

УДК 616.441-006.699

Ю. Н. Федотов¹, Н. И. Тимофеева¹, Р. А. Черников¹, И. В. Слепцов¹, А. А. Семенов²,
А. А. Успенская², А. А. Абдулхаликов³, А. Н. Бубнов¹

ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

³Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Ранняя диагностика злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ) является одним из основных факторов, определяющих успех лечения этой категории пациентов. В последние годы, помимо многочисленных публикаций отдельных авторов, несколько организаций активно обсуждали эту проблему, опубликовав соответствующие документы. Усилия национальных и международных ассоциаций эндокринологов по достижению консенсуса по вопросам диагностики и лечебной тактики при различных, прежде всего злокачественных, заболеваниях щитовидной железы и созданию единых диагностических алгоритмов привели к появлению в 2005 г. рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению узлов щитовидной железы и дифференцированного рака [1], в 2006 г. — Европейского консенсуса по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия [2] и в 2007 г. — рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов, посвященных этой же проблеме [3]. Однако деятельность в соответствии с этими рекомендациями вызывает некоторые вопросы, требующие обсуждения и решения.

Материалы и методы исследования. Данное исследование основано на анализе результатов работы диагностических подразделений Северо-Западного окружного медицинского центра, где ежегодно обследуются несколько тысяч больных с заболеваниями щитовидной железы. Обследование проводилось в соответствии с рекомендованными алгоритмами и включало: физикальный, лабораторно-инструментальный и морфологический методы.

Результаты и их обсуждение. *Физикальное обследование.* В соответствии с алгоритмами ассоциаций эндокринологов физикальное обследование является первичным методом диагностики узловых образований щитовидной железы. Однако проведенное нами исследование показало, что выявление узлов размером до 1,5 см только путем пальпации чаще всего невозможно. Вместе с тем, именно группа узлов малого размера представляет особый интерес, поскольку злокачественные опухоли этой группы могут быть радикально излечены путем оперативного вмешательства (табл. 1).

Представленные результаты свидетельствуют об относительно низкой диагностической ценности пальпации при выявлении узлов небольшого размера. Так, узлы размером 1 см выявлялись пальпаторно лишь в 1/10 случаев, а узлы от 11 до 15 мм — в 1/4 случаев. Таким образом, использование в качестве единственного метода диагностики узлов

© Ю. Н. Федотов, Н. И. Тимофеева, Р. А. Черников и др., 2009

Таблица 1

Частота выявления узлов щитовидной железы при пальпации и УЗИ (N = 1453)

Метод	Частота выявления при размере узла		Всего
	10 мм	от 11 до 15 мм	
Пальпация	93	135	228
УЗИ	912	541	1453
Пальпация/УЗИ	1/10	1/4	1/6

щитовидной железы пальпации ведет к тому, что узлы малого размера не будут обнаружены у значительного числа больных, что безусловно негативно скажется на дальнейшей судьбе пациентов.

Ультразвуковое исследование. Ретроспективный анализ данных дооперационного сонографического исследования, выполненного у 727 больных с узловым зобом, оперированных затем в клинике центра в отношении количества узлов и их локализации, дал результаты, представленные в табл. 2. Как показывают данные таблицы, имеет место корреляция между результатами, полученными при использовании обоих методов. Совпадение результатов как по количеству узлов, так и по их локализации было нами получено в 94,0 % случаев, что говорит о высокой надежности метода сонографии и для выявления узлов щитовидной железы, и для установления их локализации. Ошибки были отмечены при низко расположенных узлах, что связано с экранированием ультразвука костной тканью грудной клетки (ложноотрицательный ответ — 0,5 %) и ошибочной оценкой при УЗИ псевдоузла у пациента с АИТ как истинного (5,5 % ложноположительных результатов).

Таблица 2

Сопоставление результатов УЗИ и операционного материала

Оценка ответа	Количество узлов	Локализация узлов
Совпадение	681 (93,7 %)	682 (94,5 %)
Ложноположительный ответ	42 (5,8 %)	41 (5,5 %)
Ложноотрицательный ответ	4 (0,5 %)	4 (0,5 %)
Всего	727	

Наиболее важным и спорным вопросом в настоящее время является вопрос о разрешающей способности сонографии при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных образований ЩЖ. Мнения исследователей по этому вопросу разделились. Одни считают, что на основании данных сонографии можно с высокой степенью вероятности установить диагноз злокачественной опухоли и направить больного для выполнения ему оперативного вмешательства. Другие, и их большинство, придерживаются точки зрения, что ультрасонография не является достаточно информативным методом дифференцирования злокачественных и доброкачественных узлов ЩЖ [4–7]. Результаты проведенного нами исследования показали, что ряд ультрасонографических признаков, такие как нечеткость контуров, неправильная форма, неровные границы образования, значительно чаще встречаются при злокачественном характере узла, чем при доброкачественном, и являются ценным ориентиром, позволяющим отбирать больных для их дальнейшего целенаправленного обследования. Результаты определения степени риска представлены в табл. 3.

Наиболее значимые факторы риска злокачественности узлов щитовидной железы

Фактор риска	Величина относительного риска RR
Быстрый рост узла	28,0
Неровные границы узла при УЗИ	18,41
Неправильная форма узла при УЗИ	16,74
Нечеткие контуры узла при УЗИ	14,36
Неровные контуры узла при пальпации	10,91
Неоднородная структура узла при УЗИ	8,82
Разрывы и отсутствие капсулы	6,83
Неподвижность узла при пальпации	3,71
Наличие кальцинатов в узле при УЗИ	3,43
Размеры узла до 20 мм	3,17
Плотнoэластическая консистенция узла при пальпации	3,04
Шейная лимфаденопатия	3,03
Гипо- или изоэхогенная структура узла при УЗИ	2,97
Возраст 21–30 лет и более 70 лет	2,25

Как видно из приведенных данных, для злокачественной опухоли в большей степени характерны: быстрый рост узла (RR = 28), такие сонографические признаки, как неровные границы узла (RR = 18,41), неправильная форма узла (RR = 16,74), нечеткие контуры узла (RR = 14,36), неоднородная структура (RR = 8,82), разрывы и отсутствие капсулы (RR = 6,83), наличие кальцинатов (RR = 3,43) и гипо- или изоэхогенная структура узла (RR = 2,97); пальпаторные признаки: неровные контуры (RR = 10,91), неподвижность узла (RR = 3,71), плотнoэластическая консистенция (RR = 3,04); а также размеры узла до 20 мм (RR = 3,17), шейная лимфаденопатия (RR = 3,03) и возраст больных 21–30 лет и более 70 лет (RR = 2,25). Статистическая обработка частоты встречаемости перечисленных выше признаков свидетельствует, что они не могут быть единственным показанием для направления больного на оперативное лечение.

Таким образом, ретроспективное исследование, выполненное в рамках данной работы, показало, что надежных признаков, позволяющих по ультрасонографической картине отличить ранние формы рака от доброкачественных образований, нет. Признаки, которые действительно значительно чаще выявляются при злокачественном процессе (неровность и нечеткость контуров), обычно появляются относительно поздно, и также встречаются при доброкачественных узлах. Поэтому мы присоединяемся к мнению специалистов, которые считают, что ультрасонография не может являться основным методом, позволяющим определить показания к оперативному лечению. За ультрасонографией обязательно должна следовать тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) выявленных узловых образований. Однако наличие ультрасонографических признаков, с повышенной частотой встречающихся при злокачественной опухоли, должно настоятельно врача, и цитологическое исследование у таких больных должно выполняться особенно тщательно.

**Заключения цитолога
по результатам ТАБ**

Таблица 4

Заболевание	Количество, абс. (%)
Коллоидный зоб	5293 (60,5)
Аутоиммунный тиреоидит	946 (10,8)
Фолликулярная опухоль	1190 (13,6)
Рак	394 (4,5)
Неинформативные	762 (8,8)
Всего	8587 (100)

Морфологические методы. В качестве методов морфологической диагностики в Северо-Западном окружном медицинском центре Росздрава (далее — СЗОМЦ Росздрава) использовали цитологическое исследование биоптата ткани ЩЖ, полученного при ТАБ, иммуногистохимическое и гистологическое исследование биоптатов, полученных путем трепан-биопсии, и препаратов щитовидной железы, удаленных при оперативных вмешательствах.

Цитологическая диагностика. Анализ цитологических заключений по результатам 8587 ТАБ узлов щитовидной железы, произведенных в диагностическом отделении СЗОМЦ Росздрава в 2004–2008 гг., дал результаты в отношении характера выявленной патологии, приведенные в табл. 4. Как видно из представленных результатов, доброкачественные типы узлов, к которым относятся коллоидный зоб и узлы при аутоиммунном тиреоидите, выявлены у подавляющего большинства пациентов — 6239/8587 (71,3 %). Злокачественные опухоли были обнаружены у 394 (4,5 %) больных. Узлы, подозрительные на злокачественность (цитологическое заключение «Фолликулярная опухоль»), составили 13,6 % биоптатов.

Сравнение результатов ТАБ с гистологическими заключениями у 542 больных, оперированных по поводу узлов, доброкачественных по результатам ТАБ, дало следующие результаты. Ложнонегативные заключения имели место в 9 случаях гистологически доказанных тиреоидных раков, которые были цитологически диагностированы как коллоидные узлы: у 4 женщин с одиночными узлами, у 3 женщин с двумя узлами и у 2 женщин с полинодозным зобом. У одной женщины с узлом диаметром 2 см и цитологическим заключением «Аутоиммунный тиреоидит» выявлен папиллярный рак ЩЖ. Таким образом, ложноотрицательными оказались 10 заключений цитолога, что составило 1,4 %.

Общая чувствительность и специфичность ТАБ щитовидной железы в нашем исследовании составили 93,4 и 83,6 % соответственно. Из всех подозрительных в отношении злокачественного роста узлов ЩЖ злокачественные опухоли подтвердились у 50 (10,29 %) пациентов. Среди злокачественных опухолей чаще всего встречался фолликулярный вариант папиллярного рака — у 39 (78 %) пациентов, несколько реже выявлялся фолликулярный рак — у 5 (20 %) пациентов и медулярный рак — также у 5 (10 %) пациентов, микрокарциномы ЩЖ — у 1 (2 %) пациента.

Таким образом, подавляющее количество цитологических заключений о подозрении на наличие злокачественного роста не подтвердилось при последующем гистологическом изучении препарата. Причины этого различны. Основная из них, безусловно, — несовершенство самого принципа цитологической диагностики; в некоторой степени это может быть связано с опытом цитолога. Однако заключение цитолога о том, что в конкретном случае фолликулярной опухоли «более вероятна фолликулярная аденома», не дает права клиницисту в большинстве случаев изменить тактику и отказаться от оперативного вмешательства.

Выявление даже у 10,29 % пациентов с цитологическими диагнозами, подозрительными на наличие злокачественного роста, дифференцированного рака щитовидной железы делает активную хирургическую тактику в отношении этой группы больных вполне оправданной.

Ретроспективный анализ показал, что расхождение диагнозов в одном наблюдении было обусловлено ошибкой, связанной с недостаточным количеством полученного материала, в четырех наблюдениях — с диагностическими ошибками цитологов в интерпретации мазка. У 5 пациентов злокачественная опухоль оказалась в недоминантном узле, пункцию которого не производили, и, таким образом, не может расцениваться как ошибка ТАБ. Выявленные случаи предоперационной гиподиагностики злокачественных процессов в ЩЖ можно объяснить, во-первых, проведением ТАБ только доминантных узлов при полинодозных зобах, во-вторых, сложностями интерпретации цитологического материала при оценке папиллярных структур в случае аутоиммунного тиреоидита и при оценке клеточного материала, полученного из узлов фолликулярного рака ЩЖ.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что диагностический алгоритм, рекомендуемый для выявления злокачественных опухолей щитовидной железы, в целом является достаточно эффективным, однако требует некоторых изменений, в частности, более активного использования сонографии при первичном обследовании больного, проведения тонкоигольной биопсии всех узлов, а не только доминантного, и дальнейшей разработки уточняющих методов диагностики в группе больных с цитологическим диагнозом «фолликулярная опухоль».

В заключение можно сделать следующие выводы.

Первичное обследование пациента с подозрением на наличие узла в щитовидной железе должно включать сонографию — метод, позволяющий надежно выявлять ранние узлы с опухолями T₁₋₂.

Ультразвуковое исследование не может являться definitivoным методом установления злокачественного характера опухоли и направления больного для проведения оперативного вмешательства.

Тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым наведением должна производиться в отношении всех узлов размером более 1 см, а не только доминантных. При получении ответа о «подозрительном» биоптате показано оперативное вмешательство.

Литература

1. AACE Clinical practice guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Endocrin. Pract.* 2006. Vol. 12. P. 63–102.
2. *Pachini F. e. a.* Европейский консенсус по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия // *Клинич. и эксперимент. тиреолог.* 2006. Т. 3. № 2. С. 10–31.
3. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы: Проект национальных клинических рекомендаций согласительной комиссии // Там же. № 4. С. 9–12.
4. *Ольшанский В. О., Сергеев С. А., Трофимова Е. Ю. и др.* Клиническая оценка ультразвукового метода и выбор оптимального объема оперативного вмешательства у больных с опухолями щитовидной железы: Методич. рекоменд. М., 1997. С. 7.
5. *Пинский С. Б., Калинин А. П., Белобородов В. А.* Диагностика заболеваний щитовидной железы / Под ред. А. П. Калинина. М., 2005. 192 с.
6. *Маркова Н. В., Зубарев А. В., Башилов В. П., Гаранин С. В.* Ультразвуковые методики исследования объемных образований щитовидной железы // *Хирургия: Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2001. № 1. С. 67–70.
7. *Корнев С. В., Плешков В. Г., Тузай В. В.* Особенности дооперационной диагностики рака щитовидной железы // *Рос. мед. журн.* 2005. № 3. С. 13–16.

Статья принята к печати 18 июня 2009 г.