

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-2-75-84>

Прогностическое значение цитологической классификации Бетесда при рецидивах карциномы щитовидной железы

И.М. Захарова^{1,2}, О.Г. Григорук^{1,3}, С.А. Терехова², Д.И. Ганов², А.Ф. Лазарев², И.В. Вихлянов^{1,3},
Ю.А. Антонова², Е.К. Семерьянова²

¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» Минздрава России; Россия, 656045 Барнаул, ул. Никитина, 77;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 656038 Барнаул, пр-кт Ленина, 40;

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 650056 Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Контакты: Ирина Михайловна Захарова zaharova270494@mail.ru

Введение. Международная классификация Бетесда (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) позволяет стандартизировать интерпретацию результатов тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы (ЩЖ) с указанием на предполагаемый риск злокачественности. Анализ прогностического значения цитологических данных на примере применения классификации Бетесда необходим для определения агрессивности опухолевого процесса и возможного развития рецидивов.

Цель исследования – изучить прогностическую значимость цитологической классификации Бетесда при рецидивах карциномы ЩЖ.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследований и хирургических вмешательств, проведенных 503 пациентам (423 женщинам (84,1 %) и 80 (15,9 %) мужчинам) с карциномой ЩЖ в Алтайском краевом онкологическом диспансере (г. Барнаул) за 3-летний период. У 440 больных карцинома ЩЖ в операционном материале была выявлена впервые (R0 – первичные больные), у 63 – обнаружен рецидив заболевания пациентов (R1 – наличие рецидива). На момент операции медиана возраста пациентов составила 51 год (межквартильный размах – 40–62 года).

Критерием включения в исследование был морфологически подтвержденный диагноз «карцинома ЩЖ», критерием исключения из него – отсутствие данных цитологического исследования по классификации Бетесда у пациентов с рецидивом карциномы. Данные из медицинских карт, историй болезни и канцер-регистра оценивали с учетом клинко-анамнестических характеристик с использованием специального классификатора для установления факторов риска развития рецидива заболевания. Обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. На предоперационном этапе у первичных пациентов анализировали результаты ультразвукового исследования и цитологического исследования биоптата, полученного в ходе тонкоигольной аспирационной биопсии узлов ЩЖ. Данные цитологического исследования по классификации Бетесда рассматривали как независимый фактор риска развития рецидива. Для анализа данных использовали программное обеспечение Orange Data Mining (версия 3.3.37.0) и RStudio (версия 4.3.1). Распределение количественных переменных оценивали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Гипотеза о нормальности распределения отклонялась при $p < 0,20$ для критерия Колмогорова–Смирнова и при $p < 0,05$ для критерия Шапиро–Уилка.

Результаты. Согласно полученным данным медиана времени до развития рецидива составила 2 года (Q_1 – Q_3 – 1–6 лет), минимальное время до его возникновения – 1 год, максимальное – 20 лет. Однолетняя безрецидивная выживаемость пациентов оказалась равной 100 %, 3-летняя – 91 %, 5-летняя – 86 %, 10-летняя – 59 %, 15-летняя – 25 %. Средний срок до возникновения рецидива у 50 % пациентов составил $9,8 \pm 0,9$ года. Риск развития рецидива карциномы ЩЖ VI категории по классификации Бетесда оказался в 3,623 раза (на 72,4 %) ниже по сравнению с III категорией (отношение рисков 0,276; 95 % доверительный интервал 0,110–0,691; $p = 0,006$). Безрецидивная выживаемость пациентов с карциномой ЩЖ VI категории по классификации Бетесда была статистически значимо выше ($p = 0,003$ и $p < 0,001$), чем у пациентов с цитопатологией III и IV категорий.

Заключение. Цитологическое заключение III категории по классификации Бетесда в 2,755 раза чаще встречается в группе рецидива по сравнению с VI категорией. Цитопатология VI категории, 88,7 % которой составляют папиллярные карциномы ЩЖ с убедительными клеточными признаками, характеризуется относительно низким риском развития рецидива. Неблагоприятным прогностическим фактором предоперационной диагностики является цито-

логическое заключение III и IV категорий по классификации Бетесда, что связано с неопределенной интерпретацией цитопатологии. Именно эти категории чаще устанавливают у пациентов с более агрессивным течением заболевания.

Ключевые слова: карцинома щитовидной железы, цитологическое исследование, классификация Бетесда, риск развития рецидива, прогноз заболевания

Для цитирования: Захарова И.М., Григорук О.Г., Терехова С.А. и др. Прогностическое значение цитологической классификации Бетесда при рецидивах карциномы щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2025;15(2):75–84. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-2-75-84>

Prognostic significance of the Bethesda cytological classification in recurrent thyroid carcinoma

I.M. Zakharova^{1,2}, O.G. Grigoruk^{1,3}, S.A. Terekhova², D.I. Ganov², A.F. Lazarev², I.V. Vikhlyanov^{1,3},
Yu.A. Antonova², E.K. Semeryanova²

¹Altai Regional Oncology Dispensary, Ministry of Health of Russia; 77 Nikitina St., Barnaul 656045, Russia;

²Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenina Prospekt, Barnaul 656038, Russia;

³Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; 22A Voroshilova St., Kemerovo 650056, Russia

Contacts: Irina Mikhailovna Zakharova zaxarova270494@mail.ru

Introduction. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology allows to standardize interpretation of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules with assessment of suspected malignancy risk. Analysis of prognostic significance of cytological data, using the Bethesda System as an example, is necessary for determination of tumor process aggressiveness and possibility of development of recurrences.

Aim. To study prognostic significance of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology in recurrent thyroid carcinoma.

Materials and methods. Results of examinations and surgical interventions performed at the Altai Regional Oncological Dispensary (Barnaul) during a 3-year period in 503 patients (423 women (84.1 %) and 80 (15.9 %) men) with thyroid carcinoma are analyzed. In 440 patients, thyroid carcinoma in surgical material was found for the first time (R0 – primary patients); in 63 patients, disease recurrence was diagnosed (R1 – presence of recurrence). At the time of surgery, median patient age was 51 years (interquartile range 40–62 years).

The inclusion criterion for the study was morphologically confirmed diagnosis of thyroid carcinoma; the exclusion criterion was the absence of cytological examination per the Bethesda System in patients with recurrent carcinoma. Data from medical records, disease histories and cancer registry were evaluated taking into account clinical and anamnestic characteristics of a special classifier for determination of risk factors of disease recurrence. Data processing was performed using Microsoft Excel software. At the preoperative stage, in primary patients, results of ultrasound and cytological examination of the fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules were analyzed. Results of cytological examination per the Bethesda System were considered as an independent risk factor of recurrence. Orange Data Mining (version 3.3.37.0) and RStudio (version 4.3.1) software were used for data analysis. Distributions of quantitative variables were evaluated using the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests. Normal distribution hypothesis was rejected at $p < 0.20$ for Kolmogorov–Smirnov test and at $p < 0.05$ for Shapiro–Wilk test.

Results. According to the data, median time to recurrence was 2 years (Q_1 – Q_3 – 1–6 years), minimal time to its development was 1 year, maximal – 20 years. 1-year recurrence-free survival was 100 %, 3-year was 91 %, 5-year was 86 %, 10-year was 59 %, 15-year was 25 %. Mean time to recurrence in 50 % of patients was 9.8 ± 0.9 years. Risk of recurrence of thyroid carcinoma of category IV per the Bethesda System was 3.623 times (72.4 %) lower compared to category III (hazard ratio 0.276; 95 % confidence interval 0.110–0.691; $p = 0.006$). Recurrence-free survival in patients with thyroid carcinoma of category VI per the Bethesda System was significantly higher ($p = 0.003$ and $p < 0.001$) than in patients with category III and IV cytopathology.

Conclusion. Cytological conclusion of category III per the Bethesda System is 2.755 times more common in recurrence group than of category VI. Category VI cytopathology, 88.7 % of which are papillary thyroid carcinoma with conclusive cell signs, is characterized by relatively low risk of recurrence. Cytologic conclusion of categories III and IV per the Bethesda System is an unfavorable prognostic factor in preoperative diagnostics due to undetermined interpretation of the pathology. These categories are commonly observed in patients with more aggressive disease progression.

Keywords: thyroid carcinoma, cytologic examination, Bethesda classification, risk of recurrence, disease prognosis

For citation: Zakharova I.M., Grigoruk O.G., Terekhova S.A. et al. Prognostic significance of the Bethesda cytological classification in recurrent thyroid carcinoma. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2025;15(2):75–84. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-2-75-84>

Введение

Карцинома щитовидной железы (ЩЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью эндокринной системы и составляет около 1 % всех онкологических заболеваний [1]. Одним из основных методов диагностики патологий ЩЖ является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов ЩЖ. Результаты ТАБ интерпретируют в соответствии с классификацией Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (Бетесда), которая позволяет определить риск злокачественности для каждой диагностической категории. Первые 2 издания этой классификации (2010 и 2017 г.) значительно способствовали стандартизации цитопатологической диагностики и получили широкое признание [2, 3]. В 3-е издание, опубликованное Всемирной организацией здравоохранения в 2022 г., внесены важные изменения. Одним из них стало присвоение единых названий 6 диагностическим категориям цитопатологии: категория I — неинформативная; II — доброкачественная опухоль; III — атипия неопределенного значения; IV — фолликулярное новообразование; V — подозрение на злокачественное новообразование; VI — злокачественная опухоль [2, 3]. Каждая категория связана с определенным риском злокачественности, что позволяет разрабатывать научно обоснованные рекомендации по клиническому ведению пациентов.

Категория I — неинформативная — включает случаи, когда при пункции получены преимущественно элементы крови или фрагменты коллоида без достаточного клеточного материала. При этом рекомендуется повторное проведение ТАБ под ультразвуковым контролем.

Категория II — доброкачественная опухоль — характеризуется наличием коллоидных и аденоматоидных узлов, а также признаков различных тиреоидитов (аутоиммунных, гранулематозных, фиброзных). Риск злокачественности в этой категории составляет 2–7 %, что требует динамического наблюдения и периодического ультразвукового контроля.

Следующие 3 категории включают случаи с неопределенной цитопатологией.

К категории III — атипия неопределенного значения — относятся случаи, когда цитологическая картина не позволяет однозначно классифицировать узел ЩЖ как доброкачественный или злокачественный [4]. Риск злокачественности в этой категории составляет 10–30 % [4, 5]. Несмотря на относительно низкий риск, такие заключения часто приводят к направлению пациентов на хирургическое лечение, что подчеркивает важность дальнейшего уточнения диагноза.

В категорию IV — фолликулярное новообразование — входят аспираты, состоящие из фолликулярных клеток с выраженными архитектурными изменениями, такими как микрофолликулы, скученность клеток, трабекулы

или одиночные клетки. Риск злокачественности в этой категории варьирует от 10 до 40 %. В данную группу также входят неинвазивные фолликулярные новообразования ЩЖ с папиллярно-ядерными признаками (NIFTP) [6, 7]. Это новая категория опухолей, характеризующаяся фолликулярной архитектурой и ядерными изменениями, схожими с папиллярной карциномой, но без инвазивного роста. Диагноз NIFTP устанавливают только после гистологического исследования и исключают случаи с мутациями высокого риска, такими как *BRAF*^{V600E}. При NIFTP наблюдается низкий риск развития рецидива и метастазирования, что требует более консервативного хирургического подхода по сравнению с классической папиллярной карциномой [7, 8].

Категория V — подозрение на злокачественное новообразование — включает случаи, когда цитологические признаки указывают на возможную злокачественность (например, папиллярную, медуллярную карциному или лимфому), но недостаточны для установления окончательного диагноза. Риск злокачественности в этой категории составляет 50–75 %.

Категория VI — злокачественные опухоли — включает случаи с четкими цитологическими признаками злокачественности. Риск злокачественности в этой категории достигает 97–100 %.

Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ является оптимальным методом дооперационной диагностики, что подчеркивает ее важность. В случаях неопределенных цитологических заключений (III и IV категорий по классификации Бетесда) проведение молекулярно-генетических исследований, таких как определение мутации *BRAF*^{V600E}, может значительно повысить точность диагностики. Учет прогностических факторов, включая цитологические и молекулярные характеристики, играет ключевую роль в выборе оптимальной тактики лечения и улучшении исходов пациентов с патологией ЩЖ.

Известно, что у мужчин чаще, чем у женщин, наблюдаются агрессивные формы рака ЩЖ. Так, результаты исследования А.К. Siraj и соавт. показывают, что у пациентов мужского пола более распространены инвазивные формы опухолей и метастазирование [9]. Анапластический рак ЩЖ остается одной из наиболее агрессивных форм рака и характеризуется крайне низкими показателями выживаемости [10]. Папиллярные карциномы, несмотря на относительно благоприятный прогноз, могут иметь рецидивирующее течение, особенно при наличии высококлеточного варианта. Данные, полученные в ходе исследования А. Proietti и соавт., продемонстрировали, что мутации в промоторе гена *TERT* ассоциированы с более агрессивным течением заболевания, особенно у пожилых пациентов [11]. Результаты других работ, например Е. Ruiz и соавт., показали, что специфические молекулярные изменения,

такие как мутации в генах *CENPF* и *ERCC6L*, а также активация сигнальных путей *ERK1/2* связаны с повышенной смертностью [12]. Однако, несмотря на прогресс в молекулярной диагностике, рутинное использование определения мутаций в генах *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *RET/PTC* и *PAX8/PPARG* остается ограниченным в бюджетных организациях, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения факторов риска агрессивного течения карциномы ЩЖ.

Исследований, посвященных прогностическому значению классификации Бетесда, немного, что делает актуальным дальнейшее изучение этой темы для улучшения диагностики и лечения пациентов с карциномой ЩЖ.

Цель исследования — изучить прогностическую значимость цитологической классификации Бетесда при рецидивах карциномы ЩЖ.

Материалы и методы

В наблюдательное исследование типа «случай — контроль», проведенное на базе Алтайского краевого онкологического диспансера (г. Барнаул), включены 503 пациента с морфологически подтвержденной карциномой ЩЖ. Соотношение мужчин и женщин составило 80:423, средний возраст пациентов — 51 год (межквартильный размах — 40–62 года). У 440 больных карцинома ЩЖ выявлена впервые (R0 — первичные больные), у 63 пациентов диагностирован рецидив заболевания (R1 — наличие рецидива). Исследование проводилось в течение 3 лет: с 01.01.2021 по 31.12.2023.

Критерием включения в исследование был морфологически подтвержденный диагноз «карцинома ЩЖ», критерием исключения из него — отсутствие данных цитологического исследования у пациентов с рецидивом заболевания.

У всех пациентов определены клиничко-анамнестические характеристики с использованием специального опросника для выявления факторов риска развития рецидива. Морфологические данные взяты из медицинских карт больных и канцер-регистра. На предоперационном этапе у первичных пациентов изучены результаты ультразвукового исследования (УЗИ) и цитологического исследования биоптата, взятого в ходе ТАБ ЩЖ.

Препараты, полученные при ТАБ ЩЖ, окрашивали методом Паппенгейма. Микроскопию проводили с использованием световых микроскопов Axiioskope A1, оснащенных программой видеозахвата ZEN 3.1, что позволило оценить клеточный состав препаратов на мониторе компьютера.

Пациенты разделены на 4 группы в соответствии с цитологическими заключениями по классификации Бетесда. В 1-ю группу вошли больные с цитопатологией III категории (7 (1,4 %) случаев), во 2-ю — с цитопатологией IV категории (8 (1,6 %) случаев), в 3-ю —

с цитопатологией V категории (17 (3,4 %) случаев), в 4-ю — с цитопатологией VI категории (471 (93,6 %) случаев).

На основе клиничко-анамнестических данных, результатов гистологического исследования и информации из канцер-регистра проведен сравнительный анализ цитологических заключений с окончательным диагнозом в зависимости от наличия рецидива карциномы ЩЖ.

Статистический анализ проведен с помощью Microsoft Office Excel 2010 (для первичной обработки данных), а также Orange Data Mining (версия 3.3.37.0) и RStudio (версия 4.3.1) (для статистической обработки данных).

Характер распределения количественных переменных оценивали с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Гипотеза о нормальности распределения отклонялась при $p < 0,20$ для критерия Колмогорова–Смирнова и при $p < 0,05$ для критерия Шапиро–Уилка. Если хотя бы один из тестов отклонял гипотезу о нормальности, распределение считалось отличным от нормального.

Результаты цитологического исследования по классификации Бетесда оценивались как независимый фактор риска рецидива карциномы ЩЖ.

Результаты

Согласно полученным данным медиана времени до развития рецидива составила 2 года (Q_1 – Q_3 — 1–6 лет), минимальный срок до его возникновения — 1 год, максимальный — 20 лет. Однолетняя безрецидивная выживаемость пациентов оказалась равной 100 %, 3-летняя — 91 %, 5-летняя — 86 %, 10-летняя — 59 %, 15-летняя — 25 %. Однако при интерпретации этих данных следует учитывать небольшое число пациентов, оставшихся под наблюдением к концу указанных периодов.

Морфологический анализ опухолей выявил преобладание папиллярной карциномы ЩЖ (446 (88,7 %) случаев). Фолликулярная карцинома диагностирована у 37 (7,4 %) пациентов, медуллярная — у 12 (2,4 %), низкодифференцированная и анапластическая — у 8 (1,6 %).

Согласно классификации Бетесда в VI категории (злокачественные опухоли) преобладали папиллярные карциномы ($n = 446$). Диагноз «папиллярная карцинома» устанавливали на основании совокупности клеточных признаков. В цитологических препаратах определялись скопления фолликулярного эпителия ЩЖ с папиллярным строением (рис. 1).

Ядра клеток имели округлую или овальную форму, часто с продольными внутриядерными бороздами. Специфическим признаком являлись внутриядерные цитоплазматические псевдовключения (рис. 2). Клеточные скопления с зеркально повторяющейся формой

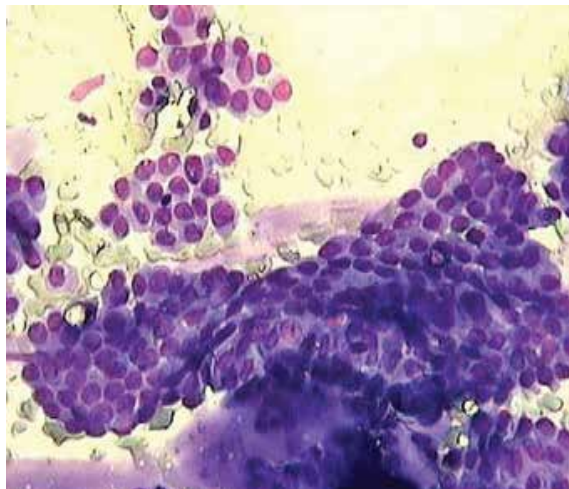


Рис. 1. Цитологический препарат, полученный при тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы. Папиллярная карцинома, VI категория по классификации Бетесда. Папиллярные сосочкоподобные структуры клеток, участки коллоидных масс. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 200$

Fig. 1. Cytologic preparation obtained by fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. Papillary carcinoma, Bethesda category VI. Papillary papilla-like cell structures, areas of colloidal masses. Pappenheim staining, $\times 200$

ядер соседних клеток служили важным диагностическим признаком, позволяющим отличить клетки папиллярной карциномы от доброкачественных фолликулярных клеток. Папиллярная карцинома представляет собой высокодифференцированную карциному, происходящую из фолликулярных клеток. Она является наиболее распространенным типом карциномы ЩЖ и хорошо изучена. Выделяют несколько морфологических вариантов папиллярной карциномы (классический, солидный, фолликулярный, кистозный, высококлеточный, столбчатоклеточный), которые различаются между собой. При этом папиллярные структуры могут отсутствовать.

Медуллярная карцинома встречалась значительно реже ($n = 12$) и составляла 2,4 % всех изученных злокачественных опухолей ЩЖ. Она развивается из парافолликулярных клеток (С-клеток) и характеризуется многообразием цитологических картин (13 вариантов), что затрудняет диагностику. Наиболее характерными признаками медуллярной карциномы являются нейроэндокринные морфологические особенности: хроматин ядер типа «соль и перец», пылевидные красные гранулы в цитоплазме и амилоидные массы.

Низкодифференцированная и анапластическая карциномы встречались редко ($n = 8$) и отличались высокой злокачественностью, быстрым лимфогенным и гематогенным метастазированием. В цитологическом материале наблюдались клетки с выраженным ядерным полиморфизмом и явными признаками злокачественности. Однако многообразие вариантов анапластической карциномы затрудняет ее дифференциальную диагностику.

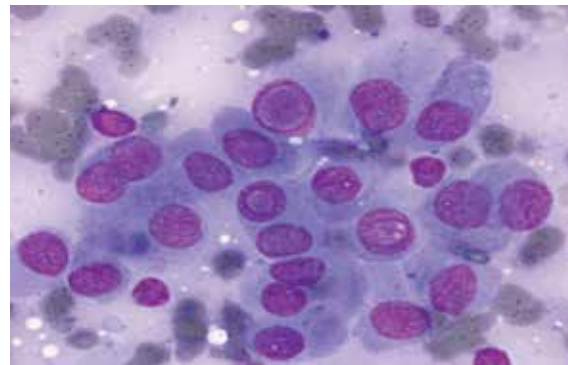


Рис. 2. Цитологический препарат, полученный при тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы. Папиллярная карцинома, VI категория по классификации Бетесда. В 3 опухолевых клетках отмечены специфические внутриядерные цитоплазматические псевдо-включения. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 2. Cytologic preparation obtained by fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. Papillary carcinoma, Bethesda category VI. In three tumor cells, specific intranuclear cytoplasmic pseudoinclusions were noted. Pappenheim staining, $\times 1000$

К V категории по классификации Бетесда отнесены случаи, когда диагностические признаки не подтверждали злокачественность, но позволяли ее предположить. В нее входят разнообразные злокачественные опухоли. В нашем исследовании цитопатология V категории по классификации Бетесда выявлена в 17 (3,4 %) случаях. Образцы с фолликулярной опухолью или онкоцитарным (Портле-клеточным) фолликулярным новообразованием были исключены из этой категории. Такие опухоли относятся к IV категории, которая характеризуется неопределенной цитопатологической интерпретацией. В нашем исследовании цитопатология IV категории по классификации Бетесда выявлена у 8 (1,6 %) пациентов. Наличие фолликулярных структур (рис. 3) в таких случаях не вызывает

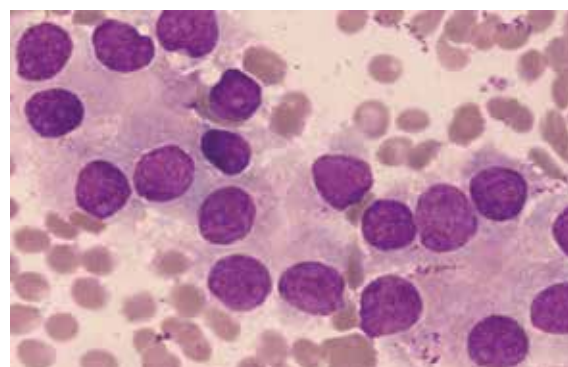


Рис. 3. Цитологический препарат, полученный при тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы. Фолликулярные скопления клеток фолликулярного новообразования, IV категория по классификации Бетесда. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

Fig. 3. Cytologic preparation obtained by fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. Follicular clusters of follicular neoplasm cells, Bethesda category IV. Pappenheim staining, $\times 400$

затруднений в определении принадлежности клеток к фолликулярной опухоли, однако установить, является ли данный образец фолликулярной карциномой, цитологическим методом невозможно.

Онкоцитарное (Портле-клеточное) фолликулярное новообразование также относится к IV категории по классификации Бетесда. Его цитоморфологические признаки значительно отличаются от фолликулярной опухоли. Онкоциты характеризуются обильной мелкозернистой цитоплазмой, что свидетельствует о повышенном количестве митохондрий (рис. 4).

Неинвазивная фолликулярная опухоль ЩЖ с папиллярно-ядерными признаками также относится к IV категории по классификации Бетесда. Она характеризуется фолликулярной архитектурой с папиллярноподобными ядерными признаками (рис. 5), но при этом отсутствуют сосочкоподобные структуры.

Цитопатология III категории по классификации Бетесда встречалась редко — в 7 (1,4 %) случаях. Она характеризуется клеточным составом с атипией неопределенного значения. Аспират в таких случаях выглядит преимущественно доброкачественным, часто малоклеточным. Фолликулярные клетки образуют редкие скопления и плотные трехмерные группы (рис. 6).

Помимо структурной атипии, которая является наиболее значимой в таких случаях, отмечается атипия на клеточном уровне. Молекулярное исследование образцов цитопатологии этой категории, особенно направленное на определение наличия мутации *BRAF*^{V600E}, играет решающую роль в уточнении диагноза.

Результаты анализа безрецидивной выживаемости пациентов с карциномой ЩЖ в зависимости от цитологического заключения по классификации Бетесда представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным (см. табл. 1) 1-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с карциномой ЩЖ III категории по классификации Бетесда составила 100 %, 3-летняя — 43 %, 5-летняя — 29 %. Эти показатели были статистически значимо ниже, чем у больных с цитопатологией VI категории, у которых они составили 100, 95 и 94 % соответственно. Показатели 1-, 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с цитологическим заключением V категории по классификации Бетесда также были статистически значимо ниже, чем у пациентов с цитологическим заключением VI категории, и составили 100, 29 и 29 % соответственно. Различия данных показателей между остальными группами были статистически незначимыми.

Медиана безрецидивной выживаемости, соответствующая предполагаемому сроку развития рецидива не менее чем у 50 % пациентов с цитопатологией III категории, составила 1 год, IV категории — 4 года, V категории — 1 год, VI категории — 10 лет. Средний срок возникновения рецидива не менее чем у 50 % больных

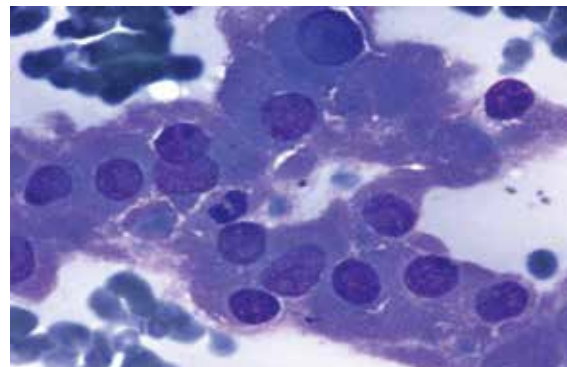


Рис. 4. Цитологический препарат, полученный при тонкоигльной аспирационной биопсии щитовидной железы. Зернистые клетки онкоцитарного фолликулярного новообразования, IV категория по классификации Бетесда. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 4. Cytologic preparation obtained by fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. Granular cells of oncocytic follicular neoplasm, Bethesda category IV. Papanicolaou staining, $\times 1000$

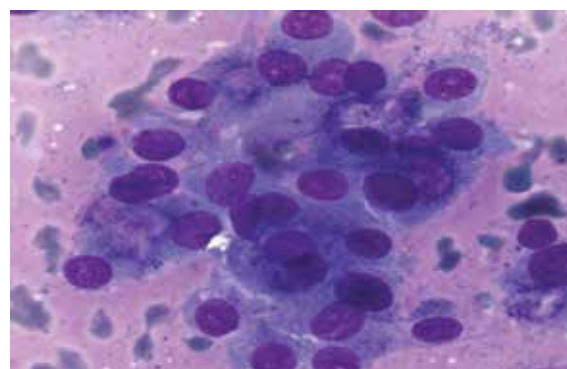


Рис. 5. Цитологический препарат, полученный при тонкоигльной аспирационной биопсии щитовидной железы. Неинвазивное фолликулярное новообразование ЩЖ с папиллярно-ядерными признаками, IV категория по классификации Бетесда. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 5. Cytologic preparation obtained by fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary nuclear features, Bethesda category IV. Papanicolaou staining, $\times 1000$

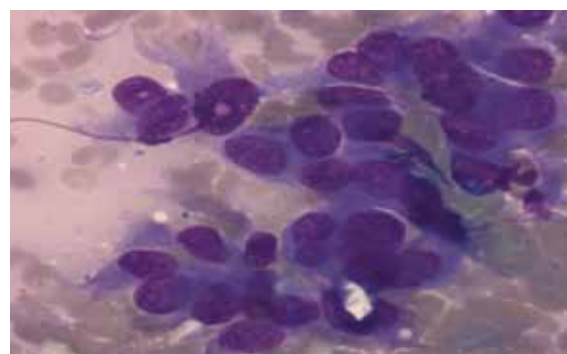


Рис. 6. Цитологический препарат, полученный при тонкоигльной аспирационной биопсии щитовидной железы. Скопления фолликулярных клеток, образующих трехмерные группы, III категория по классификации Бетесда. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 6. Cytologic preparation obtained by fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland. Clusters of follicular cells forming three-dimensional groups, Bethesda category III. Papanicolaou staining, $\times 1000$

Таблица 1. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от цитологического заключения по классификации Бетесда
Table 1. Recurrence-free survival of patients depending on cytologic report by Bethesda classification

Срок наблюдения, лет Observation period, years	Число пациентов, оставшихся под наблюдением к концу его срока, <i>n</i> Number of patients remaining under observation at the end of follow-up, <i>n</i>	Риск развития рецидива, <i>n</i> (%) Risk of recurrence, <i>n</i> (%)	Безрецидивная выживаемость, % Recurrence-free survival rate, %
Категория III по классификации Бетесда Bethesda category III			
1	7	0 (0)	100
3	3	4 (57)	43
5	2	5 (71)	29
10	1	6 (86)	14
15	1	6 (86)	14
Категория IV по классификации Бетесда Bethesda category IV			
1	8	0 (0)	100
3	5	3 (37)	63
5	4	4 (50)	50
10	2	6 (75)	25
15	2	6 (75)	25
Категория V по классификации Бетесда Bethesda category V			
1	17	0 (0)	100
3	5	12 (71)	29
5	5	12 (71)	29
10	3	14 (82)	18
15	2	15 (88)	12
Категория VI по классификации Бетесда Bethesda category VI			
1	471	0 (0)	100
3	190	20 (5)	95
5	10	21 (6)	94
10	6	25 (43)	57
15	1	30 (91)	9

оказался равным $4,4 \pm 2,3$ года; $7,0 \pm 2,4$ года; $4,2 \pm 1,4$ года и $9,6 \pm 1,1$ года соответственно.

Факторами риска возникновения рецидива карциномы ЩЖ являются ее морфологический тип, степень ее дифференцировки опухоли и наличие метастазов. Цитологический диагноз в соответствии с классификацией Бетесда служит независимым фактором риска развития рецидива.

Риск развития рецидива при карциноме ЩЖ VI категории по классификации Бетесда был в 7,463 раза (на 86,6 %) ниже по сравнению с карциномой III категории (отношение рисков 0,134; 95 % дове-

рительный интервал 0,055–0,328; $p < 0,001$). Для оценки риска развития рецидива карциномы ЩЖ с учетом классификации Бетесда выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда (табл. 2). Первый шаг анализа оказался завершающим в связи с наличием статистической значимости включенного предиктора.

Таким образом, при цитопатологии III категории по классификации Бетесда риск возникновения рецидива карциномы ЩЖ в 2,755 раза выше, чем при цитопатологии VI категории (рис. 7).

Таблица 2. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа Кокса предикторов рецидива рака щитовидной железы в соответствии с классификацией Бетесда с пошаговым исключением переменных

Table 2. Results of multivariate Cox logistic regression analysis of predictors of thyroid cancer recurrence in accordance with the Bethesda System with stepwise exclusion of variables

Цитологическая категория по классификации Бетесда Cytologic characterization according to the Bethesda classification	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Шаг 1 Step 1			
III категория III category	Референсное значение Reference value	—	—
IV категория IV category	0,730	0,261–2,039	0,548
V категория V category	1,007	0,406–2,496	0,988
VI категория VI category	0,253	0,101–0,634	0,003*
Шаг 2 Step 2			
III категория III category	Референсное значение Reference value	—	—
IV категория IV category	0,723	0,259–2,015	0,535
V категория V category	1,073	0,437–2,625	0,877
VI категория VI category	0,276	0,110–0,691	0,006*
Шаг 3 Step 3			
III категория III category	Референсное значение Reference value	—	—
IV категория IV category	0,639	0,210–1,950	0,432
V категория V category	0,758	0,301–1,911	0,557
VI категория VI category	0,363	0,144–0,917	0,032*

*Статистически значимые различия между IV и III категориями по классификации Бетесда.

*Statistically significant differences between categories IV and III according to the Bethesda classification.

Обсуждение

Проведен ретроспективный сравнительный анализ практической значимости цитологической классификации Бетесда при рецидивах карциномы ЩЖ.

Сопоставлены и проанализированы результаты цитологических исследований, клинико-анамнестических данных 503 пациентов с окончательным гистологиче-

ским диагнозом. Сформированы 4 группы больных в зависимости от цитологических заключений по классификации Бетесда. Проведен сравнительный анализ частоты развития рецидивов карциномы ЩЖ в этих группах.

Исследование прогностических факторов агрессивного течения карциномы ЩЖ, проведенное на основе

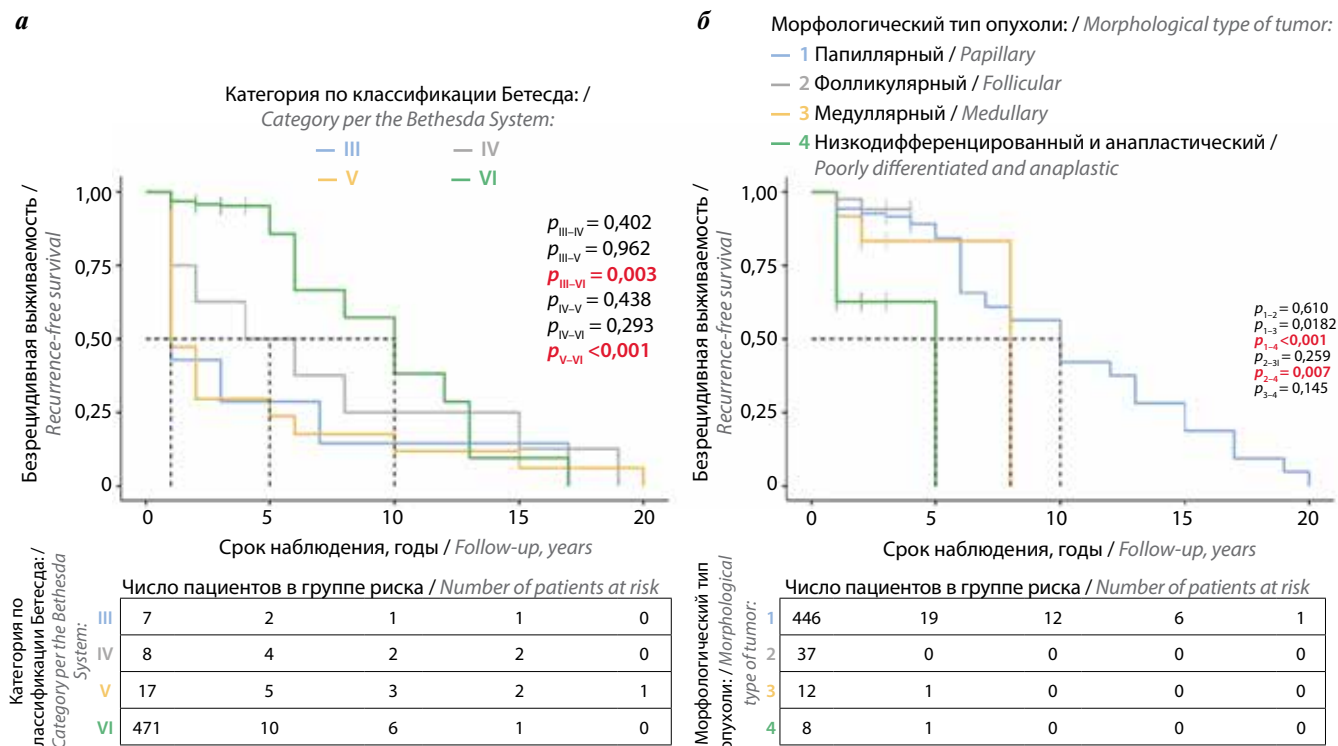


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость пациентов с карциномой щитовидной железы в зависимости от цитологического заключения по классификации Бетесда (а) и морфологического типа опухоли (б). Кривые Каплана—Майера. Красным цветом выделены статистически значимые различия

Fig. 7. Recurrence-free survival of patients with thyroid carcinoma depending on cytologic conclusion per the Bethesda System (a) and morphologic type of the tumor (b). Kaplan—Meier curves. Statistically significant differences are shown in red

данных о пациентах, прооперированных в период с 2020 по 2023 г., было направлено на оценку прогноза в зависимости от первичного морфологического (цитологического) заключения по классификации Бетесда. Выявлено, что при цитопатологии III категории по классификации Бетесда в 2,755 раза чаще возникал рецидив по сравнению с цитопатологией VI категории.

Неопределенное цитологическое заключение представляет собой серьезную проблему при диагностике узловых образований ЩЖ. Категория III классификации Бетесда включает гетерогенную группу случаев, характеризующихся ядерной и/или архитектурной атипией. При выявлении цитопатологии III категории важно уже на начальном этапе обследования определить дальнейшую диагностическую стратегию. Это позволит разработать наиболее рациональную и индивидуализированную тактику ведения пациентов.

Одним из решений данной проблемы является использование комбинированного подхода, предполагающего применение системы Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) и классификации Бетесда. Такой подход позволяет более точно прогнозировать риск злокачественности, особенно в случаях цитопатологии III и IV категорий по классификации Бетесда. Вероятно, проведение молекулярно-генетических исследований обеспечит высокую точность предопера-

ционной диагностики при неопределенных цитологических заключениях.

С учетом ограниченного количества публикаций, посвященных исследованию прогностических факторов агрессивного течения карциномы ЩЖ, необходима дальнейшая систематизация данных для формирования окончательных выводов о цитологических особенностях различных категорий классификации Бетесда.

Заключение

Интерпретация результатов цитологических исследований по классификации Бетесда на дооперационном этапе диагностики позволяет не только диагностировать заболевание, но и предположить развитие рецидива карциномы ЩЖ. В частности, при цитопатологии III категории по классификации Бетесда в 2,755 раза чаще наблюдались рецидивы по сравнению с цитопатологией VI категории.

Для повышения точности диагностики и прогнозирования риска развития рецидива рекомендуется использовать комбинированный подход, предполагающий применение системы TI-RADS и классификации Бетесда, а также проведение молекулярно-генетических исследований. Это особенно важно при цитопатологии III и IV категорий по классификации Бетесда и позволит более точно определить злокачественный процесс в ЩЖ и риск развития рецидива.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Ali S.Z., Baloch Z.W., Cochand-Priollet B. et al. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol* 2023;12(5):319–25. DOI: 10.1016/j.jasc.2023.05.005
3. Ali S.Z., Baloch Z.W., Cochand-Priollet B., Schmitt F.C., Vielh P., VanderLaan P. A. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2023;33(9):1039–44. DOI: 10.1089/thy.2023.0141
4. Crescenzi A., Palermo A., Trimboli P. Cancer prevalence in the subcategories of the indeterminate class III (AUS/FLUS) of the Bethesda system for thyroid cytology: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2021;44(7):1343–51. DOI: 10.1007/s40618-021-01526-3
5. Bagis M., Can N., Sut N. et al. A Comprehensive approach to the thyroid Bethesda category III (AUS) in the transition zone between 2nd edition and 3rd edition of the bethesda system for reporting thyroid cytopathology: subcategorization, nuclear scoring, and more. *Endocr Pathol* 2024;35(1):51–76. DOI: 10.1007/s12022-024-09797-1
6. Maletta F., Massa F., Torregrossa L. et al. Cytological features of “noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features” and their correlation with tumor histology. *Hum Pathol* 2016;54:134–42. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.03.014
7. Coca-Pelaz A., Rodrigo J. P., Agaimy A. et al. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): what do we need to know? *Virchows Arch* 2024;485(6):977–87. DOI: 10.1007/s00428-024-03953-y
8. Titov S.E., Demenkov P.S., Lukyanov S.A. et al. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol* 2020;73 (11):722–7. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206445
9. Siraj A.K., Parvathareddy S.K., Annaiyappanaidu P. et al. Male sex is an independent predictor of recurrence-free survival in middle eastern papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:777345. DOI: 10.3389/fendo.2022.777345
10. Wu S.S., Lamarre E.D., Yalamanchali A. et al. Association of treatment strategies and tumor characteristics with overall survival among patients with anaplastic thyroid cancer: a single-institution 21-year experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;149(4):300–9. DOI: 10.1001/jamaoto.2022.5045
11. Proietti A., Signorini F., Giannini R. et al. Outcomes of the tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma in patients with different ages: a 17-year mono-institutional experience. *Cancers (Basel)* 2023;15(7):2152. DOI: 10.3390/cancers15072152
12. Ruiz E., Kandil E., Alhassan S. et al. An integrative multi-omics analysis of the molecular links between aging and aggressiveness in thyroid cancers. *Aging Dis* 2023;14(3):992–1012. DOI: 10.14336/AD.2022.1021

Вклад авторов

И.М. Захарова: написание текста статьи, работа с канцер-регистром и медицинскими картами, статистическая обработка данных;
О.Г. Григорук: экспертиза цитологических препаратов карциномы щитовидной железы в соответствии с классификацией Бетесда, выполнение микрофотографий;
С.А. Терехова: написание текста статьи;
Д.И. Ганов: разработка дизайна исследования, координация этапов выполнения работы, редактирование;
А.Ф. Лазарев: идея, разработка концепции и дизайна исследования;
И.В. Вихлянов: обзор литературы по теме статьи, редактирование;
Ю.А. Антонова: анкетирование исследуемых пациентов, составление базы данных;
Е.К. Семерьянова: сбор и анализ данных.

Authors' contributions

I.M. Zakharova: article writing, working with the cancer registry and medical records, statistical data processing;
O.G. Grigoruk: examination of cytological preparations of thyroid carcinoma in accordance with the Bethesda classification, performing microphotographs;
S.A. Terekhova: article writing;
D.I. Ganov: development of research design, coordination of work stages, editing;
A.F. Lazarev: idea, development of the concept and design of the study;
I.V. Vikhlyanov: literature review on the topic of the article, editing;
Yu.A. Antonova: survey of the studied patients, compilation of a database;
E.K. Semeryanova: data collection and analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Захарова / I.M. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0003-2225-619X>
О.Г. Григорук / O.G. Grigoruk: <https://orcid.org/0000-0001-9981-2348>
С.А. Терехова / S.A. Terekhova: <https://orcid.org/0009-0001-4594-4529>
Д.И. Ганов / D.I. Ganov: <https://orcid.org/0000-0002-7118-1668>
А.Ф. Лазарев / A.F. Lazarev: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>
И.В. Вихлянов / I.V. Vikhlyanov: <https://orcid.org/0000-0003-3290-7187>
Ю.А. Антонова / Yu.A. Antonova: <https://orcid.org/0009-0004-8885-2730>
Е.К. Семерьянова / E.K. Semeryanova: <https://orcid.org/0009-0009-9234-7020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 05.04.2025. **Опубликована онлайн:** 27.06.2025.

Article submitted: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 05.04.2025. **Published online:** 27.06.2025.