

Strokovni prispevek/Professional article

POMEN ZMRZLEGA REZA PRI OPERACIJAH BENIGNE GOLŠE

ROLE OF FROZEN SECTION IN SURGERY OF BENIGN THYROID

Tomaž Štupnik, Stanko Vidmar

Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *S citološkim izvidom aspiracijske biopsije s tanko iglo lahko dokaj zanesljivo ločimo benigne od malignih golš, zato nas je zanimal pomen dodatnega zmrzlega reza pri kirurškem zdravljenju citološko benigne golše.*
- Metode** *Retrospektivno smo obdelali podatke o operacijah golše na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo v letih 2000–2004.*
- Rezultati** *V tem času smo operirali 420 bolnikov s citološko benigno golšo ter pri njih napravili 169 obojestranskih in 251 enostranskih resekcij. Med njimi smo odkrili 57 (13,5 %) večinoma papilarnih rakov ščitnice. Pri 54 enostranskih resekcijah smo med posegom napravili tudi zmrzli rez, za katerega smo izračunali 11,1-odstotno občutljivost in 97,8-odstotno specifičnost.*
- Zaključki** *Tudi naši rezultati potrjujejo v literaturi opisano dejstvo, da je zmrzli rez pri operacijah citološko benigne golše premalo občutljiv, da bi lahko bistveno dopolnil citološki izvid biopsije s tanko iglo, čeprav se uporablja bolj selektivno, pri bolj sumljivih golšah. Glede na to, da zmrzli rez poleg organizacijske zahtevnosti tudi precej stane, ga lahko pri enostranskih resekcijah citološko potrjene benigne golše upravičeno opustimo.*
- Ključne besede** *rak ščitnice; resekcija ščitnice; citološki pregled*

Abstract

- Background** *Fine-needle aspiration biopsy can very reliably discriminate between benign and malignant thyroid tumors. The role of additional intraoperative frozen section to guide intraoperative management was questioned.*
- Methods** *A retrospective analysis of all thyroid resections at our department between 2000 and 2004 was performed.*
- Results** *420 patients with benign thyroid lesions underwent surgical resections. 169 lobectomies and 251 total thyroidectomies were performed and 57 (13.5 %) thyroid cancers discovered (mostly papillary carcinomas). 54 frozen sections were performed and sensitivity rate of 11.1 % and specificity rate of 97.8 % was estimated.*
- Conclusions** *Our data supports the fact that intraoperative frozen section is not sensitive enough to substantially add to preoperative fine-needle aspiration biopsy, even with more selective use. We conclude that routine use of frozen section is not cost-effective in surgery of the benign thyroid and can therefore be abandoned.*
- Key words** *thyroid cancer; resections of the thyroid gland; cytology*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Tomaž Štupnik, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Uvod

Golša ali struma pravimo povečani ščitnici. Najpogostejši razlog za povečanje ščitnice je večletna čezmerna stimulacija žleze s TSH zaradi motenj v nastajanju ščitničnih hormonov, precej redkeje pa maligni tumorji ščitnice.¹⁻⁵

Golša lahko povzroči motnje pri dihanju ali požiranju, tišči v vratu, bolnike sili na kašelj ipd. Ščitnica je lahko povečana v celoti (difuzno), največkrat pa v njej najdemo gomolje (multinodozna golša). Kadar je gomolj en sam (solitaren), govorimo o t. i. uninodozni golši.²

Gomolji v ščitnici so pogosti, še posebej v področjih endemske golšavosti, med katera sodi tudi Slovenija.³ Gomolje s scintigrafijo ločimo na hladne, tople in toksične adenome. Scintigrafsko hladen gomolj je običajno degenerativen nodus, cista, omejen tiroiditis, krvavitev v žlezi, lahko pa tudi rakav tumor ščitnice.² Tega v scintigrafsko hladnih gomoljih najdemo redko – v 14–22 %, ⁶⁻⁸ v Sloveniji pa zaradi endemske golšavosti še precej redkeje.³ Tveganje za raka ščitnice povečujejo moški spol, starost pod 20 ali prek 60 let, dotedanje obsevanje glave ali vratu, hitra rast gomolja v ščitnici, disonija in družinska anamneza rakavih bolezni ščitnice.⁷

V Sloveniji je bila incidenca raka ščitnice v letih 1998 do 2002 pri moških 3,1/100.000 in 6,7/100.000 pri ženskah, kar pomeni približno 100 novih primerov letno.

Med histološkimi tipi prevladujeta papilarni (~65 %) in folikularni (~20 %) rak.⁵

Ultrazvočno vodena aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI) je splošno sprejeta kot metoda izbire za predoperativno opredelitev gomoljev v ščitnici. Z uporabo ABTI lahko pomembno zmanjšamo število operiranih bolnikov, povečamo delež rakov v kirurško odstranjenih gomoljih⁹ in rakave spremembe odkrijemo že v zgodnjem stadiju.³

Citološke izvide ABTI ščitničnih gomoljev razvrstimo v štiri kategorije:⁹

1. neprimeren vzorec (postopek moramo ponoviti);
2. benigne spremembe (koloidni nodus, tiroiditis);
3. sumljiv gomolj (folikularna neoplazma, onkocitni tumor, sumljivo za papilarni rak);
4. rak (papilarni, medularni, anaplastični, limfom ipd.).

Zanesljivost citološke diagnostike z ABTI je zelo odvisna od vrste tumorja. Najbolj občutljiva je pri papilarnem, medularnem in anaplastičnem raku. Folikularni adenom in dobro diferencirani folikularni rak pa histopatologi ločujejo na podlagi vaskularne ali kapsularne invazije, ki jih v citološkem vzorcu ni, zato jih lahko opredelijo le kot (sumljive) folikularne neoplazme. Prav tako ni možno ločiti klinično manj ugodne podvrste folikularnega raka z eozinofilnimi (Hürthlovimi) celicami od Hürthlovega adenoma in ga lahko opredelijo le kot onkocitni tumor (Hürthlovo neoplazmo). Pri citološkem izvidu folikularne neoplazme je verjetnost folikularnega raka ščitnice kar 25 %. Skupna občutljivost ABTI je zelo visoka (65 do 98 %), lažje pozitivni citološki izvidi pa zelo redki 0–7,7 %.^{1, 10}

V sodobnem času sta resekcija celotne ščitnice (totalna tiroidektomija) ali resekcija celotnega režnja z istmusom (lobektomija) edini ustrezni kirurški metodi, medtem ko subtotalne resekcije in nodulektomije niso sprejemljive zaradi težav in pogostejših zapletov pri reoperacijah ponovitev golše ter oteženega onkološkega zdravljenja morebitnega raka ščitnice.¹

Po doslej uveljavljeni doktrini zdravljenja golše smo ob vsaki lobektomiji ščitnice odstranjeni reženj med operacijo poslali na zmrzli rez (ZR). Kadar so patologi v odstranjenem režnju našli rakavo tkivo, običajno sta bila to papilarni ali folikularni rak, smo takoj resecirali še preostali reženj, sicer pa smo počakali na končni histološki izvid. Kadar je šlo za raka, smo tiroidektomijo dokončali čez 6 mesecev.²

Ker so bili izvidi ZR le izjemoma pozitivni, smo tak način dela postopno opustili, ker je v literaturi¹¹⁻¹⁶ opisano dejstvo, da histopatolog pri folikularnem, Hürthlovem in folikularni varianti papilarnega raka z ZR k citološkemu izvidu pred posegom ne more dodati bistvenih novih informacij.

Podobno kot citološki izvid ABTI je tudi ZR najbolj primeren za odkrivanje običajnih papilarnih, medularnih in anaplastičnih rakov ščitnice, medtem ko je pri ločevanju malignih folikularnih sprememb od benignih in iskanju folikularnih variant papilarnega raka dokaj nezanesljiv. Majhno število pregledanih rezov (običajno en sam) zlahka zgreši fokuse kapsularne in žilne invazije, posledice zamrzovanja tkiva in drugi artefakti pa zakrijejo subtilno morfološko atipijo folikularne variante papilarnega raka.¹⁷

Zanimalo nas je, ali to velja tudi za naše okolje.

Ali je naša kirurgija benigne golše brez ZR zares ustrezna?

Bolniki in metode

Retrospektivno smo obdelali podatke o vseh (n = 420) operacijah ščitnice na kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo v letih 2000–2004.

Najpogostejše indikacije za resekcijo ščitnice so bile kompresijske težave, nekoliko redkeje sum na raka ščitnice, zelo poredko pa hipertiroza. Prvi dve indikaciji sta se zelo pogosto prepletali in jih z retrospektivno analizo nismo uspeli ustrezno ovrednotiti, zato teh podatkov v rezultatih nismo navedli.

Nobena od ščitnic pred operacijo ni bila citološko opredeljena kot rakava, saj te tirologi po veljavni doktrini zdravljenja raka ščitnice⁴ napotijo na Onkološki inštitut v Ljubljani.

O obsegu resekcije smo se odločali na podlagi izvidov preiskav pred posegom (ultrazvok, scintigrafija) in palpacije ščitnice med posegom. Tako smo resekcijo obeh režnjev ščitnice napravili tudi, kadar smo pri golši kljub predoperativnim preiskavam solitarnega gomolja med posegom otipali gomolje na drugi strani.

Statistične obdelave smo napravili s statističnim paketom SAS 9, uporabili smo test χ^2 in Studentov test. Za mejo statistične značilnosti smo uporabili $p = 0,05$.

Razpr. 1. *Demografski podatki.*Table 1. *Demography.*

Kategorija Category	Uninodozne Solitary nodule	Multinodozne Multiple nodules	p
n	251	169	
Starost (leta) / Age (years)			
srednja vrednost / mean	59,3	52,2	< 0,01
razpon / range	32–82	18–91	
Spol / Sex			NS
moški / male	48	22	
ženski / female	203	147	
TSH	1,35	0,85	0,04

NS – neznačilno / not significant

Rezultati

Razpredelnica 1 prikazuje demografske podatke operiranih bolnikov. V petih letih smo operirali 420 bolnikov s povprečno starostjo 55,1 leta, 70 (16,7 %) moških in 350 (83,3 %) žensk. Med njimi je bilo 251 (59,7 %) ščitnic s pred operacijo ugotovljenim solitarnim gomoljem in 169 (40,3 %) multinodoznih golš. Razpredelnica 2 prikazuje podatke o opravljenih resekcijah ščitnice. Napravili smo 169 (40,2 %) obojestranskih in 251 (59,8 %) enostranskih resekcij ščitnice.

Razpr. 2. *Vrsta resekcije.*Table 2. *Type of resection.*

Kategorija Category	Uninodozne Solitary nodule	Multinodozne Multiple nodules	P
n	251	169	< 0,01
Obojestranska / Bilateral	86 (34,3 %)	83 (49,1 %)	
Enostranska / Unilateral	165 (65,7 %)	86 (50,9 %)	

Pri 57 (13,5 %) bolnikih so patohistologi z dokončno preiskavo našli raka ščitnice. V 38 (15,1 %) primerih pri uninodoznih in v 19 (11,2 %) pri multinodoznih. Skupno smo v tem časovnem presledku odkrili približno 12 % vseh novih primerov raka ščitnice v Sloveniji.⁵

Razpr. 3. *Rezultati preiskav pred enostransko resekcijo ščitnice.*Table 3. *Results before unilateral thyroid resections.*

	Opravljen ZR With FS	Brez ZR Without FS	P
n	54	197	
Tg – srednja vrednost Mean	304	153	NS
Scintigrafsko hladen gomolj Cold nodule by scintigraphy	23	68	NS
Povprečna starost (leta) Mean age (years)	49,2	56,1	NS
Sumljiva citološka slika* Suspicious cytology	11 (20,3 %)	21 (10,6 %)	

Tg – tiroglobulin v serumu / serum thyroglobuline, NS – neznačilno / not significant, ZR – zmrzli rez, FS – frozen section

* Folikularna neoplazma, onkocitni tumor, sumljivo za papilarni rak
Follicular neoplasm, Hürthl neoplasm, suspicious for papillary carcinoma

Razpredelnica 3 prikazuje rezultate pomembnejših preiskav pred enostransko resekcijo ščitnice. Pred

operacijo je bilo citološko opredeljena le dobra tretjina (33,5 %) operiranih golš.

Pri 54 (21,5 %) sumljivih golšah (mlajši bolniki, hitra rast gomolja, visok tiroglobulin, scintigrafsko hladen gomolj, sumljiva citološka slika) smo po enostranski resekciji ščitnice preparat poslali na ZR. Rezultati ZR so zbrani v Razpredelnici 4. Samo v enem primeru je ZR odkril raka ščitnice, zato smo bolniku odstranili še preostali reženj. En reženj ščitnice smo zaradi lažno pozitivnega izvida odstranili po nepotrebnem! Negativnih je bilo 52 (98,1 %) izvidov ZR, od tega 8 (14,8 %) lažno; med njimi so bili 2 folikularna in 6 papilarnih rakov ščitnice.

Razpr. 4. *Izvid zmrzlega reza.*Table 4. *Frozen section report.*

Izvid ZR	Končni histološki izvid, final histology report				
	Benigna golša	Folikularni adenom	Hürthlov nodus	Folikularni rak	Papilarni rak – folikularna variante
FS report	Benign thyroid	Follicular adenoma	Hürthl cell nodule	Follicular carcinoma	Papillary carcinoma follicular variant
Benigna golša Benign thyroid	10	3			
Folikularni nodus Follicular nodule	23	5		1**	6**
Hürthlov nodus Hürthl cell nodule	1	1	1	1**	
Rak Carcinoma	1*				1

* lažno pozitiven / false positive

** lažno negativen izvid / false negative

ZR – zmrzli rez, FS – frozen section

Pri ostalih 197 (78,5 %) enostranskih resekcijah preparata nismo poslali na ZR, patologi pa so med njimi ugotovili še 29 (14,7 %) rakov. Pri vseh teh bolnikih smo tiroidektomijo dokončali približno 6 mesecev po prvi operaciji, vsi bolniki z rakom ščitnice pa so po resekciji zdravljenje nadaljevali na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.⁴

Razpr. 5. *Končni histološki izvid.*Table 5. *Final histology report.*

	Opravljen ZR With FS	Brez ZR Without FS	P
Benigna golša Benign thyroid	34 (63,0 %)	152 (77,2 %)	
Folikularni adenom Follicular adenoma	10 (18,5 %)	14 (7,1 %)	
Hürthlov nodus Hürthl cell nodule	1 (1,8 %)	2 (1,0 %)	
Rak ščitnice Thyroid cancer	9 (16,7 %)	29 (14,7 %)	NS
Papilarni rak – folikularna varianta Papillary carcinoma – follicular variant	7	25	
Folikularni rak Follicular carcinoma	2	3	
Hürthlov rak Hürthl cell carcinoma	0	1	

NS – neznačilno, ZR – zmrzli rez, FS – frozen section

Večina odkritih rakavih tumorjev ščitnice je bila papilarnih (84,2 %), preostali pa folikularni (15,8 %), kar se dobro ujema z incidenco raka ščitnice v Sloveniji.⁵ Razpredelnica 5 prikazuje rezultate dokončnega histološkega izvida po enostranski resekciji ščitnice.

Iz rezultatov smo izračunali diagnostično vrednost ZR med operacijo (Razpr. 6).

Razpr. 6. Diagnostična vrednost zmrzlega reza.

Table 6. Diagnostic value of frozen section.

	Vrednost Value	95 % CI
Občutljivost Sensitivity	11,1 %	2,0–43,5 %
Specifičnost Specificity	97,8 %	88,6–99,6 %
Pozitivna napovedna vrednost Positive prediction value	50,0 %	2,7–97,3 %
Negativna napovedna vrednost Negative prediction value	84,9 %	71,8–92,8 %
Verjetnost pozitivnega izida Positive likelihood ratio	5,11	0,35–74,4
Verjetnost negativnega izida Negative likelihood ratio	0,91	0,72–1,15
Diagnostična vrednost Diagnostic odds ratio	5,62	0,3–99,4

CI – interval zaupanja / confidence interval

Razpravljanje

Naši rezultati potrjujejo neuporabnost medoperativnega ZR pri iskanju raka ščitnice v golšah, ki so bile pred operacijo citološko benigne. ZR je tudi v našem okolju zelo specifična, vendar nizko občutljiva preiskava. Napraviti smo morali kar 54 ZR, da smo odkrili en sam primer raka.

Nekateri avtorji, npr. Kingston,¹⁸ so koristi ZR pri kirurgiji folikularnih sprememb ščitnice zagovarjali z dejstvom, da pri njem ni lažno pozitivnih izvidov, vendar pa jih ni zanimalo, ali lahko ZR karkoli doda k citološkemu izvidu ABTI pred posegom.

Nasprotno drugi, npr. Irish,¹⁹ Chen,¹⁴ Cetin,¹⁶ navajajo, da ne obstaja nikakršen čvrst dokaz za trditev, da je ZR med operacijo bolj natančen od citološkega izvida pred operacijo. Predlagajo usmerjanje kirurškega zdravljenja le na podlagi ABTI.

Naši rezultati diagnostične vrednosti ZR imajo sicer dokaj širok interval zaupanja, saj je naš vzorec ob tako nizki občutljivosti ZR premajhen za bolj natančno analizo. V literaturi^{11–16} opisana občutljivost ZR pri operacijah benigne golše (52–78 %) je precej višja od naše (11,1 %) in zunaj našega 95-odstotnega intervala zaupanja, vendar ju ne smemo neposredno primerjati, saj populacije bolnikov niso nujno povsem primerljive.

Edini z ZR odkriti rak v našem vzorcu je bil rak papilarnega tipa; zanimivo pa je, da je ZR spregledal preostalih 6 primerov folikularne variante papilarnega raka, pri katerih bi se morda lahko bolj izkazal. To je tudi glavni vzrok za tako nizko občutljivost preiskave (11,1 %), h kateri pa zagotovo prispeva tudi visoka občutljivost predoperativne ABTI.¹⁰

Delež totalnih tiroidektomij (34,4 %) pri golšah, ki so bile s predoperativnimi preiskavami ocenjene kot solitarni gomolj, je zelo visok, kar deloma pripisujemo v tistem času neprimerno dolgi čakalni dobi na operacijo in zato pogosto nekaj let starim izvidom ultrazvoka in scintigrafije, deloma pa tudi napakam pri retrospektivnem zbiranju teh podatkov.

Tudi zbrani podatki o citoloških izvidih ABTI pred operacijo so se nam zdeli ponekod pomanjkljivi, saj ne verjamemo, da je bila citološko opredeljena le dobra tretjina (33,5 %) operiranih golš; le toliko citoloških izvidov nam je bilo dostopnih za analizo. Vseeno so bile citološko opredeljene prav vse golše, ki smo jih med posegom poslali na ZR.

Strošek ZR (približno 30 EUR) je sicer majhen, odkritje enega raka pa nas je stalo 1600 EUR. Bolj pomembno pa je dejstvo, da je postopek ZR po naši oceni poseg v povprečju podaljšal vsaj za 30 minut, kar pri običajnem trajanju enostranske resekcije ščitnice (približno 60–90 minut) ni zanemarljivo. Za odkritje enega raka smo porabili vsaj 54 × 30 minut = 27 ur operacijske dvorane in kirurške ekipe, to pa je čas, v katerem bi lahko napravili 15–20 enostranskih resekcij ščitnice in z njimi (ob 15-odstotnem deležu rakov v njih) odkrili 2–3 nove primere raka.

Zato lahko zaključimo, da uporaba ZR pri operacijah benigne golše zaradi zelo občutljive citološke diagnostike z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo tudi v našem okolju nima praktične vrednosti, ampak predstavlja le dodaten strošek.

Zahvala

Recenzentu se zahvaljujem za številne koristne napotke pri oblikovanju prispevka, svojemu mentorju, asist. dr. Janezu Erženu ter ostalim sodelavcem, prim. Jožetu Jermanu, asist. Matevžu Srpčiču, prof. dr. Mihaelu Soku in Fehimi Šišić pa za pomoč pri zbiranju podatkov.

Literatura

- Bešić N. Kirurško zdravljenje raka ščitnice. In: Eržen J, ed. Zbornik simpozija Kirurgija vratu. Ljubljana: Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška šola; 2001. p. 43–50.
- Vidmar S. Kirurško zdravljenje benigne golše. In: Eržen J, ed. Zbornik simpozija Kirurgija vratu. Ljubljana: Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška šola; 2001. p. 37–42.
- Bešić N, Hojker S, Pogačnik A. Rak ščitnice – diagnostika. In: Lindtner J, Štabuc B, Žgajnar J, Zakotnik B, Škrk J, Marolt F, Budihna M, eds. Pljučni rak. Rak ščitnice: zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 1998. p. 88–93.
- Pompe F, Bergant D, Bešić N, Frković-Grazio S, Hočevar M, Pogačnik A, Tomšič R, Vidregar-Kralj B. Povzetek smernic diagnostike in zdravljenja raka ščitnice. Onkologija 2004; 8: 65–72.
- Incidenca raka v Sloveniji. Register raka Slovenije. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2002.
- Udelsman R, Chen H. The current management of thyroid cancer (review). Adv Surg 1999; 33: 1–27.
- Kim N, Lavertu P. Evaluation of a thyroid nodule. Otolaryngol Clin North Am 2003; 36: 17–33.
- Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. Am J Med 1992; 93: 359–62.
- Garcia-Mayor RV, Perez Mendez LF, Paramo C, Luna Cano R, Rego Iraeta A, Regal M, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on clinical practice. J Endocrinol Invest 1997; 20: 482–7.

10. Nguyen G, Lee MW, Ginsberg J, Wragg T, Bilodeau D. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. *CytoJournal* 2005; 2: 12.
11. Callcut RA, Selvaggi SM, Mack E, Ozgul O, Warner T, Chen H. The utility of frozen section evaluation for follicular thyroid lesions. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 94–8.
12. Boyd LA, Earnhardt RC, Dunn JT, Frierson HF, Hanks JB. Pre-operative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 494–502.
13. Chen H, Zeiger MA, Clark DP, Westra WH, Udelsman R. Papillary carcinoma of the thyroid: can operative management be based solely on fine-needle aspiration? *J Am Coll Surg* 1997; 184: 605–10.
14. Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg* 1995; 222: 101–6.
15. Leteurte E, Leroy X, Pattou F, Wacrenied A, Carnaille B, Proye C, Lecomte-Houcke M. Why do frozen sections have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 370–4.
16. Cetin B, Aslan S, Hatiboglu C, Babacan B, Onder A, Celik A, Cetin A. Frozen section in thyroid surgery: Is it a necessity? *Can J Surg* 2004; 47: 29–33.
17. Udelsman R, Westra WH, Donovan P, Sohn TA, Cameron JL. Randomized prospective evaluation of frozen section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg* 2001; 233: 716–22.
18. Kingston GW, Bugis SP, Davis N. Role of frozen section and clinical parameters in distinguishing benign from malignant neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 1992; 164: 603–5.
19. Irish JC, van Nostrand AW, Asa SL, Gullane P, Rotstein L. Accuracy of pathologic diagnosis in thyroid lesions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 918–22.

Prispelo 2006-10-16, sprejeto 2007-02-26.