

# 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 сыровоточного 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 ВДРЦЖ 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 ВДРЦЖ 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 ВДРЦЖ.

### 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 ВДРЦЖ/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  $\chi^2$ . 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

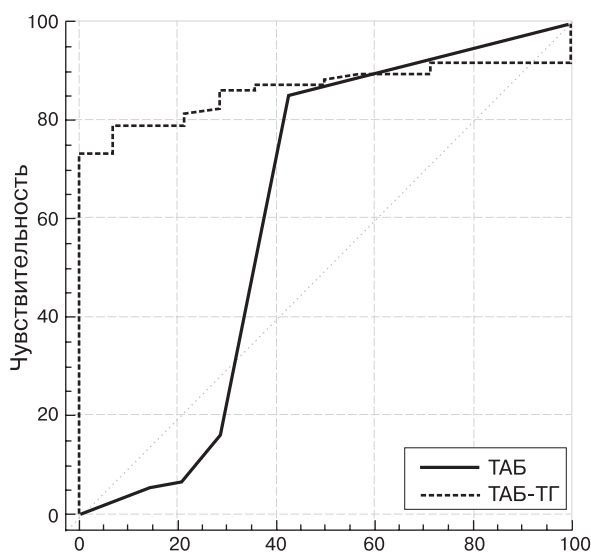


Рисунок. ROC-кривые ТАБ и ТАБ-ТГ.

( $p = 0,96$ ,  $r = -0,004$ ), 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]. Воi 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 <sup>131</sup>I 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/s0004-27302010000600007>.



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

**Абдулхабилова 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., Абдулхабилова 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.