

УДК 616.44-006-07-089.163

## ДООПЕРАЦИОННАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЛЕКЦИЯ)

Н.Ю. Орлинская,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

*Орлинская Наталья Юрьевна – e-mail: ortinskaya@rambler.ru*

При проведении дооперационного морфологического исследования пункционного материала щитовидной железы до 30% мазков-аспиратов расценивается цитологом как неопределенные или подозрительные на злокачественные. Фолликулярные аденомы на дооперационном этапе исследования невозможно отличить от фолликулярной аденомы, создаются трудности при трактовке цитологического заключения, а также формировании тактики лечения больного. Представлены современные данные об основных отличиях, а также преимуществах применения Бетестовской системы интерпретации цитологических заключений. Применение Бетестовской системы классифицирования приводит к повышению чувствительности тонкоигольной аспирационной биопсии, однако дальнейшее совершенствование классификационной схемы должно двигаться в направлении межклинического подхода к постановке диагноза.

**Ключевые слова:** узловые образования щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, цитологическое заключение, дифференциальная диагностика.

In the course of carrying out presurgical morphological examination of thyroid gland paracentetic material up to 30% of aspirate swabs is regarded by the cytologist as indefinite or suspicious for malignancy. Follicular adenomas at preoperative stage of the research are impossible to differentiate from follicular adenoma, difficulties are created in the course of interpreting cytologic conclusion, as well as forming therapeutic approach to the patient. Modern data concerning major differences is submitted, as well as concerning advantages of application of Betest System of interpreting cytologic conclusions. Application of betest classification system leads to the increase of sensitivity of thin-needle aspiration biopsy, however, further improvement of classification scheme shall move towards interclinical approach to diagnosis establishment.

**Key words:** palpable abnormalities of thyroid gland, thin-needle aspiration biopsy, cytologic conclusion, differential diagnostics.

Понятие узловых зоб в тиреопатологии является клиническим и в какой то степени собирательным, объединяющим различные по своей морфологической структуре заболевания. Пальпируемые узлы в популяции встречаются в 4–8% случаев [1, 2]. Установить структуру узлового образования возможно только при морфологической диагностике цитологического материала при проведении тонкоигольных биопсий под контролем УЗИ. Метод прост, доступен, безопасен, кроме того, всегда есть возможность повторной пункции первичной опухоли и регионарных метастазов [3, 4, 5]. Пунктаты полученные при тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ подлежат цитологическому исследованию, что обусловлено необходимостью верификации патологического процесса и проведению дифференциальной диагностики между гиперпластическими процессами в зобах и опухолях, доброкачественными и злокачественными опухолями и метастатическим поражением [6, 7, 8], от этого зависит дальнейшая тактика лечения пациента. Долгое время было принято делить цитологические заключения на четыре категории

- 1) доброкачественные,
- 2) злокачественные (подозрение на злокачественность),

- 3) неопределенные (фолликулярная неоплазия)
- 4) неинформативные.

В первой, самой многочисленной группе относились выявленные цитологом коллоидные узлы, чувствительность метода составляла 98,7%.

Во вторую группу включены папиллярный, медулярный и анапластический рак, чувствительность метода до доходила до 100% [9].

Третья группа, расцениваемая как «неопределенные», а также мазки «подозрительные на злокачественные» включала в себя фолликулярные опухоли щитовидной железы, так как на основании цитологического исследования не представляется возможным отличить фолликулярную аденому от фолликулярного рака [10]. Эта группа является самой сложной для диагностики. Сложным для интерпретации являются мазки-аспираты, содержащие большое количество клеток, организованных, преимущественно в микрофолликулярные структуры, и малое количество коллоида. Такие аспираты могут быть получены как из фолликулярную аденомы, так и фолликулярного рака (или Гюртлеклеточной аденомы и Гюртлеклеточного рака). Поскольку дифференциальный диагноз этих опухолей

возможен только при гистологическом исследовании, большинство цитологов называют их фолликулярными (или Гюртлеклеточными) опухолями, относят в группу цитологических изменений, подозрительных на злокачественные, и рекомендуют диагностическую хирургическую операцию. Доля таких аспиратов довольно высока, составляет около 30%. В результате, число операций, выполняемых с диагностической целью, также было весьма значительно. Многочисленные попытки улучшения дифференциальной диагностики фолликулярных и Гюртлеклеточных опухолей на дооперационном этапе, пока не увенчались успехом [11].

Четвертая группа «неинформативных препаратов» составляла 17,1%. Заключение «неинформативный материал» формулируется в том случае, если препарат имеет недостатки в виде малого количества материала, отсутствия фолликулярных клеток или при его плохой фиксации [12].

Чувствительность и специфичность ТАБ также остаются предметом дискуссий. По данным S.D. Duek [13], чувствительность метода составляет 55–90%, а специфичность 90–100% в этом случае положительные результаты позволяют достаточно достоверно исключить рак щитовидной железы. Данные P. Caraci [14] говорят о том, что ТАБ обладает большей чувствительностью (80–96%), чем специфичностью (45–87%), в этом случае отрицательные результаты могут достоверно исключить рак щитовидной железы.

Тактика лечения пациентов для этих категорий была следующей. Категория ТАПБ, расцененная как злокачественная (рак или подозрение на рак) являлась абсолютным показанием к оперативному лечению [15]. Неопределенная категория цитологического исследования, включающая образования группы «фолликулярных неоплазий», большинством клиницистов также расценивается как несомненное показание к операции [16, 17], поскольку точная диагностика этих новообразований возможна только при окончательном патогистологическом исследовании, а частота злокачественности в этой группе составляет примерно 30%.

Неинформативные результаты (преимущественно кровь, коллоид) в основном связаны с наличием массивных кистозных полостей узлов. Некоторые клиницисты в этих случаях рекомендуют проведение повторной биопсии [18], хотя, эффективность этой процедуры невелика. Из таких образований достаточно сложно получить необходимое количество клеточного материала для цитологического исследования, поскольку количество ткани в этих узлах очень мало. Подавляющее большинство этих узлов (более 96%) являются доброкачественными (узловой зоб и «простые» аденомы) [19]. Это позволяет оценивать неинформативные цитологические заключения как преимущественно доброкачественные, но более точные клинические данные, как будет показано ниже, можно получить при их совместной оценке с результатами ультразвукового исследования и оценке клинических данных. Доброкачественная категория пункционной биопсии предполагает консервативные методы лечения (L-тироксин, склеротерапия этанолом крупных кистозно-измененных узлов) или, что более оправдано при отсутствии изменений гормонального статуса, просто долгосрочное клиническое наблюдение, включающее периодические (каждые 6–12 мес.) осмотры

эндокринолога, исследование гормонов щитовидной железы и эхографию [20]. Повторные осмотры, особенно показатели ультразвукового исследования (размеры узла, объем и структура ткани железы и др.), имеют большое значение в оценке динамики заболевания, поэтому для уменьшения роли субъективного фактора, которая может выражаться в определенной противоречивости трактовки данных, с нашей точки зрения, их наиболее оптимально проводить у одних и тех же специалистов.

Очень важно, чтобы заключения цитологов на тонкоигольную аспирационную биопсию формулировались терминами краткими, однозначными и клинически полезными. Исторически сложилось, что терминология для ТАБ существенно варьировалась в различных лабораториях, и разных клиниках, создавая путаницу в некоторых случаях и препятствуя обмену клинически значимых данных между несколькими учреждениями.

**ТАБЛИЦА 1.**

Основные диагностические категории
<b>1. Недиагностируемые или неудовлетворительные образцы</b> Кистозная жидкость Практически бесклеточный образец Прочее (сгустки крови и др.)
<b>2. Доброкачественные изменения</b> Соответствующие доброкачественному фолликулярному узлу. Соответствующие лимфоцитарному (Хасимото) тиреоидиту в собственном клиническом контексте. Соответствующие гранулематозному (подострому) тиреоидиту. Прочее.
<b>3. Атипичи неопределенной значимости или фолликулярное поражение неопределенного генеза</b>
<b>4. Фолликулярная неоплазия или подозрительные на фолликулярную неоплазию.</b> Наличие клеток типа Гюртле.
<b>5. Подозрительные на злокачественные.</b> Подозрительное на папиллярную карциному. Подозрительное на метастатический рак. Подозрительное на лимфому.
<b>6. Злокачественные</b> Папиллярный рак щитовидной железы Низкодифференцированный рак Медулярный рак Анапластический рак Мелкоклеточный рак Смешанный рак Неходжжкинская лимфома Метастатический рак Прочее

Для более точной интерпретации результатов цитологического исследования при ТАБ, Национальный Институт Рака (NCI), (США) г. Бетесда организовал государственную научную конференцию [21]. Выводы относительно терминологии и морфологических критериев, сделанные во время встречи NCI привели к организации проекта и сформировали четкие рамки для системы цитологических заключений при ТАБ «THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING THYROID CYTOPATHOLOGY» (TBSRTC). TBSRTC рекомендует, чтобы каждый отчет начинался с 1 из 6 основных диагностических категорий, каждая из которых имеет оценку риска злокачественности (таблица 1).

Каждая из диагностических категорий подразумевает риск развития рака (в диапазоне от 0 до 3% для доброкачественных категорий, и практически на 100% для злокачественных категорий), и связана с рациональным клиническими рекомендациями.

Категория доброкачественных образований (в других трактовках доброкачественных изменений) имеет низкий риск злокачественности. Она включает в себя хронический лимфоцитарный тиреоидит, гиперпластические (аденоматозные) узлы, коллоидные узлы и другие изменения. Таким больным, как правило, рекомендуется клиническое наблюдение, а также контроль в динамике размеров образований.

**ТАБЛИЦА 2.**  
*Клинические рекомендации, соответствующие основным диагностическим категориям*

Категория диагностирования	Риск недоброкачественности (%)	Клинические рекомендации
1	2	3
Недиагностируемые или неудовлетворительные образцы	1-4 %	Повторение ТАБ с ультразвуковым контролем
Доброкачественные изменения	0-3 %	Клиническое наблюдение
Атипии неопределенной значимости или фолликулярное поражение неопределенного генеза	~5-15± %	Повторение ТАБ с ультразвуковым контролем
Фолликулярная неоплазия или подозрительные на фолликулярную неоплазию	15-30 %	Лобэктомия
Подозрительные а злокачественные	60-70 %	Тиреоидэктомия или хирургическая лобэктомия
Недоброкачественные	97-99%	Тиреоидэктомия

Фолликулярное поражение неопределенного значения (атипии неопределенной значимости). Риск злокачественности такого образования составляет 5–10%. Следует отметить гетерогенность этой категории, так как она может включать в себя случаи, когда невозможно достоверно утверждать доброкачественность узла, так как присутствуют признаки клеточной или архитектурной атипии [22]. Однако, эти признаки нельзя интерпретировать как «фолликулярная неоплазия» или «подозрение на злокачественность». Считается, что данный вид заключения будет встречаться не более, чем в 7% случаев оценки ТАБ. Пациентам с таким заключением рекомендуется повторное проведение ТАБ (так как часто причиной такого заключения может быть плохое качество препарата), а также активного участия клиницистов в планировании лечения с оценкой всех клинико-лабораторных данных и сопоставления результатов клинического и ультразвукового исследований.

Фолликулярная неоплазия (подозрение на фолликулярную неоплазию) — категория, имеющая умеренный риск злокачественности (20–30%). Эта категория включает в себя непиллярное фолликулярное образование и образование из клеток Гюртле, а также микрофолликулярную пролиферацию, которые дают основание заподозрить фолликулярную неоплазию. В данных случаях рекомендовано выполнить гемитиреоидэктомию с последующим интраоперационным морфологическим исследованием удаленной доли щитовидной железы. Исследования показали, что фолликулярные опухоли и опухоли из клеток Гюртле имеют совершенно разные морфологические характеристики, что позволяет довольно точно идентифи-

цировать эти образования [23]. Некоторая часть таких образцов (16–25%) в дальнейшем оказываются гиперпластической пролиферацией клеток Гюртле или аутоиммунным тиреоидитом. От 15 до 45% таких узлов являются злокачественными, а остальные представлены аденомой из клеток Гюртле [24].

Подозрение на злокачественность (высокий риск злокачественности 50–75%). Этот термин используется при возникновении предположения о наличии папиллярного РЩЖ, медулярного РЩЖ (для подтверждения диагноза необходимо провести исследование уровня кальцитонина в сыворотке крови), а при обнаружении тотального некроза клеток — анапластического РЩЖ. При получении такого цитологического заключения рекомендуется проведение оперативного лечения.

Злокачественное новообразование требует проведения оперативного лечения.

Пациентам с заключением «неинформативный материал» рекомендуется повторное проведение ТАБ (таблица 2).

Использование в дооперационной диагностике узловых образований щитовидной железы таких диагностических категорий как «атипии неопределенного значения» и «подозрение на злокачественность» улучшает качество диагностики и позволяет определить риск злокачественности для каждого конкретного случая, что в дальнейшем способствует ведению более адекватной тактики ведения пациента [25]. Введение в практику Бетестовской классификационной системы интерпретации результатов приводит к повышению чувствительности и специфичности ТАБ при узловом зобе. Окончательное заключение значительно облегчает работу клиницистов и морфологов, что отражается на успешных результатах дальнейшего ведения пациента.

Однако, последние исследования показали необходимость выделения в некоторых группах субкатегорий ввиду различного риска злокачественности [22]. Совершенствование классификационной схемы должно двигаться в направлении межклинического подхода посредством сопоставления данных клинического, цитологического и гистологического исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. American association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol. Pract.* 2006; 12: 63-103.
2. Cooper D.S, Doherty G.M, Haugen B.R. et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid.* 2006; 16 1-33.
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. 3-изд. СПб.: Питер, 2006. *Valdina E.A. Zabolevaniya schitovidnoy zshelezy. 3-isd. Spb.: Piter, 2006.*
4. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г. Прицельная тонкоигольная пункционная биопсия в диагностике рака щитовидной железы // Хирургия: журн. им. Пирогова. 2003. №10. С. 67-72. *Vanushko V.E., Kuznecov N.S., Bel'cevich D.G. Pricel'naya tonkoigol'naya biopsiya v diagnostike raka schitovidnoy zshelezy // Khirurgiya: zshurn. im. Pirogova. 2003. №10. S. 67-72.*
5. Roskell D.E., Buley I.D. Fine need aspiration cytology in cancer diagnosis// *BMJ.* 2004. V.329 P. 244-245.
6. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: СОТИС, 2002. 274 с. *Khmel'nitskiy O.K. Citologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevaniy schitovidnoy zshelezy. Spb.: SOTIS, 2002. 274 s.*

7. Шапиро Н.А., Камнева Т.Н. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М., 2003. С.86.  
*Shapiro N.A., Kamneva T.N. Cytologicheskaya diagnostika zabolevaniy schitovidnoy zshelezy. M., 2003. S.86.*
8. Cochand-Priollet B., Prat J.J., Polivka M. et al. Thyroid fine needle aspiration: the morphological features on ThinPrep slide preparations. Eighty cases with histological control // *Cytopathology*. 2003 Vol. 14 (6). P. 343-349.
9. Федотов Ю.Н., Воробьев С.Л., Черников Р.А., Тимофеева Н.И., Семенов А.А., Слепцов И.В., Бубнов А.В. Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы. Корреляция между заключением цитолога и гистолога, технические аспекты.  
*Fedotov U.N., Vorobev C.N., Chernicov R.A., Timofeeva N.I., Semenov A.A., Slepcev I.V., Bubnov A.V. Tonkoigolnaya aspiracionnaya biopsia v diagnostike zabolevanii schitovidnoi zshelezy. Korrelyaciya mezshdu zaklyucheniem citologa i gistologa, tekhnicheskie aspekty.*
10. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А., Юшков П.В., Гарбузов П.И. Роль молекулярных маркеров в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. Т.2, № 2. 2006. с. 22-26.  
*Troshina E.A., Mazurina N.V., Abesadze I.A., Yushkov P.V., Garbuzov P.I. Rol' molekulyarnykh markerov v differencial'noy diagnostike follikulyarnikh opukholey schitovidnoy zshelezy. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya. T.2, № 2. 2006. s. 22-26.*
11. Shaha A. R., Ferlito A. Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2001. – 63, № 4. – P. 243-249.
12. Rado T., Fiore E., Scutari M et al Male sex? Single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large of patients with nodular thyroid disease. *European J. Endocrin.* 2010;162:763-777.
13. Duek S.D., Goldenberg D., Linn S. et al. The role of Fineneedle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules. *Surg. Today*. 2002; 32: 857-861.
14. Caraci P., Aversa S., Mussa A., et al. Role of Fineneedle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *Br.J.Surg.* 2002; 89: 797-701.
15. Morgan j. l., serpell j. w., cheng m. s. fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: how useful is it // *Anz j. surg.* – 2003. – 73, № 7. – p. 480-483.
16. Kim e. s., nam-goong i. s., gong g. et al. postoperative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of the so-called "follicular neoplasm" // *korean j. intern. med.* – 2003. – 18, № 2. – p. 94-97.
17. Miller b., burkey s., lindberg g. et al. prevalence of malignancy within cytologically indeterminate thyroid nodules // *am. j. surg.* – 2004. – 188, № 5. – p. 459-462.
18. Chow L.S., Gharib H., Goellner J.R. et al. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas // *Thyrod.* – 2001. – 11, № 12. – P. 1147-1151.
19. Гринева Е.Н. Узловые образования щитовидной железы. Диагностика и врачебная тактика: Автореферат диссертации ... доктора медицинских наук: Санкт-Петербург, 2004.  
*Grineva E.N. Uzlovye obrazovaniya schitovidnoy zshelezy. Diagnostika i taktika lecheniya. Avtoreferat doktorskoy dissertacii. Sankt-Peterburg, 2004.*
20. Merceron R. E., Cordray J. P., Nys P. M. et al. Results of ultrasonographic and cytologic follow-up of 311 initially non-suspicious thyroid nodules // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 1997. – 58, № 6. – P. 463-468.
21. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132: 658–665.
22. Семкина Г.В., Абдулхабилова Ф.М., Смирнова В.А., Ванушко В.Э. Терминологические и классификационные аспекты бетестовской системы классифицирования цитологических заключений щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреодология Т.8. № 4. 2012. с 18-24.  
*Semkina G.V., Abdulkhabirova F.M., Smirnova V.A., Vanushko V.E. Terminologicheskije i klassifikacionnye aspekty betestovskoy sistemy klassificirovaniya cytologicheskikh zaklyuchenij schitovidnoy zshelezy. Klinicheskaya i eksperimental'naya endokrinologiya T.8. № 4. 2012. s. 18-24.*
23. Baloch Z.W., Livolsi V.A., Asa S.L., et al/ Diagnostic terminology and morphological criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fineneedle aspirations state of the science conference. *Diagn. Cytopathology*. 2008; 36: 425-433.
24. Pu R.T., Yang., Wasserman P.G. et al. Does Hurtle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagn. Cytopathol.* 2006; 34: 330-334.
25. Семкина Г.В., Абросимов А.Ю., Абдулхабилова Ф.М., Воробьев С.Л., Куляш А.Г., Ванушко В.Э. Сравнительный анализ цитологических заключений и диагностических категорий независимых цитологов. Клиническая и экспериментальная тиреодология. Т. 9. № 3. с. 29-34.  
*Semkina G.V., Abrosimov A.Yu., Abdulkhabirova F.M., Vorob'yova S.L., Kulyash A.G., Vanushko V.E. Sravnitel'nyi analiz cytologicheskikh zaklyuchenij i diagnosticheskikh kategorij nezavisimikh cytologov. Klinicheskaya i eksperimental'naya endokrinologiya T. 9. № 3. s. 29-34.*