

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-5-13

УДК: 616.441-006.6-033.2:611-018.98

Для цитирования: *Гогиева Э.Х., Романов И.С., Станякина Е.Е., Бердников С.Н., Пименова Е.Л., Умарова А.И.* Роль исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике метастазов в лимфатических узлах шеи при высокодифференцированном раке щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-5-13

For citation: *Gogieva E.Kh., Romanov I.S., Stanyakina E.E., Berdnikov S.N., Pimenova E.L., Umarova A.I.* The role of the study of the level of thyroglobulin in the washout fluid of the needle aspiration for the detection of cervical lymph node metastases in well-differentiated thyroid cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-5-13

РОЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ТИРЕОГЛОБУЛИНА В СМЫВЕ ИЗ ПУНКЦИОННОЙ ИГЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ШЕИ ПРИ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Э.Х. Гогиева, И.С. Романов, Е.Е. Станякина, С.Н. Бердников,
Е.Л. Пименова, А.И. Умарова**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: elizagogieva535@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – оценить информативность метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике регионарных метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы. **Материал и методы.** В исследование включено 64 больных высокодифференцированным раком щитовидной железы с интактной щитовидной железой и 71 регионарным лимфатическим узлом, визуализируемым по данным ультразвукового исследования. Пациентам одномоментно выполнены тонкоигольная аспирационная биопсия лимфатических узлов с последующим цитологическим исследованием и исследование уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы. По результатам верификации метастатического поражения 38 пациентам выполнено хирургическое вмешательство на первичном очаге и путях лимфатического оттока. Послеоперационное гистологическое исследование образцов проведено в 43 случаях из 71. **Результаты.** С помощью метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы были выявлены или исключены метастазы высокодифференцированного рака щитовидной железы. Чувствительность, специфичность, точность методов тонкоигольной аспирационной биопсии и исследования уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы составили 88,5; 56,3; 76,2 и 100 % соответственно. Количество ложноположительных результатов в отношении высокодифференцированного рака щитовидной железы по данным тонкоигольной аспирационной биопсии составило 16 %. Определено пороговое значение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы – 7,4 нг/мл, позволяющее повысить чувствительность и специфичность метода до 100 %. Отмечено, что наличие циркулирующих антител к тиреоглобулину в сыворотке крови не влияет на информативность метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы ($p=0,421$). Не выявлено статистически значимых различий в значениях тиреоглобулина в смыве пункционной иглы между пациентами групп с АТ-ТГ выше и ниже референсных значений – 3,9 [0,47; 39,9] нг/мл против 12,3 [0,57; 294,8].

Ключевые слова: тиреоглобулин в смыве из пункционной иглы, тонкоигольная аспирационная биопсия, высокодифференцированный рак щитовидной железы.

THE ROLE OF THE STUDY OF THE LEVEL OF THYROGLOBULIN IN THE WASHOUT FLUID OF THE NEEDLE ASPIRATION FOR THE DETECTION OF CERVICAL LYMPH NODE METASTASES IN WELL-DIFFERENTIATED THYROID CANCER

E.Kh. Gogieva, I.S. Romanov, E.E. Stanyakina, S.N. Berdnikov ,
E.L. Pimenova, A.I. Umarova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia,
Moscow, Russia
24, Kashirskoye Shosse, 115522, Moscow, Russia. E-mail: elizagogieva535@gmail.com

Abstract

The study objective: to assess the diagnostic value of measuring the concentration of thyroglobulin (Tg) in the washout fluid of the fine needle aspiration (FNA) for the detection of well-differentiated thyroid cancer regional metastases. **Material and Methods.** The study included 64 patients with well-differentiated thyroid cancer. Ultrasound examination revealed 71 enlarged regional lymph nodes. The patients underwent simultaneous FNA cytology examination of lymph nodes and the study of Tg concentration in the washout fluid of the needle aspiration. Regional lymph node metastases were verified in 38 patients. These patients underwent surgery. Histological examination of surgical specimens was performed in 43 out of 71 cases. **Results.** The sensitivity, specificity, and accuracy of the FNA biopsy and the study of the concentration of thyroglobulin in the washout fluid of FNA were 88.5 %, 56.3 %, 76.2 % and 100 %, respectively. The rate of false-positive results of thyroid FNA biopsy was 16 %. The optimal cutoff value for FNA-Tg measurement was 4 g/ml. This made it possible to increase the sensitivity and specificity of the method to 100 %. It was found that the presence of circulating antibodies to Tg in the blood serum had no effect on the diagnostic value of FNA-Tg measurement ($p=0.421$). There were no statistically significant differences in the levels of thyroglobulin in the washout fluid of FNA between patients with Tg concentration above and below the cutoff values (3.9 [0.47; 39.9] ng/ml vs 12.3 [0.57; 294.8] ng/ml).

Key words: thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy, fine-needle aspiration biopsy, highly differentiated thyroid cancer.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенной эндокринной неоплазией. В подавляющем большинстве случаев встречается высококодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ), на его долю приходится более 90 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы [1]. Заболеваемость РЩЖ имеет тенденцию к росту во всем мире. Так, в России с 2010 по 2020 г. ежегодная заболеваемость увеличилась с 4,55 до 5,52 случая на 100 тыс. населения [2]. В 30–80 % первичных случаев регистрируется метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) шеи [3]. Важным элементом успешного лечения являются также длительное наблюдение и своевременная диагностика рецидивов, частота развития которых достигает 35 % [4].

Основой диагностики являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) увеличенных лимфатических узлов с последующим цитологическим исследованием. В литературе приводятся различные данные об эффективности ТАБ, чувствительность варьирует от 76 до 91 % и специфичность – от 66 до 100 % [5, 6]. Существуют сложности в верификации поражения из-за недостаточного

эпителиального клеточного материала, особенно в случае кистозной трансформации метастатических узлов и усиленной васкуляризации. По данным Н. Khadra et al., чувствительность цитологического исследования составила 80 %, при этом ложноотрицательный результат при ТАБ был у 14 ЛУ, из которых 10 (71,4 %) имели кистозную структуру [5]. И наконец, при наличии нескольких злокачественных новообразований и подозрении на метастатическое поражение ЛУ применение только цитологического исследования не всегда позволяет определить органопринадлежность метастазов. Все вышеописанные факторы влияют на частоту получения неинформативных результатов до 7 % и ложноотрицательных до 9 % [7].

С целью повышения диагностической эффективности было предложено использовать определение тиреоглобулина (ТГ) в смыве из пункционной иглы (ТАБ-ТГ) в качестве маркера высококодифференцированного рака щитовидной железы. Принцип метода основан на способности опухоли и ее метастазов синтезировать тиреоглобулин – высокомолекулярный гликопротеин, который продуцируется только нормальными тироцитами или клетками ВДРЩЖ.

В 1992 г. F. Pacini et al. провели исследование с целью повышения точности диагностики путем проведения дифференциальной диагностики между опухолями шеи тиреодного и нетиреодного происхождения путем определения уровня ТГ в смыве иглы. По результатам исследования чувствительность ТАБ составила 85 %, ТАБ-ТГ – 100 % [8].

Е. Bakula-Zalewska et al. провели анализ чувствительности и специфичности ТАБ, ТАБ-ТГ и сочетания данных методов. В результате, чувствительность и специфичность для ТАБ составили 97 и 99 %; для ТАБ-ТГ – 92 и 93 %; при их комбинации (ТАБ + ТАБ-ТГ) – 99 % соответственно. Таким образом, сочетание ТАБ + ТАБ-ТГ увеличило чувствительность по сравнению с изолированной ТАБ или ТАБ-ТГ [9].

Исследования в других центрах продемонстрировали, что метод ТАБ-ТГ позволяет идентифицировать метастазы ВДРЩЖ в ЛУ шеи с более высокой чувствительностью и точностью, чем ТАБ [8, 10–15]. По данным Z. Al-Hilli et al., при совместном использовании ТАБ и ТАБ-ТГ показатели чувствительности и точности повысились до 100 и 97 % [16]. J. Li et al. оценили эффективность диагностики метастатического поражения 163 лимфатических узлов: чувствительность, специфичность и точность ТАБ составили 85,7; 87,8 и 71,6 %; метода ТАБ-ТГ – 80,5; 87 и 82,8 %, сочетание ТАБ и ТАБ-ТГ – 97,1; 96,3 и 95,7 % соответственно. Из вышесказанного следует вывод, что диагностическая чувствительность, специфичность и точность ТАБ + ТАБ-ТГ значительно выше ($p < 0,01$) [10]. Данный метод включен в перечень диагностических процедур при подозрении на метастатическое поражение ЛУ шеи больных ВДРЩЖ [17]. Тем не менее сохраняются разногласия относительно оптимального порогового значения ТАБ-ТГ, различий в пороговом значении в зависимости от статуса щитовидной железы, влияния уровня антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови на результат ТАБ-ТГ.

Целью исследования явилась оценка информативности метода определения уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в диагностике

регионарных метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Материал и методы

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование по оценке диагностической эффективности метода ТАБ, ТАБ-ТГ в диагностике метастазов ВДРЩЖ.

В исследование были включены истории болезни пациентов, которые добровольно выразили согласие на использование своей медицинской информации в научных целях.

В исследование включено 64 больных ВДРЩЖ с интактной щитовидной железой и подозрением на метастатическое поражение ЛУ шеи, из которых у 6 были в анамнезе опухоли других локализаций (табл. 1). Пациенты наблюдались и получали лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2019 по 2022 г. У всех пациентов по данным УЗИ выявлена лимфаденопатия. Одномоментно были выполнены ТАБ с последующим цитологическим исследованием и ТАБ-ТГ. При верификации метастатического поражения одним из методов предоперационного исследования (ТАБ/ТАБ-ТГ) пациенту выполнялось хирургическое вмешательство.

Всем пациентам было выполнено УЗИ шеи с высоким разрешением с использованием высокочастотных линейных датчиков 7–13 МГц. Оценивались структура щитовидной железы, ЛУ шеи с 2 сторон от верхней апертуры грудной клетки до уровня нижней челюсти и наружных границ бокового треугольника шеи. При выполнении УЗИ особое внимание уделялось оценке структуры ЛУ, его формы, интенсивности отражения, размеру и т. д. В реактивных ЛУ диффузно-усиленный кровоток до коркового слоя; в патологических ЛУ кровоток фрагментарный с локально расширенными сосудистыми структурами. При выявлении подозрительных сонографических признаков, таких как округлая, а не овальная форма, гипоехогенность, кистозные изменения, кальцификации и периферическая васкуляризация, было рекомендовано выполнение ТАБ.

Таблица 1/Table 1

Характеристика исследованной группы Characteristics of the studied group

Признак/Sign	Пациенты/Patients (n=64)
Пол/Gender	
Мужской/Male	23 (35,9 %)
Женский/Female	41 (64,1 %)
Возраст/Age	
<55 лет/<55 years old	44 (68,75 %)
>55 лет/>55 years old	20 (31,25 %)
Тактика ведения/Management tactics	
Операция/Surgery	38 (59,4 %)
Наблюдение/Follow-u	26 (40,6 %)

ТАБ проводилась под УЗ-контролем с помощью иглы 22-го калибра, присоединенной к одноразовому пластиковому шприцу объемом 20 мл. Материал был взят из области ободка ЛУ, совершалось не менее 3–5 тракций. При попадании в канюлю шприца большого количества крови проводилась повторная пункция во избежание недостоверных результатов. Пунктат, полученный после ТАБ, сразу же после аспирации наносился на предметные стекла и высушивался на воздухе. В дальнейшем предметные стекла направлялись в цитологическую лабораторию НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где проводилось последующее окрашивание азуром и эозином по методу Лейшмана. Цитологические препараты были исследованы несколькими цитологами. Результаты были разделены на три диагностические категории:

- неинформативные или недиагностические: наличие клеток крови без эпителиальных клеток;
- реактивный лимфаденит (отрицательная цитология): наличие элементов лимфатического узла без злокачественных эпителиальных клеток;
- положительная цитология метастазов ВДРЦЖ – наличие клеток со злокачественными цитологическими характеристиками.

После пункции содержимое пункционной иглы промывали 0,5 мл изотонического физиологического раствора, и смыв отправляли для измерения уровня ТГ в смыве из пункционной иглы непосредственно в лабораторию радиоизотопной диагностики. Пациентам также выполнялось исследование уровня АТ-ТГ в сыворотке крови. Измерения уровней ТГ проводились иммунорадиометрическим методом с помощью коммерческих наборов Institute of Isotopes, IRMA, Венгрия, калиброванных по международному стандарту CRM 457, аналитическая чувствительность набора 0,03 нг/мл, референсные значения <70,0 нг/мл.

Определение уровней АТ-ТГ проводилось с помощью коммерческих наборов Anti-hTG IRMA KIT (фирма Beckman Coulter, Czech Republic), аналитическая чувствительность набора 2,02 МЕ/мл, референсные значения <29,0 МЕ/мл.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Достоверность различий количественных показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для параметров качественной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,050$. Данные представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение или медиана [квартили].

Результаты

Всего по данным УЗИ выявлен и пунктирован 71 увеличенный ЛУ у 64 пациентов с первично выявленным ВДРЦЖ. Во всех случаях выполнены исследования ТАБ и ТАБ-ТГ. Послеоперационное гистологическое исследование образцов проведено в 43 случаях из 71 (табл. 2).

Концентрация ТГ в смывах для 71 образца в среднем составила $227,3 \pm 391,7$ (от 0,18 до 1426,4) нг/мл, медиана – 3,45 [0,5; 250,6]. Для 43 пациентов с результатами гистологического исследования данный показатель составил $367,5 \pm 451,1$ (от 0,18 до 1426,4) нг/мл, медиана – 162,8 [1,06; 688,1]. Распределение показателя отличается от нормального (критерий Колмогорова–Смирнова $d=0,23125$, $p < 0,05$; вероятность Лилефорса $p < 0,01$, критерий Шапиро–Уилка $W=0,79196$, $p < 0,0001$), поэтому далее будем представлять его в виде медианы и квартилей (рис. 1).

Таблица 2/Table 2

Результаты исследований ТАБ, ТАБ-ТГ, гистологического исследования Results of studies of FNA, FNAB-Tg, histological examination

Признак/Sign	Количество образцов/ Number of samples (n=71)
Результат ТАБ/The result of FNA	
Положительный/Positive	31 (43,66 %)
Отрицательный/Negative	31 (43,66 %)
Неинформативный/Uninformative	9 (12,68 %)
Результат ТАБ-ТГ/The result of FNAB-Tg	
Положительный/Positive	33 (46,5 %)
Отрицательный/Negative	38 (53,5 %)
Гистологическое исследование/Histological examination	
Выполнено/Completed:	43 (60,6 %)
Положительный/Positive	27 (62,8 %)
Отрицательный/Negative	16 (37,2 %)
Не выполнено/Not completed	28 (39,4 %)

Примечание: ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; ТАБ-ТГ – определение уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы.

Note: FNA – fine needle aspiration; FNAB-Tg – thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy.

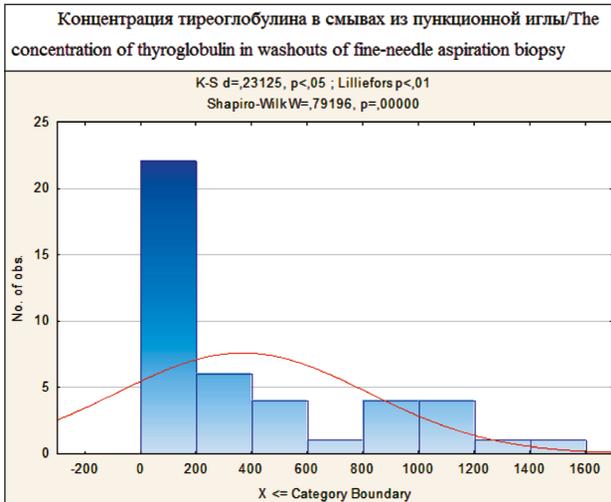


Рис. 1. Концентрация тиреоглобулина в смывах из пункционной иглы
 Fig. 1. The concentration of thyroglobulin in washouts of fine-needle aspiration biopsy

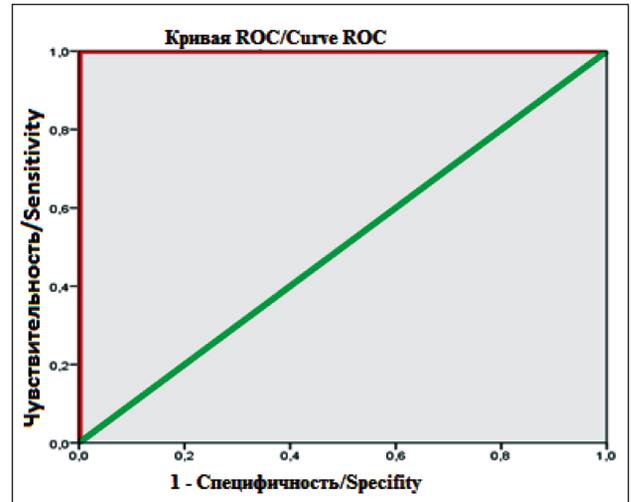


Рис. 2. ROC-кривая исследования уровня тиреоглобулина в смыве пункционной иглы
 Fig. 2. ROC-curve of the study of the level of thyroglobulin in the washouts of the puncture needle

На первом этапе мы определили зависимость уровня ТГ в смывах от наличия метастатического поражения по данным послеоперационного гистологического исследования. С помощью ROC-кривой (площадь под кривой составила 1,000 (95 % ДИ 1,000–1,000), $p < 0,001$) мы определили критическую точку по Юдену – значение ТГ 7,4 нг/мл, чувствительность в которой составила 100 % при специфичности 100 %. При уровне ТГ менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая (0/16=0 %), а выше этого значения – высокая (27/27=100 %, $p < 0,001$) (рис. 2).

На втором этапе мы сопоставили результаты 3 исследований. По данным ТАБ в 31 случае пунктат интерпретирован как метастатическое поражение, однако в 6 случаях у пациентов в анамнезе опухоли других локализаций и органопринадлежность метастазов не определена. В 9 случаях (12,68 %) получен неинформативный результат. Чувствительность и специфичность ТАБ составили 88,5 и 56,3 % соответственно (табл. 3, 4).

Используя пограничное значение уровня ТГ (7,4 нг/мл), для 71 пунктата получено:

- по данным исследования ТАБ-ТГ в 33 случаях (46,5 %) отмечены высокие значения ТГ (>7,4 нг/мл), в 38 (53,5 %) низкий уровень ТГ в смыве (<7,4 нг/мл);

- из 33 случаев выявления высокого уровня ТГ при ТАБ-ТГ в 23 случаях отмечено совпадение результатов по данным ТАБ и послеоперационного гистологического исследования; в 1 случае получен неинформативный результат ТАБ, по данным гистологии соответствующий метастазу; чувствительность и специфичность ТАБ-ТГ составили 100 % (табл. 2, 4);

- в 28 (39,4 %) случаях получены данные о низком уровне ТАБ-ТГ (<7,4 нг/мл) и отрицательный результат ТАБ, что интерпретировано как отсут-

ствие метастатического поражения и пациентам рекомендовано динамическое наблюдение;

- в 6 случаях, когда по данным ТАБ был получен результат «метастаз», но органопринадлежность не была определена, получены данные о низком значении ТГ в смыве из пункционной иглы, что позволило исключить метастазы ВДРЦЖ и подтвердить прогрессирование второго опухолевого образования.

При анализе суммарной информативности сочетания двух методов исследования (ТАБ + ТАБ-ТГ) чувствительность и специфичность составили 100 и 93,8 % соответственно. Повышение специфичности комбинированного метода диагностики в отличие от изолированного применения методов отмечено за счет исключения ложноположительных результатов в отношении ВДРЦЖ по данным ТАБ, которые достигают 16 %. Повышение суммарной информативности отмечено также с исчезновением ложноотрицательных результатов.

В 27 случаях с положительным результатом исследования ТАБ-ТГ и гистологического исследования медиана ТГ составила 497,6 [218,8; 987,5] нг/мл (от 10,6 до 1426,4 нг/мл); в 16 ЛУ с отрицательным результатом гистологии медиана ТГ составила 0,69 [0,3; 1,9] нг/мл (от 0,18 до 4,2 нг/мл). Наличие метастатического поражения значительно увеличивает показатели ТГ в смывах ($p < 0,001$).

Уровни АТ-ТГ в сыворотке были определены в 45 случаях, из которых у 13 пациентов этот показатель был выше референсных значений (АТ-ТГ +) и у 32 пациентов уровни антител к тиреоглобулину находились в пределах нормальных значений (АТ-ТГ -). Уровни ТГ в смывах статистически значимо не отличались между пациентами группы АТ-ТГ+ и группы пациентов АТ-ТГ- и составляли соответственно 3,9 [0,47; 39,9] нг/мл против 12,3 [0,57;

Информативность методов исследования
Informative value of research methods

Информативность/ Informative	Метод/Method		
	ТАБ/FNA	ТАБ-ТГ/ FNAB-Tg	ТАБ+ТАБ-ТГ/ FNA+FNAB-Tg
Количество образований/Number of formations	42	43	43
ИП/TP	23 (54,8 %)	27 (62,8 %)	27 (62,8 %)
ИО/TN	9 (21,4 %)	16 (37,2 %)	15 (34,9 %)
ЛП/FP	7 (16,7 %)	–	1 (2,3 %)
ЛО/FN	3 (7,1 %)	–	–

Примечание: ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; ТАБ-ТГ – определение уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы; ИП – истинно положительный диагноз; ЛП – ложноположительный диагноз; ИО – истинно отрицательный диагноз; ЛО – ложноотрицательный диагноз.

Note: FNA – fine needle aspiration; FNAB-Tg – thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy; TP – True-positive; TN – True-negative; FP – False-positive; FN – False-negative.

Сравнительная характеристика данных тонкоигольной аспирационной биопсии и определения тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы
Comparative characteristics of the data of fine needle aspiration biopsy and measurement of thyroglobulin in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy

Метод/Method	Чувствительность/ Sensitivity	Специфичность/ Specificity	Точность/ Accuracy	NPV	PPV
ТАБ/FNA	88,5 %	56,3 %	76,2 %	75,0 %	76,7 %
ТАБ-ТГ/FNAB-Tg	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
ТАБ+ТАБ-ТГ/FNA+ FNAB-Tg	100 %	93,8 %	97,7 %	100 %	96,4 %

Примечание: ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; ТАБ-ТГ – определение уровня тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы; NPV – отрицательное прогностическое значение; PPV – положительное прогностическое значение.

Note: FNA – fine needle aspiration; FNAB-Tg – thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy; NPV – negative predictive value; PPV – positive predictive value.

294,8]. Таким образом, уровень АТ-ТГ в сыворотке не влияет на уровень ТГ в смыве.

Обсуждение

Наличие метастатического поражения при РЩЖ определяет объем хирургического вмешательства и дальнейшую тактику лечения. Наиболее широко применяемыми методами предоперационной диагностики рака щитовидной железы и метастатического поражения ЛУ шеи являются УЗИ и ТАБ под контролем УЗИ [17].

Предоперационное УЗИ шеи обычно используется для выявления патологически измененных ЛУ [9, 17–19]. Подозрительные признаки метастатического ЛУ включают увеличение размеров, потерю жировых ворот, овальную форму, гиперэхогенность, кистозный состав, разрастания в области ободка, наличие кальцинатов и периферическую васкуляризацию. Однако ни один критерий УЗИ не является достаточно чувствительным или специфичным, чтобы подтвердить или исключить злокачественность [20].

Учитывая низкую точность УЗИ, необходимо выполнение ТАБ с последующим цитологическим исследованием, которая является определяющим методом диагностики, однако присутствуют слу-

чай ложноотрицательных или неинформативных результатов, достигающие, по данным нашего исследования, 13 %. Таким образом, чувствительность и специфичность метода ТАБ составили 88,5 и 56,3 %.

С целью повышения диагностической эффективности внедряется в практику метод исследования уровня ТГ в смыве из пункционной иглы ЛУ, подозрительных в отношении метастатического поражения. Впервые исследование ТАБ-ТГ при ВДРЩЖ выполнили F. Racini et al. в 1992 г. и отметили, что повышенный уровень ТГ в смыве указывает на высокую вероятность наличия метастазов в ЛУ, тогда как низкий уровень указывает на их отсутствие [8]. Метод ТАБ-ТГ особенно актуален при кистозных изменениях ЛУ и выраженной васкуляризации, когда затрудняется интерпретация цитологического исследования. Однако, несмотря на диагностическую эффективность метода ТАБ-ТГ, остаются споры относительно оптимального порогового значения; использования различных пороговых значений, основанных на статусе щитовидной железы; и влияния АТ-ТГ. Одной из задач исследования являлось определение оптимального порогового значения метода ТАБ-ТГ, позволяющего повысить чувствительность и специфичность

диагностики метастатического поражения при ВДРЩЖ. При пороговом уровне 7,4 нг/мл отмечено повышение эффективности ТАБ-ТГ. Сообщается о различных пороговых значениях ТАБ-ТГ. Это связано с тем, что уровни ТГ в смыве имеют широкий диапазон в метастатических и реактивных ЛУ, а также используются методы измерения с разной функциональной чувствительностью. При пороговом значении 1 нг/мл В. Kahramangil et al. получили данные о чувствительности 94 %, специфичности 96 %, точности 95 %; при значении 2,5 нг/мл – 94, 100 и 96 % соответственно [21]. Х.Н. Zhu et al. в метаанализе оценили диагностическую эффективность метода ТАБ-ТГ при различных пороговых значениях ТГ. При пороговом уровне 1 нг/мл чувствительность и специфичность метода составили 94 и 85 %; при 10 нг/мл – 84 и 97 %; при 20 нг/мл – 85 и 96 %; при 30 нг/мл – 82 и 96 %; при 40 нг/мл – 70 и 97 % [11].

М.С. Martins-Costa et al. приводят данные об оптимальном пороговом значении ТГ при ТАБ-ТГ 10 нг/мл, что позволило достичь чувствительности 74,6 %, специфичности – 100 %. Однако при наличии циркулирующих в сыворотке крови АТ-ТГ чувствительность снизилась до 31,2 % [22]. В 2017 г. М.А. da Silveira Duval et al. оценили

эффективность и определили пороговые значения для больных ВДРЩЖ и интактной ЩЖ. Пороговое значение 4,41 нг/мл имело чувствительность 98 % и специфичность 96 %. У всех пациентов без поражения ЛУ уровень ТГ в смыве был ниже 4,41 нг/мл. Из 119 пациентов у 13 были выявлены АТ-ТГ (10,9 %), а у 9 из них были обнаружены метастазы в ЛУ. У пациентов с подтвержденными метастатическими узлами (n=65) медиана ТАБ-ТГ не отличалась между пациентами с АТ-ТГ + и АТ-ТГ- (88,8 нг/мл [4,64–13 015] против 3 263,0 нг/мл [448,0–18 791,0] соответственно; p=0,570) [23]. Вывод согласуется с нашими собственными результатами – значимых различий уровня ТГ в смыве не выявлено между пациентами с АТ-ТГ+ (3,9 [0,47; 39,9] нг/мл) и АТ-ТГ- (12,3 [0,57; 294,8] нг/мл) в сыворотке крови (p=0,421).

Заключение

Результаты нашего исследования позволяют заключить, что использование метода ТАБ-ТГ повышает эффективность предоперационной диагностики при выявлении метастатических ЛУ у пациентов с ВДРЩЖ. Диагностическая точность выше при использовании порогового значения ТГ при ТАБ-ТГ – 7,4 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sherman S.I. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003; 361(9356): 501–11. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12488-9.
2. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [*Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
3. Eun N.L., Son E.J., Kim J.A., Gweon H.M., Kang J.H., Youk J.H. Comparison of the diagnostic performances of ultrasonography, CT and fine needle aspiration cytology for the prediction of lymph node metastasis in patients with lymph node dissection of papillary thyroid carcinoma: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018; 51: 145–50. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.12.036.
4. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(4): 1447–63. doi: 10.1210/jcem.86.4.7407.
5. Khadra H., Mohamed H., Al-Qurayshi Z., Sholl A., Killackey M., Kandil E. Superior detection of metastatic cystic lymphadenopathy in patients with papillary thyroid cancer by utilization of thyroglobulin washout. *Head Neck*. 2019; 41(1): 225–9. doi: 10.1002/hed.25488.
6. Liu R.B., Zhou D.L., Xu B.H., Yang X.H., Liu Q., Zhang X., Tang T., Ye Z.L., Li Y. Comparison of the diagnostic performances of US-guided fine needle aspiration cytology and thyroglobulin measurement for lymph node metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021; 31(5): 2903–14. doi: 10.1007/s00330-020-07400-9.
7. Ton Eryilmaz O., Ucak R., Ozagari A.A., Kabukcuoglu F. Diagnostic value of lymph node fine-needle aspiration cytology. *Cytojournal*. 2021; 18: 8. doi: 10.25259/Cytojournal.1.2020.
8. Pacini F., Fugazzola L., Lippi F., Ceccarelli C., Centoni R., Miccoli P., Elisei R., Pinchera A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74(6): 1401–4. doi: 10.1210/jcem.74.6.1592886.
9. Bakula-Zalewska E., Żyłka A., Długosińska J., Musiał E., Galczyński J., Dedecjus M. Thyroglobulin measurements in washouts of fine-needle aspiration biopsy in the monitoring of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol*. 2021; 72(6): 601–8. doi: 10.5603/EP.a2021.0077.
10. Li J., Zhang K., Liu X., Hao F., Liu Z., Wang Z. Cervical lymph node thyroglobulin measurement in washout of fine-needle aspirates for diagnosis of papillary thyroid cancer metastases. *Br J Biomed Sci*. 2016; 73(2): 79–83. doi: 10.1080/09674845.2016.1173334.
11. Zhu X.H., Zhou J.N., Qian Y.Y., Yang K., Wen Q.L., Zhang Q.H., Xia L., Ge M.H., Sun C.X. Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis diagnostic values of FNA-Tg. *Endocr J*. 2020; 67(2): 113–23. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0558.
12. Jun H.H., Kim S.M., Kim B.W., Lee Y.S., Chang H.S., Park C.S. Overcoming the limitations of fine needle aspiration biopsy: detection of lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Yonsei Med J*. 2015; 56(1): 182–8. doi: 10.3349/ymj.2015.56.1.182.
13. Yu J., Song Y., Jiang Z. Usefulness of thyroglobulin in cervical lymph node fine-needle aspirations at initial thyroidectomy for the diagnosis of metastases in papillary thyroid cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017; 55(1): 85–8. doi: 10.5414/CP202642.
14. Xiao J., Meng S., Zhang M., Li Y., Yan L., Li X., Yang Z., Zhang Y., Luo Y. Optimal method for detecting cervical lymph node metastasis from papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2023; 79(2): 342–8. doi: 10.1007/s12020-022-03213-6.
15. Cignarelli M., Ambrosi A., Marino A., Lamacchia O., Campo M., Picca G., Giorgino F. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid*. 2003; 13(12): 1163–7. doi: 10.1089/10507250360731578.
16. Al-Hilli Z., Strajina V., McKenzie T.J., Thompson G.B., Farley D.R., Regina Castro M., Algeciras-Schimmich A., Richards M.L. Thyroglobulin Measurement in Fine-Needle Aspiration Improves the Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(3): 739–44. doi: 10.1245/s10434-016-5625-1.
17. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
18. Li F., Pan D., He Y., Wu Y., Peng J., Li J., Wang Y., Yang H., Chen J. Using ultrasound features and radiomics analysis to predict lymph node metastasis in patients with thyroid cancer. *BMC Surg*. 2020; 20(1): 315. doi: 10.1186/s12893-020-00974-7.
19. Xing Z., Qiu Y., Yang Q., Yu Y., Liu J., Fei Y., Su A., Zhu J. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: Meta-analysis of US and CT diagnosis. *Eur J Radiol*. 2020; 129. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109103.
20. Melany M., Chen S. Thyroid Cancer: Ultrasound Imaging and Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46(3): 691–711. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.011.

21. Kahramangil B., Kose E., Donmez M., Aydin H., Reynolds J.P., Krishnamurthy V., Jin J., Shin J., Siperstein A., Berber E. Thyroglobulin washout from cervical lymph node fine needle aspiration biopsies in patients with differentiated thyroid cancer: an analysis of different expressions to use in post-total thyroidectomy follow-up. *Surgery*. 2020; 167(1): 34–9. doi: 10.1016/j.surg.2019.05.083.

22. Martins-Costa M.C., Maciel R.M.B., Kasamatsu T.S., Nakabashi C.C.D., Camacho C.P., Crispim F., Ikejiri E.S., Mamone M.C.O., Andreoni D.M., Biscolla R.P.M. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody (TgAb) measurements in needle washouts of neck lymph

node biopsies in the management of patients with papillary thyroid carcinoma. *Arch Endocrinol Metab*. 2017; 61(2): 108–14. doi: 10.1590/2359-3997000000241.

23. da Silveira Duval M.A., Zanella A.B., Cristo A.P., Faccin C.S., Graudenz M.S., Maia A.L. Impact of Serum TSH and Anti-Thyroglobulin Antibody Levels on Lymph Node Fine-Needle Aspiration Thyroglobulin Measurements in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Eur Thyroid J*. 2017; 6(6): 292–7. doi: 10.1159/000479682.

Поступила/Received 26.12.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 01.03.2023

Принята к публикации/Accepted 20.03.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гогиева Элиза Хампашевна, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: elizagogieva535@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6007-0885.

Романов Илья Станиславович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-5421-5985.

Станякина Елена Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0949-0320.

Бердников Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, врач ультразвуковой диагностики, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-2586-8562.

Пименова Евгения Львовна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-9538-3408.

Умарова Айна Ильясовна, ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-2269-4739.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гогиева Элиза Хампашевна: анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи.

Романов Илья Станиславович: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи.

Станякина Елена Евгеньевна: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста.

Бердников Сергей Николаевич: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.

Пименова Евгения Львовна: анализ полученных данных, редактирование текста статьи.

Умарова Айна Ильясовна: редактирование текста статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

ABOUT THE AUTHORS

Eliza Kh. Gogieva, Post-graduate student, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: elizagogieva535@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6007-0885.

Ilya S. Romanov, MD, DSc, Senior Researcher, Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5421-5985.

Elena E. Stanyakina, PhD, Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0949-0320.

Sergey N. Berdnikov, MD, PhD, Head of Department, Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2586-8562.

Evgenia L. Pimenova, MD, PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-9538-3408.

Aina I. Umarova, intern, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-2269-4739.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Eliza Kh. Gogieva: data analysis, writing and revision of the manuscript.

Иля S. Romanov: data collection and analysis, editing of the manuscript.

Elena E. Stanyakina: data collection and analysis, editing of the manuscript.

Sergey N. Berdnikov: data collection and analysis, editing of the manuscript.

Evgenia L. Pimenova: data collection and analysis, editing of the manuscript.

Aina I. Umarova: editing of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with patient rights

The patients gave written informed consent to the publication of their data.