

КОНТРАСТНО-УСИЛЕННОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

CONTRAST-ENHANCED ULTRASONIC EXAMINATION IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THYROID CANCER

I. Verzakova
S. Putenikhin
G. Gumerova
O. Verzakova

Summary. Development of new technologies of ultrasonic diagnostics is directed mainly towards improvement of image imaging quality for earlier and accurate differential diagnostics of focal formations. Many authors note the need to improve the methodology and determine the quantitative criteria of different entities. The author notes that since the first publications on quantitative evaluation with the help of contrast-enhanced ultrasound examination of thyroid gland ultrasonic contrast preparations have changed, techniques have been modified. To date, the issues of standardization of the procedure, dosage of ultrasonic contrast preparation, unification of abbreviations and names of quantitative evaluation parameters, threshold values for diagnosis of malignant formations have not been solved.

Keywords: thyroid cancer, ultrasound diagnostics, contrast-enhanced research, oncology.

Верзакова Ирина Викторовна

Д.м.н., Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Путенихин Сергей Юрьевич

*Аспирант, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
putenihin1970@yandex.ru*

Гумерова Гульнара Тагировна

К.м.н., доцент, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Верзакова Ольга Владимировна

К.м.н., доцент, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Аннотация. Развитие новых технологий ультразвуковой диагностики направлено преимущественно в сторону повышения качества визуализации изображения для более ранней и точной дифференциальной диагностики очаговых образований. Многими авторами отмечается необходимость совершенствования методики, определения количественных критериев различных образований. Автор отмечает, что с момента первых публикаций о проведении количественной оценки с помощью контрастно-усиленного ультразвукового исследования щитовидной железы поменялись ультразвуковые контрастные препараты, модифицировались методики. До настоящего времени вопросы стандартизации проведения процедуры, дозировки ультразвукового контрастного препарата, унификации аббревиатур и наименований параметров количественной оценки, пороговых значений для диагностики злокачественных образований так и не были решены.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, УЗИ-диагностика, контрастно-усиленное исследование, онкология.

Введение

Развитие новых технологий ультразвуковой диагностики направлено преимущественно в сторону повышения качества визуализации изображения для более ранней и точной дифференциальной диагностики очаговых образований [8, 9]. В настоящее время имеется большое количество преимущественно зарубежных научных публикаций, посвященных ультразвуковому исследованию щитовидной железы с контрастным усилением (КУУЗИ) и указывающих на перспективность применения ультразвуковых контрастных препаратов в дифференциальной диагностике очаговых образований щитовидной железы [12]. Однако европейские и азиатские исследователи разноречивы по группам и методам анализа, особенно-

стям научного поиска и результатам КУУЗИ. В большинстве работ оцениваются только качественные характеристики контрастирования [18]. Многими авторами отмечается необходимость совершенствования методики, определения количественных критериев различных образований [8]. В последних рекомендациях по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов отмечено, что в настоящее время КУУЗИ находится на этапе активного научного исследования и не может быть рекомендовано для рутинной клинической практики [9].

Материал и методы

В основу работы положены результаты ретроспективного сопоставления данных ультразвуковых заклю-

чений с результатами цитологического и гистологического исследований, проведенных в период с декабря 2017 по сентябрь 2019 г. КУУЗИ щитовидной железы проведено 154 пациентам с узловыми образованиями щитовидной железы в возрасте от 21 до 76 лет. Среди пациентов было 132 (85,7%) женщины, 22 (14,3%) мужчины. Гендерное соотношение составляло 6: 1.

Все 73 пациента с раком щитовидной железы прооперированы в хирургическом стационаре, диагноз подтвержден гистологически. Среди них папиллярный рак выявлен у 64 (87,7%), фолликулярный у 9 (12,3%) пациентов.

74 пациента с доброкачественными образованиями щитовидной железы также получили хирургическое лечение в хирургическом стационаре, диагноз подтвержден гистологически. 7 пациентов с доброкачественной патологией щитовидной железы получили амбулаторное лечение, диагноз верифицирован по данным тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии и цитологического исследования. Среди 81 пациента с доброкачественной патологией щитовидной железы фолликулярная аденома выявлена у 56 (69,1%), коллоидные узлы у 12 (14,8%), аутоиммунный тиреоидит с узловым образованием у 13 (16,0%) пациентов.

КУУЗИ проводили на сканере DC8 (Mindly, Китай) с использованием линейного мультисигментного датчика, работающего в диапазоне частот 7,515,0 МГц, в специализированном режиме с низким механическим индексом ($<0,10$). В качестве ультразвукового контрастного препарата был применен Соновью (Bracco Swiss S.A., Швейцария) в дозировке 2,4 мл.

Предварительно в каждом случае было получено письменное согласие пациента на проведение процедуры ультразвукового контрастирования. Форма информированного согласия и протокол клинического исследования были утверждены согласно нормативным требованиям лечебного учреждения.

Всем 154 пациентам было проведено предварительное мультипараметрическое ультразвуковое исследование щитовидной железы с применением серошкальной эхографии (В режим), цветокодированной доплерографии, импульсно-волновой доплерографии, компрессионной эластографии. Оценивались количество и расположение очагов. В случаях, когда у пациента определялось более одного образования в щитовидной железе, для проведения КУУЗИ выбиралось наиболее удобное для сканирования образование или образование, планирующееся к пункционной биопсии. Определялась оптимальная плоскость сканирования очага при его хорошей визуализации и отсутствии артефактов.

Процедура КУУЗИ проводилась в условиях чистой перевязочной при соблюдении единых требований асептики для проведения малоинвазивных манипуляций. Ультразвуковой контрастный препарат вводился внутривенно болюсно через периферический венозный катетер 20G в кубитальную вену с последующим введением 5 мл 0,9%го раствора NaCl. Одновременно с введением Соновью начинались отсчет времени и запись кинопетли до полного вымывания Соновью из образования (не менее 130 с). Проводилась обязательная запись видеопетли (архивирование).

На этапе постобработки выполнялся количественный анализ с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера ContrastQA. К анализу были приняты сегменты кинопетли от момента введения Соновью в венозное русло до момента его полного вымывания (не менее 130 с) (объект интереса находился в зоне сканирования все время проведения исследования). Результат оценки был представлен кривой «время-интенсивность», параметры кривой автоматически отображались на экране прибора в виде табличных данных.

Анализ проводился по следующим количественным параметрам:

1. время до пика интенсивности (TPI (time to peak intensity)) (с) время, за которое интенсивность контрастирования достигает максимума;
2. пик интенсивности (PI (peak intensity)) (дБ) максимум интенсивности контрастирования;
3. время полувыведения (DT/2 (descending time/2)) (с) время, за которое интенсивность контрастирования снижается до половины максимума;
4. скорость снижения контрастирования за 30 с после пика интенсивности (DV (descending velocity)) (дБ/с).

Количественные параметры КУУЗИ на основе анализа кривой «время-интенсивность» были получены для узловых образований и прилегающей паренхимы щитовидной железы без очаговых изменений. По ним были рассчитаны соответствующие индексы и разница.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при использовании программ Statistica (версия 12.5) и MedCalc (версия 15.8) в среде Windows.

Результаты

Медиана среднего размера злокачественных образований составила 16,0 мм, 25–75й процентиля 11,0–28,5 мм; доброкачественных образований 27,0 и 16,0–35,0 мм соответственно. Количественные параметры КУУЗИ в группах злокачественных ($n = 73$) и доброкачественных ($n = 81$) продемонстрировали статистически значимые различия между обеими группами были выявлены по следую-

щим параметрам: P1узел, P1паренхима, DT/2узел, индекс DT/2, DVузел, индекс DV, разница DV ($P < 0,05$).

Однако при проведении ROC анализа не все указанные количественные параметры дают высокие показатели информативности. Для диагностики злокачественных образований щитовидной железы наиболее информативными оказались: индекс DT/2, индекс DV, разница DV.

Тест «индекс DT/2 > 1,028 рак щитовидной железы» характеризуется чувствительностью 86,1%, специфичностью 85,2%, предсказательной ценностью положительного теста 87,7%, предсказательной ценностью отрицательного теста 83,4%, площадью под кривой 0,872.

Тест «индекс DV < 0,895 рак щитовидной железы» характеризуется чувствительностью 66,7%, специфичностью 95,1%, предсказательной ценностью положительного теста 94,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 70,0%, площадью под кривой 0,840.

Тест «разница DV < 0,020 дБ/с рак щитовидной железы» характеризуется чувствительностью 66,7%, специфичностью 95,1%, предсказательной ценностью положительного теста 94,3%, предсказательной ценностью отрицательного теста 70,0%, площадью под кривой 0,842.

Количественные параметры КУУЗИ в подгруппах папиллярного ($n = 64$) и фолликулярного ($n = 9$) рака щитовидной железы продемонстрировали статистически значимые различия между обеими подгруппами были выявлены по следующим параметрам: индекс TPI, P1узел, индекс DV ($P < 0,05$).

При проведении ROC-анализа ни один из указанных выше количественных параметров не дает адекватные показатели информативности при дифференциальной диагностике папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Однако необходимо отметить малочисленность подгруппы фолликулярного рака щитовидной железы, что является ограничением нашего исследования и требует продолжения исследования в этом направлении.

Количественные параметры КУУЗИ в подгруппах фолликулярной аденомы ($n = 56$), коллоидных узлов ($n = 12$) и аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием ($n = 13$) показали статистически значимые различия были выявлены по следующим параметрам: TP1узел, TP1паренхима, индекс TP1, P1узел, P1паренхима, индекс P1, индекс DT/2 ($P < 0,05$).

Однако при проведении ROC-анализа ни один из указанных выше количественных параметров не дает адек-

ватные показатели информативности при дифференциальной диагностике различных доброкачественных образований. Также ограничивает анализ малочисленность подгрупп коллоидных узлов и аутоиммунного тиреоидита с узлообразованием.

Обсуждение

Опухолевый ангиогенез напрямую зависит от вазогенного эндотелиального фактора роста опухоли, который способствует формированию аномальной сосудистой сети, питающей растущую опухоль. КУУЗИ позволяет визуализировать дезорганизованность сосудистого рисунка, штопороподобный ход интранодулярных и перинодулярных сосудов, разрозненность их пространственного расположения [8].

На сегодняшний день КУУЗИ щитовидной железы оценивается лишь как дополнительный метод диагностики злокачественных и доброкачественных узловых образований, предшествующий гистологическому исследованию [12]. Однако уже накоплен ROC-достаточный опыт в оценке эффективности КУУЗИ в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы, чтобы утверждать, что применение ультразвуковых контрастных препаратов повышает диагностическую точность рутинного ультразвукового исследования и может помочь улучшить определение зон и узлов для проведения процедуры тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии [14].

До появления соответствующего технического программного обеспечения ультразвуковых аппаратов КУУЗИ щитовидной железы включало лишь визуальную оценку качественных характеристик контрастирования. Безусловно, количественный анализ затрудняет процедуру КУУЗИ, однако введение количественной оценки снижает риск субъективизма и обеспечивает более объективные и воспроизводимые данные [10].

С момента первых публикаций о проведении количественной оценки КУУЗИ щитовидной железы менялись ультразвуковые контрастные препараты, модифицировались методики. До настоящего времени вопросы стандартизации проведения процедуры, дозировки ультразвукового контрастного препарата, унификации аббревиатур и наименований параметров количественной оценки, пороговых значений для диагностики злокачественных образований так и не были решены. Приемлемые показатели информативности параметров количественного анализа КУУЗИ щитовидной железы позволяют использовать их в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований. Однако с целью решения обозначенных выше вопросов необ-

ходимо проведение дальнейших исследований на более многочисленных группах пациентов различных нозологий.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании мы показали, что проведение контрастно-усиленного ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике рака

щитовидной железы представляет актуальное направление для проведения научных изысканий на сегодняшний день. И хотя нами были не выявлены диагностически значимые методики проведения исследования для дифференцировки отдельных нозологических форм, тем не менее показана высокая чувствительность и специфичность исследуемой методики в силу обладания последней высокой специфичности и чувствительности, в рассматриваемых нами тестах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Изд. 3-е / Под ред. В. В. Митькова. М.: Видар, 2019. 720 с.
2. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. Современные аспекты диагностики узлового зоба // Эндокринная хирургия. 2018. № 3. С. 5–13.
3. Зубарев А.В., Федорова А.А., Чернышев В.В., Варламов Г.В., Соколова Н.А., Федорова Н.А. Применение эхоконтрастных препаратов в клинике и перспективы синхронизации УЗИ, КТ- и МРТ-изображений (собственный опыт и обзор литературы) // Медицинская визуализация. 2015. № 1. С.94–114.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.
5. Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015. Т. 11. № 2. С.11–24.
6. Cantisani V., Consorti F., Guerrisi A., Guerrisi I., Ricci P., Di Segni M., Mancuso E., Scardella L., Milazzo F., D'Ambrosio F., Antonaci A. Prospective comparative evaluation of quantitative-elasto-sonography (Q-elastography) and contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of thyroid nodules: preliminary experience // Eur. J. Radiol. 2013. V. 82. No. 11. P. 1892–1898.
7. Cooper D.S., Doherty G. M., Haugen B. R., Kloos R. T., Lee S. L., Mandel S. J., Mazzaferri E. L., McIver B., Sherman S. I., Tuttle R. M.; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // Thyroid. 2016. V. 16. No. 2. P. 109–142.
8. Fleischer A.C., Niermann K. J., Donnelly E. F., Yankeelov T. E., Canniff K. M., Hallahan D. E., Rothenberg M. E. Sonographic depiction of microvessel perfusion: principles and potential // J. Ultrasound Med. 2015. V. 23. No. 11. P. 14991506.
9. Giusti M., Campomenosi C., Gay S., Massa B., Silvestri E., Monti E., Turtulici G. The use of semi-quantitative ultrasound elastosonography in combination with conventional ultrasonography and contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of malignancy risk of thyroid nodules with indeterminate cytology // Thyroid Res. 2017. V. 7. No. 1. P. 9.
10. Hu Y., Li P., Jiang S., Li F. Quantitative analysis of suspicious thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasonography // Int. J. Clin. Exp. Med. 2018. V. 8. No. 7. P. 11786–11793.
11. Jiang J., Huang L., Zhang H., Ma W., Shang X., Zhou Q., Gao Y., Yu S., Qi Y. Contrast-enhanced sonography of thyroid nodules // J. Clin. Ultrasound. 2015. V. 43. No. 3. P. 153–156.
12. La Vecchia C., Malvezzi M., Bosetti C., Garavello W., Bertuccio P., Levi F., Negri E. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview // Int. J. Cancer. 2015. V. 136. No. 9. P. 2187–2195. Doi: 10.1002/ijc.29251.
13. Sun B., Lang L., Zhu X., Jiang F., Hong Y., He L. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the identification of thyroid nodules: a metaanalysis // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. V. 8. No. 8. P. 12882–12889.
14. Wendl C.M., Janker M., Jung W., Stroszczynski C., Jung E. M. Contrast-enhanced ultrasound with perfusion analysis for the identification of malignant and benign tumours of the thyroid gland // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2015. V. 63. No. 2. P. 113–121. Doi: 10.3233/CH-151966.
15. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs / Ed. by DeLellis R., Llod R., Heitz P. U., Eng C. Lyon: IARC Press, 2014. P. 49–135.
16. Yu D., Han Y., Chen T. Contrast-enhanced ultrasound for differentiation of benign and malignant thyroid lesions: meta-analysis // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2014. V. 151. No. 6. P. 909–915. Doi: 10.1177/0194599814555838.
17. Zhang Y., Zhou P., Tian S. M., Zhao Y. F., Li J. L., Li L. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules // Eur. Radiol. 2017. V. 27. No. 4. P. 1527–1536.
18. Zhao R.N., Zhang B., Yang X., Jiang Y.X., Lai X.J., Zhu S.L., Zhang X.Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound of thyroid nodules coexisting with Hashimoto's thyroiditis // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2015. V. 37. No. 1. P. 66–70.

© Верзакова Ирина Викторовна, Путенихин Сергей Юрьевич (putenihin1970@yandex.ru),

Гумерова Гульнара Тагировна, Верзакова Ольга Владимировна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»