

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.441-006-089-076

В.О.Бондаренко, Т.И.Дэпюи, Р.Б.Магомедов, Н.А.Шапиро

РОЛЬ СРОЧНОГО ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ И ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Курс эндокринной хирургии (зав. — проф. В.О.Бондаренко) при кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последиplomного образования, Центральная клиническая больница № 1 ОАО «РЖД» (дир. — В.Ф.Пфаф), Москва

Ключевые слова: предопухолевые поражения и опухоли щитовидной железы, ультразвуковое исследование, аспирационная пункция тонкой иглой, срочное интраоперационное цитологическое и гистологическое исследование, интраоперационный соскоб.

Введение. Проблема раннего выявления предопухолевых поражений и опухолей щитовидной железы (ЩЖ) напрямую зависит от правильности выбора и адекватной оценки результатов, полученных при проведении диагностических мероприятий на дооперационном, интраоперационном и послеоперационном этапах. На дооперационном этапе обследования верифицируют 70% случаев рака ЩЖ, около 20% — в ходе операции и лишь в 4–5% случаев — при плановом гистологическом исследовании [3, 4].

Основным методом первичной морфологической диагностики заболеваний ЩЖ является общепризнанное в мире цитологическое исследование пунктата, полученного при аспирационной пункции тонкой иглой (АПТИ) под ультразвуковым контролем [1, 2, 7–10]. Первый диагностический этап включает клинический осмотр больного, изучение гормонального профиля, ультразвуковое исследование (УЗИ), цветное доплеровское картирование (ЦДК), АПТИ со срочным или плановым цитологическим исследованием, по показаниям — сцинтиграфия. На этом этапе ключевым исследованием является цитологическая оценка пунктата ЩЖ. Цитологическое исследование проводят преимущественно в варианте экспресс-диагностики. Различают два вида срочного цитологического исследования: срочное исследование в стационаре/поликлинике (10–15, максимум 30 мин) и срочное интраоперационное исследование (7–10 мин).

Диагностику осуществляет бригада врачей, обладающих опытом тиреодологии. Специалисты обмениваются детальной информацией. Цитопатолог учитывает и оценивает все клиничко-лабораторно-инструментальные данные о больном, в частности, анамнез, ультразвуковую, компьютерную информацию, информацию о консервативных методах лечения и т.д., а также характеристику процесса пункции (игла, мандрен, движения, число аспираций, характер ощущений производящего пункцию хирурга — прокол через «пластелин» более характерен для аутоиммунного тиреоидита, через «песок» — для злокачественного поражения и т.д.). Устанавливают природу поражения ЩЖ и формируют клинический диагноз, который определяет дальнейшую тактику ведения больного [3].

При наличии показаний к хирургическому лечению дальнейшее уточнение природы патологического процесса в ЩЖ продолжается на втором (интраоперационном) этапе. Изучение интраоперационного соскоба дополняет результаты дооперационного исследования, формирует показания для срочного гистологического исследования.

Алгоритм и стандарты срочного интраоперационного цитологического исследования сводятся к следующему. Во время операции часто возникает необходимость уточнить объем, внести необходимые коррективы в план операции, установить изменения окружающих опухоль тканей. В общем, задачи срочного интраоперационного цитологического исследования сводятся к установлению или уточнению диагноза, оценке распространенности заболевания, в первую очередь, опухолей (метастазы, инфильтрация, прорастание), исследованию краев резекции.

Срочное цитологическое исследование (по сравнению с гистологическим исследованием) предпочтительно, когда необходимо изучить: участок ткани, для получения материала из которого нежелательно проводить инцизионную биопсию, очень плотные ткани (кость, хрящ, участок обызвествления, очень рыхлые отечные ткани — слизистые оболочки, стенки кистозных полостей, распадающиеся участки опухоли и т.п.); нежные, легко травмируемые ткани (лимфатические узлы, селезенка, миндалины, ЩЖ и другие эндокринные органы), жидкость, очаг, недоступный для получения кусочка ткани (опасность травмирования крупных сосудов, глубокое залегание патологического участка).

Таким образом, показаниями для интраоперационного цитологического исследования являются ситуации, когда нельзя получить материал для гистологического исследования или невозможно провести его срочно, а также для оценки распространенности опухоли во время операции и абластичности операции (исследование краев резекции).

По нашему мнению, морфологическое исследование всегда следует начинать с изучения мазка, а если это не дает требуемой информации, то перейти на гистологическое исследование, т.е. надо приветствовать комплексное проведение цитологического и гистологического исследования.

Для получения информативного материала следует правильно выбрать необходимый для АПТИ очаг поражения, соблюдать правила маркировки и обработки материала.

Задачу исследования и место получения материала четко определяет оперирующий хирург, а материал для исследования берет лично цитопатолог в предоперационной. Если личное получение цитопатологом материала невозможно, то соскоб, отпечаток, пунктат в области операционной раны производит оперирующий хирург с объяснением цитопатологу места получения материала и цели исследования.

Проведение срочного цитологического исследования во время операции позволяет: получить материал из визуально наиболее неблагоприятных участков поражения ЩЖ (белесоватая ткань с обильным соскобом, участки опухоли без четких границ и т.д.), устанавливать показания для проведения срочного интраоперационного гистологического исследования. Особенно это актуально при фолликулярных опухолях, когда необходимо дальнейшее уточнение предположительного цитологического диагноза.

В большинстве наблюдений диагностика папиллярного рака ЩЖ эффективна на доопераци-

онном и интраоперационном этапе цитологической диагностики и не требует проведения срочного гистологического исследования [7].

Сложности возникают при дифференциальной интраоперационной цитологической диагностике зоба и аденомы, аденомы и атипической аденомы, атипической аденомы и рака ЩЖ. Поэтому в большей степени сочетанные изменения в ЩЖ, а не одиночные узлы, являются показанием для срочного интраоперационного гистологического исследования. Конечной целью интраоперационного цитологического исследования является обеспечение больному наиболее адекватного и первично-радикального объема операции по результатам диагностики предопухолевых поражений и опухолей ЩЖ [2].

При формулировке цитологического диагноза соблюдают следующие принципы: цитологический диагноз устанавливают с учетом уровня имеющейся в препарате морфологической информации, возможностей и пределов метода (утвердительный, предположительный диагноз, отрицательный результат, материал не информативен для установления диагноза) в соответствии с Международными гистологическими классификациями ВОЗ и цитологическими классификациями.

Юридическую значимость имеет только утвердительный цитологический диагноз с указанием на определенное заболевание. Предположительный цитологический диагноз (с формулировкой «наиболее вероятно») не имеет юридической значимости для обоснования лечения и требует проведения гистологического исследования. При наличии убедительных клинических данных в пользу того или иного заболевания, указанных в направлении на цитологическое исследование, отрицательный результат цитологического исследования рассматривают как указание на необходимость проведения гистологического исследования. Исключением из этого правила является ситуация, когда вместо предполагаемого по клиническим данным заболевания устанавливают утвердительный цитологический диагноз другого заболевания (например, туберкулез вместо рака и т.п.).

Отношение специалистов к срочному интраоперационному цитологическому исследованию при хирургическом лечении заболеваний ЩЖ неоднозначное. Многие цитологи воздерживаются от его использования, мотивируя сложностью интерпретации микроскопических данных. Чаще всего обсуждают вопрос целесообразности проведения срочного гистологического исследования либо одновременного использования обоих методов. При этом указывают на большую вероятность диагностических ошибок при срочном

гистологическом исследовании, обусловленных выраженной деструкцией клеток при быстром замораживании ЩЖ [4, 6, 7].

Вследствие этого, нередко операции на ЩЖ выполняют без срочного морфологического исследования, основываясь лишь на результатах дооперационной АПТИ и исходя из опыта хирурга. Установление при плановом гистологическом исследовании злокачественного поражения ЩЖ во многих случаях требует проведения повторной операции.

Цель работы — оценить место, возможности и результативность интраоперационных морфологических методов исследования в диагностике предопухолевых поражений и опухолей ЩЖ.

Материал и методы. Проведен анализ результатов обследования и хирургического лечения 3794 больных с узловыми образованиями ЩЖ, госпитализированных в отделение эндокринной хирургии (1991–2005 гг.). У 973 (25,7%) больных на дооперационном и интраоперационном этапах выявлены различные формы предопухолевых поражений и опухолей ЩЖ, в том числе зоб, аутоиммунный тиреоидит с дисплазией эпителия, фолликулярные опухоли с атипией (атипическая аденома) и без нее, рак ЩЖ.

На первом этапе обследования пункция узловых образований ЩЖ под ультразвуковым контролем с цитологическим исследованием пунктата выполнена 671 (68,9%) больному. Использовали собственную методику проведения АПТИ в зависимости от выявленных при УЗИ изменений ЩЖ (патент на изобретение № 1779222 от 25.12.1990 г.). Пункцию выполняли стандартной иглой № 22 длиной 4 см, наружным диаметром 0,8 мм, одноразовым шприцем 5 мл без местной анестезии. При отсутствии материала, небольших размерах узла пункцию проводили специальной иглой, разработанной проф. В.О.Бондаренко, с боковыми отверстиями 0,1 мм и режущим мандреном (патент на изобретение № 2033758 от 13.05.1993 г.). Приготовленный мазок окрашивали экспресс-методом по Н.Г.Алексееву в нашей модификации [1]: немедленная фиксация в течение 30 с (раствор Лейшмана, Май-Грюнвальда), окрашивание в течение 3 мин основным раствором азур-эозина (2:1).

При обнаружении во время УЗИ с ЦДК одиночного узла до 1 см в поперечнике без диффузных изменений окружающей ткани ЩЖ пункцию проводим по центру узла. Если размер превышал 1 см, пунктировали центр и периферию образования. По аналогичным правилам проводили АПТИ двух узлов. При выявлении в ЩЖ более двух узлов проводили пункцию двух узлов с наиболее неблагоприятной эхографической картиной. К признакам онкологического риска относили: а) гипоехогенность узлов; б) неоднородность структуры; в) нечеткость, неровность наружных контуров; г) «смешанный» тип кровотока при ЦДК; д) наличие микрокальцинатов. Если, наряду с узлами, выявляли диффузные изменения ЩЖ, выполняли АПТИ окружающей ткани вне узла в зоне наибольшей неоднородности.

Важное диагностическое значение имела оценка количества полученного пункционного материала. Обилие пунктата более характерно для опухолевого или гиперпластического поражения, скудность — для склерозированного, неопухолевого очага; «кровеный» пунктат часто сопровождает пункцию тиреотоксической ткани. Результативность АПТИ

и информативность последующего цитологического исследования определялись количеством и качеством полученного клеточного материала. Утвердительный цитологический диагноз рака ЩЖ устанавливали при обнаружении в материале не менее 10 клеток с четкими признаками злокачественности. При доброкачественном поражении важно получение в мазках пунктата не менее 6 скоплений клеток без признаков злокачественности. Все это позволяет провести адекватную комплексную оценку полученного клеточного состава из ткани узла ЩЖ.

На начальном этапе диагностики с целью оценки функциональной автономии узлов у 96 (9,8%) больных провели динамическую скintiграфию ЩЖ. При гигантских размерах, предположении о загрудинном или внутригрудном расположении ЩЖ 69 (7,1%) больным проведена мультиспиральная компьютерная томография с непрямой ангиографией.

Все операции проводили с обязательной визуализацией хода возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез, срочным цитологическим исследованием, которое в 7,7% случаев дополнено срочным гистологическим исследованием. Окончательный клинический диагноз формировался с учетом и анализом результатов всего комплекса морфологических методов исследования.

Результаты и обсуждение. При поступлении у 539 (55,4%) больных отсутствовали жалобы, остальных — беспокоило периодически возникающее поперхивание или чувство инородного тела в горле. У 547 (56,2%) больных изменения в ЩЖ выявлены случайно при диспансеризации или обследовании по поводу сопутствующих заболеваний. В 720 (74%) наблюдениях длительность заболевания от момента выявления до операции составила 2 нед–3 года, причем половина больных оперированы в течение первого года. Это способствовало раннему выявлению предопухолевых поражений и опухолей ЩЖ. 327 (33,6%) больных длительное время наблюдали эндокринологи, которые не рекомендовали операцию, назначая тиреоидные препараты. Это обстоятельство могло сыграть неблагоприятную роль в прогрессировании и росте предопухолевых поражений и опухолей ЩЖ.

Большинство больных (68,9%) поступили в отделение после АПТИ ЩЖ под ультразвуковым контролем. Несмотря на учет результатов цитологического исследования пунктата, все операции сопровождало срочное цитологическое исследование интраоперационного соскоба.

В табл. 1 представлены результаты цитологического исследования дооперационного пунктата и интраоперационного соскоба заболеваний ЩЖ. Совпадение результатов дооперационного и срочного интраоперационного цитологического исследований в большинстве случаев отмечено при папиллярном и медулярном раке ЩЖ.

Обращает внимание увеличение в 2 раза интраоперационной верификации различных форм рака ЩЖ. При этом число доброкачественных заболе-

Таблица 1

Сравнение результатов дооперационного и интраоперационного цитологического исследования щитовидной железы

Дооперационный диагноз	Интраоперационный диагноз									
	Зоб	Зоб с дисплазией	АИТ	АИТ с дисплазией	Аденома	Атипичская аденома	Рак ЩЖ			Итого
							Папиллярный	Фолликулярный	Медулярный	
Зоб	10	16	–	–	20	31	20	5	1	103
Зоб с дисплазией	3	9	–	–	1	6	24	6	–	49
Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)	–	–	6	4	2	2	10	1	2	27
АИТ с дисплазией	–	–	–	–	–	–	7	–	–	7
Киста	–	–	–	–	–	–	7	–	–	7
Аденома	–	–	–	–	17	60	20	5	2	104
Атипичская аденома	–	–	–	–	2	28	46	15	7	98
Папиллярный рак	–	–	1	–	–	4	133	1	1	140
Фолликулярный рак	–	–	–	1	–	1	1	3	1	7
Медулярный рак	–	–	–	–	–	–	–	–	15	15
Неинформативный материал	5	25	–	3	8	31	37	5	–	114
Всего	18	50	7	8	50	163	305	41	29	671

ваний уменьшилось в 5 раз. Также часто во время операции обнаруживают атипичскую аденому, а аденому без атипии — в 2 раза реже. Дисплазию эпителия при зобе и аутоиммунном тиреоидите (АИТ) одинаково часто диагностируют при пункции и во время операции. Верифицированная до операции аденома ЩЖ при срочном цитологическом исследовании интраоперационного соскоба примерно в 60% наблюдений представлена атипичской аденомой, а атипичская аденома примерно в 70% — различными формами рака ЩЖ. Интраоперационное исследование кист ЩЖ с солидным компонентом, пунктированных до операции, сопровождалось выявлением достаточно редкого заболевания — кистозной формы папиллярного рака ЩЖ (7 больных). При хирургическом лечении зоба и АИТ с дисплазией эпителия цитологическая диагностика в большинстве случаев обнаруживала рак ЩЖ.

В сомнительных случаях срочное интраоперационное изучение соскоба ЩЖ дополняли срочным гистологическим исследованием. Полученные данные отражены в табл. 2. Данные срочного гистологического исследования сопоставимы с результатами интраоперационной цитологической диагностики. Основные трудности возникали при гистологическом исследовании фолликулярных опухолей из-за сложности определения степени инвазии капсулы или сосудов в

замороженных срезах. При атипичской аденоме большинство случаев заканчивалось диагностикой рака ЩЖ или атипичской аденомы.

По результатам сравнительного анализа результатов морфологического исследования обнаружено, что выявленная при срочном интраоперационном цитологическом исследовании атипичская аденома при плановом гистологическом исследовании примерно с одинаковой частотой оказывается атипичской аденомой или раком ЩЖ; цитологический диагноз зоба с дисплазией эпителия в 40% случаев трансформировался в рак ЩЖ.

Представленные данные доказывают эффективность срочного интраоперационного цитологического исследования в своевременной диагностике предопухолевых заболеваний и опухолей ЩЖ.

Заболевания, на фоне которых развиваются диспластические процессы или рак ЩЖ, представлены в табл. 3. У больных исследуемой группы чаще всего фоном предопухолевых заболеваний и опухолей ЩЖ являлся нетоксический зоб, а основным заболеванием этой группы был папиллярный рак.

Все наблюдения фоновой кисты фактически представлены «кистозной» формой папиллярного рака. Папиллярный рак, включая фолликулярный вариант, и фолликулярный рак ЩЖ одинаково

Таблица 2

Сравнение результатов интраоперационного цитологического и гистологического исследования щитовидной железы

Диагноз при срочном цитологическом исследовании	Диагноз при срочном гистологическом исследовании							Итого
	Зоб с дисплазией	АИТ с дисплазией	Аденома	Атипическая аденома	Рак ЩЖ			
					Папиллярный	Фолликулярный	Медуллярный	
Зоб с дисплазией	2	–	–	1	–	–	–	3
АИТ с дисплазией	–	1	–	–	–	–	–	1
Аденома	–	–	2	3	–	–	–	5
Атипическая аденома	–	–	2	8	2	18	–	30
Папиллярный рак	–	2	–	2	16	3	–	23
Фолликулярный рак	–	–	–	2	–	6	–	8
Медуллярный рак	–	–	–	–	–	1	4	5
Всего	2	3	4	16	18	28	4	75

Таблица 3

Фоновые изменения щитовидной железы в исследуемой группе больных

Клинический диагноз	Фоновые заболевания ЩЖ							Итого
	Нетоксический зоб	АИТ	Диффузный токсический зоб	Аденома	Рецидивный	Киста	«Чистый»	
Зоб с дисплазией	19	–	9	–	–	–	–	28
АИТ с дисплазией	–	13	–	–	–	–	–	13
Аденома	70	24	7	–	4	–	49	154
Атипическая аденома	53	20	9	–	3	–	39	124
Папиллярный рак	125	82	11	–	8	15	120	361
Фолликулярный вариант папиллярного рака	15	21	6	8	5	–	13	68
Фолликулярный рак	54	26	8	33	5	–	34	160
Медуллярный рак	6	5	–	–	–	–	11	22
Микрокарцинома	23	3	2	9	–	–	6	43
Всего	365	194	52	50	25	15	272	973

часто встречали на фоне нетоксического зоба и на неизменном фоне, в то время как медуллярный рак — чаще на «чистом» фоне.

Выводы. 1. При хирургическом лечении пациентов с заболеваниями ЩЖ рационально проведение срочного интраоперационного цитологического исследования. На основании результата срочного интраоперационного цитологического исследования устанавливают показания к срочному интраоперационному гистологическому исследованию.

2. Цитологический диагноз атипической аденомы всегда является показанием для проведения срочного гистологического исследования и расширения объема хирургического вмешательства.

3. Использование срочного интраоперационного цитологического исследования в 10 раз снижает частоту повторных операций при раке ЩЖ.

4. Развитию предопухолевых поражений и опухолей ЩЖ чаще всего предшествует эутиреоидный зоб.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев Н.Г. Экспрессный метод цитологической диагностики злокачественных опухолей и их метастазов во время хирургических операций // Вестн. хир.—1955.—№ 8.—С. 94–103.
2. Бондаренко В.О. Комплексная экспресс-диагностика заболеваний щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М., 1993.—35 с.
3. Воробьев С.Л., Зайцева И.В., Матвеева З.С. Информативность критериев цитологической диагностики новообразований щитовидной железы // Вестн. хир.—2007.—№ 2.—С. 62–64.
4. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология: Руководство.—СПб., 2004.—960 с.
5. Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Врублевская Е.А. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы // Практ. онкол.—2007.—№ 1.—С. 9–16.
6. Романчишен А.Ф., Колосук В.А., Багатурия Г.О. Рак щитовидной железы — проблемы эпидемиологии, этиопатогенеза и лечения.—СПб., 2003.—256 с.
7. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: Руководство.—СПб.: СОТИС, 2002.—288 с.
8. Шапиро Н.А., Камнева Т.Н. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: Цветной атлас.—М.: Репроцентр, 2003.—172 с.
9. Belfiore A., La Rosa G.L. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.—2001.—Vol. 30.—P. 361–400.
10. Casella C., Talarico C., La Pinta M. et al. The role of color flow-Doppler ultrasonography in the diagnosis of nodular goiter // Ann. Ital. Chir.—2003.—Vol. 74, № 5.—P. 495–500.

Поступила в редакцию 23.09.2009 г.

V.O.Bondarenko, T.I.Depui, R.B.Magomedov,
N.A.Shapiro

THE ROLE OF URGENT INTRAOPERATIVE MORPHOLOGICAL INVESTIGATION IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF PRETUMOR LESIONS AND TUMORS OF THE THYROID

Results of examination and treatment of 3794 patients with nodular formations of the thyroid gland were analyzed. All the operations were followed by cytological investigation of the intraoperation scrape whose results determined the indications to urgent histological investigation. It was shown that the data of intraoperative cytological and histological diagnostics were comparable, the cytological diagnosis of atypical adenoma being an indication to urgent histological investigation. Urgent cytological investigations make the detection of thyroid cancer 2 times higher and risk of reoperations 10 times less at this nozology. The data obtained demonstrate effectiveness of the intraoperative cytological investigation in the present-day diagnostics of pretumor diseases and tumors of the thyroid gland.