

Хірургічне лікування тиреоїдних вузлів невизначеної цитологічної структури

Ю. М. Тарашченко, А. Є. Коваленко, М. В. Остафійчук, І. Р. Янчій, М. Д. Мельник,
Г. В. Зелінська, Ю. М. Найда

Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України, м Київ

Surgical treatment of the thyroid nodes of uncertain cytological structure

Yu. M. Tarashchenko, A. E. Kovalenko, M. V. Ostafiychuk, I. R. Yanchii, M. D. Melnyk,
G. V. Zelinskaya, Yu. M. Naida

Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Substances, Kyiv

Реферат

Мета. Визначити клінічні фактори підвищеного ризику злоякісності у пацієнтів з III (AUS/FLUS) та IV (FN/SFN) категоріями цитологічних висновків.

Матеріали і методи. Обстежено 11 621 пацієнта, щодо якого проведено цитологічне дослідження тиреоїдних вузлів під контролем ультразвукового дослідження. Цитологічні висновки III (AUS/FLUS) категорії стосувалися 621 вузла, IV (FN/SFN) категорії – 1215 вузлів. Оперовано 150 пацієнтів з цитологічними висновками III категорії, 436 пацієнтів з цитологічними висновками IV категорії та 11 пацієнтів, які мали декілька вузлів з цитологічними висновками III та IV категорій.

Результати. Папілярні та фолікулярні карциноми виявлені у 36% пацієнтів з тиреоїдними вузлами категорії Bethesda III, що достовірно частіше ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів з тиреоїдними вузлами категорії Bethesda IV (25,1%).

Факторами ризику злоякісності у пацієнтів з тиреоїдними вузлами категорії Bethesda III були: розмір вузла 2 см та менше, його гіпоехогенність, нечіткі межі, неправильна форма та наявність у ньому гіперехогенних ділянок ($p < 0,01$). Кистовидна дегенерація є показником доброякісності вузла ($p < 0,01$).

Висновки. Високий ризик злоякісності (36%) тиреоїдних вузлів з цитологічним висновком категорії Bethesda III вказує на необхідність більшої онкологічної настороженості та проведення хірургічного лікування. Також слід враховувати додаткові фактори малігнізації, такі як невеликий розмір вузла (2 см та менше), його гіпоехогенність, нечіткі межі, неправильна форма.

Ключові слова: тиреоїдні вузли; тонкогілочкова аспіраційна пункційна біопсія; хірургічне лікування.

Abstract

Objective. To determine the clinical factors of the enhanced risk of malignancy in patients, having categories of cytological conclusions III (AUS/FLUS) and IV (FN/SFN).

Materials and methods. There were 11 621 patients examined with cytological investigation of thyroidal nodes under ultrasonographic control. Cytological conclusions of category III (AUS/FLUS) have characterized 621 nodes, while conclusions of category IV (FN/SFN) – 1215 nodes. There were operated 150 patients, owing cytological conclusions of category III, 436 patients – with cytological conclusions of category IV, and 11 patients, having categories of cytological conclusions III and IV.

Results. Papillary and follicular carcinomas were revealed in 36% patients, suffering thyroidal nodes of the Bethesda III category, what is trustworthily more frequently ($p < 0.01$), than in the patients, suffering thyroidal nodes of the Bethesda category IV (25.1%).

There were revealed such factors of risk for malignant properties in patients, suffering thyroidal nodes with the Bethesda category III, as: the node size 2 cm and less, its hypoechogenicity, uneven borders, irregular form, and presence of hyperechogenic foci ($p < 0.01$). Cystic degeneration of a node constitutes the sign of its benign origin ($p < 0.01$).

Conclusion. High risk of malignant changes (36%) in thyroidal nodes, in accordance to cytological conclusion of the Bethesda category III revealed, trusts the need for enhanced oncological suspicion and conduction of surgical treatment. The additional factors of malignant changes must be taking into account as well, such as the node size 2 cm and less, its hypoechogenicity, uneven borders, irregular form, and presence of hyperechogenic foci.

Keywords: thyroidal nodes; fine –needle aspiration puncture biopsy; surgical treatment.

Цитологічне дослідження вперше виявлених вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ) є основним методом, за даними якого визначають стратегію лікування таких хворих, об'єктивно оцінюють ризик злоякісності, що дає змогу істотно зменшити кількість непотрібних оперативних втручань. За різними оцінками, за результатами тонкогілочкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) у 15 – 36% спостережень неможливо диференціювати доброякісні та злоякісні пухлини ЩЗ, що спричиняє діагностич-

ну невизначеність [1, 2]. Система цитологічної класифікації патології ЩЗ Bethesda є стандартом для інтерпретації зразків ТАПБ і визначення «сірої зони» цитологічних висновків: III категорія – атипія невизначеної значущості/фолікулярне ураження невизначеної значущості (Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance – AUS/FLUS) та IV категорія – фолікулярна пухлина/підозра на фолікулярну пухлину (Follicular Neoplasm/Suspicious for a Follicular Neoplasm –

FN/SFN), остання категорія також охоплює новоутворення з клітин Hurthle (Ашкіназі –Гюртля) [3, 4].

Більшість дослідників, отримавши невизначені цитологічні висновки, проводять хірургічне лікування хворих, а гістологічним дослідженням підтверджується злоякісність тільки 10 – 15% новоутворень. Таким чином, більша частина операцій, виконаних після отримання невизначеного цитологічного висновку, виявляється невиправданою [5].

Аналіз клінічних даних, коли враховують анамнестичні дані, можливість радіаційного впливу в 1986 р., сімейний анамнез, вік і стать, щільність і динаміку збільшення тиреоїдного вузла (ТВ), ехографічні ознаки (гіпоехогенність, нечіткий контур, наявність мікрокальцинатів, виражений інтранодулярний кровоток), істотно збільшує точність цитологічної діагностики [6 – 9].

Також останнім часом з'явилася велика кількість досліджень можливості використання з діагностичною метою різних молекулярних маркерів, що відображають різноманітні біологічні функції (клітинну трансформацію, проліферацію, загибель, резистентність до апоптозу, диференціювання) та здатні до аномальної експресії за наявності злоякісних пухлин ЩЗ [10], яку можна виявити за допомо-

гою імуноцитохімічних методів, останні досить просто інтегрувати в процес цитологічного дослідження пунктатів.

Проте в даний час немає стандартизованих та загальноприйнятих клінічних та молекулярних критеріїв, які можуть бути використані для вибору оптимальної лікувальної тактики у разі отримання невизначених цитологічних даних [11, 12].

Мета дослідження: визначити клінічні фактори підвищеного ризику злоякісності у пацієнтів з ТВ невизначеної цитологічної структури.

Матеріали і методи дослідження

За період з 2000 по 2017 р. у відділенні хірургії ендокринних залоз Інституту проведено обстеження 11 621 пацієнта, яке включало цитологічне дослідження вперше виявлених ТВ. ТАПБ виконували під контролем ультразвукового дослідження (УЗД). У 621 вузлі виявлена III категорія (AUS/FLUS), у 1215 вузлах – IV категорія (FN/SFN). Оперовано 150 пацієнтів з III категорією, 436 пацієнтів з IV категорією та 11 пацієнтів, які мали декілька вузлів з цитологічними висновками III та IV категорій. Надалі щодо кожного оперованого пацієнта проводили детальний персональний аналіз протоколів УЗД та ТАПБ, порівняння з даними протоколів операцій та морфологічних висновків.

Окрім статі та віку пацієнтів, враховували радіаційний анамнез (проживання пацієнтів після аварії на Чорнобильській АЕС у 1986 р. на радіаційно забрудненій території України), розмір та деякі ехографічні характеристики ТВ, за якими можна опосередковано судити про ризик злоякісності. Загалом проаналізовано ризики злоякісності у 597 оперованих пацієнтів з невизначеними цитологічними висновками категорій III та IV за системою цитопатології Bethesda. Методом статистичного аналізу було обрано критерій χ^2 Пірсона. Вірогідними вважали відмінності, якщо значення р були менше 0,05.

Таблиця 1. Морфологічні типи ТВ у оперованих пацієнтів з невизначеними цитологічними висновками Bethesda III (AUS/FLUS) та Bethesda IV (FN/SFN)

Морфологічний тип ТВ	Цитологічний висновок до операції	
	Bethesda III (AUS/FLUS), n=161	Bethesda IV (FN/SFN), n= 447
Папілярна карцинома	55	86
Фолікулярна карцинома	3	26
Фолікулярна аденома	43	233
Вузловий зоб	52	92
Хронічний тиреоїдит	8	10

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів у залежності від віку, статі, розмірів ТВ та наявності радіаційного анамнезу

Клінічні фактори ризику злоякісності ТВ	Цитологічний висновок до операції			
	Bethesda III (AUS/FLUS), n=161		Bethesda IV (FN/SFN), n=447	
	доброякісність, n=103	злоякісність, n=58	доброякісність, n=335	злоякісність, n=112
Стать				
чоловіки	14	10	58	27
жінки	89	48	277	85
Вік, роки				
до 20	8	3	12	9
21 - 40	32	28	122	54
41 - 60	49	23	139	41
61 і старше	14	4	62	8
Радіаційний анамнез 1986 р.	54	38	189	78
Мінімальний радіаційний ризик	50	20	146	34
Розміри вузла, см				
до 2	45	37	135	52
від 2 до 4	40	14	133	40
більше 4	18	7	67	20

Результати

Показаннями до оперативного лікування у хворих з ТВ категорії Bethesda III і IV були невизначеність цитологічного дослідження та високий ризик злоякісності.

Із 161 хворого, оперованого з приводу ТВ категорії Bethesda III, папілярні та фолікулярні карциноми виявлені у 58 (36%), а із 447 хворих, оперованих з приводу ТВ категорії Bethesda IV – у 112 (25,1%), що було достовірно частіше ($p < 0,01$). Загалом фолікулярні пухлини (аденоми та карциноми) переважали у пацієнтів з ТВ категорії Bethesda IV (57,9%), що достовірно більше ($p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами, які мали ТВ категорії Bethesda III – 28,6% (табл. 1).

Аналіз клінічних факторів ризику злоякісності ТВ показав (табл. 2), що у молодих пацієнтів віком до 20 років діагноз «фолікулярна неоплазія» Bethesda IV характеризувався більшим ризиком злоякісності – частота виявлення злоякісності ТВ становила 8,0%, а доброякісності – 3,6%. Зі збільшенням віку ризик злоякісності при «фолікулярній неоплазії» Bethesda IV знижувався, і у пацієнтів старше 61 року частота виявлення злоякісності ТВ становила 7,2%, а доброякісності – 18,5% ($p < 0,01$).

Сумарна кількість спостережень карциноми ЩЗ у пацієнтів з ТВ категорії Bethesda IV та Bethesda III, які мали радіаційний анамнез 1986 року, була достовірно вищою ($p < 0,01$) порівняно з пацієнтами, які мали мінімальний радіаційний ризик – 47,7 та 25,5% відповідно.

Розмір вузла у пацієнтів з «фолікулярною неоплазією» категорії Bethesda IV суттєво не впливав на ризик злоякісності на відміну від пацієнтів з «фолікулярною неоплазією» категорії Bethesda III, у яких карциноми ЩЗ виявляли достовірно частіше ($p < 0,05$), коли розмір вузла був 2 см і менше.

Також важливими клінічними факторами, які враховують, приймаючи рішення щодо тактики лікування пацієнтів з невизначеним цитологічним діагнозом, є ехографічна характеристика вузла. Так, у пацієнтів з ТВ категорії Bethesda III достовірно частіше вказували на ризик злоякісності такі ознаки, як гіпоехогенність вузла ($p < 0,01$), його нечіткі межі ($p < 0,001$), неправильна форма ($p < 0,001$) та наявність у ньому гіперехогенних ділянок ($p < 0,01$).

Кистоподібна дегенерація свідчить про доброякісність ТВ, оскільки достовірно частіше ($p < 0,01$) її спостерігали за наявності доброякісної патології у пацієнтів з ТВ категорії Bethesda III (табл. 3).

У пацієнтів з ТВ категорії Bethesda IV достовірно визначали ризик злоякісності такі ознаки, як мікрокальцифікація – 13,4 та 6,3% ($p < 0,05$), нечіткі межі – відповідно 8,9 та 2,4% ($p < 0,01$), гіперехогенні вогнища – відповідно 17,9 та 7,8% ($p < 0,05$).

Неправильна форма ТВ є ознакою високого ризику злоякісності, її достатньо рідко спостерігали у пацієнтів з невизначеними цитологічними висновками. Таку ехографічну ознаку, як кальциновані межі вузла, виявили лише в 9 ТВ у пацієнтів обох груп, із них 6 ТВ були доброякісними.

У результаті проведених цитологічних досліджень ми запропонували нові методи підвищення точності цитологічної діагностики та доопераційного прогнозування поведінки тиреоїдних папілярних карцином на основі імуноцитохімічного визначення в пунктатах експресії цитокератину №17 та тиреоїдної пероксидази [13, 14]. Якщо в пунктатах новоутворень ЩЗ вміст цитокератину № 17 перевищує 10% та тиреоїдної пероксидази немає, це є підставою для встановлення злоякісної природи новоутворень ЩЗ навіть за відсутності цитологічних ознак малігнізації (категорії Bethesda II – III) та прогнозування агресивної поведінки папілярних карцином з високою вірогідністю розвитку їх радіюодрезистентності. Враховуючи високий ризик агресії пухлин з високою експресією цитокератину № 17, ця інформація може слугувати аргументом на користь прийняття рішення хірургів про розширення об'єму первинного оперативного втручання до тиреоїдектомії навіть за наявності мікрокарцином з профілактичною дисекцією лімфатичних колекторів середньої ділянки шиї.

Обговорення

Отримані дані щодо високого ризику злоякісності вузлів ЩЗ, цитологічні висновки щодо яких відносять до категорій Bethesda III та Bethesda IV, підтверджують важливість точної доопераційної діагностики вузлових утворень

Таблиця 3. Ехографічна характеристика ТВ

Ехографічні ознаки ТВ	Цитологічний висновок до операції			
	Bethesda III (AUS/FLUS), n=161		Bethesda IV (FN/SFN), n=447	
	доброякісність, n=103	злоякісність, n=58	доброякісність, n=335	злоякісність, n=112
Гіпоехогенність	35	33	193	64
Мікрокальцифікація	15	8	21	15
Підвищена васкуляризація	17	7	152	44
Кальциновані межі	1	2	5	1
Нечіткі межі	2	14	8	10
Неправильна форма	-	9	3	4
Гіперехогенні ділянки	10	15	26	20
Кістивидна дегенерація	47	13	89	20
Фіброзні ділянки	30	14	63	18

ЩЗ, оскільки цим обумовлюється необхідність хірургічного лікування. Високий ризик злоякісності (36%) вузлів ЩЗ категорії Bethesda III може бути пов'язаний з тим, що дану категорію цитологічних висновків встановлювали не так часто, лише у 5,3% (у 621 з 11 621) обстежених пацієнтів, тобто використовували більш строгі цитологічні критерії для відбору пацієнтів. Важливим також є отримання достатньої кількості цитологічного матеріалу та цитологічний контроль під час виконання ТАПБ. Діагноз «фолікулярна неоплазія», тобто цитологічний висновок категорії Bethesda IV, встановлювали частіше – у 10,5% пацієнтів, традиційно ТВ категорії Bethesda IV мали ризик злоякісності 25,1%.

Вік пацієнтів з ТВ категорії Bethesda III суттєво не впливав на виявлення злоякісних пухлин ЩЗ на відміну від пацієнтів з ТВ категорії Bethesda IV, у яких поступово зменшувалась частота виявлення карцином з віком, а саме від 43% – у пацієнтів віком до 20 років до 11,4% – у пацієнтів віком 61 рік та старше.

Достовірно вища частота виявлення карцином ЩЗ (47,7%) у пацієнтів з ТВ категорій Bethesda IV та Bethesda III з підвищеним радіаційним ризиком також свідчить про важливість врахування даного критерію під час визначення тактики лікування пацієнтів з невизначеними цитологічними висновками в Україні.

Ехографічні характеристики більшості карцином ЩЗ у пацієнтів з ТВ категорій Bethesda IV та Bethesda III децю різнилися. Так, у пацієнтів з ТВ категорії Bethesda III характерними ознаками, які визначали ризик злоякісності, були гіпоехогенність, нечіткі межі, неправильна форма вузла та наявність у ньому гіперехогенних ділянок, а для карцином категорії Bethesda IV більш характерними були нечіткі межі, наявність мікрокальцифікатів та гіперехогенних ділянок.

Таким чином, ТАПБ та система цитологічної класифікації патології ЩЗ Bethesda є основним стандартом для діагностики ТВ, але складність діагностики обумовлює наявність «сірої зони» цитологічних висновків та відповідно невизначеність тактики лікування пацієнтів. Така ситуація підтверджує потребу враховувати інші клінічні фактори, які можуть покращити діагностику вузлової патології ЩЗ, а також проводити пошук молекулярно – генетичних тестів пухлин ЩЗ.

Висновки

1. Сучасні клінічні рекомендації з діагностики та лікування вузлових утворень ЩЗ повинні базуватися не тільки на результатах цитологічного дослідження, а й на клінічних особливостях захворювання, оцінці радіаційного анамнезу з метою стратифікації індивідуального ризику злоякісності.

2. Високий ризик злоякісності (36%) за наявності цитологічного висновку категорії Bethesda III, вказує на необхідність більшої онкологічної настороженості та проведення хірургічного лікування.

3. Додатковими факторами, які свідчать про високий

ризик злоякісності, за наявності цитологічного висновку категорії Bethesda III є невеликий розмір вузла (2 см та менше), його гіпоехогенність, нечіткі межі, неправильна форма та наявність в ньому гіперехогенних ділянок.

4. Додатковими факторами злоякісності ТВ за наявності цитологічного висновку категорії Bethesda IV є молодий та середній вік пацієнтів (до 60 років), нечіткі межі вузла, наявність мікрокальцифікатів та гіперехогенних ділянок.

5. Розроблення та впровадження молекулярно – генетичних тестів у доопераційну цитологічну діагностику в майбутньому має зменшити кількість невизначених цитологічних досліджень.

Підтвердження

Фінансування. Робота виконана в рамках наукової теми №517 «Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу», яка виконується у відділенні хірургії ендокринних залоз Інституту ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України.

Інформація про внесок кожного учасника. Тарашенко Ю. М. – написання тексту, збір та опрацювання матеріалів, Коваленко А. Є. – концепція і дизайн дослідження, Остафійчук М. В. – статистичний аналіз, Янчій І. Р. – збір та опрацювання матеріалів, Мельник М. Д. – збір та опрацювання матеріалів, Зелінська Г. В. – написання тексту, Найда Ю. М. – аналіз літератури.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

1. Liu X, Medici M, Kwong N, Angell TE, Marqusee E, Kim MI, et al. Bethesda Categorization of Thyroid Nodule Cytology and Prediction of Thyroid Cancer Type and Prognosis. *Thyroid*. 2016;26(2):256–61. doi: 10.1089/thy.2015.0376.
2. Mileva M, Stoilovska B, Jovanovska A, Ugrinska A, Petrushevska G, Kostadinova –Kunovska S, et al. Thyroid cancer detection rate and associated risk factors in patients with thyroid nodules classified as Bethesda category III. *Radiol Oncol*. 2018;52(4):370–6. doi: 10.2478/raon-2018-0039.
3. Cibas ES, Syed ZA. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:658–665. doi: 10.1309/AJCP-PHLWMI3JV4LA.
4. Evranos B, Polat SB, Baser H, Ozdemir D, Kilicarslan A, Yalcin A, et al. Bethesda classification is a valuable guide for fine needle aspiration reports and highly predictive especially for diagnosing aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Cytopathology*. 2017;28(4):259–67. doi: 10.1111/cyt.12384.
5. Godoi Cavalleiro B, Kober Nogueira Leite A, Luongo de Matos L, Palermo Miazaki A, Marcel Ientile J, Aurelio V Kulcsar M, et al. Malignancy Rates in Thyroid Nodules Classified as Bethesda Categories III and IV: Retrospective Data from a Tertiary Center. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;16(1):e12871. doi: 10.5812/ijem.12871.
6. Al Dawish MA, Alwin Robert A, Thabet MA, Braham R. Thyroid Nodule Management: Thyroid –Stimulating Hormone, Ultrasound, and Cytological Classification System for Predicting Malignancy. *Cancer In-*

- form. 2018;17:1176935118765132. doi: 10.1177/1176935118765132.
7. Maia FF, Matos PS, Pavin EJ, Zantut –Wittmann DE. Thyroid imaging reporting and data system score combined with Bethesda system for malignancy risk stratification in thyroid nodules with indeterminate results on cytology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):439–44. doi: 10.1111/cen.12525.
 8. Delfim RLC, Veiga LCGD, Vidal APA, Lopes FPPL, Vaisman M, Teixeira PFDS. Likelihood of malignancy in thyroid nodules according to a proposed Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI –RADS) classification merging suspicious and benign ultrasound features. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):211–21. doi: 10.1590/2359–3997000000262.
 9. Topaloglu O, Baser H, Cuhaci FN, Sungu N, Yalcin A, Ersoy R, Cakir B. Malignancy is associated with microcalcification and higher AP/T ratio in ultrasonography, but not with Hashimoto’s thyroiditis in histopathology in patients with thyroid nodules evaluated as Bethesda Category III (AUS/FLUS) in cytology. *Endocrine*. 2016;54(1):156–68.
 10. Tarashchenko YN, Kovalenko AE, Bolgov MY, Guda BB, Shelkovoy EA, Nekrasov KA, Mankovskaya O, Kashuba VI. BRAF –status of papillary thyroid carcinomas and strategy of surgical treatment. *Klin Khir*. 2015;(6):49–54 PMID: 26521469. [In Russian].
 11. Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocr Pract*. 2017;23(8):979–88. doi: 10.4158/EP171805.RA.
 12. Voskoboinyk LH. Possibilities of preoperative and intraoperative methods for the diagnosis of thyroid nodules. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2018;14(5):528–38. doi: 10.22141/2224–0721.14.5.2018.142692. [In Russian].
 13. Zelinskaya A. Preoperative prognosis of radioiodine –resistance of papillary thyroid cancer. *Art of medicine*. 2018;(4):78–86. [In Ukrainian].
 14. Zelinskaya A. Possibilities of cytological diagnostics in preoperative prediction of tumor behavior and the choice of adequate therapy. *Endocrinology*. 2018;23(1):47–53. [In Ukrainian].

Надійшла 21.02.19