ , минуя стадию аденомы. Стадийный канцерогенез прослежен только для ФРЦЖ, где установлена мутация онкогена семейства RAS. В оксифильноклеточном ФРЦЖ не удалось найти ни той, ни другой мутации, и вопрос о связи этого рака с предшествующей аденомой так и остался невыясненным. В то же время, фолликулярный и папиллярный рак «роднят» происхождение из общей клетки-предшественника и ряд схожих особенностей, таких как медленный рост, способность накапливать коллоид, благоприятный прогноз.

По макроскопической картине особых различий с аденомами или узловым зобом не отмечено, хотя заподозрить рак можно по тестоватой (резинистой) консистенции, утолщенной белесой капсуле с кальцинозом и по довольно крупным внутриопухолевым рубцовым изменениям (в большей степени присуще ФРЦЖ из оксифильных клеток).

По распространению определяют минимальноинвазивный (инкапсулированный) вариант и макроинвазивный, т.е. инвазия видна невооруженным глазом. V.A. LiVolsi, Z.W. Baloch (2003) предлагают выделять три формы ФРЦЖ, добавляя к традиционно существующим еще и «инкапсулированный ангиоинвазивный вариант», где обнаружение опухолевых эмболов или полиповидных вращаний карциномы в просвет сосудов не вызывает затруднений. По клиническим данным у каждого второго пациента с этой формой ФРЦЖ наблюдался рецидив и метастазы (как правило, кости и легкие) преимущественно через 2-6 лет после операции. Эти авторы оставляют термин «минимальноинвазивный ФРЦЖ» только для опухолей разрушающих собственную капсулу на ограниченном участке, но без вовлечения сосудов. По нашему мнению, это несущественное уточнение, поскольку метастатическим потенциалом обладают как новообразования исключительно с прорастанием всей толщи капсулы, так и неоплазмы с инвазией капсулы и сосудов или только поражением сосудов.

K.W. Schmid et al. (1997, 2006) определили «истинную» инвазию капсулы и сосудов по следующим признакам: прорастание опухоли через капсулу сопровождается разрывом коллагеновых волокон, должен быть контакт раковых комплексов и нормальной ткани щитовидной железы, диагностическое значение имеют только комплексы опухоли в мелких венах **капсулы либо за ней**, причем сформированный опухолевый эмбол, как правило (но не обязательно!), покрыт эндотелием. Эти исследователи сделали важное добавление к существующим критериям ВОЗ, отметив, что если опухолевый комплекс фиксирован к стенке крупной вены (с развитой мышечной оболочкой) или располагается свободно (без формирования фиброзной петли) в ткани щитовидной железы, то это

признаки макроинвазивного рака. Кроме того, они пришли к выводу, что у больного могут присутствовать отдаленные метастазы на момент операции даже без явной сосудистой инвазии (как правило, при метастатическом ФРЦЖ наблюдается как инвазия капсулы, так и инвазия сосудов, однако и одного из этих признаков вполне достаточно для развития метастаза).

Для улучшения диагностики микроинвазивного ФРЦЖ велись поиски наиболее адекватной методики исследования опухолевого узла. В настоящее время эксперты рекомендуют брать 10 стандартных тканевых блоков 2,5x2,0x0,3 см, включающих зону «опухоль – ее капсула – перитуморозная зона». Основным аргументом именно в пользу этого количества материала служит тот факт, что 10 блоков из трехсантиметровой опухоли позволят исследовать не менее 50% узла. В более крупных неоплазмах инвазия обнаруживается гораздо легче и этого числа кусочков будет вполне достаточно, чтобы определиться со злокачественным потенциалом узла. Диагноз «фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала» также имеет право на существование, и только наблюдение в течение 20-30 лет позволит ответить на вопрос о биологическом поведении таких образований. Следует отметить, что, несмотря на многообразие иммуногистохимических и молекулярно-биологических методик, которые были испытаны в дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и ФРЦЖ, только исследование в световой микроскоп может ответить на вопрос о злокачественности исследуемого узла.

Дифференциальная диагностика ФРЦЖ и фолликулярной аденомы связана с проблемами идентификации инвазии капсулы и/или сосудов: сами по себе особенности строения (нормо-, микро-, макрофолликулярные, солидно-трабекулярные), клеточный и ядерный полиморфизм, митозы, в том числе, патологические, ничего не говорят о злокачественном потенциале инкапсулированной опухоли. С другой стороны, клеточные изменения при инвазивных карциномах определяют их место в классификации. При отсутствии сосочков, псаммомных телец и метастатического поражения лимфатических узлов, отличительными признаками ПР считаются патогномоничные клеточные и ядерные изменения: неправильная (изломанная) форма клеток, их скученность, стирание межклеточных границ вплоть до образования симпластов и матово-стекловидные укрупненные ядра с внутриядерными цитоплазматическими псевдовключениями и бороздками. В большинстве случаев ориентация на эти признаки позволяет сравнительно просто провести дифференциальную диагностику папиллярного и фолликулярного рака. Косвенной приметой, свидетельствующей в пользу ПР, считается инвазия в виде множества очагов. В то же время, при его инкапсулированном фолликулярном варианте может наблюдаться инвазивный рост в одном участке, причем опухолевые комплексы обнаруживаются и в кровеносных сосудах, что для большинства вариантов ПР не свойственно. Ситуация усложняется, если в инкапсулированной карциноме фолликулярного строения клеточные и ядерные изменения, присущие ПР, выражены в минимальной степени. Во избежание дискуссий о месте таких карцином в классификации их относят в группу **хорошо дифференцированного рака без дальнейших уточнений**.

Карциномы с фолликулярной архитектурой подвергаются катаплазии. О перерождении в **плохо дифференцированный рак** свидетельствуют следующие признаки (разработаны северо-итальянской группой исследователей и носят название «Туринские критерии»): сочетание в разной степени солидного, трабекулярного или инсулярного строения опухоли, по другим характеристикам не вызывающей сомнения в злокачественной природе и принадлежности к фолликулярному эпителию щитовидной железы; отсутствие типичных для папиллярного рака ядерных изменений и, наконец, появление хотя бы одного из так называемых признаков высокой степени малигнизации (“high grade features”) – перекрученных (convoluted) ядер, обнаружение свыше трех делящихся клеток на 10 полей зрения при 400-кратном увеличении микроскопа, спонтанный некроз опухоли. Появление на этом фоне участков веретенчатого или

гигантоклеточного состава, полная утрата способности к продукции тиреоглобулина и внутриядерного тиреоидного фактора транскрипции (ТТФ-1) знаменует конечный этап малигнизации – **анапластический рак**. Как правило, на этой стадии опухоль росла в виде узла, соединительнотканная оболочка которого формировалась за счет коллапса стромы и собственной капсулы доли щитовидной железы. На разрезе определялись обширные очаги некроза и кровоизлияния. Иногда рак прорастал в подкожно-жировую клетчатку, что создавало определенные проблемы при попытке выполнения радикального оперативного вмешательства. При гистологическом исследовании чаще прочих встречались одно- и двухядерные полиморфные оксифильные и амфотильные клетки. Если же опухоль была представлена саркоматозными структурами, напоминающими ангиоматозный, миксоидный или фиброзно-плеоморфный вариант злокачественной фиброзной гистиоцитомы, то доминировали вытянутые (веретенновидные) клетки в смеси с остеокластоподобными элементами. У остальных пациентов преобладал плоскоклеточный элемент, что особенно затрудняло дифференциальную диагностику с прорастанием или метастазами плоскоклеточного рака других локализаций.

Медулярный рак щитовидной железы возникает из парафолликулярных клеток, ответственных за продукцию кальцитонина и включает спорадический вариант, возникновение которого связано с соматическими мутациями онкогена *RET*, и наследственные опухоли (семейная форма, синдромы множественных эндокринных нейропатий 2А и 2В). Развитие анапластического рака из медулярного рака не доказано.

В настоящее время считается доказанным, что органоспецифические опухоли щитовидной железы имеют своим источником либо энтодермальные клеточные элементы глотки (главные клетки и родственные им онкоциты), либо нервный гребень. В последнем случае происходит миграция нейробластов через вентральный компонент четвертого жаберного кармана, где локализуются ультимобранхиальные тельца, и там же происходит конечное морфо-функциональное созревание до парафолликулярных, или С- (от слова calcitonin) клеток. Соответственно, опухоли из этих компонентов тиреоидной паренхимы возникают исключительно в зоне анатомической локализации эмбриональных остатков (солидных клеточных гнезд) – на границе верхней и средней третей долей.

При макроскопическом исследовании в средней трети доли щитовидной железы определяется четко отграниченный от окружающей ткани, плотный узел желтовато-белого цвета. В части случаев опухоль заключена в белёсую оболочку. Ткань новообразования состоит из характерных инсулярных, трабекулярных, солидных и реже фолликулярных структур, образованных тремя типами клеток. Первый – мелкие округлые со скудной цитоплазмой и гиперхромным ядром (лимфоцитоподобные). Вторые – полигональные с крупным ядром и умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой. Третьи – веретенновидные. Среди опухолевой ткани иногда выявлялись кальцинаты и, редко, псаммомоподобные образования. Более выраженные отложения амилоида ассоциировались с опухолями, образованными первым типом клеток, в то время как при преобладании второго и третьего вариантов клеточного строения отмечались фиброзные трабекулы и образование сосудистых псевдорозеток.

Для дифференциальной диагностики медулярной микрокарциномы и нодулярной С-клеточной гиперплазии ориентируются на распространение С-клеток за базальную мембрану фолликула, инвазия их в виде тяжей в межфолликулярную строму, фиброз или отложения амилоида.

К биохимическим особенностям С-клеток относятся способность продуцировать биогенные амины (серотонин) и гормонов полипептидной (АКТГ, β-меланоцитстимулирующий гормон), белковой (кальцитонин, соматостатин) или гликопротеидной (калликреин, простагландин) природы, что объясняется наличием в цитоплазме секреторных гранул. Накапливающиеся активные вещества можно выявить различными методами, большинство из которых уже анахроничны, сложны в исполнении

или зависят от наличия специфического оборудования (например, аргентаффиновые и аргирофильные реакции, окраска свинцовым гематоксилином и толуидиновым синим после кислотного гидролиза, флюоресценция в ультрафиолетовых лучах, электронная микроскопия).

Идентификация больных медулярным раком на этапе обследования зависит от концентрации гормонально-активных специфических веществ в плазме. В то же время, прямой связи между уровнем гормонов и появлением значимых клинических симптомов не отмечено. Применительно к кальцитонин-продуцирующим новообразованиям у малого количества пациентов можно отметить диарею, приливы крови к коже лица, гиперостоз или гиперпаратиреозидизм с повышением уровня кальция в крови. Подобное несоответствие, возможно, связано с выработкой опухолевыми клетками слишком незначительного количества гормона или выделением его в кровь в неактивной форме прогормона. Либо с инактивацией биологически активных веществ при хорошей функции печени. Наконец, некоторые субстанции, даже выделяясь в повышенных количествах, способны вызывать клиническую симптоматику только у пациентов с высокой чувствительностью рецепторов органов-мишеней. Отсюда возрастание значимости результатов аспирационной биопсии, которые могут быть улучшены за счет применения иммуноцитохимического исследования с антителами к кальцитонину. К сожалению, до сих пор в ряде клиник практикуется дооперационное «обследование», которое включает только пальпацию и ультразвуковое исследование. Но даже если тонкоигольная биопсия и имеет место, то дополнительные клинические данные об уровне гормонов отсутствуют, а точная локализация узла в щитовидной железе, как правило, не описывается.

Принято считать, что все С-клеточные неоплазмы щитовидной железы обладают злокачественным потенциалом, однако степень его различна. Можно предположить, что наименьшим шансом к агрессивному клиническому поведению будут обладать опухоли с малыми размерами, отсутствием клеточной атипии, четко очерченной интактной капсулой. В то же время, понятия морфологической и клинической агрессивности часто не совпадают. Об этом свидетельствуют многочисленные случаи поздних рецидивов и прогрессирования в форме метастатического поражения лимфатических узлов и внутренних органов спустя много лет после удаления так называемых «аденом». Тем не менее, не стоит совсем пренебрегать чисто морфологическими признаками в оценке прогноза. Например, O. Korerek et al. (2008) показали, что фиброзная ткань, новообразованная вследствие инвазивного роста опухоли, может быть достоверным индикатором высокого риска метастазов в лимфатические узлы. Эта склерозированная и гиалинизированная соединительная ткань отличается от плотной оформленной волокнистой фиброзной мембраны, составляющей капсулу щитовидной железы, ее трабекулы и внутريدольковые прослойки. И если присутствие фиброгиалиноза отмечается даже в минимальных количествах, уже это одно должно ориентировать на возможный неблагоприятный исход заболевания и выбор более агрессивной лечебной тактики.

Таким образом, при формулировке патогистологического заключения кроме отметки о характере роста опухоли, ее распространении на перитиреоидные мягкие ткани, сосуды и нервные стволы, в обязательном порядке должны учитываться результаты окраски конго красным или другим специфическим красителями амилоида, антителами к кальцитонину и прочим нейроэндокринным маркерам, а также наличие и выраженность десмопластической реакции.

Дифференциальная диагностика.

Сложности дифференциальной диагностики медулярного рака ЩЖ возникают как при экспресс-биопсии, так и при стандартном гистологическом исследовании препаратов окрашенных гематоксилином и эозином. В первом случае патологоанатом сталкивается с проблемой проведения дифференциального диагноза с инкапсулированным папиллярным и фолликулярным раками, а также с оксифильноклеточными (онкоцитарными)

аденомами. Если опухоль представлена фолликулярными структурами и окружена оболочкой, целостность которой на всем протяжении макроскопически сохранена, возникает ситуация аналогичная диагностике микроинвазивного фолликулярного рака. Так как морфологические признаки клеток медуллярного рака ЩЖ хорошо различимы в мазках-отпечатках, то в такой ситуации цитологический метод исследования имеет основное значение для заключения по экспресс-биопсии.

Анализ источников литературы и собственного материала показал, что феномен экспансивного роста медуллярного рака не находит пока своего клинико-морфологического выражения. Создается представление, что инкапсулированная (в подавляющем большинстве случаев речь идет о псевдокапсуле) нейроэндокринная опухоль, даже если и обнаруживаются мелкие очаги инвазии и/или врастание в просвет сосудов, не метастазирует в лимфатические узлы, что, по-видимому, и объясняет высокую частоту полного излечения пациентов исключительно хирургическим путем. Подобного развития событий можно было бы ожидать и в случае узлов, размер которых не превышает 10 мм. Большинство схожих новообразований как раз и составляют благоприятный в отношении прогноза класс больных. Однако при инвазивном росте микрокарциномы заболевание развивается по тем же законам, что и медуллярный рак больших размеров – формирование лимфогенных, а затем и гематогенных метастазов, низкая выживаемость. Оценка таких показателей, как размер и способность к экспансивному либо аппозиционному (когда в перитуморозной зоне определяются очаги С-клеточной гиперплазии) росту, дает возможность стратифицировать опухоли из парафолликулярных клеток по принципам, что давно практикуются в онкопульмонологии. Иначе говоря, выделять нейроэндокринные неоплазмы низкой (карциноид), промежуточной (атипический карциноид) и высокой степени злокачественности (собственно медуллярный рак).

При наличии инвазивной опухоли, представленной типичными для медуллярного рака структурами, злокачественная природа новообразования не вызывает сомнений, однако наличие фолликулов или псевдососочков в сочетании с псаммомоподобными кальцификатами могут привести патологоанатома к ошибочному диагнозу папиллярного рака. Помогает обнаружение полей солидного и веретенчатого строения. Во всех сомнительных случаях нужно проводить иммуногистохимическое исследование с антителами к кальцитонину и прочим нейроэндокринным маркерам.

По собственному опыту при инвазивной карциноме проблем с верификацией не возникало. И без проведения дополнительных исследований анализ клеточного состава (преобладали веретенчатые элементы с довольно крупными ядрами и крупноглыбчатым хроматином), учет стромальных изменений и локализации (узел плотной или деревянистой консистенции желтовато-серого цвета на разрезе обнаруживался, как правило, на границе верхней и средней трети) приводил к единственному выводу. В ряде случаев опухоль субтотально замещала долю, прорастала за пределы капсулы щитовидной железы или поглощала обе доли и перешеек. Иногда подобное необычное распространение сочеталось и с микроскопическими особенностями, например, оксифильноклеточным или полиморфноклеточным строением, высокой митотической активностью, отсутствием продукции амилоида и кальцитонина, появлением обширных некротических участков вне связи с облучением или пункционной биопсией. В сложных для классификации наблюдениях в большей степени приходилось опираться на данные о содержании кальцитонина крови и способности опухолевых клеток продуцировать этот гормон, подтвержденной соответствующей иммуногистохимической реакцией.

В собственной практике нам нередко приходилось сталкиваться с ситуацией, когда при аспирационной биопсии диагностировалась медуллярная карцинома, а после оперативного лечения устанавливался диагноз доброкачественной онкоцитомы. Причем результаты иммуногистохимического исследования указывали на нейроэндокринную

дифференцировку опухоли (с разной степенью выраженности экспрессировались хромогранин, синаптофизин и нейрон-специфическая энолаза). Окончательно в пользу доброкачественного новообразования решался вопрос по результатам окраски с антителами к кальцитонину – в клетках онкоцитомы этот белок никогда не выявлялся. На другом полюсе находятся первичные инфильтрирующие опухоли щитовидной железы с участками оксифильноклеточного строения. В их архитектонике доминировали зоны солидного (трабекулярного, инсулярного) или волокнисто-веретеновидного строения, в цитоплазме полигональных и вытянутых клеток обнаруживалась экспрессия хромогранина, синаптофизина и нейрон-специфической энолазы, а также тиреоглобулина (в отдельных очагах, но очень интенсивно). Ядра опухолевых клеток положительно реагировали с TTF-1 (слабая диффузная окраска). Нужно отметить, что смешанная фолликулярно-парафолликулярная карцинома диагностируется только в том случае, если тесно перемешанные компоненты новообразования в одинаковой степени положительно реагируют с антителами, как к тиреоглобулину, так и кальцитонину. Но как быть в том случае, когда отчетливая нейроэндокринная дифференцировка прослеживается в первичных кальцитонин-негативных, но фолликулярных по гистогенезу новообразованиях? Например, у одной наблюдаемой нами пациентки уровень кальцитонина крови был нормальный на протяжении двух лет, но затем, при развитии метастазов в легких этот показатель значительно вырос. В ткани первичного узла и метастазах за все время наблюдения реакция с кальцитонином оставалась негативной. Еще у нескольких больных гормональная активность все время находилась в пределах нормы, и кальцитонин не определялся в клетках опухоли. Очевидно, в определении степени злокачественности в приведенных случаях следует ориентироваться на клиническую картину и данные рутинного гистологического исследования, со всей очевидностью указывающие на карциному. Но каково ее место в классификации? Можно ли назвать такую злокачественную опухоль «атипическим (кальцитони-негативным) медулярным раком», как это предлагают K.W. Schmid и C. Ensinger. (1998)? Или же это «немедулярный» либо «фолликулярный (в значении гистогенеза, а не архитектоники) плохо дифференцированный рак» (по терминологии Б.С. Сережина (1983) и С. Calmettes (1982) соответственно)? Не исключено, что опухоли щитовидной железы с подобным фенотипом развиваются не из мигрирующих из нервного гребня клеток, а формируются из неких полипотентных элементов. Тогда вполне закономерно применение термина «браниогенный рак» с уточнением направления дифференцировки (в сторону фолликулярного, парафолликулярного или плоского эпителия) и указанием на иммуноморфологические свойства карциномы. Возможно, в данных примерах мы сталкиваемся с неизвестным вариантом первичного рака щитовидной железы, где имеются явные расхождения между гистоструктурой, степенью катаплазии и ожидаемым результатом антигенной специфичности. Дальнейшее клиническое изучение этого феномена может привести к узакониванию новой нозологической формы, но уже становится очевидным, что в подобных случаях требуется коррекция лечебной тактики.

Прочие карциномы.

Встречаются редко и выделяются на основе особых свойств опухолевых клеток к повышенной продукции слизи или дифференцировке в направлении плоского эпителия.

Другие опухоли и опухолеподобные состояния.

Органонеспецифические новообразования не имеют особенностей по сравнению с аналогами в других органах и системах. Важные для дифференциальной диагностики признаки, позволяющие отличить аденому, зоб и тиреоидит, излагались по ходу обсуждения первичных карцином щитовидной железы. Особое внимание заслуживает гиалинизированная трабекулярная опухоль, прежде носившая название

гиалинизированной трабекулярной **аденомы** и параганглиомоподобной аденомы. Обращает внимание укрупнение ядер, внутриядерные цитоплазматические псевдотельца и бороздки, что создает определенное сходство с кариологическими изменениями, которые считаются патогномичными для папиллярного рака. Гипотеза, что данная опухоль относится к варианту сосочковой карциномы, обосновывалась еще и тем, что в строме аденом трабекулярного строения обнаруживались истинные псаммомные тельца. В недавно опубликованной работе доказывается, что молекулярно-генетический набор характерных для папиллярного рака изменений (повышенная экспрессия микроРНК (146b, 181b, -21, -221, 222), мутация V600E гена BRAF, перестройки RET/PTC1 и 3) не наблюдается при гиалинизированной трабекулярной опухоли (Sheu S-Y. et. al., 2010). Таким образом, ни клиническое течение, ни светооптическая микроскопия, ни процессы, лежащие в основе канцерогенеза, не позволяют однозначно рассматривать гиалинизированную трабекулярную опухоль как подвид папиллярного рака. До окончательного выяснения злокачественного потенциала гиалинизированной трабекулярной опухоли щитовидной железы ее следует относить к доброкачественным новообразованиям (аденомам) и выполнять больным органосохраняющие оперативные вмешательства. В то же время, поскольку риск гипердиагностики сохраняется, целесообразно продолжить изучение цитологических образцов по возможности большего числа таких опухолей с целью поиска критериев, дифференцирующих папиллярный рак и трабекулярную аденому на клеточном уровне. Врачам-цитологам в этих случаях, по-видимому, следует формулировать ориентировочные заключения, например, «фолликулярная опухоль, подозрительная к папиллярному раку».