

*Е.В. Костромина, Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев,
З.А.-Г. Раджабова, Л.А. Красильникова*

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЛАСТОГРАФИИ С ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СТАТУСОМ БОЛЬНЫХ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В целях оценки эффективности компрессионной эластографии щитовидной железы как метода дифференциальной диагностики образований органа к исследованию, проводившемуся в дооперационный период, привлечено 34 больных со средним возрастом $46,6 \pm 2,7$ года. По данным послеоперационного морфологического анализа у 27 больных (2 М, 25 Ж) обнаружена высококодифференцированная карцинома щитовидной железы (в 16 случаях папиллярная, в 1—папиллярно-фолликулярная, в 10—фолликулярная); в остальных 7 наблюдениях (3 М, 4 Ж) найдены доброкачественные образования (в 6 случаях—аденома и в 1 случае—аутоиммунный тиреоидит, или зоб Хашимото). Эластографическое исследование в режиме реального времени характеризовалось в зависимости от метода оценки относительно высокой чувствительностью (85,2–92,5%) и точностью (70,6–79,4%), но низкой (менее 30%) специфичностью. Специфичность метода, как оказалось, могла быть повышена за счет учета уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови или величины индекса массы тела (ИМТ) больных и, соответственно, уменьшения числа ложноположительных заключений. Дальнейшее совершенствование дооперационной диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы и формирование соответствующих групп риска может базироваться на комбинации цитологических, гормональных, генетических и инструментальных методов, включая, не исключено, т.н. эластографию сдвиговой волны.

Ключевые слова: щитовидная железа, рак, диагностика, эластография, гормонально-метаболический статус.

Компрессионная эластография щитовидной железы (ЩЖ), как разновидность ультразвукового исследования, привлекла к себе особое внимание и подверглась развитию в течение последнего десятилетия [9, 18]. Принципы этого метода в варианте режима реального вре-

мени основаны на анализе плотности/эластичности ткани узла ЩЖ, представляющегося суспензионным, и неоднократно обсуждались в литературе [4, 8, 9, 12]. Как это нередко бывает, первоначальный оптимизм, связанный с использованием эластографии в диагностике высококодифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ) и доходивший до вывода о возможности замены ею в некоторых случаях цитологического исследования пунктатов ЩЖ, полученных с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии, ТАБ [11, 22], постепенно сменился более спокойным отношением, в свою очередь, приведшим к противоположным выводам, по сути, отрицавшим какие-либо преимущества данной процедуры [17, 23]. При этом следует отметить, что многие, если не большинство, известных исследований по соноэластографии практически не адресовались к некоторым особенностям патогенеза РЩЖ, в частности, к тем его аспектам, которые принято характеризовать как эндокринную составляющую или гормонально-метаболический статус заболевших людей и лиц, входящих в группу повышенного онкологического риска [1].

В настоящем пилотном исследовании значимость эластографии щитовидной железы, как одного из способов дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных узловых образований этого органа, была оценена в сопоставлении с некоторыми особенностями тиреоидного статуса, углеводного обмена и антропометрических параметров у пациентов, которые в силу предполагавшейся природы процесса были подвергнуты в среднем через 2–8 нед. после обследования оперативному лечению, что дало возможность при проведении анализа материала опираться на результаты морфологической верификации диагноза.

Материал и методика

Хотя в период с июня 2011 г. по июнь 2012 г. эластография узловых образований щитовидной железы была выполнена у более чем 100 больных, обработка результа-

тов проводилась в отношении лишь тех из них ($n=34$), у которых имелись информативные данные цитологического анализа пунктатов ЩЖ, полученных путем тонкоигольной аспирационной биопсии, осуществлялось морфологическое исследование операционного материала (с заключением, взятым из историй болезни) и проводилось изучение гормонально-метаболического статуса в интервале от 0,5 до 2 мес. до операции. Возраст включенных в исследование больных, среди которых было 29 женщин и 5 мужчин, варьировал от 18 до 82 лет, ср. $46,2 \pm 2,7$ г. Гистологическая оценка материала, полученного во время операции, выявила 7 доброкачественных процессов (6 аденом и 1 зоб Хашимото) и 27 случаев высокодифференцированного РЩЖ (16 папиллярных, 10 фолликулярных и одну папиллярно-фолликулярную карциному) и осуществлялась сотрудниками патологоанатомической службы Института. Цитологическое исследование, иногда проводившееся повторно, а иногда бывшее результатом пересмотра препаратов, представленных из других учреждений, выполнялось, в среднем за 3-4 нед. до операции. Изучение гормонально-метаболического статуса сводилось к оценке массы тела, роста, индекса массы тела, ИМТ [масса, кг/(рост, м)²], а также уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4), тиреоглобулина (ТГб), антител к ТГб иммуноферментным методом и глюкозы энзимокolorиметрическим методом в крови, взятой натощак; признаки явного сахарного диабета были выявлены у 4 больных. УЗИ щитовидной железы и соноэластография проводились на ультразвуковых сканерах Hitachi HI Vision 900 и Aloka Prosound A7, для которых возможность проведения компрессионной эластографии является одной из встроенных функций. При ультразвуковом исследовании оценивались, в частности, размеры узлового образования и объем ЩЖ; поскольку большинство выявленных узлов характеризовались гипозоногенностью, этот фактор, равно как и местоположение узла в щитовидной железе, при оценке результатов во внимание не принимались. В ходе компрессионной эластографии, помимо документации и архивирования изображения, оценивали цвет узла, варьировавший от «красно-зеленого» до «преимущественно синего», а также класс цвета (эластотип) по шкале от 1 до 5 баллов с возрастанием балльности по мере сдвига от красного к синему цвету. Рассчитывался также показатель SR, характеризующий отношение плотности узла к плотности расположенной вблизи мышечной ткани [15]. С целью стандартизации процедуры эластография проводилась одним исследователем, предварительно отработавшим методику и степень компрессии ткани щитовидной железы. Статистический анализ проводился в программе Statistica 8, а расчет чувствительности, точности и специфичности эластографии осуществлялся на основании общепринятого подхода [5].

Результаты и обсуждение

Начав изложение в этом разделе со стандартного и важного метода диагностики новообразований щитовидной железы, каковым является ТАБ, отметим, что совпадение результатов цитологического и морфологического исследования по принципу «рак/не рак» имело место в 27 из 34 (79,4%) наблюдений, что характеризует показатель точности, т.е. соотношение достоверно-положительных и достоверноотрицательных наблюдений, и соответствует ранее полученным в нашем Институте данным [6]; наибольшие проблемы, как обычно в таких случаях [14], возникали с образованиями фолликулярной природы.

Распределение данных о цвете и эластотипе узлов ЩЖ у обследованных больных в зависимости от послеоперационного диагноза и иллюстративный материал представлены на рис. 1 и 2, а результаты статистической обработки сведений о всех исследованных количественных параметрах в группах пациентов с доброкачественными и злокачественными узлами—в табл. 1.

По полученным данным, диагностическая точность компрессионной эластографии ЩЖ равнялась при ориентации на эластотип 70,6%, а на цвет узла—79,4%, т.е. была близка результатам использования ТАБ/цитологического анализа. Чувствительность эластографии (способность выявлять заболевание) находилась на уровне 85,2-92,5%, однако, ее специфичность (или способность отвергать заболевание) оказалась невысока, будучи при ориентации на цветность узла равной лишь 28,5%, что, в целом, соответствует недавним заключениям о недостаточной эффективности изолированного применения данного метода [8, 17, 23].

В этом отношении заслуживает внимания, что при отсутствии отличий между больными с доброкачественными узлами и высокодифференцированными карциномами щитовидной железы по эластотипу, величине SR, объему щитовидной железы, размерам образования, удаленного во время операции, и содержанию св. Т4 в крови больные РЩЖ характеризовались достоверно более высоким индексом массы тела и уровнем тиреоглобулина в крови, а также заметной тенденцией к повышению содержания в крови ТТГ и гликемии. Хотя в настоящей работе группа сравнения, т.е. лиц с доброкачественной патологией ЩЖ, была относительно небольшой, информация о наклонности больных РЩЖ к ожирению, нарушению толерантности к глюкозе и избыточной ТТГ-опосредованной митогенной стимуляции тиреоцитов подтверждается со-

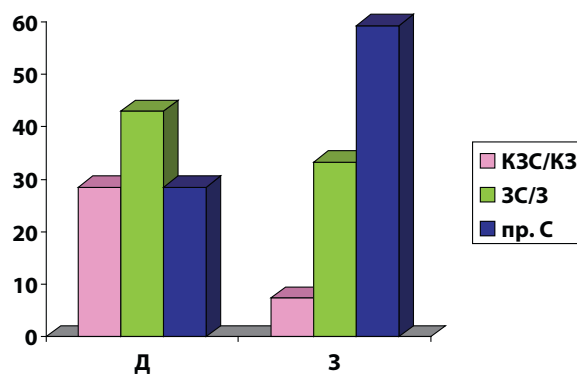
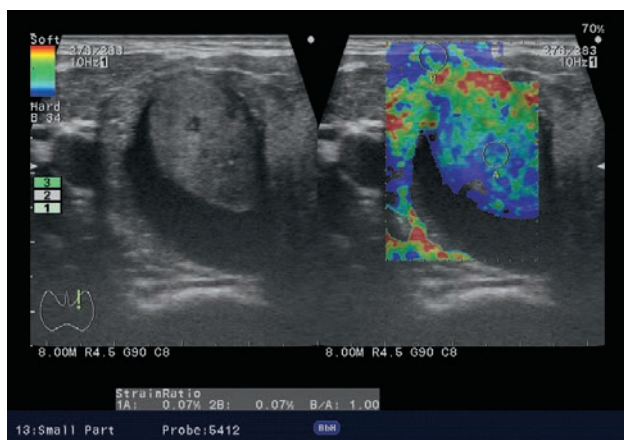
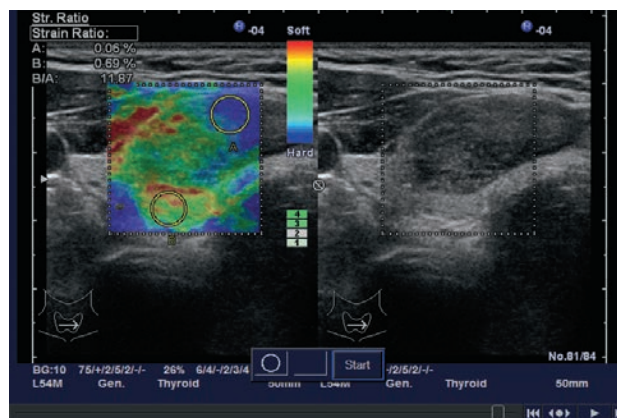


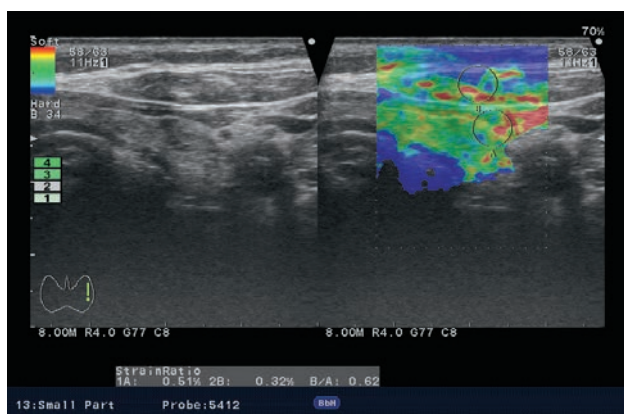
Рис. 1. Распределение цветности узлов щитовидной железы (в %), оценивавшихся методом компрессионной эластографии Д—доброкачественные узлы; РЩЖ—рак щитовидной железы Характеристика цвета: К3С—красно-зелено-синий; КЗ—красно-зеленый; ЗС—зелено-синий; З—зеленый; Пр.синий—преимущественно синий



а



б



в

Рис. 2. Примеры соноэластографического исследования щитовидной железы.

- а. Пациентка К-я, заключительный диагноз — аденома щитовидной железы; достоверноположительное заключение эластографии
 б. Пациентка К-а, заключительный диагноз — фолликулярная карцинома щитовидной железы; достоверноположительное заключение эластографии
 в. Пациентка С-а, заключительный диагноз — папиллярная карцинома щитовидной железы; достоверноотрицательное заключение эластографии

Таблица 1.

Количественная характеристика параметров, характеризующих больных и результаты их обследования

Параметр	Вся группа (n=34)		Доброкачественные узлы (n=7)	Рак щитовидной железы (n=27)
	M±m	Медиана	M±m	M±m
Возраст, лет	46,6±2,7	47,5	52,3±6,3	45,1±3,0
ИМТ, сл.ед.	28,1±1,1	28,2	24,1±0,9	29,2±1,3
Эластотип, усл.ед.	3,26±0,13	3,00	3,29±0,36	3,25±0,14
SR, усл.ед.	5,91±1,54	3,00	9,9±6,0	4,87±1,20
Объем ЩЖ, мл	16,5±2,1	13,9	16,8±3,0	16,4±2,6
Узел по УЗИ, мм	22,7±2,2	20,0	18,0±4,4	23,5±2,5
Размер оперир. узла, мм	20,6±2,6	15,0	20,6±3,9	20,7±3,1
ТТГ, мМЕд/мл	1,55±0,23	1,16	1,26±0,57	1,63±0,25
св Т4, пмоль/л	14,9±0,6	13,9	13,2±0,9	15,4±0,7
ТГб, нг/мл	68,2±20,9	21,5	25,2±6,1	80,8±26,5
АТ к ТГб, усл.ед.	204,9±98,5	35,4	342,9±311,2	163,0±91,1
глюкоза, ммоль/л	5,39±0,13	5,23	5,16±0,12	5,46±0,16

Примечания: ИМТ — индекс массы тела; SR — соотношение эластографической плотности узла щитовидной железы и мышечной ткани; ТГб и АТ к ТГб — тиреоглобулин и титр антитиреоглобулиновых антител; М — среднее значение, m — его ошибка

временными публикациями [13, 19-21] и может иметь, в частности, отношение к патогенезу заболевания и его профилактике и терапии [1, 2]. Так, чем выше уровень ТТГ в крови (даже в пределах нормальных значений), тем большим оказывается риск обнаружения тиреоидного узла с признаками злокачественности [19], чему способствует, в частности, по некоторым данным, также наличие ожирения, особенно, у женщин [21], сниженной толерантности к глюкозе [13] и инсулинорезистентности [20]. Менее благоприятному течению заболевания способствует мутация гена BRAF, в частности V600E, в ткани РЩЖ [10], и, сопоставляя подобную информацию с ролью избыточной массы тела в формировании более агрессивного фенотипа данного новообразования [16], нельзя исключить возможность солидарного действия перечисленных факторов в одном, утяжеляющем течение процесса, направлении.

С другой стороны, те же наблюдения могут быть использованы и в диагностическом отношении, повышая, в том числе, практическую значимость соноэластографического исследования. Действительно, если в настоящей работе комбинировали результаты компрессионной эластографии (цвет узла) и данные определения уровня ТТГ (ориентируясь на его значения выше медианы для всей группы, т.е. $> 1,16$ мМЕд/мл (табл. 1) или величины индекса массы тела ($> 28,2$ усл. ед.), то диагностическая специфичность подобной процедуры возрастала до 66,6%, а в случае замены последних двух параметров на уровень глюкозы в крови ($> 5,23$ ммоль/л) — до 50,0%, что тоже не высоко, но существенно превосходит показатель специфичности, установленный в настоящей работе при использовании только эластографии (28,5%). Привлечение уровня тиреоглобулина в крови дополнительной пользы в данном отношении не принесло.

Резюмируя, можно прийти к выводу о том, что самостоятельный диагностический потенциал компрессионной эластографии при заболеваниях щитовидной железы относительно невысок. Его специфичность может быть повышена сочетанием с достаточно простыми методами изучения гормонально-метаболического статуса (антропометрия, гликемия, содержание ТТГ в крови) и, возможно, исследованием мутаций гена BRAF в материале, получаемом в результате тонкоигольной пункционной биопсии узловых образований органа [7, 10]. В то же время, по имеющимся сведениям, эластография щитовидной железы методом сдвиговой волны превосходит компрессионный вариант по своей эффективности (см. [3]), что нуждается в дополнительном изучении, в том числе, в комбинации с упоминавшимися в этой

статье и некоторыми другими подходами к диагностике РЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // *Практ.онкол.* — 2007. — 8 (1). — С. 1-8.
2. Берштейн Л.М. Тиреоидная система, образования щитовидной железы и метформин // *Клин. и эксперим. тиреоидол.* — 2011. — Т. 7 (3). — С. 67-68.
3. Васильев А.Ю., Зыкин Б.И., Постнова Н.А. и др. Эластография сдвиговой волны: возможности дифференциальной диагностики очаговых и диффузных изменений различных органов и тканей // *Вестн. рентгенол. и радиол.* — 2011. — N 2. — С. 29-34.
4. Зубарев А.В., Башилов В.Е., Гаждонова В.Е. и др. Соноэластография в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова.* — 2011. — N 5. — С. 25-28.
5. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Пер. с англ. под ред. В.П.Леонова. М.: Практическая медицина. — 2011. — 477с.
6. Новик В.И., Красильникова Л.А., Юдковская И.Л. Результаты цитологической диагностики заболеваний щитовидной железы (20-летний опыт) // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43 (2). — С. 202-205.
7. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., М.И.Зарайский и др. Использование мутации BRAF V600E в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей и папиллярного рака щитовидной железы и оптимизации тактики лечения // *Вопр. онкол.* — 2012. — Т. 58 (5). — С. 647-650.
8. Сергеева Е.Д., Сенча А.Н., Могучов М.С., Беляев Д.В. Ультразвуковая эластография в диагностике рака щитовидной железы // *Ультразвук. и функционал. диагност.* — 2010. — N 3. — С. 8-16.
9. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis // *Thyroid.* — 2010. — Vol. 20. — P. 1145-1150.
10. Caronia LM, Phay JE, Shah MH. Role of BRAF in thyroid oncogenesis // *Clin Cancer Res.* — 2011. — Vol. 17 (24). — P. 7511-7517.
11. Dighe M, Kim J, Luo S, Kim Y. Utility of the ultrasound elastographic systolic thyroid stiffness index in reducing fine-needle aspirations // *J. Ultrasound Med.* — 2010. — Vol. 29. — P.565-574.
12. Ding J, Cheng H, Ning C. et al. Quantitative measurement for thyroid cancer characterization based on elastography // *J. Ultrasound Med.* — 2011. — Vol. 30. — P. 1259-1266.
13. Duran A.O., Anil C., Gursoy A. et al. The relationship between glucose metabolism disorders and malignant thyroid disease // *Int J Clin Oncol.* 2012 Jun 30. [Epub ahead of print]
14. Greco L, Gentile A, Carrata R, Lippolis A, Zingaro A. The role of fine needle biopsy in the cytologic diagnosis of thyroid nodules // *Minerva Chir.* — 1997. — Vol. 52 (1-2). — P. 57-59.
15. Hong Y, Liu X, Li Z. et al. Real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules // *J. Ultrasound. Med.* 2009. — Vol. 28. — P. 861-867.

16. Kim H.J., Kim N.K., Choi J.H. et al. Associations between Body Mass Index and Clinico-pathological Characteristics of Papillary Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul 19. [Epub ahead of print]
17. Lippolis P.V., Tognini S., Materazzi G. et al. Is Elastography Actually Useful in the Presurgical Selection of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2011.—Vol. 96.—E. 1826–1830.
18. Lyshchik A, Higashi T, Asato R et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography // *Radiology*. - 2005.—Vol. 237 (1).—P. 202-211.
19. McLeod D.S., Watters K.F., Carpenter A.D. et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2012.—Vol. 97 (8).—P. 2682-2692.
20. Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E. et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma // *Metab Syndr Relat Disord*.— 2009.—Vol. 7 (4).—P. 375-380.
21. Rinaldi S, Lise M., Clavel-Chapelon F. et al. Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study // *Int. J. Cancer*.—2012.—Vol. 131 (6).—E. 1004-1014.
22. Rubaltelli L., Corradin S., Dorigo A. et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastography // *Ultraschall Med.*—2009.—Vol. 30 (2).—P. 175-179.
23. Unlütürk U, Erdoğan MF, Demir O. et al. Ultrasound Elastography Is Not Superior to Grayscale Ultrasound in Predicting Malignancy in Thyroid Nodules // *Thyroid*.— 2012 Aug 9. [Epub ahead of print].

*E.V. Kostromina, L.M. Berstein, D.A. Vasiliev,
Z.A-G. Radzhabova, L.A. Krasilnikova*

COMPARISON OF RESULTS OF ELASTOGRAPHY WITH HORMONAL AND METABOLIC STATUS IN PATIENTS WITH THE DIAGNOSIS OF THYROID NEOPLASMS

N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
St. Petersburg

In order to assess the effectiveness of compression elastography of the thyroid gland as a method for differential diagnosis to studies conducted in the pre-operative period, there were involved 34 patients with a mean age $46,6 \pm 2,7$ years. Elastography in the real time was characterized, according to the method of estimating, by a relatively high sensitivity (85,2-92,5%) and accuracy (70,6-79,4%), but low (30%) specificity. The specificity of the method, as it turned out, could be improved by taking into account the level of thyroid stimulating hormone (TSH) in the blood or body mass index (BMI) of the patients and, therefore, reducing the number of false-positive findings. Further improvement in the pre-operative diagnosis of malignant tumors of the thyroid gland and the formation of appropriate risk groups could be based on a combination of cytologic, hormonal, genetic and instrumental methods, including the so-called shear wave elastography.

Поступила в редакцию 09.10.2012 г.