

В.Г. Хоперія, Н.І. Белемєць, О.О. Гузь

ЦИТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕДУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Медулярний рак (МР) – злоякісна пухлина щитоподібної залози (ЩЗ) із С-клітин – складає близько 5-10% від усіх злоякісних новоутворень ЩЗ [1]. Найбільш поширеною є спорадична форма МР, що зазвичай вражає людей середнього віку і має більш сприятливий прогноз – середнє 5-річне виживання становить близько 70% [2]. Прогноз МР залежить від віку пацієнта, розміру пухлини та її характеру – спорадичного або спадкового. МР може бути окремим захворюванням або входити до складу синдромів множинної ендокринної неоплазії – МЕН 2а та МЕН 2b, в останньому випадку він має гірший прогноз. Спадкові форми МР вражають людей молодого віку, характеризуються агресивнішим перебігом, багатофокусним ростом, наявністю метастазів на момент постановки діагнозу. Пацієнти з МРЩЗ можуть мати підвищений рівень сироваткового кальцитоніну [3]. Це використовується для скринінгу родин зі спадковими формами, дозволяє рано встановити діагноз і призначити лікування, не допустити розвитку великих пухлин з інвазією.

Роль тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) є надзвичайно важливою у ранньому виявленні пацієнтів зі спорадичною формою МР, яку важко запідозрити клінічно [4]. Хоча цитологічні ознаки МР добре описано в літературі, розмаїття клітинних типів будови ускладнює діагностику МР [5, 6]. Імуноцитохімічне визначення кальцитоніну в клітинах пухлини є корисним допоміжним методом діагностики, але, на жаль, не завжди доступним і надійним [3]. Тому вивчення та розпізнавання спектру цитологічних варіантів МР є дуже важливим.

Метою нашої роботи було вивчення та ідентифікація постійних цитологічних ознак, характерних для МР.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Ретроспективно проведено цитологічний аналіз 17 випадків МР, діагностованих за допо-

могою ТАПБ, у пацієнтів, яким було проведено хірургічне лікування в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 2008-2011 роками.

ТАПБ вузлів ЩЗ виконували під контролем УЗД. Цитологічні мазки забарвлювали за методом Май-Грюнвальда-Гімзи. Під час цитологічного аналізу препаратів оцінювали такі параметри: клітинність, тип будови, тло, форма клітин, контури клітин, цитоплазматичні включення, багатоядерність або двоядерність, розташування ядра, характеристики хроматину, ядерець та амілоїду.

Імуноцитохімічне дослідження проводили у 6 випадках.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Усім пацієнтам із МР виконано тиреоїдектомію з радикальною лімфатичною дисекцією з подальшою патогістологічною верифікацією діагнозу. У 15 пацієнтів виявлено спорадичну форму захворювання, у 2 – спадкову. Жінок було 6, чоловіків – 11, вік пацієнтів складав від 18 до 76 років, у середньому $47 \pm 4,2$ року. Розмір пухлини коливався від 0,1 см до 8 см ($2,12 \pm 0,3$ см). Багатофокусний ріст пухлини визначено у 6 випадках, метастази у регіональних лімфовузлах на момент діагностики раку – у 5 випадках, екстраорганну інвазію – в 1 випадку.

Характеристику виявлених цитологічних ознак наведено у таблиці 1.

Аспірати з пухлинних вузлів мали, як правило, високу клітинність. Клітини розташовувались або окремо, або у вигляді синцитієподібних пластів. У більшості випадків епітеліальні клітини розташовувались окремо (рис. 1). Чисте тло препарату спостерігали в усіх випадках, амілоїд – у 76% випадків. Поліморфізм клітинних елементів було виражено різною мірою. Виявляли три типи клітин: округло-овальні, великі полігональні та веретеноподібні (рис. 2), майже у третині

Таблиця 1

**Цитоморфологічні особливості
медулярного раку щитоподібної залози
(n=17)**

Цитологічна ознака		Частота виявлення (%)
Клітинність		
	висока	58,82
	середня	23,53
	низька	17,65
Будова клітин		
	синцитії, пласти	29,42
	окремні клітини	70,58
Тло		
	еритроцити	
	"чисте тло"	100
Форма клітин		
	кругло-овальна	35,29
	веретеноподібна	35,29
	змішана	29,42
Клітинні межі		
	чіткі	35,29
	нечіткі	64,71
Двоядерність, багатоядерність		70,58
Ексцентрично розташоване ядро		0,65
Хроматин		
	"сіль і перець"	88,24
	"гантельки"	11,76
Ядерця		
	великі	29,42
	дрібні	70,58
	одне	29,49
	>1	70,58
Ядерні борозни		76,47
Внутрішньоядерні включення		29,42
Цитоплазматичні відростки		64,71
Азурофільні гранули		64,71
Амілоїд		76,47

випадків переважали округло-овальні та веретеноподібні клітини. Ядра були круглі гіперхромні, з дрібноглибчастим хроматином нейроендокринного типу ("сіль і перець") і частіше розташовувались ексцентрично (рис. 3). У 76% випадків спостерігали ядерні борозни. Дрібні внутрішньоядерні включення виявлялися лише у третині випадків, ядерця – в усіх випадках, переважно дрібні й численні. Двоядерні та багатоядерні клітини спостерігали у понад 70% випадків. Цитоплазма визначалась від скудної до рясної, з довгими цитоплазматичними відростками та еозинофільними гранулами, що їх виявляли у 65% випадків. Контури клітин були нечіткими. За результатами імуноцитохімічного до-

слідження позитивну реакцію на кальцитонін виявлено у 6 випадках.

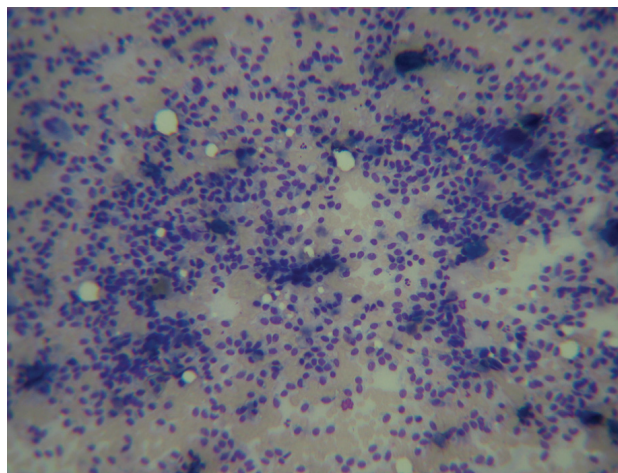


Рис. 1. Дисперсно розташована популяція клітин медулярної карциноми. Май-Грюнвальд-Гімза. x100.

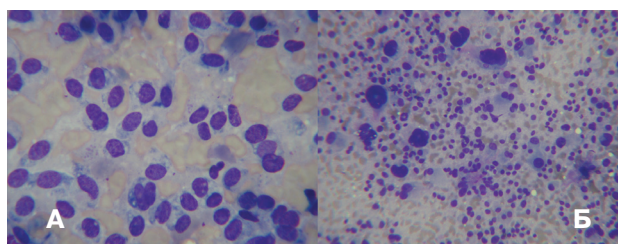


Рис. 2. А. Поєднання двох клітинних типів - овальних і веретеноподібних. Май-Грюнвальд-Гімза. x200. Б. Поєднання трьох видів клітин (округлі, полігональні, веретеноподібні). Май-Грюнвальд-Гімза. x100.

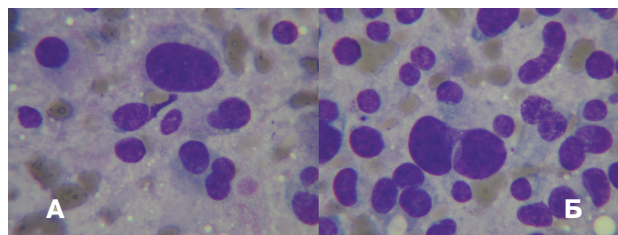


Рис. 3. Ядра клітин медулярного раку: характерне ексцентричне розташування (А) і хроматин нейроендокринного типу (Б). Май-Грюнвальд-Гімза. x400.

Надзвичайна варіативність морфологічної картини визначає труднощі не лише цитологічної, а й гістологічної діагностики МР. МР необхідно диференціювати з фолікулярним, папілярним, низько диференційованим раком ЩЗ, із параангіомою, карциноїдом, меланомою, саркомою, лімфомою. Наш досвід свідчить, що до

характерних цитологічних ознак МР можна віднести: розмаїття типів клітин за розміром і формою, подібність хроматину до такого плазматичних клітин, виражену гіперхромність ядер, наявність значної кількості дрібних ядерців, патологічних мітозів, двоядерних і багатоядерних клітин, часте ізольоване розташування пухлинних клітин.

Отже, ТАПБ є досить надійним методом діагностики МР, але для підтвердження діагнозу доцільно проводити імуноцитохімічне дослідження кальцитоніну та визначення його сироваткового рівня.

ВИСНОВКИ

1. ТАПБ – ефективний діагностичний метод передопераційної оцінки вузлів ЩЗ.

2. До характерних цитологічних ознак МР можна віднести: дисперсне розташування клітин різної форми, двоядерність і багатоядерність, ексцентричне розташування ядра, хроматин нейроендокринного типу, численні ядерця, нечіткі контури клітин, наявність цитоплазматичних відростків, азурофільних гранул, амілоїду, чисте тло препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rosai J. Thyroid gland / Rosai and Ackerman's surgical pathology. – St. Louis: Mosby, 2004. – P. 515-594.
2. Bose S., Kapila K., Verma K. Medullary carcinoma of the thyroid: a cytological, immunocytochemical and ultrastructural study // Diagn Cytopathol – 1992. – Vol.8 – P. 28-32.
3. Boi F., Maurelli I., Pinna G. et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol.92. – P. 2115-2123.
4. Collins B.T., Cramer H.M., Tabatowski K. et al. Fine needle aspiration of medullary carcinoma of the thyroid: cytomorphology immunocytochemis-

try and electron microscopy // Acta Cytol. – 1996. – Vol. 39. – P. 920-930.

5. Kini S.R., Miller J.M., Hamburger J.I., Smith M.J. Cytopathologic neuroendocrine chromatin and plasmacytoid appearance features of medullary carcinoma of the thyroid // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1984. – Vol.108. – P. 156-159.
6. Forrest C.H., Frost F.A., de Boer W.B. et al. Medullary carcinoma of the thyroid: Accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology // Cancer. – 1998. – Vol.84. – P. 295-302.

РЕЗЮМЕ

Цитологические особенности медуллярного рака щитовидной железы

В.Г. Хоperia, Н.И. Белемец, О.А. Гузь

При ретроспективном цитологическом анализе 17 случаев гистологически верифицированной медуллярной карциномы были обнаружены цитологические признаки, которые могут быть основой диагноза МР: дисперсное расположение отдельных округлых и веретенообразных клеток, двоядерность и многоядерность, эксцентрично расположенное ядро, хроматин нейроэндокринного типа, многочисленные мелкие ядрышки, нечеткие контуры клеток, цитоплазматические отростки, азурофильные гранулы, амилоид, чистый фон препарата.

Ключевые слова: тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, медуллярный рак щитовидной железы, цитологические признаки.

SUMMARY

Cytomorphology of medullary thyroid carcinoma

V. Hoperia, N. Belemets, O. Guz

A retrospective review of 17 cases of histologically confirmed medullary thyroid carcinoma was conducted. Certain cytologic features, such as eccentric nuclei, neuroendocrinelike nuclei, nucleoli, binucleation and multinucleation, ill-defined cytoplasmic borders, and a clean background were frequently present. The authors found that MTC could be adequately diagnosed by fine needle aspiration, despite the frequent cytomorphologic variations, based on a set of features consistently present in majority of cases included in this study.

Key words: fine-needle aspiration, medullary thyroid carcinoma, cytologic features.

Дата надходження до редакції 10.09.2011 р.