

## Оригинальные работы

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАКЛЮЧЕНИЙ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КАТЕГОРИЙ НЕЗАВИСИМЫХ ЦИТОЛОГОВ

*Семкина Г.В.<sup>1</sup>, Абросимов А.Ю.<sup>3</sup>, Абдулхабилова Ф.М.<sup>1</sup>,  
Воробьев С.Л.<sup>2</sup>, Куляш А.Г.<sup>2</sup>, Ванушко В.Э.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ “Эндокринологический научный центр” (директор – акад. РАН и РАМН Дедов И.И.)  
Министерства здравоохранения России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ “Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова”, Санкт-Петербургский  
клинический комплекс (директор – доктор мед. наук Федотов Ю.Н.)

<sup>3</sup> ФГБУ “Медицинский радиологический научный центр” (директор – акад. РАМН, проф. Цыб А.Ф.)  
Министерства здравоохранения России, г. Обнинск

Семкина Г.В. – аспирант ФГБУ ЭНЦ; Абросимов А.Ю. – доктор мед. наук, профессор, заведующий клинко-морфологическим отделом ФГБУ “Медицинский радиологический научный центр” МЗ РФ; Абдулхабилова Ф.М. – кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ ЭНЦ; Воробьев С.Л. – кандидат мед. наук, заведующий лабораторией морфологических исследований ФГУ СПКК “НМХЦ им. Н.И. Пирогова”; Куляш А.Г. – сотрудник лаборатории морфологических исследований ФГУ СПКК “НМХЦ им. Н.И. Пирогова”; Ванушко В.Э. – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ ЭНЦ.

Статья посвящена актуальности применения Бетестовской классификационной системы интерпретации результатов тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) на практике. В данной работе было проведено исследование 104 цитологических препаратов пунктатов узлов щитовидной железы, взятых у пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы. Пересмотр цитологических результатов осуществлялся четырьмя высококвалифицированными цитологами, работающими на базе трех ведущих медицинских центров РФ. Также было проведено сравнение ответов каждого цитолога между собой по диагностическим категориям Бетестовской классификации. Статистическая обработка данных показала, что при пересмотре биопсийных препаратов не наблюдалось статистически достоверных различий между первоначальными цитологическими заключениями и результатами независимых цитологов. При анализе полученных данных было установлено, что основное расхождение цитологического и гистологического исследования составляет диагностика папиллярного и медулярного рака, а также “фолликулярных новообразований”. При сопоставлении результатов гистологического исследования с заключением каждого из цитологов было установлено, что основное расхождение составляло определение папиллярного рака и “фолликулярного новообразования”. Полученные данные свидетельствуют о том, что Бетестовская классификация позволяет точнее интерпретировать результаты ТАБ, что приводит к применению более продуманной тактики ведения пациента.

**Ключевые слова:** узловой зоб, тонкоигольная аспирационная биопсия, цитологическая оценка, Бетестовская классификация.

### Comparative analysis of cytological findings and diagnostic categories of independent cytopathologists

*Semkina G.V.<sup>1</sup>, Abrosimov A.U.<sup>3</sup>, Abdulhabirova F.M.<sup>1</sup>,  
Vorobjov S.L.<sup>2</sup>, Kulyash A.G.<sup>2</sup>, Vanushko V.E.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Federal Research Center of Endocrinology, Moscow

<sup>2</sup> National Medical Surgical Center. N. Pirogov-Saint Petersburg Clinical Complex

<sup>3</sup> Medical Radiology Research Center, Obninsk

The article is devoted to the relevance of the application of the Bethesda classification system of interpretation of FNA in practice. In this study was investigated 104 cytological specimens of the thyroid gland from patients with various diseases of the thyroid gland. Revision of the cytological results was carried out by four highly qualified cytopathologists, working on the basis of three leading medical centers in the Russian Federation. Also, the responses of each cytopathologist by diagnostic categories Bethesda Classification were compared. Statistical analysis showed that by the revision of the biopsy specimens there were no statistically significant differences between the initial cytologic findings and the results of independent cytopathologists. In analyzing the data, it was found that the

fundamental error of cytological diagnosis were papillary carcinoma, medullary carcinoma, as well as “follicular neoplasm”. Comparing the results of histological examination with the responses of the cytopathologists was found that the major fault was the definition of papillary carcinoma and “follicular neoplasm”. The results suggest that Bethesda Classification allows to achieve the best results in the interpretation of the results of FNA, which leads to a more elaborate tactics of treatment of the patient.

**Key words:** nodular goiter, FNA, cytological evaluation, Bethesda Classification.

## Введение

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) — широко распространенная патология, которая ежегодно диагностируется приблизительно у 25 000 из 100 000 человек в Европе и 20 000 из 100 000 человек в США. Большинство из этих образований доброкачественные, рак щитовидной железы (РЩЖ) диагностируется менее чем в 10% случаев [1–3].

Многими исследованиями показано, что пальпируемые узлы встречаются в общей популяции достаточно часто — в 4–8% случаев [4]. Данные аутопсий и УЗИ подтверждают тот факт, что распространенность выявления узловых образований ЩЖ достигает 50%, а по некоторым данным — 76% [5–6]. В США ежегодная выявляемость узлового зоба составляет 1%, что в пересчете на население дает 300 000 новых случаев в год [8]. Дифференциальная диагностика разных по характеру узловых образований ЩЖ далека от совершенства [9]. В настоящее время метод пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием полученного аспирата является ключевым методом дифференциальной диагностики различных форм узлового зоба.

## Классификация

В октябре 2007 г. в Национальном институте рака г. Бетесда (США) проводилось обсуждение вопросов, касающихся интерпретации результатов ТАБ ЩЖ [10]. Результатом кропотливого труда специалистов стала усовершенствованная Бетестовская классификационная система интерпретации результатов ТАБ, состоящая из 6 пунктов [11], цель которой заключается в оценке риска злокачественности. В результате некоторой доработки классификация приобрела следующий вид [12]:

1. “Доброкачественное образование”. Данная категория имеет низкий риск злокачественности. Таким больным рекомендуется динамическое наблюдение за размерами узла.

2. “Атипия неопределенного значения”. Риск злокачественности такого образования составляет 5–10%. Пациентам с таким заключением рекомендуется повторное проведение ТАБ (так как зачастую

причиной такого заключения может быть плохое качество препарата), а также сопоставление результатов клинического и ультразвукового исследований.

3. “Фолликулярная неоплазия” имеет умеренный риск злокачественности (20–30%). Таким пациентам рекомендовано проводить гемитиреоидэктомию с последующим интраоперационным патоморфологическим исследованием удаленной доли ЩЖ.

4. “Подозрение на злокачественность” (высокий риск злокачественности — 50–75%). Данный термин используется при возникновении предположения о наличии папиллярного РЩЖ, медуллярного РЩЖ (для подтверждения данного диагноза рекомендуется провести исследование уровня кальцитонина в сыворотке крови), при обнаружении тотального некроза клеток — анапластического РЩЖ и др. При получении данного цитологического заключения рекомендуется оперативное лечение.

5. “Злокачественное образование”.

6. “Неинформативный материал”. Данное заключение формулируется в том случае, если препарат имеет недостатки в виде малого количества материала, отсутствия фолликулярных клеток или при его плохой фиксации. Таким пациентам рекомендуется повторное проведение ТАБ.

## Методы исследования

Мы провели исследование 104 цитологических препаратов пунктатов узлов ЩЖ. Пунктаты были взяты у пациентов с различными заболеваниями ЩЖ. Все пациенты впоследствии были оперированы в хирургическом отделении ФГБУ ЭНЦ с последующим гистологическим исследованием удаленного материала.

На первом этапе нашей работы проводилось сопоставление результатов цитологического и гистологического исследований препаратов ЩЖ с оценкой количества ложноотрицательных и ложноположительных заключений для каждого конкретного клинико-морфологического варианта. Затем осуществлялся пересмотр цитологических результатов четырьмя высококвалифицированными цитологами, работающими на базе двух ведущих медицинских центров РФ. Далее оценивались результаты работы

Для корреспонденции: Ванушко Владимир Эдуардович — 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11.  
E-mail: vanushko@hotmail.com

**Таблица 1.** Сопоставление результатов исходного цитологического и гистологического исследований

Диагноз	Гистологическое заключение		Цитологическое заключение	
	частота	%	частота	%
Узловой коллоидный зоб	45	43,3	45	43,3
Фолликулярное новообразование	19	17,3	47	45,2
Папиллярный рак	27	26,0	10	9,6
Фолликулярный рак	2	1,9	0	0,0
Хронический аутоиммунный тиреоидит	5	4,8	5	4,8
Медулярный рак	8	7,7	0	0,0
Всего диагнозов на 104 препарата	106	101,0	107	102,9

**Таблица 2.** Сопоставление результатов исходного гистологического, цитологического исследований и пересмотра цитологических препаратов каждым из цитологов

Диагноз	ГЗ	ЦЗ	Ц1	Ц2	Ц3	Ц4
Узловой коллоидный зоб	45	45	44	43	41	41
Фолликулярное новообразование	19	47	28	30	24	18
Папиллярный рак	27	10	24	21	29	35
Фолликулярный рак	2	0	0	1	0	0
Хронический аутоиммунный тиреоидит	5	5	4	3	4	5
Медулярный рак	8	0	4	5	6	3
Неинформативный материал	0	0	2	3	1	4
Всего диагнозов на 104 препарата	106	107	106	104	105	106

*Примечание:* ЦЗ – исходное цитологическое заключение; ГЗ – исходное гистологическое заключение; Ц 1, 2, 3, 4 – результаты исследования цитологов 1, 2, 3, 4.

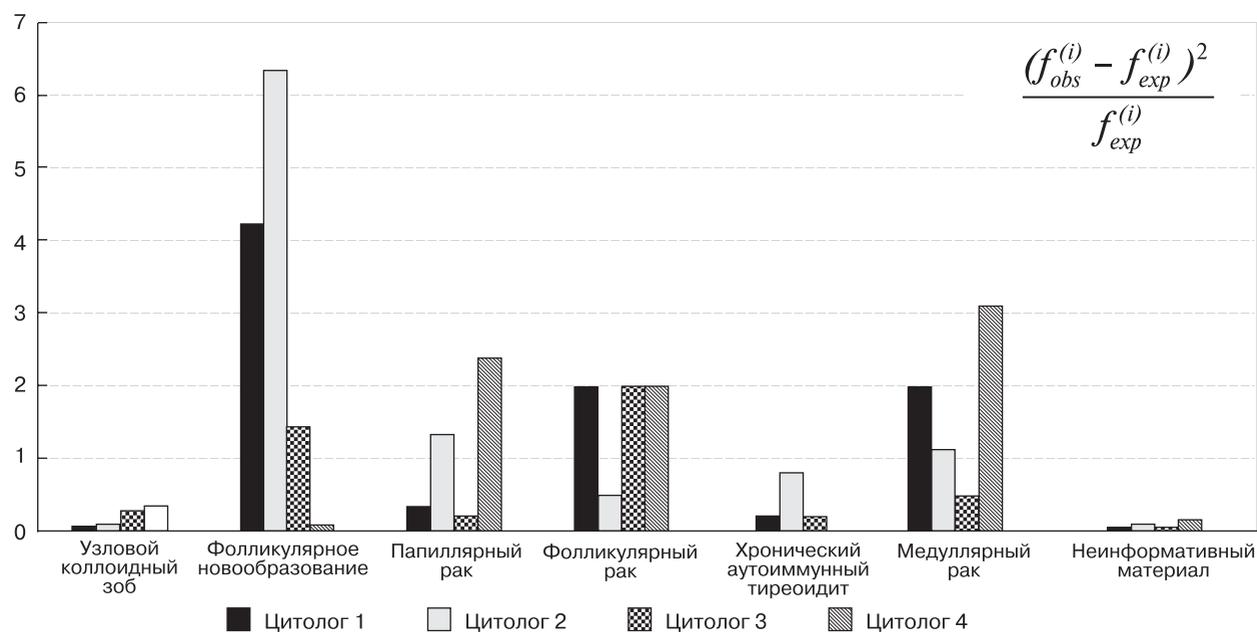
каждого из цитологов в отдельности с учетом полученных ложноположительных и ложноотрицательных заключений, которые сравнивались с первоначальным цитологическим исследованием. Каждому препарату в соответствии ставился цитологический диагноз. В связи с тем что в некоторых препаратах выявлялось сразу несколько цитологических патологий, цитологи формулировали “комбинированный” цитологический диагноз. Вследствие этого при одинаковом количестве препаратов разными цитологами устанавливалось разное количество цитологических диагнозов. Помимо цитологических заключений мы сравнивали между собой ответы каждого цитолога по диагностическим категориям Бетестовской классификации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 18 и системы R.

### Результаты и обсуждение

Нами проводилась оценка результатов исходного цитологического и гистологического исследований препаратов ЩЖ. Анализ полученных данных позволяет отметить сопоставимость результатов двух исследований, однако обращает на себя внимание тот факт, что основное расхождение цитологического исследования составляет диагностика папиллярного и медулярного рака, а также “фолликулярных новообразований” (табл. 1).

При сопоставлении первичных заключений с результатами пересмотра четырех цитологов было отмечено отсутствие заключений “неинформативный материал”, поэтому данная категория была исключена из представленной таблицы. Также обращает на себя внимание тот факт, что основное расхождение, так же как и в первом случае, возникает при определении вариантов рака, при этом ложноотрицательные результаты также определялись в пользу “фолликулярных новообразований” (табл. 2).

При сопоставлении результатов гистологического исследования с заключением каждого из цитологов использовался критерий согласия Пирсона, наиболее часто употребляемый для проверки гипотезы о законе распределения. Анализ полученных данных с применением данного показателя выявил, что распределения диагнозов между всеми цитологами в сравнении с гистологическим заключением отличались незначительно, так как для всех экспертов значения  $\chi^2$  оказались меньше критического значения (16,92). При этом нельзя не отметить, что основное расхождение составляло определение папиллярного рака и “фолликулярного новообразования” (рисунок). При более детальном рассмотрении выяснилось, что указанные расхождения цитологов были обусловлены тем фактом, что большая часть препаратов папиллярного рака рассматривалась экспертами как “фолликулярное новообразование”. Учитыв-



Распределение точности диагнозов между заключениями независимых цитологов

вая различный опыт четырех цитологов, можно предположить возможную сложность диагностики указанного заболевания.

Однако при сравнении результатов каждого из цитологов в отдельности было выявлено, что цитолог 1 и 2 демонстрировали более точные результаты, чем остальные (78,85 и 75,96% правильных заключений против 64,42 и 66,35% соответственно). Возможно, указанные отличия объясняются различным опытом цитологов. В то же время, учитывая тот факт, что цитологи работали в разных медицинских учреждениях, нельзя исключить влияние отличных друг от друга патоморфологических школ, использующих разные классификационные системы. Данный факт широко обсуждается в литературе. До появления Бетестовской классификационной системы терминология в интерпретации результатов ТАБ ЩЖ значительно отличалась в различных лабораториях (Eedes C.R. et al., 2004; Kelly N.P. et al., 2006) [13–14].

Данные о чувствительности и специфичности ТАБ ЩЖ достаточно противоречивы. Некоторые авторы считают, что данный метод исследования обладает большой специфичностью, но малой чувствительностью. Чувствительность в таких случаях составляет 55–90%, а специфичность – 90–100% [15]. Другие авторы полагают, что ТАБ обладает большей чувствительностью, чем специфичностью (80–96% против 45–87% соответственно). По данным мировой литературы, ложноположительные результаты диагностики РЩЖ составляют до 7%, ложноотрица-

тельные – 1–11% [16]. При этом стоит отметить, что в нашей работе результаты пересмотра биопсийного материала независимыми цитологами в отношении “злокачественных новообразований” не выходили за рамки мировой статистики.

Однако до сих пор идут споры об алгоритме дальнейшего ведения пациентов с “доброкачественными” заключениями. Научное сообщество разделилось на 2 мнения: одни считают, что повторное проведение ТАБ позволяет снизить частоту ложноотрицательных заключений [23], другие уверены в том, что рутинное выполнение ТАБ цитологически доброкачественных узлов не улучшает выявляемость “злокачественных новообразований” и нецелесообразно [24–25]. При этом, говоря о злокачественном поражении ЩЖ, нельзя не упомянуть тот факт, что, несмотря на широкую распространенность узлового зоба, распространенность активного РЩЖ чрезвычайно мала. В 2008 г. в Великобритании распространенность РЩЖ составила 3,1 случая на 100 000 пациентов в год, а смертность от данной патологии – 0,4 случая на 100 000 населения в год [18–19]. По данным отечественных авторов, за последние 20 лет заболеваемость РЩЖ в нашей стране в среднем выросла с 3,9 до 5,1 случая на 100 000 населения [20].

Согласно данным литературы, только 3–4% мелких непальпируемых узловых образований могут быть злокачественными, причем большинство таких оккультных раков не прогрессирует до клинически значимых стадий [21]. В данном контексте клиническую

**Таблица 3.** Сопоставление результатов цитологического пересмотра по диагностическим категориям между независимыми цитологами

Диагностическая категория	Ц1	Ц2	Ц3	Ц4
Неопухолевая патология	46	44	44	43
Злокачественное новообразование	32	28	38	40
Атипия неопределенного значения	1	0	2	1
Фолликулярная неоплазия	19	25	18	15
Подозрительное на злокачественное образование	4	4	2	1
Неинформативный материал	2	3	0	4
Всего	104	104	104	104

значимость приобретает абсолютное меньшинство таких образований, поскольку распространенность клинически значимого рака щитовидной железы составляет лишь около 2,5 случая на 100 000 населения [22].

Как уже упоминалось, в нашей работе ложноотрицательные результаты диагностики папиллярного и медулярного рака в большинстве случаев приходились на “фолликулярные новообразования”. Однако нельзя не отметить тот факт, что “фолликулярные новообразования” были правильно определены всеми без исключения цитологами, в связи с чем, учитывая широкую распространенность “доброкачественной патологии” ЩЖ и сравнительно небольшую частоту встречаемости “злокачественных новообразований”, представляются нецелесообразными активный поиск и лечение оккультных РЩЖ, что сопряжено со значительными финансовыми затратами и необоснованной инвалидизацией пациентов вследствие оперативных вмешательств. Таким образом, проведение повторной ТАБ пациентам с “доброкачественными новообразованиями” ЩЖ не имеет под собой четких оснований.

В завершение нашей работы цитологам было предложено оценить биопсийный материал в соответствии с диагностическими категориями Бетестовской классификации (табл. 3).

Статистическая обработка данных показала, что при пересмотре биопсийных препаратов не наблюдалось статистически значимых различий между первоначальными цитологическими заключениями и результатами независимых цитологов. Полученные результаты позволяют говорить о том, что новая классификация позволяет исключить целый ряд диагностических разногласий. В Бетестовской классификации заключение цитолога формулируется в точных, понятных и клинически информативных терминах. При этом важно отметить тот факт, что в нашем исследовании результаты цитологов совпадали независимо от опыта или принадлежности к той или иной патоморфологической школе.

Данные мировой литературы отмечают чрезвычайно высокую степень корреляции между цитологическим и гистологическим исследованиями. В ра-

боте С.Г.А. Theoharis и соавт. [7] анализ полученных данных показал, что специфичность ТАБ в диагностике “злокачественных новообразований” при применении Бетестовской классификационной системы составляет 93%, в то время как специфичность в качестве скринингового теста неоплазий составила 68%. Положительная предикторная ценность для “фолликулярной неоплазии”, “подозрения на злокачественность” и “злокачественных” узлов составила 34, 87 и 100% соответственно. Таким образом, авторы делают вывод, что новая классификационная система позволяет добиться лучших результатов в интерпретации цитологической картины, что приводит к применению более адекватной тактики ведения пациента.

### Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что ТАБ является информативным и хорошо воспроизводимым методом диагностики новообразований ЩЖ. Однако и по сей день возникают трудности в дифференциальной диагностике фолликулярных аденом и высококодифференцированного фолликулярного рака, к которым также относят фолликулярный вариант папиллярного рака, отличающегося крайней скудностью морфологических признаков, что в некоторой степени может объяснить полученные нами результаты исследования цитологических препаратов. Использование таких диагностических категорий как “атипия неопределенного значения” и “подозрение на злокачественность” улучшает качество диагностики и позволяет определить риск злокачественности для каждого конкретного случая, что в дальнейшем способствует определению наиболее адекватной тактики ведения пациента. Кроме того, внедрение в клиническую практику новой универсальной Бетестовской классификационной системы уменьшает влияние разных патоморфологических школ. В то же время интерпретация окончательного заключения не вызывает каких-либо недопониманий с клиницистом, что отражается на успешных результатах дальнейшего ведения пациента.

## Список литературы

1. *Sharma R, Mondal A, Shankar LR et al.* Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute tc-99m MIBI scans. *Clin Nucl Med.* 2004;29:534-537.
2. *Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S et al.* Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules. *Thyroid.* 2006;16:555-561.
3. *Izquierdo R, Arekat MR, Knudson PE et al.* Comparison of palpation-guided versus ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules in an outpatient endocrinology practice. *Endocr Pract.* 2006;12:609-614.
4. *Cramer H.* Fine needle aspiration cytology of the thyroid: an appraisal. *Cancer Cytopathol.* 2000;90:325-329.
5. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006;12:63-103.
6. *Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al.* Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid.* 2006;16:1-33.
7. *Theoharis CGA, Schofield KM, Hammers L et al.* The Bethesda Thyroid Fine-Needle Aspiration Classification System: Year 1 at an Academic Institution. *Thyroid.* 2009;19:1215-1226.
8. *Gharib H, Papini E.* Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:707-735.
9. *Vanderpump MPI.* The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99:39-51.
10. *Cibas ES, Bibbo M.* Thyroid FNA: Challenges and Opportunities. *Acta Cytol.* 2011;55:489-491.
11. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;6:388-448.
12. *Baloch ZW, Livolsi VA, Asa SL et al.* Diagnostic terminology and morphological criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:425-433.
13. *Eedes CR, Wang HH.* Cost-effectiveness of immediate specimen adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:64-69.
14. *Kelly NP, Lim JC, DeJong S et al.* Specimen adequacy and diagnostic specificity of ultrasound-guided fine needle aspirations of nonpalpable thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2006;34:188-190.
15. *Duek SD, Goldenberg D, Linn S et al.* The role of fineneedle aspiration and intraoperative frozen section in the surgical management of solitary thyroid nodules. *Surg Today.* 2002;32:857-861.
16. *Eng CY, Quraishi MS, Bradley PJ.* Management of Thyroid nodules in adult patients. In: Eng et al. *Head & Neck Oncology.* 2010;2:11-16.
17. *Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW.* Diagnostic value and cost effectiveness of on site evaluation of fine needle aspiration specimens. Review of 5,688 cases. *Diagn Cytopathol.* 2002;27:1-4.
18. Thyroid cancer - UK incidence statistics <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/thyroid/incidence/>
19. Thyroid cancer - UK mortality statistics <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/thyroid/mortality/>
20. *Дедов ИИ.* Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. Материалы 3-го Всероссийского тиреоидологического конгресса. М., 2004; 5-12.
21. *Belfiore A, La Rosa GL.* Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *J Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:361-400.
22. *Wang C, Crapo LM.* The epidemiology of thyroid disease and implication for screening. *J Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:189-218.
23. *Chehade JM, Silverberg AB, Kim J et al.* Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. *Endocr Pract.* 2001;7:237-243.
24. *Merchant SH, Izquierdo R, Khurana KK.* Is repeated fineneedle aspiration cytology useful in the management of patients with benign nodular thyroid disease? *Thyroid.* 2000;10:489-492.
25. *Flanagan MB et al.* Repeat thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with initial benign cytologic results. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(5):698-702.