

Казачков Е.Л.<sup>1</sup>, Пастернак И.А.<sup>1</sup>, Пастернак А.Е.<sup>2</sup>,  
Яхутина Е.В.<sup>1</sup>, Стенникова В.Е.<sup>1</sup>

УДК 616.44-006-078.4  
DOI 10.25694/URMJ.2020.03.11

## Применение компьютерной кариометрии для морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, <sup>2</sup>ГБУЗ «Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Челябинской области

Kazachkov E. L., Pasternak I.A., Pasternak A. E., Iakhutina E. V., Stennikova V.E.

### Application of computer karyometry for morphological diagnostics of thyroid nodules

#### Резюме

Проведена компьютерная морфометрия кариометрических параметров при фолликулярном варианте папиллярной карциномы щитовидной железы (n=6), нетоксическом узловом зобе (n=20), фолликулярной карциноме (n=7), папиллярном варианте папиллярной карциномы (n=20). Наибольшие показатели площади, периметра, размера ядра были установлены при папиллярных карциномах, минимальными значениями характеризовался нетоксический узловой зоб. При ROC-анализе были выявлены пороговые значения и максимальные показатели чувствительности и специфичности в отношении площади и периметра ядра при узловом нетоксическом зобе и фолликулярном варианте папиллярной карциномы

**Ключевые слова:** кариометрия, узловой нетоксический зоб, карцинома щитовидной железы, ROC-анализ

#### Summary

Computer morphometry of karyometric parameters was performed for follicular variant of papillary thyroid carcinoma (n=6), nontoxic nodular goiter (n=20), follicular carcinoma (n=7), and papillary variant of papillary carcinoma (n=20). The largest indicators of the area, perimeter, and size of the nucleus were established for papillary carcinomas. The minimum values were characterized by nontoxic nodular goiter. ROC analysis revealed threshold values and maximum sensitivity and specificity indicators for the area and perimeter of the nucleus in nodular nontoxic goiter and follicular variant of papillary carcinoma

**Key words:** karyometry, nodular nontoxic goiter, thyroid carcinoma, ROC-analysis

#### Введение

Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы фолликулярного строения, несмотря на современные иммуногистохимические методы, остается актуальной проблемой патоморфологических исследований. Трудности диагностики касаются не только неоплазий - фолликулярной аденомы, фолликулярной карциномы, фолликулярного варианта папиллярной карциномы, но и их верификации от узловых форм нетоксического зоба, токсического зоба и очагового аутоиммунного тиреоидита [1-3]. С одной стороны, критериями злокачественных опухолей четко определены инвазивный рост и ядерные изменения, характерные для папиллярной карциномы. Вместе с тем, признаки опухолевой инвазии не всегда очевидны, классическое сосочковое строение, ядра папиллярного типа в папиллярных карциномах могут быть фокальными [1,4]. Кроме того, в последней классификации ВОЗ опухолей щитовидной

железы появилась новая группа инкапсулированных опухолей фолликулярного строения [5]. Диагностика данных опухолей основана на критериях наличия/сомнительности (или отсутствия) капсулярной и/или сосудистой инвазии и ядер папиллярного типа опухолевых клеток [4,5]. В этой связи, актуальность верификации узловых образований щитовидной железы фолликулярного строения еще больше увеличивается.

Одним из способов, применяемых для диагностики опухолей, считается компьютерная морфометрия. По данным литературы, ее эффективность показана при диагностике карциномы мочевого пузыря и молочной железы [6,7]. На основе применения компьютерной ядерной морфометрии при цитологическом исследовании аспиратов щитовидной железы предлагаются новые критерии и экспертные системы для диагностики тиреоидной патологии и [8-10]. Вместе с тем, данные о применении кариометрического анализа для патоморфологической диагностики

заболеваний щитовидной железы немногочисленны [11].

Цель исследования определить возможность применения компьютерной кариометрии для диагностики узлового нетоксического зоба, фолликулярной карциномы, фолликулярного варианта папиллярной карциномы, папиллярной карциномы классического варианта.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное патоморфологическое исследование операционного материала 140 детей и подростков от 7 до 17 лет, получивших хирургическое лечение в центре хирургической эндокринологии по поводу узловых образований щитовидной железы. Серийные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. После анализа клинических данных и патоморфологического исследования диагноза были сформированы 4 группы: I – случаи фолликулярного варианта папиллярной карциномы (n=6), II – пациенты с узловым нетоксическим зобом (n=20), III – наблюдения фолликулярной карциномы (n=7), IV – случаи папиллярной карциномы сосочкового строения (n=20). Критерии исключения из исследования для пациентов с карциномами было наличие метастазов, инвазивный рост в окружающие мягкие ткани, другие гистологические формы папиллярной карциномы. Микропрепараты фотографировали при увеличении 400 и проводили измерение ядерных параметров на микрофотографиях с применением лицензионной программы анализа изображения микрообъектов «Видеотест-Морфология 5.1» (Россия). Из фотосъемки исключали поля зрения с дефектами окрашивания, артефактами, участками воспалительной инфильтрации, некрозов, стромы и неизменной ткани щитовидной железы. Для анализа были отобраны наиболее информативные показатели – площадь, периметр, размера ядра [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладных программ SPSS Statistics версия 22 с расчетом медианы (Me) и интраквартильного размаха (QL; QU). Статистическую значимость различий в группах оценивали по критерию Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Оценку специфичности и чувствительности показателей кариометрии про-

водили с построением ROC-кривых и оценкой показателей шкалы Area Under Curve (AUC) – площади под кривой. Согласно шкале AUC: 0,9-1,0 – отличное, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,7 – среднее, 0,5-0,6 – неудовлетворительное качество модели [12, 13].

### Результаты и обсуждение

Морфометрические ядерные показатели в анализируемых группах существенно отличались. Максимальные значения показателей выявлялись при фолликулярном и сосочковом вариантах папиллярной карциномы. Наименьшие ядерные показатели соответствовали узловому нетоксическому зобу. Статистическая значимость различий была установлена среди показателей всех групп (табл. 1).

В ходе ROC – анализа и построения характеристических кривых установлена статистическая значимость показателей AUC для всех параметров анализируемых групп (p=0,00). Вместе с тем, наибольшая предсказательная способность кариометрических параметров была обнаружена для I и II группы. Наибольшая чувствительность и специфичность соответствовала площади ядра.

Как следует из представленных данных (табл.2) и ROC-кривых (рис.) наибольшей чувствительностью (89,1%) и специфичностью (73,9%) обладает показатель площади ядра при узловом нетоксическом зобе. Это означает, что площадь ядра менее порогового значения 25,57 мкм<sup>2</sup> в 89,1% случаев соответствует узловому зобу. Следующими по диагностической точности были показатели группы фолликулярного варианта папиллярной карциномы. В группах пациентов с фолликулярной и папиллярной карциномой чувствительность и специфичность ядерных параметров была минимальными. По данным литературы диагностическую значимость имеет площадь и размер ядра при фолликулярном варианте папиллярной карциномы [11]. Согласно результатам нашего исследования высокий уровень чувствительности и специфичности характерен для узлового нетоксического зоба. Следует согласиться с мнением других авторов [11], что эффективность кариометрии для дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы может быть доказана при дальнейших патоморфологических исследованиях.

**Таблица 1. Кариометрические параметры при фолликулярном варианте папиллярной карциномы, узловом нетоксическом зобе, фолликулярной и папиллярной карциноме**

Кариометрический параметр Me(QL; QU)	Фолликулярный вариант папиллярной карциномы (I группа)	Узловой нетоксический зоб (II группа)	Фолликулярная карцинома (III группа)	Папиллярная карцинома (IV группа)
Площадь, мкм <sup>2</sup> /Area, μm <sup>2</sup>	49,1* (36,3; 61,6)	15,7* (12,8; 19,6)	26,8* (25; 34,5)	34,3* (24,9; 52,6)
Периметр, мкм/Perimeter, μm	25,8* (19,6; 30,7)	12,09* (10,2; 16,0)	16,4* (13,8; 21,3)	20,13* (15,4; 25,9)
Средний размер, мкм <sup>2</sup> /Nuclear size, μm <sup>2</sup>	6,2* (5,2; 7,9)	4,0* (2,9; 5,0)	5,0* (3,9; 6,1)	5,9* (5,0; 6,8)

Примечание: \* различия между группами статистически значимы

Таблица 2. Диагностические показатели (AUC, чувствительность, специфичность, пороговое значение) при фолликулярном варианте папиллярной карциномы, узлом нетоксическом зобе, фолликулярной и папиллярной карциноме

Группа/ Показатели	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	Пороговое значение показателя, /cut-off value, $\mu\text{m}$
Фолликулярный вариант папиллярной карциномы (I группа): Площадь/Area Периметр/Perimeter Средний размер/Nuclear size	0,796*	83,2	64,9	32,68
	0,754*	77,1	60,1	19,04
	0,687*	67,5	55,7	5,54
Узловой нетоксический зоб (II группа): Площадь/Area Периметр/Perimeter Средний размер/Nuclear size	0,911*	89,1	73,9	25,57
	0,835	77,7	70	16,44
	0,833	80,2	66,7	5,22
Фолликулярная карцинома (III группа): Площадь/Area Периметр/Perimeter Средний размер/Nuclear size	0,587	57,6	54,1	28,9
	0,57	56,9	55,5	17,65
	0,595	56,2	56,3	56,3
Папиллярная карцинома (IV группа): Площадь/Area Периметр/Perimeter Средний размер/Nuclear size	0,651	59,8	59,3	30,25
	0,615	58,6	58,5	18,64
	0,668	62,3	62,1	5,54

Примечание: \* $p=0,00$  для AUC

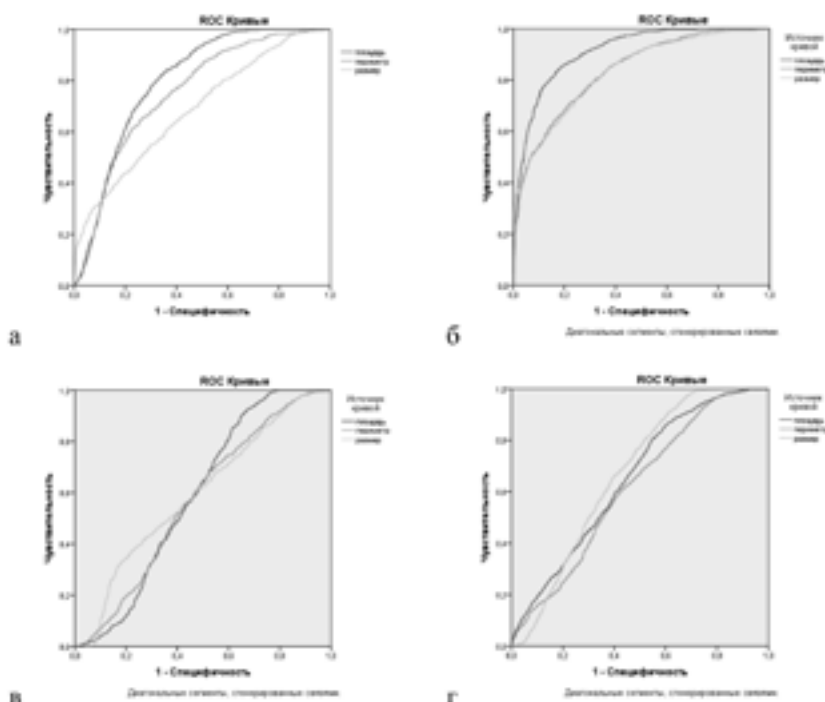


Рисунок: ROC-кривые кариметрических показателей для фолликулярного варианта папиллярной карциномы (а), узлового нетоксического зоба (б), фолликулярной (в) и папиллярной (г) карциномы

## Заключение

Таким образом, результаты компьютерной кардиографии свидетельствуют о статистически значимых различиях площади, периметра, среднего размера ядра при разных гистологических вариантах тиреоидных карциномах и узлового зоба. Вместе с тем, анализ ROC-кривых показывал, что наибольшую диагностическую ценность имеют показатели площади ядра при узловом нетоксического зоба и фолликулярном варианте папиллярной карциномы. ■

**Казачков Евгений Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Челябинск. **Пастернак Илона Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Челябинск.

**Пастернак Алексей Евгеньевич**, кандидат медицинских наук, начальник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Челябинской области, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Челябинск. **Яхутина Екатерина Владимировна**, ординатор кафедры патологической анатомии и судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Челябинск. **Стенникова Валерия Евгеньевна**, ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Челябинск. Автор, ответственный за переписку: Казачков Е.Л. тел. 89123233974, e-mail doctorkel@yandex.ru

## Литература:

1. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: СОТИС; 2002.
2. Fadda G., Rossi D. Immunohistochemical diagnosis of thyroid tumors. *Surgical Patology Clinics*. 2014; 7: 491-500.
3. Liu H., Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139 (1):67-82.
4. Абросимов А.Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы. *Архив патологии*. 2018; 80 (1): 37-45.
5. WHO Classification of tumours of endocrine organs. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, ed. Lyon: IARC, 2017.
6. Sangwan M, Singh S, Kumar S, Chhabra S, Sen R, Rana P. et al. Role of morphometry and proliferative parameters in grading of urothelial neoplasms. *Cent European J Urol*. 2015; 68(1): 37-44.
7. Laishram S. Nuclear morphometric application in the quantitative description of breast lesions. *JMR* 2017; 3(5): 255-257.
8. Han K., Ha H-J., Kong J.S., Kim J-S., Myung J.K., Koh J.S. et al. Cytological features that differentiate follicular neoplasm from mimicking lesions. *J Pathol Transl Med*. 2018; 52(2): 110-120.
9. Kang Y., Lee Y.J., Jung J., Lee Y., Won N. H., Chae Y.S. Morphometric analysis of thyroid follicular cells with atypia of undetermined significance *J Pathol Transl Med*. 2016; 50 (4): 287-293.
10. Кириллов В.А, Емельянова О.А., Гладышев А.О. Экспертная система для дифференциальной диагностики медуллярного и оксифильноклеточного рака щитовидной железы. *Архив патологии*. 2014; 76 (5): 26-32.
11. Aiad H., Abdou A., Bashandy M., Said A., Ezz-Elarab S., Zahran A. Computerized nuclear morphometry in the diagnosis of thyroid lesions with predominant follicular pattern. *Ecancermedicalscience*. 2009; 3: 146.
12. Hosmer D.W., Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York, NY: John Wiley & Sons, 2000.
13. Бояркина А.В., Потапов А.Л. Методология оценки информационной значимости диагностических тестов в анестезиологии и реаниматологии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 12 (5): 71-75.
14. Фрейнд Г.Г., Крючков А.Н., Губанова А.Б. Дифференциальная диагностика узлового зоба и фолликулярной аденомы щитовидной железы. *Уральский медицинский журнал*. 2014. № 8 (122). С. 87-90.