

Проблемы дооперационной диагностики метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы в шейные лимфатические узлы и способы их решения

С.С. Серёгин¹, А.И. Бежин², В.В. Хвостовой^{2, 3}

¹БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер»;

²ГОУ «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;

³ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер»

Контакты: Владимир Владимирович Хвостовой xv555@rambler.ru

Проблема оценки регионарного распространения высокодифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ) является актуальной.

В работе проведен анализ проблем дооперационной диагностики метастазов высокодифференцированного РЩЖ в лимфатические узлы (ЛУ) шеи, с которыми сталкивается онколог. Отмечено низкое качество первичного ультразвукового исследования (УЗИ) шеи. Предложено при выполнении уточняющей диагностики РЩЖ проводить повторное (дублирующее) УЗИ шеи и использовать разработанный авторами метод УЗИ ЛУ шеи и усовершенствованный метод определения уровня тиреоглобулина в биопунктате шейных ЛУ. Внедрение этих методов позволило улучшить дооперационную диагностику метастазов высокодифференцированного РЩЖ в ЛУ шеи.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, ультразвуковая диагностика, лимфатические узлы шеи

Problems of the preoperative diagnosis of low-grade thyroid cancer spreading to cervical lymph nodes and ways of their solution

S.S. Seryogin¹, A.I. Bezhin², V.V. Khvostovoy^{2, 3}

¹Oryol Oncology Dispensary;

²Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia;

³Kursk Regional Clinical Oncology Dispensary

To estimate the regional spread of low-grade thyroid cancer (TC) is a topical problem.

The paper analyzes the problems of preoperative diagnosis of low-grade TC metastasizing to cervical lymph nodes (LN), which an oncologist faces. Primary ultrasonography (USG) of the neck is noted to have a low quality. The authors propose to use repeat (duplicate) USC of the neck during the clarifying diagnosis of TC and their developed method for USG of the cervical LN and the improved technique for determining the level of thyroglobulin in the cervical LN biopsy specimens. Introduction of these techniques could improve the preoperative diagnosis of low-grade TC metastases to the cervical LN.

Key words: thyroid cancer, ultrasound diagnosis, cervical lymph nodes

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии является точная оценка местного распространения рака на дооперационном этапе, позволяющая правильно определить объем предстоящего оперативного лечения. Хирургу для выбора необходимого объема операции на щитовидной железе (ЩЖ) и лимфатических узлах (ЛУ) шеи требуются точные дооперационные данные о состоянии всех регионарных зон лимфооттока. От качества этих данных в конечном итоге зависит адекватность оперативного пособия и результат лечения больных раком щитовидной железы (РЩЖ) [1]. Необходимо подчеркнуть, что ультразвуковое исследование (УЗИ) играет ключевую роль в оценке распространения опухоли на шее [2, 3].

Сонография позволяет выявить структурные изменения в ЛУ шеи задолго до клинических проявлений лимфогенного метастазирования, помогает провести топическую диагностику «измененных» ЛУ и выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ). Поэтому от качества УЗИ в конечном итоге зависит результат всего комплекса дооперационных диагностических методов. Некоторые авторы указывают на низкое качество первичного УЗИ шеи у пациентов с зловой патологией ЩЖ и частые расхождения между данными сонографии и интраоперационными находками [2, 4]. В большинстве случаев протоколы УЗИ, выполненные на этапе первичного звена диагностики, ограничиваются лишь описанием локализации и размеров узлов в ЩЖ, крайне редко изучается и описы-

вается состояние регионарных ЛУ [4]. Некоторые авторы предлагают использовать повторное (дублирующее) предоперационное УЗИ, определяющее дальнейшую хирургическую тактику [2]. Это свидетельствует о несовершенстве стандартной методики УЗИ шеи и недооценке врачами лучевой диагностики важности изучения ЛУ шеи у больных с узловой патологией ЩЖ.

Целью исследования стал анализ дооперационных проблем в изучении состояния ЛУ шеи у пациентов с подозрением на высококодифференцированный РЩЖ (ВДРЩЖ) и поиск способов улучшения диагностики метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезней 170 больных, получивших лечение в БУЗ Орловской области «Орловский онкологический диспансер» (ООД) по поводу ВДРЩЖ. У всех больных диагноз подтвержден плановым гистологическим исследованием.

Контрольную группу составили 70 человек (женщин — 54, мужчин — 16) в возрасте от 18 до 82 лет. Больные контрольной группы прошли хирургический этап лечения в ООД в 2003–2005 гг.

С целью уточнения распространенности опухолевого процесса на шее до операции всем пациентам контрольной группы проведено первичное УЗИ шеи в поликлиниках города и области с использованием традиционной методики [5] врачами ультразвуковой диагностики. Протоколы УЗИ ЩЖ из первичного звена диагностики стали основным ориентиром для хирурга в выборе «зон интереса» на шее для проведения пункционных биопсий и выбора объема предстоящей операции. Пункционные биопсии ЛУ шеи проводились при наличии клинических или ультразвуковых проявлений лимфогенного метастазирования.

В исследуемую группу вошло 100 человек (84 женщины и 16 мужчин) в возрасте от 21 до 82 лет, прошедших хирургический этап лечения РЩЖ в 2009–2012 гг.

Всем пациентам исследуемой группы в поликлинике ООД до операции в дополнение к первичному УЗИ ЩЖ по традиционной методике проводилось повторное (дублирующее) УЗИ шеи, при котором состояние регионарных ЛУ изучали по разработанной нами оригинальной методике (патент РФ № 2441595) [6]. Изменение ультразвуковой структуры визуализированных ЛУ шеи переводило их в статус «измененных» и являлось показанием к ТАБ под контролем УЗИ (УЗ-ТАБ). ТАБ «измененных» ЛУ шеи дополнялась методикой определения тиреоглобулина (ТГ) в смыве с пункционной иглы.

Показанием к проведению шейных лимфодиссекций (ЛД) соответствующих объемов у больных обеих групп были либо дооперационные данные о наличии

лимфогенного метастазирования, либо интраоперационные подозрения на опухолевое поражение ЛУ шеи. Профилактические боковые ЛД не выполнялись.

Полученные данные обработаны с помощью методов описательной статистики с использованием программы MS Excel и многофункционального статистического критерия Фишера (угловое преобразование Фишера).

Результаты и обсуждение

Анализ данных пациентов контрольной группы показал, что протоколы первичного УЗИ шеи, выполненного в поликлиниках г. Орла и Орловской области, имеют методологические ошибки. У больных с узловыми образованиями ЩЖ врачи лучевой диагностики мало внимания уделяют описанию топографии и внутренней ультразвуковой анатомии выявленных ЛУ. По нашим данным, у 67 (95,71 %) больных контрольной группы в протоколах первичного УЗИ ЩЖ из районных поликлиник г. Орла и Орловской области отсутствовали какие-либо сведения о состоянии шейных ЛУ (табл. 1).

Таблица 1. Анализ данных пациентов контрольной группы (n = 70) по критерию качества описания регионарных ЛУ в протоколах первичного УЗИ шеи

	Регионарные ЛУ			
	не описаны	описан только размер ЛУ отдельных зон шеи	описана внутренняя ультразвуковая структура	имеется полное описание ЛУ всех зон шеи
Число пациентов (%)	67 (95,71)	3 (4,29)	0 (0)	0 (0)

В протоколах первичного УЗИ ЩЖ 3 (4,29%) пациентов контрольной группы были указания на увеличение размера ЛУ шеи. При этом полностью отсутствовали данные о четкой топографии визуализированных «измененных» ЛУ шеи и их внутренней эхоструктуре. Из этих пациентов у 1 выполнена дооперационная ТАБ «измененного» ЛУ шеи, которая подтвердила наличие метастазов высококодифференцированного рака. В контрольной группе не выявлено больных, в протоколах УЗИ шеи которых имелась бы полная информация о состоянии всех групп ЛУ шеи.

Необходимо отметить, что данные УЗИ ЛУ шеи — наиболее важный метод во всем комплексе дооперационных методов диагностики местного распространения ВДРЩЖ. Эти данные являются ориентиром для проведения ТАБ. Нарушение методологии при проведении первичного УЗИ шеи не позволяет провести четкую дооперационную оценку местного распространения опухоли.

Анализ результатов обследования пациентов контрольной группы показал, что клинические (паль-

паторные) проявления метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи имелись у 3 (4,29 %) больных. Всем выполнена дооперационная ТАБ, выявившая наличие лимфогенных метастазов и проведены ЛД соответствующих объемов с плановым гистологическим исследованием, также подтвердившим наличие метастазов в ЛУ (табл. 2).

Таблица 2. Анализ данных пациентов контрольной группы (n = 70) по критерию эффективности дооперационных методов диагностики метастазов ВДРЩЖ в шейные ЛУ

Методы диагностики метастазов в ЛУ шеи	Подгруппы пациентов в абсолютных числах (доля %)		
	с подозрением на метастазы в ЛУ	с ЛД соответствующих объемов	с гистологическим подтверждением метастазов в ЛУ
Дооперационная пальпация (n = 70)	3 (4,29 %)	3 (4,29 %)	3 (4,29 %)
Первичное УЗИ ЩЖ (n = 70)	3 (4,29 %)	1 (1,43 %)	1 (1,43 %)
ТАБ ЛУ шеи (n = 31)	3 (4,29 %)	3 (4,29 %)	3 (4,29 %)
Всего (n = 70)	5 (7,14 %)	11 (15,71 %)	8 (11,43 %)

Анализ материала показал, что у пациентов контрольной группы основной метод выявления подозрений на метастазы ВДРЩЖ в ЛУ шеи – клинический осмотр и пальпация шеи. Метастазы в ЛУ шеи заподозрены тогда, когда они проявили себя клинически, а ультразвуковые изменения стали уже очевидными. Тем не менее в протоколах УЗИ эти очевидные изменения описаны лишь у 1 больного. Среди пациентов контрольной группы нет лиц, у которых метастазы в ранней фазе своего развития были заподозрены на основании данных УЗИ и подтверждены с помощью дооперационной ТАБ. Анализ данных контрольной группы приводит к заключению о том, что результаты первичного УЗИ ЩЖ, выполненного в общей лечебной сети, являются недостаточными для оценки состояния шейных ЛУ и планирования лечебно-диагностической тактики у больных с подозрением на ВДРЩЖ.

В группе исследования в дополнение к первичному УЗИ ЩЖ мы проводили усовершенствованное нами повторное уточняющее (дублирующее) УЗИ ЩЖ с использованием новой методики УЗИ ЛУ шеи (патент № 2441595) и методики определения уровня ТГ в биопунктате ЛУ.

Анализ данных пациентов исследуемой группы показал, что у всех пациентов была описана внутренняя структура выявленных на УЗИ ЛУ шеи (табл. 3).

Анализ материала показал, что в исследуемой группе, по данным послеоперационного гистологического исследования, метастазы высокодифференцированного рака имелись у 31 (31 %) пациента. Клинические

Таблица 3. Анализ данных пациентов исследуемой группы (n = 100) по критерию качества описания регионарных ЛУ в протоколах уточняющего (дублирующего) УЗИ шеи

	Регионарные ЛУ			
	не описаны	описан только размер ЛУ отдельных зон шеи	описана внутренняя ультразвуковая структура	имеется полное описание ЛУ всех зон шеи
Число пациентов (%)	0 (0)	0 (0)	100 (100)	100 (100)

подозрения на лимфогенное распространение опухоли на шею имелись у 15 (15 %) больных, из которых у 15 (15 %) проведены ЛД соответствующих объемов, а гистологическое подтверждение метастазов получено у 13 (13 %) пациентов. По данным первичного УЗИ из районных поликлиник, выполненного 99 больным исследуемой группы, у 14 (14,14 %) имелись подозрения на лимфогенные метастазы на шее. Всем выполнены ЛД соответствующих объемов, а гистологическое исследование подтвердило предположение у 13 (13,13 %) пациентов. С помощью разработанной нами методики УЗИ ЛУ шеи вторичное поражение ЛУ шеи было заподозрено у 42 (42 %) пациентов исследуемой группы (табл. 4). Из них 34 (34 %) больным выполнены селективные ЛД, а гистологическое исследование подтвердило поражение ЛУ шеи метастазами у 29 (29 %) пациентов (см. табл. 4).

Таблица 4. Анализ данных пациентов исследуемой группы (n = 100) по критерию эффективности дооперационных методов диагностики метастазов ВДРЩЖ в шейные ЛУ

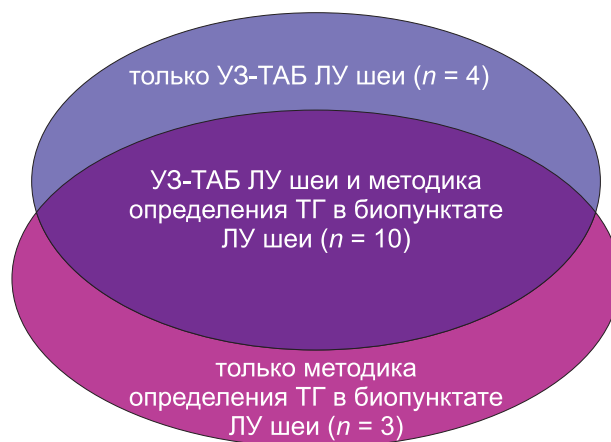
Методы диагностики метастазов в ЛУ шеи	Подгруппы пациентов в абсолютных числах (доля %)		
	с подозрением на метастазы в ЛУ	с ЛД соответствующих объемов	с гистологическим подтверждением метастазов в ЛУ
Дооперационная пальпация (n = 100)	15 (15 %)	15 (15%)	13 (13 %)
Первичное УЗИ ЩЖ (n = 99)	14 (14 %)	14 (14,14%)	13 (13,13 %)
Уточняющее (дублирующее) УЗИ шеи (n = 100)	42 (42 %)	34 (34,00%)	29 (29 %)
УЗ-ТАБ ЛУ шеи (n = 31)	20 (64 %)	20 (64,52 %)	19 (61,29 %)
Методики определения ТГ в биопунктате ЛУ (n = 20)	13 (65 %)	13 (65 %)	13 (65 %)
Всего (n = 100)	42 (42 %)	59 (59 %)	31 (31 %)

Трудности в установлении правильного диагноза возникали при обнаружении на шее одиночных кистозных образований, особенно при отсутствии явно определяемого узла в ЩЖ. В подобных случаях проведение УЗ-ТАБ не всегда позволяло уточнить диагноз, поскольку в мазке оказывалась лишь кистозная жидкость. В исследуемой группе у 10,34 % больных с гистологическим подтверждением метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи цитологическое исследование не выявило наличия в пунктате клеток рака, а в цитологической мазке имелась лишь геморрагическая жидкость. Для улучшения цитологической диагностики метастазов ВДРЩЖ мы усовершенствовали методику определения ТГ в биопунктате шейного ЛУ и использовали ее у 22 пациентов исследуемой группы. У 13 (59,09 %) пациентов исследуемой группы выявлено повышение уровня ТГ в биопунктате ЛУ в сравнении с уровнем этого онкомаркера в сыворотке пациента (положительный тест), у 9 (40,91 %) больных уровень ТГ в биопунктате был понижен (отрицательный тест). Гистологическое подтверждение метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи получено у всех 13 пациентов исследуемой группы из числа больных с высоким уровнем ТГ в биопунктате ЛУ (см. табл. 4) и у 6 из числа пациентов с отрицательным тестом на ТГ. У 3 пациентов исследуемой группы из числа пациентов с отрицательным тестом определения ТГ в биопунктате ЛУ дооперационные методы диагностики не выявили метастазов в ЛУ шеи и боковая ЛД не выполнялась. У всех 22 пациентов параллельно с методикой определения ТГ в биопунктатах ЛУ проведено цитологическое исследование. Из них у 14 (63,64 %) пациентов цитологическое исследование выявило признаки метастатического поражения ЛУ шеи, у 3 (13,64 %) – наличие кистозной жидкости, у 5 (22,73 %) цитологических признаков метастатического поражения ЛУ шеи выявлено не было (табл. 5).

Таблица 5. Анализ эффективности методик определения ТГ в биопунктатах ЛУ шеи и УЗ-ТАБ (n = 22) у пациентов исследуемой группы

	Есть подозрения на метастазы в ЛУ шеи	Получено гистологическое подтверждение метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи
Методика определения ТГ в биопунктате ЛУ (n = 22)	13 (59,09 %)	13 (59,09 %)
УЗ-ТАБ ЛУ (n = 22)	14 (63,64 %)	14 (63,64 %)
Комплексное использование методики определения ТГ в биопунктате и УЗ-ТАБ (n = 22)	17 (77,27 %)	17 (77,27 %)
Лимфаденэктомии с последующими гистологическим исследованием (n = 19)	19 (86,36 %)	19 (86,36 %)

Анализ данных исследуемой группы (см. табл. 5) показал, что до операции у 17 пациентов комплексное использование УЗ-ТАБ и методики определения ТГ в биопунктатах ЛУ шеи выявило поражение ЛУ метастазами ВДРЩЖ. Из них у 4 больных только цитологическое исследование (УЗ-ТАБ) выявило подозрения на метастазы. У 10 имелись и цитологические данные о метастатическом поражении ЛУ шеи, и данные методики определения ТГ в биопунктате ЛУ шеи (положительный тест). У 3 пациентов метастазы в ЛУ шеи были выявлены только на основании данных методики определения ТГ в биопунктате ЛУ (см. рисунок).



Анализ диагностической ценности дооперационной УЗ-ТАБ и методики определения ТГ в биопунктатах ЛУ шеи у пациентов исследуемой группы (n = 17)

При проведении УЗ-ТАБ ЛУ шеи точный диагноз выставлен у 19 пациентов (см. табл. 4), у 5 – ложноотрицательный, у 1 – ложноположительный диагноз. При проведении обеих методик точный диагноз выставлен у 22 пациентов, у 2 – ложноотрицательный диагноз (табл. 6).

Таблица 6. Анализ дооперационных методов диагностики метастазов ВДРЩЖ в шейные ЛУ у пациентов исследуемой группы с ЛД соответствующих объемов (n = 19)

	Истинно положительный диагноз (D)	Ложноположительный диагноз (D ⁺)	Ложноотрицательный диагноз (D ⁻)	Всего пациентов с лимфаденэктомиями
Методика определения ТГ в биопунктате	13	0	6	19
Цитологическое исследование (УЗ-ТАБ)	19	1	5	19
Обе методики в комплексе	22	1	2	19

Проведено вычисление показателя чувствительности ($P_{\text{чувст}}$) методики определения ТГ в биопунктате ЛУ шеи у пациентов исследуемой группы по формуле [7]:

$$P_{\text{чувст}} = \frac{D}{D+D^+ + D^-} \times 100 \%,$$

где D – число наблюдений, при которых подозрения на наличие метастазов в ЛУ шеи подтверждались данными послеоперационного морфологического исследования («правильный диагноз»); D^+ – число наблюдений с ложноположительным диагнозом – переоценка или гипердиагностика; D^- – число наблюдений с ложноотрицательным диагнозом – недооценка или гиподиагностика.

$$P_{\text{чувст}} = \frac{13}{13+6+0} \times 100 \% = 68,4 \%$$

Проведено вычисление показателя чувствительности ($P_{\text{чувст}}$) для УЗ-ТАБ ЛУ шеи у больных исследуемой группы:

$$P_{\text{чувст}} = \frac{19}{19+5+1} \times 100 \% = 76 \%$$

Проведено вычисление показателя чувствительности ($P_{\text{чувст}}$) комплексной диагностики метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи: УЗ-ТАБ ЛУ шеи и методики определения уровня ТГ у пациентов исследуемой группы:

$$P_{\text{чувст}} = \frac{22}{22+1+2} \times 100 \% = 88 \%$$

Таким образом, параллельное с УЗ-ТАБ использование методики определения ТГ в биопунктате ЛУ шеи позволяет повысить чувствительность УЗ-ТАБ в диагностике метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи на 12 %.

Для оценки эффективности предложенного комплекса методов дооперационной диагностики метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи произведено сравнение результатов дооперационной диагностики у пациентов контрольной и исследуемой групп (табл. 7).

Анализ данных, представленных в табл. 7, показал, что в исследуемой группе комплекс дооперационных

Таблица 7. Сравнительный анализ дооперационной диагностики метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи (N1) в контрольной и исследуемой группах

Критерии оценки	Контрольная группа (n = 70)		Исследуемая группа (n = 100)		p
	число больных	%	число больных	%	
Дооперационно диагностированные метастазы в шейные ЛУ	3	4,29	22	22	p < 0,01
Послеоперационно диагностированные метастазы в шейные ЛУ (пациенты с N1 по данным гистологического исследования)	5	7,14	31	31	p < 0,01

методов диагностики выявлял метастазы ВДРЩЖ в ЛУ шеи статистически достоверно чаще, чем в контрольной группе. До операции в контрольной группе признаки регионального лимфогенного распространения опухоли доказаны в 4,29 % случаев, в исследуемой группе – в 22 %. По данным гистологического исследования, доля пациентов с метастазами в ЛУ шеи ВДРЩЖ увеличилась с 7,14 до 31 %.

Выводы

Основной проблемой, с которой сталкивается онколог при проведении уточняющей диагностики у пациентов с подозрением на ВДРЩЖ, является низкое качество первичного УЗИ шеи. В 95,71 % протоколов первичного УЗИ отсутствуют данные о состоянии шейных ЛУ, что делает необходимым проведение на дооперационном этапе повторного (дублирующего) УЗИ шеи. Использование методики определения ТГ в смыве с пункционной иглы повысило чувствительность тонкоигольной биопсии ЛУ шеи на 12 %. Применение разработанного и внедренного нами диагностического комплекса у больных исследуемой группы позволило улучшить дооперационную диагностику метастазов ВДРЩЖ в ЛУ шеи с 4,29 до 22 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы. Практическая онкология 2007;8(1):36–41.
2. Александров Ю.К., Агапитов Ю.Н., Кудрявцев Б.А., Урывчиков А.В. Ультразвуковая диагностика узлового зоба, дооперационный и интраоперационный этапы. Мат. II Всеросс. тиреоидологического конгр. «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». М., 2002. С. 123–124.
3. Заболотская Н.В. Применение ультразвукового исследования для оценки состоя-

4. Фадеев В.В., Ванушко В.Э. Комментарии к клиническим рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов и Европейской тиреоидологической ассоциации по узловому зобу 2010 года. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2010;6(3):6–15.
5. Котляров П.М., Харченко В.П., Александров Ю.К. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной

6. Серёгин С.С., Бежин А.И., Хвостовой В.В. и др. Использование протокола дооперационного обследования шеи у пациентов с подозрением на рак щитовидной железы в практике врача онколога. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2012;3:59–65.
7. Takahashi M., Merme M., Siduj N., Tosima C. Current status and development telepathology. Jpn J Clin Pathol 1995;43:477–81.