

**Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на правах рукописи

Синячкина

Дарья Александровна

**Оптимизация диагностических мероприятий и лечебной
тактики при распространенном раке щитовидной железы**

Специальность: 14.01.12 – онкология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор А.М. Беляев

Санкт-Петербург

2017

Содержание

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы	11
Глава 2. Материалы и методы	33
2.1. Общая характеристика больных с местно-распространенным раком щитовидной железы	33
2.2. Клиническая характеристика пациентов с местно-распространенным раком щитовидной железы	37
2.3. Методы диагностики	38
2.4. Методы лечения	51
2.5. Статистическая обработка данных	57
Глава 3. Характеристика современных способов оценки местной распространенности рака щитовидной железы (Результаты исследования) ----	58
3.1. Клиническая картина местно-распространенного рака щитовидной железы	58
3.2. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии	59
3.2.1. Выявление инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы по данным МРТ	60
3.2.2. Возможности МРТ в выявлении распространения опухоли щитовидной железы на пищевод	64
3.2.3. Магнитно-резонансная томография в выявлении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов	67
3.3. Оценка диагностической ценности комплексного ультразвукового исследования (УЗИ)	69
3.3.1. Характеристика пациентов с распространением опухоли на капсулу щитовидной железы по данным УЗИ	70

3.3.2. Результаты патоморфологического и ультразвукового исследований---	70
3.3.3. Характеристика метастатически измененных лимфатических узлов по данным УЗИ-----	74
Глава 4. Комбинированное лечение местно-распространенных форм рака щитовидной железы -----	79
Заключение -----	87
Выводы -----	93
Практические рекомендации -----	94
Список литературы -----	95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РЩЖ – рак щитовидной железы

ЩЖ – щитовидная железа

ЛУ – лимфатические узлы

АЭС – атомная электрическая станция

МЭН – множественная эндокринная неоплазия

ТТГ – тиреотропный гормон

ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы

МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

АТ к ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭДК – энергетическое доплеровское кодирование

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ИО – истинно отрицательный

ИП – истинно положительный

ЛО – ложноотрицательный

ЛП – ложноположительный

ПЦОО – предположительная ценность отрицательного ответа

ПЦПО – предположительная ценность положительного ответа

ПМЗО – первично множественные злокачественные новообразования

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

АПК – аргоноплазменная коагуляция

Введение

Рак щитовидной железы является наиболее частой злокачественной опухолью эндокринных желез и составляет 13% в общей структуре онкологических заболеваний (Валдина Е.А. 2008 г). В последние десятилетия отмечен крайне быстрый рост заболеваемости среди лиц молодого и среднего возраста, что связывают с увеличением радиационного воздействия (Дедов И.И. и соавт. 2001; Романчишен А.Ф. и соавт. 2003).

Ведущим морфологическим вариантом РЩЖ является папиллярный рак, частота которого по разным данным, колеблется от 55 % до 75% от всех случаев заболевания. Наиболее агрессивный вариант - анапластический рак щитовидной железы обнаруживается не более, чем в 14% наблюдений. На долю фолликулярной и медуллярной карциномы в среднем остается по 15-20% и 37% соответственно. При этом среди пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы, изначально оперируемых в непрофильных стационарах, правильно сформулированный предоперационный диагноз устанавливается только в 54-61% случаев, что приводит к неверной тактике хирургического лечения.

Особую сложность при хирургическом лечении представляют случаи местно-распространенного рака щитовидной железы с вовлечением трахеи, гортани, пищевода, крупных сосудов и прилежащих мышц, что как правило сопровождается поражением регионарных лимфатических коллекторов (авт). Радикальность таких операций во многом зависит от информативности и точности дооперационной диагностики.

Современные методы исследования имеют разную степень достоверности, порой требуют применения сложной и дорогостоящей аппаратуры. Постоянное совершенствование оборудования с улучшением его разрешающей способности позволяет получать ранее

недоступную информацию и по-новому оценивать диагностические возможности на этапе предоперационного обследования.

Постоянно возрастающая интенсивность работы онкологических учреждений требует рационального планирования объема исследований с акцентированием внимания на наиболее информативные методики. При этом возможности каждого метода могут быть адаптированы к конкретным клиническим вопросам, решение которых в дальнейшем определяет лечебную тактику.

Необходимо определить объем специальных исследований, который должен ограничиваться рациональностью, и в то же время обладать высокой и достаточной информативностью для совершенно обоснованного выбора тактики лечения больных раком щитовидной железы и объема оперативного вмешательства.

Цель работы

Оптимизировать алгоритм предоперационного обследования больных с местно-распространенным раком щитовидной железы для планирования объема хирургического вмешательства.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели представлялось необходимым решить следующие задачи:

1. Оценить информативность диагностических признаков, позволяющих выявить инвазию опухоли щитовидной железы в мягкие ткани шеи.
2. Дать сравнительную характеристику современным методам обследования пациентов для определения распространенности рака щитовидной железы.

3. Оценить чувствительность и специфичность магниторезонансной томографии и ультразвукового сканирования в сравнении с окончательной патоморфологической оценкой распространенности рака щитовидной железы.

4. Обосновать рациональный алгоритм комплексного обследования пациентов с местно-распространенным раком щитовидной железы, необходимый для выбора оптимальной тактики лечения.

Научная новизна

Результаты исследования позволили получить новые научные факты.

1. Дана количественная оценка информативности современных способов клинической и лучевой диагностики на этапе предоперационного обследования больных с опухолями щитовидной железы.

2. Выявлены преимущества отдельных методов неинвазивных исследований для выявления скрытой инвазии опухоли в органы шеи и определения направлений регионарного метастазирования.

3. Показано влияние результатов комплексного предоперационного обследования на выбор лечебной тактики при местно распространенном раке щитовидной железы.

4. Дано научное обоснование оптимизации предоперационного обследования пациентов с раком щитовидной железы.

Практическая значимость

1. Показаны преимущества магниторезонансной томографии органов шеи в сравнении с ультразвуковым сканированием для выявления инвазии опухолью капсулы щитовидной железы и поражения паратрахеальной клетчатки.

2. Выявлена сравнительно высокая информативность ультразвукового исследования для выявления регионарного метастазирования рака щитовидной железы.

3. Представлен рациональный объем предоперационного обследования, необходимый для обоснованного стадирования заболевания и выбора лечебной тактики.

Реализация результатов работы

Практические рекомендации исследования внедрены в клиническую работу отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Материалы работы представлены на конференции научного отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и на втором Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи-2016».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых две в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования изложены в тезисах докладов научных конференций: второго Петербургского онкологического форума «Белые ночи-2016», в совместных докладах на съездах онкологов и заседаниях Научного общества онкологов Санкт-Петербурга.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 108 страницах, включает 37 таблицы и 14 рисунков. Список литературы состоит из 114 источников, в том числе 43 отечественных и 71 иностранных авторов.

Положения, выносимые на защиту

1. Объективная оценка информативности современных способов клинической и лучевой диагностики на этапе предоперационного обследования больных с опухолями щитовидной железы показывает преимущества магниторезонансной томографии органов шеи в сравнении с ультразвуковым сканированием для выявления скрытой инвазии капсулы щитовидной железы с поражением паратрахеальной клетчатки.

2. Ультразвуковое сканирование области шеи оказывается наиболее информативным для выявления регионарного метастазирования рака щитовидной железы.

3. Все заключения, полученные по результатам дополнительных методов исследования, о наличии или отсутствии местного распространения рака щитовидной железы на соседние органы шеи носят предварительный характер и не могут рассматриваться, как окончательные для определения лечебной тактики.

4. Выбор лечебной тактики при раке щитовидной железы может быть обоснован при комплексной оценке результатов предоперационного обследования в совокупности с клиническими проявлениями заболевания.

Глава 1.

Современные представления о характере заболевания и возможностях раннего выявления местного распространения рака щитовидной железы (Обзор литературы)

1.1 Эпидемиология.

Рак щитовидной железы занимает доминирующее место среди злокачественных новообразований эндокринной системы. Уровень заболеваемости сохраняет устойчивую тенденцию к росту. В структуре всех злокачественных новообразований РЩЖ занимает около 0,5-3% [8, 23, 41]. Рак щитовидной железы значительно чаще встречается у женщин (соотношение женщины: мужчины = 3:1), что объясняется особенностями гормонального статуса. Ежегодно выявляется около 8000–9500 случаев РЩЖ в России, из них 1000–1500 у мужчин и 7000–8000 у женщин. Данные по Санкт-Петербургу в период с 1990 по 2003 гг. составляли 1,4-2,2 (на 100000) у мужчин и 3,5-6,7 (на 100000) у женщин [23]. Заболеваемость РЩЖ по данным различных авторов приходится на возраст 41 – 45 лет, но нередки случаи диагностирования злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ) в молодом, юношеском и даже детском возрасте. Доля больных с опухолевым процессом I-II стадий доходит до 75,0 %, III стадии-15,4%. У 8,5% пациентов при установлении диагноза были выявлены метастазы в отдаленных органах.

Показатель выявления злокачественных новообразований ЩЖ при проведении профилактических осмотров составил 16,7%. На конец 2006 года число больных с данной патологией, состоявших на учете в онкологических учреждениях, составляло 94478 человек. Из них 57249 пролеченных пациентов наблюдаются 5 лет и более без признаков прогрессирования [30].

1.2 Патогенез.

Наиболее важную роль в развитии рака щитовидной железы отводят ионизирующему излучению, наследственности, стрессам, хроническому дефициту йода [18,43]. Причем ионизирующее излучение, среди множества факторов экзогенного характера, занимает лидирующую позицию, что было доказано в различных научных публикациях [16,10,30,29]. Аварии на Чернобыльской АЭС послужила причиной роста первичной заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы у лиц, проживающих на данной территории [4,2,12,26].

Факторы внутренней среды организма являются одной из главных причин возникновения спонтанных раков, которые влияют на генетический контроль нормального онтогенеза щитовидной железы и способствуют разрастанию опухолевых клеток. В следствии этого пусковым механизмом развития спонтанного рака является мутационный процесс, который может возникнуть в любом организме [19]. Так эндогенные причины возникновения рака ЩЖ достаточно изучены при медуллярном раке в виде наследственной патологии, которая встречается в 10 – 25 % случаев и может быть представлена как в качестве изолированного поражения, так и входит в состав синдромов множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН-2).

Одним из основных вопросов в онкологии является взаимосвязь рака щитовидной железы и "фоновых" процессов, так как он имеет прямое отношение к канцерогенезу. Ведущей причиной гиперплазии щитовидной железы является дефицит йода в организме. Обычно такая гиперплазия является компенсаторной, но иногда может быть необратимой. Таким образом, узловой зоб, диффузная и узловатая гиперплазии, доброкачественные опухоли (аденома), нередко предшествуют развитию злокачественных новообразований в щитовидной железе [29].

Среди факторов, влияющих на риск развития РЩЖ, особое внимание уделяется количеству йода, поступающего в щитовидную железу и лучевой нагрузке. Интенсивность захвата йода щитовидной железой определяется как содержанием йода в окружающей среде, так и особенностями функционирования «йодной ловушки» [7]. В качестве предрасполагающего фактора, проводящего к развитию РЩЖ у взрослых и детей большинство исследователей отдают предпочтение недостатку йода [8, 42]. Так же существует мнение противоположного характера [90]. В связи с этим не существует единого мнения в отношении того, частота каких морфологических вариантов РЩЖ модифицируется в наибольшей степени под влиянием дефицита или избытка йода. Так, по одним данным, в случае заметной недостаточности йода в организме (экскреция йода – менее 5070 мкг/сут.) относительный прирост заболеваемости происходит за счет фолликулярных карцином, а папиллярный рак начинает доминировать, напротив, при использовании йодной профилактики [62]. По другим наблюдениям, особой зависимости гистотипа РЩЖ от поступления йода ингаляционным путем, с водой и пищевыми продуктами не выявлено.

Некоторые исследователи полагают, что механизм воздействия йода на щитовидную железу опосредован изменениями в секреции ТТГ, другие подобного отклонения в тиреоидном гомеостазе не усматривают [73].

Помимо неблагоприятных факторов окружающей среды, связанных с промышленным производством и использованием атомной энергии, источниками нежелательного облучения щитовидной железы могут служить и терапевтические мероприятия, проводимые по поводу внетиреоидной патологии (лимфопролиферативные заболевания, опухоли головы и шеи и т.д.). Риск радиоиндуцированных опухолей щитовидной железы у людей, подвергавшихся в упомянутом контексте лучевой терапии, в течение первых 5 лет в 1550 раз выше, чем у больных, не получавших данный вид терапии [72]. Канцерогенное действие ионизирующей радиации наиболее высоко в

возрасте до 15-19 лет, что нередко объясняют значительно большей интенсивностью пролиферации тиреоцитов в этот период времени. В качестве дополнительных патогенетических и модифицирующих факторов радиационного канцерогенеза в тиреоидной ткани рассматриваются доза и тип облучения, пол субъекта, особенности ангиогенеза, аутоиммунные реакции.

1.3 Патоморфологические виды рака щитовидной железы

Клиническая картина, течение и прогноз РЩЖ в решающей степени определяются дифференцировкой и клеточным происхождением опухоли. По степени дифференцировки принято выделять дифференцированный, умеренно дифференцированный и недифференцированный РЩЖ [24].

К дифференцированному РЩЖ относят папиллярный и фолликулярный рак, отличающийся медленным течением и благоприятным прогнозом.

Папиллярная карцинома щитовидной железы (ПРЩЖ) - наиболее распространенная форма рака щитовидной железы, на ее долю приходится 50-60 %. ПРЩЖ обладает благоприятным течением, о чем свидетельствует 10-летняя выживаемость, которая составляет более 90% [83]. Тем не менее, есть данные некоторых авторов, сообщающие о частоте возникновения рецидивов в 8-23% случаев после оперативного лечения [97, 67].

Фолликулярный рак занимает второе место по частоте среди всех карцином щитовидной железы и наблюдается у 10-20% больных. Частота лимфогенного метастазирования составляет 2-10%, гематогенные метастазы наблюдаются в 20% случаев. Для фолликулярного рака характерно поражение костей. Опухоль характеризуется медленным развитием и благоприятным прогнозом. 5-летняя выживаемость составляет 80%, более 10 лет живут 70-75% больных [8, 16].

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из кальцитонин-секретирующих парафолликулярных клеток (С клеток)

щитовидной железы. Данный вид опухоли составляет 4–10% всех случаев рака щитовидной железы [70, 74] и 13,4% всех случаев летального исхода от рака щитовидной железы [78, 113]. МРЩЖ является наиболее агрессивным среди карцином щитовидной железы. Выживаемость при данном заболевании в наибольшей степени зависит от распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. Так, общая 5 летняя выживаемость составляет 50-58 % [23]. Встречаются две формы медуллярного рака- спорадический вариант МРЩЖ (приблизительно 80% случаев) или семейный вариант [47]. Постановка диагноза медуллярного рака в клинической практике является не простой задачей. Поскольку результат цитологического исследования материала аспирационной биопсии не всегда позволяет выявить клетки медуллярного рака. Так, по данным мета-анализа [Trimboli P] диагноз медуллярного рака цитологически верифицирован только в 56 % случаев [105]. Результаты уровня кальцитонина в сыворотке крови и УЗИ щитовидной железы в постановке диагноза медуллярный рак в настоящее время являются предметом дискуссии [105]. В результате этого медуллярный рак чаще всего выявляется после оперативного лечения, что связано с выбором неправильной тактики лечения и дальнейшим неблагоприятным прогнозом заболевания. Таким образом, для определения тактики лечения верификация диагноза медуллярный рак является обязательной.

Недифференцированный или анапластический рак щитовидной железы составляет 4-15 % всех карцином щитовидной железы. Анапластический рак относится к IV стадии заболевания по TNM (стадия IVA опухоль ограничена щитовидной железой, стадия IVB с местной инвазией, стадия IVC с отдаленными метастазами). Низкодифференцированные опухоли щитовидной железы наблюдаются преимущественно у лиц старшей возрастной группы (старше 60 лет). Основная особенность этих новообразований заключается в чрезвычайно быстром, прогрессивном росте

первичной опухоли. Для анапластического рака характерно раннее появление отдаленных метастазов. В клинической картине преобладают симптомы, связанные с интенсивным ростом опухоли. Учитывая быстрое прогрессирование заболевания, медиана выживаемости составляет 5-6 мес. [8, 23].

1.4 Диагностика.

В настоящее время, несмотря на широкий спектр диагностических методов исследований, выявление злокачественных новообразований щитовидной железы (ЩЖ) все еще остается актуальной проблемой для онкологии [8,85, 32]. Особую значимость в предоперационном планировании занимает комплексное обследование пациентов, включающее как субъективные, так и объективные методы исследований.

Диагностические методы для оценки распространенности опухолевого процесса при раке щитовидной железы можно разделить на методы лабораторной и лучевой диагностики.

К методам лучевой диагностики относятся УЗИ, МРТ, ПЭТ-КТ, сцинтиграфия. К методам лабораторной диагностики исследование уровней некоторых гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, кальцитонин, ТТГ), тонкоигольная пункционная биопсия.

У большинства пациентов с доброкачественными и злокачественными узловыми образованиями щитовидной железы отмечается наличие эутиреоза. Несмотря на это, всем пациентам с узловыми образованиями ЩЖ рекомендовано определение сывороточного тиреоглобулина. Если уровень сывороточного ТТГ низкий, то для определения функционирующей способности узлового образования («горячий» или «холодный» узел), пациентам рекомендовано выполнение тиреосцинтиграфии. При нормальных или повышенных показателях уровня тиреоглобулина должны быть выполнены дополнительные методы исследования щитовидной железы [59]. Если содержание сывороточного ТТГ повышено, то рекомендовано

выполнение ТАБ (тонкоигольной аспирационной биопсии) щитовидной железы для определения риска злокачественности узловых образований. Так наиболее часто повышение ТТГ характерно и для тиреоидита Хашимото. Также при повышении ТТГ необходимо определение уровня АТ к ТПО для подтверждения тиреоидита Хашимото [84,114]. Однако определение титра АТ к ТПО имеет незначительную ценность в дифференциальной диагностике тиреоидита Хашимото и рака щитовидной железы [93]. По недавним сообщениям риск малигнизации узловых образований щитовидной железы возрастает при повышении уровня тиреоглобулина. Таким образом определение уровня сывороточного тиреоглобулина было предложено в качестве показателя о наличии злокачественного процесса в щитовидной железе [53].

Измерение уровня кальцитонина для предоперационной диагностики медуллярного рака щитовидной железы остается спорным. По мнению некоторых авторов определение кальцитонина играет немаловажную роль в тех случаях, когда тонкоигольная биопсия оказалась не информативной. Поэтому они предлагают проводить измерение уровня кальцитонина для диагностической оценки узловых образований щитовидной железы [93,92,75, 109]. Другие авторы сообщают, что нет никакого абсолютного порогового значения уровня кальцитонина для дифференцировки медуллярного рака от других узловых образований щитовидной железы различной этиологии. Поэтому измерение уровня кальцитонина может давать ложноотрицательные результаты [69].

Ультразвуковое исследование занимает ведущее место в диагностике узловых образований щитовидной железы. Это связано прежде всего с его высокой разрешающей способностью, доступностью, информативностью. Однако необходимо отметить, что ни один из УЗ-признаков или способов обследования не позволяют отличить доброкачественные узловые образования от злокачественных. Так, например, в одном из исследований

было выявлено, что в 66% доброкачественных узловых образований имелся как минимум один УЗ-признак папиллярного рака щитовидной железы, а в 66% случаев папиллярной карциномы щитовидной железы имелся как минимум один УЗ-признак, характерный для доброкачественного узлового образования. Тем не менее именно совокупность ультразвуковых признаков позволяет выявить высокий риск злокачественности [115,58,66].

УЗИ позволяет оценить размеры, локализацию и характеристики узловых образований, такие как:

- форма (правильная/неправильная)
- эхогенность (ан-/ гипо-/ изо-/ гиперэхогенное)
- структура (однородная/неоднородная)
- контур (четкий/нечеткий, ровный/неровный)
- наличие капсулы (нет/есть)
- наличие кальцинатов (нет/есть – единичные/множественные, микро-/макро)
- ориентация узла (горизонтальная/вертикальная/неопределенная)
- особенности кровотока в узле (интра-/перинодулярный, гипо-/гипер-/аваскуляризация)
- увеличение шейных лимфоузлов (нет/есть – изменены/не изменены) [60, 82].

По данным Kim et al. (2002) для дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными опухолями ЩЖ не мало важное значение имеет форма узлового образования [79]. Так в 97 % случаев при злокачественных опухолях, узловые образования имели неправильную, овальную форму. Однако, довольно часто узловые образования с подобной формой могут встречаться и при тиреоидите [89]. Кальцинаты представляют собой гиперэхогенные структуры, которые могут иметь акустическую тень. При УЗИ кальцинаты могут выявляются как в доброкачественных опухолях щитовидной железы, так и в злокачественных. Но по данным исследований Papini E et al., Khoo ML et al. (2002) в 86-95 % случаях они характерны для

папиллярного рака щитовидной железы [95,80]. Наличие в узле макрокальцинатов, окруженных по периферии микрокальцинатами, может свидетельствовать о некрозе центральной зоны и об образовании псаммомных телец на периферии, что характерно для злокачественных новообразований [102]. Гипоэхогенный ободок, (или halo), довольно часто встречается как при злокачественных, так и при доброкачественных узловых образованиях щитовидной железы [104]. Считается, что этот симптом представляет собой компрессию перинодулярных сосудов, так как доброкачественные узловые образования растут медленно и с увеличением их размера кровеносные сосуды оттесняются к периферии. В большинстве случаев (около 50%) тонкий ободок характерен для доброкачественных узлов и гораздо реже для злокачественных. Некоторые авторы считают, что для злокачественных узлов характерен нечеткий ободок – halo [61]. Более того, при наличии широкого, неравномерного halo подозрительность в отношении злокачественности возрастает (капсулированные опухоли: фолликулярная или гюртле-клеточная карцинома или аденома, инкапсулированный папиллярный рак). Предположительно halo представляет собой зону, не отражающую ультразвуковые волны, на границе между узлом и окружающей тканью щитовидной железы. Границы новообразований щитовидной железы представлены двумя основными группами – четкими и нечеткими. Некоторые злокачественные узлы могут иметь непрерывную границу по большей окружности с отдельными участками прерывистой границы. Таким образом, границы и halo необходимо проследить по всей окружности узла. Для злокачественных узлов с инвазией в ткань щитовидной железы характерна прерывистая граница. Воспроизводимость этого признака при УЗИ невысока, что объясняет противоречивые результаты исследований по выявлению признаков злокачественности [61].

Для оценки внутриопухолевой васкуляризации узловых образований щитовидной железы используется метод ультразвуковой цветной

доплерографии. Кровоснабжение узлов оценивают в зависимости от степени васкуляризации и выделяют гипер-, гипо, аваскулярные образования, а также узлы со средней степенью васкуляризации. При этом выделяют нодулярный, интранодулярный и смешанный типы кровотока [14, 39, 49].

Кисты аваскулярны в 85,3 %, в коллоидных узлах преимущественно наблюдается перинодулярный, умеренной интенсивности кровотоков, в аденомах – смешанный (интра – и перинодулярный) тип кровотока [5, 6,11].

В оценке васкуляризации злокачественных опухолей также не существует единого мнения. Так, большинством авторов отмечено, что для РЩЖ характерна гиперваскуляризация с интра- и перинодулярным типом кровотока [1, 6, 20]. Гиперваскуляризация и усиление кровотока при доплерографии выявляются в 80 % карцином.

На основании поискового исследования А.Д. Зубова с соавторами [15] было показано, что существует корреляция между определенными ультразвуковыми признаками узловых образований щитовидной железы и вероятностью их злокачественной природы. В соответствии с этими данными предложена классификация, в которой выделяют 10 типов узлов щитовидной железы различных по ультразвуковым признакам. Полученные типы узловых образований были объединены в группы, различные по ультразвуковым характеристикам, но имеющие схожие признаки злокачественности: доброкачественные, сомнительные и злокачественные узлы ЩЖ.

К доброкачественным узловым образованиям относятся: коллоидный узел 1 типа, коллоидный узел 2 типа, псевдоузел Хашимото 1 типа.

Сомнительные узловые образования представлены- коллоидным узлом 3 типа, коллоидным узлом 4 типа, псевдоузлом Хашимото 2 типа, кистозным узлом.

Злокачественные узловые образования представлены 3 типами-А, В, С.

Для классификации узлов щитовидной железы и стратификации риска злокачественности Horvath et al. (2011) предложили использовать специально разработанную программу TI-RADS с измененными рекомендациями Jin Kwak et al. [81, 111]. Эта классификация отражает риск злокачественности, выраженный в процентах.

Таблица 1.1

Классификация TI-RADS

Категория по TI-RADS	Ультразвуковой тип узла	Вероятность злокачественности	Рекомендации
TI-RADS 1	норма	0 %	-
TI-RADS 2	Коллоидный 1 типа. Коллоидный 2 типа. Псевдоузел Хашимото 1 типа. Подострый тиреоидит	0 %	наблюдение
TI-RADS 3	Коллоидный 3 типа. Псевдоузел Хашимото 2 типа. Коллоидный 4 типа. Кистозный узел.	0-10%	Наблюдение, ТАБ
TI-RADS 4а	Подозрительный на рак.	10-30%	ТАБ
TI-RADS 4 б	злокачественный	90 %	ТАБ
TI-RADS 5	Узел, злокачественность которого доказана ранее	100 %	ТАБ

Использование классификации TI-RADS позволяет более четко определить показания к проведению ТАБ узловых образований ЩЖ и вследствие этого определить объем хирургического лечения, что способствует сокращению числа необоснованных малоинвазивных и оперативных вмешательств на щитовидной железе [15].

Одним из наиболее достоверных признаков злокачественности является плотная консистенция узла щитовидной железы при пальпации. Однако пальпация узлового образования щитовидной железы является достаточно субъективным методом оценки и во многом зависит от опыта врача, который ее проводит. Поэтому для оценки жесткости, плотности тканей используется новый инструментальный метод – ультразвуковая эластография [45].

В ультразвуковой эластографии используется несколько режимов: режим сдвиговой волны, с усиленным акустическим импульсом и режим реального времени. Наиболее часто для оценки плотности узловых образований щитовидной железы, как правило, используется режим реального времени (RTE). С помощью цветовой эластографии полуколичественным методом проводится вычисление коэффициента жесткости, с последующим сравнением значения плотности узлового образования и окружающей паренхимы щитовидной железы.

Принцип эластографии в реальном времени состоит в том, что плотные образования не деформируются, а эластичные образования обладают способностью сжиматься под давлением. Таким образом, во время небольшого давления датчиком на узловое образование, система анализирует количество искажений, которые возникают при проведении исследования. При эластографии в режиме реального времени система анализирует движение частиц под влиянием давления датчиком. Но данный вид эластографии во многом зависит от специалиста, который проводит

исследование, поэтому его воспроизводимость не всегда оказывается высокой.

Изначально эластография была внедрена для оценки локальных образований молочной железы [56]. В последующем Rago (2007) и Asteria (2008) модернизировали ее для узловых образований щитовидной железы [99,100,48]. При данном исследовании плотная ткань, включая злокачественную опухоль, имеет отображение синего цвета, мягкие ткани отображаются красным и зелёным цветом.

Несмотря на то, что УЗИ является методом с высокой разрешающей способностью, многообразие ультразвуковой семиотики опухолей ЩЖ создаёт определённые трудности в их интерпретации [34]. В целом чувствительность УЗИ в диагностике РЩЖ составляет 46–93 %, специфичность 50–92 %, точность 74–87 % [9, 17, 22, 21, 36].

Важным дополнением сонографии, существенно повышающим ее информативность, является тонкоигольная пункционная биопсия (ТАБ) щитовидной железы [13, 31, 50]. Пункционная биопсия, выполненная под контролем УЗИ, позволяет с большей точностью верифицировать диагноз и улучшить диагностическую ценность полученных результатов до 75-98 % [76, 110]. Проведение тонкоигольной аспирационной биопсии с использованием ультразвуковой навигации позволяет добиться более высокой диагностической точности метода цитологического исследования, даже с узловыми образованиями размерами менее 5 мм [88]. Многие исследователи считают ТАБ методом скрининга [57], чем объясняется высокие показатели чувствительности и специфичности данного метода.

Диагностические свойства данного метода, по литературным данным, варьируется. Чувствительность ТАБ составляет 55—100%, специфичность — 50—90%, точность — 87—92%, частота ложноположительных результатов — 0—20%, ложноотрицательных — 2—95% [3; 49; 96].

В 2008 году разработана Бетестовская классификация, направленная на

интерпретацию результатов ТАБ ЩЖ с оценкой риска злокачественности (91, 108). В соответствии с последней версией классификации выделяют 6 вариантов заключений:

- Неинформативный материал.
- Доброкачественное образование.
- Фолликулярное поражение неопределенного значения/ атипия неопределенного значения (риск злокачественности новообразования 5–10%).
- Фолликулярная неоплазия/ подозрение на фолликулярную неоплазию имеет умеренный риск злокачественности (20–30%).
- Подозрение на злокачественность (высокий риск злокачественности 50–75%).
- Злокачественное образование.

Оценка эффективности использования Бетестовской классификации проводилась различными авторами. С. Theoharis и соавт. (2009) отмечают повышение чувствительности и специфичности ТПАБ, что приводит к более верной тактике ведения пациентов. В то же время применение Бетестовской классификации сопряжено с некоторыми сложностями в использовании той или иной категории, что объясняется отсутствием достаточного числа объективных критериев для пограничных образцов [91, 108].

В последнее время активно внедряется в клиническую практику УЗИ с контрастированием, повышающее качество исследования и обеспечивающее получение новой информации. Начиная с 2008 года во многих странах данная методика широко применяется.

Суть метода основана на использовании микропузырьков газа, обладающие высокой степенью эхогенности. Градиент эхогенности между микропузырьками и биологическими тканями достаточно велик, это позволяет формировать ультразвуковое изображение с высоким контрастом.

Микропузырьки газа приводят к созданию выраженной границы между

фазами вещества, в результате чего ультразвуковые волны отражаются от сосудистого образования (опухоли) в большем проценте. В качестве контрастного вещества наиболее часто применяется SonoVie, который относится к контрастным веществам нового поколения. В данном контрастном препарате микропузырьки заполнены газом – или гексафторидом серы или перфторуглеродом [65].

УЗИ с контрастированием обладает рядом преимуществ[65, 112, 86]:

- обладает высокой способностью к дифференцировки мягких тканей по сравнению с традиционным УЗИ;
- не требуется применение инвазивной катетеризации;
- не используются йодсодержащие контрастные вещества;
- значимо меньший риск нефротоксичности;
- нет необходимости в анестезии или седации;
- использование небольшого количества контрастного вещества (не менее 2 мл);
- применяется также в случаях, когда пациенты имеют избыточный вес и существуют трудности в использовании других методов диагностики;
- данный метод позволяет оценивать кровоток внутри узлового образования щитовидной железы.

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование обладает рядом преимуществ перед КТ и МРТ. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов не требует специальной подготовки пациента и абсолютно безопасен, что позволяет его использовать с минимальными интервалами между исследованиями. Ультразвуковая диагностика с применением контрастных препаратов так же проводится пациентам с наличием аллергических реакций на контрастные препараты, используемые при рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии.

Использование контрастных веществ в ультразвуковой диагностике не

отягощено побочными эффектами. Информативность данного метода диагностики довольно высокая, а сама методика является не инвазивной [65].

Магнитно-резонансная томография – это один из методов лучевой диагностики, при котором возможно получить как послойное, так и трехмерное изображение любого участка тела. На сегодняшний день из всех методов лучевой диагностики МРТ является самым точным, т.к. позволяет получить изображение с наибольшей контрастностью. Практически в 90% случаев обеспечивает точную оценку местной распространенности опухолевых процессов в отношении как первичного очага в щитовидной железе, так и регионарных метастазов в лимфатические узлы шеи.

С помощью МРТ можно определить объемные образования размером вплоть до 1-2 мм, оценить его контуры, наличие капсулы и её состояние, определить, прорастает ли это образование в соседние ткани, не смещает ли оно рядом расположенные органы.

По сравнению с другими методами лучевой диагностики, МРТ позволяет оценить состояние гортани, трахеи, голосовой щели, отношение опухоли к магистральным сосудам. МРТ позволяет выявить метастатически измененные лимфатические узлы, располагающиеся позадитрахеально, за грудиной, вдоль сосудисто-нервного пучка. По данным Тимофеевой Л.А. с соавторами специфичность метода составила 89%, точность 91%, чувствительность 93% [37].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – представляет собой комбинированный метод одномоментной функциональной и структурно-анатомической диагностики, позволяющий значительно повысить диагностические параметры лучевых методов исследования. Данный метод позволяет получить информацию о метаболизме и перфузии как нормальных так и патологически измененных тканей на клеточно-молекулярном уровне. Основными показаниями к проведению ПЭТ-КТ является выявление

рецидива первичной опухоли и метастатического поражения. Так же если на фоне высокого уровня тиреоглобулина по данным сцинтиграфии не наблюдалось очагов накопления I-131, либо была выявлена отрицательная динамика после лечения, больным рекомендовано проведение ПЭТ-КТ [63].

При выявлении рецидивов рака щитовидной железы чувствительность ПЭТ-КТ варьировалась от 75-80 %, а специфичность -90 % [94].

С распространением ультразвуковых методов исследований значение радионуклидных методов исследований в диагностике узловых образований щитовидной снизилось, однако в некоторых случаях тиреосцинтиграфия по-прежнему широко используется [26].

Метод тиреосцинтиграфии основан на различиях в поглощении радионуклидов в опухолевой и здоровой тканях щитовидной железы, с помощью которых можно оценить степень распространенности опухолевого процесса. Для исследования применяются изотопы I 131, I 123, Tc 99m, селективно поглощаемые функционирующей тканью щитовидной железы.

Чаще всего сцинтиграфия используется для оценки радикальности проведенного лечения, наличия остаточной ткани щитовидной железы, ее локализации. Кроме того, сцинтиграфия показана для выявления эктопированной щитовидной железы, функционирующих метастазов, при загрудинном расположении опухоли. Радиофармпрепарат накапливается исключительно в области узла и не накапливается в других отделах органа.

На полученных изображениях участки, окрашенные в красный цвет, носят название «горячих» и указывают на интенсивную выработку тиреоидных гормонов данной частью органа. Синие участки, или «холодные», соответствуют частям железы с низкой активностью и слабой выработкой гормонов. «Горячий» узел интерпретируется как доброкачественный. Однако известны случаи, когда при сцинтиграфии рак щитовидной железы представлен «горячим» узлом [27, 51, 64]. «Холодный» узел в некоторых случаях также может быть доброкачественным.

По данным мета-анализа P. Roger (2002) из 100 исследуемых больных с «холодными» узлами на сцинтиграмме только у 17 был гистологически верифицирован рак щитовидной железы [103].

Несмотря на эффективность и безопасность проведения радиоизотопного сканирования, этот метод имеет некоторые минусы. Сцинтиграфия не эффективна при дифференцировке «холодных» узлов при раке щитовидной железы и доброкачественными образованиями. Она также не определяет участки размером менее 1 см, что может стать причиной поздней диагностики заболеваний.

Для уточнения вовлечения в опухолевый процесс трахеи, гортани, глотки, пищевода необходимо выполнение эндоскопических методов исследования, включающих ларингоскопию, трахео-, эзофагоскопию. Данные методы исследования позволяют получить полную информацию о состоянии верхних дыхательных и пищеварительных путей.

Фибробронхоскопия выявляет как прямые, так и косвенные признаки поражения трахеи. К прямым эндоскопическим признакам поражения трахеобронхиального дерева относятся наличие экзофитной опухолевой ткани в просвете трахеи и/или бронха; опухолевые инфильтраты слизистой оболочки с плоской или неровной, бугристой, шероховатой поверхностью бледно-розового цвета, с расширенными инъецированными сосудами. Косвенным признаком поражения трахеи могут быть сглаженность складок слизистой оболочки, гиперемия с расширенной сосудистой сетью; выбухание по задней стенке трахеи.

Для выявления метастатического поражения легких целесообразно выполнение КТ органов грудной клетки.

1.5 Лечение.

В лечении рака щитовидной железы применяются следующие виды лечения: хирургический, радиодотерапия, лучевая терапия, химиотерапия.

Тактика лечения зависит от типа рака щитовидной железы и степени распространения опухолевого процесса.

Хирургическое лечение является приоритетным. Объем оперативного лечения зависит от ряда факторов, таких как: локализации образования, размеров первичной опухоли и объема поражения регионарных лимфатических узлов, наличием инвазии в те или иные анатомические структуры, морфологической природы опухоли.

При этом должны учитываться следующие прогностические факторы: возраст пациентов, морфологическая дифференцировка опухоли, половая принадлежность, наличие экстра tireоидного распространения опухоли и двустороннего поражения лимфоузлов шеи, повышающего риск развития метастазов в легких [75].

Минимальным объемом оперативного лечения является гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка [92].

Выполнение профилактической центральной лимфодиссекции является спорным вопросом, поскольку не влияет на отдалённые результаты лечения, но позволяет уточнить стадию заболевания [93,46]. При больших размерах опухоли или инвазии за пределы капсулы железы рекомендовано выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией [109]. Метастатическое поражение лимфоузлов на шее является показанием для проведения шейной лимфодиссекции.

При возникновении рецидива заболевания, прорастание злокачественной опухолью трахеи, магистральных сосудов, пищевода, хирургическое лечение носит расширенно комбинированный характер. При поражении трахеи возможно выполнение циркулярной резекции органа с формированием анастомоза конец в конец. При поражении гортани одновременно с резекцией верхних колец трахеи выполняется ларингэктомия с формированием трахеостомы. Если же по данным предоперационного обследования выявлено врастание опухолевого конгломерата во внутреннюю

яремную вену, то целесообразно выполнение операции типа Крайля, сопровождающейся резекцией внутренней яремной вены.

Лечение пациентов с анапластическим раком, учитывая агрессивный характер заболевания, должно быть начато как можно раньше. Пациентам с местно-распространенным процессом проводится хирургическое лечение. При распространённом процессе и невозможности оперативного лечения рекомендовано проведение лучевой терапии или химиотерапии.

С целью улучшения результатов лечения может быть рассмотрена адъювантная лучевая терапия с химиотерапией или без нее, как у пациентов с резектабельной опухолью, так и с нерезектабельной. Из-за быстрого роста анапластического рака химиотерапия должна проводиться сразу после оперативного лечения. Традиционно в качестве химиопрепарата используется доксорубицин с добавлением препаратов платины или без них. В ходе проведенного исследования в лечении анапластического рака щитовидной железы с применением таксанов были получены обнадеживающие результаты [44, 68, 52].

Особую сложность представляет лечение больных с неоперабельными формами медуллярного, рецидивными опухолями и с высокодифференцированным раком, устойчивый к терапии радиоактивным йодом.

В настоящее время ведутся активные исследования по применению таргетной терапии. В частности изучается активность ингибиторов тирозинкиназы (вандетаниб) в отношении медуллярного и рефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы. Результаты II-III фаз клинических исследований, проведенных до настоящего времени, показывают частичный ответ в диапазоне от 14% до 49% и стабилизацию процесса от 34% до 68% [54].

1.6 Прогноз заболевания.

Клиниками Mayo, Lahey были разработаны системы, позволяющие определить прогноз заболевания. Данные системы представлены в таблице.

Таблица 1.2

Системы, позволяющие определить прогноз заболевания.

<p>AGES (возраст, дифференцировка опухоли, степень распространения опухоли, размеры опухоли). Прогностическая оценка = $0.05 \times$ возраст (если возраст ≥ 40 г)</p> <p>+ 1 (grade 2) + 3 (grade 3 или 4) + 1 (если есть выход за пределы железы) + 3 (наличие отдаленных метастазов) + $0.2 \times$ размеры опухоли (максимальный диаметр в см)</p> <p>Оценка 20-летней выживаемости по AGES: $\leq 3.99 = 99\%$; $4-4.99 = 80\%$; $5-5.99 = 67\%$; $\geq 6 = 13\%$</p>
<p>AMES (возраст, наличие метастазов, выход за пределы железы, размер)</p> <p>Низкий риск: - молодой возраст (мужчины ≤ 40 л, женщины ≤ 50 л) без метастазов; - мужчины ≥ 40 л, женщины ≥ 50 л (папиллярный рак, минимальный выход за пределы капсулы железы) Размеры первичной опухоли < 5 см Отсутствие отдаленных метастазов</p> <p>Высокий риск: все пациенты с отдаленными метастазами Выход опухоли за пределы капсулы железы Размеры первичной опухоли ≥ 5 см у мужчин > 40 л, женщин > 50 л)</p> <p>Оценка 20-летней выживаемости по системе AMES: Низкий риск = 99% Высокий риск = 61%</p>
<p>MACIS (наличие метастазов, возраст пациента, радикальность операции, местная инвазия и размеры опухоли)</p> <p>Прогностическая оценка = 3.1 (возраст < 40 л) или $0.08 \times$ возраст (если возраст ≥ 40 л)</p> <p>+ $0.3 \times$ размеры опухоли (максимальный размеры, см) + 1 (нерадикальная операция) + 1 (наличие местной инвазии) + 3 (наличие отдаленных метастазов)</p> <p>Оценка 20-летней выживаемости по MACIS: $< 6 = 99\%$ $6-6.99 = 89\%$ $7-7.99 = 56\%$ $\geq 8 = 24\%$</p>

Эти три системы помогают врачу определить прогноз заболевания после хирургического лечения.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностики опухолевых заболеваний щитовидной железы, необходим поиск единого алгоритма предоперационного обследования больных с распространенным раком щитовидной железы, позволяющего сократить сроки диагностики и облегчить выбор лечебной тактики.

Глава 2.

Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужили данные из амбулаторных карт, историй болезни пациентов, проходивших обследование и лечение в ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России за период с 1985 по 2016 год, полученные при обследовании пациентов с распространенным раком щитовидной железы, с использованием современных методов исследования.

2.1. Объем исследования, общая характеристика и состав больных.

В исследование включено 698 больных с узловыми новообразованиями щитовидной железы.

Мужчины составили меньшую часть пациентов (187 больных, или 26,8%), женщины – основную часть обследованных больных (511 пациенток, или 73,2%).

Возраст пациентов включал широкий диапазон: от 6 до 83 лет. Средний возраст больных составил $48,26 \pm 0,6$ лет.

Распределение больных по возрастным группам и половому признаку представлено в таблице 2.1

Таблица 2.1

Распределение больных раком щитовидной железы по возрасту и полу

Возрастная группа	Пол		Всего	
	Мужчины	Женщины	Абс. число	%
0 до 17	7	17	24	3,4
18 до 30	21	66	87	12,5
31 до 40	20	85	105	15,0
41 до 50	34	82	116	16,6
51 до 60	44	124	168	24,1
61 до 70	37	90	127	18,2
71 и старше	24	47	71	10,2
Всего	187	511	698	100,0

Таблица 2.2

Распределение пациентов по локализации первичной опухоли в зависимости от пола

Локализация по долям	Пол		Все группы
	мужчины	женщины	
Левая доля	59(31,6%)	175(34,2%)	234(33,5%)
Правая доля	81(43,3%)	199(38,9%)	280(40,1%)
Перешеек	3(1,6%)	14(2,7%)	17(2,4%)
Локализация опухоли в обеих долях	22(11,8%)	64(12,5%)	86(12,3%)
Тотальное поражение щитовидной железы	11(5,9%)	24(4,7%)	35(5,0%)
Левая доля с переходом на перешеек	5(2,7%)	13(2,5%)	18(2,6%)
Правая доля с переходом на перешеек	6(3,2%)	20(3,9%)	26(3,7%)
Эктопированная доля ЩЖ	-	2(0,4%)	(0,3%)
Всего	187(100 %)	511(100%)	698(100%)

При анализе цифрового материала таблицы 2.2 видно что, у 280 (40,1 %) пациентов из 698 обследованных опухолевый процесс чаще всего локализовался в правой доле щитовидной железы. Из них женщин составило – 199 (71,1%) человек и 81 (28,9%) мужчины.

Поражение левой доли наблюдалось у 234 пациентов (33,5%), из них 175 (34,2%) женщин и 59 (31,6%) мужчин. Также наблюдалось изолированное поражение перешейка у 17 (2,4%) пациентов, из них 14 (79,2%) женщин и 3 (20,8%) мужчин. У 86 (12,3%) пациентов отмечалось

двустороннее поражение щитовидной железы, из них 64(75,7%) женщины и 22 (24,3%) мужчины.

Тотальное повреждение щитовидной железы наблюдалось у 35 (4,8%) пациентов, женщин 24 (72,5%), мужчин 11 (27,5%). У двух (0,4%) пациентов женского пола выявлена эктопированная доля щитовидной железы, располагающаяся в области щитовидного хряща гортани и в подчелюстной области.

В работе использована международная классификация рака щитовидной железы по системе TNM в седьмой редакции 2009 г.

T – первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

T1a– опухоль до 1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ.

T1b– опухоль 1-2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ.

T2 – опухоль от 2 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ.

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ, либо любая опухоль с минимальным экстра tireоидным распространением (прорастание в грудино-щитовидную мышцу или перитиреоидные мягкие ткани).

T4a – опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы ЩЖ с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв.

T4b – опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию либо медиастинальные сосуды.

N - регионарные лимфатические узлы.

Распространенность регионарного метастазирования оценивали по результатам комплексной оценки всех способов диагностики. При этом

ориентировались на материалы К.Т. Robbins et al. (1991), R.L. Fabian (2003): регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы шеи и верхнего средостения, существует шесть уровней лимфооттока (рис. 2.4).

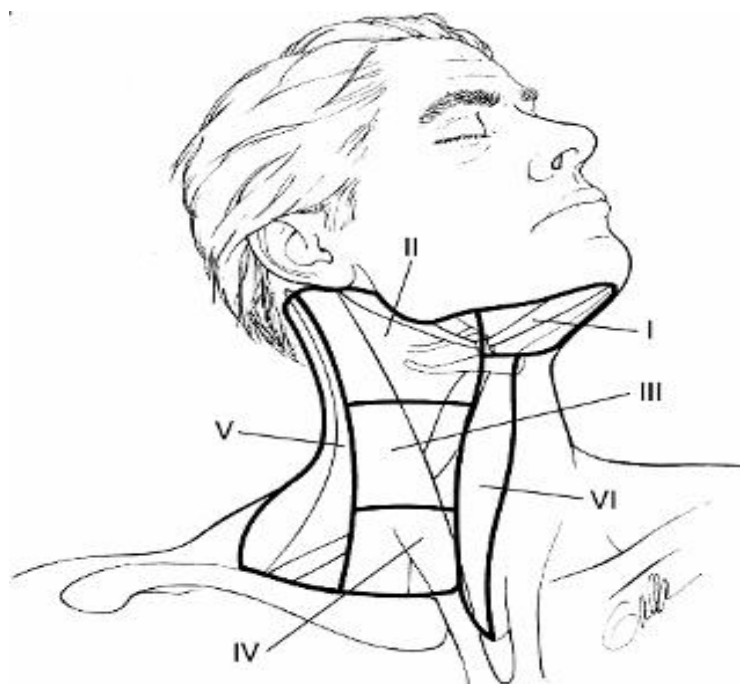


Рисунок 2.1. Уровни регионарных лимфатических узлов шеи.

По К.Т. Robbins, J.E. Medina, G.T. Wolfe et al. (1991), Fabian R.L. (2003)

Обозначения: I. Подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы.

II. Верхние яремные лимфатические узлы (по ходу сосудисто-нервного пучка шеи выше бифуркации общей сонной артерии или подъязычной кости).

III. Средние яремные лимфатические узлы (между краем лопаточно-подъязычной мышцы и бифуркацией общей сонной артерии).

IV. Нижние яремные лимфатические узлы (от края лопаточно-подъязычной мышцы до ключицы).

V. Лимфатические узлы заднего треугольника шеи.

VI. Пре-, паратрахеальные, претиреоидные и крикотиреоидные лимфатические узлы.

Окончательное заключение соответствовало общепринятым правилам.

Nx – недостаточно данных для оценки состояния узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения узлов.

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

N1a – поражены претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные (Delphian) лимфатические узлы (уровень VI).

N1b – метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралатеральное) шейных лимфоузлов (уровень I, II, III, IV, V) или заглочочных или верхних медиастинальных.

M – отдаленные метастазы

M0 – метастазы в отдаленных органах не определяются

M1 – отдаленные метастазы установлены.

2.2 Клиническая характеристика пациентов с распространенным раком щитовидной железы

Выполнен анализ данных по отдаленному метастазированию у пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы.

Таблица 2.3

Частота и локализация отдаленных метастазов

Локализация	Частота(n=72)
Легкие	41(56,9%)
Печень	8(11,1%)
Кости	30(41,7)
Головной мозг	1(1,4%)
Лимфоузлы средостения	8(11,1%)
Надпочечник	3(4,2%)
Молочная железа	1(1,4%)
Мягкие ткани туловища	1(1,4%)

Из таблицы видно, что наиболее часто отдаленные метастазы рака щитовидной железы выявлялись в легких (56,9%) и костях (41,7%). Стоит отметить, что в 23,6 % случаев отмечено наличие полиорганых метастазов.

При анализе ретроспективного и проспективного материала зарегистрированы случаи с первично множественными злокачественными образованиями.

Наряду со злокачественными новообразованиями щитовидной железы встречались различные виды опухолей, наиболее часто рак молочной железы у 14 (42,4%) пациенток, рак матки у 5 пациенток (15,2%), у 4 (12,1%) пациентов рак желудка.

Таблица 2.4

Частота первично множественных онкологических заболеваний в сочетании с заболеваниями щитовидной железы.

ПМЗО	Частота(n=33)
Рак молочной железы	14(42,4%)
Рак матки	5(15,2%)
Рак желудка	4(12,1%)
Лимфома	3(9,1%)
Рак легкого	2(6,1%)
Нейробластома средостения	1(3,03%)

2.3. Методы диагностики

Всем пациентам до начала специального лечения проводили стандартные исследования, включающие лабораторные, инструментальные и морфологический методы. Пациенты были консультированы эндокринологом, терапевтом. Для диагностики узловых образований щитовидной железы, согласно международным рекомендациям применяли следующие методы исследования: ультразвуковое исследование щитовидной железы и лимфоузлов шеи с эластографией, МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, контраст-усиленное УЗИ щитовидной железы. Для пациентов, у которых определялись признаки местного

распространения опухоли и наличие отдаленного метастазирования, выработан стандартный алгоритм обследования. При подозрении распространения опухоли на трахею, гортань, пищевод, дополнительно выполняли фибробронхоскопию, фиброгастродуоденоскопию.

Для исключения отдаленных метастазов, выполнялись следующие исследования: рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография органов брюшной полости, остеосцинтиграфия.

2.3.1. Методика анализа результатов магнитно-резонансной томографии.

Магнитно-резонансную томографию мягких тканей шеи выполняли на аппарате General Electric Signa Excite 1.5 T с применением четырехканальной катушки СТЛ. Стандартный протокол МРТ включал сканирование в сагиттальной, коронарной и аксиальной проекциях с получением T1- и T2-взвешенных изображений. Время сканирования составляло ~ 30 минут, толщина среза 3 мм. В кубитальную вену вводили одномолярный, гадолиний-содержащий контрастный препарат в расчете 0,1 мл на 1 кг массы тела. Далее проводили обработку полученных данных. Врачом-рентгенологом оценивались характеристики первичной опухоли, включающие в себя: размер опухолевого узла, его структуру, локализацию, взаимосвязь с капсулой железы, отношение опухоли к прилежащим анатомическим структурам. При оценке лимфатических узлов врач-рентгенолог описывал следующие характеристики: размер (по короткой оси), структуру (толщину кортикального слоя, наличие или отсутствие жировых ворот, наличие участков некроза), форму узла (овоидная или округлая), контуры (четкие, нечеткие, наличие перинодальной инфильтрации), взаимоотношение с магистральными сосудами шеи.

Магнитно-резонансная томография была выполнена 114 пациентам, из них 26(22,8%) мужчин и 88(77,2%) женщин. Из 114 исследованных больных, у 16 пациентов первичная опухоль отсутствовала.

Таблица 2.5

Частота и локализация опухолевого узла.

Локализация опухолевого узла	n=98 (%)
Поражение левой доли	30(30,6%)
Поражение правой доли	35(35,7%)
Двустороннее поражение щитовидной железы	9(9,2%)
Наличие рецидива в ложе	21 (21,4%)
Наличие остаточной ткани щитовидной железы	3(3,1%)

Анализируя данные таблицы 2.5, можно видеть, что наиболее часто, у 35 (35,7%), пациентов поражалась правая доля, у 9 (9,2%) пациентов отмечалось двустороннее поражение щитовидной железы, у 21 (21,4%) – было выявлено наличие рецидива в ложе щитовидной железы. Размеры всех выявленных узловых образований колебались от 5 до 80 мм, средний размер образований $24,1 \pm 9,2$ мм.

С помощью магнитно-резонансной томографии удавалось выявить распространение опухоли за пределы капсулы щитовидной железы, инвазию в паратрахеальную клетчатку, трахею, гортань, в шейный отдел пищевода, поражение региональных лимфатических узлов.

2.3.3. Методика ультразвукового исследования области шеи для определения местной распространенности опухолевого процесса.

При оценке узлового образования щитовидной железы использовались: режим «серой шкалы» (В-режим), цветное доплеровское картирование, тканевая эластография Hitachi в реальном времени (соноэластография СЭГ).

Исследование не требовало предварительной подготовки пациента. Комплексное ультразвуковое исследование проводили на аппаратах «HITACHI 900», «HITACHI HI VISION Avius», «ALOKA ALPHA 7 ProSound» с использованием датчика с рабочей частотой от 7 до 10 МГц. В настоящее время ультразвуковые аппараты, обладают высокой разрешающей способностью, что позволяет диагностировать мелкие образования до 2-3 мм.

Во время исследования пациент находился на кушетке в положении лежа на спине. Исследование проводили в поперечной, продольной и косой плоскостях. Границами исследования были верхняя апертура грудной клетки снизу, до уровня нижней челюсти сверху и наружных границ бокового треугольника шеи латерально.

При этом оценивали следующие критерии:

- размер узлового образования, место его расположения в щитовидной железе, описывались эхогенность, контур, наличие или отсутствие halo, васкуляризация, а также наличие или отсутствие крупных или мелких кальцинатов;
- состояние лимфатических узлов по ходу сосудов шеи и в паратрахеальной клетчатке (структура, форма, интенсивность отражений, их размеры);
- наличие образований в ложе ранее удаленной щитовидной железы или в ее оставшейся ткани;
- взаимоотношение опухолевого образования или метастатически измененных лимфатических узлов с окружающими структурами (сосудами, трахеей, пищеводом, мышцами).

Для получения информации о кровотоке узловых образований использовали метод цветового доплеровского картирования и энергетического доплера. Исследование кровотока проводили в верхних, нижних, собственных артериях щитовидной железы, а также в артериях, расположенных на границе узлового образования и окружающих тканей щитовидной железы. По степени васкуляризации узловые образования щитовидной железы ЩЖ подразделяли:

- 1) на гипervasкулярные - при наличии кровотока преимущественно по периферии узла;
- 2) смешанные – васкуляризация определяется как по периферии, так и в центре узла;
- 4) аваскулярные – узлы, с отсутствием кровотока в самом узле и вокруг него.

Для получения изображений из более мелких сосудов применяли метод энергетического картирования.

Для определения плотности узловых образований путем дозированного давления на них, применяли метод соноэластографии. При проведении соноэластографии, использовали метод пульсации сонной артерии, врач ультразвуковой диагностики, с помощью ультразвукового датчика, производил внешнее давление на ткань щитовидной железы. Время компрессии составляло от 2 до 5 секунд. Общее время исследования составляло 10–20 минут. Полученные изображения на экране отображались определенной цветовой гаммой с использованием сине-зелено-красных цветов. Плотные структуры тканей окрашивались синими цветами. Мягко-эластичные участки щитовидной железы маркировались зеленой цветовой гаммой (рисунок 2.2).

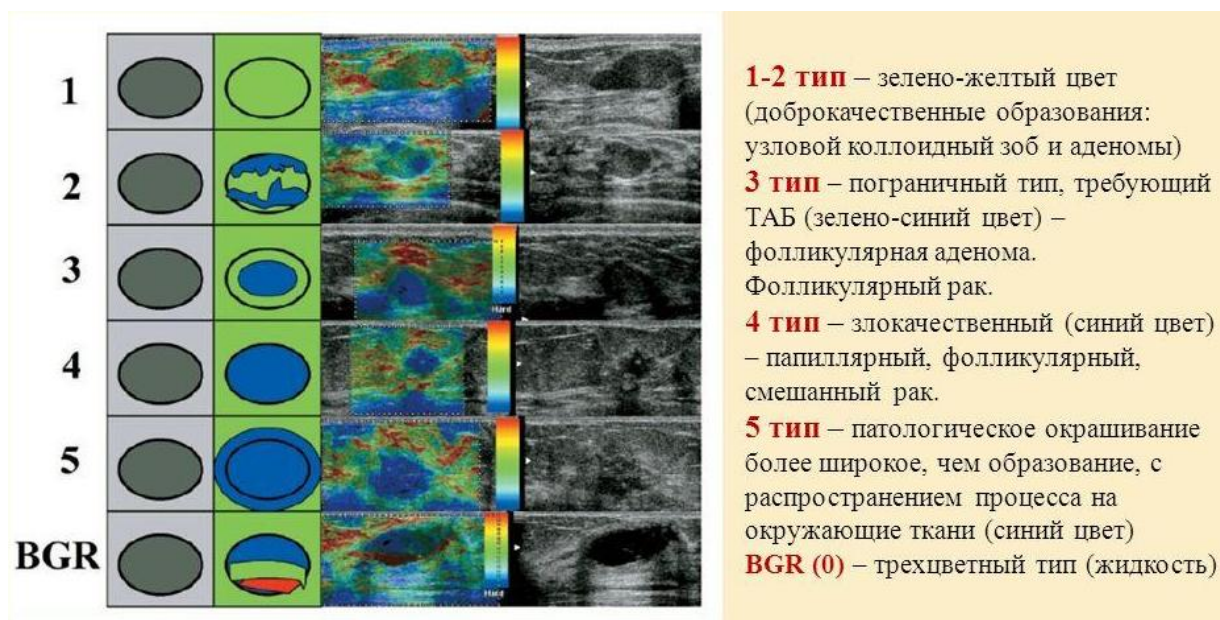


Рисунок 2.2. Шкала эластичности для узловых образований щитовидной железы (модифицировано Rago и Asteria).

Комплексное применение соноэластографии и В-режима позволяло выявлять образования размерами менее 10 мм, более точно определять отношение образования к капсуле железы.

Ультразвуковое исследование было выполнено 452 пациентам. Из них 109 (24,1%) мужчин и 343 (75,9%) женщины.

Таблица 2.6

Частота и эхогенность опухолевого узла

Эхогенность опухолевого узла	n=381(%)
Изоэхогенный	36(9,4%)
Гипоэхогенный	302(79,3%)
Гиперэхогенный	14(3,7%)
Гетероэхогенный	29 (7,6%)

Как видно из таблицы 2.6 , наиболее часто опухоль имела гипоэхогенную структуру – у 302 (79,3%) пациентов, у 36 (9,4 %) изоэхогенную структуру.

При проведении соноэластографии наиболее часто узловые образования картировались синим цветом, что характерно для 4 эластотипа, наиболее реже узловые образования картировались мягким 2 эластотипом. В таблице 2.7 представлено распределение эластотипов.

Таблица 2.7

Частота встречаемости эластотипов.

Тип цветового паттерна	n=142 (%)
2	11 (7,7%)
3	37 (26,1%)
4	90 (63,4 %)
5	4(2,8)
всего	142 (100%)

Дифференцировка узловых образований производилась в соответствии с классификацией TIRADS. В таблице 2.8 представлено распределение пациентов по полу и типу TIRADS.

Таблица 2.8

Распределение пациентов по полу и типу TIRADS

TIRADS	Пол		Всего
	мужчины	женщины	
2	1	2	3(5%)
3	1	4	5 (8,3%)
4a	0	4	4(6,7%)
4b	0	4	4(6,7%)
4c	2	6	8(13,3%)
5	3	16	19(31,7%)
6	4	13	17(28,3%)
Итого	11	49	60 (100%)

Согласно данным таблицы 2.8, 60 пациентам проведено УЗИ с последующей интерпретацией узлов щитовидной железы согласно классификации TIRADS. При анализе данных, у 3 пациентов узловые образования отнесены к TIRADS 2, у 8 пациентов TIRADS 4c, у 19 пациентов TIRADS 5, у 17 пациентов TIRADS 6.

Ультразвуковое сканирование области шеи позволило выявлять поражение лимфатических узлов.

Контраст-усиленное УЗИ щитовидной железы выполнялось на аппарате «HITACHI HI VISION Avius». Контрастная усиленная УЗ-ангиография очаговых образований с помощью препарата Sonovue Bracco при внутривенном медленном введении 2,4 мл контрастного вещества с использованием низкоамплитудного механического индекса 0,06–0,08. Принцип действия контрастного препарата заключается в образовании

микропузырьков газа в микрососудах ткани ЩЖ, что создает границу фаз, от которой отражаются УЗ-волны, исходящие от датчика УЗ-аппарата. Контраст-усиленное УЗИ было выполнено 50 пациентам со злокачественными узловыми образованиями щитовидной железы. При выполнении УЗИ с контрастированием рак щитовидной железы характеризовался повышенным контрастированием в артериальную фазу с неравномерным накоплением контраста от периферии к центру в виде единичных локусов сосудов. В венозную и отсроченную фазы контраст накапливался так же неравномерно и в той же последовательности. Узел оказывался гипоконтрастным по отношению к ткани железы. Симптом вымывания определяется через 20–40 с.

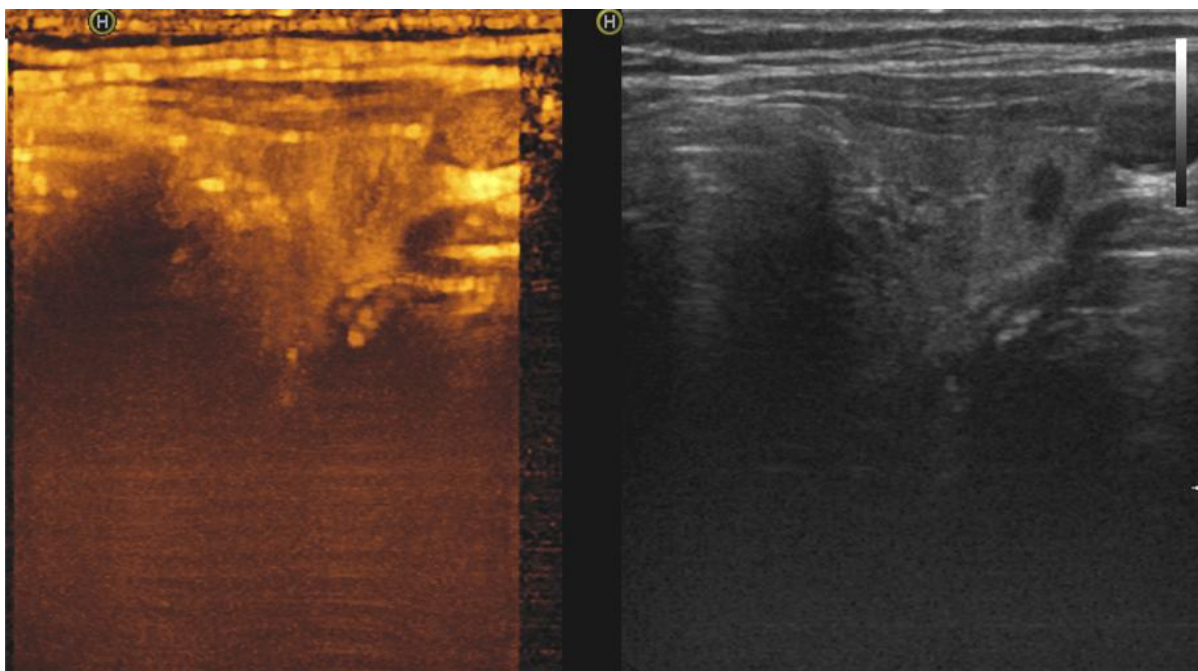


Рисунок 2.3. Контраст-усиленное УЗИ щитовидной железы.

2.3.4. Патоморфологическая и молекулярно-генетическая оценка опухолей щитовидной железы.

После УЗИ щитовидной железы и лимфоузлов, пациентам выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию узловых образований под УЗ-контролем. Пункция новообразований щитовидной железы выполнена 383 пациентам.

Цитологические исследования позволяли оперативно и с достаточной точностью дать предварительную оценку клинической ситуации. Интерпретацию результатов микроскопии с 2015 г производили в соответствии с классификацией Bethesda 2007 г. Из 383 выполненных пункционных биопсий узловых образований щитовидной железы в 60 случаях данные цитологического заключения интерпретированы согласно классификации Bethesda 2007 г.

Таблица 2.9

Распределение пациентов в соответствие с классификацией Bethesda

Диагностическая категория	Количество пациентов (n=60)	Процентное соотношение (%)
Bethesda 1	0	0
Bethesda 2	0	0
Bethesda 3	7	11,7
Bethesda 4	7	11,7
Bethesda 5	15	25,0
Bethesda 6	31	51,6
Всего	60	100 %

Согласно таблице 2.9, данные цитологического исследования были интерпретированы как диагностическая категория 6 у 31 (51,6 %) пациента, что говорит нам о том, что в 97 – 99 % случаев имеет место рак щитовидной железы. Диагностическая категория 5 встречалась у 15 (25 %) пациентов, что в 50-75 % свидетельствует о злокачественности процесса. Диагностическая

категория 3 встречалась у 7 (11,7 %) пациентов, что в 5-10 % свидетельствует о злокачественности процесса.

По данным цитологического заключения наиболее часто встречался папиллярный рак, что составило 69,2%. У 4 (0,6%) пациентов по данным цитологического заключения была верифицирована аденома.

Таблица 2.10

Распределение больных в соответствии с цитологическим заключением

Клеточный тип опухоли	Частота(n=383)
Папиллярный рак	265(69,2 %)
Фолликулярный рак	23(6,0%)
Медуллярный рак	12(3,1%)
Низкодифференцированный рак	9(2,2%)
Анапластический рак	2(0,5%)
Фолликулярная опухоль	53(13,8%)
Клетки Гюртле	5(1,3%)
Клетки тиреоидного эпителия	10(2,6%)
Фолликулярная аденома	4(1,1%)
Всего	383(100%)

Патоморфологическое исследование выполнено всем пациентам, окончательный диагноз был морфологически верифицирован. В таблице 2.11 указаны гистологические типы узловых образований щитовидной железы.

Таблица 2.11

Распределение пациентов по патогистологическому типу опухоли.

Клеточный тип опухоли	Пол		Все группы
	мужчины	женщины	
Дифференцированный Рак (папиллярный, фолликулярный)	151(86,3%)	441(93,2%)	592(91,3%)
Медуллярный рак	8(4,6%)	16(3,4%)	24(3,7%)
Низкодифференцированный рак	9(5,1%)	11(2,3%)	20(3%)
Анапластический рак	2(1,1%)	3(0,6%)	5(0,8%)
Неясный потенциал злокачественности	4(2,3%)	1(0,2%)	5(0,8%)
Лимфома	-	1(0,2%)	1(0,2%)
Тиреоидит Риделя	1(0,6%)	-	1(0,2%)
Итого	175(100 %)	473(100 %)	648(100%)

Дифференцированный рак у мужчин выявлен в 151 (86,3,5%) из 175 обследованных пациентов, у женщин в 441 случае (93,2%) из 473. Недифференцированный рак щитовидной железы был обнаружен у незначительного числа больных.

По данным гистологического заключения у 99 пациентов было выявлено распространения опухоли на капсулу железы (таблица 2.12). Из них 77 (77,8%) - женщины, 22 (22,2%) - мужчины. Гистологическое исследование позволяло наиболее точно оценить степень вовлеченности капсулы щитовидной железы в опухоль. Так у 55 больных было выявлено

полное прорастание всех слоев капсулы железы, у 44 пациентов констатирована только инвазия в капсулу без выхода опухоли за ее пределы.

Таблица 2.12

Распределение пациентов по распространению опухоли на капсулу щитовидной железы по данным гистологического заключения.

Пол	Отношение к капсуле		
	Прорастание капсулы	Инвазия в капсулу	Итого
Мужчины	16 (29,1%)	6 (13,6%)	22(22,2%)
Женщины	39(70,9%)	38(86,4%)	77(77,8%)
Все группы	55(100,0%)	44(100%)	99(100%)

Молекулярно-генетическое позволяли более точно оценить биологическую структуру опухоли.

Выявление BRAF-мутации в настоящее время используется как дополнительный фактор для определения объема оперативного лечения, тактики ведения пациента в послеоперационном периоде, определения риска развития рецидива при РЩЖ. Молекулярно-генетическое исследование патоморфологического материала на наличие BRAF-мутации V600E было выполнено в 41 (100%) случае. Из них 6(14,6%) мужчин и 35(85,4%) женщин.

Согласно данным таблиц 2.13 у 24 (57,1%) пациентов выявлена BRAF-мутация, у 17 (42,9%) пациентов BRAF-мутация не обнаружена. Средний возраст BRAF положительных пациентов колебался от 30 до 73 лет, что в среднем составило 48,75. Из 24 пациентов с положительной BRAF-мутацией, 20 пациентам выполнена тиреоидэктомия, 3 пациентам

гемитиреоидэктомия, 1 пациенту удаление рецидива опухоли щитовидной железы.

Таблица 2.13

Распределение больных по наличию BRAF-мутации.

Пол	BRAF-мутация		
	обнаружена	не обнаружена	Итого
Мужчины	4 (16,7%)	2(11,8%)	6(14,6%)
Женщины	20(83,3%)	15(88,2%)	35(85,4%)
Все группы	24(100%)	17(100%)	41(100%)

Таблица 2.14

Распределение больных по морфологическому типу опухоли и наличию BRAF-мутации.

Гистологический тип опухоли	BRAF-мутация	
	обнаружена	не обнаружена
Папиллярный рак	24 (58,5%)	16(39%)
Фолликулярный рак	-	1(2,4%)
Все группы	24(58,5%)	17(41,5%)

Из приведенных выше данных видно, что BRAF-мутация наиболее характерна для папиллярного рака щитовидной железы, при котором она составила 58,5 % и не была обнаружена в 39 % случаев. В наше исследование вошел только один пациент с фолликулярным раком щитовидной железы.

При проведении молекулярно-генетического исследования BRAF-мутация в указанном случае не обнаружена.

2.4 Хирургическое лечение

После проведенного комплексного обследования пациентам планировали схему лечения и объем оперативного лечения. Из 698 пациентов, 126 поступили в НИИ онкологии с признаками прогрессирования заболевания после хирургического лечения в других стационарах, что показано в таблице 2.15.

Таблица 2.15

Распределение больных по распространенности опухолевого процесса в группе больных, получавших ранее лечение в других стационарах

Группы больных	Частота(n=126)
Местный рецидив в ложе ЦЖ	28(22,2 %)
Метастазы в регионарные лимфатические узлы	58(46%)
Местный рецидив в ложе и наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы	24(19%)
Местный рецидив в ложе ЦЖ с врастанием в трахею	2(1,6%)
Местный рецидив в ложе ЦЖ, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, врастание в трахею	2(1,6%)
Местное диссеминированное распространение	8(6,4%)
Отдаленное метастазирование	4(3,2)
Всего	126(100%)

Из таблицы 2.15 видно, что наиболее часто (46,9%) пациенты поступали с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах. Реже, в 21,9 % случаях, отмечалось наличие местного рецидива в ложе

щитовидной железы. Приведенные цифры еще раз показывают актуальность рассматриваемой проблемы.

Оперативные вмешательства на щитовидной железе выполнялись в соответствии с распространенностью опухолевого процесса, перечень их представлен ниже в таблице 2.16.

Таблица 2.16

Виды оперативных вмешательств.

Вид оперативного вмешательства	Частота(n=595)
Гемитиреоидэктомия слева	86(14,4 %)
Гемитиреоидэктомия справа	112(18,8%)
Тиреоидэктомия	302(50,8%)
Субтотальная резекция щитовидной железы	37(6,2%)
Ларингэктомия	6(1,0%)
Удаление рецидива из ложа	52(8,6%)
Удаление эктопированной щитовидной железы	1(0,2%)

Согласно данным таблицы 2.16, большую часть оперативных лечений составляла тиреоидэктомия, данный объем оперативного вмешательства выполнен 302 (50,8%) больным. Гемитиреоидэктомия справа была выполнена 112 (18,8%) больных, также 86 (14,4%) больным была выполнена гемитиреоидэктомия слева. Субтотальная резекция щитовидной железы была выполнена 37(6,2%) больным. Удаление рецидива опухоли из ложа щитовидной железы выполнено 52 (8,6%) больным, это группа пациентов после хирургического лечения в других стационарах. Так же 6 (1,0%) больным выполнена ларингэктомия, у 4 пациентов из этой группы до операции был диагностирован местный рецидив в ложе щитовидной железы с врастанием в трахею.

Лимфатическую диссекцию при поражении регионарных лимфатических узлов выполняли пациентам в различном объеме. Виды хирургических вмешательств представлены в таблице 2.17.

Таблица 2.17

Виды операций на лимфатическом аппарате

Футлярно-фасциальное иссечение лимфатических узлов и клетчатки	149(42,5%)
Операция Крайля	34(9,7%)
Операция Крайля (щитовидный вариант)	49(14%)
Центральная лимфаденэктомия	90(25,6%)
Двухсторонняя лимфаденэктомия	12(3,4%)
Биопсия лимфатического узла	5(1,4%)
Удаление регионарного рецидива	12(3,4%)
Всего	351 (100%)

Из таблицы 2.18 видно, что наиболее часто выполняли футлярно-фасциальное иссечение лимфатических узлов и клетчатки шеи (149 случаев), реже выполнялась операция Крайля (34 наблюдения) и Операция Крайля (щитовидный вариант) (49 пациентов). При отдаленном метастазировании и распространении опухолевого процесса, 5 больным была выполнена только биопсия лимфатического узла на шее.

В связи с распространением опухолевого процесса, 30 пациентам отказано в хирургическом лечении, у 11 пациентов было выявлено наличие отдаленных метастазов, у 19 пациентов было выявлено врастание опухоли в пищевод, трахею, гортань, данная группа пациентов была обследована в НИИО с 1985 по 2016 гг. При выявлении прорастания опухолью просвета трахеи, пациентам выполнялась трахеостомия, аргоноплазменная реканализация трахеи.

Таблица 2.18

Виды оперативных вмешательств на трахее

Операция на трахее	Количество (абс. число)	%
Трахеостомия	14	2 %
Резекция 1-2 кольца трахеи	4	0,6%
Окончатая резекция трахеи	2	0,3%

Согласно данным таблицы 2.18 14 пациентам была выполнена трахеостомия в виду врастания опухоли щитовидной железы в трахею. Резекция 1-2 колец трахеи, окончатая резекция трахеи произведена шести пациентам при интраоперационном установлении деструкции колец трахеи.

Комбинированное лечение в НИИ онкологии включало проведение дистанционной лучевой терапии, выполненной 61 пациенту (8,7% от общего числа больных, см. таблицу 2.19).

Таблица 2.19

Виды дистанционной лучевой терапии

Вид ДЛТ	Количество (абс. число)	%
Предоперационная	2	0,3%
Послеоперационная	48	6,9%
Самостоятельная	11	1,5%

Согласно данным таблицы 2.19, 11 (1,5%) пациентам, в виду распространения опухолевого процесса на трахею и пищевод была проведена самостоятельная лучевая терапия. Послеоперационная лучевая терапия оказалась необходимой для 48 больных, что составило 6,9% от общего числа больных.

Таблица 2.20

Распределение больных по морфологическому типу опухоли в группе дистанционной лучевой терапии.

Гистологический тип опухоли	вид дистанционной лучевой терапии.		
	Предоперационна я	Послеоперационн ая	Самостоятель ная
Папиллярный рак	-	30 (62,5 %)	-
Фолликулярный рак	2 (100 %)	6 (12,5 %)	1 (9,1%)
Анапластический	-	3 (6,3%)	2(18,2%)
медулярный	-	5 (10,4%)	-
низкодифференцир ованный	-	4(8,3%)	8 (72,7%)
всего	2(100 %)	48(100 %)	11 (100%)

В таблице 2.20 показано распределение больных, получавших дистанционную лучевую терапию в зависимости от гистологического типа опухоли. Из 48 (100%) пациентов послеоперационная лучевая терапия проведена 30 (62,5 %) больным с папиллярным раком щитовидной железы. Дистанционная лучевая терапия как самостоятельный вид лечения проведена 8 пациентам (72,7%) с низкодифференцированным раком щитовидной железы.

2.5. Комплексная оценка результатов предоперационного обследования пациентов

После получения результатов гистологического заключения о степени распространения первичной опухоли и лимфатических узлов проводился сравнительный анализ результатов морфологического исследования удаленных препаратов с данными МРТ мягких тканей шеи и УЗИ щитовидной железы, ложа и лимфатических узлов.

Ответ исследования считался истинно отрицательным (ИО), либо истинно положительным (ИП) в случае совпадения с результатами гистологического заключения. При несовпадении данных МРТ или УЗИ с результатами гистологического заключения ответ считался ложноположительным, либо ложноотрицательным соответственно.

Диагностическая ценность вышеуказанных методов рассчитывалась по следующим формулам:

Чувствительность (Ч), $Ч = ИП1 / ИП + ЛО2$

Специфичность (С), $С = ИО3 / ИО + ЛП4$

Точность (Т), $Т = \text{Истинные результаты} / \text{общее число ответов}$

Предположительная ценность положительного ответа (ПЦПО), $ПЦПО = ИП / \text{общее число положительных ответов}$

Предположительная ценность отрицательного ответа (ПЦОО), $ПЦОО = ИО / \text{общее число отрицательных ответов}$

1 – истинно положительный ответ; 2 – ложноотрицательный ответ; 3 – истинно отрицательный ответ; 4 – ложноположительный ответ;

2.6. Статистическая обработка материала

Количественный анализ материала выполнен с использованием пакета анализа Microsoft Excel 2010, а также Satsoft Inc. Statistica 6.0 и SPSS 20.0.

Для сравнения различий при небольшом числе наблюдений использовали непараметрические критерии.

При анализе значимости различий между диагностическими показателями разных методов применялся критерий Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Характеристика современных методов исследования для оценки местной распространенности рака щитовидной железы

(Результаты исследования)

Ниже представлены результаты изучения особенностей клинических проявлений заболевания, данных магнитно-резонансной томографии, ультразвукового сканирования, и интраоперационной ревизии в сравнении с окончательным патоморфологическим заключением. Критерием окончательной оценки эффективности каждого из названных способов служила способность выявления факта инвазии опухоли щитовидной железы в капсулу железы, пищевод, трахею, вовлечение возвратных нервов.

3.1. Клиническая картина местно-распространенного рака щитовидной железы.

На этапе клинического обследования характер жалоб пациента позволяет прогнозировать план последующего углубленного обследования. При этом важно оценить вероятность вовлечения в опухоль капсулы железы, трахеи, пищевода, возвратных нервов, лимфатических узлов. Клиническая симптоматика во многом может служить предварительным ориентиром. С увеличением размеров новообразования, а также при распространении рака за пределы щитовидной железы становятся более отчетливыми симптомы нарушения функции соседних органов.

Так, чувство першения в горле, покашливание, изменение тембра голоса очевидно подсказывали вероятность вовлечения в опухоль трахеи. Одышка, стридорозный характер дыхания могут свидетельствовать о значительной инвазии опухоли в трахею с развитием ее стеноза. Грубые проявления дисфонии в виде появления осиплости голоса, афонии характерно для поражения возвратного гортанного нерва. Появление жалоб

на ощущение комка в области шеи, затруднения при проглатывании грубой пищи и другие признаки дисфагии является следствием сдавливания пищевода или прорастания опухолью его стенки. Увеличение и изменение консистенции лимфатических узлов шеи, образование конгломератов из лимфоузлов, появление болезненности является наиболее достоверным клиническим признаком лимфогенного метастазирования и местного распространения рака щитовидной железы.

В отличие от воспалительных заболеваний при опухолях щитовидной железы негативная симптоматика постоянна и с течением времени нарастает.

3.2. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии.

Магнитно-резонансную томографию мягких тканей шеи выполняли на аппарате General Electric Signa Excite 1.5 T с применением четырехканальной катушки СТЛ. Стандартный протокол МРТ-исследования включал сканирование в сагиттальной, коронарной и аксиальной проекциях с получением T1- и T2-взвешенных изображений. Обследовано 114 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом рак щитовидной железы.

Особое значение придавали признакам инвазии опухоли в капсулу и прилежащие органы, площади соприкосновения и плотность прилегания анатомических структур к очагу поражения. Характер заключения имел два варианта ответа: есть инвазия в прилежащий орган, или ее нет. Это позволяло сопоставлять данные МРТ с последующим патоморфологическим исследованием, которое в оценке инвазии также имело аналогичный двужначный ответ. Кроме того патогистологическое заключение включало изучение первичной опухоли, степень ее дифференцировки и оценку состояния регионарных лимфатических узлов в части их метастатического поражения.

3.2.1 Выявление инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы по данным МРТ.

Выявление прорастания опухоли в капсулу железы определяет объем оперативного вмешательства. В таких случаях пациенту показано выполнение тиреоидэктомии, т.е. данные МРТ во многом определяют хирургическую тактику.

Из общего числа пациентов, которым выполнена МРТ, вопрос о вовлечении в процесс капсулы щитовидной железы возник у 74 больных. Анализ результатов исследования показал, что инвазия опухоли имела место в 11 наблюдениях, что составило 14,9 % от численности этой группы.

На рис. 3.1. представлена магнитно-резонансная томограмма пациентки 45 лет, у которой при анализе результатов томограмм выявлены признаки прорастания опухоли щитовидной железы в капсулу, поскольку очевидно, что паратрахеальная клетчатка уже вовлечена в опухоль.

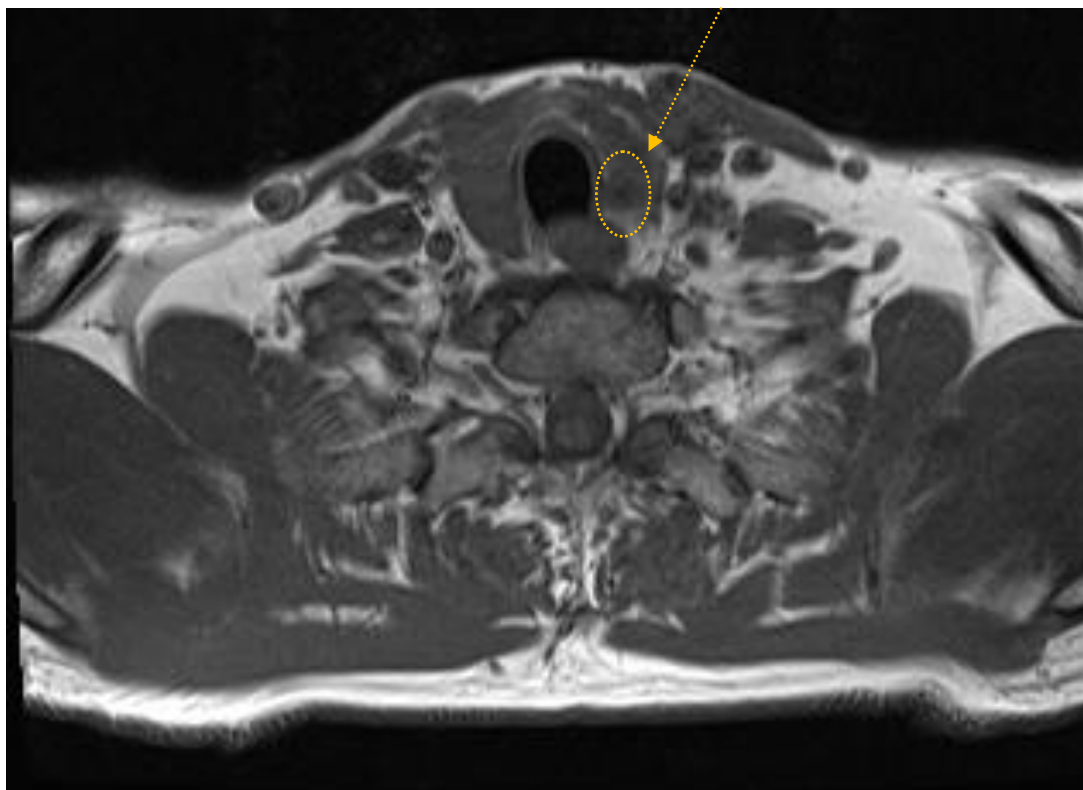


Рисунок 3.1. МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием. Стрелкой указано прорастание опухоли за пределы капсулы щитовидной железы. Опухолевый узел выходит за пределы

капсулы и внедряется в паратрахеальную клетчатку, близко прилежит к левой стенке трахеи, однако контуры наружного края трахеи сохранены.

Второе клиническое наблюдение представлено на рис. 3.2.

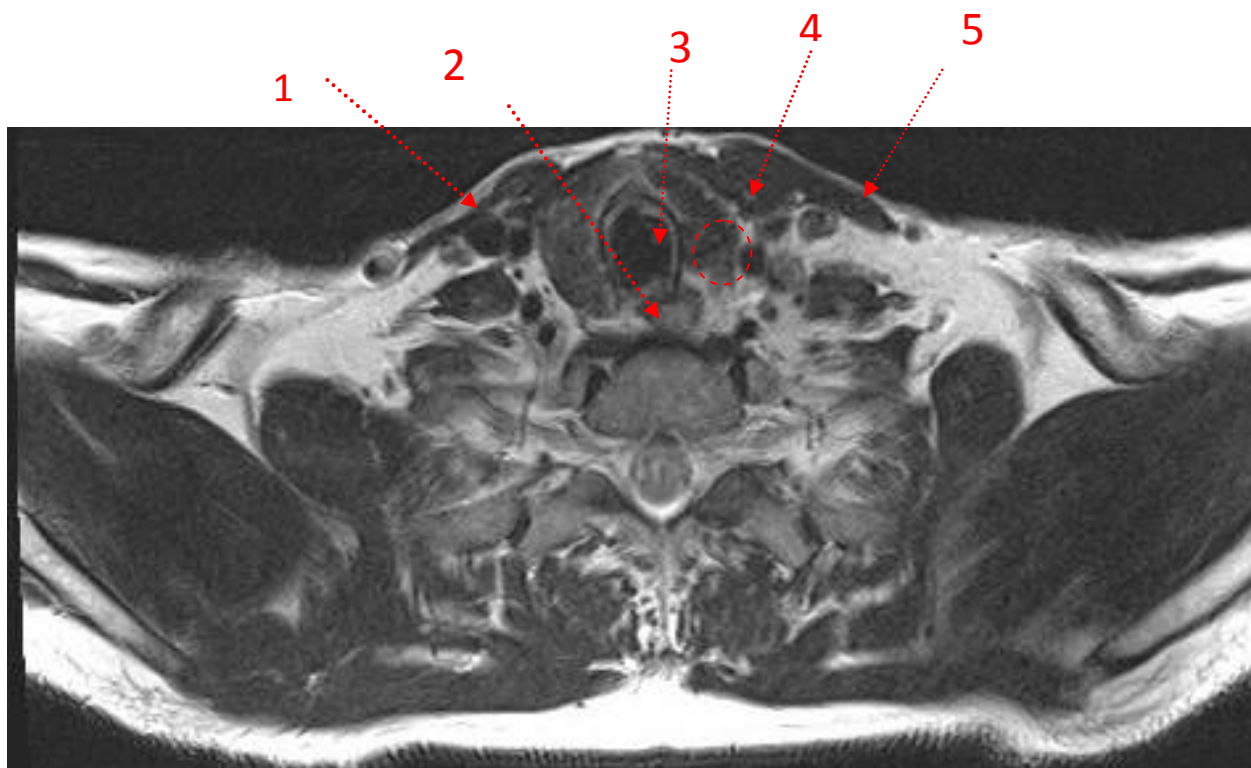


Рисунок 3.2. МРТ области шеи при раке щитовидной железы, T2 (аксиальный срез). В левой доле щитовидной железы определяется узел диаметром 9 мм с нечеткими контурами, деформирующий контур железы и выходящий в паратрахеальную клетчатку.

Стрелками обозначены: 1 - общая сонная артерия, 2 – пищевод, 3 – трахея, 4 – опухоль, 5 - внутренняя яремная вена.

В обоих случаях визуализация опухоли упрощается наличием мягкотканого компонента (паратрахеальной клетчатки) в зоне ее распространения. Сложнее выявить инвазию опухоли в прилежащие мышцы, плотность которых на томограммах близка к опухолевой. Возможно, что это определяет сложности диагностики и расхождение заключений лучевой и патоморфологической оценки ситуации.

В итоге сопоставление данных МРТ с патоморфологическим исследованием выявило иную картину: частота выхода опухоли за границу капсулы щитовидной железы оказалась вдвое выше: инвазия зафиксирована у 22 пациентов, что составило 29,7% (таблица 3.1). По критерию знаков достоверность различий в информативности между МРТ и патоморфологическим заключением оказалась на уровне $P < 0,01$.

Таблица 3.1

Информативность МРТ при оценке опухолевой инвазии капсулы щитовидной железы.

Отношение к капсуле	Данные МРТ		Гистологическое заключение	
	Число	(%)	Число	(%)
Инвазия капсулы железы	11	(14,9%)	22	(29,7%)
Без инвазии	63	(85,1%)	52	(70,3%)
Всего	74	(100%)	74	(100%)

Далее было установлено, что в структуре несовпадений имели место неоднозначные сочетания: не у всех пациентов с истинной инвазией опухоли этот факт был отмечен в результатах МРТ, что составило группу ложноотрицательных МРТ-заключений. В таблице 3.2 эти случаи обозначены аббревиатурой «ЛО».

Независимую группу составили ложноположительные МРТ-заключения (в таблице 3.2 – «ЛП»), в которых говорилось об инвазии, но гистологические исследования этого состояния не подтвердили.

Полное совпадения результатов МРТ и патогистологического исследования обозначали, как истинно положительные (ИП) и истинно отрицательные (ИО) МРТ-заключения. Значение этих терминов, приведенных во второй главе, общеизвестно, результаты анализа представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Сопоставление результатов МРТ-исследования с патогистологическими заключениями по оценке опухолевой инвазии капсулы щитовидной железы.

Оценка МРТ-заключений в сравнении с гистологическими данными	ИО	ЛО	ИП	ЛП	Всего
Число случаев	50	13	8	3	74
Частота случаев (%)	67,6	17,5	10,8	4,1	100

В соответствии с данными, представленными в таблице 3.2, оказалась возможной оценка чувствительности, специфичности и точности магнитно-резонансной томографии в выявлении факта инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы.

Предположительная ценность положительных ответов (ПЦПО) и отрицательных ответов (ПЦОО) для МРТ при определении инвазии капсулы представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Информативность МРТ при определении инвазии капсулы.

Инвазия капсулы/	Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПО	ПЦОО
Без инвазии	38%	94,3%	78,4 %	72,7%	79,7%

Согласно данным таблицы 3.3 при определении информативности МРТ в определении инвазии капсулы щитовидной железы чувствительность составила – 38 %, специфичность –94,3% , точность составили в данном

случае – 78,4 % соответственно. Предположительная ценность положительного ответа составила – 72,7 %, предпочтительная ценность отрицательного ответа – 79,7%.

3.2.2. Возможности МРТ в выявлении распространения опухоли щитовидной железы на пищевод.

Из 114 пациентов, которым было выполнено МРТ-исследование области шеи, вопрос о вовлечении в опухоль пищевода был изучен специально по причине «подрастания» опухоли к пищеводу у 109 больных. МР-признаком инфильтрации опухолью мышечного слоя пищевода служило отсутствие между ними различимой границы независимо от протяженности контакта.

По данным МРТ на фоне местно-распространенного рака щитовидной железы у 20 пациентов выявлено врастание опухоли щитовидной железы в мышечный слой пищевода, что составило 18,3 % от 109 проанализированных случаев.

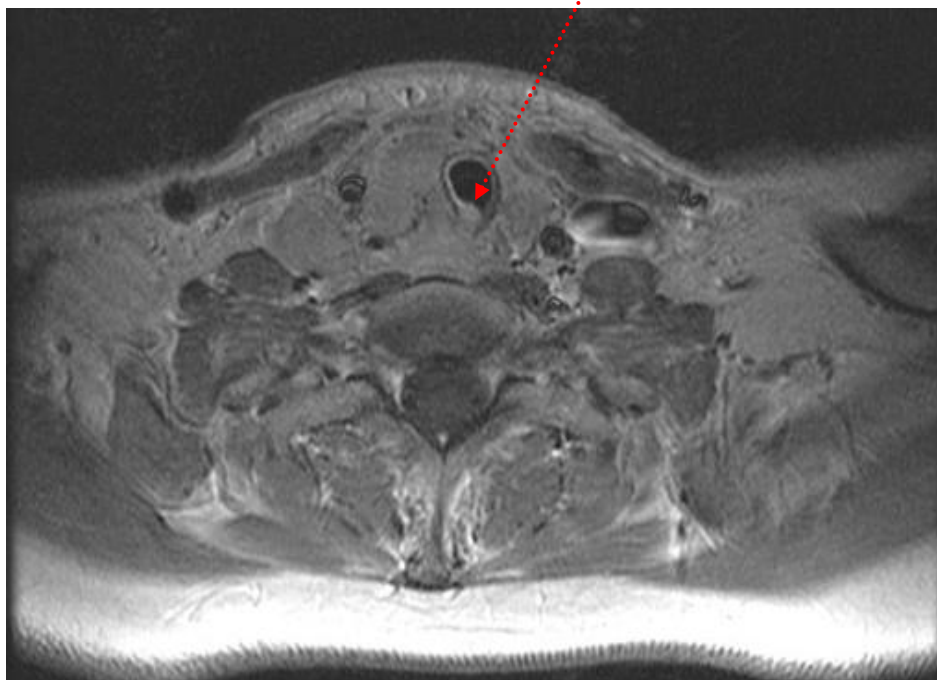


Рисунок 3.3. МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием. Стрелкой указано врастание опухоли правой доли щитовидной железы в шейный отдел пищевода.

В каждом наблюдении имело значение глубина поражения, поскольку объем симультанного хирургического вмешательства мог включать как частичную резекцию мышечного слоя, так и резекцию шейного отдела пищевода. Данные МРТ при этом оказывались недостаточными, и для уточнения диагноза пациентам дополнительно была выполнена фиброгастродуоденоскопия, рентгеноскопия пищевода, что в двух случаях позволило выявить поражение всех слоев пищевода.

Таблица 3.4

Интерпретация заключения метода МРТ с макроскопическим описанием препарата.

Отношение к мышечному слою пищевода	МРТ	Макроскопическое описание
Инвазия мышечного слоя пищевода	20(18,3%)	21(19,3%)
Без инвазии	89(81,7%)	88(80,7%)
Всего	109 (100%)	109 (100%)

Из таблицы 3.4 видно, что у 20 (18,3 %) из 109 исследованных пациентов по данным МРТ было выявлено распространение опухоли на мышечный слой пищевода, при оперативном вмешательстве, выявлено врастание опухоли в мышечный слой пищевода у 21(19,3 %) пациента.

Таблица 3.5

Интерпретация заключения метода МРТ с учетом интраоперационных находок

МРТ/операция	ИО	ЛО	ИП	ЛП	Всего
Количество	85	4	17	3	109

Согласно данным таблицы 3.5 при определении распространения опухолевого процесса на пищевод по МРТ в сравнении с макроскопическим описанием, было получено 85 (78%) истинно отрицательных, 17 (15,6%) истинно положительных результатов, 4 (3,7%) ложноотрицательных и 3 (2,7%) ложноположительных результатов.

Полученные нами данные специфичности, чувствительности, предположительной ценности положительного и отрицательного ответов (ПЦПО/ПЦОО) для оценки распространения опухолевого процесса на пищевод по данным МРТ, описаны в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Информативность МРТ при оценке инвазии опухоли в пищевод

Инвазия мышечного слоя пищевода/Без инвазии	Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПО	ПЦОО
	80,9 %	96,6 %	93,6 %	85 %	95,5%

Согласно данным таблицы 3.6 чувствительность, специфичность, точность МРТ в составили в данном случае 80,9 %, 96,6 % и 93,6 % соответственно. ПЦПО – 85%, ПЦОО – 95,5%. Среди приведенных результатов, следует отметить высокую чувствительность МРТ (80,9 %) и

предположительную ценность отрицательного ответа (95,5 %) при выявлении распространения опухоли щитовидной железы на пищевод.

3.2.3. Магнитно-резонансная томография в выявлении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Среди больных раком щитовидной железы, метастатическое поражение лимфоузлов выявлено у 70 больных. Пораженные лимфатические узлы при МРТ исследовании имели следующие характерные признаки: округлую форму, увеличенные размеры, имели весь диапазон МРТ - сигнала от гипо – до гиперинтенсивного. Они чаще неоднородной структуры.

Среди них – у 10 (14,3%) были поражены претрахеальные, паратрахеальные лимфатические узлы (уровень VI), в 45 случаях (64,3%) – шейные лимфоузлы I, II, III, IV, V уровней, у 15 (21,4%) больных поражение лимфоузлов не было выявлено. Учитывая уровень поражения лимфатических узлов, пациентам выполнен соответствующий объем лимфатической диссекции.

Результаты сопоставления патоморфологического исследования и данных МРТ позволили оценить степень распространенности процесса, как для оценки информативности самой МРТ с хирургических позиций, так и для оценки ее по системе в сопоставлении ее результатов в соответствии с классификациями по TIRADS и Bethesda.

При совпадении заключения МРТ и гистологического исследования результат считался истинно положительным, либо истинно отрицательным, при завышении стадии – ложноположительным и при занижении – ложноотрицательным. В таблице 3.7 представлены данные изучения уровней поражения лимфоузлов после сопоставления МРТ и гистологического заключений.

Таблица 3.7

Интерпретация заключения метода МРТ с учетом полученных гистологических результатов.

МРТ	N0(+)			N1a(+)			N1b(+)		
	N0(+)	N1a(+)	N1b(+)	N0(+)	N1a(+)	N1b(+)	N0(+)	N1a(+)	N1b(+)
Гистологическое заключение	ИО	ЛО	ЛО	ЛП	ИП	ЛП	ЛП	ЛП	ИП
Количество	11	4	0	3	5	4	2	7	36

Согласно данным таблицы 3.7 при определении уровня поражения шейных лимфоузлов по МРТ в сравнении с гистологическим заключением, было получено 11 (15,7%) истинно отрицательных, 41 (58,6%) истинно положительных результата, 4 (5,7%) ложноотрицательных и 14 (20%) ложноположительных результатов.

Полученные нами данные специфичности, чувствительности, предположительной ценности положительного и отрицательного ответов (ПЦПО/ПЦОО) для оценки распространения опухолевого процесса в лимфатических узлах шеи по данным МРТ, описаны в таблице 3.8.

Таблица 3.8

Информативность МРТ при оценке регионарного метастазирования рака щитовидной железы.

Уровень поражения регионарных ЛУ (N0-1a-1b)	Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПО	ПЦОО
	91%	44%	78,6 %	74,5%	73,3%

Согласно данным таблицы 3.8 чувствительность, специфичность, точность МРТ в определении уровня поражения регионарных

лимфатических узлов составили в данном случае 91 %, 44 % и 78,6 % соответственно.

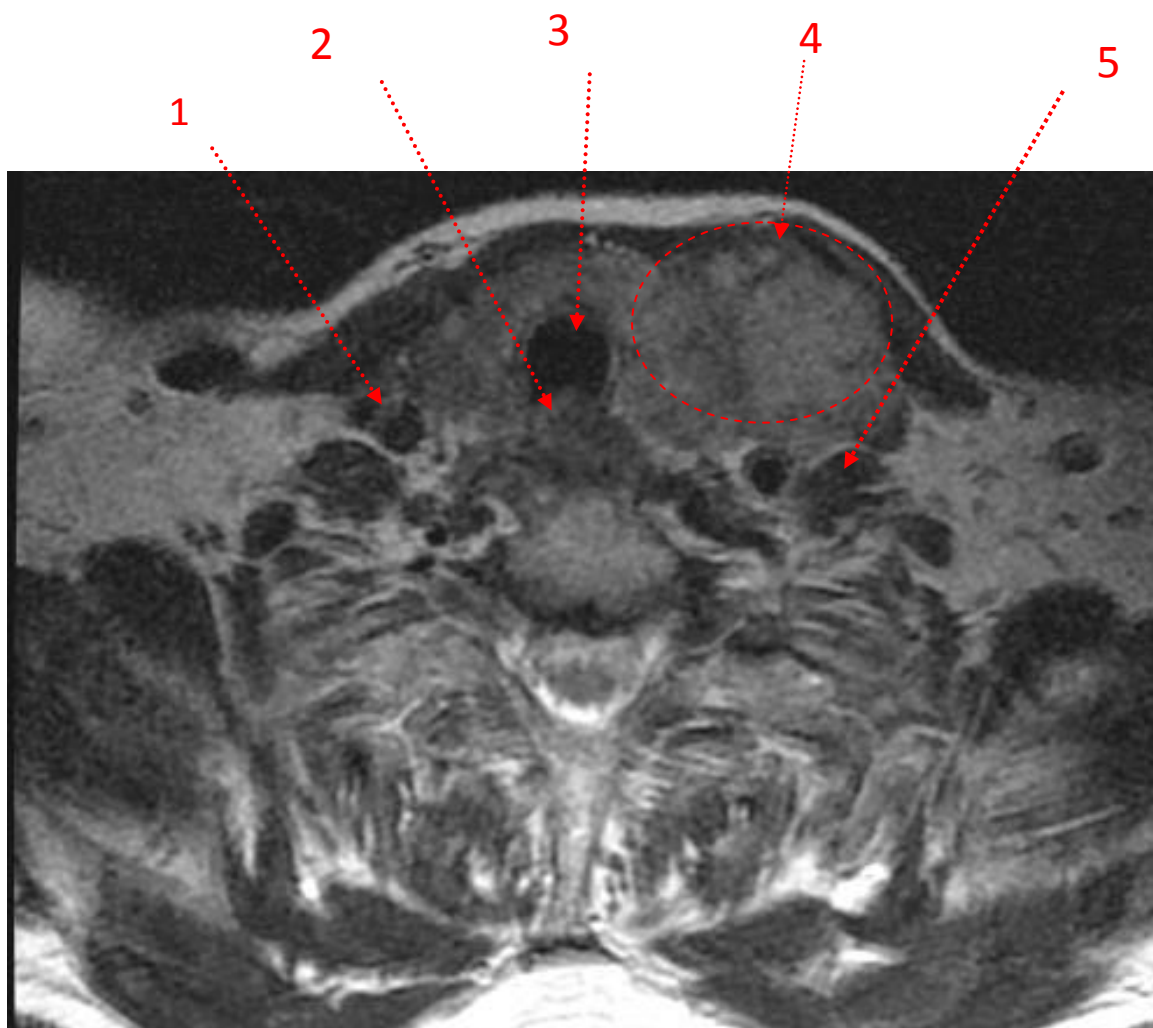


Рисунок 3.4 МР-томограмма мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, T2 (аксиальный срез)

- 1) Общая сонная артерия
- 2) Пищевод
- 3) Трахея
- 4) Образование левой доли ЩЗ – в нижнем полюсе левой доли бугристое многоузловое образование, размерами 51x44x40 мм, с неоднородной структурой, нечеткими контурами. Образование тесно прилежит к магистральным сосудам шеи, с признаками инвазии грудино-подъязычной мышцы и подрастания к грудино-ключично-сосцевидной мышце
- 5) Внутренняя яремная вена

3.3. Оценка диагностической ценности комплексного ультразвукового исследования (УЗИ).

Комплексное ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах «HITACHI 900», «HITACHI HI VISION Avius», «ALOKA ALPHA 7 ProSound» с использованием датчика с рабочей частотой от 7 до 10 МГц в В-режиме (серо-шкальном), с применением методик цветового и энергетического доплеровского кодирования (ЦДК и ЭДК), соноэластографии в черно-белом и цветном кодировании.

3.3.1 Характеристика пациентов с распространением опухоли на капсулу щитовидной железы по данным УЗИ.

Типичным ультразвуковым «симптомом» местно-распространенных форм РЩЖ является нарушение целостности капсулы щитовидной железы. По данным УЗИ нарушение целостности капсулы щитовидной железы определяется в виде участков со сниженной интенсивностью отражения эхо-сигнала. Выявление данного признака влияет на объем оперативного вмешательства.

3.3.2 Результаты патоморфологического исследования и данных УЗИ.

В исследуемую группу вошло 279 пациентов с первичной опухолью щитовидной железы, которым было выполнено УЗИ. По данным проведенного УЗИ нарушение целостности капсулы было выявлено у 58 (20,8 %) пациентов. Данные УЗИ были сравнены с патоморфологическим исследованием. Полученные данные представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9

Информативность УЗИ при оценке инвазии капсулы щитовидной железы опухолевым узлом.

Отношение к капсуле	УЗИ	Гистологическое заключение
Инвазия капсулы железы	58 (20,8%)	116 (41,6)
Без инвазии	221 (79,2%)	163 (58,4%)
Всего	279 (100%)	279 (100%)

Согласно данным таблицы 3.9 при оценке инвазии капсулы щитовидной железы опухолевым узлом по данным УЗИ и патоморфологического исследования, у 58 (20,8%) пациентов по данным УЗИ выявлена инвазия опухолью капсулы щитовидной железы. При этом по данным патоморфологического исследования данная инвазия обнаружена у 116 (41,6%) пациентов. В таблице 3.10 представлены данные сравнительного анализа УЗИ и патоморфологического исследования.

Как видно из таблицы 3.10, при совпадении данных УЗИ с патоморфологическим исследованием результат считался истинно положительным (ИП), при выявлении инвазии и по данным УЗИ и по гистологическому заключению. При отсутствии инвазии опухоли капсулы щитовидной железы по данным УЗИ и гистологическому заключению результат интерпретировался как истинно отрицательный (ИО). В тех случаях, когда инвазия капсулы щитовидной железы по данным УЗИ не была выявлена, результат считался ложноотрицательным. В таблице 3.10 эти случаи обозначены аббревиатурой «ЛО». Результат считался ложноположительным в тех случаях, когда инвазия опухолью капсулы щитовидной железы определяемая по УЗИ не подтверждалась данными патоморфологического исследования (в таблице 3.10 – «ЛП»).

Таблица 3.10

Интерпретация заключения метода УЗИ с учетом полученных гистологических результатов.

УЗИ/ГИ	ИО	ЛО	ИП	ЛП	Всего
Количество	192	29	37	21	279

Согласно данным таблицы 3.10 было отмечено 192 (68,8%) истинно отрицательных, 37 (13,3%) истинно положительных результата, 29 (10,4%) ложноотрицательных и 21 (7,5%) ложноположительных результатов.

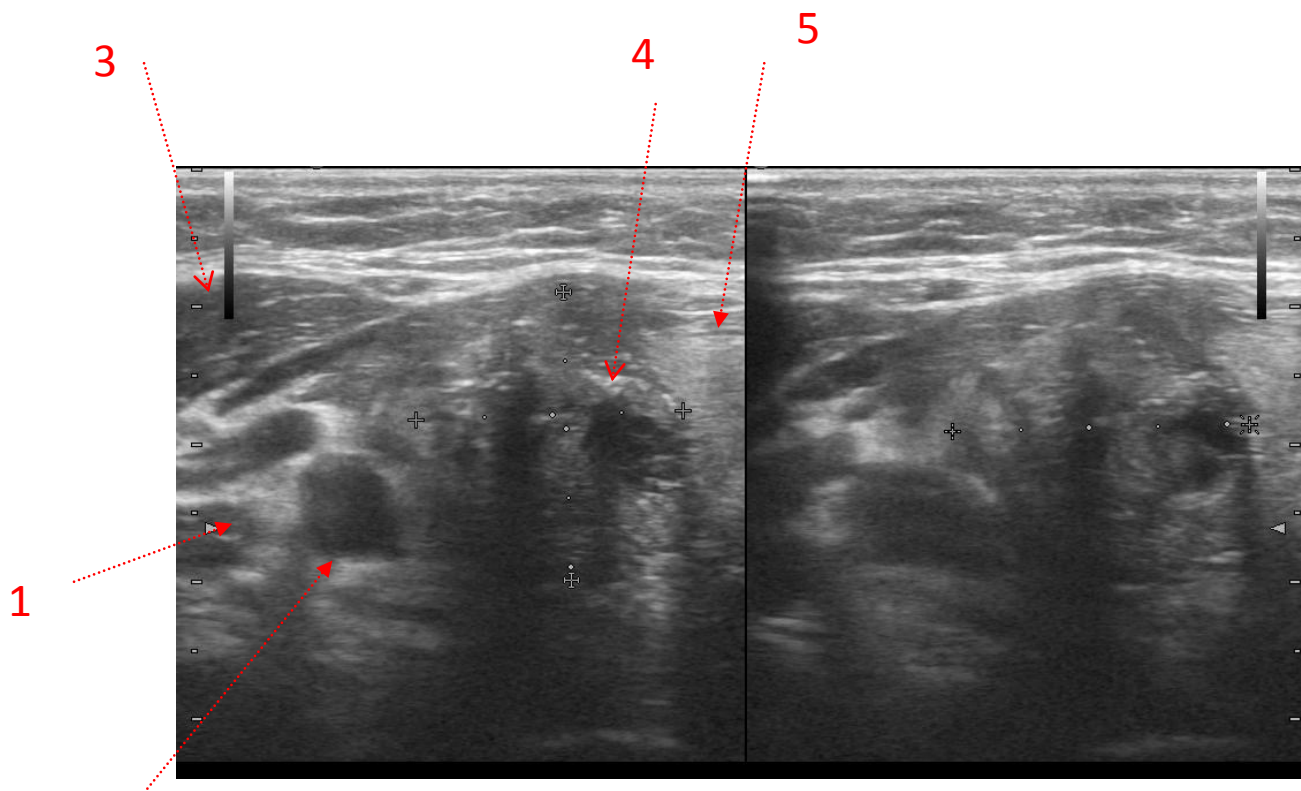
Чувствительность, специфичность, точность, ПЦПО, ПЦОО для УЗИ при определении инвазии капсулы представлена в таблице 3.11.

Таблица 3.11.

Информативность УЗИ при определении инвазии капсулы щитовидной железы в соответствии с полученными гистологическими результатами.

Инвазия капсулы/	Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПО	ПЦОО
Без инвазии	56 %	90,1%	82,07 %	63,8 %	86,9%

Согласно данным таблицы 3.11 при определении информативности УЗИ в определении инвазии капсулы щитовидной железы чувствительность составила – 56 %, специфичность –90,1% , точность составили в данном случае – 82,07 % соответственно. Предположительная ценность положительного ответа составила – 63,8 %, предпочтительная ценность отрицательного ответа – 86,9 %.



2 Рисунок 3.5. УЗИ щитовидной железы, рак правой доли (В-режим).

1 – общая сонная артерия

2 – внутренняя яремная вена

3 – грудинно-ключично-сосцевидная мышца

4 – инвазия капсулы правой доли щитовидной железы

5 – перешеек

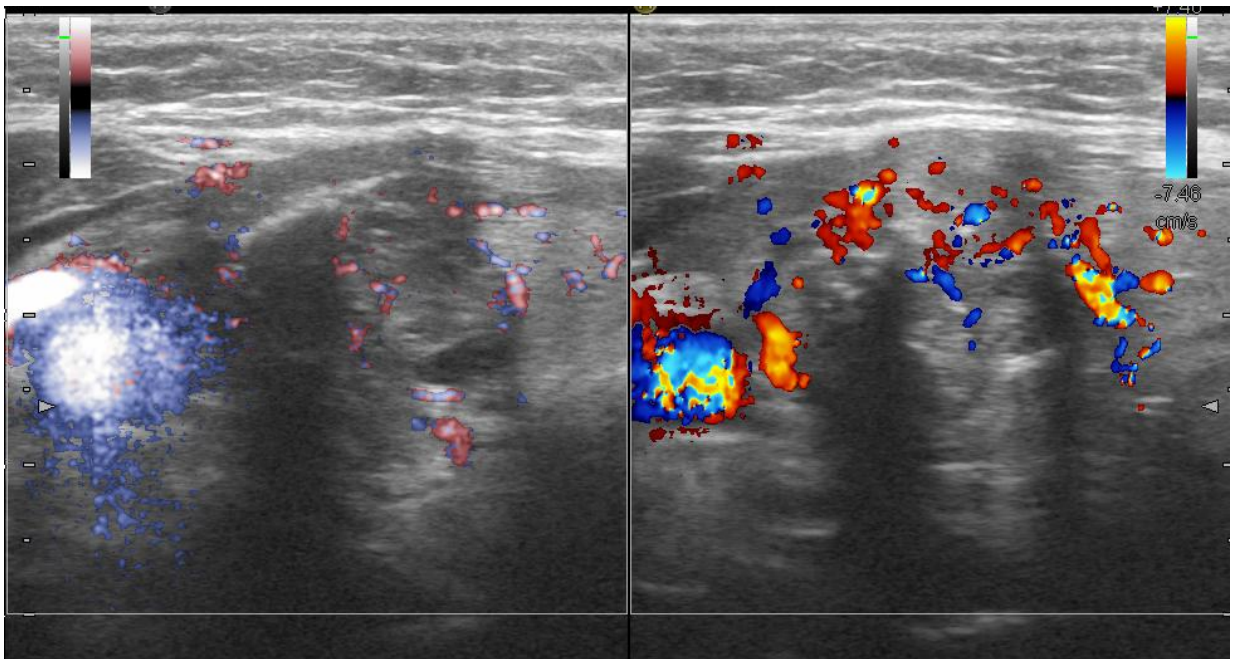


Рисунок 3.6. УЗИ щитовидной железы, рак правой доли с инвазией капсулы (режим энергетического доплера).

3.4.1 Характеристика метастатически измененных лимфатических узлов по данным УЗИ.

Ультразвуковое исследование было выполнено 452 пациентам. Среди больных раком щитовидной железы, метастатическое поражение лимфоузлов выявлено у 152 больных. Пораженные лимфатические узлы по данным УЗИ имели следующие характерные признаки: округлая форма лимфатических узлов (соотношение продольного размера к поперечному <2), гипоэхогенная структура, отсутствие эхо-сигнала от ворот лимфатического узла, в некоторых случаях размытые края, скудная васкуляризация, неправильный сосудистый рисунок.

3.4.2 Результаты патоморфологического исследования и данных УЗИ при оценке регионарного метастазирования рака щитовидной железы.

При совпадении заключения УЗИ и гистологического исследования результат считался истинно положительным, либо истинно отрицательным,

при завышении стадии – ложноположительным и при занижении – ложноотрицательным. В таблице 3.12 представлены данные изучения уровней поражения лимфоузлов после сопоставления УЗИ и гистологического заключений.

Таблица 3.12

Интерпретация заключения метода УЗИ с учетом полученных гистологических результатов.

УЗИ	N0(+)		N1 (+)		Всего
	N0(+)	N1(+)	N0(+)	N1(+)	
Гистологическое заключение					
Результат	ИО	ЛО	ЛП	ИП	
Количество	16	28	12	124	152

Согласно данным таблицы 3.12 при определении поражения лимфатических узлов шеи по данным УЗИ и гистологического исследования было отмечено 16 (10,5%) истинно отрицательных, 124 (81,6%) истинно положительных результата, 28 (18,2%) ложноотрицательных и 12 (7,9%) ложноположительных результатов.

Полученные данные специфичности, чувствительности, предположительной ценности положительного и отрицательного ответов (ПЦПО/ПЦОО) для оценки распространения опухолевого процесса в лимфатических узлах шеи по данным УЗИ, описаны в таблице 3.13

Таблица 3.13

Информативность УЗИ при оценке регионарного метастазирования рака щитовидной железы.

Поражения регионарных ЛУ (N0-N1)	Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПО	ПЦОО
	81,6 %	57,1 %	92,1 %	91,2 %	36,6 %

Чувствительность, специфичность, точность составили в данном случае 81,6 %, 57,1 % и 92,1 % соответственно. Предположительная ценность положительного ответа составила – 91,2 %, предпочтительная ценность отрицательного ответа – 36,6 %.

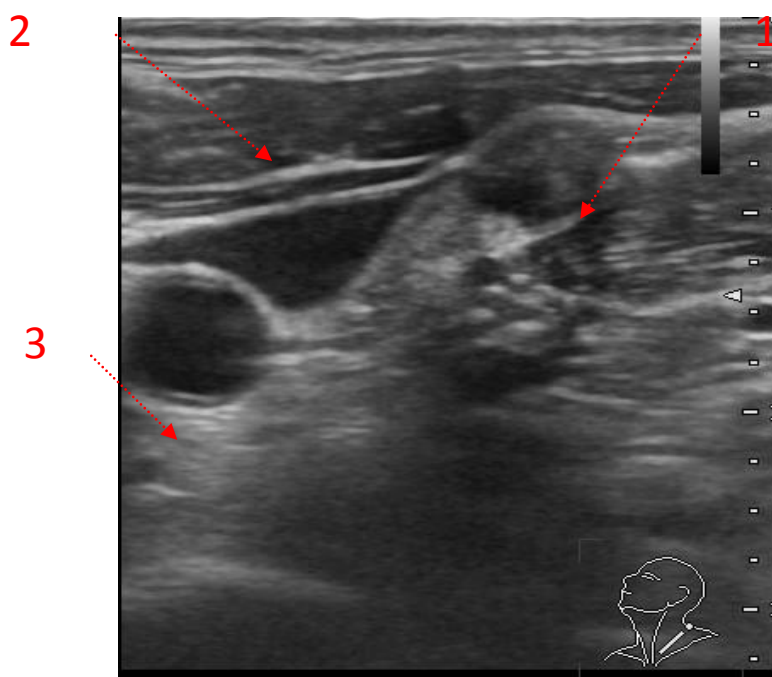


Рисунок 3.7. Метастатически измененные лимфатические узлы (В-режим).

1 – метастатически измененный лимфатический узел, с неровными, нечеткими контурами, округлой формы, гипозоногенной структуры.

2 – грудинно-ключично-сосцевидная мышца

3 – общая сонная артерия

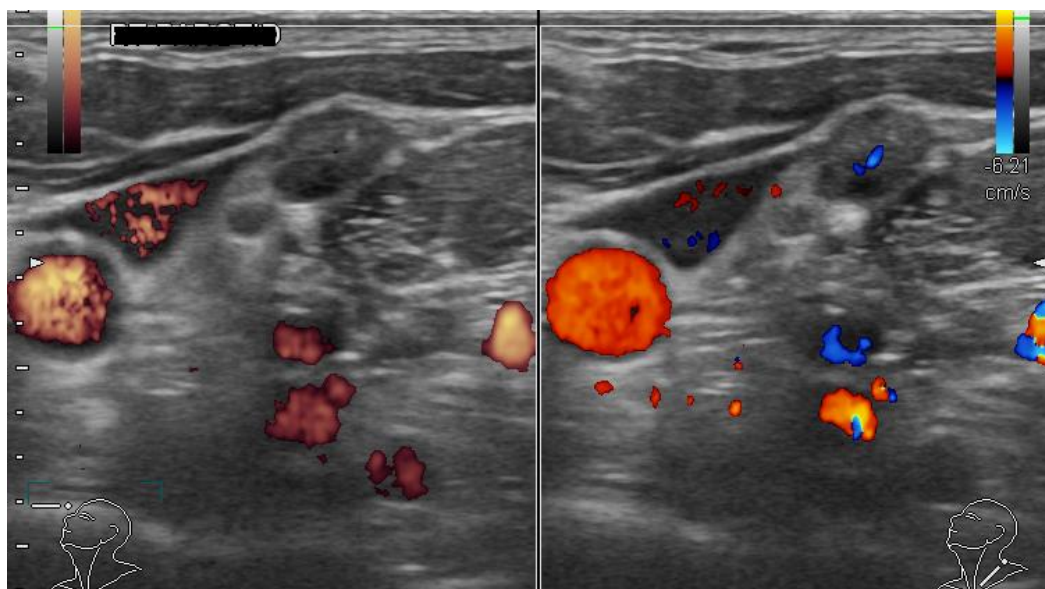


Рисунок 3.8. Метастазы в ЛУ шеи. Режимы ЦДК.

В нашем исследовании изучена зависимость полученных данных в соответствии с классификациями по TIRADS и Bethesda. Данные анализа представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14

Взаимосвязь данных согласно классификациям по TIRADS и Bethesda.

Bethesda	TIRADS							Всего
	2	3	4a	4b	4c	5	6	
Bethesda 1	-	-	-	-	-	-		0
Bethesda 2	-	-	-	-	-	-		0
Bethesda 3	3	2	1	0	1	0	0	7 (11,7%)
Bethesda 4	0	2	2	0	2	0	1	7 (11,7%)
Bethesda 5	0	0	0	2	2	8	3	15 (25%)
Bethesda 6	0	1	1	2	3	11	13	31 (51,7%)
Итого	3	5	4	4	8	18	17	60 (100%)

Согласно данным таблицы 3.14 видно, что при увеличении количества признаков злокачественности узловых образований щитовидной железы по

данным УЗИ, увеличивается вероятность подтверждения злокачественности процесса при цитологическом исследовании пункционного материала.

Комбинированное лечение местно-распространенных форм рака щитовидной железы.

К местно-распространенным новообразованиям щитовидной железы относят опухоли, которые сопровождаются инвазией окружающих анатомических структур, а также лимфогенным распространением с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи. Такое распространение чаще всего обусловлено поздним обращением пациентов за медицинской помощью, недостаточным обследованием или неадекватностью ранее проведенного оперативного лечения.

Выбор тактики лечения во многом зависит от возраста пациента, его сопутствующей патологии, распространения опухолевого процесса. В связи с этим, объем оперативного лечения может быть как радикальным, включающий удаление жизненно важных органов, таких как гортань, трахея, пищевод, крупные магистральные сосуды шеи, так и паллиативным, заключающийся в биопсии опухоли, трахеостомии, гастростомии.

При выборе объема оперативного лечения местно-распространенных форм рака щитовидной железы учитываются данные объективного обследования, возраст пациента, при повторных вмешательствах объем ранее проведенного хирургического лечения, гистологическое строение опухоли. Для оценки степени распространения опухоли использовали магнитно-резонансную томографию шеи, эндоскопический осмотр гортани, трахеи, глотки и пищевода. Благодаря усовершенствованию методов диагностики, технического оснащения удается выполнять расширенные оперативные вмешательства, с резекцией трахеи, пищевода, сосудистой пластики магистральных сосудов.

Выполнение радикальных операций устраняет возникающие расстройства жизненно важных функций организма и нередко оказывается спасительным для пациента. Вместе с тем особенно травматичные операции

характеризуется повышенной сложностью, возможностью возникновения послеоперационных осложнений и нередко приводят к инвалидизации. Все это накладывает на врача ответственность за правильную трактовку результатов предоперационного обследования и обоснованность расширения объема операции. Одной из сторон проблемы оказывается вероятностный характер заключений, данных на основании существующих методов диагностики. Количественная информация о специфичности, точности и предположительной ценности каждого заключения сужает диапазон неопределенности на этапе принятия решений, что повышает обоснованность выбора лечебной тактики.

В таблице 4.1 продемонстрированы объемы оперативных вмешательств при местно-распространенном раке щитовидной железы выполненных в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России в период 1985-2016 гг.

Таблица 4.1

Виды оперативных вмешательств в зависимости от распространения опухолевого процесса.

Пол	Объем оперативного вмешательства					Всего
	АПК	Резекция трахеи	Ларингэктомия	Резекция мышечного слоя пищевода	Ларингофарингоэзофагэктомия	
Мужчины	0	4	2	6	0	
Женщины	3	16	4	15	3	
Всего	3	20	6	21	3	53

Как видно из таблицы 4.1, 3 (5,7%) пациенткам выполнена аргоноплазменная реканализация трахеи в виду стеноза трахеи, вызванный инвазией опухоли. При прорастании хрящей трахеи у 5 больных произведена комбинированная тиреоидэктомия с окончатой резекцией 4—6 колец трахеи. У 1 больного осуществлялась комбинированная тиреоидэктомия с циркулярной резекцией 5 колец трахеи с наложением ларинготрахеального анастомоза. Оставшимся 10 пациентам сформирована трахеостома. У 6 (11,3%) больных выполнена комбинированная тиреоидэктомия с ларингэктомией. Также у 21 (39,6%) пациента выполнена тиреоидэктомия с резекцией мышечного слоя с одномоментной пластикой. При распространении опухолевого процесса на шейный отдел пищевода, трахею, 3 (5,7%) пациенткам выполнена ларингофарингоэзофагэктомия с одномоментной пластикой тонким желудочным стеблем. Данные расширенные оперативные вмешательства выполнялись совместно с хирургами отделения торакальной онкологии.

Клинический случай.

Пациентка Л., 53 лет с диагнозом Рак правой доли щитовидной железы с прорастанием в трахею. Метастатическое поражение претрахеальных и паратрахеальных лимфоузлов шеи.

Из анамнеза: узловое образование в правой доле щитовидной железы обнаружено по данным УЗИ в 1995г. По данному поводу не лечилась, в последующем в динамике не наблюдалась. В июле 2015 года отметила активный рост узлового образования. При повторном обследовании по месту жительства выявлено увеличение размеров узлового правой доли щитовидной железы с врастанием в трахею. По данным цитологического заключения (ТАБ правой доли) – фолликулярная опухоль. Цитологическое исследование из трахеи – фолликулярно-папиллярная карцинома. В связи с большим распространением опухоли больная была направлена в НИИО для

дообследования и лечения. В НИИО выполнен пересмотр микропрепаратов.
Цитологическое заключение - Фолликулярный рак. Bethesda VI.

Отдаленных метастазов не выявлено.



Рисунок 4.1. Фибробронхоскопия.

На рисунке 1 визуализируется инвазия верхней трети трахеи опухолью щитовидной железы. В в/3 трахеи по медиальной стенке с переходом на мембранозную часть определяется бугристая опухоль контактно ранимая при контакте, суживающая просвет трахеи на 2/3.

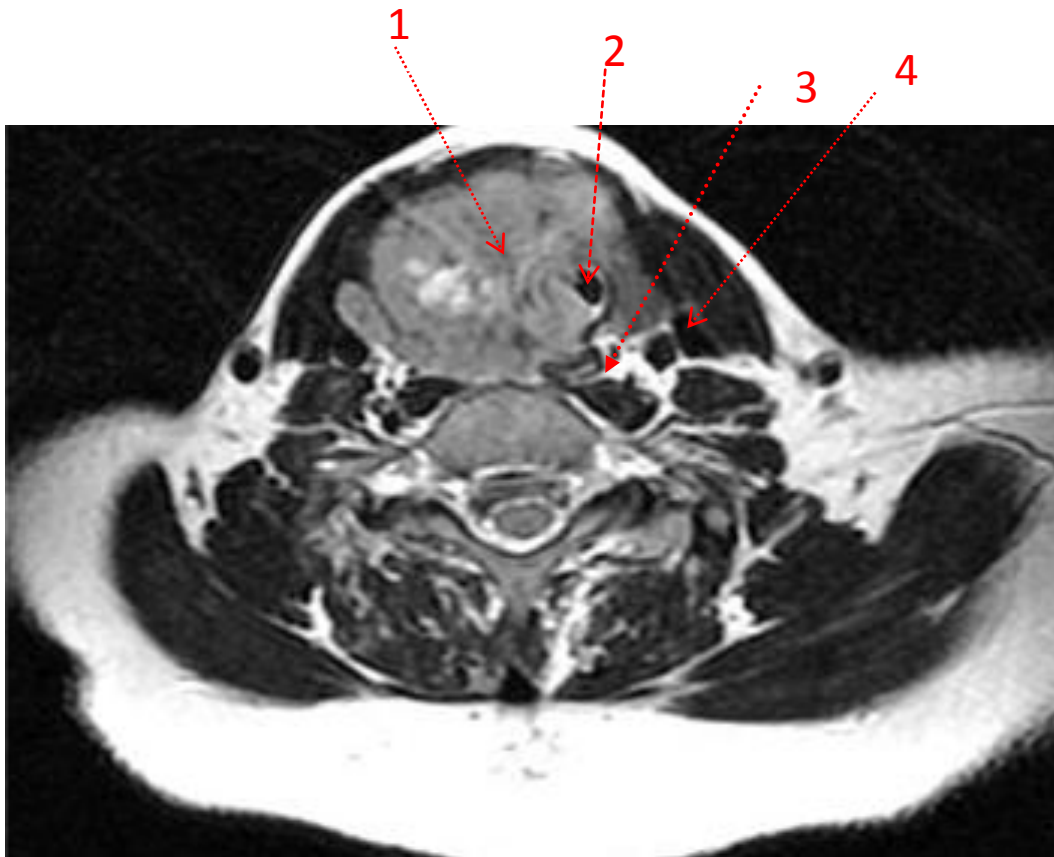


Рисунок 4.2. МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, T2 (аксиальный срез).

1 – правая доля щитовидной железы – в проекции правой доли и перешейка щитовидной железы выявляется инфильтративный узел размерами 55x48x44 мм с неоднородной структурой за счет обширной полости распада в центре. Узел врастает в правую полуокружность трахеи и нижние отделы подголосовой полости с формированием интратрахеальной части опухоли размерами 19x4x13 мм.

2 – трахея

3 – пищевод

4 – общая сонная артерия

22.09.2015 г пациентке выполнено оперативное вмешательство в объеме экстирпация щитовидной железы, ларингэктомия с пластикой глотки и формированием трахеостомы.

Гистологическое заключение № 337821 от 01.10.2015 г.: низкодифференцированная карцинома правой доли щитовидной железы с сосудистой инвазией, распространением на перешеек, 3,7 см. в наибольшем измерении, с инвазией в стенку трахеи, инфильтрацией всех слоев ее стенки. Края резекции вне опухоли, 3 верхнегортанных лимфоузла без признаков инвазии.

С 15.02 по 05.04.2016 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на шейные и верхние средостенные лимфоузлы в СОД 44 Гр, на ложе опухоли в СОД 60 Гр.

В декабре 2016 года пациента обратилась в НИИО для обследования.

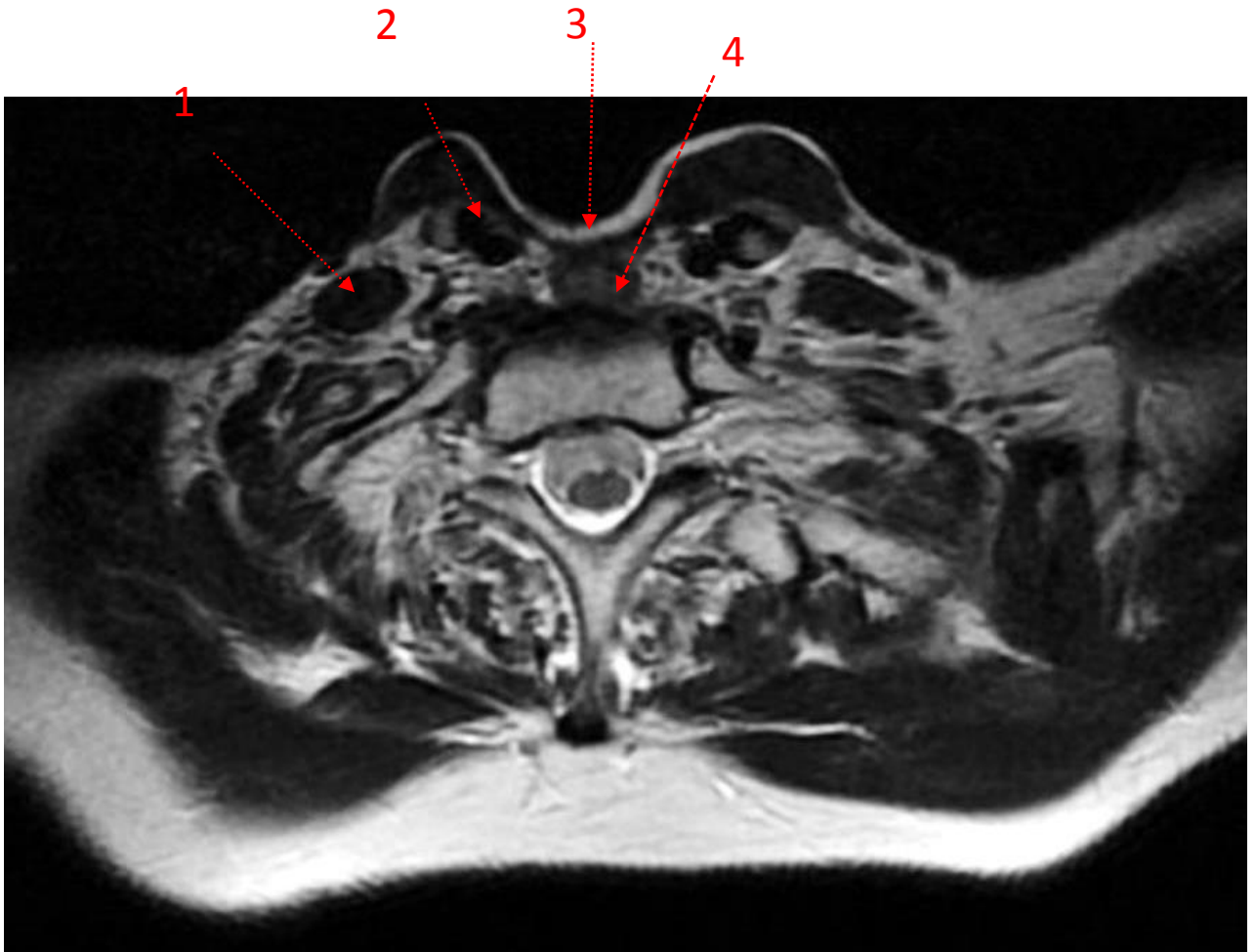


Рисунок 4.4. МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием от 12.12.2016 г, T2 (аксиальный срез).

1 – грудинно-ключично-сосцевидная мышца

2 – ключица

3 – ложе щитовидной железы

4 – пищевод

По данным МРТ мягких тканей шеи – в ложе щитовидной железы на фоне умеренно выраженных послеоперационных рубцовых изменений узловых и кистовидных образований участков повышенного накопления контрастного препарата не выявлено.

Практическое значение современных методов диагностики на примерах клинических иллюстраций очевидно. Оно еще раз показывает важность комплексной оценки клинических ситуаций.

Итоговый анализ материала показывает, что, к сожалению, любое заключение, данное по результатам одного метода исследования, носит вероятностный характер. Однако еще до операции хирургу необходимо иметь ясный план оперативного вмешательства и обеспечить при необходимости его заблаговременное расширение.

Получить максимально достоверные сведения о регионарной распространенности опухоли щитовидной железы позволяет комплексная оценка результатов разнообразных методов исследования, среди которых нет какого-то одного однозначно предпочтительного способа диагностики, поскольку каждый из них имеет свои специфические преимущества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудности оперативного лечения больных местно-распространенным раком щитовидной железы связано с инвазией опухолью окружающих анатомических структур, а также с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи. Такое распространение чаще всего обусловлено поздним обращением пациентов за медицинской помощью, недостаточным обследованием или неадекватностью ранее проведенного оперативного вмешательства.

Выбор тактики лечения во многом зависит от возраста пациента, его сопутствующей патологии, распространения опухолевого процесса. Объем оперативного лечения может быть как радикальным, включающий удаление жизненно важных органов, таких как гортань, трахея, пищевод, крупные магистральные сосуды шеи, так и паллиативным, заключающийся в биопсии опухоли, трахеостомии, гастростомии.

Местное распространение рака щитовидной железы, определяемое по результатам предоперационного обследования пациентов, во многом определяет стадию заболевания и, следовательно, – тактику лечения. Новые возможности не инвазивной диагностики позволяют получать ранее недоступную информацию о наличии или отсутствии первых признаков инвазии опухоли в соседние органы. Каждый метод исследования имеет определенную информативность, и ее оценка складывается из количественной характеристики чувствительности, специфичности, информативности. Эти объективные показатели служат основой для выбора оптимальной схемы предоперационного обследования.

Клиническая симптоматика и результаты физикального обследования пациента, как правило, предшествуют выполнению тонкоигольной аспирационной биопсии узлового новообразования щитовидной железы.

Для выбора оптимальной тактики лечения необходимо стадирование онкологического заболевания, в ходе которого важное место занимает оценка

местной распространенности опухоли щитовидной железы и выявление признаков ее инвазии в соседние органы.

Магнитно-резонансная томография в определении факта инвазии капсулы щитовидной железы имеет низкую чувствительность (на уровне 38 %), но высокую специфичность –94,3%. Точность заключений МРТ составляет 78,4 %, предположительная ценность положительного ответа оказывается на уровне 72,7 %, предпочтительная ценность отрицательного ответа – 79,7%.

Сопоставление данных МРТ с патоморфологическим исследованием выявило существенное несоответствие результатов: частота выхода опухоли за границу капсулы щитовидной железы по данным патоморфологического заключения оказалась вдвое выше той, которую удавалось выявить при МРТ.

При определении факта поражения пищевода чувствительность, специфичность, точность МРТ составили соответственно 80,9 %, 96,6 % и 93,6 % . Предположительная ценность положительного и отрицательного ответа повысилась до 85% и 95,5% соответственно. Именно при оценке инвазии рака щитовидной железы в пищевод МРТ имеет особенно высокую информативность. Однако МРТ не дает исчерпывающей информации при оценке глубины инвазии, и точно определять объем операции (частичная резекцию мышечного слоя, так и резекция шейного отдела пищевода) приходится во время операции.

Чувствительность, специфичность, точность МРТ в определении уровня поражения регионарных лимфатических узлов составили 91 %, 44 % и 78,6 % соответственно.

Ультразвуковое сканирование при обнаружении инвазии капсулы щитовидной железы опухолью имеет в сравнении с МРТ большую чувствительность – 56 %, специфичность –90,1% , точность – 82,07 %. Предположительная ценность положительного ответа составила – 63,8 %, предпочтительная ценность отрицательного ответа – 86,9 %.

При определении инвазии опухоли в пищевод ультразвуковое исследование не может конкурировать с МРТ, уступая ему по всем показателям.

Вместе с тем УЗИ может стать приоритетным способом при определении распространенности регионарного лимфогенного метастазирования. Чувствительность, специфичность, точность для УЗИ составили 81,6 %, 57,1 % и 92,1 % соответственно. Предположительная ценность положительного ответа составила – 91,2 %, предпочтительная ценность отрицательного ответа – 36,6 %.

Достоверность патологоанатомического заключения является общепризнанным и служит обоснованием для окончательного заключения по оценке исходной клинической ситуации и радикальности хирургической операции. В данном исследовании при расчетах точности, специфичности и информативности неинвазивных методов диагностики все названные показатели для патоморфологических заключений были приняты, как абсолютно достоверные с уровнем в 100%. Практически – это недостижимый уровень, поскольку он зависит от тщательности предварительной вырезки и связан с необходимостью тщательного исследования каждого из многочисленных гистологических препаратов. Фактор утомления и профессионального уровня врача-патоморфолога не поддаются точной количественной оценке, и потому необходимо признать заведомую относительность представленного выше цифрового материала.

По итоговому анализу результатов исследования представляется возможным определить оптимальный уровень предоперационного обследования больных со злокачественными опухолями щитовидной железы.

Для оценки локальной распространенности рака щитовидной железы и выявления скрытой инвазии опухоли в капсулу железы с высокой

вероятностью поражения трахеи и пищевода оптимальным способом диагностики является магнитно-резонансная томография органов шеи.

Для определения уровня лимфогенного метастазирования рака щитовидной железы лучшим способом диагностики является ультразвуковое исследование области шеи.

Оценка локального статуса может быть начата с выполнения ультразвукового сканирования области шеи и тщательного поиска признаков инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы. Подозрение на вовлечение капсулы в опухоль требует выполнения магнитно-резонансной томографии.

При отсутствии признаков опухолевого поражения капсулы щитовидной железы выполнение магнитно-резонансной томографии области шеи не обязательно.

В конечном итоге представляемое исследование позволило оценить информативность диагностических признаков, позволяющих выявить инвазию опухоли щитовидной железы в органы шеи; дать сравнительную характеристику современным методам обследования пациентов для определения распространенности рака щитовидной железы; оценить чувствительность и специфичность магнитно-резонансной томографии и ультразвукового сканирования в сравнении с окончательной патоморфологической оценкой распространенности рака щитовидной железы и обосновать рациональный алгоритм комплексного обследования пациентов с распространенным раком щитовидной железы, необходимый для выбора оптимальной тактики лечения.

К сожалению, все заключения о наличии или отсутствии местного распространения рака щитовидной железы на соседние органы шеи носят предварительный характер и не могут рассматриваться, как окончательные для составления плана лечения больных с опухолью щитовидной железы без комплексной оценки клинической картины.

Научная новизна результатов исследования опирается на количественную оценку информативности современных способов клинической и лучевой диагностики на этапе предоперационного обследования больных с опухолями щитовидной железы. При этом удалось выявить преимущества отдельных методов неинвазивных исследований для выявления скрытой инвазии опухоли в органы шеи и определения направлений регионарного метастазирования и показать влияние результатов комплексного предоперационного обследования на выбор лечебной тактики при местно распространенном раке щитовидной железы. В результате дано научное обоснование оптимизации предоперационного обследования пациентов с раком щитовидной железы.

Практически важно, что результаты исследования показывают сравнительно высокую информативность ультразвукового исследования в сравнении с МРТ для выявления регионарного метастазирования рака щитовидной железы, что в ряде случаев позволяет ограничиться только ультразвуковым сканированием. Показанием к выполнению магнитно-резонансной томографии органов шеи служат сонографические признаки вовлечения в опухоль капсулы щитовидной железы.

Окончательная оценка местной распространенности рака щитовидной железы, стадирование заболевания и выбор оптимальной лечебной тактики требуют комплексной оценки клинической симптоматики и результатов необходимых дополнительных исследований.

В конечном итоге результаты исследования позволяют утверждать, что ультразвуковое сканирование области шеи оказывается наиболее информативным в сравнении с магнитно-резонансной томографией для выявления регионарного метастазирования рака щитовидной железы. При этом сонографические признаки вовлечения капсулы железы в опухоль требуют выполнения магнитно-резонансной томографии для выявления скрытой инвазии опухоли в трахею и пищевод, поскольку этот метод имеет

преимущества для выявления скрытой инвазии опухоли щитовидной железы в трахею и пищевод.

Выводы

1. Объективная оценка информативности современных методов клинической и лучевой диагностики на этапе предоперационного обследования больных с опухолями щитовидной железы показывает, что ультразвуковое сканирование области шеи оказывается наиболее информативным для выявления регионарного метастазирования рака щитовидной железы (Чувствительность УЗИ 81,6 %, специфичность –57,1%, точность– 92,1 %. Чувствительность МРТ 91 %, специфичность –44 %, точность– 78,6 %).

2. Магнитно-резонансная томография органов шеи имеет преимущества перед ультразвуковым сканированием для выявления скрытой инвазии капсулы щитовидной железы с поражением паратрахеальной клетчатки, трахеи и пищевода (чувствительность МРТ при определении инвазии капсулы–38%, специфичность–94,3 %, точность– 78,4 %; Информативность МРТ при оценке инвазии опухоли в пищевод: чувствительность – 80,9 %, специфичность –96,6 %, точность – 93,6 %).

3. Все заключения, полученные по результатам дополнительных методов исследований, о наличии или отсутствии местного распространения рака щитовидной железы на соседние органы шеи носят предварительный характер и не могут рассматриваться, как окончательные для определения лечебной тактики.

4. Выбор лечебной тактики при раке щитовидной железы может быть обоснован при комплексной оценке результатов предоперационного обследования в совокупности с клиническими проявлениями заболевания.

Практические рекомендации.

1. Для определения инвазии опухолью капсулы щитовидной железы преимущественным методом является ультразвуковое исследование.
2. Для определения инвазии опухоли щитовидной железы в шейный отдел пищевода большей информативностью обладает МРТ мягких тканей шеи.
3. УЗИ и МРТ шеи обладают равной информативностью в определении распространенности регионарного лимфогенного метастазирования.
4. При планировании объема хирургического лечения местнораспространенного рака щитовидной железы, необходимо выполнение как УЗИ, так и МРТ шеи.

Список литературы

1. Абдулхалимова, М.М. Диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием современных методов исследования / М.М. Абдулхалимова, В.В. Митьков, В.О. Бондаренко и др. // Ультразвуковая диагностика. – 2002. – № 2. – С. 7-15.
2. Абросимов, А.Ю. Радиогенный (чернобыльский) рак щитовидной железы / А.Ю. Абросимов, Е.Ф. Лушников, Г.А. Франк // Арх. пат. – 2001. – Т. 63. – № 4. – С. 3-9.
3. Аветисян, И.Л. УЗ-контролируемая пункционная биопсия узловых образований щитовидной железы в ранней диагностике рака щитовидной железы / И.Л. Аветисян, А.О. Яровой, Н.В. Гульчий // Лікарська справа. – 1999. – №1. – С. 106-110.
4. Астахова, Л.Н. Рак щитовидной железы у детей: последствия Чернобыля / Л.Н. Астахова // Минск – 1996. – 214 с.
5. Багрова, Е.Н. Диагностика узловых форм зоба с использованием цветной доплерографии / Е.Н. Багрова, О.Н. Сагдеева // Материалы I Всерос. научно-практ. конгресса эндокринологов «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». М., 2000. – С. 14.
6. Белобородов, В.А. Возможности УЗ-диагностики заболеваний щитовидной железы / В.А. Белобородов, С.Б. Пинский, В.Г. Мясников // Материалы IX Всерос. симп. по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Смоленск, 2002. – С. 7-9.
7. Берштейн, Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза / Л.М. Берштейн // практическая онкология. – 2007. – т. 8, № 1. – С. 1-8.
8. Валдина, Е.А. Заболевания щитовидной железы. Руководство / Е.А. Валдина. – СПб.: Питер, 2005. – 368 с.

9. Ванушко, В.Э. Клинические рекомендации по хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба / В.Э. Ванушко, Н.С. Кузнецов // Материалы III Всерос. тиреологического конгр. «Диагностика и лечение узлового зоба». М., 2004. – С. 43.
10. Герасимов, Г.А. Влияние ионизирующей радиации на щитовидную железу/ Г.А. Герасимов // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37. – № 4. – С. 64-67.
11. Дедов, И.И. Диагностика заболеваний щитовидной железы / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, П.В. Юшков и др. – М.: Видар, 2001. – 70 с.
12. Демидчик, Е.П. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) / Е.П. Демидчик, А.Ф. Цыб, Е.Ф. Лушников. – М.: Медицина, 1996. – 208 с.
13. Евдокимова, Е.Ю. Ультразвуковая диагностика очаговых образований щитовидной железы с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем ультразвука / Е.Ю. Евдокимова, С.И. Жестовская // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. – С. 170.
14. Зубарев, А.В. Ультразвуковая диагностика сегодня / А.В. Зубарев // Радиология-практика. – 2005. – № 4. – С. 30-32.
15. Зубов, А.Д. THIRADS: ультразвуковая классификация узлов щитовидной железы / А.Д. Зубов, Ю.Э. Чирков, С.И. Чередниченко, Д.М. Губанов и др. // Променева диагностика, променева терапія. – 2010. – С. 33-40.
16. Иванов, В.К. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб // М. – Медицина. – 2000. – 392 с.
17. Ионова, Е.А. Диагностическая значимость ультразвукового исследования у больных раком щитовидной железы / Е.А. Ионова, Н.М.

Тамбовцева // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. – С. 173.

18. Канцерогенез / С. Заридзе; под ред. С. Заридзе // М. – Научный мир. – 2000. – 187 с.

19. Лушников, Е. Ф. Рак щитовидной железы в России после Чернобыля / Е. Ф. Лушников, А. Ф. Цыб, С. Ямасита. – М.: Медицина, 2006. – 126 с.

20. Маркова, Н.В. Ультразвуковые методики исследования объемных образований щитовидной железы / Н.В. Маркова, А.В. Зубарев и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2001. – № 1. – С. 67-71.

21. Маркова, Е.Н. Современные возможности ультразвукового исследования в предоперационной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / Е.Н. Маркова, В.П. Башилов // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. – С. 178.

22. Максимова, Н.А. Эхография в дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы у детей и подростков / Н.А. Максимова, Ю.Ю. Козель // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. – С. 177.

23. Мерабишвили, В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 г / В.М. Мерабишвили // СПб. – 2006. – 123 с.

24. Михнин, А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование / А.Е. Михнин // практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – № 1. – С. 17-18.

25. Олейник, Н.А. Применение технетрила (МИБИ) в диагностике опухолей щитовидной железы и метастазов папиллярного рака щитовидной железы в лимфоузлы шеи / Н.А. Олейник, П.О. Румянцев, А.А. Ильин и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1999. – Т. 44. – № 1. – С. 35-43.

26. Паршков, Е.М. Рак щитовидной железы у детей и взрослого населения Брянской области после аварии на Чернобыльской АЭС / Е.М. Паршков, В.А. Соколов, А.Д. Прошин, В.Ф. Степаненко // Вопросы онкологии. – 2004. – № 5. – С. 533-539.
27. Пачес, А.И. Современное состояние проблем лечения рака щитовидной железы / А.И. Пачес, В.Л. Любаев, В.В. Шенталь, И.Н. Пустынский // Вопросы онкологии. – 1997. – Т. 44. – № 5. – С. 562-566.
28. Пачес, А.И. Рак щитовидной железы (2-е изд.). / А.И. Пачес, Р.М. Пропп. – М. – 1995. – 372 с.
29. Подвязников, С.О. Регулярные выпуски «РМЖ» №10 от 20.05.1998. – С. 8.
30. Профилактика и ранняя диагностика злокачественных новообразований: пособие для врачей / В. И. Чиссов [и др.]. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2007. – 224 с.
31. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: СГТ, 2004. – 394 с.
32. Румянцев, П.О. Рак щитовидной железы. Современные подходы к диагностике и лечению / П.О. Румянцев, А.А. Ильин, У.В. Румянцева, В.А. Саенко // М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 448 с.
33. Сандриков, В.А. Комплексное ультразвуковое исследование щитовидной железы / В.А. Сандриков, Е.П. Фисенко, Т.Я. Стручкова // М.: ООО Фирма «СТРОМ», 2008. – С. 527.
34. Семиков, В.И. Лечебно-диагностическая стратегия при узловых образованиях щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. – 48 с.
35. Сенча, А.Н. Ультразвуковая эластография в диагностике рака щитовидной железы / А.Н. Сенча, М.С. Могутов, Д.В. Беляев, Е.Д. Сергеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 3. – С. 8-17.

36. Сенча, А.Н. Место ультразвукового исследования в комплексной лучевой диагностике рака щитовидной железы / А.Н. Сенча, В.М. Буйлов, А.Л. Бахтин и др. // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. – С. 184.
37. Тимофеева, Л.А. Сравнение диагностической ценности лучевых методов визуализации при узловых образованиях щитовидной железы / Л.А. Тимофеева, В.Н. Диомидова, Л.А. Воропаева и др. // Медицинский альманах. – № 4. – 2012. – С. 120-123.
38. Трофимова, Е.Ю. Диагностическая пункция под контролем ультразвукового исследования // Визуализация в клинике. – 1998. – № 13. – С. 46-49.
39. Харченко, В.П. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / В.П. Харченко, П.М. Котляров, М.С. Могутов и др. М.: Видар, 2007. – 227 с.
40. Цыб, А.Ф. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / А.Ф. Цыб, В.С. Паршин, Г.В. Нестайко. — М.: Медицина, 1997. – 332 с.
41. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2000 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский // М. – МНИОИ им. П.А. Герцена. – 2002. – 264 с.
42. Шахтарин, В.В. Влияние йодной эндемии на развитие радиогенного рака щитовидной железы у детей и подростков / В.В. Шахтарин, А.Ф. Цыб, В.Ф. Степаненко, Л.Ф. Марченко // Вопр. онкол. – 2002. – Т.48. – № 3. – С. 311-317.
43. Штреффер, К. Карциногенез после воздействия ионизирующих излучений / К. Штреффер // Международный журнал радиационной медицины. – 1999. – Т.3. – № 3. – С. 4-6.
44. Ain, K.B. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid

Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group / K.B. Ain, M.J. Egorin, P.A. DeSimone // *Thyroid*. – 2000. – Vol. 10. – P. 587-594.

45. Alptekin, Gürsoy. Ultrasonographic Approach to Thyroid Nodules: State of Art / Alptekin Gürsoy // *Thyroid International*. – 2012. – Vol. 3 – P. 3-14.

46. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen et al. // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19. – P. 1167-1214.

47. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association / R.T. Kloos, C. Eng, D.B. Evans et al. // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19. – P. 565-612.

48. Asteria, C. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules / C. Asteria, A. Giovanardi, A. Pizzocaro et al. // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18. – P. 523-531.

49. Baeza, A. Thyroid cancer. Analysis of the diagnosis, treatment and follow' up in 151 cases / A. Baeza // *Rev. Med. Chil*. – 1999. – Vol. 127. – № 5. – P. 581-588.

50. Bakanidze, L. Diagnostic and tactic mistakes in thyroid cancer / L. Bakanidze, K. Mardaleishvili // *Ann. Biomed. Res. Educ*. – 2002. – Vol. 2. – № 2. – P. 42-44.

51. Becker, D. Color Doppler ultrasonographic detection of focal thyroid nodules / D. Becker, W. Lohner, P. Martus, E.G. Hahn // *Ultraschall. Med*. – 1999. – Vol. 20. – № 2. – P. 41-46.

52. Bhatia, A. Anaplastic thyroid cancer: Clinical outcomes with conformal radiotherapy / A. Bhatia, A. Rao, K.K. Ang et al. // *Head Neck*. – 2010. – Vol. 32. – P. 829-836.

53. Boelaert, K. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration / K. Boelaert,

J. Horacek, R.L. Holder // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4295-4301.

54. Brilli, L. Targeted therapy in refractory thyroid cancer: current achievements and limitations / L. Brilli, F. Pacini // *Future Oncol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 657-668.

55. Cardis, E. Risk of thyroid cancer after exposure to iodine-131 in childhood / E. Cardis, A. Kesminiene, V. Ivanov et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 141. – № 97. – P.259-277.

56. Carmeci, C. Ultrasound- Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Masses / C. Carmeci, R.B. Jeffrey, I.R. McDougall et. al. // *Thyroid.* – 1998. – Vol. 8. – № 4. – P. 283-289.

57. Carpi, A. Protocols for the preoperative selection of palpable thyroid nodules: review and progress / A. Carpi, A. Nicolini, A. Sagripanti // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 22. – N 5. – P. 499-504.

58. Chan, B.K. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma / B.K. Chan, T.S. Desser, I.R. McDougall et al. // *J. Ultrasound Med.* – 2003. – Vol. 22. – P. 1083-1090.

59. Cooper, D.S. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / D.S. Cooper, G.M. Doherty, B.R. Haugen, et al. // *Thyroid.* – 2006. – Vol. 16. – P. 109-142.

60. Eng, C.Y. Management of Thyroid nodules in adult patients / C.Y. Eng, M.S. Quraishi, P.J. Bradley // *Head & Neck Oncology.* – 2010. – Vol. 2. – № 11. – P.1-5.

61. Frates, M.C. Society of Radiologists in Ultrasound. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement / M.C. Frates, C.B. Benson, J.W. Charboneau // *Radiology.* – 2005. – Vol. 237. – P. 794-800.

62. Gorges, R. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years

after thyroidectomy / R. Gorges, M. Maniecki, W. Jentzen et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 153. – №1. – P. 49-55.

63. Grant, C.S. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? / C.S. Grant, I.D. Hay, I.R. Gough, et al. // Surgery. – 1988. – Vol. 104. – P. 954-62.

64. Greisen, O. A nodule in the thyroid gland. Preoperative examinations and treatment: An analysis of 990 cases / C.S. Grant, I.D. Hay, I.R. Gough et al. // Ugeskr. Laeger. – 2003. – Vol. 165. – № 10. – P. 1031-1034.

65. Guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications / F. Piscaglia et al. // Ultraschall in der Medizin. – 2012. – Vol. 33. – № 1. – P. 33-59.

66. Gürsoy, A. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison of diagnostic performance of experienced and inexperienced physicians / A. Gürsoy, C. Anil, B. Erişmiş, S. Aytürk // Endocr. Pract. – 2010. – Vol. 16. – P. 986-991.

67. Hartl, D.M. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma / D.M. Hartl, E. Mamelle, I. Borget // World J. Surg. – 2013. – Vol. 37. – P. 1951-1958.

68. Higashiyama, T. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma / T. Higashiyama, Y. Ito, M. Hirokawa et al. // Thyroid. – 2010. – Vol.20. – P. 7-14.

69. Hodak, S.P. The calcitonin conundrum-is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? / S.P. Hodak, K.D. Burman // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 511-514.

70. Hundahl, S.A. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. 1985–1995. / S.A. Hundahl, I.D. Fleming, A.M. Fremgen, H.R. Menck // Cancer. – 1998. – Vol. 83. – P. 2638-2648.

71. Itoh, A. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / A. Itoh, E. Ueno, E. Tohno // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239. – P. 341-350.
72. Jereczek: Fossa, B.A. Radiotherapy-induced thyroid disorders / Jereczek: B.A. Fossa, D. Alterio, J. Jassem et al. // *Cancer Treat. Rev.* – 2004. – Vol. 30. – № 4. – P. 369-384.
73. Laurberg, P. The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease: status and perspectives / P. Laurberg, T. Jorgensen, H. Perrild // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155. – P. 219-228.
74. Leboulleux, S. Medullary thyroid carcinoma / S. Leboulleux, B. Baudin, J.P. Travagli, M. Schlumberger // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2004. – Vol. 61. – P. 299-310.
75. Lee Yoon Se Clinical implications of bilateral lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: a risk factor for lung metastasis / Lee Yoon Se et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18. – № 12. – P. 3486-3492.
76. Lin, J.D. Thyroid cancer treated in Chang Gung Memorial Hospital (northern Taiwan) during the period 1979–1992: clinical presentation, pathological finding, analysis of prognostic variables, and results of treatment / Lin J.D. // *J. Surg. Oncol.* – 1994. – Vol. 57. – № 4. P. – 252-260.
77. Lyshchik, A. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography / A. Lyshchik, T. Higashi, R. Asato // *Radiology*. – 2005. – Vol. 237. – P. 202-211.
78. Kebebew, E. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems / E. Kebebew, P.H. Ituarte, A.E. Siperstein et al. // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88. – P. 1139-1148.
79. Kim, E.K. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid / E.K. Kim, C.S. Park, W.Y. Chung et al. // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2002. – Vol. 178. – P. 687-691.

80. Khoo, M.L. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma / M.L. Khoo, S.L. Asa, I.J. Witterick, J.L. Freeman // *Head Neck*. – 2002. – Vol. 24. – P. 651-655.
81. Kwak, J.Y. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk / J.Y. Kwak, K.H. Han., J.H. Yoon et al. // *Radiology*. – 2011. – Vol. 260. – P. 892-899.
82. Maia, A.L. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus / A.L. Maia, L.S. Ward, G.A. Carvalho et al. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 51. – № 5. – P. 867-893.
83. Malterling, R.R. Differentiated thyroid cancer in a Swedish county--long-term results and quality of life / R.R. Malterling, R.E. Andersson, S. Falkmer et al. // *Acta Oncol.* – 2010. – Vol. 49. – P. 454-459.
84. McConahey, W.M. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome / W.M. McConahey, I.D. Hay, L.B. Woolner // *Mayo Clin. Proc.* – 1986. – Vol. 61. – P. 978-996.
85. Mechanick, J.I. *Diagnosis and Management of Thyroid Nodules* / Ed. by A.E. Schwartz, D. Pertsemlidis, M. Gagner. // *Endocrine surgery*. – Basel, 2004.
86. *Medical radiology. Diagnostic imaging and radiation. Contrast media in ultrasonography Basic principles and clinical applications/* A. L. Baert et al, foreword by A. L. Baert. // *Berlin Heidelberg: Springer-Verlag*. – 2005.
87. Messina, G. Echography and color Doppler in the diagnosis of thyroid carcinoma / G. Messina, N. Viceconti, B. Trim // *Ann. Ital. Med. Int.* – 1996. – Vol. 11. – № 4. – P. 263-267.
88. Mittendorf, E.A. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease / E.A. Mittendorf, S.W. Tamarkin, C.R. McHenry // *Surgery*. – 2002. – Vol. 132. – № 4. – P. 648-653.

89. Moon, W.J. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study / W.J. Moon, S.L. Jung, J.H. Lee et al. // *Radiology*. – 2008. – Vol. 247. – P. 762-770.
90. Nagataki, S. Epidemiology and prevention of thyroid cancer / S. Nagataki, E. Nystrom // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – № 10. – P. 889-896.
91. Ohori, N.P. Variability in the Atypia of Undetermined Significance Follicular Lesion of Undetermined Significance Diagnosis in the Bethesda System for reporting Thyroid Cytopathology: Sources and Recommendations / N.P. Ohori, K.E. Schoedel // *Acta. Cytol.* – 2011. – № 55. – P. 492-498.
92. Ontal, K.I. The surgical treatment of well-differentiated carcinoma of the thyroid / K.I. Ontal, C.J. Strahley // *Amer. Surg.* – 1985. – Vol. 3. – № 11. – P. 146-151.
93. Pacini, F. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / F. Pacini, M. Schlumberger, H. Dralle et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154. – P. 787-803.
94. Palmedo, H. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management / H. Palmedo, J. Bucerius, A. Joe et al. // *J. Nucl. Med.* – 2006. – Vol. 47. – P. 616-624.
95. Papini, E. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features / E. Papini, R. Guglielmi, A. Bianchini et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 1941-1946.
96. Passler, C. The value of fine'needle aspiration biopsy (FNAB) in the differential diagnosis of the “cold” thyroid nodule / C. Passler, M. Prager, C. Scheuba et al. // *Wien Klin. Wochenschr.* – 1999. – Vol. 111. – № 6. – P. 240-245.
97. Popadich, A. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer / A. Popadich, O. Levin, J.C. Lee // *Surgery*. – 2011. – Vol. 150. – P. 1048-1057.

98. Pylayeva Gupta, Y. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web / Y. Pylayeva Gupta, E. Grabocka, D. Bar Sagi // *Nat. Rev. Cancer.* – 2011. – Vol. 11. – P. 761-774.
99. Rago, T. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules / T. Rago, F. Santini, M. Scutari et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2917-2922.
100. Rago, T. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology / T. Rago, M. Scutari, F. Santini et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 5274-5280.
101. Rago, T. Role of conventional ultrasonography and color flow-dopplersonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules / T. Rago, P. Vitti, L. Chiovato et al. // *Europ. J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 138. – P. 41-46.
102. Reading, C.C. Sonography of thyroid nodules: a "classic pattern" diagnostic approach / C.C. Reading, J.W. Charboneau, I.D. Hay, T.J. Sebo // *Ultrasound Q.* – 2005. – Vol. 21. – P. 157-165.
103. Rocher, P. Carcinoma of the thyroid gland. Correlation between diagnostic tests and pathogenic anatomy / P. Rocher // *An. Otorrinolaringol. Ibero Am.* – 2002. – Vol. 29. – № 3. P. 255-267.
104. Simeone, J.F. Highresolution real-time sonography of the thyroid / J.F. Simeone, G.H. Daniels, P.R. Mueller et al. // *Radiology.* – 1982. – Vol. 145. – P. 431-435.
105. Trimboli, P. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis / P. Trimboli, G. Treglia, L. Guidobaldi et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2015. – Vol. 82. – № 2. – P. 280-285.
106. Trimboli, P. Medullary thyroid cancer diagnosis: an appraisal / P. Trimboli, L. Giovanella, A. Crescenzi et al. // *Head Neck* 2014. – Vol. 36. – P. 1216-1223.

107. Van der Laan, P.A. Atypia of undetermined significance and nondiagnostic rates in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology are inversely related / P.A. Van der Laan, A.A. Renshaw, J.F. Krane // *Am. J. Clin. Path.* – 2012. – № 137. – P. 462-465.

108. Vickery, L. Jr. Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid / L. Jr Vickery, C.A. Wang, A.M. Walker // *Cancer.* – 1987. – Vol. 60. – № 11. – P. 2587–2595.

109. Welker, M.J. Thyroid nodules / M.J. Welker, D. Orlov // *Am. Fam. Physician.* – 2003. – Vol. 67. – № 3. – P. 559-566.

110. Wemeau, J.L. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules / J.L. Wemeau, J.L. Sadoul, M. d'Herbomez et al. // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2011. – Vol. 72. – № 4. – P. 251-81.

111. Weskott, H.P. Contrast enhanced ultrasound / H.P. Weskott. // 1st edition. – Bremen: UNI-MED, 2011.

112. Xu, L. Medullary thyroid carcinoma with nodular goiter carries an excellent prognosis / L. Xu, W.B. Wang, Y.P. Zhao et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 106. – P. 169-173.

113. Yokozawa, T. Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy / T. Yokozawa, A. Miyauchi, K. Kuma, M. Sugawara, // *Thyroid.* – 1995. – №5. – P. 141-145.

114. Yuan, W.H. Gray-scale and color Doppler ultrasonographic manifestations of papillary thyroid carcinoma: analysis of 51 cases / W.H. Yuan, H.J. Chiou, Y.H. Chou et al. // *Clin. Imaging.* – 2006. – Vol. 30. – P. 394-401.