

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

“Журнал НАМН України”, 2015, т. 21, № 3-4. — С. 389-393.

УДК 616.441-006.001.33

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

**Ю. И. Караченцев, Е. П. Корчагин, Н. И. Гойденко, В. В. Хазиев, В. Н. Дубовик,
М. Е. Сазонов, Л. В. Герасименко, О. В. Тяжолова**

*Государственное учреждение “Институт проблем эндокринной патологии
им. В. Я. Данилевского НАМН Украины”, 61002 Харьков*

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИОННЫХ СИСТЕМ *TIRADS* И *TBSRTC* ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ УЗЛОВОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(Представлено акад. НАМН Украины Н. Д. Тронько)

Приведены данные проспективного исследования 214 больных, оперированных по поводу узловой патологии щитовидной железы, с анализом и интерпретацией результатов ультразвукового, цитологического и окончательного гистологического исследований. Дана оценка комбинированного применения классификационных систем *TIRADS* (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) и *TBSRTC* (*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*). Объединение систем *TIRADS/TBSRTC* обеспечило более точный индивидуальный прогноз: почти в 90 % случаев прогнозируемый злокачественный характер новообразований щитовидной железы был установлен на дооперационном этапе. При этом до 98 % возросла и прогностическая ценность тестирования на отсутствие злокачественности.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, узловой зоб, ультразвуковое исследование, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, *TIRADS*, *TBSRTC*.

Диагностика злокачественной патологии щитовидной железы (ЩЖ) до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных проблем современной эндокринологии. Обширный инструментальный комплекс, в который входят ультразвуковое исследование (УЗИ), тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ), радиоизотопное сканирование, различные виды томографии (спи-

ральная компьютерная, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная), не всегда обеспечивает полноту и достоверность диагностики, особенно для фолликулярных неоплазий ЩЖ.

В мировой клинической практике для классификации узловой патологии ЩЖ и стратификации риска злокачественности применяются специально разработанные системы: *TIRADS* (*Thyroid*

Ю. И. Караченцев — директор института, д.м.н., профессор
Н. И. Гойденко — зав. патологоанатомической лабораторией

Отделение хирургической эндокринологии и гинекологии

В. В. Хазиев — зав. отделением, д.м.н.

В. Н. Дубовик — с.н.с., к.м.н.

Е. П. Корчагин — с.н.с., к.м.н. (yegorpalch@yandex.ua)

Л. В. Герасименко — м.н.с.

М. Е. Сазонов — м.н.с.

О. В. Тяжолова — зав. кабинетом УЗД и рентгенологии

© Ю. И. Караченцев, Е. П. Корчагин, Н. И. Гойденко, В. В. Хазиев, В. Н. Дубовик, М. Е. Сазонов, Л. В. Герасименко, О. В. Тяжолова, 2015.

Imaging Reporting and Data System) — при ультразвуковом исследовании и *TBSRTC (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology)* — при цитологическом [3, 5, 7-9].

Ультразвуковая классификация *TIRADS*, предложенная *E. Horvath* и соавт. в 2009 г. [5], обеспечивает кодирование информации, унифицированный подход к интерпретации полученных данных, повышение воспроизводимости результатов исследования, межнаблюдательное согласие между специалистами в определении потенциала злокачественности и рекомендаций к дальнейшей клинической тактике для узловой патологии ЩЖ [2, 7-9].

Классификация *TBSRTC*, разработанная специалистами Национального института рака США в 2007 г., основывается на формулировании цитологического заключения в однозначных и клинически значимых терминах [2].

Обеими диагностическими системами результаты исследования представляются в виде категорий, каждой из которых соответствует определенный риск злокачественности. Однако для ряда категорий, особенно фолликулярных неоплазий, достоверность такого прогнозирования крайне низка и составляет от 5 до 50 %. Поэтому весьма ценным представляется сочетанное исследование эхографических и цитологических признаков злокачественности, что может улучшить точность диагностики [6, 7].

Цель исследования — оценить эффективность использования комбинации двух систем (ультразвуковой *TIRADS* и цитологической *TBSRTC*) для интерпретации и стратификации риска злокачественности узловой патологии ЩЖ.

Материал и методы. Представлен анализ сопоставления результатов сонографического, цитологического и окончательного гистологического исследований узловых образований ЩЖ 214 пациентов (180 женщин от 19 до 77 лет и 34 мужчины от 17 до 83 лет) жителей г. Харькова и Харьковской области. Ультразвуковое исследование, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию и последующее хирургическое лечение проводили в отделении хирургической эндокринологии и гинекологии клиники нашего института в 2015 г.

УЗИ проводили на аппарате *Aloka ProSound SSD-3500SX* (Япония) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Показаниями к ТАПБ являлись наличие солидного узлового образования ЩЖ размером 1,5 см и более, а также узла менее 1,5 см в сочетании с сонографическими и клиническими признаками, позволяющими заподозрить его злокачественный характер [4, 5, 7, 9].

ТАПБ выполняли под ультразвуковым контролем с использованием шприцевой иглы 22G x 1½"

(0,7 × 40 мм). Применяли методику “свободной руки” с параллельным к датчику расположением иглы и пункцией узла с одновременной аспирацией клеточного материала из различных его точек. Цитологические препараты фиксировали и окрашивали по методике Май-Грюнвальд — Романовского. Морфологические исследования цитологического и операционного материала осуществляли на световом микроскопе *Carl Zeiss Axiostar PLUS* (ФРГ) Все данные сопоставляли с результатами окончательного патоморфологического исследования.

Показания к хирургическому лечению определяли по результатам ультразвукового, цитологического и клинического обследований [3, 4, 6].

Для ультразвуковой классификации узлов ЩЖ использована система *TIRADS* в модификации *G. Russ* [8, 9]. Результаты цитологических заключений разделены по категориям согласно классификации *TBSRTC* [3]. Согласно указанным классификациям, потенциально злокачественными считаются категории *TIRADS* 4B, 5 и *TBSRTC* V, VI; доброкачественными — категории *TIRADS* 2 и *TBSRTC* II; категориями “серой зоны диагностики” — *TIRADS* 3, 4A и *TBSRTC* I, III, IV. В нашем исследовании, учитывая низкий и умеренный риск злокачественности категорий *TIRADS* 2, 3, 4A (0-6 %) и *TBSRTC* I, III, IV (1-30 %), эти категории объединены как потенциально доброкачественные.

В ходе статистического анализа проводили проверку нулевых гипотез об отсутствии разницы между групповыми долями (процентами). Сравнение долей проведено с помощью критерия *F* с использованием ϕ -преобразования:

$$F = \frac{(\phi_1 - \phi_2)^2 N_1 N_2}{N_1 + N_2}, \quad (1)$$

где ϕ_1 и ϕ_2 — доли (проценты), преобразованные в углы ϕ , а N_1 и N_2 — объемы сравниваемых групп. Для перевода долей (процентов) в углы ϕ использованы их табулированные значения. Ввиду того, что имело место множественное сравнение, был модифицирован уровень значимости с учетом поправки Бонферрони [9].

Показатели диагностической эффективности прогностических систем рассчитывали по формулам:

$$Sen = a/(a + c); \quad (2)$$

$$Spe = d/(b + d); \quad (3)$$

$$PPV = a/(a + b); \quad (4)$$

$$NPV = d/(c + d), \quad (5)$$

где *a* — количество истинно положительных результатов, *b* — количество ложно положительных результатов, *c* — количество ложно отрицательных

результатов, d — количество истинно отрицательных результатов, Sen (*sensitivity*) — чувствительность, Spe (*specificity*) — специфичность, PPV (*Positive Predictive Value*) — прогностическая ценность положительного результата, NPV (*Negative Predictive Value*) — прогностическая ценность отрицательного результата [1].

Результаты и их обсуждение. В дооперационном периоде по ультразвуковым критериям злокачественный процесс (*TIRADS* 4B и 5) был заподозрен в 76 случаях. Из них диагноз карциномы подтвержден в 58 (76,3 %) случаях, а в 18 (23,7 %) — злокачественность не подтверждена. Узлы, кодированные как потенциально доброкачественные (*TIRADS* 2, 3 и 4A), выявлены у 138 пациентов. Доброкачественность процесса подтвердилась у 131 (94,5 %) пациента, а у 7 (5,1 %) — установлен диагноз карциномы ЩЖ (табл. 1).

Подозрение на карциному или карцинома ЩЖ (*TBSRTC* V и VI) по результатам цитологического исследования выявлены у 55 пациентов. При заключительном гистологическом исследовании злокачественность процесса подтверждена в 45 (81,8 %) случаях и не подтверждена в 10 (18,2 %). Цитологические заключения с потенциально доброкачественными категориями I, II, III и IV перед операцией получили 159 пациентов. Из них у 139 (87,4 %) больных доброкачественный процесс подтвердился, а у 20 (12,6 %) диагностированы карциномы ЩЖ (см. табл. 1).

Таблица 1

Частота подтвержденных случаев злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железы при раздельном тестировании по системам TIRADS и TBSRTC

Классификационная система	Результат прогнозирования по системе, n	Окончательный результат гистологического исследования			
		Злокачественность		Доброкачественность	
		n_1	%	n_2	%
<i>TIRADS</i> +	76	58	76,3	18	23,7
<i>TIRADS</i> -	138	7	5,1	131	94,9
<i>TBSRTC</i> +	55	45	81,8	10	18,2
<i>TBSRTC</i> -	159	20	12,6	139	87,4

Примечания: "+" — положительный результат тестирования на злокачественность, "-" — отрицательный результат тестирования на злокачественность, n_1 и n_2 — количество альтернативных результатов.

При сравнении результатов групп *TIRADS* и *TBSRTC* не было выявлено различий в прогностической ценности указанных систем ($P > 0,05$).

Сочетание ультразвуковых и цитологических признаков злокачественности (*TIRADS* 4B, 5 и *TBSRTC* V, VI) обнаружено у 46 пациентов. Диаг-

ноз карциномы подтвердился у 41 (89,1 %) больного, а у 5 (10,9 %) — не подтвердился. Комбинации условно доброкачественных признаков (*TIRADS* 2, 3, 4A и *TBSRTC* I, II, III, IV) определены у 129 пациентов. Доброкачественность процесса подтверждена в 126 (97,7 %) случаях и не подтверждена в 3 (2,3 %). Сочетание злокачественных ультразвуковых признаков с потенциально доброкачественными цитологическими (*TIRADS* 4B, 5 и *TBSRTC* I, II, III, IV) отмечено в 30 наблюдениях. Злокачественность процесса выявлена у 17 (56,7 %) больных, а доброкачественность — у 13 (43,3 %). Комбинации доброкачественных ультразвуковых признаков и злокачественных цитологических (*TIRADS* 2, 3, 4A и *TBSRTC* V, VI) наблюдались в 9 случаях. Злокачественность процесса выявлена в 4 (44,4 %) случаях, а доброкачественность — в 5 (55,6 %). Положительное и отрицательное значение обоих тестов (+/+ и -/-) среди больных составило 82 % (175 из 214). У остальных 39 (18 %) человек только один тест дал положительный результат (+/- и -/+) (табл. 2).

Таблица 2

Частота подтвержденных случаев злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железы при комбинированном применении TIRADS/TBSRTC

Комбинация классификационных систем	Результат прогнозирования по системам, n	Окончательный результат гистологического исследования			
		Злокачественность		Доброкачественность	
		n_1	%	n_2	%
<i>TIRADS/TBSRTC</i> +/+	46	41	89,1	5	10,9
<i>TIRADS/TBSRTC</i> +/-	30	17	56,7	13	43,3
<i>TIRADS/TBSRTC</i> -/+	9	4	44,4	5	55,6
<i>TIRADS/TBSRTC</i> -/-	129	3	2,3	126	97,7

Примечания: "+" — положительный результат тестирования на злокачественность, "-" — отрицательный результат тестирования на злокачественность, n — общее число наблюдений, n_1 и n_2 — количество альтернативных результатов.

При сравнении результатов изолированного и комбинированного применения классификационных систем получены достоверные различия: *TBSRTC* и *TIRADS/TBSRTC* — $F = 4,2$, $P < 0,05$, а *TIRADS* и *TIRADS/TBSRTC* — $F = 11,4$, $P < 0,01$, что указывает на большую диагностическую эффективность их сочетанного применения.

Данное предположение подтверждается и проведенным анализом чувствительности, специфичности и прогностической ценности методов, что позволяют в дальнейшем с высокой долей вероятности делать индивидуальные прогнозы (табл. 3).

При анализе эффективности обеих диагностических систем позитивным считали результат "+/+".

негативным — результат “-/-”. Ультразвуковая система *TIRADS* оказалась более чувствительной (89,0 %), чем цитологическое исследование *TBSRTC*, которое правильно выявило только 69,2 % злокачественных новообразований, но имело более высокую специфичность, правильно диагностируя доброкачественную патологию в 93,3 % случаев. Для *TIRADS* прогностическая ценность положительного теста на рак ЩЖ была низкой и составила 76 %. Это означает, что у трети пациентов опухоль окажется доброкачественной. Прогностическая ценность цитологического теста на рак ЩЖ была выше и составила 81,8 %. При этом прогностическая значимость отрицательного результата для системы *TBSRTC* оказалась ниже (87,4 %), чем для *TIRADS* (94,9 %).

Комбинированное использование обеих диагностических систем (*TIRADS* и *TBSRTC*) обеспечило более точные данные для индивидуального прогнозирования результатов. Так, положительное значение при сочетании применения ультразвуковой и цитологической систем обладало более высокой чувствительностью (93,2 %), чем каждого из тестов в отдельности. Специфичность увеличилась до 96 % против 88 % и 93 % по каждому тесту соответственно. Комбинированное использование двух систем обеспечило более точный индивидуальный прогноз: почти у 90 % обладателей позитивного результата на рак ЩЖ, который был под-

твержден при патоморфологическом исследовании. При этом возросла и прогностическая ценность тестирования на отсутствие злокачественности (до 97,7 %).

Таблица 3

Статистические характеристики изолированного и сочетанного применения диагностических систем *TIRADS* и *TBSRTC*

Тест на злокачественность	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>Sen</i> , %	<i>Spe</i> , %	<i>PPV</i> , %	<i>NPV</i> , %
<i>TIRADS</i> +	58	18	7	131	89,0	87,9	76,0	94,9
<i>TBSRTC</i> +	45	10	20	139	69,2	93,3	81,8	87,4
<i>TIRADS/TBSRTC</i> +/-	41	5	3	126	93,2	96,2	89,1	97,7

Примечания: *a* — количество истинно положительных результатов, *b* — количество ложно положительных результатов, *c* — количество ложно отрицательных результатов, *d* — количество истинно отрицательных результатов, *Sen* (*sensitivity*) — чувствительность, *Spe* (*specificity*) — специфичность, *PPV* (*Positive Predictive Value*) — прогностическая ценность положительного результата, *NPV* (*Negative Predictive Value*) — прогностическая ценность отрицательного результата.

Таким образом, комплексное использование указанных классификационных систем подтвердило перспективность разработки унифицированного подхода к интерпретации результатов ультразвукового и цитологического исследований.

Список использованной литературы

1. Атраментова Л. А. Дизайн и статистика биологического исследования. — Харьков: Изд. “НТМТ”, 2014. — 255 с.
2. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS): Atlas. — Reston, VA: ACR; 2013. — 732 p.
3. Cibas E. S., Ali S. Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2009. — 132. — P. 658-665.
4. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association (ATA). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/thy.2015.0020>.
5. Horvath E., Majlis S., Rossi R. et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — **94**, № 5. — P. 1748-1751.
6. Lewiński A., Adamczewski Z. Decision making for surgery in the suspect thyroid nodule // *Thyroid Internat.* — 2013. — **1**. — P. 1-18.
7. Maia F. F. R., Matos P. S., Pavin E. J., Zantut-Wittmann D. E. 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.* — 2015. — **82**, № 3. — P. 439-444.
8. Russ G. Thyroid imaging reporting and data system // [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.tirads.com.
9. Russ G., Royer B., Bigorgne C. et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — **168**. — P. 649-655.

Получено 14.10.2015

КОМБІНОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ КЛАСИФІКАЦІЙНИХ СИСТЕМ *TIRADS* І *TBSRTC* ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЗЛОЯКІСНОСТІ ВУЗЛОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Ю. І. Караченцев, Е. П. Корчагин, Н. І. Гойденко, В. В. Хазієв, В. Н. Дубовик,
М. Е. Сазонов, Л. В. Герасименко, О. В. Тяжолова

Державна установа “Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського НАМН України”, 61002 Харків

Наведено дані проспективного дослідження 214 хворих, оперованих з приводу вузлової патології щитоподібної залози з аналізом і інтерпретацією результатів ультразвукового, цитологічного і остаточного гістологічного досліджень. Дана оцінка комбінованого застосування класифікаційних систем *TIRADS* (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) і *TBSRTC* (*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*). Об'єднання систем (*TIRADS/TBSRTC*) забезпечило більш точний індивідуальний прогноз: майже у 90 % випадків прогнозований злоякісний характер новоутворень щитоподібної залози було встановлено на доопераційному етапі. При цьому до 98 % зростає і прогностична цінність тестування на відсутність злоякісності.

COMBINED APPLICATION OF *TIRADS* AND *TBSRTC* CLASSIFICATION SYSTEMS FOR FORECASTING MALIGNANCY OF NODULAR PATHOLOGY OF THE THYROID GLAND

Yu. I. Karachentsev, E. P. Korchagin, N. I. Goidenko, V. V. Khaziev, V. N. Dubovik,
M. E. Sazonov, L. V. Gerasimenko, O. V. Tiazholova

State Institution “V. Ya. Danilevsky Institute of Problems of Endocrine Pathology NAMS Ukraine”,
61002 Kharkov

Presented are the results of prospective investigation of 214 patients with the nodular thyroid goiter with the analysis and interpretation of the results of the ultrasonic, cytologic and final histological studies. Assessed was a combined application of classification systems *TIRADS* (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*) and *TBSRTC* (*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*). Unification of these systems (*TIRADS/TBSRTC*) ensured more accurate individual prediction: forecast malignancy of thyroid neoplasms has been established at the preoperative period in 90 % of cases. Furthermore the predictive value of the test for malignancy absence increased to 98 %.