

3. Течение беременности у женщин с ДНЗ более часто осложняется угрозой прерывания особенно у женщин, не получавших йодную профилактику.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Йоддефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002. — С. 110—118.
2. Нечаева О. А. Распространенность зоба и состояние йодной обеспеченности взрослых и детей школьного возраста в Московской области: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
3. Никифоровский Н. К., Петрова С. В., Петрова В. Н., Трошина Е. А. // Клини. тиреоидол. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 13—17.
4. Фадеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А. // Клини. тиреоидол. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 17—31.
5. Шилин Д. Е., Пыков М. И., Логачева Т. С., Байков А. Д. // Клини. тиреоидол. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 23—28.
6. Bray G. A. // J. Clin. Invest. — 1968. — Vol. 47. — P. 1640—1647.
7. Glinoe D., De Nayer P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 276.
8. Glinoe D. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18. — P. 404—433.
9. Kimura M., Amino N., Tamaki H. et al. // Obstet. and Gynecol. — 1990. — Vol. 75. — P. 775—778.
10. Knudsen N., Bulow I., Laurberg P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146, N 1. — P. 39—43.
11. Morreal de Escobar G., Jesus Obergon M., Escobar de Rey F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3975—3987.
12. Pop V. J. The Thyroid and Brain. — Stuttgart, 2002. — P. 83—84.
13. Rotondi M., Amato G., Biondi B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4534.
14. Utiger R. D. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 601—602.

Поступила 21.01.05

## ◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-006.-079.4

Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина, И. А. Абесадзе, П. В. Юшков, Е. К. Егорычева

## ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЛЕКЦИЯ)

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

## Узловой зоб: возможности диагностики на дооперационном этапе

Узловые образования щитовидной железы встречаются примерно у 4—7% лиц, проживающих в регионах с нормальной йодной обеспеченностью. В регионах йодного дефицита распространенность узлового зоба значительно выше, особенно у женщин старше 40 лет, у которых она может превышать 30%.

Узловые формы зоба представляют собой весьма гетерогенную патологию щитовидной железы как с позиции морфологии, так и в плане клинического течения: речь может идти о солитарных или множественных коллоидных узлах либо об опухолевых образованиях на фоне различного функционального состояния щитовидной железы. Анализируя данные разных авторов, можно сделать заключение о том, что злокачественные опухоли встречаются примерно в 5% случаев всех узловых образований щитовидной железы.

При обнаружении в щитовидной железе пальпируемых узловых образований одной из основных целей обследования является исключение рака щитовидной железы. Дифференциальный диагноз доброкачественных и злокачественных образований требует проведения комплексного обследования, так как ни один из используемых на сегодняшний день методов не обладает 100% специфичностью и чувствительностью в отношении диагностики рака щитовидной железы.

Единственным методом морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием. ТАБ щитовидной железы позволяет поставить точный морфологический диагноз в 70—85% случаев. Морфологический материал, полученный при ТАБ, принято делить на 4 категории: доброкачественные изменения; злокачественные изменения; изменения, подозрительные на злокачественные; недостаточный для цитологического исследования материал.

Доброкачественные изменения включают в себя коллоидный зоб, тиреоидиты, кисты, нормальную ткань щитовидной железы. Злокачественные изменения обнаруживают в 4—5% случаев. К этой группе относят папиллярный рак (самая частая злокачественная опухоль щитовидной железы), медулярный рак, лимфомы и метастазы опухолей другой локализации.

В группу изменений, подозрительных на злокачественные, или неопределенных изменений на цитологическом этапе включают фолликулярные и гюртлеклеточные опухоли щитовидной железы. Выделение этой группы является следствием ограниченных возможностей ТАБ в диагностике этих новообразований щитовидной железы. На основании цитологического исследования не представляется возможным отличить фолликулярную аденому от фолликулярного рака. Именно поэтому их объединяют термином "фолликулярная неоплазия".

### **Фолликулярная неоплазия: определение, классификация, эпидемиология**

Фолликулярная неоплазия — это группа новообразований, цитологическая картина которых характеризуется преобладанием в пунктате фолликулярных структур с полиморфизмом или без него.

Распространенность фолликулярной неоплазии по данным ТАБ составляет 10—15% среди всех узловых образований щитовидной железы. В подавляющем большинстве случаев речь идет о доброкачественных образованиях. Тем не менее примерно в 1 из 10—15 случаев фолликулярная неоплазия оказывается злокачественным образованием (высокодифференцированным фолликулярным раком).

Фолликулярные образования считаются доброкачественными, если отсутствует инвазия в сосуды и капсулу опухоли. Таким образом, гистологическое исследование является решающим в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы.

Что же служит критерием постановки диагноза? Инвазия капсулы, инвазия в вены и рост за пределы капсулы — это диагностические критерии фолликулярного рака щитовидной железы. Критерием сосудистой инвазии является исключительно прорастание вен, потому что разрастание опухоли по капиллярам в веществе опухоли не имеет диагностического и прогностического значения.

Для оценки инвазивности роста опухоли требуется исследование нескольких срезов ее периферийных частей. Очевидно, что оценить инвазию сосудов или капсулы невозможно при цитологическом исследовании. Подобные проблемы появляются и при интраоперационной оценке замороженных срезов.

### **Фолликулярная аденома: морфология, тактика лечения, прогноз**

Фолликулярная аденома определяется как доброкачественная инкапсулированная опухоль из клеток фолликулярного эпителия, чаще единой структуры, состоящая из мономорфных укрупненных тироцитов. Аденомы чаще всего являются солитарными, хотя возможны и первично-множественные опухоли.

Согласно гистологической классификации опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 1988), терминология, используемая для отображения структуры фолликулярных аденом, включает в себя следующие варианты: нормофолликулярная, макрофолликулярная, микрофолликулярная (фетальная), трабекулярная и солидная (эмбриональная).

Микрофолликулярная аденома может иметь различные признаки. Клетки могут формировать хорошо дифференцированные фолликулы, схожие с нормальными фолликулами, или иметь трабекулярный характер с рудиментарными фолликулами или без них.

Изредка фолликулярная аденома содержит клетки Бишара, которые представляют собой цитологически атипичные клетки с огромным гиперхромным ядром, иногда находят клетки с множе-

ственными ядрами. Эти изменения также доброкачественные.

Методом выбора оперативных вмешательств при фолликулярной аденоме являются резекция щитовидной железы или гемитиреоидэктомия. Прогноз благоприятный.

### **Фолликулярный рак: морфология, тактика лечения, прогноз**

Фолликулярный рак составляет 2—5% всех опухолей щитовидной железы. Фолликулярная карцинома чаще представляет собой единичную опухоль щитовидной железы, более или менее инкапсулированную. Отмечают склонность фолликулярного рака к прорастанию кровеносных сосудов (но не лимфатических).

В зависимости от степени прорастания окружающих тканей выделяют опухоли с минимальной (инкапсулированные) или со значительной инвазией. Это подразделение имеет большое клиническое значение, так как прогноз хуже при значительной инвазии. В целом нет затруднения в подразделении двух гистологических типов.

Более 50% случаев всех фолликулярных опухолей составляют опухоли с минимальной инвазией. Макроскопически фолликулярный рак с минимальной инвазией неотличим от фолликулярной аденомы. Диагноз злокачественности базируется на наличии сосудистой инвазии и/или инвазии всей толщины капсулы. Часто необходимо исследование множества срезов с периферии опухоли для исключения или подтверждения инвазии. Цитологически опухоли с минимальной инвазией практически неотличимы от доброкачественных аденом и цитологическое исследование не в состоянии дифференцировать злокачественное повреждение от доброкачественного. Срочное гистологическое исследование замороженных срезов, даже из множества различных участков узла, также не всегда позволяет поставить правильный диагноз. В случаях со значительной инвазией видна инфильтрация ткани щитовидной железы, поэтому возникает меньше диагностических трудностей.

При микроскопическом исследовании степень дифференцировки опухоли может варьировать. Как минимально, так и значительно инвазивный фолликулярный рак морфологически вариателен — от дифференцированных с хорошо сформированными фолликулами, содержащими коллоид, до плохо дифференцированных с солидным характером роста. Для определения прогноза важно принимать во внимание как характер инвазии, так и степень дифференцировки, так как близкой корреляции между этими двумя показателями нет.

Диссеминация фолликулярного рака происходит гематогенным путем, чаще всего опухоль метастазирует в кости, легкие, мозг и печень. Гематогенные метастазы часты при варианте с выраженной инвазией и редко встречаются при минимальной инвазии.

Методом лечения при фолликулярном раке является тиреоидэктомия с последующей радиоiod-терапией. Пациентам, оперированным по поводу предположительно доброкачественных опухолей,

оказавшихся при гистологическом исследовании фолликулярным раком (как правило, с минимальной инвазией), рекомендовано повторное оперативное вмешательство — тиреоидэктомия. Аргументами в пользу радикального оперативного вмешательства являются снижение риска рецидива; лучшая выживаемость при размерах опухоли более 1,5 см; возможность проведения радиооблучения  $^{131}\text{I}$  остаточной тиреоидной ткани; возможность использовать тиреоглобулин в качестве маркера рецидива заболевания.

### Прогностические факторы при фолликулярном раке

Больные фолликулярным раком со значительным инвазивным ростом имеют менее благоприятный прогноз. У пациентов с инкапсулированными фолликулярными опухолями щитовидной железы отмечается лучшая выживаемость (10-летняя более 80%). Ряд исследователей оценивали клинические и морфологические факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом. К ним относятся пожилой возраст на момент постановки диагноза, мужской пол, рост за пределы щитовидной железы или метастазирование на момент постановки диагноза, продолженная инвазия в сосуды, солидная или трабекулярная структура, анеуплоидные популяции клеток. Факторы неблагоприятного прогноза представлены в таблице.

Выраженная сосудистая инвазия, без сомнения, является фактором неблагоприятного прогноза. Некоторые гистологические варианты фолликулярного рака, такие как гюртлеклеточный, также часто имеют худший прогноз. Такие опухоли, как правило, менее дифференцированы и демонстрируют низкую способность к захвату радиоактивного йода. Между степенью сосудистой инвазии и степенью дифференцировки опухоли не всегда прослеживается четкая корреляция, поэтому эти свойства опухоли должны учитываться независимо друг от друга.

Распространение опухоли за пределы капсулы щитовидной железы также является независимым

#### Факторы неблагоприятного прогноза при фолликулярном раке щитовидной железы (M. Schlumberger, F. Pacini, 1999)

##### Индивидуальные характеристики пациента

пожилой возраст  
мужской пол

##### Характеристики опухоли

*Гистологические особенности*

Низкая дифференцировка

*Распространенность опухоли*

Большой размер опухоли

Распространение опухоли за пределы капсулы щитовидной железы

Выраженная инвазия

Наличие отдаленных метастазов

Метастазы в лимфатические узлы

*Анеуплоидия*

##### Тактика лечения

Нерадикальная операция (резекция щитовидной железы)

После тиреоидэктомии не проведена радиоiodтерапия

Повышение уровня тиреоглобулина через 3 мес после операции

фактором неблагоприятного прогноза. Прорастание опухоли за пределы железы наблюдается в 3—5% случаев фолликулярного рака. Такие пациенты подвергаются большему риску рецидивов, развитию отдаленных метастазов и смерти, связанной с опухолевым процессом.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы при фолликулярном раке щитовидной железы наблюдаются в 15—20% случаев, т. е. гораздо реже, чем при папиллярном раке. Данные о прогностическом значении регионарных метастазов довольно противоречивы. При анализе результатов подобных исследований важно учитывать, что прогноз в каждом индивидуальном случае зависит не только от наличия метастазов, но и от их количества, размеров и инвазивности роста.

По мнению многих ведущих специалистов в области лечения рака щитовидной железы, наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза определяет самый неблагоприятный прогноз при фолликулярном раке. Смертность, связанная с опухолевым процессом, варьирует в зависимости от длительности наблюдения и составляет приблизительно 70% в течение 15 лет.

Потеря дифференцировки опухолевыми клетками сопровождается снижением экспрессии специфических генов, таких как ген рецептора ТТГ,  $\text{Na}^+$ /I $^-$ -симпортера, тиреоглобулина, тиреоидной пероксидазы. Снижение экспрессии этих генов означает снижение или даже потерю способности к захвату радиоактивного йода, что имеет принципиальное значение при лечении отдаленных метастазов.

Рецидивы рака щитовидной железы и развитие отдаленных метастазов могут рассматриваться как следствие поздней диагностики или агрессивного биологического поведения опухоли. К сожалению, еще одной причиной может быть неадекватное хирургическое вмешательство. Рецидив или метастазирование могут произойти в течение 5 лет после операции, хотя известны случаи метастазирования через много лет после хирургического вмешательства.

Многие специалисты признают, что радикальное хирургическое лечение является решающим фактором благоприятного исхода. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что проведение тиреоидэктомии по сравнению с резекцией щитовидной железы значительно снижает риск рецидива у всех пациентов и повышает выживаемость у пациентов с плохим прогнозом.

Радиоiodтерапия с целью полной деструкции остатков тиреоидной ткани после хирургического вмешательства улучшает прогноз, снижая риск рецидива у пациентов с опухолями более 1,5 см и при распространении опухоли за пределы капсулы щитовидной железы. При небольшом размере опухоли, радикальном объеме хирургического вмешательства и отсутствии других неблагоприятных факторов прогноз благоприятный и лечение радиоактивным йодом не создает дополнительных преимуществ, хотя и должно быть проведено. В любом случае полная деструкция тиреоидных остатков по-

вышает диагностическую значимость сканирования со  $^{131}\text{I}$  и исследования уровня сывороточного тиреоглобулина.

### Современные возможности молекулярной диагностики при фолликулярной неоплазии

Достижения молекулярной диагностики делают возможным дополнительное исследование как цитологического, так и операционного материала, позволяющее в ряде случаев проводить дифференциальный диагноз между доброкачественными и злокачественными образованиями. Основные требования, которые предъявляются к молекулярным маркерам в клинической практике, могут быть сформулированы следующим образом.

- Возможность достоверно отличить злокачественное новообразование от доброкачественного, особенно при неопределенном цитологическом диагнозе.

- Достоверность маркера должна быть подтверждена несколькими независимыми исследованиями.

- Маркер должен определяться в цитологическом и гистологическом материале иммуноцитохимическим методом, иммуноферментным методом или методом ПЦР.

- Наиболее значимыми в клинической практике можно считать маркеры, имеющие прогностическое значение и поэтому принимаемые во внимание при выборе оптимальной тактики лечения.

В научной литературе описывается не менее 50 различных молекулярных маркеров, исследованных у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. Однако только 4 из многочисленных маркеров (тиреоидная пероксидаза, теломераза, галектин-3 и RET/PTC) оказались полезными в клинической практике и продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность при исследовании пунктатов, подозрительных на злокачественные; кроме того, эти маркеры могут определяться практически в любой морфологической лаборатории.

Таким образом, дифференциальная диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы остается одной из актуальных проблем современной эндокринологии и онкологии. Проведение им-

муногистохимических исследований маркеров злокачественного роста в ткани щитовидной железы может позволить усовершенствовать дифференциальную диагностику фолликулярных образований щитовидной железы не только при гистологическом исследовании, но и на цитологическом этапе.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Ветшев П. С., Шкроб О. С., Чилингарида К. Е. и др. // Хирургия. — 1998. — № 2. — С. 4—8.*
- Ветшев П. С., Баранова О. В., Габаудзе Д. И. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 25—32.*
- Гринева Е. Н., Горюшкина Е. В., Малахова Т. В., Цой У. А. // Вопр. онкол. — 2004. — Т. 50, № 1.*
- Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю., Габай А. С., Сашко А. Е. Гибель клетки (Апоптоз): Для морфологов, биохимиков, молекулярных биологов. — М., 2001.*
- Лушников Е. Ф., Втюрин Б. М., Цыб А. Д. Микрокарцинома щитовидной железы. — М., 2001.*
- Пачес А. И., Пронн Р. В. Рак щитовидной железы. — М., 1995.*
- Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2002.*
- Belfiore A., La Rosa G. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 361—400.*
- Bronner M. R., Hamilton R. H., LiVolsi V. A. // Endocr. Pathol. — 1994. — Vol. 5. — P. 154—161.*
- Chen H., Nicols T. L., Udelsman R. // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 222. — P. 101—106.*
- De Groot L. J., Kaplan E. L., Shukla M. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2946—2953.*
- Evans H. L. // Cancer. — 1984. — Vol. 54. — P. 535—540.*
- Grebe S., Hay I. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 24. — P. 761—801.*
- Haugen B., Woodmansee W., McDermott M. // Clin. Endocrinol. — 2002. — Vol. 56. — P. 281—290.*
- Hedinger C., Williams E. D., Sobin L. H. Histological Typing of Thyroid Tumors. International Histological Classification of Tumors. — World Health Organization, Berlin, 1988. — Vol. 11.*
- LiVolsi V., Asa S. Endocrine Pathology. — Edinburgh, 2002.*
- Mazzaferri E. // Thyroid Cancer / Ed. J. A. Fagin. — Boston, 1998. — P. 255—284.*
- Samaan N. A., Schultz P. N., Hickey R. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 714—710.*
- Shah J. P., Loree T. R., Dharker D. et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 164. — P. 658—661.*
- Shaha A. R., Loree T. R., Shah J. P. // Surgery. — 1995. — Vol. 118. — P. 1131—1138.*
- Taylor T., Specker B., Robbins J. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 622—627.*
- Tubiana M., Schlumberger M., Rougier P. et al. // Cancer. — 1985. — Vol. 55. — P. 794—804.*
- Wartofsky L., Sherman S. I., Gopal J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 4195—4203.*

Поступила 24.03.05