

ДИАГНОСТИКА Фолликулярных Опухолей Щитовидной Железы

**Н.В. Иванова, В.Г. Поляков, Р.В. Шишков, А.И. Павловская, Н.А. Кошечкина,
Т.Р. Панферова, И.Н. Матвеева**

*НИИ ДОГ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com*

Проведена оценка информативности методов предоперационной и интраоперационной диагностики (УЗВТ ЩЖ, ТАПБ с цитологическим исследованием, сцинтиграфия, срочное гистологическое исследование) фолликулярных опухолей щитовидной железы у детей. В основу работы положены клинические данные 96 пациентов, проходивших обследование и лечение в период с 1982 по 2012 г., из них 30 больных с минимально-инвазивным раком щитовидной железы (МИФР) и 66 пациентов с фолликулярной аденомой. Возраст пациентов – от 3 до 17 лет. Установлено, что методы предоперационного комплексного обследования дают возможность заподозрить злокачественный характер поражения, но не позволяют дифференцировать доброкачественный или злокачественный процесс. По данным УЗВТ диагноз МИФР установлен в 76,7 %, при ТАПБ – в 66,6 %, при СГИ – в 60 % случаев. Срочное гистологическое исследование при фолликулярных образованиях ЩЖ является оправданным при наличии предоперационного цитологического заключения: «фолликулярная опухоль щитовидной железы» и «подозрение на рак». Результаты срочного гистологического исследования совпали с плановым заключением у 90 % больных с минимально-инвазивным раком щитовидной железы. Основным методом морфологической диагностики при ФОЩЖ остается плановое гистологическое исследование, позволяющее установить толщину капсулы опухоли, наличие капсулярной и сосудистой инвазии.

Ключевые слова: дети, фолликулярная опухоль щитовидной железы.

DIAGNOSIS OF FOLLICULAR THYROID TUMORS

N.V. Ivanova, V.G. Polyakov, R.V. Shishkov, A.I. Pavlovskaya, N.A. Koshechkina, T.P. Panferova, I.N. Matveeva
*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com*

Diagnostic value of preoperative and intraoperative imaging of follicular thyroid tumors in children was assessed. Between 1982 and 2012, a total of 96 patients aged from 3 to 17 years were treated. There were 30 patients with minimally invasive thyroid cancer and 66 with follicular adenoma. The preoperative imaging methods were found to be capable of suspecting malignancy, however, they were unable to differentiate benign from malignant tumors. Minimally invasive follicular cancer was diagnosed in 76,7 % of patients using the findings of ultrasound tomography, in 66,6 % by fine-needle biopsy and in 60 % of cases by urgent histological test. Urgent histological test for patients with follicular thyroid lesions is justified in cases with preoperative cytological diagnosis of follicular thyroid tumor and suspicion of cancer. Results of urgent histological test confirmed the diagnosis of minimally invasive thyroid cancer in 90 % of patients. Routine histological examination allowing capsular or vascular invasion to be detected is the main morphological diagnostic method for patients with follicular thyroid nodes.

Key words: children, follicular tumor, thyroid gland.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении опухолевых поражений щитовидной железы (ЩЖ), наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы (ФОЩЖ): минимально-инвазивного фолликулярного рака и фолликулярной аденомы (ФА) [4, 5]. Этиология фолликулярных новообразований ЩЖ остается недостаточно изученной, основными причинами их возникновения большинство авторов считают

следующие факторы: ионизирующее излучение, загрязнение радиоизотопами окружающей среды, недостаточное или избыточное поступление йода в организм, нарушения нейроэндокринного гомеостаза и молекулярно-генетические изменения тиреоцитов [1, 21].

Радиационное облучение, как внешнее, так и внутреннее, является доказанным этиопатогенетическим фактором, индуцирующим развитие рака щитовидной железы (РЩЖ). Отсроченный

канцерогенный эффект ионизирующего облучения ЩЖ (как внешнего, так и внутреннего) в детском и подростковом возрасте подтвержден большим числом исследований [13, 19]. У детей РЩЖ составляет 1–3 % от всех злокачественных новообразований. Фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ) у детей встречается реже и составляет от 1,3 до 5 % [11]. При этом частота аденом в популяции не превышает 15–20 % от всех узловых эутиреоидных образований ЩЖ. У детей, по данным скринингового исследования узловых образований щитовидной железы, аденомы составляют 4,2 % [2, 3]. Обычно ФА состоит из фолликулов, которые всегда содержат коллоид. Наиболее часто у детей встречаются ФА, имеющие микрофолликулярное и солидное строение, реже макрофолликулярное, трабекулярное, эмбриональное, фетальное, онкоцитарное и атипичное строение [10].

Фолликулярный рак ЩЖ – злокачественная эпителиальная опухоль, имеющая признаки фолликулярной дифференцировки, но без признаков папиллярного рака. Выделяют два варианта этого новообразования: минимально-инвазивный фолликулярный рак (МИФР) и широко-инвазивный фолликулярный рак. Их соотношение в детской популяции не отличается от такового в старшей возрастной группе, составляя, по оценке различных авторов, от 1:3 до 1:1 соответственно [5, 7, 9, 10, 16]. Минимально-инвазивный ФРЩЖ представляет собой опухоль фолликулярного строения с минимальной инвазией в капсулу опухоли или сосуды капсулы, макроскопически он неотличим от ФА [7, 10]. Основным отличием МИФР от ФА служит наличие инвазии в капсулу опухоли и ее сосуды. Для данной опухоли у детей характерно редкое развитие отдаленных и регионарных метастазов, а также благоприятный прогноз заболевания. Широко-инвазивный рак характеризуется наличием обширных участков инвазии на макро- или микроскопическом уровнях, а в далеко зашедших стадиях – выходом за пределы ЩЖ в прилегающие ткани. В противоположность минимально-инвазивным инкапсулированным образованиям этот вид рака редко вызывает диагностические затруднения [5, 7].

Сложности диагностики ФОЩЖ обусловлены отсутствием патогномичных клинических признаков. Инструментальные методы обследования (УЗВТ, МРТ, КТ, радиоизотопная диагностика,

исследование гормонов ЩЖ и ТТГ гипофиза) также не всегда позволяют установить точный дооперационный диагноз [6, 8, 11]. Одним из наиболее информативных методов, применяемых для диагностики узловых образований ЩЖ, является тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ), выполняемая под контролем ультразвукового исследования. Однако по данным ТПАБ не всегда удается на дооперационном этапе установить характер узлового образования [4]. Такие цитологические заключения, как «ФО», «подозрение на ФО», «подозрение на РЩЖ», составляют значительную часть ложноотрицательных и ложноположительных заключений. Доля РЩЖ у пациентов с цитологическим заключением «ФО», по данным разных авторов, может составлять от 9 до 37 % [12, 15], при наличии клеточной или структурной атипии – от 5 до 10 %, в случае подозрения на рак – от 67 до 90 % [12].

Предоперационная радиоизотопная диагностика тоже не помогает в дифференциальной диагностике РЩЖ. Ранее считалось, что «холодный» узел является подозрительным на наличие РЩЖ. Однако дальнейшие исследования показали, что большинство доброкачественных (80–90 %) опухолей ЩЖ при скинтиграфии с ^{131}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом также являются «холодными», в то время как до 4 % злокачественных опухолей ЩЖ могут быть представлены «горячими» узлами [7].

Информативность срочного гистологического исследования (СГИ) в диагностике РЩЖ у пациентов с неопределенным цитологическим заключением «ФО ЩЖ» невысока, правильная интерпретация биологического потенциала ФОЩЖ в среднем равняется 40 %. При этом чувствительность метода составляет 32,4–92,3 %, специфичность – 96,6–100 %, точность – 87–97 % [9, 20].

Целью исследования является оценка информативности методов предоперационной и интраоперационной диагностики ФОЩЖ.

Материал и методы

В основу исследования положен клинический материал, состоящий из 96 наблюдений пациентов с ФОЩЖ, проходивших обследование и лечение в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1982 по 2012 г., которые были представлены двумя основными группами: больные с МИФР (n=30) и пациенты с ФАЩЖ (n=66). По гистологической структуре в 1-ю группу вошли 27 случаев МИФР и

3 случая МИФР с инсулярным компонентом. Фолликулярная аденома была представлена следующими гистологическими вариантами: фетальная (микрофолликулярная) аденома, простая (нормофолликулярная) аденома, гиперпластическая (с сосочковой гиперплазией) аденома, гиперклеточная (атипичная) аденома.

Распределение по полу: 75 (78,1 %) девочек и 21 (21,9 %) мальчик. Возраст пациентов – от 3 до 17 лет, средний возраст больных с ФАЩЖ составил 11,8 года, с МИФР – 12,3 года. У 27 (90 %) пациентов с МИФР возраст был от 6 до 15 лет. Не выявлено ни одного случая МИФР в возрасте до 6 лет. Аденома ЩЖ была диагностирована во всех возрастных группах.

Была проанализирована информативность следующих предоперационных и интраоперационных методов диагностики: УЗВТ щитовидной железы, ТПАБ ЩЖ с цитологическим исследованием, радиоизотопная диагностика щитовидной железы, срочное гистологическое и срочное цитологическое исследования.

При УЗВТ оценены следующие характеристики опухолевого узла: размер узлового образования, локализация, количество узловых образований, их форма, экзогенность, контуры узла, васкуляризация, наличие ангиоматоза по периферии узла, наличие кальцинатов в узле, состояние капсулы опухолевого образования, характер изменений в лимфатических узлах шеи.

Всем пациентам выполнялась ТПАБ под эхографическим контролем с последующим цитологическим исследованием аспирата. У 56 (58,3 %) пациентов ТПАБ проводилась однократно, у 26 (27,1 %) верификация процесса получена после повторной пункции, у 14 (14,6 %) пациентов после трехкратной пункции исследование было неинформативным. Дооперационная радиоизотопная диагностика с ^{131}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом проводилась у 83 (86,5 %) пациентов, в том числе 57 – с ФАЩЖ и 25 – с МИФР.

Результаты и обсуждение

При предоперационном обследовании диагноз РЩЖ был установлен у 13 (43,3 %) пациентов с МИФР, в 17 (56,7 %) случаях отмечалось несовпадение предоперационного диагноза с диагнозом планового гистологического заключения. Полученные данные указывают на сложность предоперационной диагностики ФОЩЖ.

В результате анализа эхографических данных выделен ряд признаков, которые чаще встречались при МИФР, но ни один из них не оказался патогномоничным. У 40 % пациентов с МИФР диаметр опухолевого узла был более 4 см, при ФАЩЖ такие размеры наблюдались лишь в 7,5 % случаев. У 59 % пациентов с фолликулярной аденомой размер опухолевого узла равнялся 1–3 см. При оценке типа экзогенности опухолевого узла отмечено, что МИФР чаще визуализировался как гипозоногенное образование – в 53,3 %, при ФАЩЖ гипозоногенный характер очага наблюдался в 21 % случаев. Ни у одного пациента с МИФР не выявлено кистозного характера строения узла. В 100 % при МИФРЩЖ и 96 % при ФАЩЖ очаги имели четкие ровные контуры. Ангиоматоз по периферии узла как при ФАЩЖ, так и при МИФР наблюдался в 98 % и 96 % соответственно. Характер васкуляризации узла при раке в 66,7 % расценивался как умеренный. При ФАЩЖ повышенная васкуляризация отмечалась в 22,7 %, пониженная – в 30 %, умеренная – в 46,9 % случаев. Такой эхографический признак, как наличие кальцинатов, чаще присутствовал при МИФР – в 53 %, при ФАЩЖ – в 15 %. Наличие «hallo» ободка по данным УЗВТ отмечено у 50 (52 %) пациентов с ФОЩЖ. При МИФР этот признак обнаружен у 9 (30 %), при ФАЩЖ он наблюдался у 41 (62,1 %) пациента. Это подтверждается данными ряда авторов, которые указывают, что большинство изозоногенных инкапсулированных образований имеет доброкачественную природу и лишь в 10–15 % наблюдений диагностируется МИФР. По их мнению, не существует патогномоничных эхографических признаков, позволяющих достоверно высказываться о морфологии узла в ЩЖ [6, 9, 17, 18]. В публикациях, посвященных анализу эффективности ультразвукового метода в диагностике узловых образований щитовидной железы, показана наименьшая чувствительность и специфичность УЗВТ [2, 6]. Представленные данные показывают, что УЗВТ не решает проблему дифференциальной диагностики фолликулярных новообразований, но позволяет произвести отбор узловых образований, подозрительных на РЩЖ, для тонкоигольной аспирационной биопсии и последующего мониторинга.

При анализе заключений цитологических исследований установлено, что совпадение цитологического заключения с гистологическим

при МИФР отмечено у 12 (40,0 %) пациентов, в 7 (23,3 %) случаях цитологическое заключение звучало как «подозрение на рак», в 1 (3,3 %) случае – как «папиллярный рак» (ПРЦЖ). Истинно положительные заключения, к которым были отнесены цитологические заключения: ФРЦЖ, ПРЦЖ и «подозрение на рак», были даны в 20 (66,7 %) случаях. Ложноотрицательные заключения получены в 4 (13,3 %) случаях. Неопределенное цитологическое заключение «ФО» было дано 6 (20 %) больным с МИФР и 10 (15,2 %) – с ФАЦЖ. Таким образом, чувствительность цитологического метода в диагностике МИФР составила 63,3 %. По данным литературы, чувствительность ТПАБ в диагностике ФОЦЖ составляет 65–98 %, специфичность – 70–100 %, точность – 70–97 %, доля неинформативных заключений достигает 7–31 % [14]. Наиболее часто неинформативными являются пунктаты, полученные из узлов с кистозным компонентом. Анализ литературы свидетельствует, что вероятность диагностики РЦЖ у детей с заключением «фолликулярная опухоль» достигает 35,2–45,5 % [9]. Доля РЦЖ у пациентов с цитологическим заключением «ФО» может составлять 9–37 %, при наличии клеточной или структурной атипии – 5–10 % [12, 15].

Результаты радионуклидного исследования с ^{131}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом на предоперационном этапе показали их низкую информативность в дифференциальной диагностике ФОЦЖ. У 42 (73,6 %) пациентов с ФАЦЖ опухолевый узел имел гипофункционирующий характер. При МИФР гипофункционирующий характер выявлен в 22 (88 %) случаях. Гиперфункционирующие опухолевые узлы диагностированы у 26,3 % пациентов с ФАЦЖ и у 12 % – с МИФР.

Срочное гистологическое исследование выполнено 61 пациенту, из них 46 пациентов с ФАЦЖ и 15 – с МИФР. При МИФР в 9 (60 %) случаях отмечено совпадение заключений срочного и планового гистологических исследований. Диагностическая чувствительность метода составила 60 %. Гистологическое заключение «ФО» дано 5 (33,3 %) пациентам с МИФР и 15 (32,6 %) – с ФАЦЖ. Главным фактором, лимитирующим информативность срочного гистологического исследования, является невозможность оценить состояние капсулы опухоли на всем протяжении. У 13 пациентов при несовпадении данных предоперационного цитологического

исследования с результатами СГИ, дополнительно было проведено интраоперационное цитологическое исследование. У 50 % пациентов с МИФР результаты интраоперационного цитологического и планового гистологического исследований совпали; в 50 % случаев при интраоперационном цитологическом исследовании дано заключение: фолликулярная опухоль щитовидной железы. При ФАЦЖ у 3 (42,9 %) больных отмечено совпадение результатов интраоперационного цитологического и планового гистологического исследования.

По данным планового гистологического исследования операционного материала группа ФОЦЖ была представлена следующими морфологическими формами: МИФР, МИФР с инсулярным компонентом, типичной ФА, атипичной ФА, фетальной ФА, гиперпластической ФА. При анализе гистологического материала выделено 3 наиболее важных дифференциально-диагностических признака, указывающих на РЦЖ:

- наличие опухолевой инвазии в капсулу опухолевого узла отмечено в 100 % случаев МИФР, причем в 66,6 % наблюдалась транскапсулярная инвазия, в 33,4 % – гемикапсулярная;

- инвазия опухоли в сосуды капсулы узла выявлена у 27 (90 %) пациентов с МИФР и не отмечена ни в одном случае с ФАЦЖ;

- толщина капсулы опухолевого узла: при МИФР в 100 % случаев выявлена толстая капсула, при ФАЦЖ она наблюдалась у 9 % пациентов.

Выводы

1. Современные методы комплексного предоперационного обследования больных с ФОЦЖ обеспечивают возможность заподозрить злокачественный характер поражения, однако ни один из них не позволяет с высокой точностью дифференцировать доброкачественный или злокачественный процесс.

2. Основным методом верификации морфологической формы фолликулярной опухоли ЦЖ является плановое гистологическое исследование. Метод СГИ в диагностике МИФР у детей обладает низкой эффективностью (чувствительность – 66,6 %, специфичность – 93,4 %, точность – 87 %). Неопределенное гистологическое заключение «ФОЦЖ» получено в 33,3 % случаев при МИФР.

3. Проведение СГИ при фолликулярных образованиях ЦЖ является оправданным при наличии

предоперационного цитологического заключения: «ФОЩЖ» и «подозрение на рак».

4. У 50 % пациентов с заключением СГИ «ФОЩЖ» при плановом морфологическом исследовании установлен диагноз МИФР.

5. Гистологическое заключение «ФРЩЖ» при СГИ совпало с плановым гистологическим заключением у 90 % пациентов с МИФР.

6. Срочное интраоперационное гистологическое исследование у больных с фолликулярными опухолями ЩЖ не является альтернативой срочному цитологическому исследованию, но оно может быть использовано при срочном гистологическом заключении «ФО». У 75 % пациентов с МИФР, которым было выполнено срочное цитологическое исследование, отмечено совпадение диагноза с плановым гистологическим заключением.

7. Основным методом морфологической диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы является плановое гистологическое исследование, которое позволяет установить толщину капсулы опухоли, наличие капсулярной и сосудистой инвазии, что является отличительным признаком между МИФР и ФАЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов А.Ю. Рак щитовидной железы у детей и подростков России после аварии на Чернобыльской АЭС (проблема диагностики, и верификации диагноза, морфологическая характеристика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2004.
2. Боберъ Е.Е., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л. и др. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5 (59). С. 59–65.
3. Ветшев П.С., Чилингарики К.Е., Габидзе Д.И. и др. Аденомы щитовидной железы // Хирургия. 2005. № 7. С. 4–8.
4. Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Врублевская Е.А. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 1. С. 9–16.
5. Павловская А.И., Трофимова Е.Б., Поляков В.Г. Диагностика и дифференциальная диагностика дифференцированных форм рака щитовидной железы у детей: Пособие для врачей. М., 1996. С. 7–8.
6. Паришин В.С., Цыб А.Ф., Ямасита С. Рак щитовидной железы. Ультразвуковая диагностика. Клинический атлас. Обнинск, 2002. 238 с.
7. Пачес А.И., Пронн Р.М. Опухоли головы и шеи. Рак щитовидной железы. М.: Медицина, 1997. С. 371–407.
8. Поляков В.Г. Рак щитовидной железы у детей. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. М.: Книга, 2004. С. 734–738.
9. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению. М.: 2009. 448 с.
10. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: Сотис, 2002. 228 с.
11. Шиников Р.В. Совершенствование диагностики и лечения рака щитовидной железы у детей и подростков: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 408 с.
12. Bouville F, Likhtarev I.A., Kovgan L.N. et al. Radiation dosimetry for highly contaminated Belarusian, Russian and Ukrainian populations, and for less contaminated populations in Europe // Health Phys. 2007. Vol. 93. P. 487–501.
13. Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood // J. Natl. Cancer. Inst. 2005. Vol. 97. P. 724–734.
14. Carmeci C., Jeffrey R.B., McDougall I.R. et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses // Thyroid. 1998. Vol. 8. P. 283–289.
15. Deveci M.S., Deveci G., LiVolsi V.A. et al. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-up // Cytojournal. 2006. Vol. 07. P. 3–9.
16. Hedinger C.E. Histological typing of thyroid tumors. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
17. Innucilli J.D., Cronan J.J., Monchirk J.M. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria // J. Ultrasound Med. 2004. Vol. 23. P. 1455–1464.
18. Koike E., Noguchi S., Yamashita H. et al. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules // Arch. Surg. 2008. Vol. 136. P. 334–337.
19. Kopecky K.J., Stepanenko V., Rivkind N. et al. Childhood thyroid cancer, radiation dose from Chernobyl, and dose uncertainties in Bryansk oblast, Russia: a population-based case-control study // Radiat. Res. 2006. Vol. 166 (2). P. 367–374.
20. LiVolsi V.A., Fadda G., Baloch Z.W. Prognostic factors in well-differentiated thyroid cancer // Rays. 2000. Vol. 25 (2). P. 163–175.
21. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children // Endocr. Relat. Cancer. 2006. Vol. 13. P. 427–453.

Поступила 16.11.13