

Российское общество патологоанатомов

**Правила проведения патолого-анатомических исследований
новообразований щитовидной железы**

Класс II МКБ-10

Клинические рекомендации

RPS3.2.2 (2018)

Москва † 2018

УДК 616-091(061/068)
ББК 52.5я7
П68

П68 **Правила проведения патолого-анатомических исследований новообразований щитовидной железы** Класс II МКБ-10. Клинические рекомендации RPS3.2.2(2018) / Воробьев С. Л. / Российское общество патологоанатомов, 2018. – 27 с.

ISBN 978-5-98811-389-8

Клинические рекомендации предназначены для патологоанатомов, цитологов, эндокринологов, хирургов, онкологов, педиатров, а также для преподавателей клинических кафедр, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов. Рекомендации являются результатом консенсуса между клиницистами, патологоанатомами, цитологами и направлены на повышение качества патолого-анатомической и цитологической диагностики опухолевой патологии щитовидной железы. Цель рекомендаций – внедрить в практику унифицированные правила патолого-анатомического исследования и оформления заключения исследования щитовидной железы при опухолевых заболеваниях в соответствии с положениями Федерального закона от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и требованиями Классификации ВОЗ опухолей эндокринных органов (2017). Правила работы с биопсийным и операционным материалом при опухолях щитовидной железы включают оценку морфологических критериев в соответствии с положениями pTNM. Клинические рекомендации составлены на основании обобщения действующих международных рекомендаций, данных литературы и собственного опыта автора об организации морфологических исследований щитовидной железы. В части вопросов автор расширяет границы общепринятых в здравоохранении Российской Федерации подходов и организационных норм, представляя алгоритм комплексного подхода к морфологической диагностике опухолевых процессов щитовидной железы, который может быть полезен крупным профильным медицинским учреждениям, в т.ч. при иной опухолевой патологии. Автор готов к дискуссии по существу разработанных клинических рекомендаций; любые иные мнения, замечания и пожелания специалистов будут восприняты автором с благодарностью.

Клинические рекомендации обсуждены и утверждены в рамках X Пленума Российского общества патологоанатомов (25-26 мая 2018 г., Москва, Россия)

ISBN 978-5-98811-389-8

© Воробьев С. Л., 2018
© Российское общество патологоанатомов, 2018

СОТРУДНИЧАЮЩИЕ ОРГАНИЗАЦИИ:

1. ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» (Санкт-Петербург)
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России» (Москва)

СОСТАВИТЕЛЬ:

Воробьев С. Л. - директор ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» (Санкт-Петербург), кандидат мед. наук

РЕЦЕНЗЕНТ:

Абросимов А. Ю. - заведующий ~~патолого-анатомическим отделением~~ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России» (Москва), доктор мед. наук, профессор

Общероссийская общественная организация
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОЛОГОАНАТОМОВ

г. Москва

1 июня 2018 года

В соответствии с полномочиями, определенными частью 2 статьи 76 федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», медицинская профессиональная некоммерческая организация «Российское общество патологоанатомов» разработала клинические рекомендации по вопросам оказания медицинской помощи на тему:

Правила проведения патолого-анатомических исследований новообразований щитовидной железы. Класс II МКБ-10. Клинические рекомендации RPS3.2.2 (2018)

Общественное обсуждение проведено на заседании на официальном сайте Российского общества патологоанатомов с 1 июня 2018 г. по _____ 2018 г.


Клинические рекомендации размещены на официальном сайте Российского общества патологоанатомов, доступны по ссылке:

<http://www.patolog.ru>

Президент РОП
член-корреспондент РАН

Кактурский Л. В.

Содержание

Вступление	6 стр.
Общие требования к организации морфологического исследования щитовидной железы	6 стр.
Рекомендации к исследованию препаратов ткани щитовидной железы	7 стр.
Макроскопическое исследование и фиксация операционного материала	8 стр.
Исследования пункционных тонкоигольных аспирационных биопсий	9 стр.
Исследование материала пункционных core-биопсий щитовидной железы	10 стр.
Основные клинически значимые морфологические характеристики опухолей щитовидной железы:	
А. Распространенность процесса	10 стр.
Б. Размер опухоли	11 стр.
В. Гистологический тип опухоли	11 стр.
Основные гистологические типы опухолей щитовидной железы	11 стр.
Хирургические вмешательства по поводу клинически значимых опухолей	18 стр.
Правила вырезки операционного материала щитовидной железы	18 стр.
Иммуногистохимическое исследование неоплазий щитовидной железы	20 стр.
Приложение 1. Исходные данные для расчета нормативов затрат рабочего времени и материальных ресурсов при проведении прижизненных патолого-анатомических исследований биопсийно-операционного материала щитовидной железы	22 стр.
Приложение 2. Классификация Bethesda system II (2017). Терминология, клинические подходы, риск наличия опухолевого образования	24 стр.
Приложение 3. Гистологическая классификация ВОЗ  опухолей щитовидной железы (2017)	24 стр.
Приложение 4. Патологоанатомическое стадирование новообразований щитовидной железы (pTNM, 2017)	26 стр.

Вступление

Эффективность лечения пациентов с опухолями щитовидной железы (ЩЖ) базируется на комплексной дооперационной диагностике, а тактика ведения пациентов с установленными заболеваниями определяется результатами стандартизированного морфологического исследования операционного материала.

Настоящий документ подготовлен Российским обществом патологоанатомов и представляет первое издание клинических рекомендаций морфологического исследования опухолей щитовидной железы.

Общие требования к организации морфологического исследования щитовидной железы.

Учреждения, в которых осуществляются морфологические исследования щитовидной железы, должны иметь возможность получения достаточной клинической, лабораторной и другой необходимой информации о пациентах.

Морфологические исследования опухолей щитовидной железы или при подозрении на них проводятся на следующих этапах: а) предоперационном, б) интраоперационном и в) послеоперационном.

А) К предоперационным морфологическим исследованиям относятся:

- цитологическое исследование материала тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), которое включает традиционную и/или жидкостную цитологию,
- морфологическое исследование клеточных парафиновых блоков из материала ТАБ щитовидной железы,
- исследование толстоигольных трепан-биоптатов проводят по показаниям, которые, как правило, устанавливаются после первичной ТАБ с неопределенным результатом цитологического исследования; исследование может быть обосновано в случаях редких или вторичных опухолей щитовидной железы, требующих специальных дополнительных окрасок или применения иммуногистохимических (ИГХ) методик.

Б) Интраоперационные «срочные» цитологические и гистологические исследования проводятся с использованием традиционных методик приготовления и окраски клеточных и тканевых препаратов. Ограничения срочных гистологических исследований связаны с высоким риском неверной диагностики неоплазий из фолликулярного эпителия, обусловленным критической криостатной деформацией тканей ЩЖ, а также известными ограничениями в объеме и времени исследования.

«Срочные» морфологические (цитологические, гистологические) исследования возможны в случаях обнаружения в ткани ЩЖ ранее не установленного подозрительного на злокачественную опухоль очага/очагов поражения, при выявлении изменений в ткани железы, противоречащих дооперационному представлению о болезни и т.д. Интраоперационное морфологическое исследование оправдано так же в случаях подозрения на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов для решения вопроса о лимфодиссекции.

В) Послеоперационные исследования включают стандартизированное гистологическое исследование ткани ЩЖ и иных объектов, удаленных в ходе резекции (экстирпации) органа с использованием фиксации удаленной ткани в формалине, а также иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования.

Обязательные требования к фиксации операционного материала:

1. Продолжительность фиксации вырезанного операционного материала (толщина кусочка 2,0-3,0 мм) в забуференном нейтральном формалине (рН 7,0-7,2) не менее 8 часов является обязательной. Нецелесообразно укорочение времени фиксации в термостатных условиях.
2. Продолжительность фиксации вырезанного операционного материала лимфатических узлов и жировой клетчатки при лимфодиссекции – 18 – 24 часа, но не более 48 часов.

Помимо традиционных методов морфологических исследований с использованием световой микроскопии, необходимо иметь возможность проведения иммуноцитохимических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических исследований (исследования могут быть выполнены в иных патологоанатомических учреждениях, лабораториях на аутсорсинге). В подобных случаях для адекватной оценки на каждом этапе работы с операционным материалом врач-патологоанатом должен иметь все сведения об объеме и результатах проведенных на предыдущих этапах методов морфологической диагностики (световая микроскопия, ИГХ, молекулярная генетика).

Расчет нормативов затрат рабочего времени и материальных ресурсов при проведении прижизненных патолого-анатомических исследований биопсийно-операционного материала (БОМ) щитовидной железы осуществляется в соответствии с приказом Минздрава России от 24 марта 2016 г. № 179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований». Зарегистрирован Минюстом России 14 апреля 2016г, регистрационный номер 41799 (Приложение 1).

Рекомендации по исследованию препаратов ткани щитовидной железы.

Объем хирургических вмешательств при лечении пациентов с опухолями ЩЖ представлен, в основном, двумя типами операций: гемитиреоидэктомия (удаление одной доли, перешейка, пирамидального отростка) и тиреоидэктомия; синхронно могут выполняться центральная или другая по объему лимфодиссекция. В настоящее время в онкоэндокринологической практике отмечается тенденция к органосохраняющим операциям, в первую очередь, в случаях диагностики по материалам ТАБ папиллярной карциномы щитовидной железы малых размеров (до 2,0 см) и даже до 4,0 см – 1-2 стадия TNM.

В бланке направления на гистологическое исследование материала ЩЖ должны быть указаны:

1. Ф.И.О., пол и возраст пациента.
2. Объекты исследования: доля ЩЖ с перешейком, щитовидная железа, группы удаленных лимфатических узлов (маркируются отдельно).
3. Данные УЗИ и других методов исследования с указанием локализации, размеров опухолевого узла/узлов, в т.ч. лимфатических.
4. Данные исследования материала ТАБ и предыдущих цитологических/гистологических/иных исследований.
5. Данные тиреоидного гормонального статуса.
6. Дополнительные анамнестические, клинические, эндокринологические данные.
7. Клинический диагноз, включающий предположительную стадию болезни (по классификации TNM).

Макроскопическое исследование и фиксация операционного материала щитовидной железы.

Операционный материал ЩЖ, как правило, исследуется после предварительной фиксации, но может быть исследован и нефиксированным; в таком случае ткань железы сохраняет натуральный цвет и его оттенки, в т.ч. опухоли.

Материал должен быть маркирован всегда, когда содержит 2 и более объектов для морфологического исследования; желательно графическое изображение (рисунок) характера поражения ЩЖ в бланке направления. С учетом значения состояния капсулы ЩЖ для стадирования карциномы края резекции могут быть окрашены маркировочной краской.

Ткань ЩЖ макроскопически исследуется в соответствии с протоколом (Рис.1).

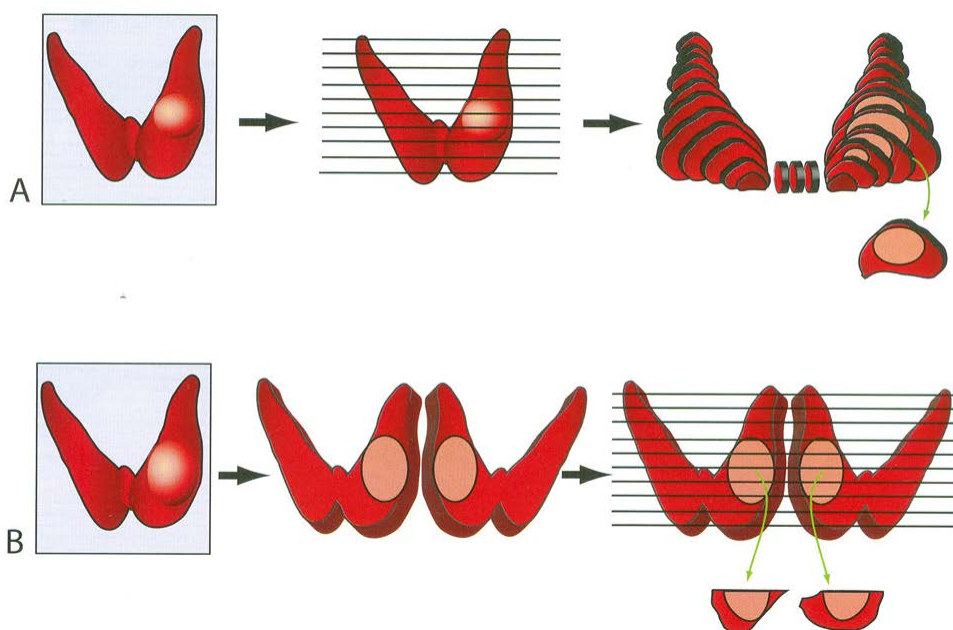


Рис.1: Схема вырезки щитовидной железы: А) при гемитиреоидэктомии; В) при тиреоидэктомии.

Y.Nikiforov and al. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid, second edition, 2014.

Описание макропрепарата включает:

- размеры объектов операционного вмешательства в трех измерениях (доля с перешейком или вся железа, объем жировой клетчатки шеи с отдельной маркировкой и указанием локализации удаленных лимфатических узлов)
- макроскопические характеристики ЩЖ и опухоли (цвет и его оттенки железы, узлов, опухоли, их плотность, границы, консистенция, содержимое при кистозном компоненте).

Примечание. Если операционный материал раскускован и опухоль определяется в нескольких фрагментах, осуществляется измерение общего размера образования. Хирургу необходимо помнить, что разрезать ткань щитовидной железы следует во взаимно параллельных плоскостях; операционный (опухолевый) материал не следует фрагментировать.

- локализация узлов ЩЖ (верхний полюс, нижний полюс, средняя часть доли,

область перешейка)

- состояние капсулы железы и окружающих тканей (в случаях удаления паратиреоидной ткани, нервов, сосудов)
- расстояние от края резекции доли до патологического очага в случае близкого расположения опухоли
- изменения окружающих тканей
- описание лимфатических узлов (размеры, консистенция, цвет на разрезах).

При отсутствии возможности вырезки ЩЖ сразу после удаления хирургом операционный материал должен быть немедленно помещен в 10% нейтральный (рН 7,0 – 7,2) забуференный формалин в соотношении 1:10, желательно - с предварительным рассечением капсулы железы; допускается хранение и транспортировка операционного материала без фиксации из операционной в патологоанатомическое учреждение для морфологического исследования в охлажденном виде (+4°C), но не позже 4 часов.

Алгоритм макроскопического исследования и вырезки операционного материала:

1. Изучение сопроводительной документации.
2. Ориентация макропрепарата.
3. Окрашивание краев резекции (при необходимости).
4. Макроскопическое исследование, цифровая макросъемка (при необходимости) и описание материала.
5. Вырезка операционного материала из очага поражения, тканей ЩЖ вне очага, лимфатических узлов, касетирование маркированного материала.
6. Фиксация в 10% рН-нейтральном забуференном формалине в соотношении объема ткани ЩЖ к объему фиксирующего раствора не менее, чем 1:10.

Исследования пункционных тонкоигольных аспирационных биопсий.

Пункционные биопсии тонкой иглой (G23 – G21) для проведения цитологической диагностики узлов ЩЖ позволяют получать результаты с высокими показателями информативности (чувствительности и специфичности). Исследования проводятся врачами-цитологами (врачами-патологоанатомами, имеющими сертификат специалиста по клинической лабораторной диагностике), владеющими специальными знаниями морфологической диагностики заболеваний эндокринных органов.

Стандартными исследованиями материала ТАБ щитовидной железы являются окраски по Романовскому (или ее модификации по Май-Грюнвальду-Гимзе, по Лейшману), экспресс-окраска по Diff-Quik или по Папаниколау (с обязательной быстрой предварительной фиксацией материала ТАБ спиртом). Могут использоваться методы жидкостной цитологии (в т.ч. с автоматизированной пробоподготовкой и окраской препаратов).

Для дифференциальной диагностики патологии ЩЖ рекомендуется использование классификации Bethesda system II, 2017 (Приложение 2).

Примечание. В соответствии с «Российскими клиническими рекомендациями диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых» (2017) заключения, содержащие только описательную часть, а также заключения без указания конкретной диагностической категории, согласно классификации Bethesda system II (2017), признаются неинформативными. В таких ситуациях необходима консультация готовых цитологических препаратов у опытного морфолога или повторение ТАБ в специализированном лечебном учреждении.

Исследование материала пункционных core-биопсий щитовидной железы.

Пункционные биоптаты (трепан-биопсия, core-биопсия, толстоигольная биопсия) узлов ЩЖ используются редко, т.к. не имеют больших преимуществ в диагностике по сравнению с цитологическими исследованиями материала ТАБ. Core-биопсия может быть оправдана в случаях неопределенных цитологических заключений по материалам предшествовавшей ТАБ (по классификации Bethesda system II, 2017 – III и V группы), при подозрении на вторичный характер поражения железы или на лимфопролиферативное поражение. При исследовании узлов ЩЖ используются аспирационные и биопсийные иглы диаметром G21 – G14, с изготовлением либо «клеточных блоков», либо проведением стандартной гистологической проводки тканевого биоптата. Биоптаты (аспираты) доставляются в патологоанатомическое учреждение, фиксируются не менее 2 часов в 10% нейтральном забуференном формалине.

1. Макроскопическое описание должно отражать количество и характер биоптатов, примерный объем материала (в см³).
2. Материал запускается в гистологическую проводку полностью.
3. При изготовлении микропрепаратов важно помнить о последующей возможности выполнения дополнительных срезов для иммуногистохимического или молекулярно-генетического тестирования.

При микроописании трепан-биопсии важно оценить светооптические и иммуногистохимические тканевые характеристики, установить гистогенез и степень злокачественности опухоли для принятия решения о тактике лечения.

Примечание. Core-биопсия показана в случаях:

- а) подозрений на лимфопролиферативное или метастатическое поражение;
- б) неопределенных заключений при исследовании материала ТАБ с подозрением на карциному (III, V группы по классификации Bethesda system, 2017).

При фолликулярных неоплазиях или подозрении на них, установленных по материалу ТАБ (IV группа по классификации Bethesda system, 2017) трепан-биопсия не показана (!); исключением могут быть случаи с подозрением на низкодифференцированную карциному ЩЖ.

Основные клинически значимые морфологические характеристики опухолей щитовидной железы.

(раздел составлен с учетом протоколов, рекомендаций AJCC, UICC, классификации WHO, 2017):

А. Распространенность процесса.

Опухолевые узлы из фолликулярных и парафолликулярных клеток, как правило, имеет четкие границы и представлены солитарными, нередко инкапсулированными, очагами.

Мультифокальные поражения ЩЖ имеют менее благоприятный прогноз. В подобных случаях, наряду с мультифокальностью, отмечается размер доминантного узла или, если их два, то максимальный размер каждого из них. Иногда прогностически неблагоприятный очаг опухоли (например, с более «агрессивным» гистотипом или с

капсулярной и/или сосудистой инвазией) определяется не в наибольшем из узлов и это должно быть отражено в протоколе исследования (гистологическом заключении).

При первично-множественном поражении ЩЖ каждая неоплазия описывается отдельно (например, сочетание папиллярной, медуллярной карциномы и/или фолликулярной аденомы/карциномы). Инвазивное распространение опухоли за пределы капсулы железы с врастанием в мышечную ткань расценивается как «глубокая инвазия» и как неблагоприятный прогностический фактор, влияющий на стадирование неоплазии.

Б. Размер опухоли.

Размер опухоли является элементом стадирования TNM/pTNM и основным фактором, отражающим прогноз. Так, при папиллярной карциноме с максимальным размером образования до 1,0 см (папиллярная микрокарцинома) прогноз практически всегда благоприятный; ухудшение прогноза наблюдается при опухоли размером 4,0 см и более. Худшим прогнозом отличаются фолликулярные карциномы размером более 3,5 см. При медуллярной карциноме зависимость от размера опухоли менее значима; медуллярные микрокарциномы (до 1,0 см) отличаются регионарным метастазированием в 20% и более, а отдаленным – в 5 % случаев.

В. Гистологический тип опухоли.

Гистологические варианты первичных опухолей ЩЖ из фолликулярных, парафолликулярных и иных клеток отражены в классификации WHO, 2017 (Приложение 3). В качестве основного гистологического типа оценивается преобладающий паттерн (50% и более объема опухоли), вместе с тем, в протоколе гистологического исследования отмечаются при наличии и другие варианты строения, часть из которых, не будучи преобладающими, могут учитываться при оценке прогноза (в частности, при папиллярной карциноме - tall cell, микропапиллярный, столбчатоклеточный, диффузный склерозирующий, диффузный фолликулярный варианты считаются менее благоприятными гистотипами).

Примечание. Исследования опухолей иного гистогенеза (лимфома, саркома, карциномы с тимической дифференцировкой, метастатические опухоли, иные редкие опухоли) проводятся в соответствии с действующими рекомендациями.

ОСНОВНЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Фолликулярная аденома (ФА) – доброкачественная, как правило, одиночная опухоль из фолликулярного эпителия, не имеющего ядерных признаков папиллярной карциномы. Опухоль всегда имеет фиброзную капсулу; строение относительно мономорфное; вместе с тем, встречаются неоплазии со структурной гетерогенностью, что усложняет оценку патологии и требует исключения аденоматозной гиперплазии железы. Опухоль никогда не сопровождается некрозами, за исключением онкоцитарного варианта (для которого некрозы типичны) и случаев асептического некроза, связанного с манипуляцией ТАБ. **ICD-O code 8330/0**

Гистологические типы ФА:

- типичные (нормо-, микро-, макрофолликулярный)
- нетипичные (солидный, трабекулярный)

- онкоцитарный (Гюртле-клеточный)
- аденолипома
- аденома с полиморфизмом ядер
- аденома с сосочковой гиперплазией
- токсическая аденома

Примечание. В детском возрасте в фолликулярной аденоме может определяться высокая митотическая активность (достигает 10 и более типичных митозов в 10 полях зрения при х400) и, соответственно, высокий индекс пролиферативной активности Ki67 (до 25%).

Папиллярная карцинома (ПК) - наиболее часто встречающаяся (до 90% злокачественных опухолей) высокодифференцированная злокачественная эпителиальная опухоль из клеток с фолликулярной дифференцировкой, наличием ядерных признаков в виде продольных борозд, инклюзий (инвагинатов), особенностей распределения хроматина; имеет следующие гистотипы:

Частыми гистотипами являются:

- типичная ПК (50% и более ткани опухоли представлены истинными сосочковыми структурами)
- папиллярная микрокарцинома (размер 1,0 см и менее; устанавливается вне зависимости от гистологического субтипа, за исключением «папиллярной склерозирующей микрокарциномы», являющейся самостоятельной гистологической формой в связи с преобладанием десмопластического компонента)
- фолликулярный вариант (за исключением случаев, относящихся к группе фолликулярной неоплазии с неопределенным потенциалом злокачественности, NIFTP, внесены в качестве отдельных нозологий в классификацию WHO в 2017 году)
- макрофолликулярный вариант (размер фолликулов более 200 мкм)
- высококлеточный/tall cell вариант (опухольевые клетки отличаются пропорцией высота/ширина - 3/1 и более и которые составляют не менее 30% ткани опухоли).

Редкие варианты папиллярной карциномы:

- онкоцитарный (Гюртле-клеточный)
- солидный/трабекулярный (наиболее часто встречается у детей)
- диффузный фолликулярный (с поражением одной или, чаще, обеих долей)
- диффузный склерозирующий (как правило, двусторонний)
- Warthin-like вариант
- крибриформно-морулярный
- Hobnail-вариант
- папиллярная карцинома с фасцит-подобной стромой
- столбчатоклеточный
- светлоклеточный
- веретенклеточный (внесен в качестве отдельного гистотипа в классификацию WHO в 2017 году).

Примечания.

1) Несмотря на отсутствие выделенного отдельно микропапиллярного варианта ПК, в случае выявления даже незначительного очага (более 5% ткани опухоли) с наличием

микрососочковых структур, феномен должен быть отмечен в протоколе гистологического исследования (по аналогии с микропапиллярным типом карциномы легкого, молочной железы), который следует рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического фактора;

2) ПК может иметь демаркационную фиброзную капсулу, чаще это наблюдается в фолликулярном, солидном/трабекулярном вариантах, что необходимо отражать в качестве характеристики «Инкапсулированная ... папиллярная карцинома» и рассматривать как благоприятный фактор прогноза;

3) В длительно существующих ПК нередко встречаются метапластические изменения опухолевого эпителия, в т.ч. очаговая плоскоклеточная метаплазия, которая может быть источником развития плоскоклеточной карциномы ЩЖ.

Возможно расширение морфологического исследования ЩЖ с рекомендацией проведения из тканевого материала опухоли молекулярно-генетического исследования, в котором в настоящее время наиболее доказанным в плане неблагоприятного прогноза считается позитивное сочетание мутаций BRAF+TERT. (ICD-O code 8260/3)

Опухоли из фолликулярного эпителия с неопределенным потенциалом злокачественности (включены в классификацию WHO в 2017 году).

А) Фолликулярная неоплазия с неопределенным потенциалом злокачественности – инкапсулированная опухоль фолликулярного строения из мономорфного тиреоидного эпителия с признаками, подозрительными на капсулярную и/или сосудистую инвазию. Опухолевые клетки с подчеркнута округлыми ядрами без ядерных признаков ПК. В н.в. эксперты ВОЗ считают, что опухоль занимает промежуточное положение между ФА и ФК. (ICD-O code 8335/1)

Б) Высоккодифференцированная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности – инкапсулированная опухоль фолликулярного строения, в которой выявляется сомнительная капсулярная и сосудистая инвазия с наличием от сомнительных до единичных хорошо выраженных ядерных признаков ПК и различной степенью выраженности ядерного полиморфизма (укрупнение, элонгация, гиперхромия ядер), неровностью ядерной мембраны опухолевых клеток с выявлением единичных ядерных борозд и инклюзий. (ICD-O code 8348/1).

В) Неинвазивная фолликулярная тиреоидная неоплазия с папиллярно-подобными ядерными изменениями (NIFTP) – опухоль, которая устанавливается по совокупности 4 гистологических критериев:

а) отчетливая фиброзная капсула или светлая зона области границы неоплазии и ткани железы

б) отсутствие инвазии капсулы и подозрения на нее

в) фолликулярный паттерн роста (истинные папиллярные структуры не более, чем в 1% опухоли) с фолликулами микро-, нормо- и макроразмеров, с abortивным сосочковыми структурами (без стромального компонента)

г) ядерные признаки ПК (ядерные борозды, ядерные инклюзии, просветление ядер).

Солидный, трабекулярный, инсулярный структурные компоненты не должны превышать 30%, псаммомные тельца отсутствуют, митотическая активность ниже 3 митозов на 10 полей зрения при x400; не должно быть так же некрозов неоплазии. (ICD-O code 8348/1).

Примечание. К предложенной группе неоплазий следует относиться с определенной степенью осторожности: во-первых, гистологические критерии опухолей недостаточно четкие, что определяет низкий уровень воспроизводимости результатов исследований; во-вторых, в ~~н.в.~~ отсутствуют клинические многоцентровые проспективные исследования, подтверждающие клиническую целесообразность и оправданность подобного классифицирования.

Гиалинизирующаяся трабекулярная опухоль (ГТО) – отдельно выделенная опухоль ЩЖ с неопределенным потенциалом злокачественности, отличающаяся четкими границами, часто инкапсулированная, представлена, в основном, трабекулоподобными структурами с отчетливым фиброзным каркасом, который, со временем, подвергается гиалинозу, что и определяет название неоплазии.

Опухоль отличается образованием веретеновидных клеток, ориентированных, преимущественно, перпендикулярно направлению трабекулярных структур, а также - большим количеством внутриядерных (инклюзий) инвагинатов как в цитологическом, так и в гистологическом материале, что делает опухоль хорошо узнаваемой. Перечисленные признаки, а также часто выявляющиеся псаммомные тельца, позволяют некоторым авторам (и не без основания) считать ГТО одним из гистологических типов ПК. (ICD-O code 8336/1).

Фолликулярная карцинома (ФК) – высокодифференцированная злокачественная опухоль из фолликулярного эпителия с инвазией капсулы неоплазии и/или сосудистой инвазией и не имеющая ядерных признаков ПК.

Критерии инвазии схематично представлены на рисунках Рис.2 и Рис.3

Рис.2 Капсулярная инвазия

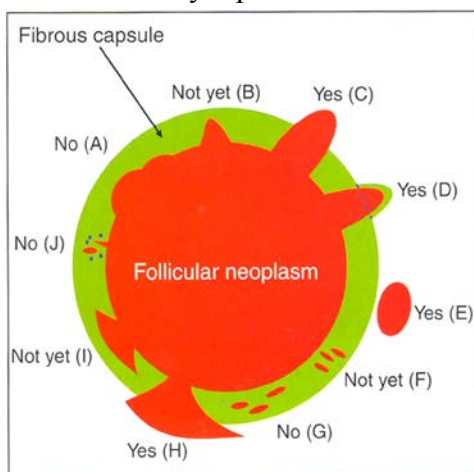
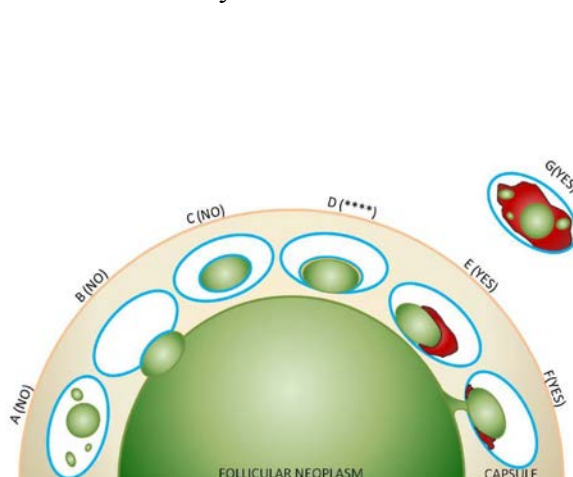


Рис.3 Сосудистая инвазия



Original concept for schematic from Fletcher CDM, ed. *Diagnostic Histopathology of Tumours*. 3rd ed. Edinburgh; Churchill Livingstone Elsevier; 2007.

Ключевыми критериями высокодифференцированной ФК являются распространенность капсулярной (рис.2) и сосудистой (рис.3) инвазии, в связи с которыми выделены малоинвазивный, широкоинвазивный и инкапсулированный ангиоинвазивный варианты. При малоинвазивной ФК количество очагов микроинвазии собственной капсулы опухоли составляет 1-3. При широкоинвазивной ФК количество очагов микроинвазий

капсулы опухоли достигает 4 и более или выявляется один и более участков инвазии с перерывом капсулы и диастазом более 1,0 см (J.Rosai, 1996). Прогностические отличия этих вариантов ФК велики, что отражается в хирургической тактике: при малоинвазивной ФК и инкапсулированной ангиоинвазивной карциноме операция в объеме гемитиреоидэктомии считается достаточной, при широкоинвазивной ФК рекомендуются тиреоидэктомия и, как правило, в последующем - радиойодтерапия (РЙТ). Капсулярная инвазия опухоли в большинстве случаев сопровождается формированием вторичной фиброзной капсулы по периферии очага инвазии (по типу «шляпки гриба»).

Инвазия опухолью капсулы щитовидной железы включает полный перерыв фиброзной капсулы железы и/или распространение за ее пределы в окружающие мягкие ткани.

Примечание. Считается, что инвазия опухолью капсулы ЩЖ, даже с проникновением с жировую ткань при отсутствии сосудистой инвазии и врастания в скелетные мышцы, не усугубляет клиническую стадию заболевания и расценивается как «минимальная».

Инвазия капсулы железы, как отягощающий фактор, влияет на стадирование (Т3) онкологического процесса в случаях распространения опухоли: а) в подкожные мягкие ткани и мышечную ткань; б) в окружающие органы (гортань, трахея, пищевод); в) в возвратный гортанный нерв, сонную артерию, сосуды средостения.

Критерии сосудистой инвазии (Рис.3): а) инвазия в большинстве случаев венозная, б) установление феномена ангиоинвазии в пределах наружной 1/2 стенки капсулы или за ее пределами; в) нарушение целостности стенки сосуда с замещением опухолью; г) выявление эндотелия на поверхности инвазивной опухолевой ткани. Для выявления феномена венозной инвазии в отдельных случаях оправдано применение ИГХ-исследования - CD34, CD31; инвазия лимфатических сосудов подтверждается - D2-40. В случаях отсутствия хотя бы одного убедительного признака (в, г) ангиоинвазию следует считать сомнительной. (ICD-O code 8330/3).

Выделяются редкие гистологические варианты ФК: светлоклеточный, муцинозный и перстневидноклеточный.

Низкодифференцированная карцинома (НДК) – редкая высоко злокачественная опухоль из фолликулярного эпителия, развивается в большинстве случаев из предшествовавшего более доброкачественного аналога (аденома, высокодифференцированная карцинома). Критериями диагностики (Turin, 2008) служат:

- а) солидное/трабекулярное/тубулярное строение;
- б) отсутствие ядерных изменений, характерных для ПК;
- в) один из двух признаков: «перекрученные» укрупненные ядра или высокая митотическая активность (более 3 митозов в 10 полях зрения при х400).

К типичным признакам НДК следует отнести микроочаговые некрозы (за исключением онкоцитарных/В-клеточных фолликулярных неоплазий, для которых микронекрозы характерны вне связи со степенью злокачественности), а также наличие крупных морморфных четких округлых центрально/парацентрально расположенных ядрышек. НДК из предшествовавшей инкапсулированной фолликулярной неоплазии/ПК/НИГП без повреждения капсулы позволяет расценивать опухоль как

инкапсулированную, что предполагает более благоприятный прогноз и менее радикальную тактику лечения. Для повышения достоверности морфологической оценки фолликулярных неоплазий солидно-трабекулярного строения и дифференциальной диагностики с НДК дополнительно учитываются результаты ИГХ-исследования: частичная утрата экспрессии тироглобулина, TTF1, p21, гиперэкспрессия p27; появление или очаговая экспрессия p53. Индекс пролиферативной активности Ki67 обладает не высокой чувствительностью и специфичностью, но в большинстве случаев превышает 10% (исключением являются фолликулярные неоплазии детского возраста с характерной высокой пролиферативной активностью фолликулярного эпителия до 25% (!) вне связи со степенью злокачественности).

Возможно расширение морфологического исследования ЩЖ с рекомендацией проведения из тканевого материала опухоли молекулярно-генетического исследования для выявления наиболее значимых точковых мутаций: TP53 (10-35%), TERT (20-50%), семейство RAS [K-, N-, H-] (20-50%), BRAF (5-15%), PTEN (5-20%), EIF1AX (5-15%), реже др. (ICD-O code 8330/3).

Недифференцированная/анапластическая ФК (АК) – редкая крайне злокачественная быстро прогрессирующая инвазивная опухоль из фолликулярного эпителия, преимущественно, у пациентов в зрелом и старческом возрасте, развивающаяся в большинстве случаев, как и НДК, из предшествовавшего более доброкачественного аналога (аденома, высокодифференцированная карцинома, НДК). АК является основной причиной смерти пациентов с опухолями ЩЖ. Прогноз всегда неблагоприятный, возможно, за исключением случаев развития АК в предшествовавшей инкапсулированной фолликулярной неоплазии в стадии до ее распространения за пределы фиброзной капсулы.

Выделяются следующие гистологические типы АК:

А) чаще встречающиеся:

- плеоморфноклеточный (гигантоклеточный, из остеокласто-подобных клеток),
- сквамOIDный (плоскоклеточноподобный),
- веретенноклеточный (саркомоподобный);

Б) редко встречающиеся:

- рабдоидный,
- малоклеточный (pauci-cellular),
- мелкоклеточный.

Особенностью большинства АК является полная утрата характеристик органной и тканевой специфичности (тироглобулин, TTF-1), при этом такие маркеры как p53, Ki67 нередко выявляются в диапазоне значений 30-60%.

В связи с отсутствием тканевой и органной принадлежности при столь разнообразных гистологических морфотипах необходимо исключение других типов опухолей, симулирующих АК (недифференцированная карцинома околощитовидной железы, низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома с поражением щитовидной железы, первичная или вторичная саркома, тимическая карцинома).

Возможно расширение морфологического исследования с рекомендацией проведения из тканевого материала опухоли молекулярно-генетических тестов в целях выявления наиболее значимых мутаций: TP53 (40-80%), TERT (30-75%), семейство RAS

[K-, N-, H-] (10-50%), BRAF (10-50%), PTEN (10-15%), EIF1AX (5-15%), реже др. (ICD-O code 8020/3).

Медуллярная карцинома (МК) – злокачественная опухоль ЩЖ с нейроэндокринной дифференцировкой из парафолликулярных клеток (С-клеток), как правило, гормонально активна в связи с продукцией кальцитонина. Доброкачественный аналог отсутствует; МК может предшествовать т.н. С-клеточная гиперплазия (очаговая гиперплазия парафолликулярных клеток). (ICD-O code 8345/3)

Наряду с наиболее часто встречающимся солидным морфологическим типом МК с амилоидозом стромы, опухоль имеет множество гистотипов, что значительно затрудняет диагностику на световом уровне или делает ее невозможной без ИГХ-типирования с использованием антител calcitonin, chromogranin A, synaptophysin, СЕА, TTF-1, в частности:

- фолликулярный (тубулярный, glandулярный)
- онкоцитарный
- папиллярный
- светлоклеточный
- веретенклеточный
- гигантоклеточный
- параганглиомоподобный
- сквамозный
- меланин-продуцирующий
- ангиосаркомоподобный
- мелкоклеточный вариант (наиболее агрессивный; возможно, calcitonin-negative)
- амфикринный (опухолевые клетки продуцируют calcitonin и муцины).

МК нередко имеет гетерогенное строение, в таком случае гистотип опухоли устанавливается по преобладающему компоненту. Для подтверждения семейной формы МК могут быть проведены: а) исследование ткани опухоли для выявления RET-мутации, б) выявление Germ-line мутации в лимфоцитах периферической крови.

К редким опухолям ЩЖ относятся плоскоклеточный рак, мукоэпидермоидная карцинома, склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией, муцинозная карцинома, интратиреоидная тимическая карцинома (CASTLE), веретенклеточная карцинома с тимической дифференцировкой (SETTLE), доброкачественные и злокачественные мезенхимальные опухоли, опухоли из лимфоидной ткани (лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома), гистиоцитарные, герминогенные опухоли и т.д.

Среди вторичных опухолей ЩЖ чаще встречаются метастазы светлоклеточного почечно-клеточного рака, карциномы молочной железы, легкого, толстой кишки, органов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, меланомы.

Особое внимание следует обратить на опухоли из интратиреоидных околощитовидных желез (ОЩЖ), которые в большинстве случаев по материалам ТАБ устанавливаются как фолликулярная неоплазия ЩЖ или подозрение на нее (Bethesda II, 2017 – IV группа). Установить аденому/карциному в типичных случаях не сложно; вместе с тем, при светлоклеточной, онкоцитарной, мелкоклеточной, плеоморфноклеточной

дифференцировке неоплазии ОЩЖ необходимо выполнять тканевую ИГХ-детекцию паратиреоидного гормона (PTH).

Хирургические вмешательства по поводу клинически значимых опухолей.

Объемы операций:

- резекция доли ЩЖ
- гемитиреоидэктомия (включая пирамидальный отросток, перешеек)
- резекция двух долей (субтотальная тиреоидэктомия)
- тиреоидэктомия
- резекция перешейка (с одиночным опухолевым узлом)
- одно- или двусторонняя центральная лимфаденэктомия (включая удаление претрахеальных, предгортанных лимфатических узлов - с отдельной маркировкой операционного материала)
- боковая лимфаденэктомия
- фасциально-футлярная лимфодиссекция (вариант операции Крайля) включает центральную и боковую лимфаденэктомию
- парциальная лимфаденэктомия – удаление группы лимфатических узлов из других анатомических зон.

Правила вырезки операционного материала щитовидной железы.

После стандартного описания доли (части) ЩЖ, включающего размеры в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, характеристики поверхности, консистенции, препарат рассекают поперечными к длиннику доли разрезами с интервалом 2,5 - 3,0 мм. В случаях исследования материала с рассеченным хирургом опухолевым узлом, патолог осуществляет дополнительные разрезы параллельно имеющемуся. Описываются: локализация, размеры опухоли/узлов и ее/их границы, цвет, консистенция, взаимоотношение с окружающими железу тканями (при их наличии). Обязательно проводится забор материала ткани ЩЖ вне опухоли для выявления и оценки фоновой патологии, а также из всех участков опухолевидных изменений, выявляемых глазом. При вырезке операционного материала целесообразно проведение цифровой макросъемки и архивирование изображений. Операционный материал после вырезки хранится в патологоанатомическом учреждении (отделении) в соответствии с Правилами проведения патологоанатомических исследований (Приказ МЗ РФ № 179 от 24 марта 2016 года).

Объем материала для гистологического исследования операционного материала ЩЖ определяется индивидуально с учетом клинических данных, макроскопической оценки органа и заключения, установленного по материалам ТАБ, в частности:

- При установленной в материале ТАБ карциноме или подозрении на нее (папиллярной, медуллярной, плоскоклеточной, вторичной и т.д.) целесообразно брать материал из расчета 1 кассета с 1-2 кусочками на 1,0 см наибольшего размера опухоли ЩЖ (2 кассеты при опухоли 2,0 – 3,0 см, 3 кассеты - при 3,0 – 4,0 см, 4 кассеты - при 4,0 см и более и т.д.); обязательными к забору являются пограничные участки опухоли по отношению к капсуле ЩЖ или к окружающим тканям в области опухолевой инвазии. Не менее 2 кассет (2-4 кусочка) следует формировать из неопухолевых участков ткани железы для оценки фонового статуса доли/железы и исключения мультифокального характера роста карциномы.

- При установленной до операции по материалу ТАБ «фолликулярной неоплазии» основным объектом исследования является капсула и субкапсулярная ткань образования, тщательное исследование которых необходимо для выявления феномена капсулярной и/или сосудистой инвазии. При малых размерах опухоли (2,0 см и менее) капсулу необходимо исследовать тотально (2-4 кассеты); при более крупных размерах фолликулярной неоплазии (2,0 см и более) капсула исследуется выборочно с учетом макроскопической оценки подозрительных участков (желательно – с использованием лупы) в зонах ее максимального утолщения. Количество кусочков для исследования при размерах неоплазии 4,0 см и более может достигать 8-12 (4-6 кассет).

- При многоузловом поражении для гистологического исследования выбираются узлы, отличающиеся от окружающих тканей ЩЖ по цвету (серые, бурые, черные), консистенции (более плотные), виду (звездчатые, «сочные», зернистые на поверхности разрезов). При наличии толстой фиброзной капсулы и очажков с микрокальцинатами, выбираются пограничные субкапсулярные зоны узлов, в т.ч. участки, подозрительные на вовлечение или деформацию капсулы. Нет необходимости забора материала из всех узлов ЩЖ, количество кусочков отбирается с учетом подозрительных опухолеподобных очагов/участков и, как правило, не превышает 4-5 кассет (по 1-2 кусочка).

При поражении ЩЖ различными по виду опухолевыми процессами необходима тщательная маркировка материала.

Анатомическую (уровневую) маркировку лимфатических узлов осуществляет оперирующий хирург.

Лимфатические узлы исследуются полностью: макроскопически описываются размеры узлов (в см, в большем измерении). В случаях удаления хирургом клетчатки, в которой лимфатические узлы отчетливо не визуализируются, жировая клетчатка исследуется целиком. К лимфатическим узлам относится лимфоидная ткань, имеющая отчетливую фиброзную капсулу и синусы.

Описание лимфатических узлов:

- количество выявленных макроскопически узлов
- размеры (как правило, в наибольшем измерении)
- консистенция (дряблая, эластичная, плотно-эластичная, плотная)
- другие характеристики (спаянные узлы с образованием конгломерата, вид на разрезе).

В микроскопическом описании указывается отдельно количество исследованных лимфатических узлов каждой группы и из них - количество узлов с метастазами. Обязательно отмечаются размеры выявленных метастазов (микрочелюстактазы - до 0,2 см, отдельно - метастазы 3,0 см и более; изолированные опухолевые комплексы в жировой клетчатке вне лимфоидной ткани).

После первичного гистологического исследования при неопределенном, неоднозначном результате необходимо сделать дорезку материала из «влажного» архива.

В микроскопическом описании необходимо указывать гистологический тип опухоли, размер и степень ее злокачественности, наличие поражения собственной капсулы (при инкапсулированной неоплазии), капсулы ЩЖ, сосудистой инвазии, состояние краев

резекции (отражает радикальность выполненной операции), провести оценку по системе pTNM (Приложение 4).

Иммуногистохимическое исследование неоплазий щитовидной железы.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводят с целью определения гистогенеза опухоли щитовидной железы; а также для выявления признаков, отражающих степень злокачественности опухоли и наличие сосудистой инвазии.

Иммуногистохимическое исследование проводится на биопсийном и операционном материале. В случае гистологической гетерогенности разные на световом уровне опухоли исследуются отдельно.

Таблица 1. Иммуногистохимические характеристики и феномены некоторых злокачественных опухолей ЩЖ

Гистологические типы/феномены	ИГХ-характеристики
Фолликулярная аденома, в т.ч. онкоцитарная NB. ИГХ-исследование при типичных формах не проводится; оправдано в случаях нетипичных форм ФА (светлоклеточный, перстневидноклеточный, веретенчатый); может помочь для дифференциальной диагностики с ПК и НДФК	Положительные: TTF1, Tg, PanCK, PAX-8 Редко/слабо положительные: galectin 3, HBME1, CITED1 Отрицательные: calcitonin, СЕА, нейроэндокринные маркеры Индекс Ki67 до 3% (исключение составляют фолликулярные аденомы у детей, индекс Ki67 может достигать 10-20%)
Папиллярная карцинома щитовидной железы NB. ИГХ-исследование в большинстве случаев не показано. Обосновано исследование в случае солидного/онкоцитарного типов строения опухоли для дифференциальной диагностики (НДФК, МК)	Положительные: TTF1, Tg, PanCK, PAX-8, СК7 Часто положительные: СК19, galectin3, HBME1, CITED1 Отрицательные: СК20, calcitonin, СЕА, нейроэндокринные маркеры. Индекс Ki67 как правило до 5% (высокий индекс Ki67 15% и более может определяться при tall cell, columnar cell, диффузном фолликулярном вариантах ПК или в участках подобного гистологического строения)
Высокодифференцированная фолликулярная карцинома NB. ИГХ-исследование может помочь в дифференциальной диагностике нетипичных гистологических вариантов (светлоклеточный, перстневидноклеточный)	Положительные: TTF1, Tg, PanCK, PAX-8 Нередко положительные: galectin3, HBME1, CITED1 Отрицательные: СК19, СК20, calcitonin, СЕА, нейроэндокринные маркеры Индекс Ki67 редко превышает 10%, может носить гетерогенный характер

<p>Низкодифференцированная карцинома NB. ИГХ-исследование помогает исключить ПК (солидный вариант), ФА (трабекулярный вариант), МК (фолликулярный вариант)</p>	<p>Положительные/слабоположительные: TTF1, Tg, PanCK, PAX-8, cyclin D1 Фокально/слабоположительные: p53, p21, p27 Отрицательные: CK19, calcitonin, нейроэндокринные маркеры Индекс Ki67 редко превышает 10-30%, может носить гетерогенный характер</p>
<p>Анапластическая карцинома NB. ИГХ-исследование лишь подтверждает агрессивность роста опухоли; особое значение метод приобретает для выявления участков предшествующей опухоли из фолликулярного эпителия (ФА, ПК, ФК, НДФК, NIFTR)</p>	<p>Положительные: vimentin, p53, PAX-8, cyclin D1 Отрицательные: TTF1, Tg, PanCK, calcitonin, нейроэндокринные маркеры, p21 Индекс Ki67 выше 30%, но редко превышает 50%, носит гетерогенный характер</p>
<p>Медуллярная карцинома NB. ИГХ-исследования наиболее значимы для дифференциальной диагностики нетипичных гистологических вариантов МК (веретенноклеточный, фолликулярный, онкоцитарный, амфикринный, мелкоклеточный, параганглиомоподобный, светлоклеточный и др.) и выявления С-клеточной гиперплазии</p>	<p>Положительные: calcitonin, СЕА, нейроэндокринные маркеры, TTF1 Отрицательные: Tg, PanCK, PAX-8 Индекс Ki67 не имеет прогностического значения</p>
<p>Плоскоклеточная карцинома NB. ИГХ-исследование показано при дифференцированной диморфной карциноме (ПК + плоскоклеточная карцинома) и для дифференциальной диагностики АК (сквамозидный тип) и МК (веретенноклеточный и сквамозидный варианты)</p>	<p>Положительные: p63, p40, CK5/6 Отрицательные: TTF1, Tg, PAX-8.</p>
<p>Мукоэпидермоидная карцинома</p>	<p>Положительные: TTF1, Tg, PanCK, PAX-8 в железистом компоненте; p63, E, P-cadherin – в эпидермоидном компоненте</p>
<p>Интрагистеоидная тимическая карцинома (CASTLE) NB. ИГХ-исследование особенно помогает в случаях дифференциальной диагностики с АК</p>	<p>Положительные: CD5, CD117, p63, p53, BCL-2, calretinin, VMCK, Отрицательные: TTF1, Tg, calcitonin</p>

Веретеночклеточная карцинома с тимической дифференцировкой (SETTLE) NB. ИГХ и цитогенетическое исследование особенно помогает в случаях опухоли, напоминающей синовиальную саркому	Положительные: PanCK, CK7 Отрицательные: TTF1, Tg, PAX-8, calcitonin, CEA, S100, CD5 (веретеночковидные и glandулярные клетки)
Неходжкинская лимфома/лимфогранулематоз NB. Первичное изолированное поражение железы встречается редко; чаще железа поражается наряду с регионарными лимфатическими узлами шеи и переднего средостения	ИГХ-исследования проводится по протоколу диагностики лимфопролиферативных поражений

Приложение 1.

Исходные данные для расчета нормативов затрат рабочего времени и материальных ресурсов при проведении прижизненных патолого-анатомических исследований биопсийно-операционного материала (БОМ) щитовидной железы

Код по МКБ-10	Наименование нозологической единицы (рубрики МКБ)	Способ получения БОМ	Рекомендуемый репрезентативный объем материала	Методическое обеспечение исследования	Категория сложности БОМ *
D34	Фолликулярная аденома	Операционный материал	2 и более кусочка ткани, содержащей участки капсулы опухоли (из расчета 2 кусочка на 1 см максимального размера образования); дополнительно 2-4 кусочка из ткани железы вне опухоли	Окраска Г-Э, молекулярно-генетические исследование (МГИ) – по клиническим показаниям	V
D44	Фолликулярная неоплазия с неопределенным потенциалом злокачественности	Операционный материал	2 и более кусочка ткани, содержащей участки капсулы опухоли (из расчета 2 кусочка на 1 см максимального размера образования); дополнительно 2-4 кусочка из ткани железы вне опухоли	Окраска Г-Э; ИГХ - исследование, МГИ – по клиническим показаниям	V
D44	Гиалинизирующаяся трабекулярная опухоль	Операционный материал	2 и более кусочка ткани, содержащей пограничные участки опухоли (из расчета 2 кусочка на 1 см максимального размера образования); дополнительно 2-4 кусочка из ткани железы вне опухоли	Окраска Г-Э; ИГХ-исследование по клиническим показаниям	V
C73	Папиллярная карцинома	Операционный материал	2 и более кусочка ткани, содержащей участки краев опухоли (из расчета 2 кусочка на 1 см максимального размера образования), в т.ч. содержащей участки капсулы щитовидной железы вблизи с опухолью; дополнительно 2-4 кусочка из ткани железы удаленной доли и контрлатеральной доли при тиреоидэктомии	Окраска Г-Э. ИГХ-исследование, МГИ – по клиническим показаниям.	V

C73	Высокодифференцированная фолликулярная карцинома	Операционный материал	2 – 4 кусочка ткани, содержащей участки капсулы опухоли щитовидной железы (из расчета 2 кусочка на 1 см максимального размера образования); дополнительно 2-4 кусочка из ткани железы удаленной доли и контрлатеральной доли при тиреоидэктомии	Окраска Г-Э. ИГХ-исследование, МГИ – по показаниям.	V
C73	Низкодифференцированная карцинома	Операционный материал	2 – 4 кусочка ткани, содержащей участки краев опухоли щитовидной железы (из расчета 2 кусочка на 1 см максимального размера образования); дополнительно 2-4 кусочка из ткани железы удаленной доли и контрлатеральной доли при тиреоидэктомии	Окраска Г-Э. ИГХ-исследование, МГИ – по показаниям.	V
C73	Анапластическая карцинома	Операционный материал	3-4 кусочка опухоли, 4-6 кусочков из краев резекции (экстирпации), окружающих тканей; дополнительно 2-4 кусочка из ткани контрлатеральной доли при тиреоидэктомии	Окраска Г-Э. ИГХ-исследование, МГИ – по показаниям.	V
C73	Лимфопролиферативные поражения	Операционный материал	3-6 кусочков из опухолевых узлов; 2-3 кусочка из неопухолевых участков ткани железы	Окраска Г-Э, Азур П-эозин, ИГХ-исследование (в т.ч. в случаях дифференциальной диагностики MALT-лимфомы и IgG4-связанного поражения)	V
C73	Другие редкие опухолевые заболевания щитовидной железы при гемитиреоидэктомии	Операционный материал	2 – 4 кусочка ткани, содержащей участки краев опухоли щитовидной железы (из расчета 2 кусочка на 1 см максимального размера образования); дополнительно 2-4 кусочка из ткани железы удаленной доли	Окраска Г-Э. ИГХ-исследование – по показаниям	V
C73	Другие редкие опухолевые заболевания щитовидной железы при тиреоидэктомии	Операционный материал	2 – 4 кусочка ткани, содержащей участки краев опухоли щитовидной железы (из расчета 2 кусочка на 1 см максимального размера образования); дополнительно 2-4 кусочка из ткани железы удаленной доли и контрлатеральной доли	Окраска Г-Э. ИГХ-исследование – по показаниям	V
---	Метастазы/подозрение на метастазы карциномы щитовидной железы в лимфатические узлы шеи	Лимфодиссекция	Все выявленные лимфатические узлы в соответствии с маркировкой (фиксация в 10% забуференном формалине не менее 24 часов)	Окраска Г-Э. ИГХ-исследование, МГИ – по клиническим показаниям	V
---	Узел щитовидной железы	Тонкоигольная аспирационная биопсия	Изготовление клеточного блока (cell block) при стандартной парафиновой заливке	Окраска Г-Э, ИГХ-исследование, МГИ – по	V

				клиническим показаниям	
---	Узел щитовидной железы	Толстоигольная биопсия (core-биопсия)	Гистологическому исследованию подвергается весь материал	Окраска Г-Э, ИГХ-исследование, МГИ – по клиническим показаниям	V

* В соответствии с приказом Минздрава России от 24 марта 2016 г. № 179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований». Зарегистрирован Минюстом России 14 апреля 2016г, регистрационный номер 41799.

Приложение 2.

Классификация Bethesda system II (2017). Терминология, клинические подходы, риск наличия ~~опухолевого образования~~.

Категория		Тактика ведения пациента	Риск ЗНО 2017	Риск ЗНО 2009
I	Неинформативный материал	Повтор ТАБ	5-10%	1-4%
II	Доброкачественный узел	Наблюдение	0-3%	<1-3%
III	Атипия неясного значения/фолликулярное поражение неясного значения	Повтор ТАБ/МГИ/Гемитиреоидэктомия	10-30%	5-15%
IV	Фолликулярная опухоль/Подозрение на фолликулярную опухоль	МГИ/Гемитиреоидэктомия	25-40%	20-30%
V	Подозрение на злокачественное новообразование	Гемитиреоидэктомия/тиреоидэктомия	50-75%	60-75%
VI	Злокачественное новообразование	Тиреоидэктомия	97-99%	97-99%

Приложение 3.

Гистологическая классификация WHO опухоли щитовидной железы (2017)

Название опухоли	ICD-O code
Фолликулярная аденома	8330/0
Гиалинизирующаяся трабекулярная опухоль	8386/1
Другие инкапсулированные опухоли фолликулярного строения	
Фолликулярная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности	8335/1
Высокодифференцированная опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности	8348/1
Неинвазивная фолликулярная тиреоидная неоплазия с папиллярно-подобными ядерными изменениями	8349/1
Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПК)	
Папиллярная карцинома	8260/3

Фолликулярный вариант ПК	8340/3
Инкапсулированный вариант ПК	8343/3
Папиллярная микрокарцинома	8341/3
Столбчатоклеточный вариант ПК	8344/3
Онкоцитарный вариант ПК	8342/3
Фолликулярная карцинома щитовидной железы (ФК), БДУ	8330/3
ФК минимально инвазивная	8335/3
ФК инкапсулированная ангиоинвазивная	8339/3
ФК широкоинвазивная	8330/3
Гюртле-клеточные (онкоцитарные) опухоли	
Гюртле-клеточная аденома	8290/0
Гюртле-клеточная карцинома	8290/3
Низкодифференцированная карцинома щитовидной железы	8037/3
Анапластическая карцинома щитовидной железы	8020/3
Плоскоклеточная карцинома	8370/3
Медуллярная карцинома щитовидной железы	8345/3
Смешанная медуллярная и фолликулярная карцинома щитовидной железы	8446/3
Мукоэпидермоидная карцинома	8430/3
Склерозирующаяся мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией	8430/3
Муцинозная карцинома	8480/3
Эктопическая тимома	8580/3
Веретенклеточная карцинома с тимической дифференцировкой	8588/3
Интрапиреоидная тимическая карцинома	8589/3
Параганглиома и мезенхимальные/стромальные опухоли	
Параганглиома	8693/3
Опухоль из оболочек периферических нервов	
Шваннома	9560/0
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов	9540/3
Доброкачественные сосудистые опухоли	
Гемангиома	9120/0
Кавернозная гемангиома	9121/0
Лимфангиома	9170/0
Ангиосаркома	9120/3
Гладкомышечные опухоли	
Лейомиома	8890/0
Лейомиосаркома	8890/3
Солитарная фиброзная опухоль	8815/1
Лимфопролиферативные поражения	
Гистиоцитоз Лангерганса	9751/3
Болезнь Розаи-Дорфмана	
Саркома из фолликулярных дендритных клеток	9758/3
Первичная лимфома щитовидной железы	
Герминогенные опухоли	

Доброкачественная тератома (grade 0 или 1)	9080/0
Незрелая тератома (grade 2)	9080/1
Злокачественная тератома (grade 3)	9080/3
Вторичные опухоли	

Приложение 4.

Патологоанатомическое стадирование новообразований щитовидной железы (pTNM) - осуществляется по результатам гистологического исследования операционного материала и определяет дальнейшее клиническое стадирование опухоли.

(выбрать и указать в качестве префикса результат pTNM)

m (первично-множественная опухоль) _____

r (рецидив опухоли) _____

y (исследование после проведенного противоопухолевого лечения) _____

a (используется в случаях выявления первичной карциномы щитовидной железы в результате аутопсийного исследования)

Первичная опухоль (pT)

pTx: невозможно оценить

pT0: нет признаков первичной опухоли

pT1: размер опухоли 2,0 см и менее в наибольшем измерении, ограничена щитовидной железой

pT1a: опухоль 1,0 см или менее в наибольшем измерении, ограничена щитовидной железой

pT1b: опухоль более 1,0 см, но не более 2,0 см в наибольшем измерении, ограничена щитовидной железой

pT2: опухоль более 2,0 см, но не более 4,0 см, ограничена щитовидной железой

pT3: опухоль более 4,0 см, ограничена щитовидной железой или любая опухоль с минимальным экстрагиреоидным распространением (например, прорастание до мышц шеи или в перитиреоидные мягкие ткани)

pT4a: умеренное поражение: опухоль любого размера, выходящая за пределы капсулы щитовидной железы и врастающая в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод или возвратный гортанный нерв

pT4b: выраженное поражение: опухоль прорастает предсердную фасцию или врастает в сонные артерии или медиастинальные сосуды

Примечание: в щитовидной железе нет категории карциномы in situ (pTis) по сравнению с карциномами других локализаций

Недифференцированная (анапластическая) карцинома

pT4a: интратиреоидная недифференцированная (анапластическая) карцинома

pT4b: недифференцированная (анапластическая) карцинома с распространенной экстрагиреоидной инвазией

Региональные лимфатические узлы (pN) *

pNX: нельзя оценить региональные лимфатические узлы

pN0: нет региональных метастазов в лимфатических узлах

pN1: региональные лимфатические узлы с метастазами

pN1a: метастазы в лимфатических узлах VI группы (претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные/Дельфиана, паратиреоидные), в верхних лимфатических узлах средостения

pN1b: метастазы в уни-, би-, контралатеральных лимфатических узлах шеи (уровни I, II, III, IV, V), в заглоточных узлах (уровень VII)

Отдаленные метастазы (M)

MO: нет отдаленных метастазов

M1: отдаленные метастазы есть

Количество исследованных лимфатических узлов: _____

Количество вовлеченных лимфатических узлов: _____

Размер наибольшего метастатического фокуса в лимфатическом узле: _____

Количество лимфатических узлов с микрометастазами (до 0,2 см) _____

Количество лимфатических узлов с метастазами 3,0 см и более _____

Лимфатические узлы с наличием только псаммомных телец (количество) _____

* Передние лимфатические узлы средостения считаются региональными узлами (уровень VII). Лимфатические узлы центральной линии считаются ипсилатеральными.

** Поскольку в настоящее время нет рекомендаций для pN в случаях выявления только псаммомных телец, они классифицируются как pNX.