

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.441–006.6–091

КИСЕЛЕВ

Павел Геннадьевич

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.15 – патологическая анатомия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Минск 2005

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РБ, заведующий кафедрой патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Черствый Евгений Давыдович

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Демидчик Юрий Евгеньевич

Официальные оппоненты – доктор медицинских наук, профессор, руководитель патоморфологической группы ЦНИЛ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
Швед Иван Адамович

кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением ГУ «НИИ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова»
Дубровский Александр Чеславович

Оппонирующая организация – УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Защита состоится «27» декабря 2005 в 16⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г.Минск, пр. Дзержинского, 83.
Телефон ученого секретаря: 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «23» ноября 2005 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

А.И. Герасимович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

После аварии на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 году проблемы тиреоидной патологии приобрели особую актуальность в Республике Беларусь [Демидчик Е.П. с соавт., 1992,1999]. Беспрецедентный рост заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы (ЩЖ) у детей и подростков и преобладание данной формы у взрослых, обусловил то, что основное внимание в ряде крупных научных исследований было посвящено решению именно этой проблемы. Вместе с тем намного меньше внимания до настоящего времени уделялось другим карциномам ЩЖ, в том числе и медуллярной. При этом результаты лечения этой группы больных остаются на невысоком уровне по сравнению с ПРЩЖ.

Сохраняются объективные трудности в выявлении как спорадической, так и наследственных форм МРЩЖ в связи с необходимостью использования ряда дорогостоящих методов исследования: компьютерной томографии, магниторезонансной томографии, определения суточной экскреции метанефрина, уровня ионизированного кальция и кальцитонина в сыворотке крови, молекулярно-генетических методик. В связи с тем, что в ряде работ [Randolph G.W. с соавт., 2000; Modigliani E. с соавт., 2000; Mulligan L.M. с соавт., 1995; Dralle H. с соавт., 1998] показан высокий удельный вес наследственных форм опухоли в детском и подростковом возрасте, большое значение приобретает своевременная диагностика и выявление лиц из группы риска, родственников больных наследственным МРЩЖ. Целенаправленное обследование таких людей позволяет обнаружить заболевание на ранних стадиях развития и ведет к достижению высоких результатов в лечении наследственных форм заболевания [Randolph G.W. с соавт., 2000; Modigliani E. с соавт., 1995, 2000; Dralle H. с соавт., 1998].

Несмотря на большое число зарубежных публикаций, посвященных клинической и морфологической диагностике МРЩЖ, остается ряд нерешенных вопросов в изучении морфологических особенностей как спорадических, так и наследственных форм опухоли [Modigliani E. с соавт., 1998; Mulligan L.M. с соавт., 1995; Raue F. с соавт., 1993; Dottorini M.E. с соавт., 1996; Randolph G.W. с соавт., 1997; Heshmati H.M. с соавт., 1997; Bergholm U. с соавт., 1997; Dean D.S. с соавт., 2000; Nyerg S.L. с соавт., 2000]. Среди них важное место занимают комплексные исследования гистологического строения опухоли, ее клинического течения и молекулярно-генетических особенностей. Необходимо заметить, что выводы разных авторов, изучавших данную проблему, зачастую носят противоречивый характер [Scopsi L. с соавт., 1996; Kebebew E. с соавт., 2000].

Все вышеизложенное послужило основанием для выполнения представленного исследования.

Связь работы с крупными научными программами, темами. Работа выполнялась в рамках темы НИР «Современные методы в диагностике и прогнозировании некоторых опухолей человека», № государственной регистрации 20004080 (2001-2005 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель: изучить морфологические особенности и клинические проявления медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь

Задачи:

1. Изучить патоморфологию медуллярного рака щитовидной железы и выделить гистологические признаки, определяющие течение заболевания.
2. Определить морфологические признаки характерные для наследственных форм опухоли.
3. Дать оценку роли, возможностям и диагностической значимости морфологического метода исследования на различных этапах верификации медуллярной карциномы щитовидной железы (дооперационном и интраоперационном).
4. Установить морфологические и клинические признаки, определяющие прогноз медуллярного рака щитовидной железы и оценить эффективность используемых методов лечения больных.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования явился медуллярный рак щитовидной железы. Предметом исследования был операционный материал 164 больных, находившихся на лечении в РЦ ОЩЖ по поводу медуллярного рака щитовидной железы, с января 1986 по март 2003 года включительно.

Методология и методы проведенного исследования. В основе работы лежит комплексное клиничко-морфологическое исследование, включающее цитологический, гистологический, иммуноцитохимический, иммуногистохимический, молекулярно-генетический методы, а также анализ клинических данных. Для обработки и анализа полученных результатов применялись различные методы описательной и сравнительной статистики.

Научная новизна и значимость полученных результатов

1. Впервые установлено прогностическое значение таких морфологических признаков медуллярного рака щитовидной железы, как С-клеточная гиперплазия, опухолевая инвазия кровеносных сосудов и склероз ткани опухоли.
2. Впервые в Республике Беларусь выявлены мутации в *ret* протоонкогене у больных с наследственными формами опухоли.
3. Установлено достоверное значение таких морфологических признаков, как размер опухоли, характер ее роста, наличие амилоида, капсула вокруг опухоли, некроз ее ткани, степень экспрессии кальцитонина опухолевыми клетками, фонового лимфоцитарного тиреоидита, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, для оценки течения и исхода заболевания.

4. Впервые разработан морфологический алгоритм для выделения гистологических вариантов медуллярного рака щитовидной железы.

5. Установлена значимость выделенных гистологических критериев для дифференциальной диагностики между С-клеточной гиперплазией и медуллярной микрокарциномой.

Практическая значимость полученных результатов

1. Установленная высокая диагностическая эффективность стандартных и современных морфологических методик, позволяет рекомендовать их для широкого применения при верификации медуллярного рака щитовидной железы.

2. Апробированная методика молекулярно-генетического выявления мутации в *ret* протоонкогене, основанная на рестрикционном анализе, позволяет проводить надежную диагностику наследственных форм опухоли и выявлять лиц из групп риска, носителей мутантного *ret* протоонкогена, среди родственников больных.

3. Установленные морфологические особенности опухоли (многофуксный рост, поражение обеих долей щитовидной железы, сочетание с С-клеточной гиперплазией) позволяют проводить отбор случаев для дальнейшего исследования и подтверждения наследственных форм заболевания.

4. Выявление опухоли на стадии медуллярной микрокарциномы позволяет достичь высоких показателей в лечении заболевания.

5. Выделенная, по результатам исследования, группа клинических и морфологических признаков, позволяет прогнозировать течение и исход медуллярного рака щитовидной железы.

6. Результаты работы подтверждают, что используемые методы адъювантной лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии не оказывают достоверного позитивного влияния на выживаемость больных медуллярным раком щитовидной железы.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Медуллярный рак щитовидной железы в Республике Беларусь характеризуется агрессивным ростом и неблагоприятным клиническим течением.

2. Существует группа морфологических и клинических признаков медуллярного рака щитовидной железы, определяющих прогноз заболевания.

3. Среди изученных гистологических вариантов медуллярного рака щитовидной железы веретенноклеточный вариант опухоли характеризуется достоверно более низкой выживаемостью больных.

Личный вклад соискателя. Морфологические исследования (рутинные, иммуноцитохимическое и иммуногистохимическое), формирование базы данных, сбор информации о больных, статистическая обработка полученных результатов выполнены соискателем самостоятельно в полном объеме.

Молекулярно-генетическое исследование мутаций в *ret* протоонкогене выполнено соискателем совместно с к.б.н. Кустановичем А.М. в молекулярно-генетической лаборатории ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии».

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены на Республиканской конференции «Клиническая эндокринология: актуальные вопросы лечения и профилактики» (Минск, 2003); III съезде онкологов и радиологов СНГ (Минск, 2004); Международной научной конференции «Актуальные проблемы современной медицины 2004» (Минск, 2004); заседании Минского городского научного общества патологоанатомов (Минск, 2005).

Опубликованность результатов. По результатам исследования опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных медицинских журналах, 1 статья в научном сборнике и 1 тезисное сообщение, что в сумме составляет 26 страниц.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 4 глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованных источников, списка публикаций автора и приложения. Работа изложена на 150 страницах, содержит 33 таблицы, 43 рисунка и 4 приложения. Список использованных источников включает 172 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на архивном и текущем операционном материале 164 случаев МРЦЖ больных, находившихся на лечении в Республиканском центре опухолей щитовидной железы (РЦОЩЖ) за период с января 1986 по март 2003 года включительно. Клинические данные получены из первичной медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты). При их анализе учитывали пол, возраст пациента на момент первой операции на ЩЖ, длительность анамнеза заболевания, наличие клинических симптомов, объем оперативного вмешательства, использование дополнительных методов лечения (лучевая и химиотерапия), наличие регионарных и отдаленных метастазов, феохромоцитомы, возникновение рецидивов и их характер, длительность безрецидивного периода.

Распространенность опухолевого процесса оценивалась в соответствии с pTNM UICC 6-го пересмотра (Sobin H. с соавт., 2002г.).

Для морфологического исследования ткань ЩЖ и лимфатических узлов фиксировалась в 10% нейтральном формалине, обрабатывалась по стандартной методике и заключалась в парафин. Толщина гистологических срезов составила 4 мкм.

Во всех случаях диагноз МРЩЖ был верифицирован морфологически по гистологическим препаратам, окрашенным гематоксилином и эозином, конго красным на амилоид, на основе критериев, изложенных во 2-ом издании международной гистологической классификации опухолей ЩЖ (1988 г.).

При морфологическом исследовании оценивались следующие признаки: диаметр опухолевого узла, характер роста опухоли (поражение одной или обеих долей ЩЖ, одно- или многофокусный, инвазия анатомической капсулы органа), наличие капсулы вокруг опухолевого узла и признаков ее инвазии, опухолевая инвазия кровеносных сосудов, присутствие амилоида в ткани опухоли, вторичные изменения в опухоли (склероз, некроз, кальцификаты), наличие С-клеточной гиперплазии, сочетание с фоновым лимфоцитарным тиреоидитом, зобом, наличие и распространенность метастазов в лимфатических узлах.

В некоторых из изученных случаев часть клинических и морфологических признаков не удалось установить в связи с тем, что первоначально больные оперировались в лечебных учреждениях общего профиля и в РЦОЩЖ поступали для повторного лечения по поводу рецидива болезни.

В 124 случаях проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) по стандартной avidин-биотин пероксидазной методике с позитивным и негативным контролем (Vectastain ABC Kit, Vector Laboratories Inc.). Использованы коммерческие моноклональные антитела (Ат) к кальцитонину (разведение 1:100) (ДАКО, М3509), хромогранину (разведение 1:100) (ДАКО, М0869) и тиреоглобулину (разведение 1:200) (ДАКО, М0781). В качестве хромогена применяли диаминобензидин (Sigma). Специфичность окраски контролировалась путем исключения первичных антител и внутренним контролем в препарате.

Экспрессия опухолевыми клетками кальцитонина оценивалась исходя из процента иммунопозитивных опухолевых клеток в 10 случайно выбранных полях зрения на большом увеличении микроскопа (x400): отсутствие экспрессии – 0 баллов, < 25% – 1 балл, 25-50% – 2 балла, 50-75% – 3 балла, > 75% – 4 балла.

Критерием С-клеточной гиперплазии (СКГ) было наличие 50 и более кальцитонин-позитивных клеток в одном поле зрения на малом увеличении (x100).

В 12 случаях МРЩЖ выполнено иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами к кальцитонину (ДАКО М3509). Мазки-отпечатки получали с поверхности разреза опухолевого узла при визуальном исследовании операционного материала. После подсушивания стекол на воздухе в течение 20-30 минут, производилась фиксация материала в ацетоне в течение 10-15 минут. Затем часть стекол с каждого случая окрашивали по методу Романовского-Гимзы, а на остальных стеклах проводили иммуноцитохимиче-

ское исследование с Ат к кальцитонину по стандартной авидин-биотин пероксидазной методике.

Молекулярно-генетическое исследование *ret* протоонкогена выполнено в лаборатории молекулярной генетики ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии» совместно с кандидатом биологических наук А.М. Кустановичем. Геномную ДНК в 8 случаях выделяли из лейкоцитов периферической крови и в 2 – из архивного материала: парафиновых блоков опухолевой и интактной ткани ЩЖ, а также лимфатических узлов с использованием GeneElute Mammalian Genomic DNA Miniprep kit (Sigma, США). Праймеры для проведения ПЦР-амплификации 11 и 16 экзона гена *ret* [Frank-Raue K. с соавт., 1996] синтезированы в НТООО «АКТЕХ» при НИИ физико-органической химии НАН РБ. ПЦР выполнена по известной методике [Frank-Raue K. с соавт., 1996]. Продукты амплификации 11 и 16 экзонов гена *ret* подвергнуты рестрикции с использованием рестриктаз *HhaI* (ER0481) и *BseGI*(*FokI*) (ER0871) (Fermentas Int. Inc., Канада), соответственно. Продукты рестрикции подвергали электрофорезу в 2% агарозном геле, содержащем этидиум бромид. Электрофорез проходил в течение 45 минут при напряжении 150 В и силе тока 150 мА в аппарате для горизонтального электрофореза GNA-200 (Amersham Biotech, Швеция). Результаты электрофореза фиксировали на документирующей системе Gel Doc 2000 (Bio-Rad, США) и анализировали с помощью программного обеспечения Quantity One 5.0. (Bio-Rad, США). Перед забором крови все пациенты были информированы об исследовании и дали письменное согласие на участие в нем.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного пакета SPSS 11.0 (SPSS, Inc.) и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Количественными признаками были только временные параметры, возраст и размеры опухоли. Остальные признаки были качественные и полуколичественные. Взаимосвязь между показателями определялась при помощи непараметрического двустороннего коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Для сравнения двух выборок использовался непараметрический двусторонний метод U-критерия Манна-Уитни. Выживаемость больных рассчитывалась моментным методом по Каплану–Мейеру. Прогностическое значение того или иного параметра оценивалось с использованием анализа выживаемости по Каплану–Мейеру и логарифмического рангового критерия (\log -rank). За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$. Для многовариантного анализа значимых прогностических факторов использовалась регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса.

Результаты исследований и их обсуждение

Возраст больных МРЦЖ на момент первой операции колебался от 12 до 77 лет, в среднем – $48,4 \pm 14,9$ лет. Соотношение полов в исследованной группе составило 1:2,5 (47 лиц мужского пола и 117 – женского).

В зависимости от стадии заболевания больные были распределены следующим образом: I стадия (T1N0M0) – 52 (31,7%), II (T2-3N0M0) – 30 (18,2%), III (T1-3N1aM0) – 16 (9,8%), IVa (T4aN0-1aM0, T1-4aN1bM0) – 56 (34,1%), IVb (T4bN0-1M0) – 5 (3,0%), IVc (T1-4bN0-1M1) – 3 (1,8%). В 2 случаях стадию заболевания установить не удалось, в связи с отсутствием данных о размере опухоли и характере ее роста.

В 118 ($71,9\% \pm 3,5\%$) случаях при макроскопическом исследовании удаленной щитовидной железы (ЩЖ) опухоль была представлена одним или несколькими узлами, реже (9 ($5,5 \pm 1,8\%$) наблюдений) отмечен диффузный характер роста. У 37 ($22,6 \pm 3,3\%$) пациентов отсутствовали достоверные сведения о макроскопической картине карциномы в ЩЖ. Диаметр выявленных опухолевых узлов варьировал от 2 до 80 мм, медиана 20,0 мм (межквартильный диапазон 13,0 – 30,0 мм).

Для МРЦЖ макроскопически был характерен инфильтрирующий характер роста. В большинстве случаев (67,1%) отсутствовала четкая граница между опухолью и тканью ЩЖ. В некоторых наблюдениях эта граница была четко различимой (32,9%), редко (9,1%) с видимой глазом белесоватой капсулой. На разрезе опухолевый узел, как правило (48% случаев), был желтого цвета, реже белого, серого или розового. Поверхность новообразования была мелкобугристая, пестрого вида за счет мелких кровоизлияний.

Срочное гистологическое исследование операционного материала выполнено у 63 ($38,4 \pm 3,8\%$) больных, находившихся на лечении в РЦ ОЦЖ. Из них в 5 ($7,9 \pm 3,4\%$) случаях злокачественный характер новообразования не был диагностирован. В тех наблюдениях, когда оно было расценено как злокачественное, заключения врача-патологоанатома были следующими: а) МРЦЖ или подозрение к нему – 42 ($72,4 \pm 5,9\%$) случая; б) солидный рак без дополнительных уточнений – 7 ($12,1 \pm 4,3\%$); в) папиллярный рак – 7 ($12,1 \pm 4,3\%$); г) фолликулярный рак – 2 ($3,4 \pm 2,2\%$). Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и специфичности метода для интраоперационной диагностики МРЦЖ. Диагностическая чувствительность срочного гистологического исследования при МРЦЖ составила 92,1%, диагностическая специфичность и эффективность – 98,4% и 95,3% соответственно.

Перед операцией в РЦОЦЖ в 77 ($47,0 \pm 3,9\%$) случаях проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ. Из них у 37 ($48,1 \pm 5,7\%$) больных цитологическим методом был верифицирован МРЦЖ, у 21 ($27,3 \pm 5,1\%$) – подозрение к раку без дополнительных уточнений, у 19 ($24,7 \pm 3,5\%$) – дано заключение

ние о доброкачественном процессе или недостаточном количестве материала. Диагностическая чувствительность цитологического исследования составила 75,3%, диагностическая специфичность – 100%, диагностическая эффективность – 87,7%. Так как наибольшие трудности в цитологической диагностике МРЦЖ возникают при недостаточном количестве материала получаемого при тонкоигольной биопсии узла в ЩЖ, а также при нетипичной микроскопической картине, в 12 наблюдениях было выполнено иммуноцитохимическое исследование с моноклональными Ат к кальцитонину. Позитивная реакция опухолевых клеток с Ат к кальцитонину была обнаружена во всех исследованных случаях в виде золотисто-коричневого гранулярного окрашивания цитоплазмы. Таким образом, иммуноцитохимическое исследование, по нашим данным, обладает 100% диагностической эффективностью при МРЦЖ.

При гистологическом исследовании операционного материала нами установлено, что в 115 случаях (71,4±3,6%) опухоль обладала однофокусным ростом. В 46 (28,6±3,6%) наблюдениях было обнаружено несколько фокусов роста карциномы. У 128 (79,5±3,2%) больных карцинома поражала одну долю ЩЖ, у 33 (20,5±3,2%) – обе доли. Установлено, что в группе пациентов с многофокусной и двусторонней опухолью достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались экстратиреоидный рост карциномы, СКГ, инвазия кровеносных сосудов, очаги склероза опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах и отдаленные метастазы. Обнаружены достоверные ($p < 0,05$) различия в возрасте больных в группах с однофокусным и многофокусным ростом МРЦЖ. В случаях с многофокусной и двусторонней карциномой достоверно ($p < 0,05$) реже обнаруживалась капсула вокруг опухоли, ФЛТ и зоб.

В большинстве наблюдений (117 (72,2±3,5%)) новообразование было ограничено тканью ЩЖ. Инвазия за пределы капсулы органа сопровождалась прорастанием в жировую клетчатку, мышцы шеи, трахею, яремную вену и сонную артерию. Установлено, что в группе с экстратиреоидным ростом карциномы диаметр доминирующего опухолевого узла, частота многофокусного роста и двустороннего поражения, инвазии кровеносных сосудов, склероза и некроза в узле, регионарных метастазов была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой интратиреоидного МРЦЖ. В то же время, в группе с экстратиреоидным ростом карциномы наблюдалось достоверно ($p < 0,05$) меньше случаев с наличием капсулы вокруг опухоли и выраженной экспрессией кальцитонина.

Поражение метастазами регионарных лимфатических узлов (pN) было отмечено у 80 (49,4±3,9%) пациентов, из них у 16 (9,9±2,4%) – pN1a и у 64 (39,5±3,9%) – pT1b. Во всех случаях, при которых опухолевый узел классифицировался как pT4, были обнаружены регионарные метастазы в глубоких шейных лимфатических узлах. В группе пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались лица

мужского пола, с клиническими симптомами болезни, с многофокусным, двусторонним и экстратиреоидным ростом карциномы, с диаметром опухоли более 40 мм, опухолевой инвазией кровеносных сосудов, наличием очагов некроза и склероза опухоли, низкой степенью экспрессии кальцитонина, сочетающиеся с СКГ. В то же время, у таких больных достоверно реже ($p < 0,05$) наблюдались случаи с наличием вокруг опухоли соединительнотканной капсулы.

При гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в большинстве ($62,3 \pm 3,9\%$) случаев строение карциномы соответствовало классическому варианту МРЦЖ: солидные клеточные скопления, местами переходящие в трабекулы и альвеолы, образованные одним или несколькими рядами опухолевых клеток, были разобщены сосудами и прослойками соединительной ткани различной толщины. Опухолевые клетки округлой, полигональной и веретенообразной формы были представлены в варьирующем количественном соотношении. Характерным признаком было веерообразное скопление клеток вокруг мелких кровеносных сосудов. Наружные контуры таких сосудисто-клеточных комплексов, обычно без четких границ переходили в массу паренхиматозных элементов опухоли. Ядра клеток округлой формы, с мелко- и крупноглыбчатым хроматином и округлыми ядрышками, формирующими характерную картину «соль и перец». Митозы встречались редко. Только в $4,4 \pm 1,6\%$ случаев обнаружено обилие митозов, в том числе патологических.

Амилоид присутствовал в 115 ($72,3 \pm 3,6\%$) случаях, в виде варьирующих по объему аморфных масс, лежащих в стромальных прослойках и между комплексов опухолевых клеток. В 56 ($48,7 \pm 4,7\%$) наблюдениях он сочетался со склерозом ткани опухоли. При окраске препаратов конго-красным, массы амилоида приобретали характерный кирпично-красный цвет и давали своеобразное желто-зеленое свечение в поляризованном свете. В $8,3 \pm 2,2\%$ случаев массы амилоида занимали практически весь объем карциномы, в $40,1 \pm 3,9\%$ – количество его было минимальным, а в остальных $23,6 \pm 3,4\%$ – умеренным. В группе больных с амилоидозом опухоли достоверно ($p < 0,05$) реже встречался многофокусный рост МРЦЖ.

В 41 из 155 ($26,5 \pm 3,6\%$) наблюдений отмечено сочетание карциномы с фоновым лимфоцитарным тиреоидитом (ФЛТ). Он определялся в ткани ЩЖ в виде очаговых лимфогистиоцитарных инфильтратов различной степени выраженности. Установлено, что в группе больных с ФЛТ достоверно ($p < 0,05$) чаще встречались лица женского пола, с однофокусным ростом карциномы, с капсулой вокруг опухоли, кальцинатами в ее ткани и без отдаленных метастазов.

Почти в половине исследованных случаев (75 из 155 ($48,4 \pm 4,0\%$)) микроскопически отмечено наличие вокруг опухоли соединительнотканной капсулы различной степени выраженности. Следует отметить, что среди них были и те, которые макроскопически не обладали капсулой. В 3 ($4,0 \pm 2,3\%$) наблюдениях

отсутствовали гистологические признаки ее инвазии («инкапсулированный вариант МРЦЖ»), в 10 (13,3±4,0%) – обнаружена инвазия только ее кровеносных сосудов, в 62 (82,7±4,4%) – полная инвазия капсулы опухоли. В 1 из 3 случаев инкапсулированного варианта, были метастазы в регионарные лимфатические узлы. Это подтверждает мнение ряда исследователей [Rosai J. с соавт., 1992; Хмельницкий О.К., 2002] о том, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные подтверждающие существование «медуллярных аденом» ЦЖ. В тех наблюдениях, когда вокруг опухоли обнаруживалась капсула, достоверно реже ($p < 0,05$) встречались двусторонний, многофокусный и экстратиреоидный рост карциномы, инвазия кровеносных сосудов, склероз опухоли, СКГ, метастазы в регионарные лимфатические узлы. С другой стороны, в этой группе было достоверно ($p < 0,05$) больше случаев с ФЛТ и выраженной экспрессией кальцитонина опухолевыми клетками.

Опухолевая инвазия кровеносных сосудов обнаружена в 93 (58,9±3,9%) наблюдениях. Этот признак учитывался при анализе лишь в тех случаях, когда сосуд можно было однозначно трактовать как кровеносный (наличие мышечной оболочки в стенке сосуда, эритроцитов в его просвете, эндотелиальной выстилки), и при четкой связи опухолевых комплексов с сосудистой стенкой. Из 93 случаев с опухолевой инвазией кровеносных сосудов в 23 (24,7±4,5%) обнаружены отдаленные метастазы в различных органах. При этом из 65 наблюдений без признаков сосудистой инвазии, лишь в 1 (1,5±1,5%) выявлены метастазы карциномы в легких. В группе больных, с опухолевой инвазией кровеносных сосудов, достоверно ($p < 0,05$) чаще наблюдались такие признаки, как многофокусный рост, двустороннее поражение ЦЖ, экстратиреоидный рост, случаи с низкой экспрессией кальцитонина, склероз и некроз опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов и отдаленные метастазы.

Вторичные изменения в опухолевой ткани были представлены склерозом, некрозом и кальцификатами.

В 71 (45,2±4,0%) случае обнаружены очаги склероза различной степени выраженности. Установлено, что в группе пациентов со склерозом опухоли достоверно ($p < 0,05$) больше был средний диаметр опухолевого узла, чаще встречались случаи с экстратиреоидным ростом, без капсулы, инвазией кровеносных сосудов, регионарными и отдаленными метастазами.

В 13 (8,2±2,2%) наблюдениях в опухоли выявлены очаги некроза. Они были представлены эозинофильными участками деструкции опухолевой ткани, локализующимися как в центральных, так и периферических отделах карциномы. В группе больных с некрозом опухоли достоверно ($p < 0,05$) больше был средний диаметр опухолевого узла, чаще встречались инвазия кровеносных сосудов, регионарные и отдаленные метастазы.

Кальцификаты в опухолевой ткани обнаружены в 43 (27,4±3,6%) случаях. Микроскопически они были представлены округлыми или неправильной

формы отложениями солей извести в строме и паренхиме опухоли. Среди них встречались и такие, которые внешне напоминали истинные псаммомные тельца при папиллярном раке ЩЖ. Установлено, что в группе больных с кальцификатами в опухоли достоверно ($p < 0,05$) чаще встречались склероз опухоли и признаки ФЛТ в окружающей ткани ЩЖ.

В 93 ($56,7 \pm 3,9\%$) наблюдениях изучена экспрессия кальцитонина клетками МРЦЖ. Все случаи были кальцитонин-позитивные. В большинстве ($65,6\%$) из них экспрессия была отмечена в 75% и более опухолевых клеток. Лишь у 6 ($6,5 \pm 2,6\%$) больных количество кальцитонин-позитивных клеток не превышало 25% . Установлены – прямая достоверная слабая корреляционная связь между экспрессией опухолевыми клетками кальцитонина и наличием капсулы вокруг опухоли ($\rho = 0,216$; $p = 0,039$); – обратные достоверные слабые корреляционные связи между экспрессией опухолевыми клетками кальцитонина и наличием экстратиреоидного роста опухоли ($\rho = -0,255$; $p = 0,014$), инвазией кровеносных сосудов ($\rho = -0,209$; $p = 0,044$), склерозом опухоли ($\rho = -0,265$; $p = 0,010$), метастазами в регионарные лимфатические узлы ($\rho = -0,345$; $p = 0,001$), отдаленными метастазами ($\rho = -0,273$; $p = 0,008$). При изучении влияния степени экспрессии кальцитонина опухолевыми клетками на прогноз заболевания определено, что случаи с низкой экспрессией (I, II балла) характеризовались достоверно ($p < 0,01$) более низкой выживаемостью больных, чем случаи с высокой экспрессией (III, IV балла).

В 159 ($96,9 \pm 1,3\%$) наблюдениях, в зависимости от особенностей гистоархитектоники опухоли, проведена реклассификация на гистологические варианты МРЦЖ. При их выделении мы руководствовались следующим морфологическим алгоритмом:

1. Изучение опухоли на малом увеличении микроскопа ($\times 100$), с определением гистоархитектоники доминирующего компонента.

1.1. Если опухоль имеет солидное строение, то проводится оценка фенотипа доминирующего клеточного компонента, на большом увеличении микроскопа ($\times 400$), и отнесение опухоли к одному из таких вариантов как классический, веретеночлесточный, онкоцитарный, светлоклеточный и мелкоклеточный.

1.2. Если опухоль формирует определенные гистологические структуры, то в этом случае производится их оценка и отнесение к одному из таких вариантов как фолликулярный, параганглиомоподобный, гемангиомоподобный, инсулярный и истинный смешанный (медуллярно-фолликулярный).

В результате проведенной реклассификации в 99 ($62,3 \pm 3,9\%$) случаях выставлен классический вариант, в 13 ($8,2 \pm 2,2\%$) – онкоцитарный, в 18 ($11,3 \pm 2,5\%$) – веретеночлесточный, в 4 ($2,5 \pm 1,2\%$) – медуллярно-фолликулярный, в 11 ($6,9 \pm 2,0\%$) – параганглиомоподобный, в 3 ($1,9 \pm 1,1\%$) – мелкоклеточный, в 3 ($1,9 \pm 1,1\%$) – гемангиомоподобный, в 4 ($2,5 \pm 1,2\%$) – светлоклеточный, в 3 ($1,9 \pm 1,1\%$) – инсулярный и в 1 ($0,6 \pm 0,6\%$) – фолликулярный.

В таблице 1 представлена частота ряда клинико-морфологических признаков при различных гистологических вариантах МРЦЖ.

В связи с тем, что количество наблюдений по некоторым из гистологических вариантов было незначительным, анализ прогностического значения по данному признаку выполнен только для классического, онкоцитарного, веретенноклеточного и параганглиомоподобного вариантов МРЦЖ. В результате установлено, что только веретенноклеточный вариант характеризуется достоверно ($p=0,035$) более плохим прогнозом заболевания по сравнению с классическим. Вместе с тем необходимо отметить, что во всех случаях мелкоклеточного и инсулярного вариантов МРЦЖ отмечены такие неблагоприятные морфологические признаки, как инвазия кровеносных сосудов и метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения редких вариантов МРЦЖ, для установления их возможного влияния на исход заболевания.

В 150 ($91,5\pm 2,2\%$) случаях исследовалась перитуморозная зона и вторая доля ЩЖ для выявления СКГ. Из них в 50 ($33,3\pm 3,9\%$) наблюдениях обнаружена СКГ. Она была представлена диффузной или очаговой пролиферацией С-клеток ЩЖ. Диффузная СКГ выявлялась только в препаратах, окрашенных ИГХ с Ат к кальцитонину. Узловая СКГ определялась как на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, так и при ИГХ с Ат к кальцитонину. Для СКГ было характерно появление признаков атипии в клетках в виде увеличения их размеров, по сравнению с нормальными С-клетками, анизонуклеоза и гиперхромии ядер. При узловой гиперплазии С-клетки, пролиферируя в пределах фолликула ЩЖ, постепенно вытесняли фолликулярный эпителий, вплоть до полной облитерации просвета фолликула. В качестве дифференциальных критериев между СКГ и медуллярной микрокарциномой нами использовались следующие признаки: а) распространение С-клеток за пределы базальной мембраны фолликула с ее разрушением; б) появление склероза вокруг очагов инвазивного роста; в) выраженная С-клеточная атипия; г) отложения амилоида в очагах пролиферации С-клеток. Для более четкой визуализации базальной мембраны фолликулов препараты окрашивали реактивом Шиффа. Средний возраст пациентов с СКГ составил $39,4\pm 16,1$ лет, что было достоверно ($p<0,001$) меньше, чем в группе без признаков СКГ ($53,2\pm 12,7$ лет). У больных с СКГ, достоверно ($p<0,001$) чаще наблюдались двусторонние и многофокусные карциномы ЩЖ, но достоверно ($p<0,001$) реже встречались инкапсулированные опухоли.

К медуллярной микрокарциноме были отнесены случаи МРЦЖ с диаметром доминирующего опухолевого узла менее 1,0 см. В соответствии с этим определением отобрано 29 ($18,2\pm 3,1\%$) случаев. Возраст больных варьировал от 15 до 77 лет и в среднем составил $49,4\pm 17,1$ лет. Большинство из наблюде-

Таблица 1

Сравнительная характеристика гистологических вариантов МРЩЖ по ряду клинико-морфологических признаков

Вариант	T1	T2	T3	T4	N0	N1a-b	M1	MФ	ДС	ЭТ	КО	АМ	ФЛТ	ИКС	СК
Классический¹ (n=99)	39 ² (39,8) ³	23 (23,5)	21 (21,4)	15 (15,3)	48 (49,0)	50 (51,0)	16 (16,2)	32 (32,3)	26 (25,6)	33 (33,7)	38 (39,6)	77 (78,6)	29 (30,2)	62 (63,3)	47 (48,5)
Онкоцитарный (n=13)	7 (54)	4 (31)	2 (15)	0	6 (46)	7 (54)	1 (8)	3 (23)	3 (23)	2 (15)	5 (38)	9 (69)	3 (23)	5 (38)	8 (62)
Веретенноклеточный (n=18)	7 (39)	4 (22)	5 (28)	2 (11)	8 (44)	10 (56)	5 (28)	5 (29)	2 (12)	5 (28)	10 (56)	12 (67)	4 (23)	12 (67)	10 (56)
Смешанный медулярно-фолликулярный (n=4)	3 (75)	1 (25)	0	0	3 (75)	1 (25)	0	0	0	0	3 (75)	4 (100)	0	0	0
Парагангиомоподобный (n=11)	5 (45)	3 (27)	3 (27)	0	9 (81)	2 (18)	1 (9)	2 (18)	2 (18)	2 (18)	10 (90)	4 (36)	1 (9)	2 (18)	0
Мелкоклеточный (n=3)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	0	3 (100)	0	0	0	1 (33)	1 (50)	2 (66)	0	3 (100)	1 (33)
Гемангиомоподобный (n=3)	2 (66)	1 (33)	0	0	3 (100)	0	0	1 (33)	0	0	3 (100)	0	0	2 (66)	1 (33)
Светлоклеточный (n=4)	1 (25)	2 (50)	1 (25)	0	1 (25)	3 (75)	0	2 (50)	0	0	3 (75)	4 (100)	1 (25)	3 (75)	3 (75)
Инсулярный (n=3)	0	1 (33)	2 (66)	0	0	3 (100)	1 (33)	1 (33)	0	2 (66)	1 (33)	1 (33)	2 (66)	3 (100)	1 (33)
Фолликулярный (n=1)	1 (100)	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Всего	66 (41,8)	40 (25,3)	35 (22,2)	17 (10,7)	80 (50,3)	79 (49,7)	24 (15,1)	46 (28,6)	33 (20,5)	45 (28,2)	75 (45,7)	115 (72,3)	41 (26,5)	93 (58,5)	71 (45,2)

Примечания: ¹ – в 1 случае классического варианта достоверные данные о категории pT и pN отсутствовали; ² – абсолютные цифры,

³ – относительные цифры (%); МФ – многофокусный рост; ДС – двустороннее поражение щитовидной железы; ЭТ – экстрагиреодный рост; КО – капсула вокруг опухоли; АМ – амилоид; ФЛТ – фоновый лимфоцитарный тиреоидит; ИКС – инвазия кровеносных сосудов; СК – склероз опухоли

ний (16) были амилоид-позитивны. В 12 случаях отмечено сочетание с СКГ, в 7 – двустороннее поражение ЩЖ и в 3 – многофокусный рост.

Такие неблагоприятные, в плане прогноза, морфологические признаки, как экстратиреоидный рост карциномы и метастазы в регионарные лимфатические узлы обнаружены у 2 и 7 больных соответственно. Эти цифры достоверно ($p < 0,01$) меньше, чем в группе пациентов с диаметром опухолевого узла более 10 мм. Установлено, что у больных с микрокарциномой достоверно ($p < 0,05$) реже встречались экстратиреоидный рост опухоли, ее склероз, метастазы в регионарные лимфатические узлы и случаи прогрессирования заболевания.

Клинически МЭН ассоциированный МРЦЖ установлен у 8 ($4,8 \pm 1,7\%$) пациентов. Во всех этих случаях синдром МЭН 2А диагностирован на основании сочетания у больных МРЦЖ и феохромоцитомы. Во всех наблюдениях синдрома МЭН2А МРЦЖ сочетался с СКГ. У 6 из 7 больных опухоль обладала многофокусным ростом, у 5 из 6 – поражала обе доли ЩЖ. Установлено, что в группе с МЭН 2А достоверно меньше был средний возраст пациентов ($p < 0,001$), чаще наблюдались случаи с многофокусным ростом карциномы ($p = 0,002$), двусторонним поражением ЩЖ ($p = 0,001$), сочетающиеся с СКГ ($p < 0,001$).

В ходе данной работы у двух больных выявлен синдром МЭН 2Б. В первом случае диагноз установлен по данным аутопсии. На вскрытии были обнаружены распространенные метастазы МРЦЖ (в легких и печени), недиагностированные при жизни – двусторонняя феохромоцитома и множественные невромы во внутренних органах и средостении. Во втором наблюдении диагноз ретроспективно установлен с помощью молекулярно-генетического исследования, показавшего наличие специфической наследственной мутации в *ret* протоонкогене. В обоих случаях синдрома МЭН 2Б отмечены молодой возраст больных (13 и 15 лет), многофокусный и двусторонний рост карциномы в ЩЖ, сочетание ее с СКГ.

По результатам современных зарубежных исследований, удельный вес наследственных форм МРЦЖ варьирует от 20 до 30% [Randolph G.W. с соавт., 2000; Modigliani E. с соавт., 1995, 2000; Dralle H. с соавт., 1998]. По нашим данным, с учетом 8 случаев синдрома МЭН 2А и 2 – МЭН 2Б, эта цифра составила $6,1 \pm 1,9\%$. Столь значительная разница объясняется вероятнее всего тем, что до настоящего времени в Республике Беларусь не разработано и не внедрено в практику молекулярно-генетическое обследование больных МРЦЖ. Для проверки этой гипотезы в 10 случаях выполнено молекулярно-генетическое исследование, с целью обнаружения известных мутаций в 11 и 16 экзонах *ret* протоонкогена. В результате в 2 наблюдениях выявлены мутаций в *ret* протоонкогене, характерные для наследственных форм МРЦЖ. В одном из них мутация обнаружена в 11 экзоне (634 кодон) *ret* протоонкогене – синдром МЭН2А, а во

втором – в 16 экзоне (918 кодон) – синдром МЭН2Б. Ни у одного из 8 пациентов со спорадическим МРЦЖ мутации в *ret* протоонкогене не обнаружены.

Средний срок наблюдения за больными после операции составил 50,6 месяцев (от 6 до 269). Более 5 лет было прослежено 48 (29,3±3,6%) пациентов, в их числе 15 (9,1±2,3%) – свыше 10 лет после начала лечения. За период исследования 5 (3,1±1,3%) больных выбыло из наблюдения, умерло 36 (22,0±3,2%) человек. В 27 случаях причиной смерти был МРЦЖ, в 2 – вторая злокачественная опухоль, в 1 – ишемическая болезнь сердца, в 1 – послеоперационные осложнения. У 5 пациентов точная причина смерти не была установлена. Показатели 5- и 10-летней наблюдаемой выживаемости составили 77,9% и 59,6% соответственно.

В результате однофакторного анализа установлены следующие неблагоприятные прогностические факторы МРЦЖ: 1) возраст пациентов моложе 20 и старше 60 лет; 2) наличие у больных клинических симптомов заболевания (жалобы на узел, шейный дискомфорт); 3) диаметр опухоли более 40 мм; 4) многофокусный характер роста опухоли; 5) экстратиреоидный характер роста новообразования; 6) инвазия кровеносных сосудов; 7) склероз опухоли; 8) некроз опухоли; 9) низкая экспрессия кальцитонина клетками опухоли; 10) веретенноклеточный гистологический вариант опухоли; 11) отсутствие признаков ФЛТ; 12) отсутствие капсулы вокруг опухоли; 13) метастатическое поражение глубоких шейных лимфатических узлов; 14) отдаленные метастазы к моменту начала лечения.

Для достоверной интерпретации значения прогностических факторов нами использован метод многофакторного анализа, основанный на регрессионной модели Кокса. Он позволяет оценить одновременное независимое влияние ряда факторов и рассчитать относительный риск, связанный с каждым из них. В результате установлено, что в рассматриваемом сочетании морфологических и клинических признаков, самостоятельное прогностическое значение имеют следующие семь показателей: амилоидоз стромы опухоли, С-клеточная гиперплазия, размеры опухолевого узла, многофокусный рост опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы, некроз ткани опухоли и клинические симптомы опухоли на момент установления диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Средний возраст больных медулярным раком щитовидной железы, на момент постановки диагноза, составил 48,4±14,9 лет, с преобладанием среди них лиц женского пола (1:2,5). Для опухоли характерна высокая частота выявления гистологических признаков, определяющих агрессивный характер течения заболевания: у 28,0% больных отмечен экстратиреоидный рост, у 58,9±3,9% – инвазия кровеносных сосудов, у 49,4% – метастазы в регионарные

лимфатические узлы и у 14,6% – отдаленные метастазы. Показатели 5- и 10-летней наблюдаемой выживаемости составили 77,9% и 59,6% соответственно [1, 2, 5, 6].

2. Цитологический метод обладает достаточной чувствительностью и специфичностью на этапе дооперационной диагностики опухоли (диагностическая чувствительность – 75,3%, диагностическая специфичность – 100%, диагностическая эффективность – 87,7%). Использование иммуноцитохимической методики повышает диагностическую эффективность цитологического метода исследования до 100%. Срочное гистологическое исследование следует считать высокочувствительным и специфичным методом интраоперационной диагностики опухоли (диагностическая чувствительность составила 92,1%, диагностическая специфичность – 98,4% и диагностическая эффективность – 95,3%) [3,4].

3. Наследственные формы медуллярного рака характеризуются многофокусным ростом, поражением обеих долей щитовидной железы и сочетаются с С-клеточной гиперплазией [1, 2, 6].

4. Результаты однофакторного анализа демонстрируют следующие неблагоприятные прогностические факторы: 1) возраст пациентов моложе 20 и старше 60 лет; 2) наличие у больных клинических симптомов заболевания (жалобы на узел, шейный дискомфорт); 3) диаметр опухоли более 40 мм; 4) многофокусный характер роста опухоли; 5) отсутствие признаков ФЛТ; 6) отсутствие капсулы вокруг опухоли; 7) экстратиреоидный характер роста новообразования; 8) опухолевая инвазия кровеносных сосудов; 9) склероз ткани опухоли; 10) некроз опухоли; 11) низкая экспрессия кальцитонина клетками опухоли; 12) веретенноклеточный гистологический вариант опухоли; 13) метастазы в глубоких шейных лимфатических узлах; 14) наличие отдаленных метастазов [1, 2, 5].

5. При многофакторном анализе, основанном на использовании регрессионной модели Кокса, установлено, что в рассматриваемом сочетании морфологических и клинических признаков самостоятельное прогностическое значение имеют следующие семь показателей: амилоидоз стромы опухоли, С-клеточная гиперплазия, размеры опухолевого узла, многофокусный рост опухоли, метастазы в регионарные лимфатические узлы, некроз опухоли и клинические симптомы заболевания [1, 2, 5].

6. Основным методом лечения больных остается хирургический. Используемые в настоящее время методики лучевой и химиотерапии не оказывают достоверного позитивного влияния на выживаемость больных [1, 2].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ*Статьи в журналах*

1. Медуллярный рак щитовидной железы. Е.П. Демидчик, Ю.Е. Демидчик, З.Э. Гедревич, М.В. Фридман, А.А. Жилко, В.А. Кондратович, П.Г. Киселев, А.Э. Колобухов // Доклады Национальной академии наук Беларуси. — 2003. — Т.47, №6. — С. 80–87.

2. Отдаленные результаты лечения больных операбельным медуллярным раком щитовидной железы. Ю. Е. Демидчик, Е. П. Демидчик, З. Э. Гедревич, Е. Д. Черствый, М.В. Фридман, А.А. Жилко, П.Г. Киселев, А.М. Неровня, А.Э. Колобухов, В.А. Кондратович, В.В. Ляховский // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. — 2004. — №2.— С. 5–12.

3. Проблемы морфологической диагностики медуллярных карцином щитовидной железы. М.В. Фридман, А.М. Неровня, П.Г. Киселев, В.В. Ляховский, Ю.Е. Демидчик // Белорусский медицинский журнал. — 2004. — №3. — С. 106–108.

4. П.Г. Киселев, Е.Д. Черствой. Иммуноцитохимическая диагностика медуллярного рака щитовидной железы. // Здравоохранение. — 2005. — №4. — С.52–53.

Статьи в сборниках научных работ

5. П.Г. Киселев. Прогностическое значение морфологических факторов медуллярного рака щитовидной железы. // Труды молодых ученых: Сб. научных работ / Под общ. ред. С.Л. Кабака – Мн.: БГМУ, 2004. – С. 50–52.

Тезисные сообщения в научных сборниках

6. П.Г. Киселев, А.М. Неровня. Морфологическая характеристика медуллярного рака щитовидной железы. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 2004 г. В 2 ч. Ч. 2. – Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – С. 467.

РЭЗІЮМЭ

Кісялёў Павел Генадзьевіч

Клініка-марфалагічная характарыстыка медулярнага рака шчытападобнай залозы

Ключавыя словы: паталагічная анатомія, шчытападобная залоза, медулярны рак, сіндром МЭН 2, імунагістахімія, імунацытахімія, малекулярная біялогія, прагнастычныя фактары.

Аб'ект даследавання: аперацыйны матэрыял 164 выпадкаў медулярнага раку шчытападобнай залозы і іх клінічныя дадзеныя.

Мэта даследавання: вывучыць марфалагічныя асаблівасці і клінічныя праявы медулярнага раку шчытападобнай залозы ў Рэспубліцы Беларусь.

Метады даследавання: у працы выкарысталі гісталагічны, цыталагічны, імунагістахімічны і малекулярна-генетычны метады даследавання, параметрычную і непараметрычную статыстыку.

Апаратура: светавы мікраскоп, ампліфікатар, апарат для гарызантальнага электрафарэзу, лічбавая сістэма відэазахопу і візуалізацыі, персанальны камп'ютэр.

Атрыманя вынікі і іх навізна

Усталявана структура і гісталагічныя асаблівасці медулярнага раку. Распрацаваны марфалагічны алгарытм вылучэння гісталагічных варыянтаў медулярнага раку шчытападобнай залозы. Дадзена адзнака дыягнастычнай эфектыўнасці розных марфалагічных метадык. Усталяваны характэрныя марфалагічныя асаблівасці спадчынных формаў пухліны. Упершыню даказана прагнастычнае значэнне пры медулярным раку шчытападобнай залозы прысутнасці інвазіі крывяносных сасудаў, склярозу ткані пухліны і С-цэлявой гіперплазіі. Усталявана верагодная значнасць памера пухліны, характэра яе росту, прысутнасці амілоіда, капсулы вакол пухліны, някрозаў яе ткані, ступені экспрэсіі кальцытаніна яе клеткамі, фонавага лімфацытарнага тірэаідыту, метастатычнага паражэння рэгіянарных лімфатычных вузлоў для адзнакі пlynі і зыходу захворвання.

Ступень выкарыстання атрыманых вынікаў

Вынікі дысертацыі ўкаранёны ў практычную дзейнасць Мінскага гарадскога клінічнага анкалагічнага дыспансеру і гарадскога паталагаанатамічнага бюро г. Мінска.

Укараненне навуковых вынікаў у практычную дзейнасць устаноў аховы здароўя дазволіць падвысіць якасць і сваечасовасць дыягностыкі медулярнага раку шчытападобнай залозы, у тым ліку і спадчынных формаў пухліны.

РЕЗЮМЕ

Киселев Павел Геннадьевич

Клинико-морфологическая характеристика медуллярного рака щитовидной железы

Ключевые слова: патологическая анатомия, щитовидная железа, медуллярный рак, синдром МЭН 2, иммуногистохимия, иммуноцитохимия, молекулярная биология, прогностические факторы.

Объект исследования: операционный материал 164 случаев медуллярного рака щитовидной железы и их клинические данные.

Цель исследования: изучить морфологические особенности и клинические проявления медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь

Методы исследования: в работе использовали гистологический, цитологический, иммуногистохимический и молекулярно-генетический методы исследования, параметрическая и непараметрическая статистика.

Аппаратура: световой микроскоп, амплификатор, аппарат для горизонтального электрофореза, цифровая система видеозахвата и визуализации, персональный компьютер.

Полученные результаты и их новизна

Установлена структура и гистологические особенности медуллярного рака. Разработан морфологический алгоритм выделения гистологических вариантов медуллярного рака щитовидной железы. Дана оценка диагностической эффективности различных морфологических методик. Установлены характерные морфологические особенности наследственных форм опухоли. Впервые доказано прогностическое значение при медуллярном раке щитовидной железы наличия инвазии кровеносных сосудов, склероза в ткани опухоли и С-клеточной гиперплазии. Установлено достоверная значимость размера опухоли, характера ее роста, наличия амилоида, капсулы вокруг опухоли, некрозов в ее ткани, степени экспрессии кальцитонина ее клетками, фонового лимфоцитарного тиреоидита, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов для оценки течения и исхода заболевания.

Степень использования полученных результатов

Результаты диссертации внедрены в практическую деятельность Минского городского клинического онкологического диспансера и городского патологоанатомического бюро г. Минска.

Внедрение научных результатов в практическую деятельность учреждений здравоохранения позволит повысить качество и своевременность диагностики медуллярного рака щитовидной железы, в том числе и наследственных форм опухоли.

SUMMARY

Kiselev Pavel Gennadjevich

The clinico-morphological characteristic of medullary thyroid carcinoma

Key words: pathology, thyroid gland, medullary carcinoma, MEN 2 syndrome, immunohistochemistry, immunocytochemistry, molecular biology, prognostic factors.

Objects and subject of the study: an operational material of 164 cases medullary thyroid carcinoma and their clinical data.

Goal of the study: to study morphological features and the basic clinic of medullary thyroid carcinoma in Byelorussia

Methods of research: histology, immunohistochemistry, cytology, immunocytochemistry and molecular-genetic methods of research, parametric and nonparametric statistics.

The equipment: light microscope, amplifier, vertical gel electrophoresis apparatus, digital system of video capture and visualization, personal computer.

Results and the main findings

The structure and histological features of medullary thyroid carcinoma is established. The morphological algorithm of verification of histological variants of medullary thyroid carcinoma is developed. The estimation of diagnostic efficiency of various morphological techniques is given. Morphological features of hereditary forms of the tumor are established. For the first time the prognostic value of the presence of vascular invasion, sclerosis in tumor tissue and C-cells hyperplasia is proved. The importance of the tumor size, its character of growth, presence of amyloid, capsules around of a tumor, necrosis in its tissue, a degree of calcitonin expression by its cells, lymphocytic thyroiditis, metastases to regional lymph nodes is established for an estimation of prognosis of disease.

Area of application

Results of the work are introduced into practical activities of the Minsk city oncological clinic and a Minsk bureau of pathology.

Introduction of scientific results in practical activities of establishments of public health services will allow to increase quality and timeliness diagnostics of medullary thyroid carcinoma, including hereditary forms of a tumor.