

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИТОНИНА В СМЫВАХ ИЗ ПУНКЦИОННОЙ ИГЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, Г.С. Колесникова, Ф.М. Абдулхабилова, Д.Г. Бельцевич, Н.М. Малышева, А.А. Михеенков

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы является перспективным методом диагностики медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ).

ЦЕЛЬ. Оценить диагностическую значимость определения кальцитонина в смывах из пункционной иглы при сравнении с цитологическим исследованием в диагностике и локализации первичного или метастатического МРЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведена ретроспективная оценка данных 67 пациентов с подозрительными узловыми изменениями щитовидной железы и/или лимфатическими узлами, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период с 2015 по 2020 гг. Первичной конечной точкой исследования была оценка диагностической точности определения кальцитонина в смывах из пункционной иглы при сравнении с изолированным цитологическим исследованием. Вторичной конечной точкой было определение оптимального диагностического уровня для использования в клинической практике.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты нашего исследования показали, что во всех случаях гистологически верифицированного МРЩЖ отмечаются повышенные уровни кальцитонина в смыве из пункционной иглы (ТАБ-КТ) как при первичных формах (чувствительность и специфичность 100%), так и при метастазах МРЩЖ в лимфатические узлы (чувствительность 88,5% и специфичность 100%). Оптимальный диагностический уровень для значений ТАБ-КТ из узлов щитовидной железы составил >122 пг/мл, из лимфатических узлов — >35,8 пг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы является перспективным верифицирующим методом в дополнение к цитопатологическому исследованию в диагностике как первичных, так и рецидивирующих форм МРЩЖ. Для валидации диагностических значений ТАБ-КТ требуется проведение более крупных клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллярный рак щитовидной железы; кальцитонин; смыв из пункционной иглы на кальцитонин; тонкоигольная аспирационная биопсия; новообразования щитовидной железы.

CALCITONIN MEASUREMENT IN FINE-NEEDLE WASHOUT FLUIDS IN DETECTING MEDULLARY THYROID CANCER

© Zamira T. Zuraeva*, Larisa V. Nikankina, Galina S. Kolesnikova, Fatima M. Abdulhabirova, Dmitriy G. Beltsevich, Natalia M. Malysheva, Alexander A. Mikheenkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The diagnostic value of calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid is a promising tool in the diagnosis of medullary thyroid cancer.

AIMS: We assessed the potential usefulness and the diagnostic significance of Ct-FNAB alone in comparison with cytology in the diagnosis and localization of primary or metastatic MTC.

MATERIALS AND METHODS: For this purpose, we retrospectively examined data from 67 patients with suspicious thyroid nodules and/or lymph nodes who ultimately underwent surgical treatment at the Endocrinology Research Centre in 2015–2020. The primary endpoint of the study was to evaluate the diagnostic accuracy of Ct-FNAB when compared to cytological examination. The secondary endpoint was to determine the optimal diagnostic level for use in clinical practice.

RESULTS: The obtained results showed that high Ct-FNAB concentrations were present in all histologically proven MTC, either in thyroid gland (sensitivity 92.5%, specificity 100%) or neck masses (sensitivity 88.5%, specificity 100%). The optimal diagnostic threshold for Ct-FNAB values from thyroid nodes was > 122 pg/ml, from lymph nodes >35.8 pg/ml.

CONCLUSIONS: Our findings suggest that Ct-FNAB is a highly reliable diagnostic procedure to identify primary and recurrent/metastatic MTC. The actual relevance of this technique in the management of MTC needs further longitudinal studies in a larger number of patients.

KEYWORDS: medullary thyroid cancer; calcitonin; calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid; fine-needle aspiration biopsy; thyroid neoplasms.



ОБОСНОВАНИЕ

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет всего 4–6% в структуре всех злокачественных образований щитовидной железы и имеет более агрессивное течение по сравнению с дифференцированными формами карцином, составляя 8–15% причин смерти в структуре общей смертности от рака щитовидной железы [1, 2]. Спорадические формы составляют примерно 75–80% всех случаев МРЩЖ, оставшиеся 20–25% встречаются в составе аутосомно-доминантных наследственных синдромов в результате герминальных мутаций в протоонкогене RET (REarranged during Transfection; синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) типа 2A (90–95%) и 2B (5–10%)) [3]. Гистологическая стадия процесса и возраст пациента на момент диагностики заболевания являются наиболее важными факторами, определяющими прогноз заболевания. 10-летняя выживаемость пациентов с МРЩЖ на I, II, III и IV стадиях составляет 100, 93, 71 и 21% соответственно [3]. Центральное и латеральное метастазирование МРЩЖ наблюдается у 14 и 11% пациентов на стадии I соответственно и у 86 и 93% на стадии IV [4].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в диагностике заболевания благодаря комплексному использованию биохимических, инструментальных и цитологических методов исследования, что в ряде случаев позволяет диагностировать патологию на самых ранних стадиях и избежать ее прогрессирования [3].

Основными методами диагностики МРЩЖ являются определение сывороточной концентрации базального и стимулированного кальцитонина, а также цитологическое исследование пункционного материала. Однако каждый из указанных методов обладает рядом ограничений, лимитирующих их диагностическую точность.

Определение кальцитонина в качестве скринингового метода у пациентов с узловыми изменениями щитовидной железы позволило улучшить раннюю диагностику заболевания и повысить 10-летнюю выживаемость пациентов с МРЩЖ [5]. Однако, несмотря на использование высокочувствительных лабораторных методов, частота ложноположительных результатов остается высокой, что определяет низкую положительную прогностическую значимость теста [6]. Ряд факторов и заболеваний может сопровождаться изменением уровня секреции кальцитонина. Так, к вторичной гиперкальцитонинемии могут приводить курение, С-клеточная гиперплазия, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, почечная недостаточность, острый панкреатит, гипергастринемия, экстратиреоидные кальцитонин-секретирующие нейроэндокринные опухоли (мелкоклеточный рак легких, феохромоцитома, бронхиальный карциноид, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и т.д.), меланома, рак молочной железы, колоректальный рак и ряд других состояний [7–9].

Информативность цитологического исследования в диагностике МРЩЖ значительно ниже по сравнению с дифференцированными формами карцином (60–70% против 90–95%) и в значительной мере зависит от опыта исследователя [10]. Основные трудности цитологической диагностики МРЩЖ обусловлены различными вариантами строения, способными «мимикрировать»

под папиллярные, анапластические или фолликулярные формы карцином [11].

Таким образом, разнообразие гистологических типов медуллярных карцином, а также недостаточная специфичность определения сывороточного кальцитонина определяют актуальность поиска дополнительных, более информативных диагностических тестов. Определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы (ТАБ-КТ) является перспективным методом, позволяющим повысить диагностическую точность изолированной ТАБ в диагностике как первичных форм МРЩЖ, так и рецидива/метастазов заболевания, снизив число ложноотрицательных и сомнительных результатов [12].

В отличие от высокодифференцированного рака щитовидной железы, при котором определение тиреоглобулина в смывах из пункционной иглы хорошо зарекомендовало себя в диагностике высокодифференцированных карцином, имеется мало данных об информативности определения и пороговом диагностическом уровне кальцитонина в смывах при МРЩЖ [3].

В обновленных клинических рекомендациях по МРЩЖ Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) 2015 г. предложено определение ТАБ-КТ и иммуногистохимическое исследование образца при получении подозрительного цитологического заключения (уровень доказательности В) [3].

Ряд исследований показал высокую чувствительность и специфичность определения ТАБ-КТ в диагностике МРЩЖ, однако по-прежнему окончательно не определен пороговый диагностический уровень.

В данной работе впервые проведена оценка уровня и определен пороговый диагностический уровень ТАБ-КТ в российской популяции, а также проведена оценка точности определения ТАБ-КТ изолированно или вместе с ТАБ в диагностике как первичного МРЩЖ, так и рецидива/метастазов МРЩЖ в лимфатические узлы.

ЦЕЛЬ

Первичной конечной точкой исследования была оценка диагностической точности определения кальцитонина в смывах из пункционной иглы при сравнении с цитологическим исследованием в диагностике МРЩЖ. Вторичной конечной точкой было определение оптимального диагностического уровня для использования в клинической практике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное сравнительное исследование по оценке диагностической значимости определения ТАБ-КТ в диагностике МРЩЖ у пациентов с узловыми изменениями/подозрительными лимфатическими узлами как с интактной щитовидной железой, так и с подозрением на рецидив/метастазы МРЩЖ. Исследованы данные пациентов, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период с 2015 по 2020 гг.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были узловые изменения в щитовидной железе, наличие

подозрительных лимфатических узлов по данным УЗИ, индивидуальный или семейный анамнез спорадического МРЩЖ или МЭН-синдрома, высокий уровень сывороточного кальцитонина, а также наличие информации в истории болезни о выполненном смыве на кальцитонин из пункционной иглы.

Критериями исключения были вторичная гиперкальцитонинемия вследствие почечной недостаточности, нейроэндокринные опухоли легких или гастроинтестинального тракта, прием препаратов, интерферирующих с кальцитонином, гипергастринемия, декомпенсация углеводного обмена.

Описание медицинского вмешательства

Изучены клинико-демографические и лабораторные данные пациентов с узловыми изменениями щитовидной железы и/или подозрительными лимфатическими узлами, повышенным уровнем базального или стимулированного кальцитонина как первично, так и у пациентов с индивидуальным анамнезом МРЩЖ. В исследование были включены только данные пациентов с гистологически подтвержденным МРЩЖ. У всех пациентов исходно оценивали базальный уровень кальцитонина, при получении сомнительных результатов (уровень кальцитонина менее 100 пг/мл) проводили стандартный стимулирующий тест с оценкой уровня кальцитонина после внутривенного введения глюконата кальция из расчета 2,5 мг/кг (0,27 мл/кг 10% раствора). У пациентов с интактной щитовидной железой также определяли уровень тиреоглобулина в смывах для исключения метастазов высокодифференцированных карцином. После получения образцов для цитологического исследования осуществляли забор смывов из пункционной иглы для определения уровня кальцитонина под УЗ-навигацией.

Методы регистрации исходов

Инструментальное исследование

Ультразвуковое исследование щитовидной железы, лимфатических узлов центральных и латеральных/боковых треугольников шеи выполняли всем пациентам на аппарате экспертного класса VOLUSON E8 (General Electric, США). Оценку узловых изменений щитовидной железы проводили в соответствии со стандартизированной системой описания протоколов ультразвукового исследования EU-TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System). Выявленные изменения считали подозрительными при наличии следующих ультразвуковых характеристик: гипозоногенная солидная структура, неровный, нечеткий или полициклический контур, точечные, гиперэхогенные включения (микрокальцинаты), преобладание переднезаднего размера узла над шириной («выше/чем/шире») [14]. При исследовании регионарных лимфатических узлов наиболее специфическими признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение, считали наличие микрокальцинатов, кистозного компонента, периферической васкуляризации, сходство ткани лимфатического узла с тканью щитовидной железы, менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот [14].

Гормональное исследование

Забор образцов крови на кальцитонин производился в 8 ч утра натощак. Сывороточную концентрацию кальцитонина и уровень кальцитонина в смыве оценивали иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированной системе Liaison XL (DiaSorin) с функциональной чувствительностью 3 пг/мл, пределы обнаружения и количественного определения базального кальцитонина 0,0–11,8 пг/мл у мужчин и 0,0–4,8 пг/мл у женщин.

Цитологическое исследование

ТАБ щитовидной железы выполняли под УЗ-навигацией с использованием тонкой иглы 22G. Сразу после аспирации и получения образца для цитологического исследования шприц промывали 0,5 мл физиологического раствора, полученный материал отправляли в лабораторию. Цитологическое исследование препаратов проводили патоморфологи ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Аспирированный материал для цитологического исследования помещали на покровное стекло, высушивали и затем окрашивали по методу Романовского. Интерпретацию результатов цитологического исследования проводили в соответствии с международной системой классификации The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2017 г. Цитологическими критериями диагностики МРЩЖ были: многоклеточность, наличие полигональных, веретенообразных или эпителиоидных клеток, эксцентрично расположенное круглое ядро с «грубым» хроматином (неравномерность конденсации по типу «соли и перца»), дистрофические изменения в ядрах (анизонуклеоз), азурофильные цитоплазматические гранулы (при окрашивании по Май-Грюнвальду) и отложения амилоида.

Тиреоидэктомия и центральная лимфодиссекция с/без латеральной лимфодиссекции были выполнены пациентам, соответствующим следующим критериям: базальный уровень кальцитонина >100 пг/мл, уровень стимулированного кальцитонина >100 пг/мл, Bethesda IV, V, VI по данным цитологического исследования.

В соответствии с целями исследования на основании гистологического исследования и/или иммуногистохимического определения экспрессии кальцитонина все пациенты были классифицированы на две диагностические категории: доброкачественные и злокачественные изменения.

Этическая экспертиза

В исследование были включены истории болезни пациентов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», которые добровольно в письменной форме выразили согласие на использование своей медицинской информации в научных целях.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в пакете прикладных программ SPSSv23 Statistics (IBM Corporation, США). Анализ характеристических кривых (ROC-анализ) осуществляли в программе MedCalc, версия 19.6.4 (MedCalc Software, Бельгия).

В работе анализировали выборку объемом 67 наблюдений. Описательная статистика параметров, приводимых далее в таблицах, представлена как медианы,

первый и третий квартили (Me [Q1; Q3]); n — объем анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень статистической значимости. Сравнение двух независимых выборок для количественных параметров осуществляли с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест).

Определение диагностической точности проводили с помощью анализа характеристических кривых (ROC-анализ) и оценки площади под характеристической кривой (AUC ROC), диагностической чувствительности, диагностической специфичности для изолированной ТАБ и ТАБ-КТ. Оценку качества диагностической модели проводили в соответствии с экспертной шкалой для значений AUC. Оптимальные значения порога отсечения для ТАБ-КТ определяли на основании максимальной оценки диагностической чувствительности и диагностической специфичности теста, основанного на доле правильно классифицированных пациентов в соответствии с наибольшим значением индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены данные 67 пациентов (43 женщины, 24 мужчины), средний возраст составил 48 (17; 74) лет. Из общего числа пациентов у 28 было подозрение на МРЩЖ, из них 15 пациентов с интактной щитовидной железой и 13 пациентов с индивидуальным анамнезом МРЩЖ с подозрительными лимфатическими узлами и/или прогрессирующим нарастанием уровня кальцитонина.

По данным цитологического исследования характерные для МРЩЖ изменения выявлены в 28 случаях, высокодифференцированный рак щитовидной железы — в 10 случаях, в 8 случаях диагностированы доброкачественные изменения, в 4 случаях — фолликулярное новообразование, в 8 случаях — злокачественные изменения неутонченного гистогенеза, в 2 случаях получено неинформативное заключение, у 7 пациентов результаты цитологического исследования не были представлены. Следует отметить, что в одном случае неинформативного заключения материал был представлен белоксодержащей жидкостью, лимфоидными элементами разной степени зрелости, обнаружено несколько групп клеток, плохо просматриваемых, по которым было трудно судить о характере процесса. В другом случае — мазок ма-

локлеточный с очень большой примесью крови, в связи с чем интерпретация клеточного материала была также затруднительна. В первом случае у пациента с подозрительными узловыми изменениями по данным УЗИ (TIRADS 5) и повышенным уровнем базального кальцитонина (56 пг/мл), но с неинформативной цитологией решение об оперативном вмешательстве было принято на основании данных высокого уровня кальцитонина в смыве (более 2000 пг/мл). Во втором случае неинформативное цитологическое заключение лимфатических узлов было получено у пациента с ранее выполненной тиреоидэктомией по поводу МРЩЖ, уровень кальцитонина в смыве превышал 2000 пг/мл. Диагноз МРЩЖ в обоих случаях был подтвержден гистологически. Поскольку исследование носило ретроспективный характер, в медицинских картах 7 пациентов с подозрительными изменениями по данным УЗИ (TIRADS 6) не были представлены заключения ранее выполненного цитологического исследования, однако с учетом наличия результатов ТАБ-КТ было принято решение о включении данных пациентов в исследование.

Окончательное гистологическое исследование подтвердило диагноз МРЩЖ у 52 пациентов. По данным цитологического исследования правильно классифицированы 27 (51,9%) пациентов с гистологически верифицированным МРЩЖ, у 5 (9,6%) пациентов по данным цитологии диагностирован высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ), у 8 (15,3%) — злокачественные изменения неясного гистогенеза, у 5 (9,6%) — доброкачественные изменения, у 2 (3,8%) — неинформативное заключение, у 5 (9,6%) пациентов результаты цитологии не были представлены.

У пациентов с гистологически верифицированным МРЩЖ медиана базального кальцитонина составила 250,9 [7,1; 1310,00] пг/мл, медиана ТАБ-КТ — 1777,4 [10,6; 2000,0] пг/мл, медиана ТАБ-КТ в смывах из лимфатических узлов — 1516,7 [10,6; 2000,0] пг/мл и 1896,1 [971,0; 2000,0] пг/мл из узлов щитовидной железы.

По данным ROC-анализа чувствительность и специфичность для ТАБ-КТ из лимфатических узлов составили 88,5 и 100% соответственно. AUC ROC составила 0,924 (95% ДИ 0,745–0,991) (рис. 1). Чувствительность изолированной ТАБ составила 72%, специфичность — 66%, AUC ROC для изолированной цитологии —

Таблица 1. Уровень кальцитонина в сыворотке и смывах из пункционной иглы

Параметры		Me [Q1; Q3]	p
Базальный кальцитонин, пг/мл Муж. (0,0–11,8) Жен. (0,0–4,8)	Me общая (n=67)	204,7 [1,0; 1310,0]	p=0,02
	МРЩЖ (n=52)	250,9 [7,1; 1310,00]	
		М 174,7 [12,0; 791,0] Ж 291,2 [1,0; 1310,0]	
	Остальные гистологические диагнозы (n=15)	32,9 [1,0; 315,0]	
ТАБ-КТ лимфатических узлов, пг/мл (n=30)	МРЩЖ	1516,7 [10,6; 2000,0]	p<0,001
	Остальные гистологические диагнозы	9,4 [1,0; 26,8]	
ТАБ-КТ щитовидной железы, пг/мл (n=37)	МРЩЖ	1896,1 [971,0; 2000,0]	p<0,001
	Остальные гистологические диагнозы	1,0 [1,0; 3,87]	

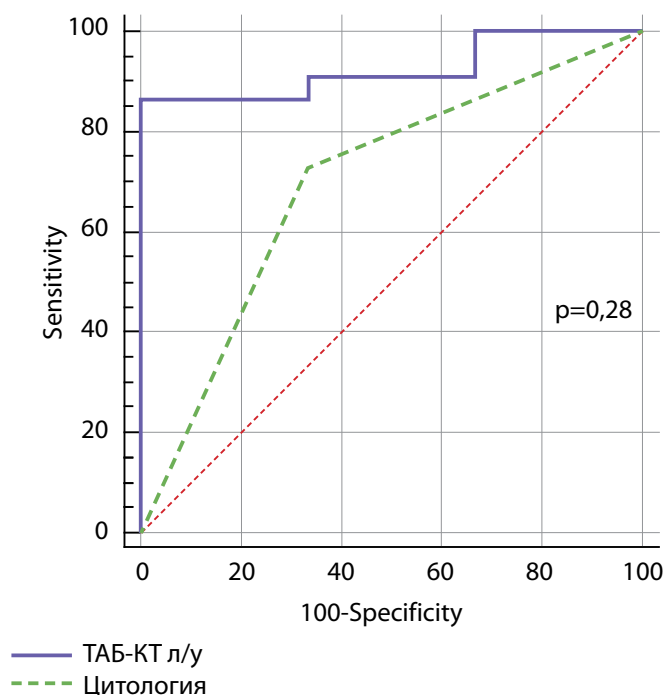


Рисунок 1. Сравнение ROC-кривых изолированной ТАБ и ТАБ-КТ из лимфатических узлов.

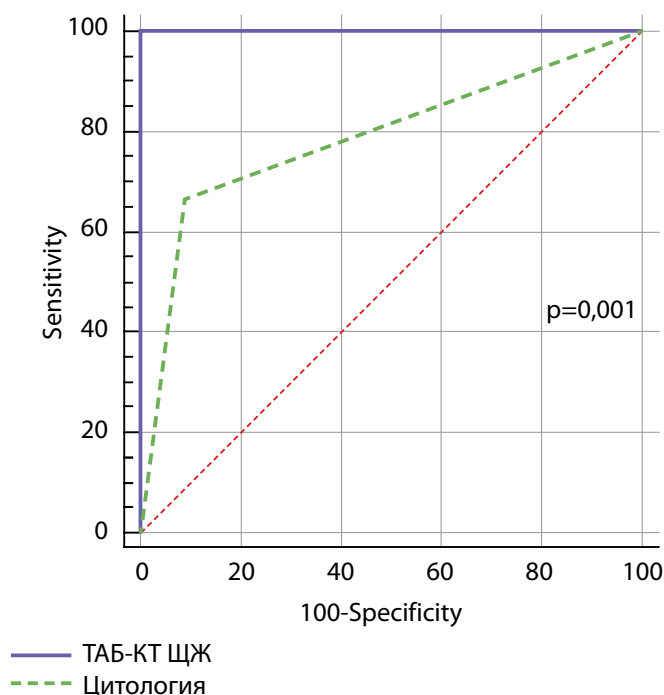


Рисунок 2. Сравнение ROC-кривых изолированной ТАБ и ТАБ-КТ из узлов щитовидной железы.

0,697 (95% ДИ 0,482–0,863) (рис. 1). Оптимальный диагностический уровень для значений ТАБ-КТ из лимфатических узлов составил 35,8 пг/мл ($p < 0,001$).

Чувствительность и специфичность для ТАБ-КТ из узлов щитовидной железы составили 100% для обоих показателей соответственно, AUC ROC — 1,0 (95% ДИ 0,910–1,00) (рис. 2). Чувствительность изолированной ТАБ составила 67%, специфичность — 90%. AUC ROC для изолированной цитологии — 0,788 (95% ДИ 0,625–0,903) (рис. 2). Оптимальный диагностический уровень для значений ТАБ-КТ из узлов щитовидной железы составил 122 пг/мл ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Своевременная и точная диагностика МРЩЖ важна для выявления как спорадических форм, так и карцином в рамках наследственных синдромов. Недостаточно высокая чувствительность цитологического исследования и определения сывороточного кальцитонина не всегда вовремя позволяет диагностировать и уточнить локализацию опухолевого процесса, что повышает риск нерадикального лечения. По аналогии с дифференцированными формами аденокарцином определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы представляется перспективным методом диагностики МРЩЖ.

Первая работа по определению уровня кальцитонина в смывах из пункционной иглы в диагностике метастазов МРЩЖ была выполнена в 2007 г. В рамках исследования было показано, что 100% метастатически измененных узлов было выявлено с помощью ТАБ-КТ, в то время как только 62 и 80% имели положительный цитологический диагноз. В проспективном исследовании, сравнивающим ТАБ-КТ с определением базального кальцитонина, стимулирующим тестом с пентагастрином и цитологией, чувствительность составила 100% для ТАБ-КТ, 93,7% для определения базального кальцитонина, 87,5% для опре-

деления стимулированного кальцитонина и 12,5% для цитологии.

Результаты нашего исследования показали, что во всех случаях гистологически верифицированного МРЩЖ отмечаются повышенные уровни ТАБ-КТ как при первичных формах (чувствительность и специфичность 100%), так и при метастазах МРЩЖ в лимфатические узлы (чувствительность 88,5% и специфичность 100%). В то время как чувствительность и специфичность изолированной ТАБ щитовидной железы в диагностике первичного МРЩЖ составила 67 и 90%, а в диагностике метастазов в лимфатические узлы — 72 и 66% соответственно.

В нашем исследовании у 1 пациента с гистологически верифицированным папиллярным раком щитовидной железы определялся повышенный уровень базального кальцитонина (122 пг/мл). Выявленные изменения могут быть объяснены более чем в 2 раза высоким уровнем С-клеточной массы у пациентов с фолликулярными новообразованиями щитовидной железы по сравнению со здоровым контролем [12, 13]. Данное предположение подтверждается также нормализацией уровня кальцитонина после тиреоидэктомии у пациентов с немедулярным раком щитовидной железы.

Низкие значения ТАБ-КТ у пациентов с гистологически верифицированным МРЩЖ могут быть объяснены небольшими размерами образований (микрокарциномы), а также небольшим количеством высвобождаемого маркера в интерстициальную жидкость во время аспирации у пациентов с метастазами в лимфатические узлы и рецидивами МРЩЖ.

По-прежнему открытым остается вопрос оптимального уровня ТАБ-КТ в диагностике злокачественности. В исследованиях с гистологически подтвержденным МРЩЖ были получены различные пороговые диагностические значения для ТАБ-КТ (10,4, 36, 39,6, 67 пг/мл), определенные разными статистическими методами (ROC-анализ, использование 97,5 процентиля) [14–17].

В одном из исследований определяли уровень кальцитонина в смывах у пациентов без МРЦЖ или С-клеточной гиперплазии, исключенных гистологически или иммуногистохимически. Референсные значения ТАБ-КТ, определенные на основании 97,5 процентиля, в смывах с физиологическим раствором составили 8,5 пг/мл и 7,73 пг/мл в смывах с буфером для разведения образцов [17]. В нашем исследовании оптимальный диагностический уровень для определения злокачественности, рассчитанный методом ROC-анализа, составил 122 пг/мл из узлов щитовидной железы и 35,8 пг/мл из лимфатических узлов. Имеющаяся неоднородность в пороговых диагностических уровнях ТАБ-КТ, вероятно, возникает из-за различий в методологических аспектах проводимых исследований и исходной гетерогенности между пациентами, включаемыми в исследования.

Ограничения исследования.

Одним из основных ограничений нашего исследования является небольшой размер выборки. Проведение крупных исследований с большим количеством наблюдений позволит определить универсальный пороговый диагностический уровень. В отсутствие таких исследований целесообразна разработка локальных значений для диагностики злокачественности в подозрительных случаях.

Основной проблемой определения кальцитонина не в сыворотке или плазме крови является отсутствие подтвержденных экспериментальных данных, позволяющих валидировать результаты исследований, а также отсутствие формальной технической поддержки от производителей реактивов. Контаминация пункционного материала кровью с высоким содержанием кальцитонина может приводить к ложному повышению ТАБ-КТ, в таких случаях только уровень кальцитонина, значимо превышающий его сывороточную концентрацию, может рассматриваться в качестве диагностически значимого.

Поскольку определение уровня кальцитонина в смывах проводится с использованием иммуноаналитического метода, интерференция с гетерофильными антителами, обладающими высокой перекрестной реактивностью, может приводить как к повышению, так и снижению содержания аналита в образце [18]. Ложноотрицательные результаты также могут быть получены в случаях микрокарцином, а также при развитии hook-эффекта в случаях с очень высокой концентрацией кальцитонина, например, при диссеминированных формах МРЦЖ [19].

На аналитическом этапе на результаты исследования также могут влиять различия в антигенной структуре и иммунореактивности кальцитонина, а также матрикс-эффект жидкостей, используемых для смыва. Однако, согласно данным литературы, использование физиологического раствора или буфера для разведения

образцов существенным образом не влияет на результаты определения ТАБ-КТ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика МРЦЖ на дооперационном этапе обусловлена необходимостью установления стадии заболевания и определения объема хирургического вмешательства. Наряду со ставшими традиционными диагностическими тестами (цитологическое исследование, определение базального и стимулированного кальцитонина) перспективным верифицирующим методом у пациентов с подозрением на МРЦЖ является определение уровня кальцитонина в смывах из пункционной иглы. Основные сложности исследования связаны с отсутствием точного порогового уровня для диагностики МРЦЖ, что в первую очередь обусловлено риском контаминации смывов кровью с высоким уровнем кальцитонина.

В данной работе представлен опыт ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по определению уровня кальцитонина в смывах из пункционной иглы. Главными преимуществами нашего исследования являются стратификация групп на основании гистологической верификации диагноза, а также сравнение с другими стандартными диагностическими процедурами (ТАБ и определение базального уровня кальцитонина). В качестве оптимального порогового диагностического уровня для определения злокачественности в узлах щитовидной железы предложены значения ТАБ-КТ > 122 пг/мл, в лимфатических узлах — > 35,8 пг/мл. В качестве превентивной стратегии ранней диагностики МРЦЖ представляется целесообразным определение уровня базального кальцитонина у пациентов, направляемых на ТАБ, с последующим определением уровня кальцитонина в смывах у пациентов с исходно повышенным уровнем базального кальцитонина в сыворотке. Для валидации диагностических значений ТАБ-КТ требуется проведение более крупных клинических исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства Здравоохранения Российской Федерации (тема № 123021300097-0 Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы, как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э., и др. *Медулярный рак щитовидной железы*. Клинические рекомендации. 2020. [Bel'cevic DG, Mudunov AM, Vanushko VJe, et al. *Medullary thyroid cancer*. Clinical recommendations. 2020. (In Russ.)]. Доступно по: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/medullary_rak_shchitovidnoj_zhelezy.pdf Ссылка активна на 24.02.2022.
2. Jiménez C, Hu MI-N, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(2):481-496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.03.001>
3. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>

4. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg.* 2002;26(1):22-28. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0176-3>
5. Scheuba C, Kaserer K, Moritz A, et al. Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(1):243-253. doi: <https://doi.org/10.1677/ERC-08-0059>
6. Costante G, Durante C, Francis Z, et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(1):35-44. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet1023>
7. Borchhardt KA, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Reversibility of 'secondary hypercalcitoninemia' after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(7):1757-1763. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00908.x>
8. Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, et al. Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: A useful tool for differential diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2005;21(3):406-412. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.051210>
9. Schuetz M, Duan H, Wahl K, et al. T lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto patients with elevated calcitonin levels and their relationship to tumor initiation. *Anticancer Res.* 2006;26:4591-4596.
10. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(2):280-285. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12563>
11. Pustaszeri MP, Bongiovanni M, Faquin WC. Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2014;21(1):26-35. doi: <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000004>
12. Trimboli P, Rossi F, Baldelli R, et al. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer. *Diagn Cytopathol.* 2012;40(5):394-398. doi: <https://doi.org/10.1002/dc.21731>
13. Boi F, Maurelli I, Pinna G, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2115-2118. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0326>
14. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(1):135-140. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12234>
15. Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, et al. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Thyroid.* 2007;17(7):635-638. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0338>
16. de Crea C, Raffaelli M, Maccora D, et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washouts vs. cytologic examination for diagnosis of primary or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014;34(6):399-405.
17. Giovanella L, Ceriani L, Bongiovanni M. Calcitonin measurement on fine needle washouts: preanalytical issues and normal reference values. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(3):226-229. doi: <https://doi.org/10.1002/dc.22804>
18. Preissner CM, Dodge LA, O'Kane DJ, et al. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem.* 2005;51(1):208-210. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.040501>
19. Leboeuf R, Langlois M-F, Martin M, et al. "Hook Effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):361-364. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1429>
20. Boot CS, Mahon BS, Bramhall SR, Clark PM. Validity of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 measurements in pancreatic cyst fluid with a serum-based immunoassay. *Clin Chem.* 2010;56(8):1351-1352. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.146373>

Рукопись получена: 23.01.2023. Одобрена к публикации: 03.03.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зураева Замира Тотразовна [Zamira T. Zuraeva]**, адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; SPIN-код: 6002-0455; e-mail: Zuraeva.Zamira@endocrincentr.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; SPIN-код: 2794-0008; e-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-2171>; SPIN-код: 7716-9680; e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Абдулхабилова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulhabirova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; SPIN-код: 2462-1115; e-mail: Abdulkhabirova@endocrincentr.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н. [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; SPIN-код: 4475-6327; e-mail: Belcevich.Dmitry@endocrintr.ru

Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; SPIN-код: 5793-2550; e-mail: Malysheva.Natalia@endocrincentr.ru

Михеенков Александр Александрович [Alexander A. Mikheenkoy, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-1767>; SPIN-код: 6824-5971; e-mail: Micheenkoy.Aleksandr@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С., Абдулхабилова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Малышева Н.М., Михеенков А.А. Определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы в диагностике первичного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13236>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zuraeva ZT, Nikankina LV, Kolesnikova GS, Abdulhabirova FM, Bel'tsevich DG, Malysheva NM, Mikheenkoy AA. Calcitonin measurement in fine-needle washout fluids in detecting medullary thyroid cancer. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13236>