

УДК 616.441

*Н.И. Тимофеева, Р.А. Черников, И.В. Слепцов, И.К. Чинчук, А.С. Шестериков*

### **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов щитовидной железы в последнее десятилетие стала необходимым этапом, «золотым стандартом» диагностики [1, 2], поскольку в общей популяции узловые образования щитовидной железы при пальпации определяются у 4–7 % населения [2, 3], а по данным УЗИ даже у 30–50 % жителей [4–7]; но только у 3–6,5 % из них эти узлы оказываются злокачественными [8, 9], при которых необходимо хирургическое вмешательство. По данным отечественной и зарубежной литературы чувствительность аспирационной цитологии составляет 57–98 %, специфичность – 71–100 % [2, 4, 5, 7, 9–13]. Е.А. Валдина (1993) на основании 10-летнего опыта использования пункционной биопсии при злокачественных опухолях щитовидной железы (186 наблюдений) отметила совпадение цитологических и морфологических заключений в 78,2 % случаев. По данным Е.Н. Гриневой (2005), чувствительность и специфичность ТАБ без учета цитологических заключений с подозрением на злокачественный процесс составила 93,88 и 97,50 % соответственно. С учетом таких заключений значения этих показателей снизились до 95,9 и 52,5 % соответственно.

С введением этого метода дооперационной диагностики количество оперативных вмешательств при заболеваниях щитовидной железы уменьшилось более чем в два раза [14, 15]. В то же время относительное количество больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей, увеличилось [16]. Цитолог может почти безошибочно диагностировать в препарате тонкоигольной пункционной биопсии папиллярный, медулярный и анапластический рак щитовидной железы. Однако сохраняется относительно высокий процент гипердиагностики по результатам дооперационного цитологического метода исследования, особенно при заключении «Фолликулярная опухоль» [17–19]. Это влечет за собой выполнение оперативных вмешательств, в которых нет необходимости.

В случае фолликулярного рака, аденомы, фолликулярного варианта папиллярной карциномы цитолог не может установить характер процесса: доброкачественный или злокачественный [10, 20], так как признаки злокачественности – прорастание капсулы и инвазия сосудов – можно выявить только при гистологическом исследовании. В этих случаях цитолог дает неопределенное заключение «фолликулярная опухоль». Указанные заключения составляют подавляющее большинство среди всех «подозрительных» в отношении злокачественного процесса цитологических заключений [21–23]. Как правило, все пациенты с такими образованиями щитовидной железы подвергаются оперативному вмешательству. По данным разных авторов, количество выявленных при пос-

леоперационном гистологическом исследовании карцином составляет от 2 до 20 % [9, 24].

Целью данного исследования был ретроспективный анализ результатов дооперационного цитологического метода диагностики узлового зоба в сравнении с данными гистологического исследования препаратов удаленной щитовидной железы.

**Материалы и методы исследования.** Исследование было проведено в группе из 856 пациентов (763 женщины и 93 мужчины), оперированных по поводу одиночных или множественных узловых образований щитовидной железы размерами от 1 до 10 см. Средний возраст пациентов составил  $49,91 \pm 0,8$  лет, возрастной интервал 15–85 лет. Всем больным до операции выполнено цитологическое исследование биоптата из узла щитовидной железы, полученного при ТАБ. Тонкоигольную аспирационную биопсию выполняли под УЗИ-контролем с использованием УЗ-сканера (Aloka 1200) с линейными датчиками 7,5 МГц. Предварительно определяли форму, размеры, структуру, экзогенность, характер кальцификации и характер краев узла. Тонкоигольную аспирационную биопсию проводили пациентам с узлами диаметром более 1 см. Пункцию выполняли при помощи иглы № 21G со шприцем 20 мл под контролем УЗИ. Каждый узел пунктировали из 3–4 точек. В узлах с кистозным компонентом иглу направляли в солидный участок узла. Материал из пунктата помещали на стекла, высушивали на воздухе и окрашивали по методу Романовского–Гимзы. Остатки адгезированных в игле и шприце клеток смывали физиологическим раствором и помещали в пластиковый контейнер с последующим приготовлением цитологического препарата из клеточного осадка на дополнительном стекле. Биоптат считали адекватным в количественном отношении, если в мазке содержалось шесть и более групп фолликулярных тиреоидных клеток в каждом препарате [25].

Подавляющее большинство больных хорошо переносили пункцию щитовидной железы. Осложнения при тонкоигольной биопсии встречались редко. В нашей практике подкожные гематомы и кратковременные болевые ощущения отмечены менее чем у 10 % пациентов. Чтобы предотвратить образование гематомы, больному рекомендуют плотно прижать тампон к месту пункции, при возникновении боли показан прием анальгетиков. В случае остеохондроза шейного отдела позвоночника у больного после пункции при подъеме может возникнуть временное головокружение. Пациенту рекомендуется медленно сесть и не вставать до тех пор, пока не исчезнут эти симптомы. В литературе описаны такие осложнения, как воспалительные явления и прокол трахеи. Последнее осложнение более вероятно при тонкой шее и расположении пунктируемого узла щитовидной железы в перешейке. О проколе трахеи свидетельствует появление сильного кашля у пациента. При этом нужно немедленно убрать иглу из щитовидной железы и, если необходимо, повторить пункцию через некоторое время.

При анализе все цитологические заключения были разделены на четыре группы:

- 1) доброкачественные узлы («коллоидный зоб», «аутоиммунный тиреоидит» или их сочетание);
- 2) узлы, подозрительные в отношении злокачественного процесса («фолликулярная опухоль», «подозрение на папиллярный рак», «гюртлеклеточная опухоль» (опухоль из В-клеток), «недифференцируемая опухоль щитовидной железы»);
- 3) злокачественные опухоли («папиллярный рак», «папиллярный рак фолликулярного строения», «фолликулярный рак», «медулярный рак»);
- 4) неинформативные биоптаты (содержащие недостаточно клеточного материала для оценки характера процесса).

Выполнены следующие оперативные вмешательства. Пациентам с узлом, доброкачественным по данным цитологического исследования, выполняли резекцию щитовидной железы в пределах неизмененных тканей; пациентам с цитологическим заключением, в котором высказывалось подозрение на злокачественный процесс, выполняли гемитиреоидэктомию соответствующей доли щитовидной железы и резекцию перешейка. При папиллярной карциноме T1M0N0 у больных с низкой степенью риска проводили гемитиреоидэктомию с резекцией перешейка; в осталь-

ных случаях — тиреоидэктомию и по показаниям лимфодиссекцию. Окончательный диагноз был верифицирован после гистологического исследования удаленных препаратов щитовидной железы.

Статистическую обработку материала проводили с помощью критерия « $\chi^2$ » и регрессионного анализа. Статистическую достоверность оценивали соответственно для значения  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** По данным УЗИ наличие одиночного узла в щитовидной железе выявлено у 54 % больных, двух узлов у 16 и полинодозного зоба у 30 % пациентов. Патогномоничных сонографических критериев доброкачественности или злокачественности опухолей щитовидной железы не выявлено.

По результатам цитологического исследования 856 узлов было получено: 399 (46,61 %) заключений о доброкачественности процесса, 361 (42,17 %) о том, что пунктат подозрителен в отношении злокачественного образования, 86 (10,05 %) о злокачественном характере опухоли, 10 биоптатов (1,17 %) оказались неинформативными. При узлах диаметром до 19 мм цитолог несколько чаще давал заключение об их злокачественной или подозрительной на злокачественность природе, чем в случае крупных узлов, диаметром более 40 мм. Результаты гистологического исследования следующие: 759 (88,67 %) узлов оказались доброкачественной природы и 97 (11,33 %) — злокачественной.

В группе доброкачественных, по заключению цитолога, зобов (399) после операции при гистологическом исследовании подтвердились 396 результатов. Отмечено три несовпадения среди доброкачественных цитологических заключений: в трех случаях, где цитологом был диагностирован «коллоидный зоб», на основании гистологического исследования выявлены: один папиллярный рак, один папиллярный рак фолликулярного строения и один фолликулярный рак.

Из биоптатов, вызвавших у цитолога подозрение на возможный злокачественный процесс (361), при гистологическом исследовании после операции подтвердилась злокачественная природа 42 узлов, для 319 получены заключения о доброкачественном характере процесса. Из представленных данных (табл. 1) видно, что 284 (78,67 %) цитологических заключения о подозрительном характере узла составляют фолликулярные неоплазии. При гистологическом исследовании получено 249 (87,68 %) заключений о доброкачественном процессе и 35 (12,32 %) о злокачественной опухоли. Из 47 цитологических заключений «подозрение на папиллярный рак» при гистологическом исследовании подтвердились лишь 4 (8,51 %) заключения, в 43 (91,49 %) случаях опухоль оказалась доброкачественной. Из 25 цитологических заключений «В-клеточная опухоль» злокачественный процесс выявлен при гистологическом исследовании в одном случае (4 %), в 24 (96 %) опухоль оказалась доброкачественной. Кроме того, злокачественный процесс при гистологическом исследовании выявлен в следующих «подозрительных» цитологических заключениях: в единственном случае цитологического заключения «фолликулярная опухоль, вероятно С-клеточный рак» и в одном из четырех случаев цитологических заключений «недифференцируемая опухоль щитовидной железы» (остальные три «недифференцируемые опухоли» оказались доброкачественными при гистологическом исследовании).

Из 86 цитологических заключений о злокачественном процессе после гистологического исследования подтверждено 52, для 34 получены заключения о доброкачественном процессе (табл. 2). Не совпали с результатами гистологического исследования следующие цитологические заключения: 26 случаев «папиллярного рака», четыре

Сопоставление различных «подозрительных» цитологических заключений с данными гистологического исследования

| Цитологические заключения                       | Данные гистологического исследования узлов диаметром, мм |                |              |                 |               |               |                |              |              |   |      |       |
|---|--|----------------|--------------|-----------------|---------------|---------------|----------------|--------------|--------------|---|------|-------|
|   | ≤ 19   |                |              |                 |               | 20–39         |                |              |              |   | ≥ 40 |       |
|   | 1  | 2              | Всего        | 1               | 2             | Всего         | 1              | 2            | Всего        | 1 | 2    | Всего |
| Фолликулярная опухоль                           | 54<br>(84,38%)   | 10<br>(15,62%) | 64<br>(100%) | 140<br>(86,96%) | 21<br>(13%)   | 161<br>(100%) | 55<br>(93,2%)  | 4<br>(6,8%)  | 59<br>(100%) |   |      |       |
| Подозрение на папиллярный рак                   | 8<br>(80%)   | 2<br>(20%)     | 10<br>(100%) | 25<br>(91,7%)   | 2<br>(8,3%)   | 27<br>(100%)  | 10<br>(100,0%) | 0            | 10<br>(100%) |   |      |       |
| В-клеточная опухоль                             | 6  | 1              | 7            | 11              | 0             | 11            | 7              | 0            | 7            |   |      |       |
| Фолликулярная опухоль, вероятно С-клеточный рак | 0  | 0              | 0            | 0               | 1             | 1             | 0              | 0            | 1            |   |      |       |
| Недифференцируемая опухоль                      | 1  | 0              | 1            | 1               | 0             | 1             | 1              | 1            | 2            |   |      |       |
| Итого   | 69<br>(84,15%)   | 13<br>(15,85%) | 82<br>(100%) | 177<br>(88,1%)  | 24<br>(11,9%) | 201<br>(100%) | 73<br>(93,59%) | 5<br>(6,41%) | 78<br>(100%) |   |      |       |

Примечание. 1 – доброкачественный процесс, 2 – злокачественный.

«аденокарциномы», один случай «низкодифференцированного рака». При гистологическом исследовании описанных выше случаев диагностированы: «фолликулярно-коллоидный зоб в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом», «фолликулярная аденома», «фолликулярно-коллоидный зоб». В двух случаях после цитологических заключений «фолликулярный рак» и «папиллярный рак» на гистологических препаратах выявлена папиллярная гиперплазия и папиллярные структуры на фоне фолликулярно-коллоидного зоба. При иммуногистохимическом исследовании злокачественный рост в этих препаратах не выявлен. Все 10 узлов, неинформативных по данным цитологического исследования, оказались доброкачественными при гистологическом исследовании: восемь случаев с диаметром узлов 20–39 мм и два случая с диаметром узлов более 40 мм.

Таблица 2

Сопоставление общей совокупности цитологических и гистологических заключений

| Цитологические заключения о биоптате | Гистологические заключения о биоптате |                 | Всего |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|-------|
|                                      | Доброкачественный                     | Злокачественный |       |
| Доброкачественный                    | 396 (99,25%)                          | 3 (0,75%)       | 399   |
| Подозрительный                       | 319 (88,37%)                          | 42 (11,63%)     | 361   |
| Злокачественный                      | 34 (39,53%)                           | 52 (60,47%)     | 86    |
| Неинформативный                      | 10 (100%)                             | 0               | 10    |
| Итого                                | 759 (88,67%)                          | 97 (11,33%)     | 856   |

Таким образом, по нашим данным частота встречаемости злокачественных опухолей в узлах щитовидной железы диаметром более 1 см у больных, направленных для проведения оперативного вмешательства на основании результатов цитологического исследования, составляет по результатам гистологического исследования 11,33 % (97/856).

Среди информативных цитологических заключений (846/856; 98,83 %) из прооперированных больных получены однозначные цитологические заключения (доброкачественные или злокачественные процессы) у 485 (56,66 %) больных. Из 485 случаев с однозначными данными ТАБ-диагноз подтвержден гистологически в 448 (92,37 %): 396/399 (99,25 %) – доброкачественные процессы, 52/86 (60,47 %) – злокачественные (табл. 2). Уровень гиподиагностики злокачественных опухолей составил 0,75 % (3/399) под маской цитологических заключений о доброкачественных процессах. Уровень гипердиагностики составил 39,53 % (34/86).

**Обсуждение результатов.** Результаты проведенного анализа подтверждают, что метод цитологического исследования тонкоигольного биоптата из узлов щитовидной железы позволяет значительно повысить уровень дооперационной диагностики злокачественных тиреоидных опухолей и уточнить отбор больных, нуждающихся в хирургическом лечении [5, 14]. С помощью этого метода удастся выявлять злокачественные опухоли у больных с узлами небольшого диаметра на ранней стадии заболевания, что при использовании других методов невозможно. Косвенно об этом свидетельствуют результаты нашего исследования, согласно которым значительно большее число злокачествен-

ных опухолей было выявлено именно в группе больных с узлами до 2 см. Однако проведенная работа позволила увидеть целый ряд проблем, требующих своего решения. Число больных, у которых по заключению цитолога было заподозрено наличие злокачественной опухоли, составило 361/856 (42,17 %) случаев. Иными словами, почти каждый второй больной, оперируемый в клинике по поводу узловых образований щитовидной железы, имеет «подозрительное» в отношении злокачественной природы узла цитологическое заключение. Из них почти 80 % составляют больные с «фолликулярными опухолями». Количество злокачественных опухолей, выявляемых среди них после оперативного вмешательства, достаточно велико — 35/284 (12,32 %). Поэтому активная хирургическая тактика и направление на оперативное лечение практически всех больных с диагнозом «фолликулярная опухоль» представляется в настоящее время оправданными. Однако у 87,68 % больных выявляется доброкачественный зоб, поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы найти возможность дифференцирования узлов у пациентов этой группы, т.е. уменьшить количество ненужных оперативных вмешательств.

Что же касается ошибок цитолога при определении характера узла, то прежде всего это наиболее опасные для больных ложноотрицательные заключения [11, 15]. Хотя их количество, как следует из результатов данного исследования, не столь велико — 0,75 %, однако именно их следует больше всего опасаться. Относительно ложнопозитивных и «подозрительных» заключений цитолога, явившихся основанием для проведения оперативного вмешательства, можно утверждать следующее. С учетом размеров узлов щитовидной железы и результатов гистологического исследования установлено, что примерно трети больным (276/856; 32,24 %) операцию можно было не проводить, так как эти бессимптомные узлы диаметром менее 4 см были доброкачественными.

Подтверждение злокачественного диагноза в группе «подозрительных» цитологических заключений менее чем у 15 % оперированных свидетельствует о серьезной проблеме [18, 24, 26, 27]. По нашему мнению, в ее основе могут лежать две причины: расплывчатость цитологических критериев определения злокачественности процесса [12, 13], в частности неопределенность значения выявления папиллярных структур, и естественное желание специалиста перестраховаться.

Таким образом, результаты проведенного исследования доказывают необходимость совершенствования цитологического метода для диагностики узлов щитовидной железы.

#### Summary

*Timofeyeva N.I., Chernikov R.A., Slepcev I.V., Chinchuk I.K., Shesterikov A.S.* Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration of thyroid nodules.

The aim of our study was to define the correlation of the results of ultrasonography-guided fine-needle aspiration (USGFNA) of thyroid nodules with pathological findings. We retrospectively reviewed the medical records of the 856 patients who underwent USGFNA and then underwent surgery in North-Western regional medical centre. Histological verification was carried out in the morphological department of the centre. There were 42,17 % of patients, who were suspected by cytologist to have malignant nodules. But only 11,33 % of patients were confirmed to have malignancies on the basis of postoperative histological evaluation. False-negative results were found in 0,75 % patients only, but false-positive results in 39,53 %. Sensitivity of fine needle aspiration biopsy was 96,91 %, specificity — 52,87 %. This study gives evidence that USGFNA is the reliable test for exclusion of malignant lesion of thyroid but rather high level of false-positive results testifies of the necessity of improving the preoperative cytological method of evaluation of thyroid nodules.

*Keywords:* follicular neoplasm, fine needle sapiration of thyroid nodules, nodular goitre.

## Литература

1. *Fulan J.C., Bedard Y.C., Rosen I.B.* Single versus sequential fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodular disease // *Can. J. Surg.* 2005. Vol. 48. N 1. P. 12–18.
2. *Ravetto C., Colombo L., Dottorini M.E.* Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma. A retrospective study in 37.895 patients // *Cancer (Cancer Cytopathol).* 2000. N 90. P. 357–363.
3. *Gharib H.* Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 1997. Vol. 26. P. 777–780.
4. *Mehrotra P., Hubbard J. G.H., Johnson S.J.* et al. Ultrasound scan-guided core sampling for diagnosis versus freehand FNAC of the thyroid gland // *Surgeon.* 2005. Vol. 3. Is. 1. P.1–5.
5. *Lin J.D., Chao T.C., Huang B.Y.* et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology // *Thyroid.* 2005. Vol. 15. N 7. P. 708–717.
6. *Papini E., Guglielmi R., Bianchini A.* et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. N 87. P. 1941–1946.
7. *Шулутко А.М., Семиков В.И., Иванова Н.А.* и др. Ультразвуковые методы исследования и пункционная биопсия в диагностике узловых образований щитовидной железы // *Хирургия.* 2002. № 5. С. 7–12.
8. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба // *Пробл. эндокринолог.* 2005. Т. 51. № 5. С. 40–42.
9. *Nam-Goong I.S., Kim H.Y., Lee H.K.* et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2004. N 60. P. 21–28.
10. *Smith J., Cheifetz R.E., Schneiderei N.* et al. Can cytology accurately predict benign follicular nodules? // *Amer. J. Surg.* 2005. N 189. P. 592–595.
11. *Гринева Е.Н., Малахова Т.В., Горюшкина Е.В.* Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы // *Пробл. эндокринолог.* 2005. Т. 51. № 1. С. 10–15.
12. *Ванцико В.Э., Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г.* и др. Прицельная тонкоигольная пункционная биопсия в диагностике рака щитовидной железы // *Хирургия.* 2003. № 10. С. 67–72.
13. *Кореньев С.В., Плешков В.Г., Тугай В.В.* Особенности дооперационной диагностики рака щитовидной железы // *Рос. мед. журн.* 2005. № 3. С. 13–16.
14. *Hag I.A. E., Kollur S.M., Chiedozi L.C.* The role of FNA in the initial management of thyroid lesions: 7-year experience in a district general hospital // *Cytopathology.* 2003. N 14. P. 126–130.
15. *Ko H.-M., Jhu I.-K., Yang S.-H.* et al. Clinicopathologic analysis of fine needle aspiration cytology of the thyroid. A review of 1613 cases and correlation with histopathologic diagnoses // *Acta cytol.* 2003. Vol. 47. N 5. P. 727–732.
16. *D'Avanzo A., Treseler P., Ivarate P.H.G.* et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis // *Cancer.* 2004. P. 123–129.
17. *Ветшев П.С., Чилингарици К.Е., Лоценов В.Б.* и др. Сравнительная оценка методов исследования при аденомах щитовидной железы // *Хирургия.* 2001. № 10. С. 4–10.
18. *Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A.* et al. Diagnosis of follicular neoplasm: a gray zone in TFNA cytology // *Diagn. Cytopathol.* 2002. N 26. P. 41–44.
19. *Castro R.M., Hossein G.* Continuing Controversis in the management of thyroid nodules // *Ann. Intern. Med.* 2005. 142. N 11. P. 926–931.
20. *Kesmodel S.B., Terhune K.P., Canter R.J.* et al. The diagnostic dilemma of follicular variant of papillary thyroid carcinoma // *Surgery.* 2003. N 134. P. 1005–1012.
21. *Raber W., Kaserer K., Niederle B., Vierhapper H.* Risk factors for malignancy of thyroid nodules initially identified as follicular neoplasia by fine-needle aspiration: results of prospective study of one hundred twenty patients // *Thyroid.* 2000. N 10 (8). P. 709–712.
22. *Shih S.R., Shan C.T., Su D.H.* et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: diagnostic limitations of fine needle aspiration cytology // *Acta cytol.* 2005. Vol. 49. N 4. P. 383–386.
23. *Zeiger M.A., Dackiw A.P.B.* Follicular thyroid lesions, elements that affect both diagnosis and prognosis // *J. Surg. Oncol.* 2005. N 89. P. 108–113.
24. *Miller B., Burkey S., Lindberg G.* et al. Prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules // *Amer. J. Surg.* 2004. N 188. P. 459–462.
25. *Baloch Z.W., Sack M.J., Yu G.H.* et al. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience // *Thyroid.* 1998. Vol. 8. P. 565–569.
26. *Baloch Z.W., LiVolsi V.A.* Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist // *Am. J. Clin. Pathol.* 2002. N 117. P. 143–150.
27. *Carling T., Udelsman R.* Follicular neoplasms of thyroid: what to recommend // *Thyroid.* 2005. Vol. 15. N 6. P. 583–587.

Статья поступила в редакцию 14 апреля 2006 г.