

УДК 616.441-006.6-07-08

**ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ
МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

Самохина Ольга Фёдоровна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Сысоева Ирина Петровна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

В статье подтверждена эффективность комплексного подхода при диагностике медуллярного рака щитовидной железы. Описаны цитологические признаки патологии. Полученные данные сопоставлены с клиническими случаями.

Ключевые слова: МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК,
ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА, ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА, ТОНКОИГОЛЬНАЯ
АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ

UDC 616.441-006.6-07-08

**THE IMPORTANCE OF CYTOLOGY
IN THE DIAGNOSIS OF MEDULLARY
THYROID CANCER**

Samohina Olga Fedorovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Sysoeva Irina Petrovna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

The article highlights the value of a comprehensive approach in the diagnosis of medullary thyroid cancer and describes the cytological features of this pathology. The obtained data are compared with clinical cases.

Key words: MEDULLARY THYROID CANCER,
CYTOLOGICAL DIAGNOSTICS,
FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – злокачественное новообразование, происходящее из паратиреоидных С-клеток. Они расположены в ткани щитовидной железы, но имеют нейроэндокринное происхождение [1]. На долю редких видов рака приходится 5 % случаев всех злокачественных образований щитовидной железы. В отличие от фолликулярных неоплазий, развивающихся из тиреоидных А и В клеток, медуллярный рак характеризуется более высоким риском раннего метастазирования, а также может быть проявлением одного из синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН).

Это заболевание выявляют при проведении профилактического ультразвукового исследования щитовидной железы и околощитовидных желез. Картина обнаруженных узлов по классификации EU-TIRADS находится в широком диапазоне, соответствуя категории 2 (доброкачественное образование, вероятность злокачественности – 0 %) и более высоким категориям с подозрением на злокачественность. Специфических УЗ-признаков, указывающих на этот вид патологии, на сегодняшний день не выявлено.

При диагностировании узлового зоба пациентам прежде всего рекомендовано определять уровень кальцитонина в крови. В диагностическом плане его повышение в значимой концентрации (более 100 пг/мл на чистом фоне) – патогномичный признак медуллярного рака щитовидной железы.

В российской медицинской практике рутинное определение кальцитонина при узловом зобе щитовидной железы не получило широкого распространения. В настоящее время дискуссионным остается вопрос о его целесообразности, так как увеличение кальцитонина выше нормальных значений (у женщин – более 5 нг/мл, у мужчин – более 12 нг/мл) наблюдается при различных патологиях, в частности, нейроэндокринных опухолях других локализаций (легких, поджелудочной железы), при сепсисе (ассоциирован с повышением прокальцитонина), хронической почечной недостаточности.

Ложноположительные результаты тестирования выявляют при С-клеточной гиперплазии, ассоциированной как опухолевыми, так и неопухолевыми процессами, в том числе гиперкальциемией.

Одним из основных методов выявления МРЦЖ на дооперационном этапе является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) узла с последующим цитологическим исследованием.

Цитологическая диагностика – это метод, при котором материал, полученный при ТИАБ, наносят на стекла, по окрашиванию определяют клеточный состав с наличием или отсутствием патологических форм. В отличие от гистологического исследования метод малозатратный и характеризуется максимальной скоростью выполнения.

По данным литературных источников на сегодняшний день описаны до 14 вариантов гистологического строения медулярного рака, поэтому морфологическая картина клеточного состава при цитологическом исследовании отличается выраженной вариабельностью. Однако отсутствуют признаки, позволяющие в исследуемом материале заподозрить эту патологию.

Преимущественно разрозненно расположенная клеточная популяция с большим количеством двоядерных клеток, наличием азурофильной зернистости в цитоплазме и участками плотного амилоида. Структура ядер при окраске традиционными красителями имеет характерный вид с чередованием разных по плотности участков хроматина (так называемый «соль и перец»). Встречаются клетки «плазмоцитойдного» типа с эксцентричными ядрами и скудной цитоплазмой. Особенность неоплазии – клеточный мноморфизм с наличием выраженного ядерного полиморфизма (однотипные клетки с разным размером ядер).

Дифференциальный ряд при проведении исследования в результате выраженной полиморфноклеточности картины, характеризующейся формированием «псевдопапиллярных» структур, наличием онкоцитарных клеток, включает неопухолевый процесс, например, аутоиммунный тиреоидит, а

также опухоли – веретенноклеточную аденому щитовидной железы, фолликулярную В-клеточную (онкоцитарную) опухоль, а также папиллярную карциному.

Окончательный диагноз медуллярного рака выставляют на послеоперационном этапе при выполнении прижизненного гистологического исследования (ПГИ).

В состав клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2) входит раздел цитологических исследований, в котором выполняется диагностика опухолевой и неопухолевой патологии щитовидной железы. С ноября 2024 г. по апрель 2025 г. проведены исследования, результаты которых подозрительны в отношении медуллярного рака щитовидной железы.

При направлении пациентов на биопсию щитовидной железы через консультативный отдел объединения статус по кальцитонину не известен, поэтому пристораживающей в отношении медуллярного рака цитологической картине заключение оформляют в предположительной форме «Подозрение на злокачественную опухоль (медуллярную карциному)» или «Подозрение на опухоль с онкоцитарной дифференцировкой» и рекомендацией выполнить исследование крови на кальцитонин.

Наличие данных по содержанию кальцитонина, особенно при повышении показателя более 100 пг/мл, а также соответствующей цитологической картине, подтверждает, что результат исследования в отношении МРЦЖ должен быть выдан в утвердительной форме.

Клинический случай 1

Пациентка Г., 36 лет. Считает себя больной с 2014 г., когда по УЗИ выявлена картина узлового зоба. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) с цитологическим исследованием впервые проведена в мае 2024 г., результат – коллоидный узел. В течение полугода отмечен постепенный его рост.

При повторном УЗИ в левой доле обнаружен гипоэхогенный узел 10 × 8 × 9 мм с четкими, несколько неровными контурами, неоднородной структуры с группой кальцинатов. УЗ-картина по классификации EU-TI-RADS соответствует категории 5 (образование высокого риска злокачественности – 26–87 %).

Выполнена ТИАБ узла левой доли щитовидной железы. В приготовленных препаратах отмечали классическую картину медуллярной карциномы с ядерно-клеточной атипией (преимущественно раздельно лежащие клетки с грубым ядерным хроматином, азурофильной зернистостью, наличием «клеток-маячков» – двуядерных плазмоцитоидного типа). По утверждению врача, выполнявшего пункцию, уровень кальцитонина у пациентки составлял около 2000 пг/мл.

Результат цитологического исследования выдан в утвердительной форме «Медуллярная карцинома щитовидной железы». Пациентке проведена операция, при гистологической верификации установлен окончательный диагноз «Медуллярный рак щитовидной железы».

Клинический случай 2

Пациентка К., 55 лет. Считает себя больной с августа 2024 г.

По результатам УЗИ в левой доле обнаружено гипоэхогенное образование с неровными, нечеткими контурами, макрокальцинатом в структуре, размер 30 × 20 × 25 мм. По классификации EU-TIRADS выставлена категория 5.

Слева обнаружен шейный лимфоузел с нарушением дифференцировки на слои. Гормональный статус, кальцитонин не указаны.

Выполнена ТИАБ узла левой доли щитовидной железы. При проведении цитологического исследования отмечены следующие микроскопические признаки: препараты с высокой клеточностью, представленные преимущественно разрозненно лежащими клетками с ядерно-клеточным полиморфизмом, встречаются двуядерные клетки плазмоцитоидного типа,

клетки с азурофильной зернистостью. Фон препарата «грязный», отмечаются плотные гомогенные массы, которые можно оценить как амилоид. Наряду с цитологическими признаками, указывающими на медуллярный рак, в препаратах присутствовали фолликулярные структуры, которые характерны для опухолей из клеток щитовидной железы. В принадлежности материала к злокачественной опухоли сомнений не было. В дифференциальный ряд вместе с медуллярной была включена папиллярная карцинома. Результат исследования «Цитологическая картина злокачественной опухоли. Папиллярная карцинома щитовидной железы? Медуллярная карцинома щитовидной железы? Рекомендовано исследование крови на кальцитонин».

Перед проведением операции у пациентки были выполнены ТИАБ лимфатического узла шеи слева с неблагоприятной ультразвуковой картиной (дифференцировка на слои) и цитологическое исследование. В материале на фоне элементов лимфоузла обнаружены разрозненно лежащие мноморфные клетки с признаками нейроэндокринной дифференцировки: небольшого размера, с эксцентрично расположенными ядрами, азурофильной зернистостью цитоплазмы. По цитологическим признакам пунктат лимфатического узла соответствовал метастазу медуллярной карциномы. По мнению хирурга, ведущего пациентку, уровень кальцитонина – 86 пг/мл (менее 100 пг/мл), поэтому в приоритете рассматривали вариант подозрения на папиллярный рак щитовидной железы.

Клинический случай интересен тем, что при цитологической диагностике материала, полученного из узла щитовидной железы, морфологическая картина содержала признаки папиллярного и медуллярного рака. Цитограмма лимфатического узла соответствовала метастазу опухоли с нейроэндокринной дифференцировкой (медуллярному раку). В этом случае уро-

вень кальцитонина, который является патогномоничным признаком в отношении медуллярного рака щитовидной железы, оказался ниже значения, указанного в клинических рекомендациях.

После проведения гистологического исследования получен окончательный диагноз «Медуллярный рак щитовидной железы».

Клинический случай 3

Пациент Т., 57 лет. Считает себя больным с сентября 2024 г., когда при выполнении МРТ выявлен узловой зоб. По результатам УЗИ обнаружено узловое образование 18 × 13 мм с ровным контуром, соответствующим классификации EU-TIRADS категории 3 (образование с низким риском злокачественности – 2–4 %). Гормоны щитовидной железы не указаны. Выполнена ТИАБ узла левой доли щитовидной железы. При микроскопии окрашенных препаратов отмечена умеренная клеточность, определялась мономорфная популяция разрозненно лежащих опухолевых клеток с нерезко выраженными признаками злокачественности. Фон мазков – чистый, коллоид, амилоид отсутствуют, ядерно-цитоплазматическое соотношение в клетках сдвинуто в сторону ядра, отмечается нежная цитоплазма с азурофильной зернистостью.

Признаки соответствуют опухолям с онкоцитарной дифференцировкой – онкоцитарная фолликулярная опухоль из В-клеток, медуллярная карцинома, метастаз светлоклеточного рака почки. Результат исследования – цитологическая картина опухоли с онкоцитарной дифференцировкой. Рекомендовано исследование крови на кальцитонин. Его концентрация, определенная перед проведением операции, составила 259,2 пг/мл. После выполнения операции с гистологическим исследованием пациенту выставлен окончательный диагноз «Медуллярный рак щитовидной железы».

Представленный случай интересен тем, что признаки злокачественности не выражены, но специфический вид ядер с грубым хроматином по типу «соль-перец» не исключал наличия медуллярной карциномы.

Заключение

Диагностика медуллярного рака щитовидной железы – это сложный процесс, в котором важно учитывать все этапы. Основной показатель – исследование крови на кальцитонин – имеет высокий уровень достоверности при значении выше 100 пг/мл. Как показывает практика, при более низких значениях медуллярный рак может быть диагностирован, первостепенную роль играет результат цитологического исследования.

При выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием можно заподозрить медуллярную карциному по ряду морфологических признаков. Их наличие предусматривает проведение дифференциальной диагностики с другими неоплазиями щитовидной железы, в том числе доброкачественными. Для специалиста, выполняющего морфологическую диагностику, важно руководствоваться информацией о гормональном статусе пациента, в том числе учитывать результаты исследования крови на кальцитонин. Это позволит избежать неопределенности и подготовить заключение в утвердительной форме.

При дифференциальной диагностике вида злокачественного новообразования щитовидной железы необходимо цитологическое исследование измененных лимфоузлов. При метастазировании медуллярной карциномы в лимфатические узлы в результатах цитологического исследования обнаруживают признаки нейроэндокринного происхождения, характерные для этого патологического процесса.

Список литературы

1. Медулярный рак щитовидной железы: клинические рекомендации, 2024.
2. Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медулярного рака: «серая зона» / *Н. В. Северская, А. А. Ильин, И. В. Чеботарева [и др.]* // Опухоли головы и шеи. – 2022;12(2):79–88. DOI:10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88.
3. Дооперационная диагностика медулярного рака щитовидной железы, сонографические находки / *А. А. Ильин, Ф. Е. Севрюков, П. А. Исаев [и др.]* // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10, № 381. – С. 104–105.
4. Falsely elevated thyroglobulin and calcitonin due to rheumatoid factor in non-relapsing thyroid carcinoma: a case report / *G. A. Lupoli, L. Barba, A. Liotti [et al.]* // *Medicine (Baltimore)*. – 2019;98(5): e14178. DOI: 10.1097/MD.00000000000014178.
5. Macrocalcitonin is a novel pitfall in the routine of serum calcitonin immunoassay / *T. G. Alves, T. S. Kasamatsu, J. H. Yang [et al.]* // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016;101(2):653–8. DOI: 10.1210/jc.2015-3137.