

Інтраопераційні експрес-гістологічні дослідження та сучасні зміни в патологічній діагностиці пухлин щитоподібної залози

Т.І. Богданова,
Л.Ю. Зурнаджи,
Т.Л. Дегтярьова,
Ю.М. Божок,
М.Ю. Болгов,
А.Є. Коваленко,
С.В. Бурко,
С.В. Чернишов,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Мета — проаналізувати ефективність експрес-гістологічних досліджень (ЕГД) вузлової патології щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих віком < 18 років на час аварії на ЧАЕС у виявленні папілярної тиреоїдної карциноми (ПТК) і визначити обґрунтовані показання для виконання інтраопераційних ЕГД з урахуванням змін у патологічній діагностиці тиреоїдних пухлин на сучасному етапі. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів ЕГД у 406 хворих із вузовими утвореннями ЩЗ, прооперованих у періоди від 2009 до 2014 і від 2015 до 2017 років, яким виконували передопераційне цитологічне дослідження після проведення ТАПБ. Результати ЕГД отримано для кожного періоду спостереження порівняно з остаточними патологічними діагнозами та висновками ТАПБ.

Результати. Встановлено вірогідне підвищення ефективності ЕГД у визначенні ПТК 2015-2017 роками порівняно з 2009-2014 роками за рахунок зростання відсотка випадків, що направлялися на ЕГД із цитологічним висновком ТАПБ «підозра на карциному», та зменшення відсотка випадків із невизначеним висновком ТАПБ «фолікулярна неоплазія». Доведено, що ефективність ЕГД становить майже 100% за неінкапсульованої ПТК, а за наявності повної капсули пухлини знижується до 30-37%. **Висновки.** Єдиним цілком обґрунтованим висновком ТАПБ для виконання ЕГД є «підозра на карциному» (рівень V за TBSRTC), адже ЕГД за таких умов здатне суттєво вплинути на вибір адекватного обсягу оперативного втручання. Після висновків ТАПБ «фолікулярна неоплазія», «атипія», «доброякісне утворення» (IV, III і II рівні за TBSRTC) проводити ЕГД недоцільно.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія, фолікулярна неоплазія, експрес-гістологічне дослідження, остаточний патологічний діагноз.

Вступ

Гістопатологічний аналіз післячорнобильського раку щитоподібної залози (РЩЗ) ре-

тельно проводиться в кожній із постраждалих країн [1-8]. Встановлено, що його домінуючим типом у хворих із когорти підвищеного ризику розвитку РЩЗ упродовж усього 30-річного періоду залишається папілярна тиреоїдна карцинома (ПТК), причому морфологічні характеристики ПТК змінюються зі збільшенням віку

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Т.І. Богданова, Л.Ю. Зурнаджи, Т.Л. Дегтярьова, Ю.М. Божок, М.Ю. Болгов, А.Є. Коваленко, С.В. Бурко, С.В. Чернишов, М.Д. Тронько

пацієнтів і часу, що минув після аварії на ЧАЕС, унаслідок чого ПТК стають менш агресивними за біологічною поведінкою [3, 9-11].

Із перших років вірогідного зростання захворюваності на РЩЗ після аварії на ЧАЕС, а саме з 1993 року, в Україні впровадили обов'язкове виконання передопераційної тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) вузлових утворень ЩЗ із наступним цитологічним аналізом пунктатів [12], а також додаткове проведення інтраопераційних експрес-гістологічних досліджень (ЕГД) тиреоїдних вузлових утворень хворих, вік яких на час Чорнобильської аварії не перевищував 18 років [2, 13].

Основним завданням патологів у виконанні ЕГД є допомога хірургам остаточно визначитися з обсягом оперативного втручання, тобто провести тиреоїдектомію за наявності безсумнівного злоякісного процесу або запобігти надмірній радикальності за недостатності ознак злоякісності.

Забезпечення такого «подвійного контролю» (ТАПБ+ЕГД) у першій декаді після аварії на ЧАЕС цілком себе виправдало, ефективність ЕГД становила 92,1% у визначенні ПТК, тоді як цитологічний висновок «папілярна карцинома» після проведення ТАПБ мав місце лише в 60,7% випадків [14]. Слід додати, що в означений період спостереження серед ПТК переважали неінкапсульовані пухлини з ознаками інтра тиреоїдного поширення [15], що полегшувало завдання патолога під час ЕГД (незважаючи на неможливість оцінки ядерних характеристик в умовах кріогенного впливу на клітини) та пояснювало розбіжності в результативності ТАПБ та ЕГД.

Тим часом подальшими роками суттєво вдосконалювалися цитологічні методи досліджень після проведення ТАПБ [12], зростав вік хворих на час операції, знижувався ризик розвитку в них саме «радіогенного» РЩЗ [16, 17], а також вірогідно збільшувалася частота цілком інкапсульованих ПТК [11, 15]. Останній факт призвів до суттєвого зниження ефективності ЕГД у встановленні злоякісності під час операції та паралельного зростання частоти «невизначеного» інтраопераційного гістологічного висновку «фолікулярна неоплазія». З огляду на це ми запропонували зменшити обсяг ЕГД за рахунок заздалегідь передбачуваних неефективних досліджень [18].

Слід додати, що цілком інкапсульовані пухлини є складними випадками не лише для інтраопераційної, але й для остаточної патологічної діагностики (ОПД), про що свідчить перегляд Гістологічної класифікації ВООЗ і введення в практику таких діагнозів, як «пухлина з невизначеним потенціалом злоякісності» та «неінвазивна фолікулярна пухлина з ядерними характеристиками, властивими папілярній карциномі» [19, 20]. Подібні новоутворення посідають проміжне місце між доброякісними та злоякісними пухлинами та за рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації не вимагають радикального хірургічного втручання в обсязі тиреоїдектомії незалежно від їхнього розміру [21, 22]. З огляду на означене вище сьогодні перегляд показань для виконання ЕГД є надзвичайно актуальною проблемою як для патологів, так і для ендокринних хірургів.

Мета роботи — проаналізувати ефективність ЕГД вузлової патології ЩЗ у хворих віком ≤ 18 років на час аварії на ЧАЕС упродовж періодів від 2009 до 2014 і від 2015 до 2017 років у виявленні ПТК і визначити обґрунтовані показання для виконання інтраопераційних гістологічних досліджень з урахуванням змін у патологічній діагностиці тиреоїдних пухлин на сучасному етапі.

Матеріали та методи

Інтраопераційні ЕГД вузлової тиреоїдної патології проводили за відповідними направленнями відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР). За період від 2009 до 2017 року виконано 406 таких досліджень: 335 за 2009-2014 і 71 за 2015-2017 роки.

Біоптати ЩЗ, найчастіше у вигляді цілої її частки з вузловим утворенням, зважували, заміряли розміри утворення в трьох проекціях, маркували, відрізували його третину суворо перпендикулярно до довгої вісі, заморожували в кріостаті Leica (Німеччина) за температури -20°C і виготовляли зрізи товщиною 20 мкм з обов'язковою присутністю капсули (за її наявності), які забарвлювали гематоксиліном й еозином. Решту замороженого утворення переносили до морозильної камери (температура камери -80°C) для збереження в Чорнобиль-

Оригінальні дослідження

ському банку тканин [23]. Забарвлені препарати досліджували в мікроскопі Leica (Німеччина).

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою комп'ютерної програми GraphPad InState. Вірогідність різниці між показниками оцінювали за допомогою двобічного точного критерію Фішера (Fisher's Exact Test) або непараметричного Mann-Whitney тесту. Різницю вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Впровадження у відділі хірургії ендокринних залоз ІЕОР запропонованої у виданому 2015 року Інформаційному листі стандартизації показань для проведення інтраопераційних ЕГД [18] привело до вірогідного зменшення кількості ЕГД із 56 в середньому на рік ($SD=14,76$, медіана – 54) впродовж 2009-2014 років до 24 у середньому на рік ($SD=15,01$, медіана – 23) протягом 2015-2017 років ($p=0,048$). За остаточним патологічним діагнозом (ОПД) частота різних типів злоякісних і доброякісних утворень ЩЗ, що надійшли для проведення ЕГД, суттєво не різнилася між двома періодами аналізу (табл. 1).

ПТК за результатами ЕГД було встановлено на інтраопераційному етапі вірогідно частіше протягом другого періоду спостереження (74,0% випадків проти 57,4%, $p=0,037$), тобто останніми трьома роками хірурги суттєво частіше під час операції мали чітку інформацію про злоякісність утворення, що, у свою чергу, дозволило виконати хворому адекватне хірургічне втручання. Водночас відсоток невизначених висновків («фолікулярна неоплазія») щодо діагностованої

за ОПД ПТК вірогідно знизився 2015-2017 роками (з 38,9% до 18,0%, $p=0,005$, табл. 2).

Слід додати, що поодинокі випадки, підозрілі щодо наявності ПТК під час проведення ЕГД (3,7% і 6,0% відповідно) та визначені як ПТК за ОПД (див. табл. 2) за протоколом лікування, розробленим в ІЕОР, також розглядаються як невизначено-сумнівні висновки, тобто тотальна тиреоїдектомія після направлення матеріалу на ЕГД виконується хворому лише за умови чіткого встановлення злоякісності.

Справжній помилково-негативний результат ЕГД був лише в одному випадку 2016 року, в якому за ОПД було діагностовано неінкапсульовану ПТК, а на заморожених зрізах пухлина мала вигляд численних вузлів або конгломератного вузла, що зумовило невиконання вчасного радикального хірургічного втручання.

Більшість утворень із висновком за ЕГД «фолікулярна неоплазія» в обох періодах спостереження за ОПД були фолікулярними аденомами, доброякісними солітарними або численними гіперпластичними/аденоматозними вузлами (див. табл. 2). Слід підкреслити, що в усіх цих випадках хворим було виконано адекватну органозберігаючу операцію, але не завдяки проведеному ЕГД, а за вже згаданим вище протоколом стосовно обсягу оперативного втручання для різних типів вузлової тиреоїдної патології.

Ми вже зазначали вище, що найбільші труднощі виникають в інтраопераційному дослідженні інкапсульованих ПТК. Так, неінкапсульовані ПТК було виявлено за допомогою ЕГД майже в 100% випадків в обидва періоди, а інкапсульовані – лише у 29,7% і 36,8%, практично без змін між періодами обстеження (табл. 3).

Результати наших досліджень наочно демонструють, що ефективність ЕГД щодо визначення ПТК безпосередньо залежить від частоти серед них цілком інкапсульованих пухлин. Так, за отриманими раніше даними [14], 1994-1999 роками частота інкапсульованих ПТК серед випадків, що надійшли для ЕГД, була найнижчою та становила 12,6% (16/127), водночас ефективність ЕГД у виявленні ПТК у цей період була найвищою (92,1%). Упродовж 2009-2014 років частота інкапсульованих ПТК серед випадків ЕГД була, навпаки, найвищою – 59,3% (128/216), а ефективність ЕГД – найнижчою (57,4%, див. табл. 2). Зменшення частоти інкапсульованих ПТК до 38% (19/50) серед тих, що

Таблиця 1. Розподіл випадків вузлової тиреоїдної патології, що були направлені на інтраопераційне експрес-гістологічне дослідження протягом 2009-2017 років, за остаточним патологічним діагнозом

Характер ураження	Остаточний патологічний діагноз	2009-2014		2015-2017		p
		n	(%)	n	(%)	
Злоякісні пухлини	Папілярна карцинома	216	64,5	50	70,4	0,410
	Фолікулярна карцинома	18	5,4	1	1,4	0,219
Доброякісні вузлові утворення	Фолікулярна аденома	73	21,8	13	18,3	0,632
	Вузловий або багатовузловий зоб	28	8,3	7	9,9	0,645

Таблиця 2. Розподіл висновків експрес-гістологічних досліджень вузлової тиреоїдної патології протягом 2009-2017 років порівняно з остаточним патологічним діагнозом

Висновок ЕГД	Остаточний патологічний діагноз (ОПД)							
	папілярна карцинома		фолікулярна карцинома		фолікулярна аденома		вузловий/ багатовузловий зоб	
	2009-2014 n=216 (%)	2015-2017 n=50 (%)	2009-2014 n=18 (%)	2015-2017 n=1 (%)	2009-2014 n=73 (%)	2015-2017 n=13 (%)	2009-2014 n=28 (%)	2015-2017 n=7 (%)
Папілярна карцинома ЩЗ	124 (57,4)	37* (74,0)	-	-	-	-	-	-
Карцинома ЩЗ	-	-	2 (11,1)	-	-	-	-	-
Підозра на карциному ЩЗ	8 (3,7)	3 (6,0)	-	-	1 (1,4)	-	-	-
Фолікулярна неоплазія	84 (38,9)	9** (18,0)	15 (83,3)	1	71 (97,3)	13 (100)	16 (57,1)	7 (100)
Вузол ЩЗ	-	1 (2,0)	1 (5,6)	0	1 (1,4)	0	12 (42,9)	0

Примітка: * — $p=0,037$; ** — $p=0,005$ порівняно з відповідними показниками 2009-2014 років за точним двобічним тестом Фішера.

надійшли для ЕГД в останній період спостереження, поєднувалося з підвищенням ефективності ЕГД у виявленні ПТК до 74% (див. табл. 2).

Зауважимо, що з висновком ЕГД «інкапсульована папілярна карцинома» на сучасному етапі слід бути вкрай обережними. Лише наявність ділянок класичної папілярної будови та чіткі ознаки інвазійного росту клітин пухлини до капсули або судин капсули новоутворення можуть бути підставою для подібного висновку. Інкапсульовані пухлини солідної, солідно-фолікулярної та, надто, фолікулярної будови за наявності безсумнівних чітких ознак інвазійності під час ЕГД можуть бути кваліфікованими лише як «інкапсульована тиреоїдна карцинома» з подальшим визначенням її типу на стаціонарних препаратах, адже ядерні характеристики клітин новоутворення змінюються внаслідок криогенного впливу на тканину, і провести їх адекватний аналіз щодо наявності ПТК на заморожених зрізах неможли-

во [24, 25]. Крім того, впровадження минулого року в патологічну практику невизначених діагнозів, таких як WDTUMP, NIFTP, тобто проміжних між «карциномою» та «аденомою» [20], зменшує певною мірою ймовірність встановлення ОПД «інкапсульована ПТК» лише за відповідними ядерними характеристиками або мінімальними інвазійними властивостями пухлини, навіть після перегляду достатньої кількості стаціонарних парафінових препаратів.

З метою з'ясування, чи дійсно додаткове проведення ЕГД впливало на вибір тактики хірургічного лікування в періоди спостереження між 2009 і 2017 роками, ми провели аналіз результативності ЕГД після різних висновків ТАПБ згідно з TBSRTC — Бетездівською цитологічною класифікацією [26, 27].

Слід зазначити, що висновок після ТАПБ «папілярна карцинома» (рівень VI за TBSRTC) загалом не вимагає ЕГД за умови достатнього професійного рівня цитолога, але в окремих випадках (дитячий вік пацієнта, розмір пухлини в межах 10 мм тощо) хірурги направляють такий біопсійний матеріал на ЕГД. За 2009-2017 роки ПТК, визначену у 18 хворих на передопераційному етапі, було підтверджено як на інтра-, так і на поопераційному етапах, що зайвий раз свідчить про недоцільність проведення ЕГД після виявлення чітких ознак злоякісності на цитологічних передопераційних препаратах, адже ЕГД жодного разу не змінило запрограмований обсяг оперативного втручання (табл. 4).

Стосовно висновку після ТАПБ «підозра на карциному» (рівень V за TBSRTC) насамперед слід відзначити, що після впровадження рекомендацій, наведених в Інформаційному листі [18], відсоток випадків, що направлялися відділом хірургії ендокринних залоз ІЕОР для

Таблиця 3. Висновки ЕГД для папілярної карциноми щитоподібної залози залежно від наявності повної капсули пухлини протягом 2009-2017 років

Висновок ЕГД	Остаточний патологічний діагноз (ОПД)			
	інкапсульовані ПТК		неінкапсульовані ПТК	
	2009-2014 n=128 (%)	2015-2017 n=19 (%)	2009-2014 n=88 (%)	2015-2017 n=31 (%)
Папілярна карцинома ЩЗ	38 (29,7)	7 (36,8)	86* (97,7)	30* (96,8)
Підозра на карциному ЩЗ	6 (4,7)	3 (15,8)	2 (2,3)	-
Фолікулярна неоплазія	84 (65,6)	8 (42,1)	-	0
Вузол/вузли ЩЗ	-	1 (5,3)	-	1

Примітка: * — $p<0,0001$ порівняно з інкапсульованими ПК в обидва періоди дослідження за точним двобічним тестом Фішера.

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Зіставлення результатів ТАПБ, ЕГД й ОПД у випадках інтраопераційних гістологічних досліджень вузлової тиреоїдної патології протягом 2009-2017 років

Цитологічний висновок після ТАПБ	Висновок експрес-гістологічного дослідження (ЕГД)										Остаточний патологічний діагноз (ОПД)							
	папілярна карцинома		підозра на карциному		карцинома		фолікулярна неоплазія		вузол		папілярна карцинома		фолікулярна карцинома		фолікулярна аденома		вузловий/багатовузловий зоб	
	2009-2014 n (%)	2015-2017 n (%)	2009-2014 n (%)	2015-2017 n (%)	2009-2014 n (%)	2015-2017 n (%)	2009-2014 n (%)	2015-2017 n (%)	2009-2014 n (%)	2015-2017 n (%)	2009-2014 n (%)	2015-2017 n (%)	2009-2014 n (%)	2015-2017 n (%)	2009-2014 n (%)	2015-2017 n (%)	2009-2014 n (%)	2015-2017 n (%)
Папілярна карцинома (рівень VI за TBSRTC)	16/16 (100)	2/2 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16/16 (100)	2/2 (100)	-	-	-	-	-
Підозра на карциному (рівень V за TBSRTC)	95/143* (66,4)	29/41** (70,7)	2/143 (1,4)	1/41 (2,4)	1/143 (0,7)	-	45/143 (31,5)	11/41 (12,1)	-	-	126/143 (88,1)	35/41 (85,3)	3/143 (2,1)	-	10/143 (7,0)	4/41 (9,8)	4/143 (2,8)	2/41 (4,9)
Фолікулярна неоплазія / підозра на неоплазію (рівень IV за TBSRTC)	4/81 (4,9)	5/18*** (27,6)	1/81 (1,2)	2/18 (11,1)	-	-	75/81 (92,6)	11/18 (61,1)	1/81 (1,2)	-	35/81 (43,2)	10/18 (55,6)	9/81 (11,1)	-	34/81 (42,0)	7/18 (38,9)	3/81 (3,7)	1/18 (5,6)
Атипія / ураження невизначеного характеру (рівень III за TBSRTC)	8/34 (23,5)	1/7 (14,3)	5/34 (14,7)	-	-	-	20/34 (58,8)	6/7 (85,7)	1/34 (2,9)	-	24/34 (70,6)	2/7 (28,6)	1/34 (2,9)	1/7 (14,3)	6/34 (17,6)	2/7 (28,6)	3/34 (8,8)	2/7 (28,6)
Доброякісне утворення / вузол (рівень II за TBSRTC)	1/61 (1,6)	-	1/61 (1,6)	-	1/61 (1,6)	-	46/61 (75,4)	2/3 (66,7)	12/61 (19,7)	1/3 (33,3)	15/61 (24,6)	1/3 (33,3)	5/61 (8,2)	-	23/61 (37,7)	-	18/61 (29,5)	2/3 (66,7)

Примітка: * — $p < 0,0001$, ** — $p = 0,0003$ порівняно із сумарними показниками за висновками II-IV рівнів за TBSRTC; *** — $p = 0,009$ порівняно з показником 2009-2014 років за точним двобічним тестом Фішера.

проведення ЕГД і мали цитологічний висновок ТАПБ «підозра на карциному», вірогідно збільшився 2015-2017 роками порівняно з 2009-2014 роками (з 143/335-42,7% до 41/71-57,7%, $p = 0,025$). Наявність ПТК після такого висновку встановлено під час ЕГД у 66,4% і 70,7%, що дало змогу хірургам вчасно та аргументовано виконати адекватне радикальне оперативне втручання.

Наявність ПТК після інших висновків ТАПБ встановлювали під час ЕГД у значно нижчому відсотку випадків в обидва періоди спостереження ($p < 0,0001$ і $p = 0,0003$ відповідно порівняно з висновками II-IV рівнів за TBSRTC). У цілому результативність ЕГД у встановленні ПТК за висновками II-IV рівнів за TBSRTC становила 7,4% (13/176) у перший період і зростає до 24,0% (6/25) у другий період спостереження ($p = 0,018$). Тим часом до вірогідності зареєстрованого зростання треба ставитися вкрай обережно, по-перше — через незначну кількість спостережень, по-друге — через відсутність капсули в чотирьох із шести виявлених ПТК, що не становило жодних труднощів для діагностики. Загальне ж зменшення кількості випадків для

проведення ЕГД із висновками ТАПБ IV, III і, надто, II рівнів за TBSRTC останніми трьома роками, безумовно, пов'язано зі значним підвищенням відповідальності хірургів ІЕОВ щодо направлення матеріалу на ЕГД.

У зв'язку з цим слід ще раз нагадати, що за протоколом, прийнятим в ІЕОР стосовно хірургічного лікування хворих із вузловою патологією ЩЗ, мінімальним обсягом оперативного втручання є гемитиреоїдектомія. Тиреоїдектомія виконується лише у випадках чіткого встановлення ПТК на передопераційному або інтраопераційному етапах.

Слід зазначити, що з огляду на зміни, що відбулися в Гістологічній класифікації тиреоїдних пухлин [20], деякі коментарі внесено 2017 року й до TBSRTC. Так, цитологам рекомендовано додавати примітки до висновків III-VI рівнів, що частка пухлин із подібними цитологічними ознаками може бути віднесеною за результатами патологічного аналізу стаціонарних препаратів до пухлин із невизначеним потенціалом малігнізації або до NIFTP [27]. Безперечно, проводити ЕГД у таких випадках недоцільно.

Щодо цитологічних висновків першого рівня за TBSRTC, то в наведеному аналізі випадки, незадовільні для діагностики після проведення ТАПБ, не розглядалися.

Стосовно фолікулярних тиреоїдних карцином (ФТК) ані цитологічні дослідження після ТАПБ, ані ЕГД, на жаль, не спроможні встановити цей тип тиреоїдної карциноми. В окремих випадках для широкоінвазійних пухлин із численними ознаками капсулярної та судинної інвазії ЕГД можуть засвідчити наявність карциноми без уточнення її типу, що мало місце у двох із 18 хворих із ФТК за результатами ОПД (11,1%) за період від 2009 до 2014 року (див. табл. 2). Тип карциноми в таких випадках (інкапсульована ПТК або ФТК) з'ясовується на поопераційному етапі за результатами аналізу численних стаціонарних препаратів [2, 24, 25].

Наявність медулярної карциноми на сучасному етапі встановлюється вже на передопераційному етапі за допомогою позитивної імуногістохімічної реакції з антитілами до кальцитоніну та не вимагає проведення ЕГД.

Визначення низькодиференційованої або анапластичної карциноми пов'язано з проведенням відповідних імуногістохімічних реакцій на поопераційному етапі, тобто висновок ЕГД у таких випадках буде «карцинома» для неінкапсульованої форми або навіть «фолікулярна неоплазія» для інкапсульованої пухлини.

Отже, показання для проведення ЕГД у дійсності зводяться до можливості виявлення ПТК. Причому слід зазначити, що за необхідності засвідчити наявність метастазів ПТК на інтраопераційному етапі хірургам слід пам'ятати про неможливість отримання заморожених зрізів із жирової клітковини, тому в ході профілактичної середньої дисекції шиї, яка є частиною сучасного протоколу хірургічного лікування ПТК, за відсутності лімфовузлів розміром понад 5 мм ЕГД не проводиться. Спроба отримати зрізи з жирової клітковини призводить лише до втрати можливості визначити метастази в мікроскопічних лімфовузлах жирової клітковини на парафінових зрізах. За розмірів лімфовузлів понад 5 мм ЕГД спроможне виявити метастази тиреоїдної карциноми.

Якщо підсумувати все наведене вище, можна зазначити, що єдиним цитологічним висновком після проведення ТАПБ для обґрунтованого направлення вузлового утворення ЩЗ на експрес-гістологічне дослідження є «підозра на карцино-

му» (рівень V за TBSRTC). Лише у хворих із таким цитологічним висновком ЕГД дійсно виконує свою функцію та встановлює злякисність новоутворення — за нашими даними, в 66-70% випадків. Необхідність проводити ЕГД лише за підозри на карциному після ТАПБ підкреслюється і в багатьох сучасних публікаціях [24, 25, 28-32].

Після висновків ТАПБ IV, III і, надто, II рівнів за TBSRTC проводити ЕГД недоцільно, адже надати додаткову інформацію та вплинути таким чином на обсяг оперативного втручання вони можуть лише в незначному відсотку випадків. Слід погодитися, що адекватним первинним хірургічним лікуванням за таких умов є гемітиреоїдектомія без застосування інтраопераційних експрес-морфологічних досліджень [33-35].

Окрім того, слід брати до уваги, що кожне експрес-гістологічне дослідження наразі коштує не менше від 500-600 гривень. На прикладі проведеного аналізу очевидно, що в дійсності ефективними на першому етапі спостереження ЕГД були в 110 випадках із 335, коли, на відміну від ТАПБ, чітко визначили ПТК у 108 і карциному (ФТК за ОПД) у двох хворих. У решти 225 пацієнтів ЕГД жодним чином не вплинули на обсяг оперативного втручання — отже, понад 100 000 гривень було витрачено марно. Останніми трьома роками (другий етап спостереження) число подібних неефективних ЕГД скоротилося до 36 випадків, що дозволило суттєво заощадити бюджетні кошти, надто з огляду на подорожчання реактивів і матеріалів для ЕГД із кожним роком. Вважаємо, що в сучасних складних економічних умовах для України значні витрати на виконання заздалегідь неефективних діагностичних досліджень є вагомим аргументом на користь зменшення показань для проведення інтраопераційних ЕГД.

Висновки

1. Направлення вузлового утворення на інтраопераційне ЕГД має спиратися на висновок ТАПБ. Недоцільно проводити таке дослідження після чіткого цитологічного висновку «папілярна карцинома» (рівень VI за TBSRTC), адже він завжди підтверджується на інтраопераційному етапі.
2. Висновок ТАПБ «підозра на карциному» (рівень V за TBSRTC) вимагає проведення ЕГД, адже воно може суттєво вплинути на вибір адекватного обсягу оперативного втручання.

Оригінальні дослідження

3. Після висновків ТАПБ «фолікулярна неоплазія», «атипія», «доброякісне утворення» (IV, III і, надто, II рівні за TBSRTC) проводити ЕГД недоцільно, адже вони лише в незначному відсотку випадків здатні надати додаткову інформацію та вплинути таким чином на обсяг оперативного втручання.
4. Виконання ЕГД у меншому обсязі, але з більшою ефективністю запобігатиме невиправданим витратам на додаткові матеріали та реактиви для проведення інтраопераційних досліджень, що є вкрай важливим у сучасних складних для України економічних умовах.

Список використаної літератури

1. Тронко НД, Богданова ТІ. Рак щитовидної залози у дітей України (последствия Чернобыльской катастрофы). Київ: ЧернобыльИнтерИнформ; 1997:200. (Tronko ND, Bogdanova TI. Thyroid cancer in children of Ukraine (consequences of the Chernobyl disaster). Kiev: ChernobylInterInform; 1997:200).
2. Богданова ТІ, Козырицкий ВГ, Тронко НД. Патология щитовидной железы у детей (Атлас). Київ: ЧернобыльИнтерИнформ; 2000:160. (Bogdanova TI, Kozyrtsky VG, Tronko ND. Pathology of the thyroid gland in children (Atlas). Kiev: ChernobylInterInform; 2000:160).
3. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S (eds). Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NSSHIM: IN-TEX; Nagasaki, Japan. 2014:175.
4. Демидчик ЮЕ, Фридман МВ. Ювенильная папиллярная карцинома щитовидной железы. Минск: Беларуская навука; 2015:155. (Demidchik YuE, Fridman MV. Juvenile papillary thyroid carcinoma. Minsk: Belarusskaya navuka; 2015:155).
5. Fridman M, Lam A, Krasko O, Schmid KW, Branovan DI, Demidchik Yu. Morphological and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents of Belarus: The influence of radiation exposure and the source of irradiation. *Experim Mol Pathology*. 2015;98:527-31.
6. Demidchik YuE, Fridman MV, Mankovskaya S, Krasko O, Schmid KW, Lam AK, et al. Post-Chernobyl pediatric papillary thyroid carcinoma in Belarus: histopathological features, treatment strategy, and long-term outcome. In: Yamashita S, Thomas G (eds). Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier; 2017: 49-58.
7. Абросимов АЮ. Рак щитовидной железы у детей и подростков России после аварии на Чернобыльской АЭС (проблемы диагностики и верификации диагноза, морфологическая характеристика). Автореф. дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук. Обнинск; 2004:40. (Abrosimov AYU. Thyroid cancer in children and adolescents in Russia after the Chernobyl accident (diagnosis and verification of diagnosis, morphological characteristics). Avtoref. dis. na soiskaniye uchenoy stepeni dokt. med. nauk. Obninsk; 2004:40).
8. Лушников ЕФ, Цыб АФ, Ямасита С. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля. Москва: Медицина; 2006:126. (Lushnikov EF, Tsyb AF, Yamashita S. Cancer of the thyroid gland in Russia after Chernobyl. Moskva: Meditsina; 2006:126).
9. Williams ED, Abrosimov AA, Bogdanova TI, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl: latent period, morphology and aggressiveness. *Br J Cancer*. 2004;90:2219-24.
10. Журнаджи ЛЮ. Папілярна карцинома щитовидної залози: морфологічна характеристика в різні періоди після Чорнобильської катастрофи. Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Київ; 2009. (Zurnadzhi LYU. Papillary carcinoma of the thyroid gland: morphological characteristics in different periods after the Chernobyl catastrophe. Avtoref. dys. na zdobuttya nauk. stupenya kand. med. nauk. Kyiv; 2009:24).
11. Bogdanova T, Saenko V, Shpak V, Zurnadzhy L, Voskoboinyk L, Dekhtyarova T, et al. Long-term analysis of the incidence and histopathology of thyroid cancer in Ukraine in adult patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident. In: Yamashita S, Thomas G (eds). Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier; 2017:67-76.
12. Божок ЮМ. Цитологічна діагностика новоутворень щитовидної залози. Київ: Міжнародна агенція; 2006:225. (Bozhok YuM. Cytological diagnostics of tumors of the thyroid gland. Kyiv: Mizhnarodna ahentsiya; 2006:225).
13. Kozyrtsky VG, Bogdanova TI, Voskoboinik LG, Bragarnik MN, Komissarenko IV, Rybakov SI, et al. Analysis of the results on the use of frozen sections and smears-prints in express diagnosis of tumoral processes in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident. In: Karaoglou A, Desmet G, Kelly GN and Menzel HG (eds). The radiological consequences of the Chernobyl accident. Proceedings of the first interhational conference. Minsk, Belarus 18 to 22 March 1996. Brussels-Luxemburg: ECSC-EAEC; 1996: 799-801.
14. Болгов МЮ, Комиссаренко ИВ, Богданова ТИ, Божок ЮМ, Эпштейн ЕВ, Рыбаков СИ, и др. Характеристика результатов тонкоигльной аспирационной биопсии и экспресс-гистологического исследования при хирургическом лечении узловой патологии щитовидной железы. *Эндокринология*. 1999;4:146-58.
15. Bogdanova T, Zurnadzhy L, LiVolsi VA, Williams ED, Ito M, Nakashima M, et al. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S (eds). Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. Nagasaki: NASHIM: IN-TEX; 2014: 65-108.
16. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Hatch M, Likhtarev I, et al. Thyroid cancer risk in Ukraine following the Chernobyl accident (the Ukrainian-American cohort thyroid study). In: Yamashita S, Thomas G, editors. Thyroid cancer and Nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Amsterdam: Elsevier. 2017: 77-86.
17. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Oliynyk V, Cahoon E, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int J Cancer*. 2017;141:1585-8.
18. Богданова ТІ, Журнаджи ЛЮ, Коваленко АЄ, Воскобойник ЛГ, Дегтярєва ТЛ, Болгов МЮ, та ін. Стандартизація показань для проведення інтраопераційних експрес-гістологічних досліджень вузлових новоутворень щитовидної залози. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 89. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2015:1-3. (Bogdanova TI, Zurnadzhi LYU, Kovalenko AYe, Voskoboinik LH, Degtyar'ova TL, Bolhov MYu, et al. Standardization of indications for intraoperative rapid-histological studies of nodal neoplasms of the thyroid gland. Informatsiynny lyst pro novovvedennya v sferi okhorony zdorov'ya № 89. Kyiv: Ukrmedpatentinform MOZ Ukrainy; 2015:1-3).
19. Nikiforov YuE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2:1023-9.
20. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. (eds). WHO classification of tumours of endocrine organs: 4th edition. Lyon: IARC; 2017.
21. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association Guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid*. 2017;27:481-3.
22. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle MR, Ghossein RA. Outcome of Large Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27:512-7.
23. Thomas GA, Williams ED, Becker DV, Bogdanova TI, Demidchik EP, Lushnikov E, et al. Thyroid tumor banks. *Thyroid*. 2000;10:1126-27.
24. LiVolsi VA, Baloch ZW. Use and abuse of frozen section in diagnosis of follicular thyroid lesions. *Endocrine Pathol*. 2005;16:285-93.
25. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol*. 2007; 60:244-50.
26. Ali SZ, Cibas ES (eds). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2010.

27. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341-6.
28. Rosai J. Thyroid gland. In: Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. Edinburg: Elsevier; 2011, 1:487-564.
29. Tan WJ, Sanghvi K, Liao KH, Low CH. An audit study of the sensitivity and specificity of ultrasound, fine needle aspiration cytology and frozen section in the evaluation of thyroid malignancies in a tertiary institution. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39:359-62.
30. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A, Marino F, Polistina F, Basso SM, et al. FNA cytology and frozen section examination in patients with follicular lesions of the thyroid gland. *Anticancer Res*. 2009;29:5255-7.
31. Leiker AJ, Yen TW, Cheung K, Evans DB, Wang TS. Cost analysis of thyroid lobectomy and intraoperative frozen section versus total thyroidectomy in patients with a cytologic diagnosis of «suspicious for papillary thyroid cancer». *Surgery*. 2013;154:1307-14.
32. Antic T, Taxy JB. Thyroid frozen section: supplementary or unnecessary. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:282-6.
33. Conzo G, Troncone G, Docimo G, Pizzi A, Sciascia V, Bellevicine C, et al. Cytologically undertermined thyroid's follicular lesions: surgical procedure and histological outcome in 472 cases. *Ann Ital Chir*. 2013;84:251-6.
34. Pradeep PV, Vissa S. Follicular neoplasm involving one lobe of thyroid: is hemithyroidectomy the adequate initial procedure? *Ir J Med Sci*. 2013;182:37-40.
35. Zanocco K, Heller M, Elaraj D, Sturgeon C. Cost effectiveness of intraoperative pathology examination during diagnostic hemithyroidectomy for unilateral follicular thyroid neoplasms. *J Am Cell Surg*. 2013;217:702-10.

(Надійшла до редакції 01.02.2018 р.)

Интраоперационные экспресс-гистологические исследования и современные изменения в патологической диагностике опухолей щитовидной железы

Т.И. Богданова, Л.Ю. Журнаджи, Т.Л. Дегтярева, Ю.М. Божок, М.Ю. Болгов, А.Е. Коваленко, С.В. Бурко, С.В. Чернышев, Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Цель работы — проанализировать эффективность экспресс-гистологических исследований (ЭГИ) узловой патологии щитовидной железы (ЩЖ) у больных в возрасте <18 лет на момент аварии на ЧАЭС по выявлению папиллярной тиреоидной карциномы (ПТК) и определить обоснованные показания для выполнения интраоперационных ЭГИ с учетом изменений в патологической диагностике тиреоидных опухолей на современном этапе. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов ЭГИ у 406 больных с узловыми образованиями ЩЖ, оперированных в течение 2009-2014 и 2015-2017 годов, которым выполнялось дооперационное цитологическое исследование после проведения ТАПБ. Результаты ЭГИ, полученные для каждого периода наблюдения, сравнивали с окончательными патологическими диагнозами и заключениями ТАПБ. **Результаты.** Установлено достоверное повышение эффективности ЭГИ в 2015-2017 годах в установлении ПТК по сравнению с 2009-2014 годами за счет увеличения процента случаев, направленных на ЭГИ с цитологическим заключением после ТАПБ «подозрение на карциному», и уменьшения процента случаев с неопределенным

заключением после ТАПБ «фолликулярная неоплазия». Доказано, что эффективность ЭГИ составляет почти 100% при неинкапсулированной ПТК, а при наличии полной капсулы опухоли снижается до 30-37%. **Выводы.** Единственным полностью обоснованным заключением ТАПБ для направления на ЭГИ является «подозрение на карциному» (уровень V по TBSRTC), потому что ЭГИ в таких случаях способно существенно повлиять на выбор адекватного объема оперативного вмешательства. При заключении ТАПБ «фолликулярная неоплазия», «атипия», «доброкачественное образование» (IV, III и II уровни по TBSRTC) проводить ЭГИ нецелесообразно

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярная карцинома, ТАПБ, фолликулярная неоплазия, экспресс-гистологическое исследование, окончательный патологический диагноз.

Intraoperative frozen section examination and current changes in the pathological diagnosis of thyroid tumors

T.I. Bogdanova, L.Yu. Zurnadzhy, T.L. Degtyareva, Yu.M. Bozhok, M.Yu. Bolgov, A.Ye. Kovalenko, S.V. Burko, S.V. Chernyshov, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The aim — to determine the effectiveness of intraoperative frozen section examination (FSE) of thyroid nodular pathology in patients aged <18 years at the time of the Chernobyl accident in identifying of papillary thyroid carcinoma (PTC), and to determine justified indications for the performance of intraoperative FSE, taking into account changes in the pathological diagnoses of thyroid tumors at the present time. **Materials and methods.** The analysis of the results of FSE in 406 patients with nodular thyroid lesions operated during the 2009-2014 and 2015-2017 with availability of the cytological conclusions after FNA, has been performed. The results of FSE for each study period were compared with the final pathological diagnoses and the FNA conclusions. **Results.** A significant increase in the effectiveness of the FSE during 2015-2017 in identifying the PTC in comparison with 2009-2014 was revealed, due to an increase in the percentage of cases referred to the FSE with a cytological conclusion after FNA «suspicion of carcinoma» and a decrease in the percentage of cases with uncertain conclusion after FNA «follicular neoplasm». It has been proved that the FSE effectiveness is almost 100% for non-encapsulated PTC, but in the presence of a complete tumor capsule it decreases to 30-37%. **Conclusions.** The only FNA conclusion «suspicion of carcinoma» (level V according to TBSRTC) is fully justified for FSE performing, because FSE in such case can significantly influence the choice of adequate surgical intervention. At the FNA conclusions such as «follicular neoplasm», «atypia», «benign lesion» (IV, III and II levels according to TBSRTC), FSE is unreasonable.

Keywords: thyroid, papillary thyroid carcinoma, FNA, frozen section examination, follicular neoplasm, final pathological diagnosis.