

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-32-40



Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы для диагностики метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи

Н.В. Северская, И.В. Чеботарева, Н.В. Желонкина, М.И. Рыженкова, А.А. Ильин, П.А. Исаев, В.В. Польшкин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Наталья Викторовна Северская severskn@mrrc.obninsk.ru

Введение. Определение тиреоглобулина (ТГ) в смыве из пункционной иглы рекомендовано для диагностики метастазов дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), однако метод не стандартизован и отсутствуют единые рекомендации по пороговому значению этого показателя, что затрудняет интерпретацию результатов.

Цель исследования – провести анализ ТГ в смыве из иглы при пункции образований на шее различной природы и определить его оптимальное пороговое значение для диагностики метастазов ДРЩЖ.

Материалы и методы. Под контролем ультразвукового исследования пунктированы 1258 образований на шее у 591 пациента, 566 из которых – с подтвержденным ДРЩЖ. В 1023 случаях пункция выполнена больным после тиреоидэктомии, в 22 – после гемитиреоидэктомии, в 213 – с сохраненной щитовидной железой. Игла после пункции промывалась в 1 мл физраствора, в котором затем исследовали концентрацию ТГ. Уровень ТГ в смыве сравнивали с гистологическим ($n = 522$) или цитологическим заключением, если операция не проводилась. Пороговое значение ТГ в смыве определено с помощью ROC-анализа.

Результаты. Метастазы ДРЩЖ в лимфатические узлы выявлены в 577 пунктатах. В 9 случаях пунктат получен из метастазов рака щитовидной железы (РЩЖ), не экспрессирующего ТГ (недифференцированный РЩЖ, низкодифференцированный РЩЖ, РЩЖ из столбчатых клеток), в 22 случаях – из метастазов других злокачественных новообразований в лимфатические узлы шеи (рак легкого, муцинозная опухоль мягких тканей, рак яичника, пищевода, меланома, нейроэндокринная опухоль). В 6 – из других опухолей шеи (лимфома, аденома паращитовидной железы, невринома). В 26 случаях образование расценено как нормальная тиреоидная ткань, оставшаяся после тиреоидэктомии, в 37 – как послеоперационная серома или гранулема, в 1 – как боковая киста шеи, в 578 – как гиперплазия лимфатического узла, в 2 – как саркоидоз. Уровень ТГ в смыве из метастаза ДРЩЖ и тиреоидного остатка значительно отличался от такового из образований нетиреоидной природы ($p < 0,0001$). При пороговом значении ТГ 7,8 нг/мл чувствительность определения ТГ в смыве при диагностике метастазов ДРЩЖ составила 94 %, специфичность – 95 %, а при пороговом значении 20 нг/мл – 90 и 98 % соответственно. Ложноотрицательные результаты получены при пункции ДРЩЖ с плоскоклеточной метаплазией или при малом количестве опухолевых клеток в пунктате, ложноположительные результаты – чаще при пункции образований уровней VI и IV по сравнению с опухолями другой локализации (8 % против 4 %; $p = 0,04$). Не выявлено различий в количестве ложноположительных результатов у больных до тиреоидэктомии и после нее ($p = 0,17$), но у пациентов после тиреоидэктомии с сывороточным уровнем ТГ >200 нг/мл количество ложноположительных результатов ТГ в смыве было значительно выше, чем при меньшем значении сывороточного ТГ (28 % против 3 %; $p = 0,0004$). При сравнении информативности цитологического исследования и определения ТГ в смыве выявлено преимущество последнего метода в диагностике кистозных метастазов, а первого – в диагностике микрометастазов и опухолей, не экспрессирующих ТГ. Определение ТГ в смыве повышало чувствительность цитологического исследования на 8 %. Совместное применение этих методов выявило метастазы ДРЩЖ у 100 % пациентов.

Заключение. Определение ТГ в смыве из пункционной иглы является полезным дополнением к цитологическому исследованию, повышающим информативность последнего главным образом за счет лучшего выявления кистозных метастазов ДРЩЖ. Оптимальным пороговым значением ТГ в смыве предлагается считать 20 нг/мл, при котором наблюдается меньшее количество ложноположительных результатов.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, тиреоглобулин в смыве из пункционной иглы, метастазы в лимфатические узлы шеи

Для цитирования: Северская Н.В., Чеботарева И.В., Желонкина Н.В. и др. Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы для диагностики метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи. Опухоли головы и шеи 2023;13(1):32–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-32-40

Thyroglobulin measurement in the needle washout for diagnosis of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer

N.V. Severskaya, I.V. Chebotareva, N.V. Zhelonkina, M.I. Ryzhenkova, A.A. Ilyin, P.A. Isaev, V.V. Polkin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Natalia Viktorovna Severskaya severskn@mrrc.obninsk.ru

Introduction. Measurement of thyroglobulin (Tg) in a washout after fine-needle aspiration (FNA) is recommended for the diagnosis of metastases of differentiated thyroid cancer (DTC), but the method is not standardized and there is no recommended threshold value of Tg washout, which makes it difficult to interpret the results.

Aim. To analyze Tg in the washout after FNA of lesions of different origin on the neck and to determine its optimal cut-off for the diagnosis of DTC metastases.

Materials and methods. Ultrasound-guided FNA was performed in 1258 neck masses from 591 patients, 566 of them with confirmed DTC. In 1023 lesions, FNA was performed after thyroidectomy, 22 – after lobectomy, 213 – with preserved thyroid gland. The needle after FNA was washed in 1 ml of saline, in which the concentration of Tg was then examined. The level of Tg in the washout was compared with the histological ($n = 522$) or cytological diagnosis if no surgery was performed. The cut-off for Tg washout was determined by ROC analysis.

Results. DTC lymph node metastases detected in 577 specimens. Nine specimens were obtained from metastases of thyroid cancer (TC) that does not express Tg (anaplastic TC, poorly differentiated TC, columnar-cell variant DTC), 22 – from neck metastases of other malignancy (lung cancer, mucinous soft tissues tumor, ovarian cancer, esophageal cancer, melanoma, neuroendocrine tumor), 6 – from other tumors of the neck (lymphoma, parathyroid adenoma, neurinoma). In 26 cases, the specimen was regarded as normal thyroid tissue left after thyroidectomy, 37 – postoperative seroma or granuloma, 1 – cyst of the neck, 578 – lymph node hyperplasia, 2 – sarcoidosis. The level of Tg washout from DTC metastasis and thyroid remnant significantly differed from that of non-thyroidal origin ($p < 0.0001$). At the cut-off of 7.8 ng/ml, the sensitivity and specificity of Tg washout in the diagnosis of DTC metastases is 94 and 95 %, and at the cut-off of 20 ng/ml, 90 and 98 %, respectively. False-negative results were obtained from DTC with squamous metaplasia or sparse tumor cells in a specimen. False-positive results were obtained more often from lesions of level VI and IV compared with other localizations (8 % versus 4 %; $p = 0.04$). There were no differences in false positive rate in patients before and after thyroidectomy ($p = 0.17$), but in patients after thyroidectomy with a serum Tg > 200 ng/ml, the false positive rate of Tg washout was significantly higher than that with a lower level of serum Tg (28 % versus 3 %; $p = 0.0004$). When comparing diagnostic performance of cytology and Tg washout, the advantage of the latter is in the diagnosis of cystic metastases, and the former is in the diagnosis of micrometastases and tumors that do not express Tg. Thyroglobulin in the washout increased the sensitivity of the cytology by 8 %. The combined use of these methods detected DTC metastases in 100 % of patients.

Conclusion. Measurement of Tg in the washout is a useful addition to the cytology, increasing the diagnostic performance of the latter, mainly due to better detection of cystic metastases of DTC. The optimal suggested cut-off for Tg washout is 20 ng/mL, at which there are fewer false positives.

Keywords: thyroid cancer, thyroglobulin washout, lymph node metastasis

For citation: Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Zhelonkina N.V. et al. Thyroglobulin measurement in the needle washout for diagnosis of lymph node metastases of differentiated thyroid cancer. Opuhohli golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(1):32–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-1-32-40

Введение

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) щитовидной железы (ЩЖ) большую долю составляет дифференцированный рак из фолликулярных клеток (ДРЩЖ), представленный папиллярным, фолликулярным раком и раком из оксифильных клеток (гюртлеклеточный рак). Характерной особенностью ДРЩЖ является сохранение способности клеток опухоли синтезировать тиреоглобулин (ТГ) [1].

Тиреоглобулин – высокомолекулярный гликопротеин, который синтезируется как нормальными тиреоцитами, так и клетками ДРЩЖ. Повышенный уровень ТГ в крови у пациента после тиреоидэктомии и радиойодаблации сигнализирует о наличии рецидива ДРЩЖ [2].

Не менее чем у 30 % больных ДРЩЖ имеются метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) шеи. По данным центров, где в рутинной практике выполняется биопсия

сторожевых ЛУ или профилактическая лимфодиссекция, частота метастатического поражения ЛУ при ДРЩЖ может достигать 90 % [3].

Для диагностики метастазов в ЛУ шеи используют тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием. Для улучшения диагностики метастазов ДРЩЖ предложено определять концентрацию ТГ в смыве из пункционной иглы. В норме в ЛУ ТГ быть не должно. Обнаружение ТГ в смыве свидетельствует о том, что пункция взята из тиреоидной ткани (нормальной или ДРЩЖ из фолликулярных клеток).

Впервые данную методику предложили F. Rasini и соавт. (1992) для дифференциальной диагностики образований на шее, расположенных вне ЩЖ [4]. Было рекомендовано промывать иглу после пункции в 0,5 мл сыворотки, не содержащей ТГ, затем в полученном растворе определять концентрацию ТГ. Высокий уровень ТГ в смыве свидетельствовал о метастазе ДРЩЖ. При пороговом значении ТГ 21,7 нг в пунктате чувствительность определения этого показателя в смыве была выше, чем при цитологическом исследовании (100 и 86 % соответственно).

Дальнейшие исследования подтвердили высокую информативность определения ТГ в смыве из пункционной иглы для диагностики метастазов ДРЩЖ [5]. В сочетании с цитологическим исследованием определение ТГ в смыве улучшало диагностику метастазов ДРЩЖ до 100 % [6]. В настоящее время определение ТГ в смыве для выявления метастазов ДРЩЖ внесено в клинические рекомендации разных стран [2, 7–9]. В российских клинических рекомендациях [10] при подозрении на метастазы ДРЩЖ рекомендовано проводить прицельную ТАБ, которая дополняется определением ТГ в смыве из пункционной иглы. Однако на сегодняшний день метод определения ТГ в смыве не стандартизирован [2], отсутствуют единые рекомендации по пороговому значению этого показателя для дифференциальной диагностики метастазов ДРЩЖ, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. В руководстве Американской ассоциации клинических эндокринологов/Американского колледжа эндокринологии/Ассоциации врачей-эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology/Associazione Medici Endocrinology, AACE/ACE/AME) каждому учреждению рекомендовано разработать свое пороговое значение опухолевых маркеров в смыве [7]. В данной работе мы представляем результаты сопоставления концентрации ТГ в смыве с данными морфологического исследования и анализа возможности использования ТГ в смыве для диагностики метастазов ДРЩЖ.

Цель исследования – провести анализ ТГ в смыве из иглы при пункции образований на шее различной природы и определить его оптимальное пороговое значение для диагностики метастазов ДРЩЖ.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 591 пациента с образованиями на шее неясной природы, выявленными при ультразвуковом исследовании (УЗИ) с 2016 по 2022 г.: из них 566 больных раком ЩЖ (РЩЖ) с подозрением на метастазы в ЛУ шеи и 25 – с увеличением или изменением структуры шейных ЛУ без РЩЖ. Всем больным проводилась ТАБ с последующим цитологическим исследованием и определением ТГ в смыве из пункционной иглы. Пунктированы 1258 образований на шее. В 1023 случаях пункция выполнена пациентам после тиреоидэктомии, в 22 – после гемитиреоидэктомии, в 213 – с сохраненной ЩЖ (в том числе до тиреоидэктомии).

Тонкоигольная аспирационная биопсия проводилась под контролем УЗИ. Аспират после пункции наносился на предметное стекло для приготовления цитологического препарата. Игла после пункции промывалась в 1 мл физраствора. Затем в полученном растворе определялась концентрация ТГ с помощью иммунорадиометрического анализа (IZOTOP, Венгрия) (до 2021 г.) или на платформе Cobas (Roche, Германия) (с 2021 г.). Аналитическая чувствительность метода определения ТГ (IZOTOP) – 0,022 нг/мл, предел измерения – 250 нг/мл. Аналитическая чувствительность метода определения ТГ (Cobas) – 0,02 нг/мл, предел измерения – 500 нг/мл. Уровень ТГ >500 нг/мл в смыве представлен как 500 нг/мл. Концентрация ТГ в сыворотке крови у пациентов после тиреоидэктомии определялась тем же методом. В случае превышения ТГ верхнего предела обнаружения сыворотка разводилась для получения точного количественного результата.

Концентрация ТГ в смыве сопоставлена с результатами цитологического исследования. Кроме того, 522 пунктированных образования верифицированы при гистологическом исследовании (послеоперационное исследование или трепанобиопсия). В случае расхождения цитологического и гистологического результатов гистологическое исследование считалось приоритетным.

Статистическая обработка проведена с помощью программ SPSS Statistics 17.0 и GraphPad Prism 8. Описательная статистика групп представлена в виде среднего \pm стандартное отклонение, медианы и 1-го и 3-го квартилей. Для сравнения групп использовали *t*-критерий и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения качественных признаков применяли двусторонний критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения порогового значения ТГ в смыве использовали анализ ROC-кривых. Оценивали также чувствительность, специфичность, точность и прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов по соответствующим формулам.

Результаты

По результатам морфологического исследования метастазы ДРЩЖ в ЛУ шеи выявлены в 577 пунктированных образованиях. В 9 случаях пунктат был получен из метастаза другой гистологической формы РЩЖ (недифференцированного РЩЖ – в 3 случаях, низкодифференцированного РЩЖ – в 2, РЩЖ из столбчатых клеток, не экспрессирующий ТГ, – в 4), в 22 – из метастазов иных ЗНО в ЛУ шеи (рака легкого – в 10 случаях, муцинозной опухоли мягких тканей – в 4, рака яичника – в 3, рака пищевода – в 2, меланомы – в 1, нейроэндокринной опухоли – в 1), в 6 – из других опухолей шеи (из лимфомы – в 2 случаях, аденомы паращитовидной железы – в 2, невриномы – в 2). В 26 случаях при пункции очага в ложе удаленной ЩЖ выявлена нормальная тиреоидная ткань, оставшаяся после тиреоидэктомии, в 37 – послеоперационная серома или очаг гранулематозного воспаления. В 578 пунктатах получена картина гиперплазии лимфоидной ткани (в 2 случаях – саркоидоз). У 1 пациента образование расценено как боковая киста шеи (табл. 1).

Концентрация ТГ в смыве из пункционной иглы при пункции метастаза ДРЩЖ была значимо выше, чем при метастазах других ЗНО и неопухолевого лимфаденопатии ($p < 0,0001$; t -критерий). Однако при пункции тиреоидного остатка уровень ТГ в смыве был таким же высоким ($p = 0,31$; t -критерий). Умеренное повышение концентрации ТГ также получено при кисте шеи (см. табл. 1; рис. 1).

Для определения порогового значения ТГ в смыве для диагностики метастазов ДРЩЖ был проведен ROC-анализ. Положительными считались подтвержденные при гистологическом исследовании (или цитологическом, если гистологическое исследование не проводилось) метастазы ДРЩЖ. Результаты пункции тиреоидного остатка и кисты шеи исключены из анализа. Случаи РЩЖ с иммуногистохимическим (ИГХ) подтверждением отсутствия экспрессии ТГ рассматривались как отрицательные, при подтвержденной или неизвестной ИГХ-экспрессии ТГ – как положительные. Реактивные ЛУ, послеоперационные изменения в ложе удаленной ЩЖ (серома, гранулема), метастазы других ЗНО, а также образования нетиреоидной природы считались отрицательным результатом.

При пороговом значении ТГ 7,8 нг/мл чувствительность определения ТГ в смыве при диагностике метастазов ДРЩЖ составила 94 %, специфичность – 95 %, при пороговом значении ТГ 20 нг/мл – 90 и 98 % соответственно.

Анализ ложноположительных и ложноотрицательных результатов. При пороговом значении ТГ 7,8 нг/мл ложноотрицательные результаты получены в 6 % (37/577) случаев. Из них в 5 случаях имелась плоскоклеточная метаплазия папиллярного РЩЖ, в 4 – высокий уровень антител к ТГ в сыворотке крови. У 18 больных

Таблица 1. Концентрация тиреоглобулина (Тг) в смыве из пункционной иглы образований различной природы

Table 1. Thyroglobulin (Tg) concentration in washout for lesions of different nature

Диагноз Diagnosis	Число пунктатов, <i>n</i> Number of biopsies, <i>n</i>	ТГ в смыве, нг/мл TG in the washout, ng/mL	
		Me [Q1; Q3]	M ± SD
Метастаз ДРЩЖ DTC metastasis	577	500 [138; 500]	421 ± 280
Тиреоидный остаток Thyroid residue	26	500 [264; 500]	479 ± 251
Метастаз другого РЩЖ* Metastasis of other TC*	9	0,04 [0,04; 0,4]	0,23 ± 0,36
Гиперплазия лимфатического узла/саркоидоз Lymph node hyperplasia/sarcoidosis	580	0,4 [0,1; 1,2]	2,4 ± 14
Послеоперационная серома/гранулема Postoperative seroma/granuloma	37	0,9 [0,3; 4,6]	5,3 ± 9,8
Метастазы других злокачественных новообразований** Metastases of other malignant neoplasms**	22	0,26 [0,12; 1,7]	1,3 ± 2,8
Лимфома Lymphoma	2	0,77 [0,60; 0,93]	0,77 ± 0,23
Аденома паращитовидной железы Parathyroid adenoma	2	0,12 [0,04; 0,20]	0,12 ± 0,11
Невринома Neurinoma	2	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 ± 0,14
Боковая киста шеи Lateral neck cyst	1	40,9	–

*Недифференцированный рак, низкодифференцированный рак, рак из столбчатых клеток (ТГ-отрицательный при иммуногистохимическом исследовании). **Рак легкого, яичника, меланома, рак молочной железы, пищевода, нейроэндокринная опухоль, муцинозная аденокарцинома мягких тканей.

Примечание. РЩЖ – рак щитовидной железы; ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы.

*Anaplastic cancer, poorly differentiated cancer, columnar cell cancer (Tg-negative in immunohistochemical analysis). **Lung, ovarian cancers, melanoma, breast cancer, esophageal cancer, neuroendocrine tumor, mucinous adenocarcinoma of the soft tissues.

Note. TC – thyroid cancer; DTC – differentiated thyroid cancer.

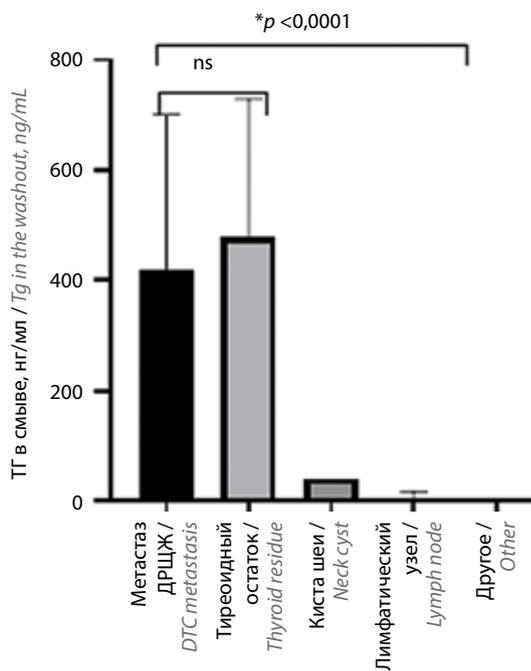


Рис. 1. Концентрация тиреоглобулина (ТГ) в смыве из иглы при пункции образований различной природы. ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы

Fig. 1. Thyroglobulin (Tg) level in the washout in lesions of different nature. DTC – differentiated thyroid cancer

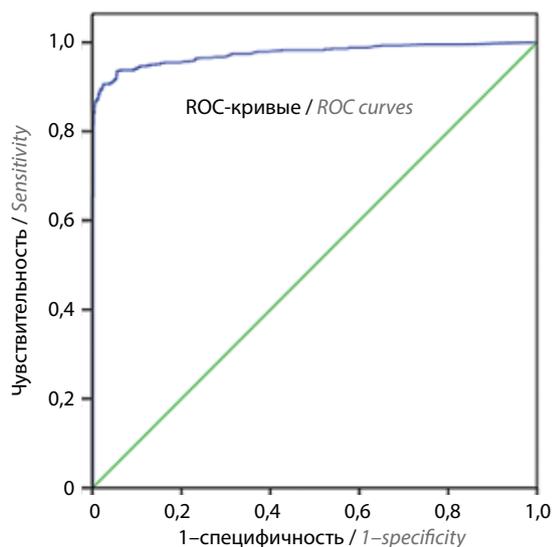


Рис. 2. ROC-анализ значений тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы для диагностики дифференцированного рака щитовидной железы ($n = 1231$). Площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,975 (95 % доверительный интервал 0,966–0,984)

Fig. 2. ROC analysis of thyroglobulin levels in the washout for diagnosis of differentiated thyroid cancer ($n = 1231$). Area under ROC curve (AUC) = 0.975 (95 % confidence interval 0.966–0.984)

при цитологическом исследовании выявлены единичные клетки, подозрительные на папиллярный РЩЖ, на фоне лимфоидных элементов, что указывает на малое количество материала, полученное при ТАБ. Под-

тверждением данной гипотезы может служить то, что у 50 % пациентов с ложноотрицательным результатом ТГ в смыве при пункции другого метастатически измененного ЛУ получен высокий уровень ТГ.

Ложноположительные результаты, помимо пункции тиреоидного остатка ($n = 26$) и боковой кисты шеи ($n = 1$), получены в 35 (5 %) образцах из 654, из них в 11 случаях – при сохраненной ЩЖ (до тиреоидэктомии), в 1 – после гемитиреоидэктомии. Максимальный уровень ТГ в пунктате ЛУ (85 и 307 нг/мл) без признаков его метастатического поражения наблюдался у 2 пациентов с очень высоким уровнем сывороточного ТГ (>8800 нг/мл). В 6 случаях умеренно повышенного ТГ в смыве, от 15 до 42 нг/мл, при цитологическом исследовании получена картина послеоперационного воспаления (детрит, гистиоциты, оксифильное вещество).

Частота ложноположительных результатов ТГ в смыве была выше при пункции образований, локализованных пре- и паратрахеально и паравазально в нижней трети шеи (уровни IV и VI) по сравнению с другой локализацией (8 % против 4 %; $p = 0,04$; критерий Фишера). Не выявлено различий в количестве ложноположительных результатов у больных до тиреоидэктомии и после нее ($p = 0,17$), но у больных после тиреоидэктомии с сывороточным уровнем ТГ >200 нг/мл количество ложноположительных результатов ТГ в смыве было значимо выше, чем при меньшем значении сывороточного ТГ (28 % против 3 %; $p = 0,0004$; критерий Фишера).

Сравнение цитологического исследования и определения тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы. Для сравнения чувствительности цитологического исследования и определения ТГ в смыве были проанализированы гистологически подтвержденные случаи ДРЩЖ ($n = 513$). Метастазы других ЗНО не включены в расчет. При использовании пороговых значений, установленных по ROC-анализу, чувствительность цитологического исследования при диагностике метастазов ДРЩЖ была сопоставима с определением ТГ в смыве (табл. 2). Ложноотрицательные цитологические результаты чаще всего были получены при пункции образований с кистозной дегенерацией (70 %; 23/33), в пунктате которых не обнаруживали клетки РЩЖ, но уровень ТГ в таких образованиях был всегда высоким. Ложноотрицательные результаты ТГ в смыве наблюдались при пункции ДРЩЖ с плоскоклеточной метаплазией, а также при малом количестве опухолевых клеток в пунктате.

Совместное использование цитологического исследования и определения ТГ в смыве при пороге ТГ как 7,8 нг/мл, так и 20 нг/мл повышало чувствительность до 100 %, поскольку во всех случаях ложноотрицательных цитологических результатов ($n = 33$) уровень ТГ в смыве был >100 нг/мл.

Таблица 2. Диагностическая информативность цитологического исследования и определения тиреоглобулина (ТГ) в смыве из пункционной иглы при наличии гистологического подтверждения ($n = 513$)

Table 2. Diagnostic performance of cytology and thyroglobulin (Tg) measurement in the washout in histologically confirmed cases ($n = 513$)

Показатель Characteristic	Цитологическое исследование, % (n) Cytology, % (n)	Порог ТГ в смыве 7,8 нг/мл, % (n) Tg cut-off in the washout 7.8 ng/mL, % (n)	Порог ТГ в смыве 20 нг/мл, % (n) Tg cut-off in the washout 20 ng/mL, % (n)
Чувствительность Sensitivity	92 (394/427)	93 (399/427)	89 (381/427)
Специфичность Specificity	97 (83/86)	94 (81/86)	99 (85/86)
Точность Accuracy	93 (477/513)	94 (480/513)	91 (466/513)
ПЦПР PPV	99 (394/397)	99 (399/404)	100 (381/382)
ПЦОР NPV	72 (83/116)	74 (81/109)	65 (85/131)

Примечание. ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

Note. PPV – positive prognostic value; NPV – negative prognostic value.

Обсуждение

Несмотря на то, что определение ТГ в смыве включено во многие клинические рекомендации по диагностике метастазов ДРЩЖ, остается ряд нерешенных вопросов. Нет единых рекомендаций по пороговому значению ТГ в смыве, возможностям использования этого метода у пациентов без тиреоидэктомии, недостаточно данных о влиянии различных факторов, таких как эффект матрицы (физраствор, который может искажать результат иммунологической реакции), при применении разных тест-систем, а также интерференции с сывороточным ТГ и антителами к ТГ [2, 5].

Мы провели исследование ТГ в смыве с пункционной иглы 1258 образований на шее неясной природы, из них 577 (46 %) морфологически определены как метастазы ДРЩЖ. Концентрация ТГ в смыве при пункции метастазов ДРЩЖ была значимо выше по сравнению с этим показателем при пункции реактивных ЛУ и образований другой природы. Однако при пункции остатка тиреоидной ткани, который приходится дифференцировать с продолженным ростом ДРЩЖ и метастазами в ЛУ шеи, концентрация ТГ в смыве была такой же высокой, что не позволяет дифференцировать эти 2 состояния с помощью данного метода. Поэтому определение ТГ в смыве может рассматриваться только как дополнение к цитологическому исследованию, особенно при пункции пре- и паратрахеально расположенных образований.

Для дифференциальной диагностики метастазов ДРЩЖ предлагалось использовать различные пороговые значения ТГ в смыве: от 0,2 до 77 нг/мл [11]. Выбор оптимального порогового значения основывал-

ся на разных выборках пациентов и различных подходах [3]. Основные различия в выборках касались контрольной группы, т. е. образований, не относящихся к метастазам ДРЩЖ, и методов подтверждения отрицательного результата (гистологическое, цитологическое исследование, регресс размеров реактивного ЛУ при УЗИ в динамике). Количественно пороговое значение ТГ в смыве определяли также разными методами: как максимальное значение или 97 %-й перцентиль, или среднее $\pm 2SD$ ТГ в смыве из образований с подтвержденным отсутствием метастаза ДРЩЖ [3]. Многие авторы принимали минимальный порог ТГ ≤ 1 нг/мл, исходя из соображений, что в норме ТГ в ЛУ быть не должно [6, 12]. Некоторые исследователи использовали ROC-анализ для выбора порогового значения ТГ при оптимальных чувствительности и специфичности [13]. Предлагалось также использовать различные пороговые значения для пациентов после тиреоидэктомии и с сохраненной ЩЖ [14]. В рекомендациях European Thyroid Association (ETA) предлагалось оценивать значение ТГ < 1 нг/мл в пунктате как норму, в диапазоне 1–10 нг/мл – сравнивать с цитологией, а > 10 нг/мл – рассматривать как подозрение на опухолевую ткань [8]. В недавнем метаанализе [15], включающем 22 исследования (2670 ЛУ), показано, что максимальная чувствительность определения ТГ в смыве наблюдается при пороговом значении ТГ 1 нг/мл (94 %), а максимальная специфичность – при пороге ТГ 40 нг/мл (97 %).

Мы использовали ROC-анализ для поиска оптимального порогового значения ТГ в смыве. При включении в ROC-анализ всех случаев (оперированные и неоперированные пациенты) и исключения

пунктатов, полученных из тиреоидного остатка, чувствительность и специфичность при пороговом значении ТГ 7,8 нг/мл составили 94 и 95 % соответственно, а при пороговом значении 20 нг/мл – 90 и 98 % соответственно. Если рассматривать исследование ТГ в смыве как дополнительный метод, повышающий информативность цитологического исследования, то лучшим пороговым значением ТГ, при котором меньше ложноположительных результатов, будет 20 нг/мл.

Ложноотрицательные результаты получены из образований, вероятно, потерявших способность экспрессировать ТГ (папиллярный рак с плоскоклеточной метаплазией), а также при малом количестве опухолевых клеток в пунктате, которые, возможно, пошли на приготовление мазка и не остались в пункционной игле.

Ложноположительные результаты были получены при пункции тиреоидного остатка и боковой кисты шеи (до 41 нг/мл). Частота ложноположительных результатов ТГ в смыве была выше при пункции образований, локализованных пре- и паратрахеально и паравазально в нижней трети шеи (уровни IV и VI) по сравнению с другой локализацией (8 % против 4 %), что также можно объяснить возможным прохождением иглы через тиреоидные остатки в ложе при пункции пре- и паратрахеальных ЛУ. В недавнем исследовании Х. Ја и соавт. также было продемонстрировано, что информативность ТГ в смыве выше при пункции паравазальных ЛУ (уровни II–V) по сравнению с образованиями центральной клетчатки шеи [16]. Чувствительность и специфичность для образований латеральной группы составили 96 и 96 % соответственно, для центральной – 73 и 68 % соответственно. Пороговое значение ТГ в смыве для диагностики латеральных ЛУ составило 16,8 нг/мл, для общей группы – 28,3 нг/мл [16].

С учетом возможной интерференции сывороточного ТГ с ТГ в смыве из пункционной иглы некоторые авторы предложили использовать разные пороговые значения для пациентов до и после тиреоидэктомии. F. Voi и соавт. рекомендовали порог ТГ 36 нг/мл для неоперированных пациентов и 1,7 нг/мл – для пациентов, перенесших тиреоидэктомию [14]. Авторы других исследований предложили использовать единое пороговое значение для оперированных и неоперированных больных [17]. В нашем исследовании также не выявлено влияния наличия или отсутствия тиреоидэктомии в анамнезе на количество ложноположительных результатов и, соответственно, специфичность метода. Однако у пациентов после тиреоидэктомии с высоким уровнем сывороточного ТГ (>200 нг/мл) чаще наблюдалось умеренное повышение ТГ в пунктате ЛУ без метастатического поражения, возможно, за счет контаминации пунктата кровью (28 % против 3 %). В данном случае сывороточный ТГ определялся только у больных после

тиреоидэктомии, поскольку исследование ТГ в сыворотке до операции не рекомендовано.

Сравнение информативности цитологического исследования и определения ТГ в смыве из пункционной иглы продемонстрировало аналогичные показатели чувствительности и специфичности, но каждый метод имел свои преимущества. Цитологическое исследование лучше выявляло единичные опухолевые клетки в пунктате ЛУ (микрометастазы), тогда как определение ТГ в смыве было более информативно при кистозных метастазах ДРЩЖ. Определение ТГ в смыве в качестве дополнения к цитологическому исследованию позволяет улучшить выявляемость метастазов ДРЩЖ на 8%, причем как при пороговом значении ТГ как 7,8 нг/мл, так и 20 нг/мл. А с учетом того, что во всех случаях кистозных метастазов, которые были пропущены при цитологическом исследовании, уровень ТГ в смыве составлял >100 нг/мл, при рассмотрении определения ТГ в смыве в качестве дополнительного, уточняющего метода при получении кистозного содержимого порогом для принятия решения о лимфодиссекции может считаться уровень ТГ в смыве 100 нг/мл. Ранее порог уровня ТГ >100 нг/мл был предложен M.J. Kim и соавт. [17] для определения показаний к лимфодиссекции, так как при таком значении не было ни одного ложноположительного результата. В нашей группе в 1 случае уровень ТГ в смыве превышал 100 нг/мл при отсутствии данных, свидетельствующих о метастатическом поражении. Тем не менее вероятность метастаза ДРЩЖ при уровне ТГ в смыве >100 нг/мл при исключении пункции тиреоидного остатка превышала 99,8 %.

Настоящее исследование имеет ограничения. Не все пациенты с подозрением на метастаз ДРЩЖ при цитологическом исследовании или высоком уровне ТГ в смыве в дальнейшем оперированы, и не у всех диагноз подтвержден гистологически. Нет полной уверенности, что те образования, которые визуализированы и пунктированы при УЗИ, обнаружены и удалены во время операции, особенно у больных, которым выполнялись повторные операции на шее.

Заключение

Определение ТГ в смыве из пункционной иглы является полезным дополнением к цитологическому исследованию, позволяющим повысить информативность последнего главным образом за счет лучшего выявления кистозных метастазов ДРЩЖ. Оптимальным пороговым значением ТГ в смыве предлагается считать 20 нг/мл, при котором наблюдается меньшее количество ложноположительных результатов. Основной причиной ложноположительных результатов является пункция тиреоидного остатка, реже – контаминация сывороточным ТГ, а ложноотрицательных результатов – отсутствие экспрессии ТГ опухолью при некоторых вариантах ДРЩЖ, а также малое количество

опухолевых клеток в пунктате. Совместное применение цитологического исследования и определения ТГ

в смыве из пункционной иглы повышает выявляемость метастазов ДРЩЖ до 100 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- WHO Classification of tumours of endocrine organs. Ed. by R.V. Lloyd, R.Y. Osamura, G. Kloppel et al. 4th edn. IARC: Lyon, 2017.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1): 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
- Torres M.R., Nóbrega Neto S.H., Rosas R.J. et al. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2014;24(1):7–18. DOI: 10.1089/thy.2013.0244
- Pacini F., Fugazzola L., Lippi F. et al. 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
- Grani G., Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6): 1970–82. DOI: 10.1210/jc.2014-1098
- Al-Hilli Z., Strajina V., McKenzie T.J. et al. 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
- Gharib H., Papini E., Garber J.R. et al. AACE/ACE/AME task force on thyroid nodules. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinologist, and associazione medici endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract* 2016;22(5):622–39. DOI: 10.4158/EP161208.GL
- Leenhardt L., Erdogan M.F., Hegedus L. et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3):147–59. DOI: 10.1159/000354537
- NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma Version 2.2022. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0040
- Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокринная хирургия* 2017;11(1):6–27. DOI: 10.14341/serg201716-27
Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O. et al. 2017 Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of highly differentiated thyroid cancer in adults. *Ehndokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery* 2017;11(1):6–27. (In Russ.). DOI: 10.14341/serg201716-27
- Wang Y., Duan Y., Zhou M. et al. The diagnostic value of thyroglobulin in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer and its influential factors. *Surg Oncol* 2021;39:101666. DOI: 10.1016/j.suronc.2021.101666
- Zhang X., Howell J.M., Huang Y. Cervical lymph node fine-needle aspiration and needle-wash thyroglobulin reflex test for papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 2018;29(4):346–50. DOI: 10.1007/s12022-018-9547-2
- Bakuła-Zalewska E., Żyłka A., Długosińska J. et al. 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
- Boi F., Baghino G., Atzeni F. et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1364–9. DOI: 10.1210/jc.2005-1705
- Zhu X.H., Zhou J.N., Qian Y.Y. et al. 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
- Jia X., Wang Y., Liu Y. et al. Thyroglobulin measurement through fine-needle aspiration for optimizing neck node dissection in papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2022;29(1):88–96. DOI: 10.1245/s10434-021-10549-2
- Kim M.J., Kim E.K., Kim B.M. et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirate washouts: the criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(1):145–51. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03297.x

Вклад авторов

Н.В. Северская: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, курирование пациентов;

И.В. Чеботарева: сбор и обработка материалов, выполнение лабораторных исследований;

Н.В. Желонкина: сбор материалов, выполнение УЗИ;

М.И. Рыженкова: проведение цитологических исследований;

А.А. Ильин: обследование пациентов, сбор и обработка материалов;

П.А. Исаев, В.В.Полькин: сбор материала, проведение операций;

С.А. Иванов, А.Д. Каприн: научное консультирование.

Authors' contribution

N.V. Severskaya: review of publications on the topic of the article, development of the study design, analysis of the data obtained, article writing, patient supervision;

I.V. Chebotareva: collection and processing of materials, performing laboratory tests;

N.V. Zhelonkina: collecting material, performing ultrasound examination;
M.I. Ryzhenkova: conducting cytological studies;
A.A. Ilyin: examination of patients, collection and processing of materials;
P.A. Isaev, V.V. Polkin: collecting material, conducting operations;
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Северская / N.V. Severskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>
И.В. Чеботарева / I.V. Chebotareva: <https://orcid.org/0000-0002-2622-5641>
Н.В. Желонкина / N.V. Zhelonkina: <https://orcid.org/0000-0003-4514-4123>
А.А. Ильин / A.A. Ilyin: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>
П.А. Исаев / P.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>
В.В. Польшкин / V.V. Polkin: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0001-7689-6032>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 11.01.2023. **Принята к публикации:** 10.03.2023.
Article submitted: 11.01.2023. **Accepted for publication:** 10.03.2023.