

РОЛЬ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ В ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С УЗЛОВЫМ ЗОБОМ

Г.В. Семкина¹, В.А. Смирнова², Ф.М. Абдулхабирова¹, В.Э. Ванушко¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

²Кафедра эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Г.В. Семкина — аспирант ФГБУ Эндокринологический научный центр; В.А. Смирнова — аспирант кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Ф.М. Абдулхабирова — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ Эндокринологический научный центр; В.Э. Ванушко — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии эндокринных органов ФГБУ Эндокринологический научный центр.

Обзор литературы посвящен применению тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) в диагностике узловых образований щитовидной железы. Использование новой классификационной системы интерпретации результатов ТАБ позволяет значительно увеличить воспроизводимость данного метода и существенно сократить число ложноотрицательных результатов. Представлены современные данные об эпидемиологии узловых образований, новой системе интерпретации цитологических заключений ТАБ, проведена оценка роли ТАБ в динамическом наблюдении доброкачественных образований щитовидной железы.

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

The role of fine-needle aspiration biopsy in the dynamic monitoring of patients with nodular goiter

G. Semkina¹, V. Smirnova², F. Abdulhabirova¹, V. Vanushko¹

¹Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

²First Moscow Medical Setchenov's University, Department of Endocrinology

Review of the literature devoted to the relevance of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. Application of the new classification system, the interpretation of FNA can significantly increase the reproducibility of the method and reduce the number of false-negative results. This review summarizes recent data on the epidemiology of thyroid nodules, new system of the interpretation of FNA cytology findings, the role of FNA in the dynamic monitoring of benign tumors of thyroid gland.

Key words: nodular goiter, FNA, cytological evaluation.

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) представляют собой весьма распространенную патологию, которая ежегодно диагностируется у 24 826 на 100 000 человек в Европе и у 20 700 на 100 000 больных в США. Большинство из этих образований доброкачественны, рак щитовидной железы (РЩЖ) регистрируется менее чем в 10% случаев [1, 33, 58, 95].

Дифференциальная диагностика разных по характеру узловых образований ЩЖ далека от совершенства [106]. Существенное улучшение качества УЗИ и внедрение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяют с высокой специфичнос-

тью и чувствительностью выявлять злокачественные новообразования. Однако с целью морфологической верификации узловых образований ЩЖ используют тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием полученного аспирата. ТАБ является наиболее точным и экономически оправданным методом диагностики узловых образований ЩЖ на дооперационном этапе, его надежность зависит от мастерства врача и опыта цитолога. Однако РЩЖ, по некоторым данным, удается подтвердить до операции лишь в 30–70% наблюдений, что обусловлено

Для корреспонденции: Ванушко Владимир Эдуардович — 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11, ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ. E-mail: vanushko@hotmail.com

некоторыми объективными и субъективными причинами и в ряде случаев приводит к проведению не обоснованных по объему операций или отказу от их выполнения [2].

Приоритетность морфологических методов исследования в диагностике заболеваний ЩЖ общепризнана на всех этапах — дооперационном, интраоперационном и послеоперационном. От заключения цитолога на дооперационном этапе и гистолога на интраоперационном и послеоперационном этапах зависит выбор тактики лечения и прогноз. Квалифицированное дооперационное исследование пунктата ЩЖ при проведении ТАБ ЩЖ под контролем УЗИ снижает количество ненужных операций и приносит несомненную экономическую пользу [14].

Кроме того, в современных условиях применяется комплексный подход к использованию морфологических методик, т.е. использованию методов как цитологической, так и гистологической диагностики. Эти методы объективно дополняют друг друга и в совокупности применения дают возможность иметь целостное представление о сущности патологического процесса [15].

Ранняя диагностика РЩЖ — наиболее важное мероприятие, позволяющее снизить уровень смертности [4]. Однако в связи с тем, что весьма небольшая доля узловых образований ЩЖ являются злокачественными, хирургическое лечение всех пациентов с узловым зобом нецелесообразно, экономически неоправданно и приводит к увеличению инвалидизации и даже смертности в обширной группе пациентов с узловым коллоидным пролиферирующим зобом [11].

Эпидемиология узловых образований ЩЖ

При пальпации узловые образования ЩЖ выявляются примерно у 10% женщин и 2% мужчин [31]. Узловые образования ЩЖ редко выявляются у детей и подростков, при этом их распространенность увеличивается с возрастом; у женщин они встречаются в 2—4 раза чаще, чем у мужчин [5, 13, 111]. Зачастую непальпируемые узловые образования ЩЖ обнаруживаются случайно, например при проведении УЗИ брахиоцефальных сосудов [9]. При обнаружении в ЩЖ пальпируемого узлового образования одной из главных целей обследования является исключение РЩЖ. Вероятность наличия рака в пальпируемом узловом образовании составляет примерно 5% [28], поэтому нет необходимости в хирургическом удалении каждого узла ЩЖ. В этой связи ТАБ является широко используемым методом диагностики вида узлового образования.

Многими исследованиями показано, что узловатая патология ЩЖ встречается достаточно часто в об-

щей популяции, ее распространенность составляет 4—8% [40]. Данные аутопсий и УЗИ подтверждают тот факт, что частота выявления узловых образований ЩЖ достигает 50%, а по некоторым данным — 76% [9, 24, 39, 49]. В США каждый 14-й имеет узел ЩЖ [100], при этом ежегодная выявляемость узловой патологии составляет 1%, что в пересчете на население составляет 300 000 новых случаев в год [53]. У 3—16% пациентов, которым была произведена тиреоидэктомия по поводу доброкачественного образования, при гистологическом исследовании обнаруживают злокачественное образование железы, в основном папиллярный РЩЖ размером до 10 мм [74].

Несмотря на широкую распространенность узловой патологии ЩЖ, частота встречаемости клинически значимого РЩЖ чрезвычайно мала. В 2008 г. в Великобритании распространенность РЩЖ составила 3,1 случая на 100 000 пациентов в год (Thyroid cancer — UK incidence statistics) [101], а смертность от данной патологии составила 0,4 случая на 100 000 пациентов в год (Thyroid cancer — UK mortality statistics) [102]. По данным отечественных авторов, за последние 20 лет заболеваемость РЩЖ в нашей стране в среднем выросла с 3,9 до 5,1 на 100 000 населения [6].

Согласно данным литературы, только 3—4% узловых образований до 1 см могут быть злокачественными, причем большинство таких оккультных РЩЖ не прогрессирует до клинически значимых стадий [28]. В данном контексте клиническую значимость приобретает абсолютное меньшинство таких образований, поскольку распространенность клинически значимого РЩЖ составляет 2,5 случая на 1000 населения [112]. Активный поиск и лечение оккультного РЩЖ, по мнению ряда авторов [28, 112], сопряжены со значительными финансовыми затратами и необоснованной инвалидизацией пациентов.

В Германии распространенность узловой патологии ЩЖ по данным УЗИ составила 33% среди 96 278 лиц в возрасте от 18 до 65 лет. Узлы более 1 см были обнаружены у 12% представителей данной популяции, при этом частота выявляемости узловой патологии увеличивалась с возрастом. Также отмечено, что среди больных с одним пальпируемым узлом у 20—48% имелись дополнительные объемные образования ЩЖ по данным УЗИ [86].

ТАБ в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ

ТАБ для цитологической оценки РЩЖ впервые использовали Мартини и Эллис в Нью-Йоркском мемориальном госпитале для больных со злокачественными опухолями в 1930 г. Авторы использовали

толстые иглы для забора материала, что в настоящее время называется толстоигольной биопсией. Однако в дальнейшем было признано, что эта методика имеет ограниченное значение. ТАБ получила широкое распространение во всем мире примерно с 80-х годов XX столетия, когда скандинавские исследователи показали ее важную роль в диагностике узловых образований уже с использованием более тонких игл [16].

Цитологическое исследование пунктата является наиболее быстрым морфологическим методом дооперационной диагностики. Преимуществами метода являются его простота, доступность, безопасность, возможность повторной пункции первичной опухоли и регионарных метастазов [3, 10, 48, 94, 99]. Однако цитологическая оценка достаточно сложна и для ее применения требуется опыт [11].

ТАБ в первую очередь выполняет диагностические задачи. Морфологическая верификация диагноза способствует правильному выбору тактики лечения и в значительной степени определяет объем хирургического вмешательства, уменьшает количество неоправданных операций [8, 17, 18]. С точки зрения специалистов Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE), ТАБ узловых образований размером 10 мм и менее не показана, если по результатам УЗИ нет оснований заподозрить РЩЖ и отсутствует высокий риск рака по данным анамнеза. В отношении всех гипоезогенных узловых образований размером более 10 мм, имеющих неровные контуры, неправильную форму, кальцинаты, хаотичный интранодулярный кровоток, при условии наличия нескольких узлов требуется выполнение ТАБ под контролем УЗИ. Если при проведении УЗИ получены данные, позволяющие заподозрить экстракапсулярный рост или метастатический процесс в шейных лимфатических узлах, цитологическое исследование показано независимо от размеров узловых образований [20].

ТАБ не является методом динамического наблюдения, и при отсутствии прогрессирующего роста узла ее проведение в нашей стране не рекомендуется [6, 7], что отличается от рекомендаций некоторых зарубежных авторов [48].

Что касается целесообразности проведения ТАБ функционально автономных узловых образований, то этот вопрос должен решаться индивидуально, так как, по данным литературы, вероятность наличия рака в таких узловых образованиях крайне низка — 0,2–0,5%. Проведение ТАБ показано лишь в тех случаях, когда имеются веские клинические основания подозревать РЩЖ [28].

Широкое использование высокоразрешающих методов УЗИ ЩЖ позволило обнаружить значитель-

ную распространенность непальпируемых узловых образований, однако о целесообразности проведения ТАБ непальпируемых узловых образований единого мнения нет [28].

Данные о чувствительности и специфичности ТАБ ЩЖ достаточно противоречивы. Некоторые авторы считают, что данный метод исследования обладает большой специфичностью, но малой чувствительностью и как следствие положительные результаты позволяют эффективно диагностировать узловую патологию ЩЖ. Чувствительность в таких случаях составляет 55–90%, специфичность — 90–100% [43]. Другие авторы полагают, что ТАБ обладает в большей мере чувствительностью, чем специфичностью (80–96 против 45–87% соответственно). Таким образом, отрицательный результат может достоверно исключить диагноз РЩЖ [32]. Ложноположительные результаты диагностики РЩЖ составляют 0–7%, ложноотрицательные — 1–11% [45].

Воспроизводимость результатов ТАБ и по сей день является предметом дискуссий ученых во всем мире [60]. Так, например, по данным А.А. Smadi [97], при сопоставлении с результатами гистологического исследования ТАБ имела высокую специфичность и чувствительность (90 и 95% соответственно). Авторы акцентируют свое внимание на том, что это позволяет достаточно быстро диагностировать поражение ЩЖ и избежать необоснованного хирургического вмешательства, что, как известно, ассоциировано с появлением таких осложнений, как гипокальциемия (1%), временный (3%) или (1%) постоянный паралич возвратного нерва, кровотечения (3%), трахеомалиция (5%), а также инфицирование раны (3%) [21]. Также авторы отмечают, что ТАБ до сих пор остается диагностической процедурой первой линии, позволяющей в сочетании с клиническими, биохимическими и другими инструментальными методами давать весьма точные результаты.

В исследовании J. Yang и соавт. [112] участвовало 4704 пациента, которым проводили ТАБ ЩЖ. 10,4% препаратов расценили как “неинформативные”, 64,6% — как “доброкачественные”, 3,2% — как “атипия неопределенного значения”, 11,6% — “фолликулярная неоплазия”, 2,6% — “подозрение на злокачественность” и 7,6% образцов расценили как “злокачественные”. 1552 пациента в дальнейшем подверглись оперативному вмешательству, включая 14,9% больных с “неинформативными образцами”, 9,8% — с “доброкачественными образованиями”, 40,6% — с “атипией неопределенного значения”, 63,1% — с “фолликулярной неоплазией”, 86,1% — с “подозрением на злокачественность” и 79,4% пациентов со “злокачественными новообразованиями” ЩЖ. Соотношение подтвержденных гистологи-

чески злокачественных образцов составило 10,9; 7,3; 13,5; 32,2; 64,7 и 98,6% соответственно. Расхождение в результатах цитологического и гистологического исследований составило 15,3%. Авторы объясняют это неинформативностью биопсийных образцов, наличием типичных ошибок специалистов, а также сходством цитологической картины гиперпластических коллоидных узлов и фолликулярной аденомы. Анализ полученных данных показал, что специфичность и чувствительность ТАБ ЩЖ в диагностике злокачественных образований составляют 98,5 и 94% соответственно. Таким образом, авторы делают вывод о том, что классификация Бетесда, состоящая из 6 категорий, имеет преимущество в определении дальнейшей тактики ведения пациентов в виде клинического наблюдения или хирургического вмешательства.

J.L. Seningen и соавт. [93] оценивали корреляцию между результатами цитологического и гистологического исследования образцов ткани ЩЖ. Среди 1945 результатов ТАБ 9,3% составляли “неинформативные образцы”, 26,3% — “доброкачественные образования”, 1,4% — “атипия неопределенного значения”, 37,5% — с “подозрением на злокачественность” и 25,6% — “злокачественные образования”. Гистологически “доброкачественные образцы” составили 60,6%, “злокачественные” — 39,4%. Для таких категорий, как “атипия неопределенного значения”, “подозрение на злокачественность” и “злокачественные образования”, чувствительность составила 94,5; 94,1 и 65% соответственно, а специфичность — 46; 48,3 и 98,5% соответственно. Положительная предсказательная способность ТАБ для злокачественных образований составила 97%, отрицательная — 92%.

В исследовании Ю.Н. Федотова и соавт. [19] изучалась корреляция результатов гистологического и цитологического исследований у 3714 пациентов с различными узловыми образованиями ЩЖ. Анализ полученных данных показал, что чувствительность ТАБ в отношении узлового коллоидного зоба составила 98,7%, специфичность — 100%. Чувствительность и специфичность ТАБ в отношении папиллярного РЩЖ составили 100%. Ложноположительных заключений при ТАБ не было, ложноотрицательные заключения получены у 2 (1,1%) пациентов. Ретроспективное исследование цитологического мазка показало, что ошибки в 2 наблюдениях были обусловлены тем, что в структуре образования присутствовал значительный кистозный компонент. Авторы отмечают, что в группу неопределенных заключений (318 больных) попали пациенты как с доброкачественными, так и со злокачественными узлами ЩЖ. Большую часть составили доброкачественные узловые образования — 269 (84,6%) пациентов. Авторы считают, что причина такого расхожде-

ния результатов заключается в несовершенстве самого принципа цитологической диагностики “фолликулярных неоплазий”.

Классификационная схема для интерпретации результатов ТАБ ЩЖ

В октябре 2007 г. в Национальном институте рака США (г. Бетесда) проводилась конференция, на которой в течение 2 дней более 150 врачей различных специальностей обсуждали вопросы интерпретации результатов ТАБ ЩЖ [36, 38]. Необходимость такого активного сотрудничества была продиктована существовавшим в течение длительного времени явным противоречием между клиницистами и патологами [108, 112, 113]. Результатом кропотливого труда специалистов стала усовершенствованная классификационная схема интерпретации результатов ТАБ, состоящая из 6 пунктов [78], целью которой является оценка риска злокачественности. С 2008 по 2009 г. было опубликовано множество статей на данную тему [26, 29, 47, 64], после чего проводились некоторые доработки и был выпущен атлас с заключительной версией классификации, сопровождающейся определениями, диагностическими критериями, изображениями и пояснениями, который стал доступен в Европе и в США уже в январе 2010 г. [23, 62]. Последняя версия Бетесдовской классификации состоит из 6 пунктов [26]:

1. Доброкачественное образование. Данная категория имеет низкий риск злокачественности. Она включает в себя хронический лимфоцитарный тиреоидит, гиперпластические/аденоматозные узлы, коллоидные узлы и другие образования. Больным с такими образованиями рекомендуется клиническое наблюдение, а также контроль в динамике размеров узла.

2. Фолликулярное поражение неопределенного значения/ атипия неопределенного значения. Риск злокачественности такого образования составляет 5–10%, данная категория весьма гетерогенна и включает в себя случаи, когда достоверно утверждать доброкачественность невозможно, так как присутствуют признаки клеточной или архитектурной атипии, которые в то же время нельзя интерпретировать как “фолликулярная неоплазия” или “подозрение на злокачественность”. Считается, что данный вид заключения будет встречаться не более чем в 7% всех случаев оценки результатов ТАБ. Пациентам с подобным заключением рекомендуется повторное проведение ТАБ (так как зачастую причиной такого заключения может быть плохое качество препарата), а также сопоставление результатов клинического и ультразвукового исследований.

Следует отметить, что в указанную категорию относят только узловые образования с “атипией неопределенного значения”. Подразумевается, что все распознанные доброкачественные клеточные изменения не должны интерпретироваться как “атипия неопределенного значения”. Кроме того, умеренная или обильная клеточность препарата (без выраженной ядерной или архитектурной атипии) также не должна рассматриваться в рамках указанной категории [37].

По некоторым данным, у 20–25% пациентов с заключением “атипия неопределенного значения” выявляют рак во время хирургического вмешательства, однако не стоит переоценивать проблему в целом и воспроизводить данные результаты на диагностированные случаи атипии [12, 112, 113].

3. Фолликулярная неоплазия/подозрение на фолликулярную неоплазию имеет умеренный риск злокачественности (20–30%). Данная категория включает в себя непапиллярное фолликулярное поражение/неоплазию и поражение из клеток Гюртле/неоплазию, а также микрофолликулярную пролиферацию/поражение, дающие основание заподозрить неоплазию и фолликулярное повреждение. Пациентам с таким заключением рекомендовано проводить гемитиреоидэктомию с последующим интраоперационным патоморфологическим исследованием удаленной железы.

Некоторые лаборатории предпочитают использовать термин “подозрение на фолликулярную неоплазию”, так как значительная часть таких случаев (более 35%) в последующем оказывается не неоплазией, а гиперпластической пролиферацией фолликулярных клеток [25, 42, 112].

Исследования показали, что фолликулярные опухоли и опухоли из клеток Гюртле имеют совершенно различные морфологические характеристики, что позволяет точно идентифицировать образования, связанные с патологией клеток Гюртле [26, 51]. Значительная часть таких образцов (16–25%) в дальнейшем оказывается гиперпластической пролиферацией клеток Гюртле или лимфоцитарным тиреоидитом. От 15 до 45% таких узлов являются злокачественными, а остальные представлены аденомой из клеток Гюртле [54, 84].

4. Подозрение на злокачественность (высокий риск злокачественности — 50–75%). Данный термин используется при возникновении предположения о наличии папиллярного РЩЖ, медулярного РЩЖ (для подтверждения данного диагноза рекомендуется провести исследование уровня кальцитонина в сыворотке крови), обнаружение тотального некроза поврежденных клеток расценивается как анапластический РЩЖ и др.

5. Злокачественное образование

6. Неинформативный материал. Данное заключение формулируется в том случае, если препарат имеет недостатки в виде малого количества клеток, отсутствия фолликулярных клеток или плохой фиксации препарата. Пациентам с таким заключением рекомендуется повторное проведение ТАБ.

Как показали недавние исследования, получение неинформативного материала после первичной биопсии не увеличивает риск злокачественности [88, 89]. При этом тактика ведения пациента должна оставаться прежней: рекомендуется повторная ТАБ в совокупности с клиническим и УЗ-контролем [57].

До появления новой классификационной системы терминология в интерпретации ТАБ ЩЖ значительно отличалась в различных лабораториях, что препятствовало обмену информацией между различными лабораториями [44, 59]. Все это порождало разногласие и непонимание между эндокринологами и хирургами, цитологами и гистологами [85]. В новой классификации заключение цитолога формулируется в точных, понятных и клинически информативных для врача терминах [26, 36].

Стоит отметить, что новая классификация отличается от прежних появлением двух диагностических категорий: “атипия неопределенного значения” и “фолликулярная неоплазия”, которые имеют различную диагностическую ценность [91, 114]. Первая категория включает в себя те случаи, когда препарат состоит из недостаточного количества клеток и, как сказано выше, имеет небольшой риск злокачественности. Заключение “фолликулярная неоплазия” дают в тех случаях, когда имеются цитологические особенности, характерные для аденоматозного узла, фолликулярной неоплазии и рака. Из-за существенного риска злокачественности (25–30%) пациентам с таким заключением рекомендуется хирургическое вмешательство. По мнению C.G.A. Theoharis [100], введение упомянутых двух категорий позволяет цитологу в своем заключении выражать уровень настороженности по поводу возможной злокачественности, что приводит к соответствующей тактике ведения пациента.

В то же время некоторые авторы отмечают тот факт, что с появлением в новой версии классификации категорий “атипия неопределенного значения” и “фолликулярное поражение неопределенного значения” приводит к некой двойственности результатов [92]. Несмотря на то, что введение данных категорий в клиническую практику приводит к статистически достоверным различиям в тактике ведения пациентов, на деле это является официальным разрешением к формулировке уклончивого заключения, что, по последним данным, привело к увеличе-

нию частоты постановки сомнительного диагноза с 10 до 30% [105].

С.Г.А. Theoharis и соавт. [100] стали первыми, кто попытался оценить преимущества новой классификации на практике. Исследовалось 3207 образцов ТАБ от 2468 больных. Распределение различных категорий среди заключений цитологов было следующим: 11,1% – “неинформативный материал”, 73,8% – “доброкачественные образования”, 3% – “поражение неопределенного значения”, 5,5% – “фолликулярная неоплазия”, 1,3% – “подозрение на злокачественность” и 5,2% – “злокачественное образование”. 378 пациентам была выполнена тиреоидэктомия. При окончательном гистологическом исследовании препаратов были получены следующие результаты: 10% – “неинформативные образцы”, 4,6% – “доброкачественные”, 30,3% – “поражение неопределенного значения”, 61,4% – “фолликулярная неоплазия” и 77,2% – “злокачественные образования”. Авторы отмечают чрезвычайно высокую степень корреляции между цитологическим и гистологическим исследованиями и высокую предиктивную способность цитологического исследования предсказать доброкачественность или злокачественность узлов. Ложноположительные результаты были получены в 2,2% случаев, при этом все случаи были расценены цитологами как подозрительные. Анализ полученных данных показал, что специфичность ТАБ в диагностике злокачественных образований составляет 93%, в то время как специфичность в качестве скринингового теста неоплазий составила 68%. Положительная предиктивная ценность для “фолликулярной неоплазии”, “подозрения на злокачественность” и “злокачественных узловых образований” составила 34; 87 и 100% соответственно.

Таким образом, авторы делают вывод, что новая классификационная система позволяет добиться превосходных результатов в интерпретации препаратов ТАБ, что приводит к применению более адекватной тактики ведения пациента.

Р.А. Van der Laan и соавт. [105] оценивали взаимосвязь между такими категориями, как “неинформативный материал” и “атипия неопределенного значения”. Было показано, что они не являются независимыми вариантами заключения цитолога. Оказалось, что “неинформативный материал” и “атипия неопределенного значения” имеют отрицательную корреляционную связь, при этом при снижении частоты выявления “неинформативного материала” на 1% происходит увеличение количества заключений “атипия неопределенного значения” на 3,5%, т.е. при использовании современной классификации часть недифференцируемых образований переходит в разряд “атипии неопределенного значения”. Знание

о существовании данной зависимости будет весьма полезным цитологам для совершенствования применения Бетесдовской классификации.

N.P. Ohori и соавт. [80] провели метаанализ 6 исследований для оценки эффективности применения классификации Бетесда. Авторы обращают особое внимание на категорию “атипия неопределенного значения”/“фолликулярное поражение неопределенного значения”. Было показано, что, в отличие от таких категорий, как “доброкачественное”/“злокачественное образование”, в которых разброс значений не так велик (54–77,4 и 2–7% соответственно), для категории “атипия неопределенного значения”/“фолликулярное поражение неопределенного значения” имеет весьма широкий диапазон встречаемости (от 0,7 до 18%). При этом коэффициент вариации для упомянутых заключений составлял 0,13, 0,37 и 0,88 соответственно. Кроме того, в некоторых исследованиях отмечалось увеличение доли заключений “атипия неопределенного значения” и “неинформативный” материал (8,9–32%) [56, 70, 71, 77, 87], что может быть объяснено тем фактом, что некоторые пограничные образцы неинформативных или доброкачественных препаратов были отнесены в категорию “атипия неопределенного значения” [77]. Авторы объясняют такой большой разброс в результатах заключений несовершенной техникой взятия биопсии и подготовки препарата.

Кроме того, по данным метаанализа отмечается тот факт, что в существующей классификации нет объективных критериев, по которым можно было бы различать “атипию неопределенного значения” и “фолликулярную неоплазию”, что приводит к вариабельности заключения цитолога. В серии исследований частота выявления “фолликулярной неоплазии” составила от 1,5 до 10%, а риск злокачественности находился в пределах 14–34% [56, 70, 71, 77, 87]. Учитывая то, что категория “фолликулярная неоплазия” требует оперативного вмешательства, нельзя исключить, что цитолог может предпочесть категорию “атипия неопределенного значения” в пограничных случаях, что зачастую может являться потенциально ложноотрицательным заключением. Таким образом, авторы делают вывод о том, что необходимо проведение дальнейших исследований с учетом корреляции между цитологическим и гистологическим исследованием для более правильной интерпретации Бетесдовской классификации.

Остается актуальным вопрос о степени злокачественности категории “атипия неопределенного значения” и тактике дальнейшего ведения таких больных. Р.А. Van der Laan и соавт. [103, 104] оценивали корреляцию между 331 гистологическим заключением и цитологически подтвержденной “атипией нео-

пределенного значения”. В 240 (72,5%) случаях было установлено “доброкачественное образование”, в 91 (27,5%) наблюдении — “злокачественное образование”. Среди пациентов, которым в дальнейшем проводили хирургическое лечение, не было статистически достоверных различий в уровне злокачественности образований в группах с единственной ТАБ, двумя ТАБ (в обоих случаях заключение “атипия неопределенного значения”) и изначально доброкачественным типом аспирата после заключения “атипия неопределенного значения”. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что в случае выявления категории “атипия неопределенного значения” требуется проведение повторной ТАБ, а также необходимо проведение дальнейших исследований для формирования точной характеристики данной группы заключений результатов ТАБ. При этом было отмечено, что при повторной биопсии частота повторной постановки заключения “атипия неопределенного значения” составила только 20% [113].

Р.А. Van der Laan и соавт. [103, 104] оценили воспроизводимость результатов ТАБ в категории “атипия неопределенного значения” различными цитологами. Всего было проведено 5327 ТАБ, которые оценивались 7 цитологами, при этом заключение “атипия неопределенного значения” было дано в 11,2% случаев. Частота интерпретации результатов в указанной категории была ниже среди цитологов, имевших определенную квалификацию в этой области (10,3 против 14,0%), что было показано и в других исследованиях [65]. Также не отмечено какой-либо корреляционной связи между частотой использования термина “атипия неопределенного значения” и опытом цитолога или количеством биопсийного материала. Анализ полученных данных показал наличие отрицательной корреляционной связи между частотой использования категории “атипия” и “злокачественным” поражением: чем чаще выявлялась атипия, тем меньше был уровень злокачественности у данной категории больных. По мнению авторов, несмотря на то что зачастую цитологи используют категорию “атипия” чаще рекомендованных 7% [112, 113], применение Бетесдовской классификации позволяет уменьшить вариабельность заключений специалиста и тем самым снизить частоту использования категории “атипия”. Очевидно, что при выборе тактики лечения клиницист суммирует заключение цитолога, специалиста в области ультразвуковой диагностики, учитывает клинические данные [22]. По мнению авторов, цитолог также должен учитывать множество факторов для минимизации “атипии”, а также использовать в своей практике консилиумы и обмен мнениями с другими лабораториями [63].

Говоря о категории “фолликулярные поражение неопределенного значения”, не всегда однозначно можно оценивать степень злокачественности образцов. Некоторые авторы отмечают тот факт, что препараты, имеющие признаки папиллярного РЩЖ, имеют больший риск злокачественности, чем более типичные случаи из данной категории [110]. М.Н. Луи и соавт. [69, 70] оценивали 222 результата ТАБ с заключением “атипия неопределенного значения”, 127 из которых имели гистологическую корреляцию, в 33 случаях было подтверждено “злокачественное образование”. Все биопсийные препараты разделили на 2 группы: 1) атипичные фолликулярные клетки с признаками папиллярного РЩЖ; 2) атипичные фолликулярные клетки. Анализ полученных данных показал, что наличие атипичных фолликулярных клеток не исключает наличие папиллярного РЩЖ, что значительно повышает риск злокачественности для данной категории заключений по сравнению с другими образцами данной категории (45,8 против 13,9%). Результаты данного исследования еще раз подтверждают гетерогенность данной группы образцов. Для цитологов и клиницистов ценно знание о вариабельности риска злокачественности внутри указанной категории, его нужно всегда учитывать при выборе тактики ведения пациента.

Некоторые авторы выступают против категории “атипия неопределенного значения”/“фолликулярное поражение неопределенного значения”. Конечно, препараты с подозрением на папиллярный РЩЖ можно отнести в отдельную группу, а остальные рассматривать как “подозрение на фолликулярную неоплазию”/“неоплазию из клеток Пюртле”, но это приведет к снижению чувствительности ТАБ в способности выявлять подозрительные на злокачественность препараты, что приведет к более частому применению тотальной тиреоидэктомии. М.Н. Луи и соавт. [69, 70] предлагают пациентам с фолликулярной атипией с подозрением на папиллярный РЩЖ с учетом клинических особенностей проводить гемитиреоидэктомию со срочным гистологическим исследованием, если случай остается диагностически неясным даже после повторной ТАБ.

Говоря об “атипии неопределенного значения”, учитывая неоднородность группы, некоторые авторы акцентируют свое внимание на необходимости выделения подгрупп риска внутри данной категории [65, 77, 88, 98]. Во-первых, ТАБ демонстрирует множество специфических признаков внутри группы «атипий неопределенного значения», что необходимо сопоставить с клинической картиной. Во-вторых, многие исследования сфокусированы на фокальной микрофолликулярной архитектуре в большей степени, чем на значении фокальной ядерной атипии [77,

79, 98]. И, в-третьих, внутри группы необходимо параллельно выделить морфологические категории, для каждой из которых должен быть определен риск злокачественности [35, 72, 109].

М.Т. Olson и соавт. [81] попытались оценить степень злокачественности различных подгрупп “атипии неопределенного значения”. Из 133 случаев заключения “атипии неопределенного значения” в 32% был обнаружен гистологически подтвержденный РЩЖ. После того как из основной группы исключили случаи ядерной атипии, частота выявления РЩЖ возросла до 48%. В подгруппе “атипии” микрофолликулярной архитектуры частота выявления злокачественных образований составила 27%. Таким образом, был сделан вывод о том, что риск злокачественности выше в подгруппе ядерной атипии, чем в других подгруппах категории “атипии неопределенного значения”. При этом риск злокачественности ядерной атипии оказался меньшим, чем в подгруппе “подозрение на папиллярный РЩЖ”. Авторы вносят предложение выделить среди атипии подгруппы фолликулярной и ядерной атипии для более точной стратификации рисков злокачественности, что может привести в дальнейшем к изменению тактики ведения таких пациентов.

Фолликулярный вариант папиллярного рака представляет собой клинически значимый, но редкий вид папиллярного РЩЖ, цитологические признаки которого описаны на настоящий момент не в полной мере. Зачастую такие не совсем типичные препараты папиллярного РЩЖ относят к категории “атипия неопределенного значения”/“фолликулярное поражение неопределенного значения” [50]. В исследовании J.C. Оно и соавт. [82] с учетом новой классификации среди подтвержденных гистологически диагнозов папиллярного РЩЖ ($n = 17$) 3 образца расценили как “доброкачественное образование”, 7 — “атипия неопределенного значения”/“фолликулярное поражение неопределенного значения”, 3 — “подозрение на фолликулярную неоплазию”, 3 — “подозрение на злокачественность” и 1 образец — как “злокачественное образование”. В группе сравнения (с тем же диагнозом, подтвержденным гистологически, $n = 34$) в 50% случаев как минимум один из двух цитологов расценил образцы как “атипия неопределенного значения”/“фолликулярное поражение неопределенного значения”. Кроме того, цитологи оценивали образцы по специальной шкале, состоящей из 31 пункта, характеризующего препарат. Анализ полученных данных показал, что наиболее значимыми признаками данной патологии служили citoархитектоника (71%), умеренно крупные размеры клеток (74%), малые размеры ядра (79%). Также отмечено, что в этих случаях РЩЖ происхо-

дит наложение признаков фолликулярной аденомы и папиллярного РЩЖ, что существенно затрудняет диагностику. Отнесение обсуждаемой патологии к категории “атипия неопределенного значения” в совокупности с другими факторами риска и клиническими особенностями приведет к применению соответствующей хирургической тактики [46].

Как уже упоминалось, ТАБ является “золотым стандартом” диагностики узловых образований ЩЖ, однако до сих пор идут споры об алгоритме дальнейшего ведения пациентов с доброкачественными заключениями. В научном сообществе существуют 2 мнения: одни считают, что повторное проведение ТАБ позволяет снизить частоту ложноотрицательных заключений [34], другие уверены в том, что рутинное выполнение повторных ТАБ цитологически доброкачественных узлов не улучшает выявляемость злокачественных новообразований и нецелесообразно [73].

Не стоит забывать и о том, что ТАБ с последующей интерпретацией результатов как метод диагностики является чрезвычайно дорогостоящей и требующей затрат времени процедурой. В одном из институтов было показано, что в 2002 г. стоимость интерпретации одной ТАБ составила 1743 доллара США в перерасчете на один образец [76]. В другом исследовании было установлено, что повышение уровня воспроизводимости указанного метода с 47 до 67% требует дополнительно 220 мин работы цитолога на каждый дополнительный образец [44].

Тем не менее Y. Liel полагает, что проведение повторных ТАБ оправданно у пациентов с длительно существующими узловыми образованиями ЩЖ, особенно при повышенном риске развития рака.

В действительности количество случаев обнаружения злокачественных новообразований при проведении повторных ТАБ ничтожно мало, а, учитывая общую распространенность рака среди узловых образований ЩЖ, использование ТАБ в качестве метода динамического наблюдения нецелесообразно. Так, например, в исследовании M.B. Flanagan и соавт. [48] при проведении повторной ТАБ узлов с изначально доброкачественными заключениями не выявлено ни одного нового злокачественного образца. Из 70 повторных биопсий в 2 случаях выявили “подозрение на злокачественность”, в 17 случаях — образцы с “фолликулярной неоплазией”/“подозрением на фолликулярную неоплазию”, при этом в 7 из 17 случаев по данным гистологического заключения было выявлено злокачественное новообразование. Однако авторы считают, что при определении тактики дальнейшего ведения пациентов с доброкачественными новообразованиями необходимо учитывать не только результаты ТАБ,

но и клинические проявления, так как ведение пациентов с ложноотрицательными результатами не ограничивается только повторным проведением биопсии. Некоторые авторы отмечают сравнительно небольшое преимущество повторной ТАБ для общей популяции [48]. Кроме того, всегда можно опираться на определенные критерии, позволяющие проводить динамическое наблюдение посредством контроля уровня тиреотропного гормона, использования иммуноцитохимического метода, а также оценки УЗ-признаков злокачественности узлового образования [27, 30, 55, 61, 67, 75, 90].

В исследовании F.Gabales и соавт. [52] были проведены 574 повторные ТАБ у пациентов с изначально доброкачественными результатами. При этом в 498 случаях повторно диагностировались доброкачественные узлы, в 76 случаях (13,2%) было дано заключение “злокачественное образование”/“подозрение на злокачественность”. РЩЖ был подтвержден в 13 из 58 хирургически пролеченных случаев, когда при первичном цитологическом исследовании было дано доброкачественное заключение, а при проведении повторной ТАБ доброкачественный цитологический диагноз заменен на “подозрение на злокачественность”/“злокачественное образование”. Таким образом, подтвержденные злокачественные новообразования были выявлены цитологически только в 2,3% случаев. По мнению авторов, это весьма значительные результаты, которые позволяют сократить число недиагностированных опухолей. В то же время, учитывая трудоемкость и экономическую невыгодность проведения повторной ТАБ, следует динамически контролировать и другие параметры наблюдения за узловыми образованиями.

A. Orlandi и соавт. [83] также оценивали целесообразность проведения повторной ТАБ у пациентов с доброкачественными новообразованиями ЩЖ. После повторной ТАБ из 306 больных у 230 (75,16%) пациентов диагноз остался прежним, у 69 (22,54%) были продемонстрированы вариации доброкачественных новообразований, у 3 (0,98%) пациентов диагноз заменен на “подозрение на злокачественность”, у 4 (1,30%) больных выявили папиллярную карциному. Из 179 пациентов с первоначальным диагнозом “коллоидный зоб” у 140 после контрольной ТАБ осталось прежнее заключение, остальным 39 поставили следующие вариации диагноза: “тиреоидит Хашимото” (17), “кистозный коллоидный зоб” (4), “фолликулярная неоплазия” (2), “подозрение на злокачественность” (2), “папиллярный РЩЖ” (2) и “нодулярная гиперплазия” (12). Среди пациентов с изначальным заключением “тиреоидит Хашимото” у 76 подтвердился диагноз, а у 13 заключение изменилось, но осталось в рамках доброкачественных но-

вообразований, а также зафиксировано по одному случаю обнаружения папиллярного РЩЖ и “подозрения на злокачественность”. Среди 9 пациентов с кистозным коллоидным зобом только у 1 больного обнаружили папиллярный РЩЖ, из 25 пациентов с нодулярной гиперплазией у всех диагноз остался в рамках доброкачественной группы новообразований. Также отмечено, что в 3 случаях смены диагноза на злокачественное новообразование последующее гистологическое исследование показало доброкачественное образование, при этом у 2 из них наблюдалось увеличение размеров узла, сопровождавшееся изменением клинических признаков. У 3 из 4 пациентов с папиллярным РЩЖ диагноз подтвердился при гистологическом исследовании. Таким образом, в ходе данного исследования при повторной ТАБ диагноз остался прежним в 97,71% случаев, что соответствует данным других исследователей, в работах которых частота наблюдаемых в динамике случаев подтверждения доброкачественности новообразования составляет не менее 91% [66]. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что при отсутствии каких-либо клинических изменений в течении заболевания и размерах узла, а также при наличии трех повторных ТАБ с доброкачественным заключением дальнейшее проведение ТАБ нецелесообразно и экономически неоправданно.

Так, например, T. Davidov и соавт. [41] предложил рутинно пересматривать цитологические препараты с заключением “фолликулярная неоплазия”/“подозрение на фолликулярную неоплазию” для снижения частоты ложноотрицательных результатов. Всего пересматривался 331 образец, при этом совпадение заключений при пересмотре было достигнуто в 218 (66%) случаях. Конкордантность была наивысшей среди “злокачественных новообразований” (74 из 86, 86%). Конкордантность “фолликулярной неоплазии”/“подозрения на фолликулярную неоплазию” была обнаружена только в 37% случаев (48 из 129). При этом при пересмотре часть образцов была интерпретирована как “неинформативные” (21%), а часть – как “доброкачественные” (42%). Среди 22 пациентов, которым изначально дали заключение “фолликулярная неоплазия”/“подозрение на фолликулярную неоплазию”, а затем при пересмотре вынесли заключение о доброкачественности образования, в 95% при последующем гистологическом заключении была подтверждена доброкачественная природа образования. При проведении повторной ТАБ пациентам, у которых “подозрение на фолликулярную неоплазию” было изменено на “доброкачественное образование”, также подтвердился доброкачественный генез узла. Частота подтвержденной гистологически злокачественности составила 13% среди

образцов, которые изначально расценили как “неоплазию”, и 29% среди образцов, у которых при пересмотре также подтвердили “подозрение на неоплазию”. Пересмотр биопсийного материала увеличил точность ТАБ с 60 до 74%, при этом оценка мнения второго цитолога по поводу заключения “подозрение на неоплазию” позволила избежать оперативного вмешательства в 25% случаев.

Как уже упоминалось, согласно требованиям Бетесдовской классификационной системы, пациентам, которым выполнили ТАБ и интерпретировали результаты как “неинформативный материал”, “атипия неопределенного значения” или “фолликулярное поражение неопределенного значения”, необходимо повторить проведение ТАБ, но не ранее чем через 3 мес. Трехмесячный интервал между двумя биопсиями рекомендуется с целью предотвращения получения ложноположительных результатов вследствие реактивных и репаративных процессов в узловом образовании.

R.S. Singh и соавт. [96] попытались оценить правомочность таких рекомендаций. Ретроспективно были отобраны пациенты, которым была проведена повторная ТАБ с последующей тиреоидэктомией. Анализ полученных данных показал отсутствие каких-либо статистически достоверных различий в распределении категорий как “неинформативный” и удовлетворительный образец в зависимости от временного интервала между повторными биопсиями. 46% случаев повторных биопсий оказались неинформативными. 28% изначально адекватных образцов, по данным повторной биопсии, оказались также неинформативными. 9% биопсий с начальными признаками атипии подтвердились при повторной ТАБ, в то время как признаки атипии были обнаружены в 2,6% изначально доброкачественных образцов. Соотношение частоты встречаемости ложноположительных заключений не отличалось в группах с длительным и коротким промежутком времени между повторными ТАБ. Таким образом, авторы делают выводы, что диагностическая точность повторной ТАБ не зависит от временного интервала между процедурами, но в то же время на результаты исследования может оказывать влияние первоначальное заключение.

В исследовании V.Y. Jo и соавт. [57] оценивалась модификация риска злокачественности при повторных ТАБ в случаях, если первоначально образец оказался неинформативным. Было рассмотрено 834 образца, взятых из 694 узлов ЩЖ. Повторная ТАБ выполнялась в 52% случаев, в 19% из которых также было сделано заключение “неинформативный материал”. 57 пациентам было проведено хирургическое вмешательство. Злокачественное новообразова-

ние было подтверждено гистологически в 21% случаев у пациентов с однократной ТАБ и в 20% у пациентов, которым была проведена повторная биопсия. Таким образом, авторы делают вывод, что проведение повторной ТАБ не влияет на изменение риска злокачественности узловых образований, поэтому данный метод необходимо использовать только в диагностических целях, но не в целях динамического наблюдения за новообразованием. Полученные данные идут в разрез с результатами A.A. Renshaw [88], в работе которого повторная ТАБ снижала риск злокачественности до 0%. Однако данный факт можно объяснить тем, что A.A. Renshaw [88] предлагает интерпретировать повторно полученное заключение “неинформативный образец” в сторону доброкачественного образования или по крайней мере образования с минимальным риском злокачественности.

Заключение

До настоящего времени не существовало унифицированного подхода к оценке цитологических препаратов ЩЖ. Таким образом, применение новой классификационной системы интерпретации результатов ТАБ позволяет значительно увеличить воспроизводимость данного метода и существенно сократить число ложноотрицательных результатов. В то же время введение в классификацию новых категорий сопряжено с некоторыми трудностями, связанными с интерпретацией пограничных образцов, что связано с влиянием в таком случае субъективной оценки цитолога. Кроме того, проведенные исследования показали необходимость введения новых субкатегорий ввиду того, что внутри одной классификационной группы риск злокачественности может значительно различаться. Создание новых стандартизованных вариантов цитологических заключений будет способствовать выбору оптимальной тактики ведения пациентов с узловыми образованиями ЩЖ. В связи с этим требуется проведение новых исследований с целью сопоставления цитологической и гистологической картины и выявления новых специфических признаков, позволяющих более точно оценить риск развития злокачественности того или иного узлового образования ЩЖ. Все это необходимо для выбора правильной тактики ведения пациентов в целях предпочтения консервативного лечения и предотвращения проведения нецелесообразного оперативного вмешательства.

ТАБ и по сей день остается “золотым стандартом” диагностики узловых образований ЩЖ. Многие исследователи предлагают использовать ТАБ для динамического наблюдения за диагностически сомнительными образованиями. Однако сведения, собранные по данному вопросу, говорят о том, что про-

ведение повторной ТАБ не влияет на изменение риска злокачественности новообразований. Кроме того, в настоящий момент существует целый ряд других методов исследования, включая УЗ-диагностику, оценку ТТГ и иммуоцитохимические методы, которые позволяют осуществлять динамическое наблюдение за неопластическими образованиями. Тесное сотрудничество, всестороннее осмысление и обсуждение имеющихся данных цитологами, гистологами и клиницистами позволят уменьшить вероятность ошибочной интерпретации клинко-патоморфологических данных. Таким образом, при выборе тактики ведения больного необходимо учитывать целый комплекс данных для предотвращения получения ложноотрицательных результатов и снижения вероятности проведения нецелесообразного оперативного вмешательства.

Список литературы

1. *Баженова Е.А.* Оптимизация диагностики раков щитовидной железы 10 мм в наибольшем измерении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2004.
2. *Белобородов В.А., Олифирова О.С., Шевченко С.П. и др.* Морфологическая верификация рака щитовидной железы. Сиб. онкол. журн. 2007; 2: 70–72.
3. *Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г. и др.* Прицельная тонкоигольная пункционная биопсия в диагностике рака щитовидной железы. Хирургия 2003; 10: 67–72.
4. *Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Гарбузов П.И., Фадеев В.В.* Рак щитовидной железы. Пробл. эндокринологии. 2005; 4: 43–53.
5. *Гринева Е.Н.* Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы. Пробл. эндокринологии. 2005; 1: 10–15.
6. *Дедов И.И.* Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба: Матер. 3-го Всерос. тиреоидологич. конгр. М., 2004; 5–12.
7. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. и др.* Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. Пробл. эндокринологии. 2005; 5: 40–42.
8. *Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. и др.* Эндокринная хирургия: “узкая” специальность или насущная необходимость? Клин. и экспер. тиреоидол. 2008; 1: 8–12.
9. *Зайратьянц О.В.* Эпидемиология и этиологическая структура узлового зоба по данным аутопсий. Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Матер. 2-го Всерос. тиреоидологич. конгр. М., 2002; 50–60.
10. *Зубеев П.С., Потехина Ю.П., Коновалов В.А.* Расширение возможностей тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ в диагностике узловых образований щитовидной железы. Клин. тиреоидол. 2004; 3: 15–18.
11. *Иванов Ю.В., Панченков Д.Н., Соловьев Н.А. и др.* Роль пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы. Эндоскопич. хир. 2010; 3: 25–34.
12. *Коренев С.В., Плешков В.Г., Тугай В.В.* Особенности дооперационной диагностики рака щитовидной железы. Рос. мед. журн. 2005; 3: 13–16.
13. *Митьков В.В.* Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М: Видар, 2006.
14. *Непомнящая Е.М., Бирина Л.М., Рубцов В.Р. и др.* Клинико-морфологические критерии прогноза рака щитовидной железы. Естественные науки 2004; 2: 95–97.
15. *Орлинская Н.Ю., Саранцев Б.В.* Особенности морфологической диагностики заболеваний щитовидной железы. Медицинский альманах 2011; 32: 172–174.
16. *Тимофеева Н.И., Черников Р.И., Слепцов И.В. и др.* Диагностическая ценность тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы. Вестн. Санкт-Петербургского университета 2006; 11: 79–85.
17. *Толстокоров А.С., Ершова Г.И., Коваленко Ю.В., Дергунова С.А.* Пункционные методы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы. Саратовский науч.-мед. журн. 2010; 2: 464–467.
18. *Фадеев В.В., Ванушко В.Э.* Комментарии к клиническим рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов и Европейской тиреоидологической ассоциации по узловому зобу 2010 года. Клин. и экспер. тиреоидол. 2010; 3: 6–16.
19. *Федотов Ю.Н., Воробьев С.Л., Черников Р.А. и др.* Тонкоигольная аспирационная биопсия в диагностике заболеваний щитовидной железы. Корреляция между заключением цитолога и гистолога, технические аспекты. Клин. и экспер. тиреоидол. 2009; 4: 28–33.
20. *AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines.* Endocr. Pract. 2010; 16: 1–43.
21. *Abdul-Jaber H.B., Lynn J.* The surgical management of thyroid cancer. Nucl. Med. Commun. 2004; 25: 869–872.
22. *Abele J.S., Levine R.A.* Diagnostic criteria and risk-adapted approach to indeterminate thyroid cytodiagnosis. Cancer Cytopathol. 2010; 118: 415–422.
23. *Ali S.Z., Cibas E.S.* The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes. New York, Springer, 2009.
24. *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.
25. *Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A. et al.* Diagnosis of “follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. Diagn. Cytopathol. 2002; 26: 41–44.
26. *Baloch Z.W., Livolsi V.A., Asa S.L. 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.
27. *Bartolazzi A., Gasbarri A., Papotti M. et al.* The Thyroid Cancer Study Group. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. Lancet 2001; 357: 1644–1650.
28. *Belfiore A., La Rosa G.L.* Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. J. Endocrin. Met. Clin. North. Am. 2001; 30: 361–400.

29. Bishop-Pitman M., Abele J., Ali S.Z. et al. Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn. Cytopathol.* 2008; 6: 407–424.
30. Boelaert K., Horacek J., Holder R.L. et al. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 2006; 91: 4295–4301.
31. British Thyroid Association, Royal College of Physicians: British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd edition. 2007 <http://www.british-thyroid-association.org/Guidelines/>
32. Caraci P., Aversa S., Mussa A. et al. Role of fineneedle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *Br. J. Surg.* 2002; 89: 797–701.
33. 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.
34. Chehade J.M., Silverberg A.B., Kim J. et al. Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with benign cytologic features. *Endocr. Pract.* 2001; 7: 237–243.
35. Chudova D., Wilde J.I., Wang E.T. et al. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2010; 95: 5296–5304.
36. Cibas E.S., Alexander E.K., Benson C.B. et al. Indications for Thyroid FNA and Pre-FNA Requirements: A Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn. Cytopathol.* 2008; 36: 390–399.
37. Cibas E.S., Ali S.Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009; 132: 658–665.
38. Cibas E.S., Bibbo M. Thyroid FNA: Challenges and Opportunities. *Acta Cytologica* 2011; 55: 489–491.
39. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006; 16: 1–33.
40. Cramer H. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: an appraisal. *Cancer Cytopathol.* 2000; 90: 325–329.
41. Davidov T., Trooskin S.Z. et al. Routine second-opinion cytopathology review of thyroid fine needle aspiration biopsies reduces diagnostic thyroidectomy. *Surgery* 2010; 148: 1294–1301.
42. Deveci M.S., Deveci G., LiVolsi V.A. et al. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid: diagnosis and follow-up. *Cytojournal* 2006; 3: 9.
43. Duek S.D., 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.
44. Eedes C.R., Wang H.H. Cost-effectiveness of immediate specimen adequacy assessment of thyroid fine-needle aspirations. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 121: 64–69.
45. Eng C.Y., Quraishi M.S., Bradley P.J. Meviaewngement of Thyroid nodules in adult patients. *Head & Neck Oncology* 2010; 2: 11–16.
46. Faquin W.C., Baloch Z.W. Fine-needle aspiration of follicular patterned lesions of the thyroid: diagnosis, management, and follow-up according to National Cancer Institute [NCI] recommendations. *Diagn. Cytopathol.* 2010; 38: 731–739.
47. Filie A.C., Asa S.L., Geisinger K.R. et al. Utilization of ancillary studies in thyroid fine needle aspirates: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn. Cytopathol.* 2008; 36: 438–441.
48. Flanagan M.B. et al. Repeat Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration in Patients With Initial Benign Cytologic Results. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 125 (5): 698–702.
49. Frates M.C., Benson C.B., Charboneau J.W. et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794–800.
50. Fusco A., Chiapetta G., Hui P. et al. Assessment of RET/PTC oncogene activation and clonality in thyroid nodules with incomplete morphological evidence of papillary carcinoma. *Am. J. Pathol.* 2002; 160: 2157–2167.
51. French C.A., Alexander E.K., Cibas E.S. et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am. J. Pathol.* 2003; 162: 1053–1060.
52. Gabalec F., Cap J., Ryska A. et al. Benign fine-needle aspiration cytology of thyroid nodule: to repeat or not to repeat? *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161: 933–937.
53. Gharib H., Papini E. Thyroid nodules: Clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrin. Met. Clin. N. Am.* 2007; 36: 707–735.
54. Giorgadze T., Rossi E.D., Fadda G. et al. Does the fine-needle aspiration diagnosis of “Hürthle-cell neoplasm/follicular neoplasm with oncocyctic features” denote increased risk of malignancy? *Diagn. Cytopathol.* 2004; 31: 307–312.
55. Haymart M.R., Repplinger D.J., Levenson G.E. et al. Higher Serum Thyroid Stimulating Hormone Level in Thyroid Nodule Patients Is Associated with Greater Risks of Differentiated Thyroid Cancer and Advanced Tumor Stage. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 2008; 93: 809–814.
56. Jo V.Y., Stelow E.B., Dustin S.M., Hanley K.Z. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 134: 450–456.
57. Jo V.Y., Van der Laan P.A., Marqusee E., Krane J.F. Repeatedly Nondiagnostic Thyroid Fine-Needle Aspirations Do Not Modify Malignancy Risk. *Acta Cytologica* 2011; 55: 539–543.
58. Izquierdo R., Arekat M.R., Knudson P.E. 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.
59. Kelly N.P., Lim J.C., 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.
60. Khan I., Naz S., Akhter Z.M., Aziz N. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration of thyroid nodule versus biopsy in thyroid lesions. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2010; 22: 179–182.
61. Kim E.-K., Park C.S., Chung W.Y. New et al. Sonographic Criteria for Recommending Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Solid Nodules of the Thyroid. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 178: 687–691.

62. Kocjan G., Cochand-Priollet B., de Agustin P.P. et al. Diagnostic terminology for reporting thyroid fine needle aspiration cytology: European Federation of Cytology Societies thyroid working party symposium, Lisbon 2009. *Cytopathology* 2010; 21: 86–92.
63. Koen T.M., Mody D.R., Scheiber-Pacht M. et al. Limiting the use of atypical/inconclusive as a category in nongynecologic cytology specimens. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134: 1016–1019.
64. Layfield L.J., Abrams J., Cochand-Priollet B. et al. Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the national cancer institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference. *Diagn. Cytopathol.* 2008; 36: 442–448.
65. Layfield L.J., Morton M.J., Cramer H.M., Hirschowitz S. Implications of the proposed thyroid fine-needle aspiration category of 'follicular lesion of undetermined significance': a five-year multi-institutional analysis. *Diagn. Cytopathol.* 2009; 37: 710–714.
66. Layfield L.J., Cibas E.S., Baloch Z. Thyroid fine needle aspiration cytology: a review of the National Cancer Institute state of the science symposium. *Cytopathology* 2010; 21: 75–85.
67. Lee Y.H., Kim D.W., In H.S. et al. Differentiation between Benign and Malignant Solid Thyroid Nodules Using an US Classification System. *Korean J. Radiol.* 2011; 12: 559–567.
68. Ljung E.B., Langer J., Mazzaferri E.L. et al. Training, credentialing and re-credentialing for the performance of a thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn. Cytopathol.* 2008; 36: 400–406.
69. Luu M.H., Fischer A.H., Pisharodi L., Owens C.L. Improved pre-operative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone. *Cancer Cytopathol.* 2011; 119: 68–73.
70. Luu M.H., Fischer A.H., Stockl T.J. et al. Atypical Follicular Cells with Equivocal Features of Papillary Thyroid Carcinoma Is Not a Low-Risk Cytologic Diagnosis. *Acta Cytologica* 2011; 55: 526–530.
71. Marchevsky A.M., Walts A.E., Bose S. et al. Evidence-based evaluation of the risks of malignancy predicted by thyroid fine-needle aspiration biopsies. *Diagn. Cytopathol.* 2010; 38: 252–259.
72. Melillo R.M., Santoro M., Vecchio G. Differential diagnosis of thyroid nodules using fineneedle aspiration cytology and onco-gene mutation screening: are we ready? *F1000 Med. Rep.* 2010; 2: 62.
73. Merchant S.H., Izquierdo R., Khurana K.K. Is repeated fineneedle aspiration cytology useful in the management of patients with benign nodular thyroid disease? *Thyroid* 2000; 10: 489–492.
74. Miccoli P., Minuto M.N., Galleri D. et al. Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. *ANZ J. Surg.* 2006; 76: 123–126.
75. Moon W.-J., Baek J.H., Jung S.L. et al. Ultrasonography and the Ultrasound-Based Management of Thyroid Nodules: Consensus Statement and Recommendations. *Korean J. Radiol.* 2011; 12: 1–14.
76. Nasuti J.F., Gupta P.K., Baloch Z.W. 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.
77. Nayar R., Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer Cytopathol.* 2009; 117: 195–202.
78. NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of Science Conference. *Diagn. Cytopathol.* 2008; 6: 388–448.
79. Otori N.P., Nikiforova M.N., Schoedel K.E. et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of 'follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance'. *Cancer Cytopathol.* 2010; 118: 17–23.
80. Otori N.P., Schoedel K.E. Variability in the Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Sources and Recommendations. *Acta Cytologica* 2011; 55: 492–498.
81. Olson M.T., Clark D.P., Erozan Y.S., Ali S.Z. Spectrum of Risk of Malignancy in Subcategories of 'Atypia of Undetermined Significance'. *Acta Cytologica* 2011; 5: 518–525.
82. Ono J.C., Wilbur D.C., Lee H. et al. Cytologic Features of Focal Papillary Thyroid Carcinoma Arising within Follicular Adenoma: A Masked Cytomorphologic Analysis of 17 Cases. *Acta Cytologica* 2011; 55: 531–538.
83. Orlandi A., Puscar A., Capriata E., Fideleff H. Repeated Fine-Needle Aspiration of the Thyroid in Benign Nodular Thyroid Disease: Critical Evaluation of Long-Term Follow-Up. *Thyroid* 2005; 15: 274–281.
84. Pu R.T., Yang J., Wasserman P.G. et al. Does Hurthle cell lesion/neoplasm predict malignancy more than follicular lesion/neoplasm on thyroid fine-needle aspiration? *Diagn. Cytopathol.* 2006; 34: 330–334.
85. Redman R., Yoder B.J., Massoll N.A. Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fineneedle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists. *Thyroid* 2006; 16: 1003–1008.
86. Reiners C., Wegscheider K., Schicha H. et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004; 14: 926–932.
87. Renshaw A.A. Should 'atypical follicular cells' in thyroid fine-needle aspirates be subclassified? *Cancer Cytopathol.* 2010; 118: 186–189.
88. Renshaw A.A. Significance of repeatedly nondiagnostic thyroid fine-needle aspirations. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011; 135: 750–752.
89. Richards M.L., Bohnenblust E., Sirinek K., Bingener J. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsies are no longer a dilemma. *Am. J. Surg.* 2008; 196: 398–402.
90. Saggiorato E., De Pompa R., Volante M., Cappia S. et al. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 305–317.
91. Sclabas G.M., Staerckel G.A., Shapiro S.E. et al. Fineneedle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am. J. Surg.* 2003; 186: 702–709.
92. Sebo T.J. What are the keys to successful thyroid FNA interpretation? *Clin. Endocrinol.* 2012; 77: 13–17.
93. Seningen J.L., Nassar A., Henry M.R. Correlation of Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration Cytology With Corresponding

- Histology at Mayo Clinic, 2001–2007: An Institutional Experience of 1,945 Cases. *Diagn. Cytopathol.* 2012; 40: E27–E32.
94. Seong N. Ultrasonography-Guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Incidentaloma: Correlation With Pathological Findings. *Clin. Endocrinol.* 2004; 60: 145–147.
 95. Sharma R., Mondal A., Shankar L.R. *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.
 96. Singh R.S., Wang H.H. Timing of Repeat Thyroid Fine-Needle Aspiration in the Management of Thyroid Nodules. *Acta Cytologica* 2011; 55: 544–548.
 97. Smadi A.A., Ajarmeh K., Wreikat F. Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules has high sensitivity and specificity. *Rawal Med. J.* 2008; 33: 221–224.
 98. Somma J., Schlecht N.F., Fink D. *et al.* Thyroid fine needle aspiration cytology: follicular lesions and the gray zone. *Acta Cytol.* 2010; 54: 123–131.
 99. Stephen S., Raab S. *et al.* Errors in Thyroid Gland Fine-Needle Aspiration. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 125: 873–882.
 100. Theoharis C.G.A., Schofield K.M., Hammers L. *et al.* The Bethesda Thyroid Fine-Needle Aspiration Classification System: Year 1 at an Academic Institution. *Thyroid* 2009; 19: 1215–1226.
 101. Thyroid cancer – UK incidence statistics <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/thyroid/incidence/>
 102. Thyroid cancer – UK mortality statistics <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/thyroid/mortality/>
 103. Van der Laan P.A., Krane J.F., Cibas E.S. The Frequency of 'Atypia of Undetermined Significance' Interpretations for Thyroid Fine-Needle Aspirations Is Negatively Correlated with Histologically Proven Malignant Outcomes. *Acta Cytologica* 2011; 55: 512–517.
 104. Van der Laan P.A., Marqusee E., Krane J.F. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated FNA be the preferred initial approach? *Am. J. Clin. Pathol.* 2011; 135: 770–775.
 105. Van der Laan P.A., Renshaw A.A., Krane J.F. 2012 Atypia of undetermined significance and nondiagnostic rates in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology are inversely related. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 137: 462–465.
 106. Vanderpump M.P.J. The epidemiology of thyroid disease. *British Med. Bull.* 2011; 99: 39–51.
 107. Wang C., Crapo L.M. The epidemiology of thyroid disease and implication for screening. *J. Endocrinol. Met. Clin. N. Am.* 1997; 26: 189–218.
 108. Wang H.H. Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal. *Diagn. Cytopathol.* 2006; 34: 67–76.
 109. Wang C.C., Friedman L., Kennedy G.C. *et al.* A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid* 2011; 21: 243–251.
 110. Weber D., Brainard J., Chen L. Atypical epithelial cells, cannot exclude papillary carcinoma, in fine needle aspiration of the thyroid. *Acta Cytol.* 2008; 52: 320–324.
 111. Wienke J.R., Chong W.K., Fielding J.R. *et al.* Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J. Ultrasound Med.* 2003; 22: 1027–1031.
 112. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P.G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007; 111: 306–315.
 113. Yassa L., Cibas E.S., Benson C.B. *et al.* Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer* 2007; 111: 508–516.
 114. Yoder B.J., Redman R., Massoll N.A. Validation of a five-tier cytodiagnostic system for thyroid fine needle aspiration biopsies using cytohistologic correlation. *Thyroid* 2006; 16: 78.