

*На правах рукописи*

**БОРОДИНА НАТАЛЬЯ БОРИСОВНА**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АСПЕКТЕ КОМПЛЕКСНОЙ  
УЛЬТРАСОНОГРАФИИ**

**14.01.12 –Онкология**

**14.01.13 –Лучевая диагностика, лучевая терапия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

МОСКВА –2019

Работа выполнена в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор **РЕШЕТОВ Игорь Владимирович**;  
доктор медицинских наук **МИТИНА Лариса Анатольевна**

**Официальные оппоненты**

**Гостимский Александр Вадимович** - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей медицинской практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-хирург высшей категории, общий хирург, хирург-эндокринолог, онколог, детский хирург;

**Фисенко Елена Полиектовна** - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории ультразвуковой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского".

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск.

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского научно – исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3) и на сайте <http://nmicr.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор биологических наук

Елена Романовна Немцова

## **Общая характеристика работы**

### **Актуальность исследования**

Актуальность проблемы обусловлена ростом патологических изменений щитовидной железы. Возрастает частота выявления как доброкачественных, так и злокачественных узловых образований щитовидной железы (А.Д. Каприн, Г.В. Петрова, В.В. Старинский, 2016; Kitahara SM1, Sosa JA, 2016).

По данным большинства исследователей РЩЖ – является наиболее частой злокачественной опухолью эндокринной системы. Лица трудоспособного возраста представляют большую часть больных РЩЖ [Meister et al., 2016; А.В. Гостимский, А.Ф. с соавт., 2016].

Несмотря на появление новых возможностей для визуализации тиреоидных опухолей с помощью позитронно-эмиссионной томографии, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, единственно достоверными методами дифференциальной диагностики узловой патологии щитовидной железы является УЗИ в сочетании с ТАПБ [Mitchell A L et al., 2016; Mosca L et al., 2018; Tessler FN et al., 2018]. Однако, в каждом конкретном случае необходимо решать вопрос о возможности использования малоинвазивных методик [Blank W, Müller T, Braun V. et al., 2012]. Таким образом, одним из приоритетных методов для принятия решения о необходимости морфологического исследования ткани из узлов щитовидной железы [Yang Z., Zhang H., Wang K. et al. ,2015; Zhang B., Ma X., Wu N. et al., 2013], л/узлов и других анатомических структур шеи, а также определения тактики хирургического лечения является метод комплексного УЗИ с применением эластографии [Wee S., Jeon S.J., Choi S.S., 2014; Vlad M., Golu I., et al., 2015]. Данная технология кардинально изменяет выявление и визуализацию злокачественных новообразований и повышает диагностическую точность при исследовании щитовидной железы и л/узлов шеи [Сенча А.Н. с соавт., 2010; Tessler FN et al., 2018].

Повышение информативности ультразвукового метода заключается: в уточнении размеров образования (преимущественно за счет детализации границ инвазивного роста и выраженности перифокальной индурации) [Сенча с соавт., 2010].

Очаги поражения могут быть обнаружены чаще и с большей степенью точности, чем в стандартном В-режиме, даже при небольших размерах образований. Различия размеров узла на 0,5-10 мм отмечены в 18,2 % наблюдений [Сенча А.Н., 2008].

В результате дополнительного использования СЭГ сокращается количество необоснованных диагностических пункций на 6,9% [Сенча А.Н. с соавт., 2010]. Снижается риск побочных эффектов, осложнений, уровень эмоционального стресса, связанных с инвазивным вмешательством.

Выработка новых методических подходов к выполнению ТАБ под УЗ-контролем, позволит получать более качественный клеточный материал, что будет способствовать улучшению цитологической диагностики патологических участков щитовидной железы и л/узлов.

Расчет показателей жесткости узловых образований щитовидной железы и л/узлов, получаемых при компрессионной эластографии дает возможность с большей долей вероятности объективно заподозрить морфологическую принадлежность образований щитовидной железы, что обеспечивает высокую диагностическую точность при проведении дифференциальной диагностики рака щитовидной железы с другими формами патологии щитовидной железы. Сравнительная характеристика показателей эластографии опухолево изменённых л/узлов малых размеров и л/узлов с неизменной структурой позволила разрешить затруднения с дифференциальной диагностикой гиперплазированных л/узлов, что является крайне необходимым при невозможности проведения пункционной биопсии.

Комбинированное применение этих методов позволяет не только использовать УЗ-диагностику и цитологическую характеристику узловых образований для повышения диагностической точности, но и определять дальнейшую тактику ведения пациентов: рекомендовать динамическое наблюдение или планировать объем предстоящего лечения, в т.ч. объём операции, если она необходима.

Данный метод безопасен для больных и персонала, дает возможность проведения многократных исследований, не требует специальной подготовки пациентов и в связи с этим может использоваться для динамического наблюдения.

#### **Цель исследования:**

Улучшить результаты лечения рака щитовидной железы путем внедрения дифференциальной диагностики узловых образований органа с более достоверной оценкой состояния лимфатических узлов.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить семиологию опухолей щитовидной железы и метастатических лимфатических узлов показателями компрессионной эластографии.
2. Выявить прогностические факторы эластографии и оценить их значимость в диагностике узлов щитовидной железы, лимфатических узлов в норме и при патологии.
3. Сформировать основные дифференциально-диагностические критерии доброкачественных и злокачественных изменений щитовидной железы и лимфатических узлов на основании особенностей их свойств.
4. Провести анализ результатов исследования и оценить возможности и информативность эластографии с использованием математической обработки в выявлении очаговых образований щитовидной железы и пораженных лимфатических узлов для клинических применений.

#### **Научная новизна исследования**

На достаточном клиническом материале разработан алгоритм исследования ЗНО щитовидной железы и метастатических лимфатических узлов с применением компрессионной эластографии.

Разработан новый метод диагностики метастазов рака щитовидной железы на основе сравнительных плотностей (эластографии) первичного и метастатического узла.

Дан количественный анализ показателей компрессионной эластографии при различных состояниях щитовидной железы и лимфатических узлов, в том числе, лимфатических узлов малых размеров.

Проведена оценка показателей эффективности и информативности комплексного УЗИ с применением компрессионной СЭГ и показана целесообразность использования данной методики, которая позволяет с большой вероятностью определить наличие и локализацию патологических процессов в щитовидной железе, лимфатических узлов и мягких тканей шеи. На этом основании изменен алгоритм диагностической тактики проведения ТАБ, сужены показания для проведения пункционной биопсии.

#### **Практическая значимость исследования.**

Полученные результаты исследования показывают перспективы для практического применения метода комплексного УЗИ с применением СЭГ при проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями ЩЖ и оценке состояния лимфатических узлов. Возможность коррекции тактики лечения, в частности, принятия решения об удалении лимфатических узлов шеи.

Освоение метода и внедрение его в практику учреждений здравоохранения позволят диагностам точно определить наличие и локализацию очагового образования, более четко определить место для пункционной биопсии,

следовательно, получить наиболее качественный клеточный материал при ТАБ, повысить качество дифференциальной диагностики и улучшить алгоритм лечения рака щитовидной железы.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

Разработанный алгоритм проведения комплексного использования УЗИ и компрессионной эластографии позволяет с высокой эффективностью диагностировать ЗНО ЩЖ и лимфатических узлах шеи на ранней стадии развития, когда имеется наиболее благоприятный прогноз заболевания.

Данный метод не инвазивной диагностики в первую очередь следует включить в программу скрининга лиц из группы высокого риска с патологией щитовидной железы, где частота выявления ЗНО ЩЖ значительно выше, чем в общей популяции.

Использование разработанных эластографических критериев и прогностических факторов компрессионной эластографии в дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы и метастатических лимфатических узлов позволяет существенно повлиять на тактику лечения.

#### **Степень достоверности результатов.**

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты, полученные автором вследствие анализа данных ультразвуковой диагностики

щитовидной железы и лимфоузлов шеи в условиях серой шкалы и в условиях компрессионной эластографии, свидетельствуют о решении поставленных задач. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются достаточно большим объемом материала: 328 узлов щитовидной железы и 331 лимфатический узел у 174 пациентов. Для сравнительного анализа привлечено 170 источников отечественной и зарубежной литературы.

#### **Соответствие диссертации паспортам научных специальностей.**

Работа охватывает проблемы ультразвуковой диагностики опухолевых образований щитовидной железы, в том числе при различных степенях распространенности злокачественных процессов, что влияет на принятие клинических решений по плану лечения таких пациентов в соответствии с формулами специальностей «14.01.12 - онкология и 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия».

#### **Апробация результатов работы.**

Материалы диссертационной работы доложены на: II научно-практической школе «Современные методы диагностики и лечения опухолей щитовидной железы», [2012, Москва], конференции нанотехнологии в онкологии [2012, Москва], I междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи [2013, Москва], II Междисциплинарном конгрессе с международным участием «Опухоли головы и шеи» [2014, Москва]. 6 Международном конгрессе Голова и шея 2018 г.

Апробация диссертации состоялась на научно-практической конференции Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» 26 июня 2017 г.

#### **Личный вклад автора в выполнение исследования.**

Автор непосредственно участвовала в разработке самой идеи, организации и проведении всех этапов исследования, при формулировании цели и задач, выборе методов исследования, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по диссертационной теме. Автором лично проведены ультразвуковые исследования больным РЩЖ с применением СЭГ, осуществлены ТАБ, написаны протоколы ультразвуковых исследований. Автор лично осуществлял мониторинг пациентов с заболеваниями щитовидной железы с учетом персонализированного подхода. Автором досконально изучена и проработана отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, проведен математический анализ данных, сформулированы результаты и выводы. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах и доложены на научных конференциях.

#### **Публикации.**

По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ, из них 3 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки

Российской Федерации, раздел в монографии «Опухоли органов головы и шеи. Технологии лечения, реконструкции, реабилитации» под редакцией Решетова И.В., получен патент РФ на изобретение №2499560 «Способ диагностики метастатического поражения сторожевого лимфатического узла при раке щитовидной железы» зарегистрированной в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27.11.2013 г.

#### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность диагностических и клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России. Разработанные принципы ультрасонографии рака щитовидной железы рекомендуются для практического использования в работе отделений ультразвуковой диагностики.

#### **Структура и объём диссертации.**

Материалы диссертации изложены на 139 страницах текста, иллюстрированы 20 таблицами, 29 рисунками.

Диссертация состоит из введения; 4 глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, оценка новообразований щитовидной железы по данным УЗИ с использованием соноэластографии (результаты собственных исследований и их обсуждение), оценка метастатических лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях щитовидной железы (результаты собственных исследований и их обсуждение); заключения; выводов; практических рекомендаций и списка литературы.

Список литературы включает 170 источников: 79 отечественных и 91 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Работа проведена в ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России. В период с 2011 по 2015 годы на аппарате Hitachi «HIVISION 900» с использованием линейного датчика 7,5-13,0 МГц, обследовано 174 пациента. Исследования проводились с использованием режима серой шкалы, тканевых гормонов, адаптивного колорайзинга, спектральной импульсной доплерографии, цветового доплеровского картирования и компрессионной эластографии. С целью изучения возможности мультипараметрического УЗИ в диагностике первичных и рецидивных новообразований для определения природы изменений в щитовидной железе и л/узлах шеи всем пациентам выполняли УЗИ в В-режиме и ЦДК с последующим проведением СЭГ:

- узлов щитовидной железы;
- ткани щитовидной железы, свободной от узлов;
- л/узлов шеи;

-ТАБ узлов и участков этих анатомических структур с наибольшим коэффициентом жесткости и наличием хотя бы одного из признаков злокачественности в В-режиме.

Для получения наиболее достоверных данных помещали датчик в строго вертикальное положение на исследуемую область с более легким касанием по сравнению с обычным эхо- исследованием, перемещая датчик вверх и вниз с небольшой амплитудой. Для получения наиболее достоверных данных датчик должен был находиться в интересующей области не менее 25 секунд.

Качественную оценку жесткости образования давали визуально с помощью цветовой шкалы. Окрашивание изучаемых объектов (узлов щитовидной железы, л/узлов шеи и неизмененных участков щитовидной железы и мягких тканей шеи) в красно-зеленые оттенки цветовой шкалы указывает на схожесть их жесткости и доброкачественную природу исследуемых объектов, что подтверждается значениями SR близкими к 1. Преобладание синих тонов в картине и выявление высоких значений коэффициента жесткости ткани указывает на высокую вероятность их опухолевого и (или) метастатического поражения.

Количественное измерение эластичности/жесткости тканей проводили путем замораживания эластографического изображения на экране и подсчета коэффициента жесткости (SR), который вычисляется как соотношение процента деформации (SE) патологического очага и неизмененной ткани.

Была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия всех узлов щитовидной железы, л/узлов шеи и участков неоднородности этих анатомических структур, в которых обнаружили наибольшую жесткость и наименьшую эластичность. Биопсию выделенных объектов выполняли методом свободной руки под ультразвуковым контролем, используя линейные датчики частотой 7,5-13,0 МГц, одноразовый стандартный шприц объемом 10-20 мл с иглой диаметром 0,8 мм и длиной 38 мм. Биопсийный материал отправляли в цитологическую лабораторию МНИОИ им. П.А. Герцена для верификации диагноза.

Статистическую обработку материала проводили с использованием электронных таблиц «EXCEL» и программы «STATISTICA 6,0». Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

Возраст пациентов, прошедших обследование, варьировал от 20 до 72 лет. Средний возраст составил  $39 \pm 7$  лет: мужчины - 45 человек (25,6%), женщины - 129 человек (43,4%). Наибольший показатель удельного веса среди этих пациентов приходится на возрастную категорию моложе 60 лет (94,4 %). У взятых в группу исследования пациентов выявлено 328 узлов щитовидной железы и 331 лимфоузел.

Для выработки правильной тактики лечения пациентов со злокачественным новообразованием щитовидной железы, в том числе, для проведения органосохраняющих операций, основными задачами наших исследований на дооперационном этапе являлись:

а) определение объема поражения щитовидной железы;

- б) наличия и степени инвазии в рядом расположенные анатомические структуры: в окружающую клетчатку, в трахею, сосуды;  
в) поиск метастатически измененных лимфоузлов.

Для решения поставленных задач все объекты нашего исследования были разделены на 4 группы. В **I группу** вошли 115 (35,06 %) злокачественных узлов щитовидной железы, выявленных при помощи комплексного УЗИ с применением компрессионной эластографии и подтвержденных при помощи ТАБ у 109 (62,64%) пациентов, обследованных впервые на догоспитальном этапе и у 6 (3,45%) человек после хирургического лечения по поводу ЗНО щитовидной железы. Во **II группу** были отобраны 213 (64,94%) доброкачественных узлов, выявленных у 59 (33,91%) пациентов с доброкачественными изменениями и образованиями в щитовидной железе, что было подтверждено морфологическими исследованиями. При обнаружении трех и более узлов, при выборе узла для проведения ТАБ в первую очередь приоритет был отдан узлам с традиционными эхопризнаками, характерными для злокачественных узлов и узлам с большим SR (коэффициентом жёсткости), который определялся при проведении СЭГ. **III группа** сформирована из выявленных метастатических лимфатических узлов в количестве n=99. В **IV группу** включены лимфатические узлы с доброкачественной гиперплазией n=232.



Рис.1. Дизайн исследования.

У 50 (29%) пациентов отмечалось 3 и более узлов, 2 узла у 30 пациентов (17%), единичный узел отмечался у 94 пациентов (54%). В группу узловых образований щитовидной железы вошли 24 узла, выявленные в ложе щитовидной железы после тиреоидэктомии. Все узлы в щитовидной железе и

все взятые для исследования лимфатические узлы морфологически верифицированы.

При морфологическом исследовании узлов щитовидной железы 115 узлов (35,06%) были отнесены к злокачественным опухолям, 83 узла (25,3%) отнесены к аутоиммунному тиреоидиту, 15 узлов (4,57%) расценены, как аденомы, и 115 узлов (35,06%) оказались коллоидными, паренхиматозными, коллоидно - паренхиматозными зобами.

Все видимые узловые образования в щитовидной железе и в ложе щитовидной железы были различных размеров (от 3 до 85 мм), различной формы, четкости и ровности контуров, структуры, однородности, экзогенности и васкуляризации. Количество узловых образований в щитовидной железе у каждого пациента было также различным: от 1 до 27 узлов. Среди 115 исследованных злокачественных узлов -13 узлов (11,3 %) оказались менее или равны 5 мм, 37 узлов (32,2 %) менее или равны 10 мм.

30 злокачественных узлов были больше или равны 20 мм. Наибольшие трудности при определении суспензионных изменений возникали при исследовании узлов малых размеров (<10 мм), так как они имеют четкие ровные контуры и однородную структуру, а также в узлах больших размеров (> 20 мм) при определении места для проведения ТАБ.

В группе из 331 исследованного нами лимфатического узла размеры л/узлов колебались от 3 мм до 69 мм. По данным морфологических исследований в 99 (29,91%) лимфоузлах у 22 человек были обнаружены метастазы. Остальные 232 лимфоузла при цитологическом исследовании оказались гиперплазированными. Лимфатические метастатически измененные узлы распределялись по размерам и зонам локализации по общепринятым стандартным треугольникам шеи. Все ультразвуковые исследования подтверждались данными цитологического и гистологического анализа материала, полученного при пункционной биопсии и при морфологическом изучении удаленных узлов.

При изучении экосимптоматики злокачественных узлов щитовидной железы, выявленных при помощи ТАБ, мы получили результаты, совпадающие с данными как зарубежных, так и отечественных авторов [Митьков В.В., Казакевич В.И. 2011г.; Сандриков В.А., Фисенко Е.П., 2013г.; Трофимова Е.Ю., Сенча А.Н., 2010г.; Барсуков В.Ю с соавт., 2012г.; Naugen BR , Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015г.]

В режиме СЭГ мы определяли жесткость патологической ткани выявленных узлов щитовидной железы и л/узлов шеи, благодаря различной степени деформации ткани. Окрасивание изучаемых объектов в красно-зеленые оттенки цветовой шкалы указывает на схожесть их жесткости, что подтверждается значениями SR близкими к 1. Преобладание синих тонов в ультразвуковой картине исследуемых объектов и выявление высоких значений коэффициента жесткости ткани указывает на высокую вероятность их опухолевого поражения.

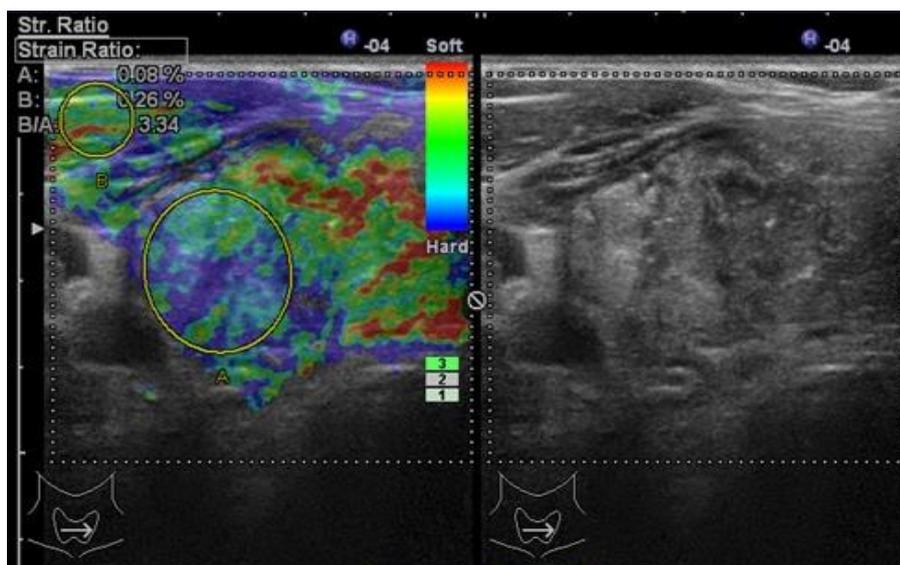


Рис. 2. СЭГ опухолевого образования правой доли щитовидной железы и неизмененных мягких тканей шеи с определением коэффициента жесткости; А – SE образования щитовидной железы, В – SE мягких тканей шеи, SR - коэффициент жесткости образования щитовидной железы.

Подавляющее большинство злокачественных опухолей щитовидной железы (98 узлов – 85,2%) имели холодные тона при окрашивании, что по классификации Уено Е. соответствовало шкалам D и E. Доброкачественные узлы (328 – 99%) напротив соответствовали шкалам А и В с преобладанием мягких или теплых тонов (красно-зеленые). Сомнительные случаи определяли в шкалу С. При проведении СЭГ и анализе SR (коэффициентов жесткости) узлов были получены следующие результаты:

а) при наличии злокачественных узлов в 64 (55,65%) случаях из 115 SR (коэффициент жесткости) данных узлов составил более 5; в 19 случаях (16,52%) SR (коэффициент жесткости) был от 4 до 5; в 15 случаях (13,04%) SR (коэффициент жесткости) составил от 3 до 4; в 8 случаях (6,96%) – SR от 2 до 3; в 7 случаях (6,09%) SR от 1 до 2 и в 2-х случаях – SR от 0 до 1.

б) при наличии аденом в 9 (60 %) случаях из 15 SR (коэффициент жесткости) достиг не более 2, но ни в одном случае SR (коэффициент жесткости) не был зарегистрирован более 5;

в) при наличии коллоидного зоба в 97 (84,3%) случаях из 115 SR (коэффициент жесткости) был не более 2; в 3-х случаях (2,6%) SR (коэффициент жесткости) составил более 5 и эти узлы были расположены в перешейке щитовидной железы близко к трахее;

г) при наличии тиреоидита в 73 (87,95 %) случаях из 83 SR (коэффициент жесткости) составил не более 2.

Распределение узловых образований щитовидной железы по шкале значений SR (коэффициента жесткости) в зависимости от морфологического строения представлено на рис. 3.

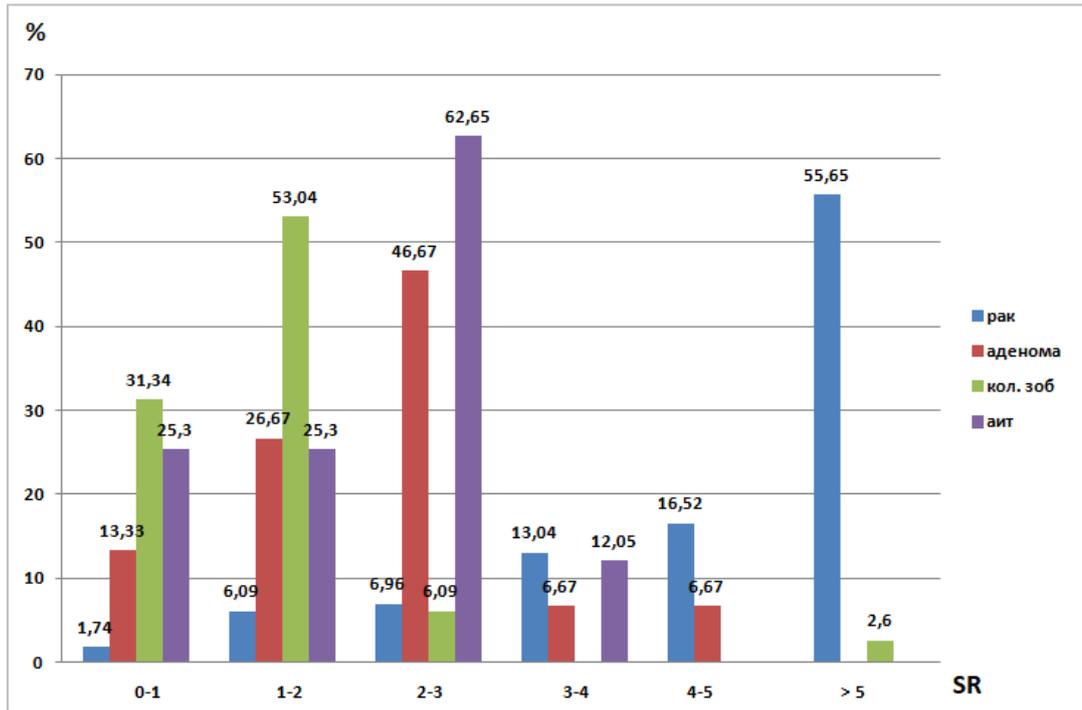


Рис.3. Распределение узловых образований щитовидной железы по шкале значений SR (%).

При больших размерах узла (>2.0 см) оценивали SR наиболее жесткого участка, выявленного по цветовой шкале.

При множественных узлах для проведения ТАБ в первую очередь выбирали узлы с наибольшими значениями SR. В результате исследования значения SR, получаемые при проведении СЭГ, превышающие 3 в подавляющем большинстве случаев были характерны для раковых узлов, и только 3 доброкачественных узла имели SR>5 (4,6% из 64 узлов данной категории имели ложно положительный результат, что соответствует 0,9% по отношению к 328 исследованным узлам). И злокачественные, и доброкачественные узлы присутствовали во всех количественных категориях (SR) при проведении СЭГ. Соотношения узлов щитовидной железы по категориям SR и по морфологической принадлежности представлено в таблице 1 и на рис.4.

Таблица 1

Ранжирование % соотношения узлов щитовидной железы по категориям SR

Значения SR	Злокачественные узлы ЩЖ	Доброкачественные узлы ЩЖ
0-1	2,9% (2 узла)	97,1% (67 узлов)
1-2	5,6% (7 узлов)	94,4% (117 узлов)
2-3	25,0% (8 узлов)	75,0% (24 узла)
3-4	93,7% (15 узлов)	6,3% (1 узел)
4-5	95,0% (19 узлов)	5,0% (1 узел)
Более 5	100% (64 узла)	0% (0 узлов)

Как видно из таблицы 1, превышение  $SR > 3$  значительно повышает вероятность злокачественного характера узла ЩЖ ( $p < 0.05$ ) даже при отсутствии уз-признаков злокачественности в стандартных режимах и указывает на необходимость выполнения ТАБ.

Категории 0-1, 1-2 и 2-3 можно считать сомнительными. В этих случаях следует ориентироваться на классические УЗ-признаки злокачественности.

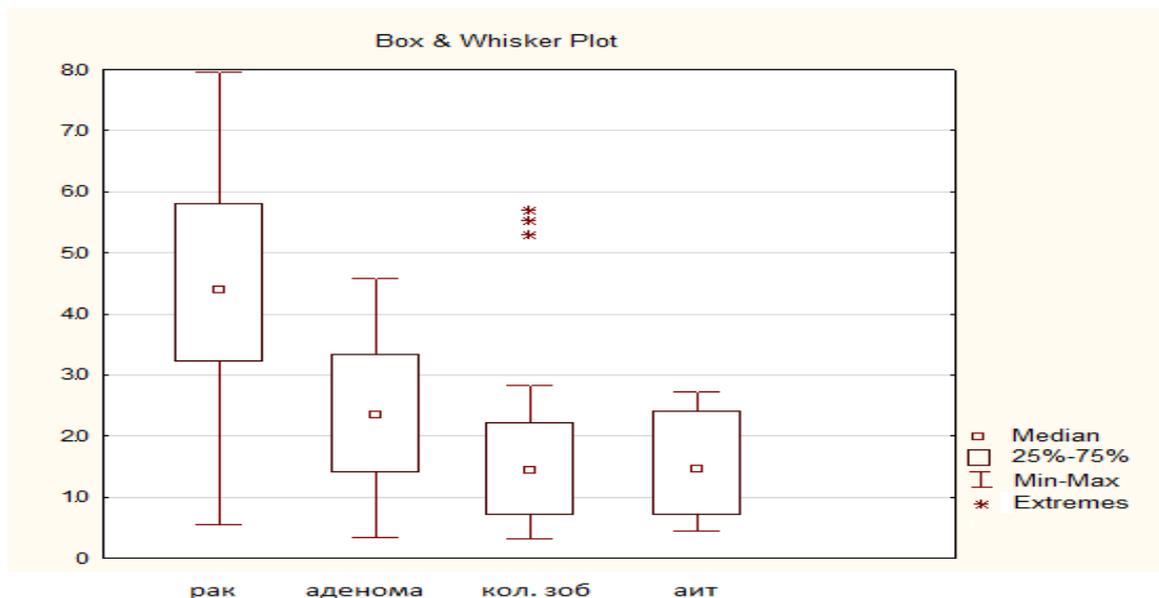


Рис.4. Показатели коэффициента деформации SR по морфологическим категориям узлов щитовидной железы

Среди пациентов с раком щитовидной железы было выявлено 16 случаев инвазивных форм, из них: у первичных пациентов - с инвазией только в капсулу щитовидной железы и клетчатку 8 (66,7%), с инвазией в пищевод и трахею 2 (16,7%), с инвазией в трахею 2 (16,7%); после комплексного лечения щитовидной железы с инвазией в трахею 4 (25%). Заподозрить наличие инвазии рака щитовидной железы в окружающие ткани и органы в В-режиме позволяет совокупность ультразвуковых признаков: прерывистость капсулы с выходом опухолевого процесса в клетчатку с вовлечением трахеи и (или) пищевода, врастанием в сосуды, иногда с формированием опухолевых тромбов, с распространением опухолевого процесса в кивательную мышцу и далее по мягким тканям вплоть до кожи включительно.

При этом все вовлеченные в процесс анатомические структуры лоцируются в едином конгломерате или инфильтрате с опухолево пораженной щитовидной железой, не имея между собой четких границ, обладая характерными ультразвуковыми признаками злокачественности. При ЦДК пограничные сосуды вокруг узла не картируются и не формируют сосудистый ободок. Весь опухолевый конгломерат, включая вовлеченные в процесс анатомические структуры, в сравнении с другими тканями более васкуляризован, имея большое количество хаотично расположенных сосудов различного диаметра.

При проведении СЭГ цветовая шкала опухолево измененных структур вместе с эпицентром опухоли в щитовидной железе смещается в сторону синих оттенков, при этом белее четко лоцируются границы при инфильтративной форме опухолевого процесса. При проведении количественной СЭГ показатели SR опухолевого узла и вовлеченных в злокачественный процесс анатомических структур совпадают и достаточно высоки.

На рис. 5 представлен один из вариантов опухолевого поражения щитовидной железы с врастанием в пищевод в В-режиме.

В группе из 115 внесенных для анализа опухолей в режиме эластографии определили 109 образований. Эти случаи отнесены к группе истинно положительных результатов исследования.

6 ЗНО ЩЖ в режиме эластографии не визуализировались, но были подтверждены при цитологическом исследовании. При вычислении эффективности метода данные случаи (6) отнесены к ложно отрицательным значениям.

Истинно отрицательные случаи отмечены у 59 пациентов при выполнении УЗИ в режиме СЭГ. Изображения соответствовали неизменённой ткани щитовидной железы, что совпало с цитологическим заключением. Данная группа отнесена к истинно отрицательным значениям.

Ложно положительных случаев при выполнении УЗИ в режиме СЭГ было выявлено 2, которые были расположены в области перешейка и прилегали к трахее, что совпало с результатами цитологического заключения. Приведенные расчеты чувствительности и специфичности СЭГ демонстрируют высокие показатели: чувствительность составила - 94,7%; специфичность - 98,2%; точность диагностики - 96,5%.

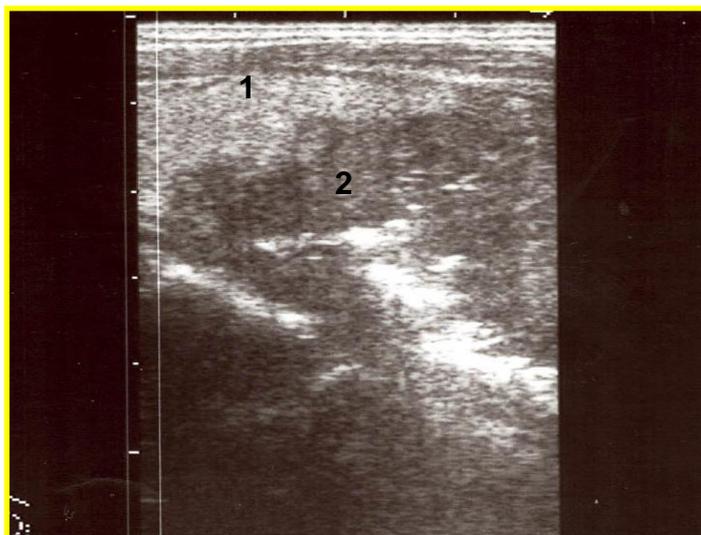


Рис. 5. Опухолевое поражение щитовидной железы с врастанием в пищевод в В-режиме: 1-неизменная ткань щитовидной железы, 2- опухолевый конгломерат щитовидной железы с пищеводом.

Таким образом, выявление очагов повышенной жесткости (синие тона по цветовой шкале), с превышением  $SR > 2$  усл. ед., подозрительных на малигнизацию, является показанием к проведению ТАБ и позволяет добиться наибольшей точности при определении места для проведения ТАБ, избегая ошибок и необоснованных манипуляций.

Изучение структуры лимфоузлов в совокупности с анализом данных эластографии дало нам возможность наиболее точно выбрать лимфоузлы для проведения пункции, а при наличии больших размеров лимфоузлов правильно определить наиболее пораженный опухолевым процессом участок и более правильно выполнить тонкоигольную биопсию. При проведении эластографии 99 метастатических лимфоузлов были получены следующие величины  $SR$  (коэффициенты жёсткости): 38,38% (38 л/у) - это наибольшее количество метастатических лимфоузлов, у которых  $SR$  (коэффициент жёсткости) оказался 5 и более; в 32,32% (32 л/у) исследованных лимфоузлов при подсчете  $SR$  (коэффициент жёсткости) был от 2 до 3; в 15,15 % (15л/у) выявленных лимфоузлов  $SR$  (коэффициент жёсткости) составил от 3 до 4; в 6,06 % (6 л/у) одинаковое количество лимфоузлов  $SR$  (коэффициент жёсткости) оказался равным от 0 до 1 и от 1 до 2; 2,02% (2л/у) метастатических лимфоузлов оказались с  $SR$  (коэффициентом жёсткости) от 4 до 5. При исследовании 232 гиперплазированных лимфоузлов мы получили следующие результаты: 46,55% (108 л/у) гиперплазированных лимфоузлов имели величину  $SR$  (коэффициент жёсткости) от 0 до 1; 33,20% (77 л/у) лимфоузлов определены в группу с  $SR$  (коэффициентом жёсткости) от 1 до 2; 13,36% (31 л/у) имели  $SR$  (коэффициент жёсткости) от 2 до 3; 6,90 % (16 л/у) оказались с наибольшим значением  $SR$  (коэффициента жёсткости) от 3 до 4.

Проведено ранжирование % соотношения гиперплазированных и метастатически пораженных лимфоузлов шеи по категориям  $SR$ , представленное в таблице 2.

Таким образом, превышение  $SR > 4$  показывает высокую вероятность метастатического поражения лимфатического узла при ЗНО щитовидной

железы ( $p < 0.05$ ) и указывает на необходимость выполнения ТАБ. Категории 2-3 и 3-4 при выявлении классических УЗ-признаков злокачественности л/узла также должны считаться подозрительными и указывать на выполнение ТАБ.

Таблица 2

Ранжирование % соотношения лимфоузлов шеи по категориям СЭГ

<b>Значения SR узлов</b>	<b>Метастатические лимфоузлы</b>	<b>Гиперплазированные лимфоузлы</b>
<b>0-1 0,6±0,21</b>	5,3% (6 узлов)	94,7% (108 узлов)
<b>1-2 1,6±0,18</b>	7,2% (6 узлов)	92,8% (77узлов)
<b>2-3 2,5±0,26</b>	50,8% (32 узла)	49,2% (31 узел)
<b>3-4 3,5±0,19</b>	48,4% (15 узлов)	51,6% (16 узел)
<b>4-5 4,7±0,2</b>	100,0% (2 узлов)	0% (0 узлов)
<b>Более 5 6,6 ± 1,2</b>	100% (38 узлов)	0% 0 узлов

Категории 0-1, 1-2 при отсутствии УЗ-признаков злокачественности по стандартным протоколам можно считать сомнительными. При исследовании оказалось, что из 99 (100%) метастатически поражённых лимфоузлов 68 (68,69 %) лимфоузлов полностью повторяли структуру и экзогенность опухолевых узлов в щитовидной железе или ее ложе.

Сравнивая патогномичные УЗ - признаки злокачественных узлов щитовидной железы и метастатических узлов шеи при раке щитовидной железы (рис.6), мы получили следующие результаты: метастатические л/узлы имеют сходство с первичной опухолью щитовидной железы по общим патогномичным признакам.

Наибольшее количество метастатических л/узлов похоже на «материнскую» опухоль в щитовидной железе по следующим признакам: пониженная экзогенность, наличие кальцинатов, высокое значение SR (коэффициента жесткости). Следовательно, совпадение УЗ-характеристик злокачественной

опухоли щитовидной железы и патологически измененных л/узлов в В-режиме позволяет

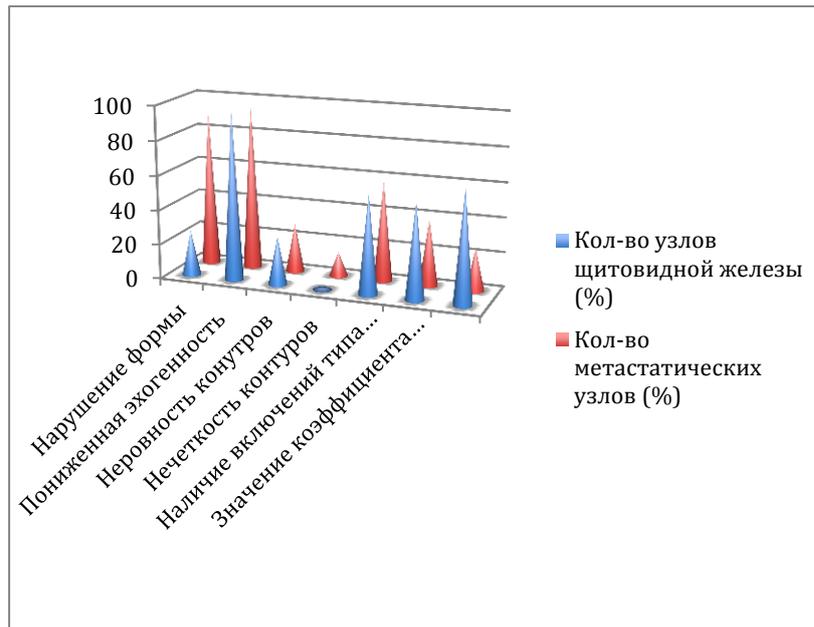


Рис.6. Общие патогномоничные УЗ-признаки злокачественных узлов щитовидной железы и л/узлов шеи.

высказать подозрение на метастатический процесс, а определение жестких зон по СЭГ - точно определить место для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии в узлах щитовидной железы и лимфоузлах шеи.

Проведенный анализ показал, что метастатические л/узлы (87 л/узлов, 87,9%) имели показатели SE, близкие к показателям первичного узла, разница не превышала 0,3 единицы). При этом они имели синие тона по цветовой шкале эластограммы. Коэффициент жесткости при сравнении с мягкими тканями шеи и неизменными лимфоузлами превышал 3 условные единицы. Выявленное сходство структуры метастатических лимфоузлов шеи с опухолевым узлом в щитовидной железе значительно облегчало поиск этих лимфоузлов. Поскольку сравнение патологических участков проводилось с одними и теми же зонами мягких тканей шеи высказано предположение о возможности сравнения патологических очагов (основного узла и подозрительного на метастатический процесс лимфатического узла) между собой. Основной очаг служил референсной зоной. При этом значения SR не превышали 1.7 условные единицы. Анализ данного материала дает нам возможность добавить к эхоэмиотике метастатических лимфоузлов шеи, полученных с помощью стандартных УЗ-методик, показатели коэффициента жесткости (SR) л/узлов по данным СЭГ.

В группе, состоящей из 99 метастатических л/узлов при выполнении УЗИ в режиме эластографии метастазы были заподозрены в 87 л/узлах. Эти случаи отнесены к группе истинно положительных результатов исследования. Истинно отрицательные случаи отмечены в исследованных гиперплазированных

лимфоузлах (232). При выполнении УЗИ в режиме СЭГ изображения соответствовали неизменённой ткани л/узлов, что совпало с цитологическим заключением. Данная группа отнесена к истинно отрицательным значениям. В 12 случаях из 99 метастатических л/узлов опухолевые изменения в режиме эластографии не определялись, но были подтверждены при цитологическом исследовании. При вычислении эффективности метода данные случаи (12) отнесены к ложно отрицательным значениям. 2 случая были выделены в группу ложно положительных результатов, т.к. по данным эластографии SR был более 3 условных единиц и более 4 условных единиц, но после выполнения ТАБ по результатам цитологического исследования данные лимфоузлы оказались гиперплазированными с элементами воспаления. Метод соноэластографии является высокоспецифичным в диагностике метастатического поражения лимфоузлов шеи: чувствительность - 87,9%; специфичность – 97,8%; точность диагностики - 95,8%;

Результаты наших исследований по оценке классических УЗ- признаков злокачественности в лимфоузлах шеи при раке щитовидной железы совпали с данными литературы [Wang L. et al. 2014; Gao Y et al, 2016; Macedo VM et al.]. Также показатели коэффициента жесткости по данным литературных источников превышающие 5 считаются наиболее значимыми для подтверждения метастатического поражения лимфоузла [Wei Q, et al., 2018; Ke Z, 2018; Săftoiu A, 2007]. По нашим данным превышение  $SR > 4$  указывает на высокую вероятность метастатического поражения лимфатического узла при ЗНО щитовидной железы и указывает на необходимость выполнения ТАБ. Однако, мы выделяем еще пограничные состояния: это категории SR 2-3 и 3-4, т.к. мы получили такие значения не только при доброкачественной гиперплазии, но и при злокачественном поражении лимфоузлов, что указывает на необходимость их морфологической оценки. Вместе с этим выявление классических УЗ-признаков злокачественности л/узлов также является показанием для выполнения ТАБ не зависимо от значений SR.

Всё это позволяет точно определить место для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии в лимфоузлах шеи. При отсутствии УЗ-признаков рака в узлах щитовидной железы при стандартном УЗИ и наличии коэффициента жесткости  $(SR) < 2$  пункционная биопсия не требуется. Увеличение  $SR > 2$  даже при отсутствии стандартных УЗ-признаков злокачественности требует выполнения морфологической верификации.

На основании проведенного исследования составлен алгоритм расширения стандартного УЗИ с оценкой выявленных узлов щитовидной железы и лимфоузлов шеи с помощью компрессионной эластографии (рис 7).



Рис.7. Алгоритм исследования узловых образований при заболеваниях щитовидной железы.

### ВЫВОДЫ

1. Разработанный алгоритм ультразвукового исследования с применением компрессионной эластографии новообразований щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов шеи позволяет расширить возможности стандартного ультразвукового исследования в выявлении злокачественных процессов данной локализации, в решении вопросов необходимости выполнения ТАБ при обследовании пациентов на дооперационном этапе.

2. Прогностическими факторами компрессионной эластографии в выявлении злокачественных новообразований щитовидной железы являются превышение SR более 2, в выявлении метастатического поражения лимфоузлов шеи - превышение SR также более 2, что является прямым показанием к выполнению биопсии или лимфодиссекции. Пограничными для узлов щитовидной железы следует считать показатели SR 2-3, для лимфоузлов шеи также SR 2-3, что также требует проведения ТАБ.

3. Для оптимизации алгоритма лечения расширено представление об инвазивных формах рака щитовидной железы при проведении стандартного УЗИ и при проведении компрессионной эластографии по следующим признакам:

- прерывистость капсулы щитовидной железы;
- вовлечение в процесс рядом расположенных анатомических структур;
- наличие одинаковых эхопризнаков у злокачественного узла щитовидной железы и у вовлеченных в опухолевый процесс анатомических структур;
- резкое уменьшение подвижности доли щитовидной железы при глотании;
- наличие наиболее сильной васкуляризации всего опухолевого

конгломерата, включая вовлеченные в процесс анатомические структуры, по сравнению с другими тканями;

- при проведении СЭГ смещение цветовой шкалы всех опухолево измененных структур в конгломерате в сторону синих оттенков;
- при проведении количественной СЭГ совпадение показателей SE и SR опухолевого узла и вовлеченных в злокачественный процесс анатомических структур;
- показатели коэффициента жесткости SR опухолевого конгломерата по сравнению с неизменными мягкими тканями шеи достаточно высоки.

4. Доказана высокая диагностическая ценность усовершенствованной методики УЗИ с соноэластографией опухолей щитовидной железы: чувствительность составила - 94,7%; специфичность - 98,2%; точность диагностики - 96,5%; прогностичность положительного результата (+VP, positive predictive value) = 94%; прогностичность отрицательного результата (-VP, negative predictive value) = 92%. Метод соноэластографии является высокоспецифичным в диагностике метастатического поражения лимфоузлов шеи: чувствительность - 87,9%; специфичность – 97,8%; точность диагностики - 95,8%; прогностичность «+» результата равна 87,9%; прогностичность «-» результата равна 95,1%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При выявлении образований щитовидной железы, особенно множественных, наряду с определением классических УЗ-признаков рака (неправильная форма, нечеткие контуры, пониженная эхогенность узла, наличие в узле гиперэхогенных включений <1.0 мм и гиперваскуляризации), рекомендуется выполнять СЭГ по предложенному алгоритму, с целью проведения дифференциальной диагностики и выявления очагов повышенной жесткости, подозрительных на малигнизацию, что позволит точно указать объект, требующий проведения ТАБ и избежать необоснованных пункций.

2. Для получения точной УЗ-картины в режиме СЭГ необходимо четко следовать разработанному алгоритму при проведении исследования, используя рекомендуемые оптимальные параметры и режимы настройки прибора.
3. Проведение комплексного УЗИ с применением СЭГ рекомендовано использовать при обследовании пациентов с множественной лимфаденопатией для отбора на биопсию наиболее подозрительных на злокачественный процесс лимфоузлов.
4. Выявление  $SR > 2$  в узлах щитовидной железы и также  $SR > 2$  в лимфоузлах указывает на высокий риск наличия малигнизации и необходимость ТАБ и удаления лимфатических узлов для планового морфологического исследования.
5. При подозрении на инвазию, следует использовать сравнение площади объекта в режиме "серой шкалы" и в цветовом режиме СЭГ (при инвазии в режиме СЭГ площадь окрашивания может превышать таковую в режиме "серой шкалы"), что позволяет более четко выявить зону распространения процесса в капсулу щитовидной железы, окружающую жировую клетчатку, кровеносные сосуды и соседние органы (пищевод, трахею).

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Бородина Н.Б. Комплексное УЗИ с применением эластографии как метод для обнаружения опухолевых узлов в щитовидной железе и лимфатических узлах шеи. / Н.Б. Бородина - Онкохирургия. 2012, Т.4(2) С.98-103;**
2. **Бородина Н.Б. Роль эластографии в выявлении метастазов в лимфатических узлах шеи при раке щитовидной железы. / И.В.Решетов, С.О. Степанов, Л.А. Митина Н.Б. Бородина - Онкохирургия. 2013, V. 5 спецвыпуск №1 С.63-64),**
3. **Бородина Н.Б. раздел в монографии «Комплексное ультразвуковое исследование с применением эластографии как метод для обнаружения опухолевых узлов в щитовидной железе и лимфатических узлов». / Н.Б. Бородина, И.В. Решетов - Опухоли органов головы и шеи под ред. И.В.Решетова, М-2016, С.59-64;**
4. **Бородина Н.Б., Степанов С.О., Решетов И.В., Митина Л.А., Бородина М.Е. Комплексное УЗИ в диагностике первичных и рецидивных новообразований щитовидной железы с применением эластографии. / Н.Б. Бородина, С.О. Степанов, И.В. Решетов, Л.А. Митина, М.Е. Бородина - Онкохирургия. 2011. Т. 3. № 2. С. 16-17 ;**
5. **Бородина Н.Б. Патент РФ на изобретение «Способ диагностики метастатического поражения сторожевого лимфатического узла при раке щитовидной железы. / И.В. Решетов, С.О. Степанов, Л.А. Митина, Н.Б. Бородина, В.И. Чиссов -Заявка на изобретение № 2012118063 от 03.05.2012 г. Патент №2499560 от 27.11.2013г.).**

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ЗНО - злокачественные новообразования

Л/У, Л/УЗЕЛ- лимфатический узел

МТС- метастаз

РЩЖ – рак щитовидной железы

СЭГ - соноэластография

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТАПБ-тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия,

УЗИ -ультразвуковое исследование

УЗД- ультразвуковая диагностика

ЦДК- цветное доплеровское картирование

ЩЖ - щитовидная железа

SE - степень деформации ткани

SR – коэффициент жёсткости ткани