

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© С.О. Артюхин¹, В.Г. Аристархов¹, Д.А. Пузин²

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация (1)

Городская клиническая больница №11, Рязань, Российская Федерация (2)

Цель. Изучить чувствительность интраоперационного морфологического исследования замороженных срезов при операциях по поводу рака щитовидной железы (ЩЖ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты срочного интраоперационного морфологического исследования замороженных срезов 1531 пациента, оперированного по поводу рака щитовидной железы за период с 1992 по 2018 гг. и сравнены с результатами планового гистологического исследования у этих же пациентов. Срочное морфологическое исследование проводилось путем замораживания части опухоли углекислотой, срезы толщиной 15-20 мкм производились микротомом. Полученный препарат окрашивался гематоксилин-эозином. Микроскопия производилась на световом микроскопе при увеличении $\times 100$. Плановое гистологическое исследование производилось путем фиксации препарата 10% формалином, методом заливки в парафин. Срезы толщиной до 10 мкм производились микротомом. Полученный препарат окрашивался гематоксилин-эозином. Микроскопия производилась при увеличении $\times 100$. Все срочные интраоперационные гистологические исследования выполнены опытными морфологами (стаж работы более 30 лет).

Результаты. При сравнении результатов срочного и планового морфологического исследования были выявлено 86 (5,6%) ошибок. Ложноположительные ошибки выявлены в 17 (1,1%) случаях, ложноотрицательные клинически незначимые ошибки выявлены в 40 (2,6%) случаях. Ложноотрицательные клинически значимые ошибки выявлены в 29 (1,9%) случаях. В основном (в 20 случаях) возникли сложности при дифференцировке фолликулярной аденомы и фолликулярного рака ЩЖ, в 3 случаях – при дифференцировке медуллярного рака и фолликулярной аденомы, и в 1 случае при исследовании замороженных срезов диагностирован узловой коллоидный зоб с некрозом, а при плановом – фолликулярный вариант папиллярного рака.

Выводы. Срочное интраоперационное гистологическое исследование показало высокую чувствительность в верификации рака щитовидной железы (чувствительность 98,1%, клинически значимые ошибки – 1,9%). Такие результаты возможны только при оценке препарата опытным морфологом. Наиболее трудным для дифференциальной диагностики являются фолликулярные опухоли и медуллярный рак ЩЖ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; срочное интраоперационное гистологическое исследование; плановое гистологическое исследование.

SENSITIVITY OF INTRAOPERATIVE HISTOLOGICAL EXAMINATION IN THYROID CANCER

S.O. Artyukhin¹, G.V. Aristarkhov¹, D.A. Puzin²

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation (1)

City Clinical Hospital №11, Ryazan, Russian Federation (2)



Aim. To study the diagnostic accuracy of urgent intraoperative histological examination during operations for thyroid cancer.

Materials and Methods. The results of urgent intraoperative histological examination of 1531 patients operated for thyroid cancer in the period from 1992 to 2018 have been analyzed and have been compared with the results of planned histological examination in the same patients. An urgent morphological study was carried out by freezing a part of the tumor with carbon dioxide, tissue sections 15-20 microns thick being resected with a microtome. The obtained specimen has been stained with hematoxylin-eosin. Microscopic inspection has been carried out using an optical microscope with magnification x100.

The planned histological examination was performed by fixing the specimen with 10% formalin, and placing it into paraffin. Sections up to 10 μm thick have been resected with a microtome and have been stained with hematoxylin-eosin. Microscopic inspection was performed with magnification x100. All urgent intraoperative histological studies were carried out by experienced morphologists (more than 30 years of experience).

Results. Comparing the results of urgent and planned morphological examinations, 86 (5.6%) errors have been revealed. False positive errors occurred in 17 (1.1%) cases, false negative clinically insignificant errors were revealed in 40 (2.6%) cases. False-negative clinically significant errors were detected in 29 (1.9%) cases. In most cases (20 patients) there were difficulties in the differentiation of follicular adenoma and follicular thyroid cancer, in 3 cases it was difficult to differentiate between medullary cancer and follicular adenoma, and in 1 case an urgent examination diagnosed colloidal node with necrosis, while in the planned examination the diagnosis was papillary cancer.

Conclusions. urgent intraoperative histological examination showed high diagnostic accuracy in verification of thyroid cancer (sensitivity 98.1%, clinically significant errors – 1.9%), the examination being carried out by an experienced morphologist. Follicular tumors and medullary thyroid cancer are considered to be the most difficult for differential diagnosis.

Keywords: *thyroid cancer; urgent intraoperative histological examination; planned histological examination.*

Несмотря на бурное развитие эндокринной хирургии в последнее время в России и за рубежом остаются нерешенными несколько диагностических и лечебных вопросов в этом разделе медицины. Одной из главных и, пожалуй, самой сложной задачей является морфологическая дифференцировка доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ) на всех этапах лечения: до, во время и после оперативного лечения [1-3]. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия под контролем УЗИ обладает высокой чувствительностью в диагностике папиллярного рака, но не позволяет отличить фолликулярную аденому от фолликулярного рака. Также сложными для верификации по данным цитологии являются медуллярный и низкодифференцированный раки ЩЖ. Пла-

новое морфологическое исследование парафиновых блоков (особенно с применением иммуногистохимии) позволяет дифференцировать эти варианты опухолей, но оптимальным является знание гистологического варианта удаляемой опухоли до или во время операции, для выбора более адекватного метода хирургического пособия. Одним из вариантов интраоперационной морфологической верификации доброкачественных и злокачественных опухолей ЩЖ является интраоперационная микроскопия замороженных срезов удаленных опухолей. По данным ряда авторов [4-7] точность данного метода оценивается в 64-96%. По данным других авторов [8-11] возможности метода очень ограничены, в особенности в диагностике фолликулярного рака (чувствительность – 23-40%, диагностическая точность – 8%) и при В-

клеточных опухолях ЩЖ. Есть исследователи, которые считают, что срочное гистологическое исследование высокоинформативно в диагностике В-клеточных и фолликулярных опухолей, но лишь в руках опытного патоморфолога [12-14] – авторы обнаружили, что чувствительность метода достигает 40-78%, специфичность – 99%, диагностическая точность – 98%. Некоторые авторы предлагают использовать автоматические системы экспресс-диагностики, которые чувствительны при раке в 98,2%, ложноотрицательные результаты получены в 1,8% случаев [15]. В последние годы по результатам крупных исследований интраоперационная гистология обладает высокой чувствительностью только в сочетании с интраоперационной цитологией мазков-отпечатков [16-18]. Авторы рекомендуют использовать данную комбинацию диагностических методик только при спорных результатах предоперационной цитологии (III и IV классы по классификации Bethesda) и не рекомендуются при раке щитовидной железы.

Цель – изучить чувствительность интраоперационного морфологического исследования замороженных срезов при операциях по поводу рака щитовидной железы.

Материалы и методы

Проанализированы результаты интраоперационного морфологического исследования замороженных срезов при операциях по поводу рака ЩЖ и сравнены с результатами морфологического исследования парафиновых блоков у этих же пациентов за период с 1992 по 2018 гг. включительно по результатам отделения эндокринной хирургии ГБУ РО «Городская клиническая больница №11» г. Рязани.

Объекты исследования: истории болезни, операционные журналы, журналы учета результатов срочного интраоперационного и планового гистологических исследований.

Срочное морфологическое исследование проводилось непосредственно во время операции. Сначала морфологом препарат оценивался макроскопически, далее часть опухоли без фиксации замо-

раживалось углекислотой. Срезы толщиной 15-20 мкм производились микротомом. Полученный препарат окрашивался гематоксилин-эозином. Микроскопия производилась на световом микроскопе при увеличении $\times 100$. Время приготовления препарата и оценки микроскопической картины морфологом 15 ± 2 мин.

Плановое гистологическое исследование производилось путем фиксации препарата 10% формалином, методом заливки в парафин. Срезы толщиной до 10 мкм производились микротомом. Полученный препарат окрашивался гематоксилин-эозином. Микроскопия производилась при увеличении $\times 100$. Заключение через 4 дня.

Следует отметить, что все исследования замороженных срезов на базе нашей больницы проводятся двумя морфологами (за исключением периода отпусков), общий стаж работы каждого из которых составляет более 30 лет.

Результаты и их обсуждение

С 1992 по 2018 гг. включительно в отделении эндокринной хирургии ГБУ РО «Городская клиническая больница №11» г. Рязань был оперирован 1531 больной по поводу рака ЩЖ. Максимальное количество больных было в 1994 г. – 82, минимальное в 2008 г. – 36.

Подавляющее большинство было женщин – 1255 (81,9%), мужчин – 276 (18,1%). Соотношение по полу 1:4,5. Средний возраст пациентов – 49,5 лет (минимальный возраст пациента составил 4 года, максимальный – 86 лет).

В зависимости от морфологии опухоли разделились следующим образом: папиллярный рак – 1259 больных (82,2%), фолликулярный – 92 (6,0%), медулярный – 87 (5,7%), микрокарциномы – 72 (4,7%), низкодифференцированный – 21 (1,4%). Следует обратить внимание на невысокое количество пациентов с фолликулярным раком, по сравнению с данными литературы. Связываем это со сложностью морфологического диагноза для данного вида злокачественной опухоли. В последнее десятилетие отмечается увеличение количества выявленных фолликулярных раков,

что связано с набором практического опыта морфологами. Также в исследовании не были включены редкие неэпителиальные злокачественные опухоли (лимфомы, саркомы) и метастазы других опухолей в щитовидную железу (светлоклеточный рак почки, меланома).

У всех больных, оперированных в нашей больницы с подозрением на злокачественный процесс в ЩЖ (III-VI классы цитологического заключения по классификации Bethesda), мы проводим исследования замороженных срезов по вышеуказанной методике. Также все удаленные участки ЩЖ подвергались фиксации, заливкой в парафин и изготовлению срезов и микроскопии по стандартной методике.

При сравнении результатов срочного и планового морфологического исследования были выявлено 86 (5,6%) ошибок. Максимальное количество ошибок пришлось на первые годы работы (максимум 7 в 1994 г.)

Все ошибки были разделены на ложноположительные (при изучении замороженных срезов выявлена рак ЩЖ, при исследовании парафиновых блоков – доброкачественный процесс) и ложноотрицательные (при изучении замороженных срезов верифицированы доброкачественные изменения, при исследовании парафиновых блоков – злокачественная опухоль). Ложноотрицательные в свою очередь разделены на клинически значимые, когда при срочном исследовании были диагностированы доброкачественные опухоли и, соответственно, выполнены органосохраняющие операции, и на клинически незначимые, когда при окончательной гистологии был верифицирован другой вариант рака ЩЖ или были выявлены микрокарциномы на фоне доброкачественного зоба. Но поскольку в последнем случае были выполнены радикальные операции (в случае выявления рака ЩЖ), или органосохраняющие операции при сочетании доброкачественных изменений в ткани железы и микрокарцином, что не повлияло на отдаленные результаты лечения.

По результатам нашего исследования ложноположительные ошибки выяв-

лены в 17 (1,1%) случаях. Всем больным выполнены тиреоидэктомии. При анализе ошибок нами выявлено несколько причин: свежие кровоизлияния в доброкачественные опухоли, некрозы в коллоидном зобе, в ряде случаев признаки гиперфункции в фолликулярных аденомах.

Ложноотрицательные клинически незначимые ошибки выявлены в 40 (2,6%) случаях. Среди них в 31 (2,0%) случаях при плановой гистологии дополнительно были выявлены микрокарциномы, а в 9 (0,6%) случаях при плановом исследовании был верифицирован другой вариант рака ЩЖ.

Ложноотрицательные клинически значимые ошибки выявлены в 29 (1,9%) случаях. В основном (в 20 случаях) возникли сложности при дифференцировке фолликулярной аденомы и фолликулярного рака ЩЖ, в 3 случаях – при дифференцировке медуллярного рака и фолликулярной аденомы, и в 1 случае при исследовании замороженных срезов диагностирован узловой коллоидный зоб с некрозом, а при плановом – фолликулярный вариант папиллярного рака. Следует отметить, что 10 случаев ложноотрицательных клинически значимых ошибки пришлось на период отпусков, когда срочное интраоперационное гистологическое исследование проводил другой морфолог.

Заключение

Срочное интраоперационное гистологическое исследование показало высокую чувствительность в верификации рака щитовидной железы (чувствительность 98,1%, клинически значимые ошибки – 1,9%). Такие результаты возможны только при оценке препарата опытным морфологом. Наиболее трудным для дифференциальной диагностики являются фолликулярные опухоли и медуллярный рак ЩЖ.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: отсутствует.

Участие авторов:

Рецензирование – Аристархов В.Г.

Сбор материала, статистическая обработка, написание текста – Артюхин С.О.

Сбор клинического материала, написание текста – Пузин Д.А.

Литература

1. Аристархов В.Г., Фурсов А.А., Пузин Д.А. О причинах послеоперационного гипотиреоза у больных узловым коллоидным зобом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2004. №3-4. С. 101-104.
2. Аристархов В.Г., Данилов Н.В. Отдаленные результаты оперативного лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. №1. С. 103-106. doi:10.17816/PAVLOVJ20141103-106
3. Данилов Н.В., Кузнецова О.С. Нарушение гормональной регуляции минеральной плотности кости после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013. Т. 1, №4. С. 71-78.
4. Layfield L.J., Mohrmann R.L., Kopald K.H., et al. Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules // *Cancer*. 1991. Vol. 68, №1. P. 130-134. doi:10.1002/1097-0142(19910701)68:1<130::AID-CNCR2820680124>3.0.CO;2-9
5. Davoudi M.M., Yeh K.A., Wei J.P. Utility of fine-needle aspiration cytology and frozen-section examination in the operative management of thyroid nodules // *The American Surgeon*. 1997. Vol. 63, №12. P. 1084-1089.
6. Boyd L.A., Earnhardt R.C., Dunn J.T., et al. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules // *Journal of the American College of Surgeons*. 1998. Vol. 187, №5. P. 494-502. doi:10.1016/S1072-7515(98)00221-X
7. Белобородов В.А., Олифирова О.С., Шевченко С.П., и др. Морфологическая верификация рака щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2007. №2(22). С. 69-72.
8. Wade J.S. The aetiology and diagnosis of malignant tumors of the thyroid gland // *The British Journal of Surgery*. 1975. Vol. 62, №10. P. 760-764. doi:10.1002/bjs.1800621003
9. Shaha A.R., DiMaio T., Webber C., et al. Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section // *Surgery*. 1990. Vol. 108, №6. P. 964-967.
10. Emerick G.T., Duh Q.Y., Siperstein A.E., et al. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma // *Cancer*. 1993. Vol. 72, №11. P. 3287-3295. doi:10.1002/1097-0142(19931201)72:11<3287::AID-CNCR2820721126>3.0.CO;2-5
11. Рыжих О.В., Жукова Е.Н., Минакова Е.С., и др. К вопросу о показаниях для цитологического и гистологического исследований у больных с узловыми образованиями щитовидной железы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, №2. С. 247-249.
12. Reynier J., Vallée-Leon G., Brun J.G., et al. Thyroid carcinoma. Indications and results of treatment (author's transl) // *La Nouvelle Presse Médicale*. 1979. Vol. 8, №3. P. 189-193.
13. Watne A.L., Starke J., McQuitty D., et al. Follicular carcinoma of the thyroid // *Seminars in Surgical Oncology*. 1991. Vol. 7, №2. P. 87-91. doi:10.1002/ssu.2980070208
14. Neale M.L., Delbridge L., Reeve T.S., et al. The value of frozen section examination in planning surgery for follicular thyroid neoplasms // *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1993. Vol. 63, №8. P. 610-613. doi:10.1111/j.1445-2197.1993.tb00467.x
15. Соловьев Н.А. Комплексный подход к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы // Международный эндокринологический журнал. 2011. №8(40). С. 85-95.
16. Irkorucu O., Tascilar O., Cakmak G.K., et al. Frozen section and fine needle aspiration biopsy in thyroid surgery – needles and sections // *Indian Journal of Surgery*. 2007. Vol. 69, №4. P. 140-144. doi:10.1007/s12262-007-0005-5
17. Chehrei A., Ahmadinejad M., Tabatabaee S.A., et al. Touch imprint and crush preparation intra operative cytology versus frozen section in thyroid nodule // *Journal of Research in Medical Sciences*. 2012. Vol. 17, №5. P. 475-480.
18. Huang J., Luo J., Chen J., et al. Intraoperative frozen section can be reduced in thyroid nodules classified as Bethesda categories V and VI // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 12, №1. doi:10.1038/s41598-017-05459-x

References

1. Aristarkhov VG, Fursov AA, Puzin DA. About the causes of the post-operation hypotiriosis in the patients with the nodal colloid goitre. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2004;(3-4): 101-4. (In Russ).
2. Aristarkhov VG, Danilov NV. Remote results of surgical treatment of benign thyroid disease in elderly patients. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;(1):103-6. (In Russ). doi:10.17816/PAVLOVJ20141103-106
3. Danilov NV, Kuznetsova OS. Violation hormonal regulation of bone mineral density after surgical treatment of thyroid diseases. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2013;1(4): 71-8. (In Russ).
4. Layfield LJ, Mohrmann RL, Kopald KH, et al. Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules. *Cancer*. 1991;68(1):130-4. doi:10.1002/1097-0142(19910701)68:1<130::AID-CNCR2820680124>3.0.CO;2-9
5. Davoudi MM, Yeh KA, Wei JP. Utility of fine-needle aspiration cytology and frozen-section examination in the operative management of thyroid nodules. *The American Surgeon*. 1997;63(12): 1084-9.

6. Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, et al. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998; 187(5):494-502. doi:10.1016/S1072-7515(98)00221-X
7. Beloborodov VA, Olifirova OS, Shevchenko SP, et al. Histologic verification of thyroid cancer. *Siberian Journal of oncology*. 2007;2(22):69-72. (In Russ).
8. Wade JS. The aetiology and diagnosis of malignant tumors of the thyroid gland. *The British Journal of Surgery*. 1975;62(10):760-4. doi:10.1002/bjs.1800621003
9. Saha AR, DiMaio T, Webber C, et al. Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. *Surgery*. 1990;108(6):964-7.
10. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993;72(11):3287-95. doi:10.1002/1097-0142(19931201)72:11<3287::AID-CNCR2820721126>3.0.CO;2-5
11. Ryzhikh OV, Zhukova EN, Minakova ES, et al. Indications for cytological and histological research at patients with nodal formations of the thyroid gland. *Journal of New Medical Technologies*. 2010; 17(2):247-9. (In Russ).
12. Reynier J, Vallée-Leon G, Brun JG, et al. Thyroid carcinoma. Indications and results of treatment (author's transl). *La Nouvelle Presse Medicale*. 1979;8(3):189-93.
13. Watne AL, Starke J, McQuitty D, et al. Follicular carcinoma of the thyroid. *Seminars in Surgical Oncology*. 1991;7(2):87-91. doi:10.1002/ssu.2980070208
14. Neale ML, Delbridge L, Reeve TS, et al. The value of frozen section examination in planning surgery for follicular thyroid neoplasms. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1993;63(8): 610-3. doi:10.1111/j.1445-2197.1993.tb00467.x
15. Solov'yev NA. Kompleksnyy podkhod k diagnostike i khirurgicheskomu lecheniyu zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy. *International Journal of Endocrinology*. 2011;8(40):85-95. (In Russ).
16. Irkorucu O, Tascilar O, Cakmak GK, et al. Frozen section and fine needle aspiration biopsy in thyroid surgery – needles and sections. *Indian Journal of Surgery*. 2007;69(4):140-4. doi:10.1007/s12262-007-0005-5
17. Chehrei A, Ahmadinejad M, Tabatabaee SA, et al. Touch imprint and crush preparation intra operative cytology versus frozen section in thyroid nodule. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2012;17(5):475-80.
18. Huang J, Luo J, Chen J, et al. Intraoperative frozen section can be reduced in thyroid nodules classified as Bethesda categories V and VI. *Scientific Reports*. 2017;12(1). doi:10.1038/s41598-017-05459-x

Информация об авторах [Authors Info]

***Артюхин Станислав Олегович** – очный аспирант кафедры хирургических болезней, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: stason62-90@yandex.ru
SPIN: 2426-4958, ORCID ID: 0000-0002-9862-3462.

Stanislav O. Artyukhin – PhD-Student of the Department of Surgical Diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: stason62-90@yandex.ru
SPIN: 2426-4958, ORCID ID: 0000-0002-9862-3462.

Аристархов Владимир Георгиевич – д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
SPIN: 8833-8522, ORCID ID: 0000-0001-9592-2048.

Vladimir G. Aristarkhov – MD, PhD, Professor, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 8833-8522, ORCID ID: 0000-0001-9592-2048.

Пузин Денис Анатольевич – к.м.н., врач-хирург хирургического отделения №2, Городская клиническая больница №11; ассистент кафедры хирургических болезней, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 3238-7725, ORCID ID: 0000-0003-4511-3458.

Denis A. Puzin – MD, PhD, Surgeon of the Surgical Department №2, City Clinical Hospital №11; Assistant of the Department of Surgical Diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 3238-7725, ORCID ID: 0000-0003-4511-3458.

Цитировать: Артюхин С.О., Аристархов В.Г., Пузин Д.А. Чувствительность интраоперационного морфологического исследования при раке щитовидной железы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №2. С. 184-189. doi:10.23888/HMJ201972184-189

To cite this article: Artyukhin SO, Aristarkhov GV, Puzin DA. Sensitivity of intraoperative histological examination in thyroid cancer. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):184-9. doi:10.23888/HMJ201972184-189

Поступила / Received: 18.02.2019
Принята в печать / Accepted: 20.06.2019