

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОВТОРНЫХ ТАБ У ПАЦИЕНТОВ С УЗЛОВЫМ КОЛЛОИДНЫМ ЗОБОМ (АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Семкина Г.В.¹, Абросимов А.Ю.², Абдулхабирова Ф.М.¹, Ванушко В.Э.¹

¹ ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения России, Москва

² ФГБУ “Медицинский радиологический научный центр” Министерства здравоохранения России

Семкина Г.В. — аспирант ФГБУ “Эндокринологический научный центр”; Абросимов А.Ю. — доктор мед. наук, профессор, заведующий клинико-морфологическим отделом ФГБУ “Медицинский радиологический научный центр” Минздравсоцразвития России; Абдулхабирова Ф.М. — кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ “Эндокринологический научный центр”; Ванушко В.Э. — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ “Эндокринологический научный центр”.

Статья посвящена актуальности применения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), а также целесообразности проведения повторной (ТАБ) у пациентов с первоначально доброкачественным заключением. В данном исследовании участвовало 120 пациентов, которым выполнили ТАБ, по результатам которой был диагностирован узловой коллоидный зоб. При проведении повторной пункции пациентов с доброкачественным новообразованием щитовидной железы цитологический диагноз сменился у 16,6% больных ($n = 20$), при этом смена заключения с доброкачественного на “подозрительное на злокачественное” произошла всего у одного больного (0,8%). Длительное наблюдение пациентов с изначально доброкачественным заключением приводит к увеличению числа повторных биопсий, что не только невыгодно, с точки зрения финансирования, но и неинформативно, так как процент выявленных при этом злокачественных новообразований статистически незначим. Представленное выше наблюдение показало, что проведение повторной ТАБ пациентам с доказанным доброкачественным новообразованием щитовидной железы нецелесообразно даже при наличии данных за рост узла и изменение концентрации ТТГ и независимо от возраста.

Ключевые слова: тонкоигольная аспирационная биопсия, узловой зоб, уровень ТТГ.

Evaluation of the Results of Repeated FNA in Patients with Nodular Colloid Goiter

Semkina G.V.¹, Abrosimov A.U.², Abdulhabirova F.M.¹, Vanushko V.E.¹

¹ Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

² Medical Radiology Research Center, Obninsk

Article is devoted to the relevance of the application of needle aspiration (FNA), as well as the feasibility of re (FNA) in patients with initially benign thyroid nodules. The study involved 120 patients who underwent FNA, the results of which were diagnosed nodular colloid goiter. During repeated FNA of patients with benign thyroid cytologic diagnosis changed in 16.6% of patients ($n = 20$), and the conclusion from benign to “suspicious for malignancy” occurred in one patient (0.8%). Long-term observation of patients with initially benign conclusion leads to an increased number of repeat FNAs that not only beneficial in terms of funding, but uninformative, as the percentage identified of malignancies statistically insignificant. The above observation showed that the use of re-FNA in patients with proven benign thyroid nodules impractical even when data are available for the growth of the nodules and the change in concentration of TSH and regardless of age.

Key words: Fine-needle aspiration biopsy, nodular goiter, TSH levels.

Введение

В мире от 4 до 7% взрослого населения имеют пальпируемые узлы щитовидной железы [1]. Однако только одно из 20 проявляющихся клинически узловых образований является злокачественным, что соответствует 2–4 новым случаям выявления данного заболевания на 100 000 человек в год и составляет приблизительно 1% всех злокачественных новообразований, а также является причиной 0,5% смертей от всех видов рака [2]. Узловой зоб чаще встречается среди женщин, и вероятность его возникновения увеличивается с возрастом. По последним данным, около 50% пациентов в возрасте 60 лет имеют узлы щитовидной железы [3]. Распространенность данной патологии неизбежно повышается при скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) или во время проведения аутопсии.

Спектр клинических форм узлового зоба чрезвычайно широк: от случайно обнаруженного бессимптомного одиночного узла небольших размеров, для которого требуется исключение злокачественности, до крупного узлового образования, распространяющегося в полость грудной клетки, провоцирующего симптомы сдавления, для которого необходимо безотлагательное проведение оперативного лечения. Наиболее часто встречаются коллоидный зоб, кисты щитовидной железы (80%), доброкачественная фолликулярная неоплазия составляет 10–15%, а рак щитовидной железы (РЩЖ) – лишь 5% [4].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) – ключевой метод дифференциальной диагностики различных форм узлового зоба. Преимуществами метода являются его простота, доступность, безопасность, возможность повторной пункции первичного образования и регионарных метастазов [23–24]. С точки зрения специалистов Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), ТАБ узловых образований размерами 10 мм и менее не показана, если результаты УЗИ не подозрительны в отношении РЩЖ и отсутствует высокий риск рака по данным анамнеза. В отношении всех гипоехогенных узловых образований размером даже менее 10 мм, имеющих неровные контуры, неправильную форму, кальцинаты, хаотичный интранодулярный кровоток, при условии наличия нескольких узлов требуется выполнение ТАБ под контролем УЗИ. Если при проведении УЗИ получены данные, позволяющие заподозрить экстракапсулярный рост или метастатический процесс в шейных лимфатических узлах, цитологическое исследование показано независимо от размеров узловых образований [22]. Однако с учетом отсутствия риска малигнизации верифицированного коллоидного зоба, на наш взгляд, показания для проведения ТАБ в динамике не совсем четко обоснованы.

Цель исследования: оценить целесообразность повторной тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с первоначально доброкачественным заключением.

Материал и методы

В исследовании участвовало 120 пациентов, которым выполнили ТАБ, по результатам которой был диагностирован узловой коллоидный зоб. Через 9–12 мес после проведения первичной пункционной биопсии все больные проходили динамическое наблюдение, в которое входили УЗИ (оценка роста узлов), определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и проведение повторной ТАБ для исключения ложноотрицательных результатов.

Результаты и их обсуждение

ТАБ является стандартной диагностической процедурой у пациентов с впервые выявленными узлами щитовидной железы. Польза ТАБ, как и любого другого вида диагностики, зависит от ее точности. Чувствительность и специфичность данной процедуры составляют 65–98% и 72–100% соответственно. Однако от 35 до 45% ТАБ щитовидной железы остаются безрезультатными, что объясняется либо неинформативностью материала, либо выявлением атипичи неопределенного значения [5]. Количество ложноположительных результатов сравнительно невелико и варьирует от 0 до 7,7%. Количество ложноотрицательных результатов составляет 1,3–11,5%, причем данный показатель зависит от наличия и вида проводимого ранее лечения [6].

Несмотря на то что разработана определенная тактика ведения пациентов со злокачественными новообразованиями или неопределенными результатами ТАБ, до сих пор не существует единого мнения о том, какой стратегии необходимо придерживаться у пациентов с доброкачественными узлами щитовидной железы. Многие исследования доказали целесообразность проведения повторной ТАБ после получения заключения о доброкачественности. Некоторые авторы доказали, что выполнение контрольной ТАБ позволяет уменьшить количество ложноотрицательных результатов и является ценным методом исследования [7–8]; другие продемонстрировали, что рутинное повторение аспирации цитологически доброкачественных узлов не повышает уровень выявляемости злокачественных новообразований и является необоснованным [9–10].

Однако как первая, так и все последующие ТАБ имеют одинаковые недостатки, касающиеся забора материала и интерпретации готовых биопсийных препаратов. Анализ большого количества работ с применением ТАБ подтвердил, что цитологическое за-

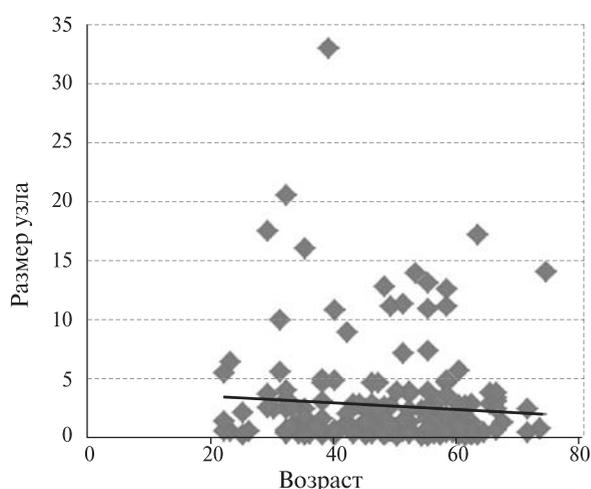


Рис. 1. Корреляция между размером узла и возрастом.

ключение о злокачественности новообразования не противоречит гистологическому заключению и подтверждается в 85–90% случаев, при этом вероятность того, что доброкачественное новообразование окажется в дальнейшем злокачественным, составляет лишь 1%. В исследовании R. Singh и соавт. [5] среди результатов биопсий, которые изначально были расценены как неинформативные, после повторного проведения процедуры у 46% получили аналогичное заключение. Еще в 26% случаев препараты с атипией после контрольной биопсии были расценены как неинформативные. 8% биопсийных препаратов с атипией имели прежнее заключение и после повторной ТАБ. И только 2,6% случаев продемонстрировало изменение диагноза с доброкачественного на злокачественный.

В исследовании A. Orlandi и соавт. [11] проводилась повторная ТАБ пациентам с изначально доброкачественным новообразованием. Анализ полученных данных показал, что у 97,71% ($n = 299$) больных заключение оставалось доброкачественным и только у 2,29% ($n = 7$) больных диагноз сменился на злокачественный, при этом у двух из них злокачественность была заподозрена лишь после третьей и четвертой биопсии. Таким образом, автор не отрицает того факта, что проведение повторной ТАБ снижает вероятность получения ложноотрицательного заключения, однако это отнюдь не означает, что контрольную ТАБ необходимо проводить всем пациентам, полагая, что не менее важным моментом в плане ведения пациента является динамическое наблюдение за размерами узла и проявлениями клинической симптоматики. В отсутствие подозрительных эхографических изменений и роста узла проведение повторной ТАБ не представляется целесообразным.

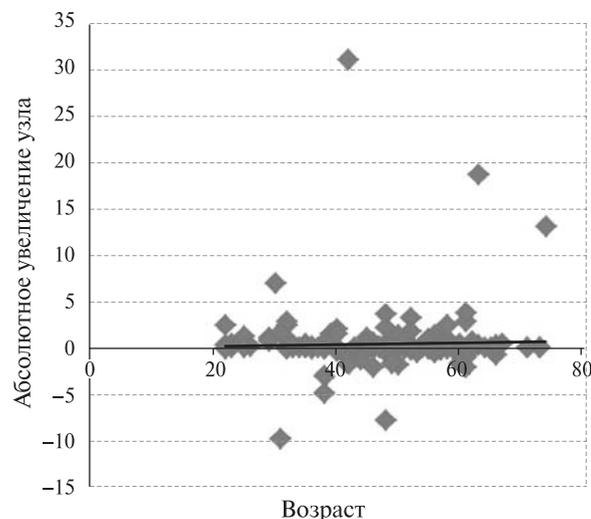


Рис. 2. Корреляция между абсолютным увеличением узла и возрастом.

В нашем исследовании при проведении повторной пункции пациентов с доброкачественным новообразованием щитовидной железы цитологический диагноз сменился у 16,6% больных ($n = 20$), при этом смена заключения с доброкачественного на “подозрительное на злокачественное” произошла всего у одного больного (0,8%), что соотносится с данными мировой литературы. Кроме того, анализ полученных данных показал, что за время исследования (1–1,5 года) произошло увеличение размеров узлов в среднем на $0,5 \pm 3$ мм (при $p < 0,05$). При этом стоит отметить, что указанные изменения не зависели от локализации (правая доля, левая доля, перешеек), а также от результатов первичной ТАБ.

Кроме того, степень увеличения размеров узлов не зависела от того, был ли исходный уровень ТТГ в пределах нормальных значений ($p > 0,05$). Необходимо отметить отсутствие четкой корреляционной взаимосвязи между увеличением узла и возрастом (рис. 1–3).

Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между изменением размеров узла и его первоначальными параметрами: чем больше узел изначально, тем выше риск отрицательной динамики, и наоборот, небольшие узлы более склонны к стабилизации размеров ($p > 0,05$) (рис. 4). Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что увеличение размеров узла не является свидетельством изменения его морфологии, что не требует проведения повторной ТАБ.

В последнее время в мировой литературе все чаще встречаются работы, в которых обсуждается целесообразность проведения повторной ТАБ. При этом выводы авторов во многом совпадают с наши-

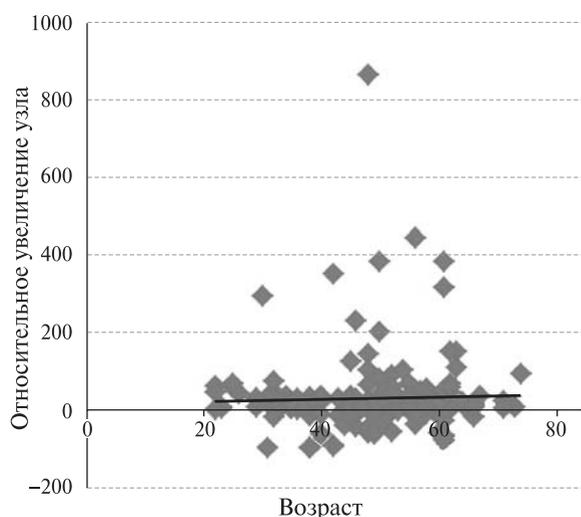


Рис. 3. Корреляция между относительным увеличением узла и возрастом.

ми. Так, например, Y.C. Oertel и соавт. [12] показали, что чувствительность результата ТАБ почти всегда имеет одинаковую точность — около 98%, в связи с чем до появления какой-либо отрицательной динамики пациент может лишь наблюдаться у эндокринолога и не подвергаться дальнейшим исследованиям, что является абсолютно безопасным.

Заслуживает внимания еще одно исследование [13], в котором пациенты с доказанным доброкачественным новообразованием щитовидной железы наблюдались в течение полугода. При этом в первой группе повторную биопсию выполняли пациентам по показаниям (изменения клинико-лабораторных показателей и результатов УЗИ), во второй группе контрольную ТАБ выполняли абсолютно всем пациентам при отсутствии изменений по данным клинического или инструментального обследования. Анализ полученных данных показал, что количество вновь выявленных злокачественных новообразований после повторной ТАБ в первой группе было значительно больше, чем во второй (13,6 и 2,1% соответственно). Таким образом, представленное наблюдение в очередной раз доказывает тот факт, что повторную ТАБ целесообразно выполнять только при наличии определенных показаний, указывающих на активность/рост образования, в остальных же случаях достаточно проведения динамического наблюдения за пациентом [21].

В исследовании S. Lee и соавт. [14] сравнивалась эффективность долгосрочного (более 3 лет) и краткосрочного (менее 3 лет) наблюдения за пациентами с доброкачественным коллоидным узлом, доказанным при проведении ТАБ. Анализ полученных данных показал, что в группе, наблюдавшейся в течение

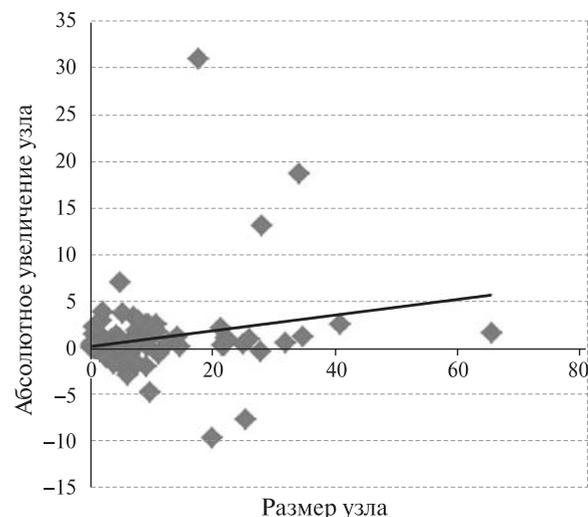


Рис. 4. Корреляция между размерами узла и его абсолютным увеличением.

более длительного срока, количество проведенных повторных ТАБ было больше, при этом не было выявлено статистически достоверных различий в точности диагностирования злокачественных новообразований. Таким образом, авторы делают вывод о том, что длительное наблюдение пациентов с доброкачественным узловым образованием щитовидной железы приводит к увеличению числа повторных ТАБ, что, однако, не улучшает выявляемость злокачественных новообразований. Авторы предлагают прекращать наблюдение больных с доказанным по результатам биопсии доброкачественным коллоидным узлом через 3 года после первичной ТАБ при условии отсутствия клинических проявлений и изменений по данным ультразвукового исследования. Стоит напомнить, что согласно современным рекомендациям пациентам с доказанным доброкачественным узловым зобом в отсутствие каких-либо изменений необходимо выполнять контрольное ультразвуковое исследование каждые 3–5 лет без указания какой-либо конечной точки.

Помимо оценки роста узла и наличия зависимости между его размерами и возрастом и исходными эхографическими параметрами, также проводилась оценка динамики уровня ТТГ. В нашем исследовании не было отмечено четкой корреляционной взаимосвязи между увеличением размеров узла и концентрацией ТТГ. Однако на данный момент опубликованы работы, в которых показано, что концентрация ТТГ в сыворотке крови является независимым фактором риска злокачественности у пациентов с узловыми новообразованиями щитовидной железы [15–16]. Более того, предоперационный уровень ТТГ имеет более высокие значения у больных с более агрессив-

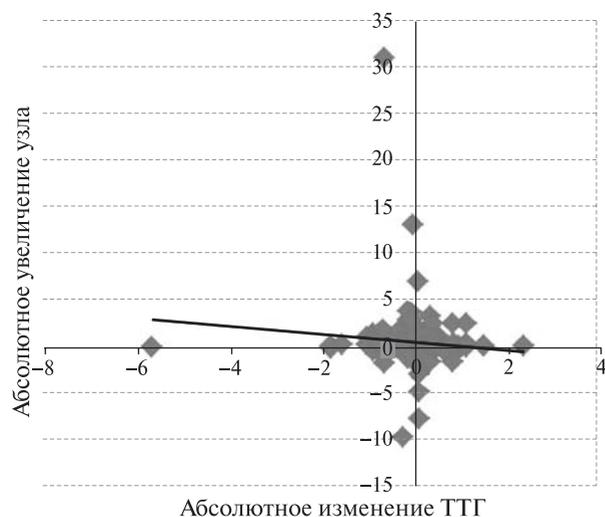


Рис. 5. Корреляция между абсолютным увеличением узла и абсолютным изменением уровня ТТГ.

ными опухолями, подтверждая тот факт, что ТТГ, возможно, потенциально играет роль в прогрессировании дифференцировки РЩЖ. Исходя из описанных данных, пациенты с более высокой концентрацией ТТГ и пограничными результатами цитологического исследования требуют более тщательного обследования по сравнению с больными, у которых уровень ТТГ имеет более низкие значения [17].

Е. Fiore и соавт. [18] анализировали взаимосвязь между концентрацией ТТГ и выявляемостью папиллярного рака у 10 178 пациентов с узловым образованием щитовидной железы. Выполнение ТАБ показало, что у больных с РЩЖ уровень ТТГ был значительно выше, чем у больных с доброкачественным новообразованием. Средний уровень ТТГ при РЩЖ составлял 1,1 мкЕд/мл (0,7–1,7), средний уровень ТТГ при доброкачественном новообразовании – 0,7 мкЕд/мл (0,3–1,2). Более того, было продемонстрировано, что развитие автономной функции щитовидной железы (ТТГ < 0,4 мкЕд/мл) было ассоциировано со снижением риска папиллярного рака щитовидной железы. Автор высказал предположение о возникновении некоторого подобия самоконтроля пролиферации и дифференцировки клеток, сходного с супрессивной терапией L-T₄ у больных, оперированных по поводу РЩЖ. Механизм, лежащий в основе таких изменений, до конца не ясен, однако известно, что ТТГ является гормоном роста клеток щитовидной железы, а исследования на модели животных показали, что подавление выработки ТТГ предотвращает развитие РЩЖ [19]. Кроме того, в нескольких исследованиях была продемонстрирована канцерогенная роль ТТГ [19–20], хотя до настоящего времени не существует доказа-

тельств непосредственной онкогенной роли ТТГ в канцерогенезе в организме человека.

В ходе нашей работы была продемонстрирована небольшая тенденция к увеличению уровня ТТГ, хотя, несмотря на указания на активность опухолевого роста, данный показатель оказался статистически недостоверным. Более того, уровень ТТГ никак не коррелировал с ростом узла (рис. 5). Таким образом, ни один из показателей, мониторировавшихся в динамике, не оказался информативным. Более того, даже при наличии роста узла и изменения уровня ТТГ проведение повторной ТАБ оказалось нецелесообразным ввиду ее неинформативности и отсутствия влияния на дальнейшую тактику ведения пациента.

Заключение

Таким образом, длительное наблюдение пациентов с изначально доброкачественным заключением приводит к увеличению числа повторных биопсий, что не только невыгодно с точки зрения финансирования, но и неинформативно, так как процент выявленных при этом злокачественных новообразований статистически незначим. Представленное выше наблюдение показало, что проведение повторной ТАБ пациентам с доказанным доброкачественным новообразованием щитовидной железы нецелесообразно даже при наличии данных за рост узла и изменение концентрации ТТГ и независимо от возраста.

Список литературы

1. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. Arch Intern Med. 1996;156:2165-2172.
2. Wong CKM, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. World J Surg. 2000;24:934-941.
3. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev. 2003;24:102-132.
4. Hegedus L. The thyroid nodule. N Eng J Med. 2004;351:1764-1771.
5. Singh RS, Wang HH. Timing of repeat thyroid fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules. Acta Cytologica. 2011;55:544-548.
6. Lawrence W Jr, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. J Surg Oncol. 2002;80:157-170.
7. Chehade JM, Silverberg AB, Kim J et al. Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. Endocr Pract. 2001;7:237-243.
8. Flanagan MB, Ohori NP, Carty SE, Hunt JL. Repeat thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with initial benign cytologic results. Am J Clin Pathol. 2006;125:698-702.
9. Aguilar J, Rodriguez JM, Flores B et al. Value of repeated fine-needle aspiration cytology and cytologic experience in the management of thyroid nodules. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;119:121-124.

10. *Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK.* Is repeated fine-needle aspiration cytology useful in the management of patients with benign nodular thyroid disease? *Thyroid.* 2000;10:489-492.
11. *Orlandi A, Puscar A, Capriata E et al.* Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid.* 2005;15:274-278.
12. *Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K.* Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: An analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid.* 2007;17:1061-1066.
13. *Shin JH, Han B-K, Ko K et al.* Value of repeat ultrasound-guided fine-needle aspiration in nodules with benign cytological diagnosis. *Acta Radiol.* 2006;47:469-473.
14. *Lee S, Skelton TS, Zheng F et al.* The biopsy-proven benign thyroid nodule: Is long-term follow-up necessary? *J Am Coll Surg.* 2013;1:8.
15. *Haymart MR, Replinger DJ, Levenson GE et al.* Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:809-814.
16. *Boelaert K, Horacek J, Holder RL.* Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4295-4301.
17. *Boelaert K.* The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2009;16:1065-1072.
18. *Fiore E, Rago T, Provenzale MA et al.* Lower levels of TSH are associated to a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer.* 2009;16:1251-1260.
19. *Brewer C, Yeager N, Di CA.* Thyroid-stimulating hormone initiated proliferative signals converge in vivo on the mTOR kinase without activating AKT. *Cancer Research.* 2007;67:8002-8006.
20. *Yeager N, Klein-Szanto A, Kimura S, Di CA.* Pten loss in the mouse thyroid causes goiter and follicular adenomas: insights into thyroid function and Cowden disease pathogenesis. *Cancer Research.* 2007;67:959-966.
21. *Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19:1167e1214.
22. *AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines.* *Endocr Pract.* 2010;16:1-43.
23. *Ванушко ВЭ, Кузнецов НС, Бельцевич ДГ и др.* Прицельная тонкоигольная пункционная биопсия в диагностике рака щитовидной железы. *Хирургия.* 2003;10:67-72.
24. *Seong N.* Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: Correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol.* 2004;60:145-147.