

DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-60-70

УДК: 616.441-006.6:577.175.446]-076

Для цитирования: Северская Н.В., Чеботарева И.В., Желонкина Н.В., Белякова А.С., Исаев П.А., Польшкин В.В., Ильин А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Определение кальцитонина и РЭА в пунктате узла щитовидной железы для диагностики медуллярного рака щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 60–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-60-70

For citation: Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Zhelonkina N.V., Belyakova A.S., Isaev P.A., Polkin V.V., Ilyin A.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Measurement of calcitonin and cea in the needle washout fluid from thyroid nodule for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 60–70. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-60-70

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИТОНИНА И РЭА В ПУНКТАТЕ УЗЛА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Северская<sup>1</sup>, И.В. Чеботарева<sup>1</sup>, Н.В. Желонкина<sup>1</sup>, А.С. Белякова<sup>1</sup>,  
П.А. Исаев<sup>1</sup>, В.В. Польшкин<sup>1</sup>, А.А. Ильин<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,2</sup>, А.Д. Каприн<sup>2,3</sup>

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ  
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,  
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10<sup>1</sup>  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>2</sup>  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,  
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4<sup>3</sup>

### Аннотация

**Актуальность.** Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) экспрессирует кальцитонин (КТ) и раково-эмбриональный антиген (РЭА). Определение КТ в смыве из иглы после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ-КТ) улучшает цитологическую диагностику МРЩЖ. Однако отсутствие рекомендованного порогового значения ТАБ-КТ затрудняет его клиническое использование. Определение РЭА в смыве из иглы (ТАБ-РЭА) при МРЩЖ не изучалось. **Цель исследования** – оценить информативность и предложить пороговое значение ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА для диагностики МРЩЖ. **Материал и методы.** Ретроспективный анализ 164 образцов смывов из иглы, полученных у 92 пациентов с узлами щитовидной железы, которым проводилась ТАБ с последующим цитологическим исследованием и определением ТАБ-КТ. Гистологически верифицировано 17 МРЩЖ и 41 не-МРЩЖ. 106 узлов, определенных цитологически как не-МРЩЖ, не оперированы. В 29 образцах дополнительно исследовали ТАБ-РЭА. Пороговое значение определяли с помощью ROC-анализа. **Результаты.** Уровень ТАБ-КТ во всех узлах МРЩЖ, кроме одного, был >2000 пг/мл, в одном – 638 пг/мл. В узлах не-МРЩЖ ТАБ-КТ <10 пг/мл – в 81 %, <100 пг/мл – в 90 %, однако у 5 % он был >500 пг/мл и у 2 % >1000 пг/мл. При пороге 590 пг/мл чувствительность и специфичность ТАБ-КТ 100 и 96 %, при пороге 1721 пг/мл – 94 и 99 %. Доля ложноположительных результатов ТАБ-КТ – 3,7 и 1,2 % при пороге 590 и 1721 пг/мл соответственно. Медиана ТАБ-РЭА в МРЩЖ – 59,3 нг/мл, в не-МРЩЖ – 1,5 нг/мл. При пороге ТАБ-РЭА 7,5 нг/мл чувствительность – 86 %, специфичность – 100 %. Дополнительное определение ТАБ-РЭА исключило все ложноположительные результаты ТАБ-КТ, но не выявило МРЩЖ у 2 пациентов с низким ТАБ-РЭА (ложноотрицательные – 6,9 %). Среди образцов с ТАБ-КТ >590 пг/мл и отрицательной цитологией (n=9) ТАБ-РЭА позволил дифференцировать МРЩЖ с 100 % чувствительностью и специфичностью. **Заключение.** Максимальная чувствительность ТАБ-КТ в узле ЩЖ – при пороге 590 пг/мл (100 %), максимальная специфичность – при пороге 1721 пг/мл (99 %). Главной проблемой ТАБ-КТ является риск ложноположительного результата. Для снижения ложноположительных результатов мы рекомендуем определять ТАБ-РЭА в узлах с отрицательной цитологией и высоким ТАБ-КТ. При пороге 7,5 нг/мл ТАБ-РЭА позволяет исключить все ложноположительные ТАБ-КТ.

**Ключевые слова:** кальцитонин, РЭА, медуллярный рак щитовидной железы, узел щитовидной железы, смыв из иглы, тонкоигольная аспирационная биопсия.

## MEASUREMENT OF CALCITONIN AND CEA IN THE NEEDLE WASHOUT FLUID FROM THYROID NODULE FOR THE DIAGNOSIS OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

N.V. Severskaya<sup>1</sup>, I.V. Chebotareva<sup>1</sup>, N.V. Zhelonkina<sup>1</sup>, A.S. Belyakova<sup>1</sup>,  
P.A. Isaev<sup>1</sup>, V.V. Polkin<sup>1</sup>, A.A. Ilyin<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1,2</sup>, A.D. Kaprin<sup>2,3</sup>

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, 10, Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Russia<sup>1</sup>  
RUDN University, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia<sup>2</sup>  
National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia,  
4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**Background.** Medullary thyroid carcinoma (MTC) produces serum markers including calcitonin (CT) and carcinoembryonic antigen (CEA). The measurement of CT in fine-needle aspirate washout fluid (FNA-CT) improves the cytological diagnosis of MTC. However, no data are available about cut-off values for FNA-CT using currently immunoassay. The measurement of CEA in the needle washout fluid (FNA-CEA) in MTC has not been studied. **Objective:** to assess the diagnostic value and propose cut-off values for FNA-CT and FNA-CEA in the thyroid nodule to diagnose MTC. **Material and Methods.** We conducted a retrospective analysis of 164 samples of fine-needle aspirate washout fluid collected from 92 patients with thyroid nodules, who underwent FNA followed by cytological examination and measurement of FNA-CT. Seventeen cases with MTC and 41 with non-MTC nodules were histologically verified. One hundred and six nodules identified as non-MTC by cytology were not operated on. FNA-CEA was additionally studied in 29 samples. The cut-off value was determined by ROC analysis. **Results.** The FNA-CT level was >2000 pg/ml in all MTC nodules, except for one, in which the FNA-CT level was 638 pg/ml. In non-MTC nodules, the FNA-CT levels were <10 pg/ml and <100 pg/ml in 81 % and 90 %, respectively, however, it was >500 pg/ml in 5 %, and >1000 pg/ml in 2 %. At a cut-off value of 590 pg/ml, the sensitivity and specificity of FNA-CT were 100 % and 96 %, and at a cut-off of 1721 pg/ml, the corresponding values were 94 % and 99 %. The false positive FNA-CT values were 3.7 % and 1.2 % at the cut-off values of 590 pg/ml and 1721 pg/ml, respectively. The median levels of FNA-CEA in MTC and non-MTC nodules were 59.3 ng/ml and 1.5 ng/ml, respectively. At a cut-off value of 7.5 ng/ml, the sensitivity of FNA-CEA was 86 % and specificity was 100 %. Additional measurement of FNA-CEA prevented all false-positive results of FNA-CT, but did not detect 2 MTCs with low FNA-CEA levels (false-negative rate of 6.9 %). Among samples with FNA-CT value of >590 pg/mL and negative cytology (n=9), FNA-CEA differentiated MTC with 100 % sensitivity and specificity. **Conclusion.** The maximum sensitivity of FNA-CT in the thyroid nodule was at a cut-off value of 590 pg/ml (100 %), the maximum specificity was at a cut-off value of 1721 pg/ml (99 %). Risk of false positive result is the major challenge of FNA-CT. To reduce false-positive results, we recommend to measure FNA-CEA in the nodules with negative cytology and high level of FNA-CT. At a cut-off value of 7.5 ng/mL, FNA-CEA allows the false-positive FNA-CT to be excluded.

**Key words:** calcitonin, CEA, medullary thyroid carcinoma, thyroid nodule, needle washout, fine needle aspiration biopsy.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из парафолликулярных С-клеток и экспрессирует кальцитонин (КТ), который является высокочувствительным и специфичным маркером заболевания и используется для диагностики, оценки эффективности проведенного лечения и наблюдения [1, 2]. Определение КТ в сыворотке крови рекомендовано для скрининга МРЩЖ среди пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ) [3]. Обнаружение повышенного уровня КТ в сыворотке является показанием для дальнейшего обследования, в том числе проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием [4]. Однако информативность цитологического ис-

следования при МРЩЖ невысока и варьирует от 10 до 86 %, составляя в среднем 54 % [5]. С другой стороны, умеренное повышение сывороточного КТ (<100 пг/мл) не всегда указывает на МРЩЖ и может наблюдаться при других состояниях [6]. В сомнительных случаях, когда подозревается МРЩЖ, а клинические данные противоречивы, КТ определяют в смыве из иглы после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ-КТ). Определение ТАБ-КТ повышает информативность цитологического исследования в диагностике МРЩЖ [5]. Однако существуют проблемы, связанные с интерпретацией результата ТАБ-КТ, препятствующие широкому внедрению метода в клиническую практику. Во-первых, это отсутствие единого по-

рогового значения ТАБ-КТ, и его рекомендовано установить в каждой лаборатории [7]. Во-вторых, у некоторых больных без МРЦЖ может определяться высокий уровень ТАБ-КТ, предположительно за счет прохождения пункционной иглы через очаги С-клеточной гиперплазии [8, 9], которые могут присутствовать у пациентов с хроническим тиреоидитом, узловым зобом, папиллярным раком, гиперпаратиреозом [10].

Неспецифическое повышение ТАБ-КТ у больных с умеренно повышенным сывороточным КТ (<100 пг/мл) и отрицательным цитологическим заключением представляет дилемму и требует экспертной оценки [4]. В таких случаях могут быть предложены проведение иммуно-цитохимического исследования [9], наблюдение с повторным исследованием сывороточного КТ и ТАБ-КТ, определение ТАБ-КТ из окружающей ткани ЩЖ, исследование раково-эмбрионального антигена в сыворотке [4, 6]. В некоторых случаях проводится операция с диагностической целью [8].

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) является вторым опухолевым маркером, который используют у больных МРЦЖ [1]. Уровень РЭА в сыворотке крови повышен у 70 % больных МРЦЖ до операции, коррелирует со степенью распространенности и агрессивностью МРЦЖ [11]. Однако учитывая то, что повышение сывороточного РЭА не является специфичным для МРЦЖ и его уровень может повышаться при других раках, чаще колоректальном, определение РЭА при МРЦЖ чаще используют после тиреоидэктомии, для диагностики прогрессирования заболевания [1, 4]. Имеются единичные сообщения об определении РЭА в смыве после пункционной биопсии (ТАБ-РЭА) у больных МРЦЖ [12].

**Цель исследования** – оценить информативность и предложить пороговое значение ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА для диагностики МРЦЖ.

#### Материал и методы

Ретроспективный анализ 164 пунктов узлов ЩЖ, полученных у 92 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы, которым проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием и определением ТАБ-КТ. В 29 пунктах дополнительно исследовали ТАБ-РЭА.

Пункционная аспирационная биопсия узлов ЩЖ проводилась под контролем УЗИ. После приготовления цитологического мазка пункционная игла промывалась в 1 мл физраствора, в котором затем измеряли концентрацию КТ и РЭА. Определяли КТ и РЭА с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа на платформе Cobas e (Roche Diagnostics, Germany). Диапазон измерения КТ 0,5 – 2000 пг/мл, РЭА 0,2 – 1000 нг/мл. Значение КТ >2000 пг/мл и РЭА >1000 нг/мл учитывали как равное 2000 пг/мл и 1000 нг/мл соответственно.

Референсный диапазон КТ в сыворотке у женщин и мужчин – менее 9,8 пг/мл и 14,3 пг/мл соответственно; РЭА в сыворотке – менее 4,7 нг/мл.

Цитологическое исследование проведено во всех 164 случаях. Оперировано 36 больных с гистологической верификацией 58 узловых образований.

Результаты ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА сопоставлены с цитологией и данными послеоперационного гистологического заключения, если оно проводилось. В случае расхождения цитологического и гистологического результатов гистологическое заключение считалось приоритетным.

Статистический анализ проведен с помощью программ SPSS Statistics 17.0 и Microcal Origin. Описательная статистика оценивала характер распределения в выборке и была представлена в виде медианы и перцентилей. Сравнение групп проводили с использованием критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Различия между группами считали значимыми при  $p < 0,05$ . Пороговое значение ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА определяли при помощи ROC-анализа с учетом оптимальной чувствительности и специфичности. Диагностическая значимость тестов оценивалась по показателям чувствительности, специфичности, точности и прогностической ценности положительного и отрицательного результата.

#### Результаты

По данным гистологического исследования МРЦЖ верифицирован в 17 образцах (10,4 %), папиллярный рак – в 13, Гюртле-клеточный рак – в 2, фолликулярный рак – в 1, фолликулярная аденома – в 10, в том числе у 2 из оксифильных клеток, узловой зоб – в 15 случаях. Остальные 106 (64,6 %) образований гистологически не верифицированы, и диагноз основан на цитологическом заключении: узловой зоб – 99, фолликулярная опухоль – 6, папиллярный рак – 1 (табл. 1).

Чувствительность цитологического исследования в диагностике МРЦЖ составила 71 % (12/17). Из 5 случаев МРЦЖ, не выявленных при цитологическом исследовании, 2 интерпретированы как фолликулярная опухоль, 1 – как узловой зоб и в 2 случаях получен неинформативный материал (Bethesda I, 2017).

Концентрация ТАБ-КТ в узлах МРЦЖ во всех случаях, кроме одного, была >2000 пг/мл, в одном – 638 пг/мл (рис. 1). В узлах без МРЦЖ (не-МРЦЖ) уровень ТАБ-КТ варьировал от 0,5 до 2000 пг/мл (табл. 1), но в большинстве случаев (81 %) не превышал 10 пг/мл и в 90 % был <100 пг/мл. В 5 % (7/147) узлов не-МРЦЖ уровень ТАБ-КТ был >500 пг/мл, в 2 % (3/147) – >1000 пг/мл.

При анализе ROC-кривой, с включением только гистологически подтвержденных случаев ( $n=58$ ), при пороговом значении 438 пг/мл чувствительность ТАБ-КТ – 100 %, специфичность – 98 %, при

Таблица 1/ Table 1

**ТАБ-КТ в узловых образованиях МРЩЖ и не-МРЩЖ**  
**FNA-CT concentration in MTC and non-MTC nodules**

Диагноз/Diagnosis	Кальцитонин в смыве, пг/мл/FNA-CT, pg/ml					
	Me	Min	25 %	75 %	95 %	Max
МРЩЖ/МТС (n=17)	2000,0	638,1	2000,0	2000,0	2000,0	2000,0
не-МРЩЖ (гистологически подтверждены, n=41)/ non-MTC (histologically confirmed, n=41):						
- ПРЩЖ/ФРЩЖ/ГРЩЖ/РТС/ФТС/НТС (n=16);	1,2	0,5	0,8	2,8	192,8	938,3
- ФА/ФА (n=10);						
- УЗ/ХТ/НГ/АИТ (n=15)						
не-МРЩЖ (гистологически не подтверждены, n=106)/ non-MTC (no histological confirmation, n=106):						
- УЗ/ХТ/НГ/АИТ (n=99);	1,1	0,5	0,5	3,9	541,7	2000,0
- ФО/ФН (n=6);						
- ПРЩЖ/РТС (n=1)						

Примечание: МРЩЖ – медулярный рак щитовидной железы; ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы; ФРЩЖ – фолликулярный рак щитовидной железы; ГРЩЖ – Гюртле-клеточный рак щитовидной железы; ФА – фолликулярная аденома; ФО – фолликулярная опухоль; УЗ – узловой зоб; ХТ – хронический тиреоидит. Различия между группой МРЩЖ и не-МРЩЖ значимые ( $p < 0,0001$ , Mann–Whitney test); таблица составлена авторами.

Note: MTC – medullary thyroid cancer; PTC – papillary thyroid cancer; FTC – follicular thyroid cancer; HTC – Hurthle cell thyroid cancer; FA – follicular adenoma; FN – follicular neoplasia; NG – nodular goiter; AIT – autoimmune thyroiditis. Differences between MTC and non-MTC statistically significant ( $p < 0.0001$ , Mann–Whitney test); created by the authors.

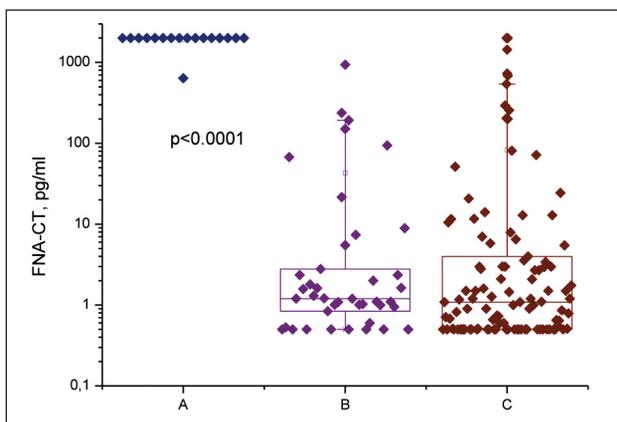


Рис. 1. Концентрация ТАБ-КТ (пг/мл) в узлах, верифицированных гистологически как МРЩЖ (А); МРЩЖ исключен (В); цитологически нет данных за МРЩЖ, но без гистологического подтверждения (С). Точки показывают значение ТАБ-КТ (пг/мл); прямоугольники – 25 и 75 перцентиль; усы – 5 и 95 перцентиль. Различия между группами А и В ( $p < 0,0001$ , Mann–Whitney test), А и С ( $p < 0,0001$ , Mann–Whitney test), В и С ( $p = 0,32$ , Mann–Whitney test). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. FNA-CT concentration (pg/ml) in thyroid nodules histologically verified as MTC (A); non-MTC (B); no cytological evidence for MTC, but no histological confirmation (C). Dots indicate FNA-CT value (pg/ml), rectangles – 25th and 75th percentiles, whiskers – 5th and 95th percentiles. Differences between groups A and B ( $p < 0.0001$ ; Mann–Whitney test); A and C ( $p < 0.0001$ , Mann–Whitney test), B and C ( $p = 0.32$ , Mann–Whitney test). Note: created by the authors

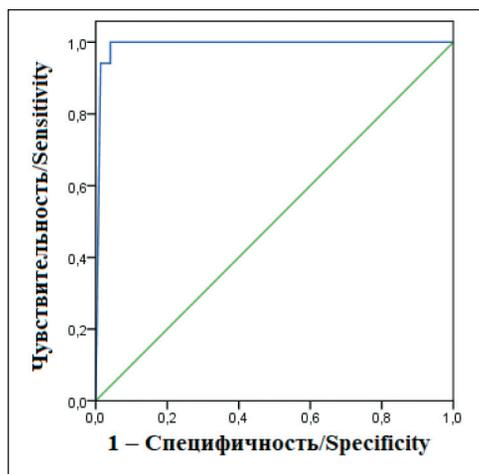


Рис. 2. ROC-анализ значений КТ в смыве из иглы для диагностики МРЩЖ. Площадь под кривой (AUC)=0,99. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. ROC-analysis of FNA-CT values for the diagnosis of MTC. AUC=0.99. Note: created by the authors

пороге 1469 пг/мл чувствительность и специфичность – 94 % и 100 % соответственно (площадь под кривой AUC=0,99).

При включении в ROC-анализ также неоперированных пациентов (n=164) при пороговом значении 590 пг/мл чувствительность ТАБ-КТ составила 100 %, специфичность – 96 %, при пороге 1721 пг/мл чувствительность и специфичность – 94 и 99 % соответственно (рис. 2). Доля ложноположительных результатов при пороге ТАБ-КТ 590 пг/мл и 1721 пг/мл составила 3,7 % (6/164) и 1,2 % (2/164) соответственно.

Среди всех узлов не-МРЩЖ 11 образований пунктировано у больных с сопутствующим МРЩЖ (в окружающей тиреоидной ткани). Медиана [Q1; Q3] ТАБ-КТ в этой подгруппе составила 2,8 [1,7; 37,9] пг/мл, что значимо выше, чем у пациентов без МРЩЖ, – 1,1 [0,5; 3,0] пг/мл ( $p = 0,008$ , Mann–Whitney U-test). В 3 узлах с ТАБ-КТ от 25 до 94 пг/мл уровень сывороточного КТ был  $> 2000$  пг/мл, что

Таблица 2/ Table 2

**Характеристика неоперированных пациентов без МРЩЖ с высоким уровнем ТАБ-КТ**  
**Characteristics of non-operated non-MTC patients with high FNA-CT levels**

Пациент, пол/возраст/ Patient,sex/age	Обследование в динамике/ Checkup number	ТАБ-КТ, пг/мл/ FNA-CT, pg/ml	Цитология/ Cytology	КТ сыворотки, пг/мл/ Serum CT, pg/ml	РЭА сыворотки/ Serum CEA, ng/ml	Наблюдение/ Follow up
К., ж/61/ K., f/61	1.	>2000	УЗ/NG	14,1	–	10 мес/ 10 month
	2.	–	УЗ/NG	12,1	1,7	
	3.	81	УЗ/NG	12,3	–	
П., м/41/ P., m/41	1.	>2000	УЗ/NG	24,6	–	7 мес/ 7 month
	2.	0,5	УЗ+ХТ/ NG+АИТ	28,7	2,7	7 month
С., м/54/ S., m/54	1.	–	НИ/ND	13,7	–	26 мес/ 26 month
	2.	684,5	УЗ/NG	11,6	2,9	
	3.	36,7	УЗ/NG	16,5	4,1	
П., м/65/ P., m/65	1.	–	НИ/ND	21,1	–	1 мес/ 1 month
	2.	541,7	УЗ+ХТ/ NG+АИТ	30,7	0,9	1 month
Н., ж/59/ N., f/59	1.	–	УЗ/NG	9,5	–	3 мес/ 3 month
	2.	731,5	УЗ/NG	6,9	–	3 month
М., м/42/ M., m/42	1.	1442	ФО/FN	29,8	–	–

Примечание: НИ – неинформативный результат; УЗ – узловой зоб; ФО – фолликулярная опухоль; ХТ – хронический тиреоидит; таблица составлена авторами.

Note: ND – non diagnostic smear; NG – nodular goiter; FN – follicular neoplasia; АИТ – autoimmune thyroiditis; created by the authors.

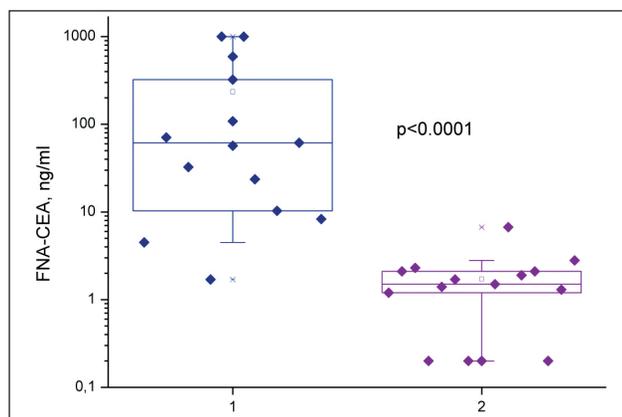


Рис. 3. Концентрация ТАБ-РЭА в узлах МРЩЖ (слева) и не-МРЩЖ (справа). Точки показывают значение ТАБ-РЭА (нг/мл); прямоугольники – 25 и 75 перцентиль; усы – 5 и 95 перцентиль. Примечание: рисунок выполнен авторами  
 Fig. 3. FNA-CEA concentration in MTC (left) non-MTC (right) nodules. Dots indicate FNA-CEA value (ng/mL), rectangles – 25th and 75th percentiles, whiskers – 5th and 95th percentiles. Note: created by the authors

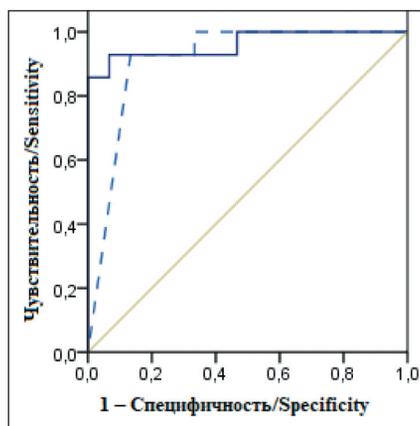


Рис. 4. ROC-анализ значений ТАБ-РЭА для диагностики МРЩЖ у пациентов с ТАБ-КТ>50 пг/мл. Кривая ТАБ-РЭА – сплошная линия; ТАБ-КТ – пунктирная. Площадь под кривой АUC (ТАБ-РЭА)=0,96; АUC (ТАБ-КТ)=0,91. Примечание: рисунок выполнен авторами  
 Fig. 4. ROC-analysis of FNA-CEA values for the diagnosis of MTC in patients with FNA-CT>50 pg/ml. The FNA-CEA curve is a solid line; the FNA-CT curve is a dotted line. AUC (FNA-CEA)=0.96, AUC (FNA-CT)=0.91. Note: created by the authors

позволяет предположить, что умеренно повышенный ТАБ-КТ может быть связан с контаминацией сывороточным КТ. Тем не менее исключение этих 11 результатов из ROC-анализа не привело к изменению рассчитанного порогового значения, чувствительности и специфичности, вероятно, из-за малого количества случаев.

У всех неоперированных пациентов с ТАБ-КТ >500 пг/мл уровень сывороточного КТ не превышал 30 пг/мл, и при цитологическом исследовании отсутствовали признаки МРЩЖ. У 2 пациентов

с ТАБ-КТ >2000 пг/мл при повторной биопсии с определением ТАБ-КТ уровень последнего снизился до 81 и 0,5 пг/мл. У одного пациента при повторной биопсии ТАБ-КТ снизился с 684,5 пг/мл до 36,7 пг/мл. Один пациент с ТАБ-КТ 1442 пг/мл и цитологической картиной, подозрительной на фолликулярную опухоль, повторно не явился на обследование. Остальные пациенты находятся под наблюдением без признаков МРЩЖ (табл. 2).

Для оценки диагностической значимости ТАБ-РЭА были отобраны пунктаты с содержанием ТАБ-

Таблица 3/ Table 3

**Результаты ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА, цитологического заключения в узловых образованиях различной природы**

**Results of FNA-CT, FNA-CEA, and cytological findings in nodules of various nature**

№	КТ в смыве, пг/мл/ FNA-CT, pg/ml	РЭА в смыве, нг/мл/ FNA-CEA, ng/ml	КТ в сыворотке, пг/мл/ Serum CT, pg/ml	Цитология/ Cytology	Гистология/Histology
1	>2000	57,1	175,1	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
2	>2000	>1000	857,2	НИ/ND	МРЩЖ/МТС
3	>2000	1,7	128	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
4	>2000	23,6	45,8	ФО/FN	МРЩЖ/МТС
5	>2000	32,5	619,4	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
6	>2000	10,3	8058	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
7	>2000	108,4	334,9	НИ/ND	МРЩЖ/МТС
8	>2000	70,8	25,1	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
9	>2000	61,5	9124	УЗ/NG	МРЩЖ/МТС
10	>2000	4,5	291,2	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
11	>2000	323,1	64,7	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
12	>2000	8,3	31,3	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
13	>2000	592,2	101,1	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
14	638,1	>1000	308,6	МРЩЖ/МТС	МРЩЖ/МТС
15	237,7	0,2	32,2	НИ/ND	ФА/ФА
16	150,6	0,2	17,6	РЩЖ/ТС	УЗ, ХТ/NG, АИТ
17	94,1	1,5	8058	ФО/FN	ФА/ФА
18	67,6	1,7	15,6	ФО/FN	ФА оксиф/ФА oxiphillic
19	>2000	6,7	14,1	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
20	>2000	1,4	25,1	ХТ/АИТ	Не оперирован/No surgery
21	1442,2	1,9	29,8	ФО/FN	Не оперирован/No surgery
22	731,5	0,2	6,9	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
23	684,5	2,1	11,6	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
24	541,7	2,3	30,7	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
25	257,2	0,2	16,9	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
26	200,1	2,1	20,5	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
27	71,7	1,3	6,2	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
28	54,4	1,2	9124	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery
29	51,4	2,8	9124	УЗ/NG	Не оперирован/No surgery

Примечание: МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы; РЩЖ – рак щитовидной железы; ФА – фолликулярная аденома; ФО – фолликулярная опухоль; УЗ – узловой зоб; ХТ – хронический тиреоидит; НИ – неинформативный результат (Bethesda I, 2017); таблица составлена авторами.

Note: МТС – medullary thyroid cancer; ТС – thyroid cancer; ФА – follicular adenoma; FN – follicular neoplasia; NG – nodular goiter; АИТ – autoimmune thyroiditis; ND – non diagnostic smear (Bethesda I, 2017); created by the authors.

КТ>50 пг/мл (n=29). Из них при гистологическом исследовании 14 образований верифицировано как МРЩЖ, в 4 МРЩЖ исключен, 11 не оперированы (табл. 3).

Концентрация ТАБ-РЭА при МРЩЖ значительно отличалась от таковой из узлов другой природы (p<0,0001, Mann–Whitney U-test). Медиана [Q1;Q3] ТАБ-РЭА при МРЩЖ составила 59,3 [9,8; 390,0] нг/мл, при не-МРЩЖ – 1,5 [0,2; 2,1] нг/мл (рис. 3).

По данным ROC-анализа при пороговом значении ТАБ-РЭА 3,7 нг/мл чувствительность составила 93 %, специфичность – 93 %, при пороговом значении 7,5 нг/мл – 86 и 100 % соответственно. Площадь под кривой (AUC) для ТАБ-РЭА – 0,96, для ТАБ-КТ в этой же подгруппе – 0,91 (рис. 4).

Если рассматривать ТАБ-РЭА как уточняющий тест при повышенном ТАБ-КТ и отрицательной

цитологии, решено использовать порог ТАБ-РЭА 7,5 нг/мл, как обеспечивающий максимальную специфичность. При сравнении ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА в данной подгруппе частота ложноположительных результатов ТАБ-КТ при пороге 590 пг/мл и 1721 пг/мл составила 17,2 % (5/29) и 6,9 % (2/29) соответственно. Дополнительное определение ТАБ-РЭА исключило все ложноположительные результаты ТАБ-КТ, но не выявило МРЩЖ у 2 пациентов с низким ТАБ-РЭА (ложноотрицательные – 6,9 %). Среди образцов с ТАБ-КТ >590 пг/мл и отрицательной цитологией (n=9) ТАБ-РЭА при пороге 7,5 нг/мл позволил дифференцировать МРЩЖ от других заболеваний (табл. 3).

Сводные данные по информативности цитологии, ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА в диагностике МРЩЖ представлены в табл. 4.

Таблица 4/Table 4

**Диагностическая значимость цитологии, ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА в диагностике МРЩЖ**  
**Diagnostic value of cytology, FNA-CT and FNA-CEA in the diagnosis of MTC**

Метод (количество узлов)/ Method (thyroid nodules)	Порог/ Cut-off	Чувствительность/ Sensitivity	Специфичность/ Specificity	Точность/ Accuracy	ПЦПР/ PPV	ПЦОР/ NPV
Цитология/ Cytology (n=164)	–	71 %	99 %	96 %	92 %	97 %
ТАБ-КТ/ FNA-CT (n=164)	590 пг/мл/ng/ml 1721 пг/мл/ng/ml	100 % 94 %	96 % 99 %	96 % 98 %	74 % 89 %	100 % 99 %
ТАБ-РЭА/ FNA-CEA (n=29)	7,5 нг/мл/ng/ml	86 %	100 %	93 %	100 %	88 %

Примечание: ПЦПР – прогностическая значимость положительного результата; ПЦОР – прогностическая значимость отрицательного результата; таблица составлена авторами.

Note: PPV – positive prognostic value, NPV – negative prognostic value; created by the authors.

Таблица 5/Table 5

**Предлагаемые пороговые значения ТАБ-КТ**  
**Proposed FNA-CT thresholds**

Автор, год/ Author, year	Количество узлов ЩЖ/МРЩЖ/оперировано/ Number of thyroid nodes/MTC/operated	Порог ТАБ-КТ, пг/мл (чувствительность/ специфичность)/ FNA-CT cut-off, pg/ml (sensitivity specificity)	Раствор для смыва/ Washout solution	Метод определения КТ/ CT assay	Расчет порога/ Cut-off estimation
Boi [14], 2007	18/10/14	<b>36</b> (100 %/100 %)	0,5 мл буфера/ CT-free buffer	Immulite	В 3 раза > макс. значения ТАБ-КТ при не-МРЩЖ/ 3 times > max FNA-CT in non-MTC cases
Diazzi [8], 2013	60/10/60	<b>17</b> (100 %/80 %) 1000 (36 %/100 %)	1 ml 0,9 % NaCl	Dia Sorin	Сравнение нескольких порогов/ Multiple cut-off comparison
Trimboli [13], 2014	86/34/86	<b>39,6</b> (100 %/100 %)	1 ml 0,9 % NaCl	Immulite	ROC-анализ для КТ сыворотки + макс. CV*/ ROC analysis for serum CT+max CV*
De Crea [15], 2014	62/18/62	<b>10,4</b> (89 %/100 %)	0,5 ml 0,9 % NaCl	Dia Sorin	ROC-анализ для ТАБ-КТ/ ROC analysis for FNA-CT
Kihara [9], 2018	180/39/180	<b>21</b> (100 %/100 %)	0,5 мл 0,9 % NaCl	Roche Diagnostics	ROC-анализ для ТАБ-КТ/ ROC analysis for FNA-CT
Liu [16], 2021	87/69/69	<b>36</b> (98,6 %/100 %)	1 ml 0,9 % NaCl	Mindray	Рекомендованный Boi [14]/ According to Boi [14]
Our data	164/17/58	<b>590</b> (100 %/96 %) <b>1721</b> (94 %/99 %)	1 ml 0,9 % NaCl	Roche Diagnostics	ROC-анализ для ТАБ-КТ/ ROC analysis for FNA-CT

Примечание: \* – межлабораторный коэффициент вариации для кальцитонина (15,6 %); таблица составлена авторами.

Note: \* – interlaboratory coefficient of variation for calcitonin (15,6 %); created by the authors.

**Обсуждение**

Выявление высокого уровня ТАБ-КТ в узле ЩЖ является полезным дополнением к цитологическому исследованию для диагностики МРЩЖ [5, 13]. Однако отсутствие единого порогового значения, а также наличие ложноположительных результатов из-за С-клеточной гиперплазии затрудняют интерпретацию данного теста и выбор тактики ведения пациентов с высоким ТАБ-КТ и отрицательной цитологией.

Предлагались разные пороговые значения для ТАБ-КТ. По данным С. Diazzi et al. [8], достоверно

судить о МРЩЖ можно при ТАБ-КТ >1000 пг/мл, в диапазоне 36–1000 пг/мл может быть и МРЩЖ и С-клеточная гиперплазия, ТАБ-КТ <17 пг/мл исключает МРЩЖ в узле. Предлагались также другие пороговые значения – от 10,4 до 39,6 пг/мл (табл. 5).

Выбор порогового значения зависел от выборки и метода расчета. Некоторые исследователи включили в анализ только гистологически подтвержденные случаи [8, 13], другие включали также образцы неоперированных пациентов [14]. В некоторых работах помимо узлов ЩЖ учитывали также

пунктаты из лимфатических узлов [13–15], при включении которых пороговое значение ожидаемо будет ниже, так как меньше ложноположительных результатов за счет отсутствия С-клеточной гиперплазии в лимфоузлах. Чаще выбор порогового значения основывался на ROC-анализе. Но ROC-анализ проводился как по сывороточному КТ [13], так и по ТАБ-КТ [9, 15]. F. Voi et al. [14] установили пороговое значение как 3-кратное превышение максимального значения ТАБ-КТ в группе не-МРЩЖ. Отличались также методы определения ТАБ-КТ и объем раствора, в котором промывалась игла (табл. 5).

Стоит отметить, что количество узловых образований, в которых определяли ТАБ-КТ, было также невелико. Максимальная серия (180 узлов) представлена M. Kihara et al. [9], которые предложили порог ТАБ-КТ 21 пг/мл, но они отмечают, что у больных МРЩЖ при пункции сопутствующих узлов иной природы (не-МРЩЖ) уровень ТАБ-КТ выше, что может быть связано с интерференцией с сывороточным КТ и прохождением иглы через очаги С-клеточной гиперплазии. В 6 таких случаях из 7 уровень ТАБ-КТ был >21 пг/мл, в 2 – >600 пг/мл.

Мы провели исследование ТАБ-КТ в 164 пунктатах узлов различной природы. В большинстве образцов МРЩЖ (94 %) ТАБ-КТ превышал 2000 пг/мл. В узлах не-МРЩЖ ТАБ-КТ чаще (81 %) был <10 пг/мл. Однако в 5 % не-МРЩЖ уровень ТАБ-КТ был >500 пг/мл и в 2 % был >1000 пг/мл. С другой стороны, в одном образце МРЩЖ ТАБ-КТ был равен 638 пг/мл, что затрудняет интерпретацию высоких значений ТАБ-КТ. Используя ROC-анализ, мы установили 2 пороговых значения с максимальной чувствительностью (100 %) – 590 пг/мл и с максимальной специфичностью (99 %) – 1721 пг/мл. Частота ложноположительных результатов при пороге ТАБ-КТ 590 пг/мл и 1721 пг/мл составила 3,7 и 1,2 % соответственно. Наши данные отличаются от ранее проведенных исследований более высоким значением порога ТАБ-КТ, что может быть связано как с особенностями выборки (только узлы ЩЖ), так и с методом определения ТАБ-КТ. M. Kihara et al. [9] использовали аналогичный метод Roche Diagnostics для определения ТАБ-КТ и при рекомендованном пороге 21 пг/мл отмечали, что в узлах не-МРЩЖ ТАБ-КТ может быть >600 пг/мл, но эти данные, видимо, не включены в расчет порога. В нашем исследовании было также 11 образцов не-МРЩЖ, полученных у больных МРЩЖ, и уровень ТАБ-КТ в них был выше, видимо, за счет контаминации сывороточным КТ, однако это не повлияло на расчетное значение порога.

Тактика ведения больных с высоким ТАБ-КТ и отрицательным цитологическим заключением представляет дилемму. С одной стороны, чувствительность цитологического исследования при диагностике МРЩЖ невысока и составляет, по данным метаанализа [5], в среднем 54 % [95 % ДИ 0,35;

0,74], и ТАБ-КТ является более чувствительным методом [5, 13]. С другой стороны, прохождение иглы во время пункции через очаг С-клеточной гиперплазии снижает специфичность ТАБ-КТ за счет ложноположительных результатов. Поэтому при получении высокого ТАБ-КТ и отрицательной цитологии решение о тактике принимается индивидуально, с учетом дополнительных факторов, таких как уровень сывороточного КТ и его динамика, наследственный анамнез, уровень РЭА в сыворотке [6], и результатов иммуноцитохимического исследования при наличии адекватного количества клеток в мазке [9]. С. Diazzi et al. [8] предлагали оперировать пациентов с ТАБ-КТ >1000 пг/мл. Однако в нашем исследовании у 2 пациентов с ТАБ-КТ >2000 пг/мл и отрицательной цитологией при повторной пункции ТАБ-КТ снизился до 81 и 0,5 пг/мл, что свидетельствует в пользу того, что такие пациенты скорее нуждаются в динамическом наблюдении и, возможно, повторной ТАБ-КТ, по крайней мере, при умеренно повышенном уровне сывороточного КТ и отсутствии других данных за МРЩЖ.

Для снижения ложноположительных результатов ТАБ-КТ мы решили исследовать возможности ТАБ-РЭА. РЭА является вторым опухолевым маркером МРЩЖ, который обычно определяют в сыворотке больных МРЩЖ после тиреоидэктомии для диагностики прогрессирования [1]. Предлагалось также исследовать сывороточный РЭА до операции для оценки распространенности МРЩЖ и планирования лимфодиссекции [11, 17]. Определение ТАБ-РЭА ранее предложено P. Trimboli et al. [12]. У пациента с кистозной формой МРЩЖ уровень ТАБ-РЭА превышал 1000 нг/мл при умеренно повышенном сывороточном РЭА 6,4 нг/мл.

Мы провели исследование ТАБ-РЭА в 29 образцах с высоким и умеренно повышенным уровнем ТАБ-КТ с целью изучения возможности ТАБ-РЭА уменьшить количество ложноположительных результатов ТАБ-КТ. Используя ROC-анализ, мы установили пороговое значение ТАБ-РЭА 7,5 нг/мл (чувствительность – 86 %, специфичность – 100 %). Дополнительное определение ТАБ-РЭА исключило все ложноположительные результаты ТАБ-КТ. Среди образцов с ТАБ-КТ >590 пг/мл и отрицательной цитологией ТАБ-РЭА позволил дифференцировать МРЩЖ от других заболеваний с чувствительностью и специфичностью, равными 100 %.

Данное исследование имеет ограничение. Не все образцы, в том числе с высоким ТАБ-КТ, подтверждены гистологически, и окончательный диагноз в 106 случаях базировался на цитологическом заключении и наблюдении. Не проведено иммуногистохимическое исследование оперированных случаев не-МРЩЖ с высоким ТАБ-КТ, что позволяет лишь предположить наличие С-клеточной гиперплазии. ТАБ-РЭА определен лишь в 14 образцах МРЩЖ и 15 – без МРЩЖ, что позволяет сделать лишь предварительные выводы о пользе данного маркера в

смыве для диагностики МРЩЖ. Цитологическое заключение в ряде случаев получено после исследования сывороточного КТ и ТАБ-КТ, что могло повлиять на результативность цитологического исследования в диагностике МРЩЖ.

### Заключение

Определение ТАБ-КТ и ТАБ-РЭА в узле ЩЖ является полезным дополнением к цитологическому исследованию для диагностики МРЩЖ. Максимальная вероятность МРЩЖ в узле ЩЖ

при ТАБ-КТ >1721 пг/мл. Главной проблемой ТАБ-КТ является потенциальный риск получения ложноположительного результата. Для снижения вероятности ложноположительного ТАБ-КТ мы рекомендуем дополнительно определять ТАБ-РЭА в узлах с отрицательной цитологией и высоким ТАБ-КТ. При пороге 7,5 нг/мл ТАБ-РЭА позволяет исключить все ложноположительные ТАБ-КТ (специфичность – 100 %).

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wells S.A. Jr., Asa S.L., Dralle H., Elisei R., Evans D.B., Gagel R.F., Lee N., Machens A., Moley J.F., Pacini F., Raue F., Frank-Raue K., Robinson B., Rosenthal M.S., Santoro M., Schlumberger M., Shah M., Waguespack S.G.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6): 567–610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
2. Costante G., Meringolo D. Calcitonin as a biomarker of C cell disease: recent achievements and current challenges. *Endocrine*. 2020; 67(2): 273–80. doi: 10.1007/s12020-019-02183-6.
3. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22(6): 941–53. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.008.
4. Северская Н.В., Чойнзонов Е.Л., Реуцетов И.В., Иванов С.А., Поляков А.П., Кропотов М.А., Мудунов А.М., Полькин В.В., Исаев П.А., Ильин А.А., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Алымов Ю.В., Романов И.С., Игнатова А.В., Бородавина Е.В., Крылов В.В., Шуринов А.Ю., Раджабова З.А., Кульбакин Д.Е., Невольских А.А., Геворков А.Р., Хмелевский Е.В., Кутукова С.И., Гузь А.О., Слепцов И.В., Черников Р.А., Степанова А.М., Фалалева Н.А., Подвязников С.О., Рубцова Н.А., Рудык А.Н., Мусин Ш.И., Гулидов И.А., Владимиров Л.Ю., Семиглазова Т.Ю., Азабабян Т.А., Костромина Е.В. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению медулярного рака щитовидной железы у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия*. 2022; 16(3): 5–23. [Severskaya N.V., Choinzonov E.L., Reshetov I.V., Ivanov S.A., Polyakov A.P., Kropotov M.A., Mudunov A.M., Polkin V.V., Isaev P.A., Ilyin A.A., Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Melnichenko G.A., Alymov Yu.V., Romanov I.S., Ignatova A.V., Borodavina E.V., Krylov V.V., Shurinov A.Yu., Radjabova Z.A., Kulbakin D.E., Nevolskikh A.A., Gevorkov A.R., Khmelevsky E.V., Kutukova S.I., Guz A.O., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Stepanova A.M., Falaleeva N.A., Podvyaznikov S.O., Rubtsova N.A., Rudyk A.N., Musin S.I., Gulidov I.A., Vladimirova L.Yu., Semiglazova T.Yu., Aghababyan T.A., Kostromina E.V. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022; 16(3): 5–23. (in Russian)]. doi: 10.14341/serg12794.
5. Trimboli P., Giannelli J., Marques B., Piccardo A., Crescenzi A., Deandra M. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2022; 75(1): 33–9. doi: 10.1007/s12020-021-02892-x.
6. Северская Н.В., Ильин А.А., Чеботарева И.В., Желонкина Н.В., Исаев П.А., Полькин В.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Исследование кальцитонина у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы для скрининга медулярного рака: «серая зона». *Опухоли головы и шеи*. 2022; 12(2): 79–88. [Severskaya N.V., Ilyin A.A., Chebotareva I.V., Zhelonkina N.V., Isaev P.A., Polkin V.V., Ivanova S.A., Kaprin A.D. Calcitonin testing in patients with thyroid nodules for screening medullary thyroid carcinoma: a “gray zone”. *Head and Neck Tumors*. 2022; 12(2): 79–88. (in Russian)]. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-79-88.
7. Gharib H., Papini E., Garber J.R., Duick D.S., Harrell R.M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P.; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules—2016 Update. *Endocr Pract*. 2016; 22(5): 622–39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
8. Diazzi C., Madeo B., Taliani E., Zirilli L., Romano S., Granata A.R., De Santis M.C., Simoni M., Cioni K., Carani C., Rochira V. The diagnostic value of calcitonin measurement in wash-out fluid from fine-needle aspiration of thyroid nodules in the diagnosis of medullary thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2013; 19(5): 769–79. doi: 10.4158/EP12420.OR.
9. Kihara M., Hirokawa M., Kudo T., Hayashi T., Yamamoto M., Masuoka H., Higashiyama T., Fukushima M., Ito Y., Miya A., Miyauchi A. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washout fluid by electrochemiluminescence immunoassay for thyroid tumors. *Thyroid Res*. 2018; 11: 15. doi: 10.1186/s13044-018-0059-4.
10. Baloch Z.W., LiVolsi V.A. C-Cells and their Associated Lesions and Conditions: A Pathologists Perspective. *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31(s1): 60–79. doi: 10.5146/tjpath.2015.01315.
11. Machens A., Ukkat J., Hauptmann S., Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg*. 2007; 142(3): 289–93. doi: 10.1001/archsurg.142.3.289.
12. Trimboli P., Guidobaldi L., Locuratolo N., Piro F.R., Giordano M., Giovannella L. Serum markers measured in FNA fluids of medullary thyroid carcinoma occurring as a cyst. *Int J Biol Markers*. 2016; 31(2): 224–7. doi: 10.5301/ijbm.5000205.
13. Trimboli P., Cremonini N., Ceriani L., Saggiorato E., Guidobaldi L., Romanelli F., Ventura C., Laurenti O., Messuti I., Solaroli E., Madaio R., Bongiovanni M., Orlandi F., Crescenzi A., Valabrega S., Giovannella L. 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): 135–40. doi: 10.1111/cen.12234.
14. Boi F., Maurelli I., Pinna G., Atzeni F., Piga M., Lai M.L., Mariotti S. 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): 2115–8. doi: 10.1210/jc.2007-0326.
15. de Crea C., Raffaelli M., Maccora D., Carrozza C., Canu G., Fadda G., Bellantone R., Lombardi C.P. 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.
16. Liu Z., Zhou W., Han R., Zhou W., Zhang J., Li H., Wan Z., Jin Y., Shen L., Zhou Y., Wang S., Chen X., Ye L. Cytology versus calcitonin assay in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid (FNAB-CT) in diagnosis of medullary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*. 2021; 74: 340–8. doi: 10.1007/s12020-021-02759-1.
17. Turkdogan S., Forest V.I., Hier M.P., Tamilia M., Florea A., Payne R.J. Carcinoembryonic antigen levels correlated with advanced disease in medullary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 47(1): 55. doi: 10.1186/s40463-018-0303-x.

Поступила/Received 27.07.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 04.09.2023

Принята к публикации/Accepted 25.09.2023

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Северская Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением клинической лабораторной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3999-8816. Author ID (Scopus): 16835640300. ORCID: 0000-0002-9426-8459.

**Чеботарева Ирина Викторовна**, врач клинико-лабораторной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 6792-2350. ORCID: 0000-0002-2622-5641.

**Желонкина Наталья Викторовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4278-0138. ORCID: 0000-0003-4514-4123.

**Белякова Анастасия Сергеевна**, врач, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-4369-0246.

**Исаев Павел Анатольевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2181-4935. ORCID: 0000-0001-9831-4814.

**Полькин Вячеслав Викторович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5604-2012. ORCID: 0000-0003-0857-321X.

**Ильин Алексей Амурович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2493-6490. ORCID: 0000-0002-6581-633X.

**Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Северская Наталья Викторовна**: разработка концепции научной работы, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка, написание текста, курирование пациентов.

**Чеботарева Ирина Викторовна**: сбор и обработка материалов, лабораторная диагностика.

**Желонкина Наталья Викторовна**: сбор материала, выполнение УЗ-исследований, пункций.

**Белякова Анастасия Сергеевна**: сбор материала, выполнение УЗ-исследований, пункций.

**Исаев Павел Анатольевич**: сбор материалов, проведение операций.

**Полькин Вячеслав Викторович**: сбор материалов, проведение операций.

**Ильин Алексей Амурович**: концепция исследования, сбор и обработка материалов.

**Иванов Сергей Анатольевич**: научное консультирование.

**Каприн Андрей Дмитриевич**: научное консультирование.

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 и добросовестностью любой части работы.

#### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### **Конфликт интересов**

*Один из авторов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО А.Д. Каприн, является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.*

#### **Соответствие принципам этики**

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом по клиническим испытаниям Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (249036, Калужская обл., г. Обнинск, Королева, 4), протокол № 829 от 16.08.23.*

#### **Информированное согласие**

*Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Natalya V. Severskaya**, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 16835640300. ORCID: 0000-0002-9426-8459.

**Irina V. Chebotareva**, MD, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-2622-5641.

**Natalya V. Zhelonkina**, MD, PhD, Senior Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4514-4123.

**Anastasia S. Belyakova**, MD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4369-0246.

**Pavel A. Isaev**, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9831-4814.

**Vyacheslav V. Polkin**, MD, PhD, Head of Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0003-0857-321X.

**Aleksey A. Ilyin**, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6581-633X.

**Sergey A. Ivanov**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Andrey D. Kaprin**, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia); Director General, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Natalya V. Severskaya**: development of the concept of scientific work, review of publications on the topic of the article, statistical processing, writing the text, supervision of patients.

**Irina V. Chebotareva**: collection and processing of materials, laboratory diagnostics.

**Natalya V. Zhelonkina**: data collection, performing ultrasound studies, punctures.

**Anastasia S. Belyakova**: data collection, performing ultrasound studies, punctures.

**Pavel A. Isaev**: collection of materials, operations.

**Vyacheslav V. Polkin**: collection of materials, operations.

**Aleksey A. Ilyin**: the concept of research, collection and processing of materials.

**Sergey A. Ivanov**: scientific consulting.

**Andrey D. Kaprin**: scientific consulting.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*One of the authors is Prof. A.D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences and Russian Academy of Education is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*

**Compliance with Ethical Standards**

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee for Clinical Trials of A. Tsyb Medical Radiological Research Center- branch of the National Medical Research Radiological Center (4, Koroleva str., Kaluga region, 249036, Obninsk, Russia), protocol No. 829 dated August 16, 2023.*

**Voluntary informed consent**

*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*