

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА

Катанян Г.А.*¹, Дурлештер В.М.¹, Измайлова Л.Г.¹, Зенцова О.А.¹,
Дряева Л.Г.¹, Колесников Н.Н.², Титов С.Е.²

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.10.86.009

¹ ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2 Минздрава
Краснодарского края, Краснодар

² Институт молекулярной и клеточной биологии,
Сибирское отделение РАН, Новосибирск

Резюме. Рак щитовидной железы (ЩЖ) является самым распространенным заболеванием эндокринной системы и имеет тенденцию к увеличению во всех странах мира. Основным методом дооперационной диагностики узлов ЩЖ является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием полученных препаратов. ТАПБ с последующим цитологическим заключением требует большого опыта от исполнителя и относительно часто приводит к ошибкам (Stevens et al., 2009). Доля неинформативных пункций составляет в разных медицинских учреждениях 5–12%. Кроме того, даже при адекватном заборе материала, до 30% случаев заключение оказывается неопределенным, поскольку цитологических признаков оказывается недостаточно для разделения доброкачественных и злокачественных опухолей. Единственным доказательством высокодифференцированного фолликулярного рака является обнаружение инвазии опухоли в сосуды и капсулу, что невозможно обнаружить при цитологическом исследовании.

Цитологические образцы 61 пациента, полученные при проведении стандартной тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, подвергнуты молекулярно-генетическому анализу в Институте молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения РАН. Проведя анализ основных методов диагностики узловых образований щитовидной железы, можно сделать вывод, что молекулярный анализ позволяет не только выявлять злокачественный процесс, но и определять тип злокачественного поражения и степень биологической агрессивности опухоли. Молекулярный анализ позволяет улучшить дифференциальную диагностику рака, превышая по точности, в ряде случаев, гистологическое исследование. Целесообразно использовать молекулярное исследование при получении неопределенных результатов цитологического исследования: III и IV класс по Bethesda, а также при противоречивых результатах цитологического, ультразвукового и гистологического исследований.

Ключевые слова: узловой зоб, ультразвуковое исследование, пункционная биопсия, рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое исследование.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самым распространенным заболеванием эндокринной системы и имеет тенденцию к увеличению во всех странах мира. По оценкам зарубежных экспертов, при сохранении текущих темпов прироста заболеваемости РЩЖ уже к 2020 г. станет самой распространенной опухолью у женщин. В РФ прирост абсолютного числа заболевших РЩЖ в период с 2004 по 2014 гг. составил 36,5% у женщин и 15,5% — у мужчин, оба пола — 18,5%.

От всех злокачественных опухолей на долю РЩЖ приходится около 0,5–1% мужского населения и 1–4,4% — женского. РЩЖ встречается в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин, и обычно представлен в виде узловых образований, которые выявляются (по различным данным)

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NODULES OF THE THYROID GLAND USING THE MOLECULAR GENETIC METHOD

Katanyan G.A.*¹, Durlshter V.M.¹, Izmajlova L.G.¹, Zencova O.A.¹, Dryaeva L.G.¹,
Kolesnikov N.N.², Titov S.E.²

¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar

² Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences, Novosibirsk

Abstract. Thyroid Cancer is the most common disease of the endocrine system and tends to increase in all countries of the world. The main method of preoperative diagnosis of thyroid nodes is fine-needle aspiration puncture biopsy (TAPB) under ultrasound control, followed by cytological examination of the obtained drugs. TAPB followed by cytological conclusion requires a lot of experience from the performer and relatively often leads to errors (Stevens et al., 2009). The share of uninformative punctures in different medical institutions is 5–12%. In addition, even with adequate sampling of the material, up to 30% of cases the conclusion is uncertain, because the cytological signs are not enough to separate benign and malignant tumors. The only evidence of highly differentiated follicular cancer is the detection of invasion of the tumor into the vessels and capsule, which is impossible to detect in cytological examination.

Cytological samples of 61 patients obtained during standard fine-needle aspiration puncture biopsy were subjected to molecular genetic analysis at the Institute of molecular and cell biology of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk. After analyzing the main methods of diagnosis of thyroid nodules, it can be concluded that the molecular analysis allows not only to identify the malignant process, but also to determine the type of malignant lesions and the degree of biological aggressiveness of the tumor. Molecular analysis can improve the differential diagnosis of cancer, exceeding the accuracy, in some cases, histological examination. It is advisable to use molecular research in obtaining uncertain results of cytological research: class III and IV by Bethesda, as well as conflicting results of cytological, ultrasound and histological studies.

Keywords: nodular goiter, ultrasound examination, puncture biopsy, thyroid cancer, molecular genetic study.

у от 4 до 40% населения. По данным ВОЗ за последние 20 лет заболеваемость РЩЖ в странах Европы и США удвоилась, главным образом, за счет лиц молодого и среднего возраста [1].

Основным неинвазивным методом диагностики узловых образований является ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ. С помощью УЗИ определяются подозрительные эхографические признаки опухолевого поражения ЩЖ. Подозрительными признаками являются (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов): гипоэхогенная солидная структура, неровный, нечеткий или полициклический контур точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты), преобладание высоты узла над шириной

* e-mail: katanyan.g@mail.ru

(«выше, чем шире»), увеличенные лимфоузлы шеи [2].

В зависимости от количества подозрительных эхографических признаков, позволяющих предположить злокачественность или доброкачественность узла ЩЖ система TI-RADS (от англ. Thyroid Imaging Reporting and Data System), предложенная в 2009 г. E. Horvath и соавт. и модифицированная в 2011 г. J.Y. Kwak, определяет риск РЩЖ [3].

TI-RADS 1 — пациенты с неизменённой паренхимой. TI-RADS 2 отсутствуют признаки злокачественности (это коллоидные кисты ЩЖ, губчатые кисты, кисты с пристеночным компонентом) — 0–4%. TI-RADS 3 — отсутствие признаков злокачественности, но с наличием изо- или гиперэхогенных узлов с эксцентрично-расположенными анэхогенными включениями) — менее 5%; TI-RADS 4a — наличие одного признака злокачественности: 5–10%; TI-RADS 4b — двух признаков и более, но отсутствием регионарной лимфаденопатии — 10–80%; TI-RADS 5 — наличие трёх-пяти признаков или выявленным метастатическим поражением зон регионарного лимфооттока — более 80%. Однако, данная методика носит субъективный характер и сильно зависит от квалификации врача ультразвуковой диагностики и разрешающей способности УЗ-аппарата.

Основным методом дооперационной диагностики узлов ЩЖ является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием полученных препаратов [2]. Специалисты цитологической диагностики во всем мире в настоящее время используют классификацию поражений ЩЖ по системе Bethesda (Bethesda Reporting System for Thyroid FNA Cytology, USA 2009 г.) [5]. В этой классификации выделяют 6 основных диагностических категорий, и, при этом, специалисты присваивают каждой категории так называемый риск злокачественности, т.е. в каком проценте случаев при постановке того или иного цитологического диагноза гистологически выявляется злокачественная опухоль.

- I. Недиагностический материал (кровь, артефакты, клеточный состав скудный или отсутствует, содержимое кисты) 1–4%.
- II. Доброкачественные изменения (коллоидный узел, аутоиммунный тиреоидит, токсический зоб) 0–3%.
- III. Атипия неясного значения 5–15%.
- IV. Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию (в том числе из клеток Гюртля) 15–30%.
- V. Подозрение на рак (папиллярный, медулярный, низкодифференцированный) 60–75%.
- VI. Рак (папиллярный, медулярный, низкодифференцированный, лимфома и т.д.) 97–99%.

По различным оценкам, ТАПБ в 15–30% случаев не может дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли ЩЖ. В этих случаях заключения по цитологическому исследованию формулируются как

«фолликулярная неоплазия», «фолликулярная опухоль» или «новообразование ЩЖ», которые представляют собой гетерогенную группу так называемых «неопределённых» изменений — как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний, имеющих сходную цитоморфологическую картину. Только 10–15% из них при гистологическом исследовании действительно оказываются злокачественными [4].

Принадлежность образца к первой категории вообще не позволяет выставить диагноз при цитологическом исследовании. Доля неинформативных пункций составляет в разных медицинских учреждениях 5–12% [6].

Кроме того, даже при адекватном заборе материала, до 30% случаев заключение оказывается неопределённым, поскольку цитологических признаков оказывается недостаточно для разделения доброкачественных и злокачественных опухолей.

Метаанализ, проведенный M. Bongiovanni и соавт. (2012), показал, что частота «неопределённого» цитологического заключения может достигать 20–30% [7].

Согласно классификации Bethesda (Национальный институт рака, США) выделяют 3 типа цитологических «неопределённых» диагнозов: Bethesda III, IV, V. Одной из причин относительно большого количества ошибочных диагнозов фолликулярных опухолей является также отсутствие объективных критериев дифференциальной диагностики. Единственным доказательством высокодифференцированного фолликулярного рака является обнаружение инвазии опухоли в сосуды и капсулу, что невозможно обнаружить при цитологическом исследовании.

В случае атипии неясного генеза риск злокачественности оценивается от 5 до 15% и рекомендуется повторная ТАБ. Риск злокачественности при Bethesda IV повышается до 15–30%, а при Bethesda V — до 60–75%.

Таким образом, существует необходимость совершенствования методов диагностики, в частности использование молекулярных маркеров злокачественности.

В качестве молекулярных маркеров РЩЖ могут выступать соматические онкоспецифичные изменения в геноме клеток ЩЖ (точечные мутации в генах BRAF и изоформ гена RAS, перестройки генов RET/PTC, PAX8/PPARγ и др.), наборы микроРНК с указанием значимых изменений их концентраций, а также изменение экспрессии некоторых белок-кодирующих генов и иммуногистохимический анализ содержания их продуктов [8–11].

В настоящий момент в мировой практике для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ существует лишь один нормативный документ, рекомендуемый применение молекулярно-генетических методов: American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer в 2017 г опубликована Bethesda Reporting System for Thyroid FNA Cytology II, содержащая обоснования и рекомендации применения молекулярно-генетических методов исследования в группах III, IV и V [12].

Цель работы: сравнительная оценка информативности применяемых в практике методов диагностики узловых образований ЩЖ, включая молекулярно-генетический метод исследования.

Материал и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты результаты обследования и лечения 61 пациента отделения эндокринной хирургии ГБУЗ ККБ №2, оперированных по поводу мононодозного нетоксического зоба в 2016–2017 гг. Цитологические образцы, полученные при проведении стандартной тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии, подвергнуты молекулярно-генетическому анализу в Институте молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения РАН.

Среди пациентов было 50 (82%) женщин и 11 (18%) мужчин в возрасте от 19 до 64 лет. Проведен анализ только пациентов с мононодозным поражением ЩЖ, исключало ошибки сравнения результатов УЗИ, гистологического исследования и исследование микроРНК.

Результаты

Анализ метода УЗИ-диагностики по системе TIRADS

В данном исследовании, в группу TIRADS 2 (доброкачественные изменения ЩЖ) попало 3 пациента, в 2 случаях был диагностирован коллоидный зоб, у одного пациента — фолликулярная аденома. В группе TIRADS 3 (вероятно доброкачественные изменения ЩЖ) — 33 пациента: в 2 случаях (6,1%) при гистологическом исследовании выявлены доброкачественные образования, в 17 случаях (51,5%) выявлена фолликулярная аденома и в 14 случаях (42,4%) выявлена злокачественная опухоль, что иллюстрирует трудности УЗИ-диагностики злокачественных опухолей в этой группе.

В группе TIRADS IVa (риск малигнизации 5–10%) — у всех 2 пациентов (100%) выявлен папиллярный рак. В группу TIRADS IVb (риск малигнизации 10–80%) попало 14 пациентов: в 2 случаях (14,3%) диагностирована фолликулярная аденома, у 12 (85,7%) выявлены злокачественные опухоли. При TIRADS V у всех 9 пациентов выявлен злокачественный процесс. Все данные суммированы в таблице 1.

Табл. 1.

Классификация УЗ-заключений по TIRADS	TIRADS 2 (n = 3)	TIRADS 3 (n = 33)	TIRADS 4a (n = 2)	TIRADS 4b (n = 14)	TIRADS 5 (n = 9)
Гистологические заключения:					
1. Неопухолевое образование (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	2 (66,7%)	2 (6,1%)	0	0	0
2. Фолликулярная аденома (ФА)	1 (33,3%)	17 (51,5%)	0	2(14,3%)	0
Доброкачественные заключения	3 (100%)	19 (57,6%)	0	2(14,3%)	0
3. Фолликулярный рак (ФР)	0	8 (24,2%)	0	1 (7,1%)	0
4. Фолликулярный вариант папиллярного рака (ФВПР)	0	2 (6,1%)	1 (50%)	3(21,4%)	1(11,1%)
5. Папиллярный рак (ПР)	0	3 (9,1%)	1 (50%)	7 (50%)	8(88,9%)
6. Медулярный рак (МР)	0	1 (3%)	0	1 (7,1%)	0
Злокачественные заключения	0	14 (42,4%)	2(100%)	12 (85,7)	9 (100%)

Анализ цитологических заключений по системе Bethesda

В группе Bethesda II (18 пациентов) у 12 (61,1%) пациентов по патогистологическому исследованию (ПГИ) выявлен доброкачественный процесс, а вот у 7 (38,9%) — злокачественный.

В группе Bethesda IV (27 пациентов) у 15 (55,6%) выявлена злокачественная опухоль. У 12 (44,4%) выявлена фолликулярная аденома. В данной группе у двух пациентов были признаки злокачественного процесса (наличие дооперационного пареза гортани, подтвержденного осмотром ЛОР-врача), однако по ТАБ диагностирована фолликулярная опухоль.

В группе Bethesda VI у всех 15 пациентов подтверждена злокачественная опухоль. Все данные суммированы в таблице 2.

Анализ молекулярно-генетического метода диагностики

В молекулярный анализ было вовлечено пять типов маркеров: наиболее часто встречающиеся при РЩЖ соматические точечные замены в генах BRAF, HRAS и NRAS; соматическая транслокация RET-PTC1; изменение уровня экспрессии гена HMGA2; изменение уровня экспрессии ряда микроРНК, а также соотношение митохондриальной и ядерной ДНК. Последний маркер, не используемый в существующих диагностических решениях, был добавлен, как признак присутствия клеток Гюртля (В-клеток) в клиническом образце.

Поскольку молекулярный анализ позволяет не только выявлять злокачественный процесс, но и определять тип опухоли, образцы разделялись на следующие группы: доброкачественные образования (ДО), фолликулярные опухоли без маркеров злокачественности (ФОБМЗ), фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности (ФОМЗ), В-клеточные фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности (В-ФОМЗ), папиллярный и медулярный раки. Если проводить параллели с гистологической классификацией, то группа ФОБМЗ состоит в основном из фолликулярных аденом с некоторым количеством фолликулярных раков, для которых не было обнаружено молекулярных маркеров злокачественности.

Табл. 2.

Классификация цитологического заключения по Bethesda	Bethesda I (n = 18)	Bethesda IV (n = 27)	Bethesda V (n = 1)	Bethesda VI (n = 15)
Гистологические заключения:				
1. Неопухольевые образования (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	3 (16,7%)	0	1 (100%)	0
2. Фолликулярная аденома	8 (44,4%)	12 (44,4%)	0	0
Доброкачественные заключения	11 (61,1%)	12 (44,4%)	1 (100%)	0
3. Фолликулярный рак	4 (22,2%)	5 (18,5%)	0	0
4. Фолликулярный вариант папиллярного рака	2 (11,1%)	3 (11,1%)	0	2 (13,3%)
5. Папиллярный рак	0	6 (22,2%)	0	13 (86,7%)
6. Медуллярный рак	1 (5,6%)	1 (3,7%)	0	0
Злокачественные заключения	7 (38,9%)	15 (55,6%)	0	15 (100%)

Табл. 3.

Молекулярно-генетические группы	ДО (n = 3)	ФОБМЗ (n = 15)	ФОМЗ (n = 12)	ПР (n = 27)	В-ФОМЗ (n = 2)	МР (n = 2)
Гистологические заключения:						
1. Неопухольевые образования (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	3 (100%)	0	0	0	1 (50%)	0
2. Фолликулярная аденома	0	12 (80%)	4 (33,3%)	0	1 (50%)	0
Доброкачественные заключения	3 (100%)	12 (80%)	4 (33,3%)	0	2 (100%)	0
3. Фолликулярный рак	0	3 (20%)	6 (50%)	2 (7,4%)	0	0
4. Фолликулярный вариант папиллярного рака	0	0	1 (8,3%)	6 (22,2%)	0	0
5. Папиллярный рак	0	0	1 (8,3%)	19 (70,4%)	0	0
6. Медуллярный рак	0	0	0	0	0	2 (100%)
Злокачественные заключения	0	3 (20%)	8 (66,7%)	27 (100%)	0	2 (100%)

Группа ФОМЗ состоит из фолликулярных раков, части фолликулярных вариантов папиллярного рака и небольшого количества фолликулярных аденом для которых были выявлены молекулярные маркеры злокачественности. Группа В-ФОМЗ соответствует В-клеточным фолликулярным ракам.

Во всех исследованиях из группы Bethesda II (6 человек), у которых по ПГИ диагностирован злокачественный процесс, по микроРНК также был диагностирован злокачественный процесс.

Для 6 случаев расхождения результатов молекулярного анализа и ПГИ было проведено экспертное гистологическое исследование, в результате которого в 3 случаях гистологический диагноз «фолликулярная аденома» был изменен на злокачественный (2 ФВПР и 1 ФР), и 3 случая статус злокачественности не претерпел изменений.

Результаты сравнения молекулярного анализа и ПГИ приведены в таблице 3.

Диагностические характеристики

Полученные в ходе исследования данные позволили определить основные диагностические характеристики разных методов: чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного результата (ПЦПР), предсказательную ценность отрицательного результата (ПЦОР), диагностическую точность. Эти данные для цитологического и молекулярного анализа (с учетом пересмотра 3 результатов ПГИ) приведены в таблице 4.

Для цитологического анализа невозможно определить диагностические характеристики выявления злокачественных опухолей, так как группа Bethesda IV (фолликулярная опухоль) может включать как доброкачественные, так и злокачественные опухоли, цитологический анализ, как правило, не позволяет их различить.

Молекулярно-генетический анализ метастазов щитовидной железы

Был проведен молекулярный анализ материала с цитологических стекол 16 пациентов с лимфаденопатией шеи с цитологически выявленным РЩЖ. У 6 пациентов, которым была выполнена одномоментная тиреоидэктомия с фасциально-фулярной лимфодиссекцией молекулярный анализ подтвердил метастазирование в паравазальные лимфоузлы, диагностированное при цитологическом исследовании. У 1 пациента была обнаружена транслокация мутация RET-PTC1. У 5 пациентов была выявлена мутация BRAF V600E, что подтверждает более агрессивную форму течения заболевания папиллярного рака с мутацией в гене BRAF. У 5 пациентов подтверждено отсутствие поражения лимфотических узлов.

У 1 пациентки, при УЗИ лимфоузлов шеи по поводу РЩЖ были выявлены подозрительные лимфоузлы. При ТАБ подозрительных лимфоузлов шеи исключено поражение паравазальных лимфоузлов. Интраоперационно тиреоидэктомия была расширена до удаления лимфоуз-

Табл. 4.

	Чувстви- тельность	Специфич- ность	ПЦПР	ПЦОР	Точ- ность
Bethesda	Цитологический анализ				
II (n = 18)	0,750	0,737	0,167	0,977	0,738
IV (n = 27)	0,556	0,720	0,741	0,529	0,623
V (n = 1)	0,000	0,958	0,000	0,383	0,377
VI (n = 15)	0,375	1,000	1,000	0,457	0,590
	Молекулярный анализ				
ДО (n = 3)	0,750	1,000	1,000	0,983	0,984
ФОБМЗ (n = 15)	0,600	0,927	0,800	0,826	0,820
ФОМЗ (n = 12)	0,500	0,863	0,417	0,898	0,803
ПР (n = 27)	0,960	0,917	0,889	0,971	0,934
В-ФОМЗ (n = 2)	0,000	0,967	0,000	1,000	0,967
МР (n = 2)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Злокач. (n = 37)	0,919	0,625	0,791	0,833	0,803
	Чувстви- тельность	Специфич- ность	ПЦПР	ПЦОР	Точ- ность
Bethesda	Цитологический анализ				
II (n = 18)	0,750	0,737	0,167	0,977	0,738
IV (n = 27)	0,556	0,720	0,741	0,529	0,623
V (n = 1)	0,000	0,958	0,000	0,383	0,377
VI (n = 15)	0,375	1,000	1,000	0,457	0,590
	Молекулярный анализ				
ДО (n = 3)	0,750	1,000	1,000	0,983	0,984
ФОБМЗ (n = 15)	0,600	0,927	0,800	0,826	0,820
ФОМЗ (n = 12)	0,500	0,863	0,417	0,898	0,803
ПР (n = 27)	0,960	0,917	0,889	0,971	0,934
В-ФОМЗ (n = 2)	0,000	0,967	0,000	1,000	0,967
МР (n = 2)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Злокач. (n = 37)	0,919	0,625	0,791	0,833	0,803

лов шеи III группы. Патогистологическое исследование подтвердило метастатическое поражение удаленных лимфоузлов. Молекулярный анализ выявил в лимфоузлах метастазирование с BRAF мутацией.

У 5 пациентов, у которых исключено поражение лимфоузлов шеи по данным ТАБ при молекулярном анализе выявлены метастазы в лимфоузлы. Все пациенты были повторно пересмотрены, 3 выполнена повторная пункция лимфоузлов, у 2 не выявлена лимфаденопатия. У 1 пациентки подтверждено метастазирование в лимфоузел шеи. Пациентка записана на повторное оперативное лечение. И после оперативного лечения метастазирование в паравазальные лимфоузлы подтвердилось. У остальных поражение лимфоузлов шеи не подтвердилось, так как они все были после радиойодтерапии и вероятнее всего произошла абляция лимфоузлов.

Обсуждение

Результаты трех дооперационных методов диагностики сравнили с результатами послеоперационного гистологического анализа. Точность УЗ-метода для

крайних групп (у нас — TIRADS 2 и 5) оказалась достаточно хорошей, для промежуточных групп (3 и 4) — в меньшей степени, например, в группе TIRADS 3 (вероятно доброкачественные изменения ЩЖ) — доброкачественных опухолей и образований оказалось 57,6%, а злокачественных — 42,4%, т.е. почти половина. Таким образом, УЗИ диагностика позволяет надежно выявлять очевидно доброкачественные и злокачественные узлы, в нашем случае это 19,7%, остальные попадают в категорию подозрительных. Цитологический анализ — основной метод дооперационной диагностики, определяющий во многом необходимость операции и ее объем. Этому методу, однако, присущи две проблемы:

1. Даже при адекватном заборе материала в до 30% случаев заключение оказывается неопределенным, поскольку цитологических признаков недостаточно для разделения доброкачественных и злокачественных фолликулярных опухолей и, кроме того, часть результатов составляют атипия неясного значения и недиагностический материал, требующие повторной пункции.
2. Результаты анализа сильно зависят от опыта и внимательности специалиста, т.е. в большой степени зависят от личных качеств человека, который проводит анализ. Из группы Bethesda II у 3 пациентов выявлен коллоидный зоб, у 8 пациентов выявлена фолликулярная аденома — доброкачественная опухоль, и, таким образом, в группе Bethesda II оказалось 61,6% доброкачественных опухолей и образований и 38,9% злокачественных. Последняя цифра является достаточно большой, но надо принять в внимание, что в нашу работу попали только те пациенты, которые были отправлены на операцию, т.е. относительно которых были сомнения в правильности цитологического диагноза. Выявление же злокачественных опухолей характеризовалось 100% специфичностью, но более низкой чувствительностью, поскольку в группу Bethesda VI (злокачественные опухоли) попало только 40%, которые после операции были определены как злокачественные. Остальные в основном попали в группу Bethesda IV (фолликулярные опухоли) и Bethesda II. Молекулярные методы диагностики стали применять лишь несколько лет назад, тем не менее этот метод уже появился в рекомендациях Bethesda 2017 г. Этот подход еще недостаточно отработан, но перспективен, поскольку потенциально может позволить повысить чувствительность и специфичность дооперационной диагностики и, главное, сделать анализ объективным, не зависящим от подготовки специалиста. В нашей работе молекулярно-генетическая диагностика продемонстрировала достаточно высокие диагностические характеристики при выявлении доброкачественных образований, папиллярного рака и медулярного рака. При выявлении В-клеточного рака (2 случая), однако, с гистологическим анализом было полное несоответствие. Не очень высокая точность (80%)

была при разделении фолликулярных опухолей на злокачественные и доброкачественные. Тем не менее, когда для шести случаев расхождения молекулярного и гистологического анализа было проведено повторное экспертное исследование, в трех случаях гистологический диагноз «фолликулярная аденома» был изменен на злокачественный. Наши данные так же продемонстрировали, что молекулярный анализ может быть использован для выявления метастазов в лимфоузлах (по крайней мере, папиллярного рака), однако, данных пока недостаточно для определения чувствительности и специфичности такой диагностики.

Заключение

Молекулярно-генетическое исследование позволяет улучшить дифференциальную диагностику рака, превышая по точности, в ряде случаев, гистологическое исследование. Целесообразно использовать молекулярно-генетическое исследование при получении неопределенных результатов цитологического исследования: 3 и 4 класс по Bethesda, а также при противоречивых результатах цитологического, ультразвукового и гистологического исследований. Требуется улучшить метод с помощью использования новых молекулярных маркеров, особенно в плане разделения фолликулярных опухолей на доброкачественные и злокачественные

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699–706. Doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.
- 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. — Т.11. — №1. — С. 6–27. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Rummyantsev PO, et al. 2016 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine Surgery.* 2017;11(1):6–27. (In Russ).] Doi: 10.14341/serg201716-27.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1748–1751. Doi: 10.1210/jc.2008-1724.
- Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. *Эндокринная хирургия.* Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — С. 125–128. [Dedov II, Kuznetsov NS, Mel'nicenko GA. *Endokrinnaya khirurgiya.* Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. P. 125–128. (In Russ).]
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(5):658–665. Doi: 10.1309/AJCPPLHWM3JV4LA.
- Воробьев С.А. *Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы.* — СПб., 2014. [Vorob'ev SA. *Morfologicheskaya diagnostika zabolevanii shchitovidnoi zhelezy.* St. Petersburg; 2014. (In Russ).]
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012;56(4):333–339. Doi: 10.1159/000339959.
- Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid. *Thyroid.* 2009;19(12):1351–1361. Doi: 10.1089/thy.2009.0240.
- Gómez Sáez JM. Diagnostic and prognostic markers in differentiated thyroid cancer. *Curr Genomics.* 2011;12(8):597–608. Doi: 10.2174/138920211798120826.
- Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer. *Mol Oncol.* 2012;6(6):590–610. Doi: 10.1016/j.molonc.2012.09.006.
- Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med.* 2012;4(3):143–159. Doi: 10.1002/emmm.201100209.
- Новости клинической цитологии России.* — М., 2017. [Novosti klinicheskoi tsitologii Rossii. Moscow; 2017. (In Russ).]