

Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике шейной лимфаденопатии у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы

© *З.Т. Зураева**, *Л.В. Никанкина*, *Г.С. Колесникова*, *Ф.М. Абдулхабирова*, *П.О. Румянцев*, *В.Э. Ванушко*, *Н.М. Малышева*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. Высокая частота регионарного метастазирования при высокодифференцированном раке щитовидной железы (ВДРЩЖ) и недостаточная информативность существующих методов диагностики определяют актуальность поиска более точных тестов.

Цель настоящего исследования – определить прогностическую значимость определения тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы (ТАБ-ТГ) и порог диагностического уровня в выявлении регионарных метастазов ВДРЩЖ.

Методы. Ретроспективное исследование, включившее 245 пациентов с рецидивом ВДРЩЖ ($n = 123$) и узловыми изменениями в щитовидной железе ($n = 122$) с подозрительными одиночными или множественными регионарными лимфатическими узлами. Всем пациентам была выполнена ТАБ-ТГ, исследованы уровни сывороточного тиреоглобулина (сТГ), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), тиреотропного гормона (ТТГ). У 125 пациентов со злокачественными изменениями по данным ТАБ и/или высокими значениями ТГ в смыве было выполнено оперативное лечение. На основании данных гистологического исследования послеоперационного материала все пациенты были разделены на две группы: с реактивными ($n = 23$) и метастатическими ($n = 102$) изменениями в лимфатических узлах. Определение ТГ в смыве выполняли на автоматизированной системе Cobas 601 (Roche, Франция).

Результаты. Все пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и уровню ТТГ, сТГ, АТ-ТГ. Медиана ТАБ-ТГ в группе пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов составила 537,0 [0,1; 1000], в группе пациентов с реактивными изменениями – 17,9 [0,5; 158,0], $p = 0,003$. Чувствительность изолированной ТАБ составила 85%, специфичность – 57%, AUC = 0,618, 95% ДИ 0,516–0,713. Чувствительность и специфичность ТАБ-ТГ – 73 и 100% соответственно, AUC = 0,862, 95% ДИ 0,78–0,92. Оптимальной точкой cut-off для определения злокачественности заболевания установлено значение $>9,2$ нг/мл (чувствительность 75%, специфичность 100%), индекс Юдена 0,73.

Заключение. Дополнительный анализ содержания ТГ в смыве пункционной иглы повышает чувствительность ТАБ в диагностике регионарных метастазов ВДРЩЖ. Значение $>9,2$ нг/мл может быть рекомендовано в качестве порогового значения положительного результата исследования.

Ключевые слова: тиреоглобулин, тонкоигольная аспирационная биопсия, ультразвуковое исследование щитовидной железы, высокодифференцированный рак щитовидной железы, тиреоглобулин в смыве из пункционной иглы.

Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates of lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer

© *Zamira T. Zuraeva**, *Larisa V. Nikankina*, *Galina S. Kolesnikova*, *Fatima M. Abdulhabirova*, *Pavel O. Rumiantsev*, *Vladimir E. Vanushko*, *Natalia M. Malysheva*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Background: The high incidence of cervical lymph nodes metastasis in highly differentiated thyroid carcinoma (DTC) and insufficient of existing diagnostic methods determines the urgency of finding reliable and more effective tests.

Aims: The aim of our study is to determine the prognostic significance of the thyroglobulin measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy (FNA-Tg) and the cut-off value in the diagnosis of DTC lymph nodes metastasis.

Materials and methods: 245 patients evaluated for suspicious cervical lymph nodes were retrospectively reviewed. All patients underwent FNA-Tg, serum thyroglobulin (sTg) levels, thyroglobulin antibodies (Tg-Ab), thyroid-stimulating hormone (TSH) were measured. 125 patients with malignant changes according to FNA and/or high FNA-Tg values underwent surgical treatment. Patients were divided into 2 groups with reactive ($n = 23$) and metastatic ($n = 102$) changes. FNA-TG was assayed on automated system Cobas 601 (Roche, France).

Results: All patients were comparable by sex, age and levels of TSH, sTg, Tg-Ab. The FNA-Tg median in metastatic group was 537.0 [0.1; 1000], and in benign group – 17.9 [0.5; 158.0], $p = 0.003$. The sensitivity of isolated FNA was 85%, specificity 57%, AUC = 0.618, 95% CI 0.516–0.713. The sensitivity and specificity of FNA-Tg was 73% and 100%, respectively, AUC = 0.865, 95% CI 0.78–0.92. The optimal cut-off point for malignancy was >9.2 ng/ml (sensitivity 75%, specificity 100%), Youden Index 0.73.

Conclusions: Additional FNA-Tg may increase the sensitivity of isolated FNA in evaluation of DTC lymph node metastasis. The optimized cut-off value >9.2 ng/ml can be proposed as a diagnostic threshold for the definition of malignancy.

Keywords: *thyroglobulin, fine-needle aspiration biopsy, differentiated thyroid cancer, high-resolution ultrasound, thyroglobulin measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy.*

Обоснование

Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) составляет приблизительно 90% всех карцином щитовидной железы и чаще всего имеет благоприятный прогноз [1]. Так, десятилетняя выживаемость пациентов при папиллярных и фолликулярных гистологических типах опухолей составляет 93 и 85% соответственно. Частота шейного и медиастинального метастазирования достигает 27–46% на момент диагностики заболевания, частота рецидивов заболевания в послеоперационном периоде составляет от 3 до 30% [2]. В настоящее время парадигма диагностики метастатических поражений лимфатических узлов включает в себя ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) подозрительных узлов [3]. УЗИ щитовидной железы выявляет непальпируемые шейные метастазы только в 33–39% случаев [4, 5]. Цитологическое исследование пункционного материала является главным методом диагностики подозрительных лимфатических узлов, особенно у пациентов с неопределяемым уровнем сывороточного тиреоглобулина (сТГ) или йоднегативными метастазами. Несмотря на достаточно высокую точность (чувствительность 75–85%), данный метод имеет свои ограничения. Так, лимфатические узлы небольших размеров технически труднодо-

ступны для ТАБ, а в ряде случаев характерные метастатические морфологические изменения сложно оценить из-за обилия лимфоцитов, гранулоцитов, многоядерных гигантских клеток, некротических изменений и низкой эпителиальной клеточности преимущественно вследствие кистозной дегенерации узлов [6]. Указанные изменения могут приводить к получению 6–8% ложноотрицательных результатов и 20% нерепрезентативных или неинформативных заключений [7].

Таким образом, по-прежнему актуальным остается вопрос разработки прецизионных диагностических тестов для верификации злокачественных изменений в лимфатических узлах. Для улучшения диагностической точности ТАБ был предложен метод определения ТГ в смыве из пункционной иглы.

Тиреоглобулин является тканеспецифичным высокомолекулярным гликопротеином, продуцируемым исключительно нормальными или неопластическими фолликулярными клетками щитовидной железы, что обуславливает высокую клиническую значимость определения уровня ТГ у пациентов с ВДРЩЖ [8]. Впервые метод определения ТГ в смыве из пункционной иглы был применен Pacini и соавт. в 1992 г., продемонстрировав 100% чувствительность по сравнению с 85% чувствительностью изолированной ТАБ [9]. В 1993 г. Lee и соавт. также

подтвердили, что комбинация ТАБ с определением ТГ в смыве позволяет диагностировать большее число метастазов и обладает 100% чувствительностью и специфичностью [10].

В настоящее время место определения ТАБ-ТГ в дифференциальной диагностике шейной лимфаденопатии окончательно не определено. В 2009 г. Американская тиреологическая ассоциация (АТА) рекомендовала использовать ТАБ-ТГ для наблюдения за пациентами с ВДРЩЖ и определения необходимости проведения шейной лимфодиссекции [11, 12]. В 2013 г. Европейская тиреологическая ассоциация (ЕТА) также предложила определять ТГ в смыве из пунктатов подозрительных лимфоузлов пациентов с ВДРЩЖ в послеоперационном периоде, однако качество рекомендации было определено как низкое [13].

Цель

Целью настоящего исследования была оценка информативности определения ТАБ-ТГ в пункционном материале лимфатических узлов по сравнению с изолированной ТАБ в диагностике регионарных метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое одномоментное контролируемое нерандомизированное исследование по оценке диагностической эффективности (чувствительности и специфичности) определения ТАБ-ТГ в диагностике регионарных метастазов ВДРЩЖ.

Критерии соответствия

Исследованы медицинские карты 245 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период с 2012 по 2019 г. В исследование были включены результаты цитологического исследования всех пациентов с рецидивом ВДРЩЖ/узловыми изменениями в щитовидной железе и подозрительными одиночными или множественными регионарными лимфа-

тическими узлами, визуализируемыми по данным УЗИ и доступными для пункции.

Продолжительность исследования

Ретроспективная оценка данных медицинских карт проведена в 2018–2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов проводили в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на аппарате экспертного класса VOLUSON E8.

ТАБ проводили под УЗИ-контролем. Забор материала для определения ТГ в смыве осуществляли с помощью 22G иглы, сразу после забора пункционный материал помещали на покровное стекло и высушивали на воздухе с последующей фиксацией и окраской в готовом спиртовом растворе Май-Грюнвальда и докрашиванием в водном растворе краски Романовского. Параллельно содержимое иглы смывали с помощью 0,5 мл физиологического раствора.

Основной исход исследования

Анализировались показатели чувствительности и специфичности ТАБ-ТГ по сравнению с изолированной ТАБ.

Дополнительные исходы исследования

Определить взаимосвязь ТАБ-ТГ с клиническими и лабораторными показателями (тиреотропный гормон (ТТГ), ТГ).

Анализ в подгруппах

У 125 пациентов с метастатическими изменениями в лимфоузлах по данным ТАБ и/или высокими значениями ТАБ-ТГ была выполнена тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией. В соответствии с результатами гистологического исследования резецированных лимфатических узлов пациенты были разделены на две группы: с метастатическими и реактивными изменениями.

Методика регистрации исходов

Определение ТАБ-ТГ, сТГ (1,4–78,0 нг/мл), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) (0–115 МЕ/

мл) выполняли на автоматизированной системе Cobas 601 (Roche, Франция). Уровень ТТГ определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Architect (США).

Этическая экспертиза

В исследование были включены истории болезни пациентов, которые в рамках наблюдения в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» добровольно в письменной форме выразили согласие на использование своей медицинской информации в научных целях.

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» от 12 сентября 2018 г. (протокол № 15).

Статистический анализ

В работе анализировалась выборка объемом 245 наблюдений, размер выборки предварительно не рассчитывался. Каждое наблюдение содержало 6 переменных, из которых 1 признак был дискретным качественным и 5 признаков непрерывными количественными. Анализ пропущенных значений показал отсутствие случайных пропусков данных (MAR). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка, проверка равенства генеральных дисперсий – с помощью критериев Фишера и Кохрэна. Данные с распределением, отличным от нормального, представлены как медианы (25-й и 75-й квартили). При сравнении двух групп с нормальным распределением использовали методы параметрической статистики – критерий χ^2 . Сравнение групп по уровню ТАБ-ТГ, сТТГ и ТГ осуществляли с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Диагностическую точность тестов изолированной ТАБ и ТАБ-ТГ определяли с помощью сравнения результатов каждого диагностического теста по отношению к окончательному гистологическому диагнозу удаленных лимфоузлов. Оценивали классические индексы для бинарных диагностических целей: площадь под характеристической кривой (AUC ROC), чувствительность, специфичность, доля пациентов с показателями, попадающими в ин-

тервал более 90% прогностической ценности положительного результата (positive predictive value, PPV) и отрицательного результата (negative predictive value, NPV). Оценка качества модели проводилась в соответствии с экспертной шкалой для значений AUC. Оптимальное значение cut-off для ТАБ-ТГ определяли с помощью максимальной оценки чувствительности и специфичности теста, основанного на доле правильно классифицированных пациентов в соответствии с наибольшим значением индекса Юдена. Определение коэффициента корреляции Спирмена проводили для установления взаимосвязи между уровнем ТАБ-ТГ и другими параметрами (возраст, сТГ, ТТГ, АТ-ТГ). Статистический анализ проводили в пакете прикладных программ SPSSv23 Statistics. Анализ характеристических кривых (ROC-анализ) осуществляли в программе MedCalc, версия 18.2.1 (MedCalc Software, Бельгия). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Не было выявлено гендерных ($p = 0,639$) и возрастных различий ($p = 0,815$) у пациентов с реактивными и метастатическими изменениями в лимфатических узлах. В группе пациентов с метастатическими изменениями лимфоузлов были выявлены более высокие значения ТАБ-ТГ ($p = 0,003$). Подробная клиническая и лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

По данным гистологического исследования у 23 пациентов (18,4%) были выявлены реактивные изменения в лимфатических узлах, у 102 пациентов (81,6%) диагностирован ВДРЦЖ (94 ПРЦЖ/ 8 ФРЦЖ) с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Из 23 пациентов с гистологически подтвержденными реактивными изменениями в лимфатических узлах по данным ТАБ в 3 случаях выявлено подозрение

Таблица 1. Клиническая и лабораторная характеристика исследованных групп

Параметр	Метастатические (n = 102)	Реактивные (n = 23)	p
Пол, м/ж	33/69	11/12	0,639*
Возраст, лет	38 [4; 68]	41 [15; 70]	0,815**
ТТГ, мМЕ/л	1,17 [0,02; 7,20]	2,68 [0,07; 9,08]	0,663**
ТГ, нг/мл	0,76 [0,1; 2,0]	0,85 [0,1; 0,88]	1,000**
АТ-ТГ, МЕ/мл	39,42 [5,41; 452,0]	58,23 [3,0; 541,0]	1,000**
ТАБ-ТГ, нг/мл	537,0 [0,1; 1000,0]	17,9 [0,5; 158,0]	0,003**

Примечание: * хи-квадрат; ** U-критерий Манна–Уитни.

на метастазы и в 3 случаях получен неинформативный результат.

В случаях гистологически верифицированных метастазов в лимфатические узлы по данным ТАБ у 86 пациентов (84,3%) выявлены злокачественные изменения, у 12 пациентов (11,7%) – реактивные изменения и у 4 пациентов (3,9%) получен неинформативный результат.

Диагностическая значимость изолированной ТАБ и ТАБ-ТГ, определенная с помощью ROC-анализа, представлена в табл. 2. При сравнительном анализе ROC-кривых разница между значениями AUC составила

0,105 (–0,46–0,25), достигнутый уровень статистической значимости $p = 0,173$ (табл. 2, рисунок).

Оптимальной точкой cut-off для определения злокачественности изменений по данным ТАБ-ТГ установлено значение $>9,2$ нг/мл (чувствительность 75%, специфичность 100%), индекс Юдена 0,73 (табл. 3). Медиана ТАБ-ТГ составила 2,47 [0,5; 9,2] нг/мл (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Связь между уровнем ТАБ-ТГ, возрастом пациентов ($p = 0,19$, $r = 0,08$), уровнем ТГ

Таблица 2. Сравнительная характеристика ROC-AUC тонкоигольной аспирационной биопсии и определения тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV*, %	NPV**, %	AUC (95% ДИ)
ТАБ	85 (75,8–91,8)	57,1 (28,9–82,3)	92,46 (90,62–93,97)	38,00 (27,27–50,18)	0,618 (0,516–0,713)
ТАБ-ТГ	73 (63,3–82,0)	100 (76,8–100,0)	100	35,96 (28,65–44,01)	0,865 (0,783–0,925)

Примечание: * PPV (positive predictive value) – диагностическая значимость положительного теста; ** NPV (negative predictive value) – диагностическая значимость отрицательного теста.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность для значений тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы

Критерий	Чувствительность, %	95% ДИ	Специфичность, %	95% ДИ	+LP	-LR
>1,8	86,17	77,5–92,4	64,29	35,1–87,2	2,41	0,22
>2,1	85,11	76,3–91,6	64,29	35,1–87,2	2,38	0,23
>2,4	85,11	76,3–91,6	71,43	41,9–91,6	2,98	0,21
>2,6	81,91	72,6–89,1	71,43	41,9–91,6	2,87	0,25
>3,2	80,85	71,4–88,2	78,57	49,2–95,3	3,77	0,24
>4,03	78,72	69,1–86,5	78,57	49,2–95,3	3,67	0,27
>4,6	78,72	69,1–86,5	92,86	66,1–99,8	11,02	0,23
>8,3	73,40	63,3–82,0	92,86	66,1–99,8	10,28	0,29
>9,2	73,40	63,3–82,0	100,00	76,8–100,0		0,27
>1000	0,00	0,0–3,8	100,00	76,8–100,0		1,00

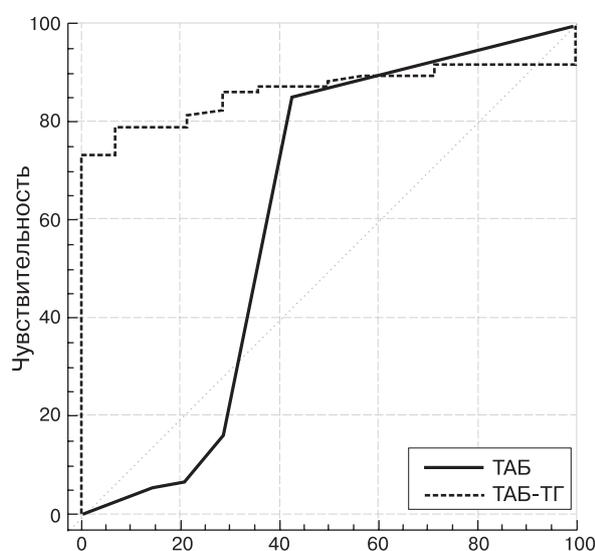


Рисунок. ROC-кривые ТАБ и ТАБ-ТГ.

($p = 0,96$, $r = -0,004$), АТ-ТГ ($p = 0,28$, $r = -0,13$) и ТТГ ($p = 0,69$, $r = -0,03$) была статистически незначимой.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика между метастатическими и реактивными изменениями в лимфатических узлах представляет несомненный интерес, поскольку позволяет провести наиболее раннюю диагностику рецидива, определить показания и объем хирургического лечения, что особенно важно у еще не оперированных пациентов. ТАБ щитовидной железы в настоящее время является золотым стандартом диагностики подозрительных лимфатических узлов при ВДРЩЖ. Чувствительность данного метода определяется числом недиагностированных случаев.

Данные исследований свидетельствуют о перспективах адьювантного метода определения ТГ в смыве из пункционной иглы, позволяющего повысить информативность цитологического исследования в диагностике регионарных метастазов ВДРЩЖ. По данным различных исследований, чувствительность и специфичность ТАБ-ТГ варьируют в диапазоне от 81,4–100 до 85–100% соответственно [7, 14–19].

Резюме основного результата исследования

По данным нашего исследования, чувствительность изолированной ТАБ составила 85%, специфичность – 57%. Комбинация ТАБ с определением уровня ТГ в смыве повысила специфичность метода до 100%.

Обсуждение основного результата исследования

Неинформативные результаты ТАБ могли быть обусловлены небольшими размерами лимфоузлов, топическими характеристиками, а также кистозными изменениями, при которых клеточный материал крайне скуден или не определяется в пунктате. Цитологическая гипердиагностика метастатического поражения при реактивной доброкачественной гиперплазии лимфоузла могла быть связана со сложностью дифференциальной диагностики незрелых форм лимфоцитов, формирующих структуры, сходные с папиллярными.

Тем не менее по-прежнему дискуссионным остается вопрос порогового значения уровня ТАБ-ТГ для определения злокачественного поражения. По данным литературы, значения cut-off ТАБ-ТГ варьируют от 0,9 до 39 нг/мл в зависимости от методики определения ТГ [15, 20, 21]. В некоторых исследованиях оптимальную точку cut-off определяли как среднее -2 SD для значений ТАБ-ТГ у пациентов с отрицательным цитологическим заключением [22]. Ряд авторов полагают, что значения ТАБ-ТГ, превышающие его сывороточную концентрацию, являются достаточными для диагностики злокачественных изменений [16, 23, 24]. Вои и соавт. использовали наибольшие значения ТАБ-ТГ, определенные в доброкачественных лимфатических узлах по данным УЗИ после 6–12 мес наблюдения [14]. По другим данным, оптимальные значения cut-off определяли на основе максимального количества правильно классифицированных пациентов по результатам ROC-анализа [16, 17, 19]. На результаты теста могут влиять факторы, которые могут привести к получению как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, – некоторые гистологические

типы карцином (недифференцированные раки щитовидной железы) с низкой экспрессией ТГ, определяемой степенью дифференцировки опухолевой ткани. Данный метод может быть особенно эффективен в случаях метастазов с кистозной дегенерацией или иных случаях малоинформативного цитологического заключения, кроме того, на результаты исследования не влияет уровень циркулирующих АТ-ТГ, что определяет его высокую диагностическую точность [25]. Поскольку на результаты исследования не влияет также наличие интактной тиреоидной ткани, он может быть использован в скрининге метастазов как у пациентов, повергшихся оперативному лечению, так и перед подготовкой к нему для установления стадии опухолевого процесса. Для исключения получения ложноположительных результатов в случае, если пациенту была проведена радиоiodабляция, интервал между лечением и проведением ТАБ-ТГ должен быть достаточным (не менее 3 мес).

Важным вопросом в определении оптимальных значений cut-off для ТАБ-ТГ является разнообразие имеющихся диагностических наборов и различных техник определения, а также объема жидкости, используемой для промывания шприца. В качестве жидкости для смыва может использоваться 0,9% физиологический раствор или сыворотка, предоставляемая фирмой-производителем вместе со стандартными наборами для определения ТГ. Поскольку количество раствора, включаемого в наборы, лимитировано и стоимость его высока, предпочтительно использование физиологического раствора, что позволит исключить колебания в уровне ТГ. В различных исследованиях объем жидкости для смыва варьирует от 0,5 до 3,0 мл, однако чаще всего используется 1,0 мл раствора. В качестве емкости для сбора материала рекомендуется использовать обычные пробирки для сыворотки, что позволяет избежать получения заниженных значений ТГ при использовании пробирок с гепарином лития или разделительным гелем. Также остается важным вопрос представления результатов, так, ряд авторов используют нг/мл (или нг/л), в то время как другие – единицы нг/пункцию [26].

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что интерпретация результатов ТАБ-ТГ требует осторожности со стороны клинициста. Для внедрения ТАБ-ТГ в клиническую практику требуется стандартизация метода и валидация диагностических значений.

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования являются ретроспективный характер, нерепрезентативность выборки, а также небольшой размер группы с доброкачественными изменениями, подтвержденными гистологическим исследованием, что ограничивает экстраполируемость результатов и выводов исследования. Кроме того, на результаты исследования могли повлиять технические ошибки иммунометрического метода определения ТГ, связанные с высокой концентрацией аналита, что сопровождается развитием hook-эффекта и, как следствие, получением ложноотрицательного результата. Наличие резидуальной тиреоидной ткани в хирургическом ложе, контаминация пунктатов кровью с высоким уровнем ТГ также могли привести к получению ложноположительных результатов даже в отсутствие метастазов.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что определение ТГ в смыве из пункционной иглы является высокоспецифичным методом диагностики метастазов ВДРЩЖ, а значения $>9,2$ нг/мл могут быть предложены в качестве порогового уровня для определения метастатического поражения лимфатического узла.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Зураева З.Т. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Никанкина Л.В., Колесникова Г.С. –

концепция и дизайн исследования, контроль всего процесса проведения научного исследования, организация проведения лабораторного исследования, написание текста; Абдулхабилова Ф.М. – организация цитологического исследования, написание текста; Румянцев П.О. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Ванушко В.Э. – обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Малышева Н.М. – концепция и дизайн исследования, организация проведения лабораторного исследования, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Список литературы (References)

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
2. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-1463. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7407>.
3. 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. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №1. – С. 6-27. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Rumiantsev PO, et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine surgery*. 2017;11(1):6-27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>.
4. Sturgeon C, Yang A, Elaraj D. Surgical management of lymph node compartments in papillary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(1):17-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.08.013>.
5. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg*. 2006; 141(5):489-494; discussion 494-486. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.5.489>.
6. Torres MR, Nobrega Neto SH, Rosas RJ, 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: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0244>.
7. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 1999;9(2):105-111. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.105>.
8. Hasbek Z, Turgut B, Kilicli F, et al. Importance of postoperative stimulated thyroglobulin level at the time of ¹³¹I ablation therapy for differentiated thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(6):2523-2527.
9. 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):1401-1404. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.74.6.1592886>.
10. 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):1970-1982. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1098>.
11. Cooper SD, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>.
12. Stack BC, Jr., Ferris RL, Goldenberg D, et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(5):501-508. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0312>.
13. Leenhardt L, Erdogan MF, 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):147-159. doi: <https://doi.org/10.1159/000354537>.
14. Al-Hilli Z, Strajina V, McKenzie TJ, 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):739-744. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5625-1>.
15. Achille G, Garrisi VM, Russo S, et al. Thyroglobulin determination in fine needle aspiration biopsy washout of suspicious lymph nodes in thyroid carcinoma follow up. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2017;17(3):213-218. doi: <https://doi.org/10.2174/187153031766617053109250>.
16. Kim MJ, Kim EK, Kim BM, 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):145-151. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03297.x>.
17. Bournaud C, Charrie A, Nozieres C, et al. Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates of lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a simple definition of the threshold value, with emphasis on potential pitfalls of the method. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(8):1171-1177. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.220>.
18. Zanella AB, Meyer ELS, Balzan L, et al. Thyroglobulin measurements in washout of fine needle aspirates in cervical lymph nodes for detection of papillary thyroid cancer metastases. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(6):550-554. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-2730201000600007>.

19. Sohn YM, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY. Diagnostic performance of thyroglobulin value in indeterminate range in fine needle aspiration washout fluid from lymph nodes of thyroid cancer. *Yonsei Med J.* 2012;53(1):126-131. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.1.126>.
20. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4278-4281. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1075>.
21. Achille G, Garrisi VM, Russo S, et al. Thyroglobulin determination in fine needle aspiration biopsy washout of suspicious lymph nodes in thyroid carcinoma follow up. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2017;17(3):213-218. doi: <https://doi.org/10.2174/1871530317666170531092501>.
22. Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, et al. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid.* 2003;13(12):1163-1167. doi: <https://doi.org/10.1089/10507250360731578>.
23. Jeon SJ, Kim E, Park JS, et al. Diagnostic benefit of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for diagnosing metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid cancer: correlations with US features. *Korean J Radiol.* 2009;10(2):106-111. doi: <https://doi.org/10.3348/kjr.2009.10.2.106>.
24. Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K, et al. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 2005;29(4):483-485. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7701-0>.
25. Duval M, Zanella AB, Cristo AP, et al. Impact of serum TSH and anti-thyroglobulin antibody levels on lymph node fine-needle aspiration thyroglobulin measurements in differentiated thyroid cancer patients. *Eur Thyroid J.* 2017;6(6):292-297. doi: <https://doi.org/10.1159/000479682>.
26. Giovanella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, et al. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(9):1301-1314. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0813>.

Информация об авторах (Authors info)

Зураева Замира Тотразовна* [Zamira T. Zuraeva, MD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; eLibrary SPIN: 6002-0455; e-mail: zuraeva_zamira@mail.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-2171>; eLibrary SPIN: 7716-9680; e-mail: kolesnikova21@yandex.ru

Абдулхабирова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulhabirova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; eLibrary SPIN: 2462-1115; e-mail: a-fatima@yandex.ru

Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Rumiantsev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

Ванушко Владимир Эдуардович, д.м.н. [Vladimir E. Vanushko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6338-7490>; eLibrary SPIN: 6097-8990; e-mail: vanushko.thyroid@gmail.com

Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Как цитировать

Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С., Абдулхабирова Ф.М., Румянцев П.О., Ванушко В.Э., Малышева Н.М. Определение тиреоглобулина в смыве из пункционной иглы в дифференциальной диагностике шейной лимфаденопатии у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы // Эндокринная хирургия. – 2019. – Т. 13. – №1. – С. 17–25. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9824>

To cite this article

Zuraeva ZT, Nikankina LV, Kolesnikova GS, Abdulhabirova FM, Rumiantsev PO, Vanushko VE, Malysheva NM Thyroglobulin measurement in fine-needle aspirates of lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Endocrine surgery.* 2019;13(4):17-25. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9824>

Рукопись получена: 28.11.2018.

Рукопись одобрена: 21.05.2019.

Опубликована online: 10.06.2019.

Received: 28.11.2018.

Accepted: 21.05.2019.

Published online: 10.06.2019.