

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616.441–006.67–071–089.878 (476)

ПАПОК
Виталий Евгеньевич

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ВАРИАНТА
ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.14 – онкология

Минск, 2009

Работа выполнена в Учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: Демидчик Юрий Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: Дрозд Валентина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник группы по изучению заболеваний щитовидной железы центральной научно-исследовательской лаборатории Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Неровня Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 8 апреля 2009 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» (223040 Минский р-н, п. Лесной, E-mail: NArtemova@omr.med.by, тел. 287-95-61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова».

Автореферат разослан «___» марта 2009 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

Н. А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь злокачественные новообразования щитовидной железы стали актуальной медико-социальной проблемой. За 35 лет зарегистрировано 13807 случаев рака щитовидной железы (РЩЖ), число взятых на учет больных РЩЖ увеличилось в 16,2 раза (с 65 до 1056) [Залуцкий И.В. и соавт., 2006]. В структуре злокачественных новообразований щитовидной железы в РБ доминирует папиллярная карцинома (97,2%) [Фридман М.В., 2007]. Первичная диагностика узловых новообразований щитовидной железы включает выполнение тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии под контролем ультразвукографии. В большинстве случаев этот метод позволяет правильно установить характер патологических изменений и определить последующее лечение больного [Cai X.J. et al., 2006]. Сложности возникают при цитологической верификации на дооперационном этапе опухолей щитовидной железы с фолликулярной дифференцировкой [Mittendorf E., Khiyami A., McHenry C., 2006]. К таким новообразованиям чаще всего относят аденоматозные узлы, фолликулярные аденомы, высокодифференцированные карциномы без дополнительных уточнений, фолликулярный рак, фолликулярные варианты папиллярного и медуллярного рака, опухоли с «гибридной» структурой [Baloch Z.W., LiVolsi V.A., 2002]. Среди всех пункционных биопсий щитовидной железы заключения «фолликулярная опухоль» составляют около 20%, из них 16–47% при окончательном гистологическом исследовании будут определены как злокачественные [Wiseman S.M. et al., 2006].

По данным литературы, в структуре злокачественных новообразований, выявленных в группе пациентов с «фолликулярной опухолью», доминирует фолликулярный вариант папиллярного рака (ФВПР) [Yang G.C.H., Liebeskind D., Messina A.V., 2003]. При этом ФВПР второй по частоте подтип папиллярной карциномы щитовидной железы, который встречается в 23–41% случаев [Passler C. et al., 2003; Zidan J. et al., 2003].

Несмотря на то, что фолликулярный вариант известен более 50 лет, до сих пор существуют противоречия в отношении диагностики, течения и прогноза при этой форме рака щитовидной железы [Chan J.K., 2002]. Таким образом, необходимо продолжить поиск новых критериев верификации фолликулярного варианта папиллярного рака, дабы избежать повторных хирургических вмешательств.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Работа выполнена в рамках проекта INTAS Ref. Nr. 04-77-7036 «Disclosing intrinsic relations between ultrasonic and histological images for improving thyroid cancer diagnosis after the Chernobyl Reactor Accident» на 2005–2006 гг.; НИР «ГНТП по преодолению последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС на 2006–2010 гг.» по заданию «Изучить особенности клинического течения и разработать прогноз исходов лечения больных раком щитовидной железы в Республике Беларусь после чернобыльской аварии» (№ гос. регистрации 20064346).

Цель исследования

Усовершенствование методов диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность первичной морфологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы.
2. Охарактеризовать ультразвуковые, макро- и микроскопические признаки рака и доброкачественных узловых новообразований щитовидной железы фолликулярного строения.
3. Разработать алгоритм диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы.
4. Оценить результаты хирургического лечения больных папиллярной микрокарциномой, а также факторы, влияющие на прогрессирование опухолевого процесса.

Объектом исследования послужили больные с новообразованиями щитовидной железы, получавшие лечение в Республиканском центре опухолей щитовидной железы в период с 1991 по 2007 гг.

Предметом исследований были данные ультразвукового, морфологического, морфометрического методов исследования, отдаленные результаты лечения (прогрессирование опухолевого процесса, общая выживаемость) больных данной категории.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность первичной диагностики папиллярного рака щитовидной железы зависит от особенностей морфологического строения опухоли и характера ее роста.
2. Злокачественные новообразования с фолликулярной архитектурой не имеют характерных сонографических и клинических проявлений. Дооперационная и интраоперационная морфологическая диагностика не всегда позволяет дифференцировать доброкачественные

и злокачественные новообразования щитовидной железы фолликулярного строения.

3. Такие морфологические признаки, как инвазивный рост опухоли, лимфоидная инфильтрация и наличие внутрижелезистых диссеминов в перитуморозной ткани ассоциированы с высокой вероятностью регионарного метастазирования папиллярных микрокарцином.

4. Выполнение органосохраняющих оперативных вмешательств у больных папиллярной микрокарциномой щитовидной железы достоверно повышает риск локального и регионарного рецидива.

Личный вклад соискателя

Диссертантом самостоятельно проводилось обследование и хирургическое лечение больных, анализ амбулаторных карт и историй болезни, морфометрическое исследование опухолей с помощью программного пакета для анализа изображений «БиоСкан», статистическая обработка результатов, оформление диссертационной работы.

Апробация результатов диссертации

Полученные результаты были представлены на следующих научных форумах:

- Международная научная конференция молодых ученых «Молодежь в науке – 2007», 23–26 октября 2007 г., г. Минск, Беларусь;
- Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний», посвященной 60-летию онкологической службы Витебской области, 8–9 ноября 2007 г., г. Витебск, Беларусь;
- Научная сессия БГМУ – 2008, 30 января 2008 г., г. Минск, Беларусь;
- Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний», 18–19 апреля 2008 г., г. Витебск, Беларусь;
- Международная научно-практическая конференция «Чернобыльские чтения – 2008», 24–25 апреля 2008 г., г. Гомель, Беларусь.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 12 работ: 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертаций, составляющих 3,0 авторских листа, 3 статьи в других журналах и сборниках, 3 тезисов конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 74 страницах, состоит из 6 глав, введения, общей характеристики работы, заключения и списка использованных

источников, включающего 261 библиографическое наименование (из них 62 русскоязычных и 199 зарубежных), 4 приложений, а также 12 собственных публикаций. Материал иллюстрирован 13 рисунками и 31 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач было сформировано 3 группы наблюдений. В первую группу вошли результаты первичной диагностики папиллярного рака щитовидной железы у 785 больных (175 мужчин и 610 женщин, соотношение 1:3,5), оперированных в Республиканском Центре опухолей щитовидной железы за период с 2000 по 2005 гг. Во всех случаях при окончательном морфологическом исследовании был установлен диагноз папиллярного рака. Средний возраст в наблюдаемой выборке составил 28 ± 6 лет. Размеры узловых новообразований щитовидной железы варьировали от 1 до 62 мм, составляя в среднем $14,4 \pm 10,2$ мм. Фоновые заболевания щитовидной железы имели место в 182 (23,2%) наблюдениях, причем чаще встречался полинодулярный зоб и примерно с одинаковой частотой хронический «неспецифический» и аутоиммунный тиреоидит. У 14 (1,8%) больных наблюдалось сочетание нескольких доброкачественных патологических процессов. Опухолевые узлы в большинстве случаев были солитарными, интратиреоидными, без капсулы, с классической папиллярной архитектоникой.

Во вторую группу вошли 240 пациентов (48 мужчин и 192 женщины, соотношение 1:4; средний возраст – $36,1 \pm 16,5$ года) Республиканского центра опухолей щитовидной железы, оперированных по поводу различных новообразований щитовидной железы за период с 1995 по 2007 гг. По итогам пересмотра архивных микропрепаратов были включены все наблюдения инкапсулированного фолликулярного рака и высокодифференцированной карциномы без дальнейших уточнений (БДУ). В случае инкапсулированного ФВПР опухоли либо рассматривались прежде как фолликулярный рак, либо были идентифицированы только по результатам послеоперационного исследования. Остальные эпизоды отобраны для проведения сравнительного анализа без каких-либо условий (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика второй группы наблюдений

Нозологическая форма	Число наблюдений (%)
Высокодифференцированная карцинома, БДУ	22 (9,2)
Минимально-инвазивный фолликулярный рак	35 (14,6)
Фолликулярный вариант папиллярного рака	66 (27,5)
Классический вариант папиллярного рака	41 (17,1)
Аденома	46 (19,1)
Узловой зоб	30 (12,5)
Итого	240 (100)

В каждом случае учитывались данные анамнеза, ультразвукового и цитоморфологического исследований удаленных новообразований, выполнялась пункционная биопсия (ПАБ) опухолевого узла. Интраоперационную экспресс-диагностику предпринимали в тех случаях, когда диагноз карциномы не был подтвержден ПАБ. В качестве критерия эффективности диагностики рассчитывали показатель чувствительности, отражающий способность методики распознавать заболевание. Заключение о подозрении на рак в случаях, когда в послеоперационном материале действительно обнаруживалась карцинома, расценивалось как положительный результат исследования. Цитологическое и срочное гистологическое заключение содержало в себе несколько рубрик в соответствии с нижеприведенным протоколом: «неинформативный материал», «доброкачественный процесс», «фолликулярная опухоль», «подозрение на рак», «рак».

Для каждого узлового образования рассчитывались морфометрические параметры. Изображения опухолей получали путем сканирования готовых микропрепаратов с разрешением 1200 точек на дюйм. Оцифрованные сканы опухоли оценивали с помощью системы анализа и обработки изображений «БиоСкан», разработанной лабораторией информационных технологий ЦНИЛ БГМУ. Для определения образа ткани использовалось впервые полученное изображение и на нем применялись простые методы пороговой сегментации на основе анализа гистограммы яркости. Образы можно было откорректировать посредством операции математической морфологии. Рассчитывали содержание стромального, полостного и паренхиматозного компонентов по отношению к общему объему опухоли, а также определяли толщину капсулы (если она присутствовала).

Для третьей группы наблюдений материалом послужили сведения о результатах хирургического лечения 401 больного с морфологически верифицированной папиллярной микрокарциномой щитовидной железы.

В исследование включались жители г. Минска (за период с 1991 г. по 2004 г.). Среди них преобладали лица женского пола (328; 81,8%) в возрастной группе старше 45 лет. Доминирующий контингент составили пациенты с солитарными интратиреоидными карциномами I стадии (T1N0M0), которые в большинстве случаев (51,7%) выявлялись на фоне сопутствующих заболеваний щитовидной железы. Более 40% больных прослежено в сроки более 5 лет со времени установления диагноза.

Первичное хирургическое лечение включало широкий спектр оперативных пособий. У большинства больных выполнялась тотальная тиреоидэктомия (306 наблюдений), которая, примерно в половине наблюдений, дополнялась двусторонней латеральной лимфодиссекцией (таблица 2).

Таблица 2 – Варианты первичных оперативных вмешательств

Операция на щитовидной железе	Операция на регионарных лимфатических узлах				Всего
	нет	ЦЛД*	ИЛД	ДЛД	
Энуклеация опухоли или резекция щитовидной железы	12 (3,0%)	0	0	0	12 (3,0%)
Гемитиреоидэктомия	47 (11,7%)	23 (5,7%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	74 (18,5%)
Субтотальная резекция щитовидной железы	8 (2,0%)	1 (0,2%)	0	0	9 (2,2%)
Тотальная тиреоидэктомия	30 (7,5%)	55 (13,7%)	8 (2,0%)	213 (53,1%)	306 (76,3%)
Всего	97 (24,2%)	79 (19,7%)	11 (2,7%)	214 (53,4%)	401 (100,0%)

Примечание – ЦЛД* – только центральная лимфодиссекция; ИЛД – центральная и односторонняя латеральная лимфодиссекция; ДЛД – центральная и двусторонняя латеральная лимфодиссекция.

Для оценки результатов проводили статистический анализ полученных данных с употреблением двустороннего точного теста Фишера, таблиц сопряженности, теста Крускала–Уоллиса, Дана (Dunn) для множественных сравнений, корреляции Спирмена и бинарной логистической регрессии для определения взаимосвязи между сравниваемыми показателями. Для оценки выживаемости пациентов использовалась методика Kaplan–Meier.

Результаты исследования

Оценка эффективности методов первичной диагностики папиллярного рака. Чувствительность каждого метода для пункционной

биопсии, мазков-отпечатков и замороженных срезов составила 72,1%, 75,4% и 81,6%, соответственно. Оба метода цитологической диагностики (пункционная биопсия и исследование мазков-отпечатков) примерно с одинаковой частотой (24,7–27,8%) приводили к ложноотрицательным результатам, однако экспресс-исследование по мазкам позволяло чаще интерпретировать патологический процесс как карциному. Наиболее результативным оказалось гистологическое исследование по замороженным срезам, при котором рак был идентифицирован в 75% наблюдений.

Оценка чувствительности показала зависимость результатов морфологического исследования от ряда факторов. Эффективность диагностики достоверно снижалась при наличии фоновых зобных узлов, инкапсулированных карцином и фолликулярной дифференцировки папиллярного рака (таблица 3).

Таблица 3 – Чувствительность (%) методов морфологической верификации

Признак	Диагностический метод		
	Пункционная биопсия	Мазки-отпечатки	Замороженные срезы
Капсула опухолевого узла:			
есть	62,3	59,1	59,2
нет	74,2	79,4	88,2
<i>Достигнутый уровень значимости</i>	<i>P=0,011</i>	<i>P=0,0053</i>	<i>P<0,0001</i>
Сопутствующие фоновые заболевания щитовидной железы:			
аутоиммунный тиреоидит	56,8 (1)	62,5 (1)	66,7 (1)
неспецифический тиреоидит	60,5 (2)	73,3 (2)	90,9 (2)
аденома	61,1 (3)	60,0 (3)	53,8 (3)
узловой зоб	60,5 (4)	57,1 (4)	63,3 (4)
фоновых заболеваний нет	75,4 (5)	79,7 (5)	85,7 (5)
<i>Достигнутый уровень значимости</i>	<i>P(4,5)=0,044</i>	<i>P(4,5)=0,015</i>	<i>P(3,5)=0,0085</i> <i>P(4,5)=0,0072</i>
Преобладающая архитектура:			
папиллярная	77,0 (1)	82,1 (1)	90,4 (1)
фолликулярная	58,6 (2)	62,3 (2)	69,1 (2)
солидная	75,9 (3)	76,9 (3)	77,8 (3)
<i>Достигнутый уровень значимости</i>	<i>P(1,2)<0,0001</i>	<i>P(1,2)=0,002</i>	<i>P(1,2)<0,0001</i> <i>P(1,3)=0,045</i>

Необходимо отметить, что у 18 (2,3%) больных рак не был верифицирован ни одним из трех применяемых методов диагностики. В половине этих случаев при окончательном морфологическом

исследовании установлен инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярного рака.

С помощью бинарной логистической регрессии установлено, что вероятность верификации карциномы зависела от характера сопутствующих неопухолевых заболеваний щитовидной железы, наличия у нее капсулы и морфологического строения опухоли (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты бинарной логистической регрессии

Признаки	B	P	OШ	95%ДИ
Цитологическое исследование пунктатов опухоли				
Наличие капсулы узла	0,47	0,03	1,60	1,05–2,45
Фоновый аутоиммунный тиреоидит	0,63	0,04	1,88	1,02–3,46
Неспецифический хронический тиреоидит	0,63	0,05	1,87	1,01–3,46
Фоновый узловой зоб	0,64	0,04	1,89	1,04–3,42
Классический папиллярный рак	–0,90	0,00	0,41	0,28–0,60
Солидный вариант папиллярного рака	–0,91	0,02	0,40	0,19–0,84
Цитологическое экспресс исследование мазков-отпечатков				
Наличие капсулы узла	0,87	0,00	2,39	1,34–4,24
Фоновый узловой зоб	1,03	0,00	2,81	1,55–5,09
Классический папиллярный рак	–1,02	0,00	0,36	0,20–0,66
Морфологическое исследование по замороженным срезам				
Наличие капсулы узла	1,90	0,00	6,72	3,31–13,62
Фоновый аутоиммунный тиреоидит	1,12	0,04	3,07	1,04–9,02
Неспецифический хронический тиреоидит	–1,53	0,04	0,22	0,05–0,93
Фоновый узловой зоб	1,45	0,00	4,26	1,71–10,59
Сопутствующая аденома щитовидной железы	1,91	0,00	6,76	1,90–24,08
Классический папиллярный рак	–1,65	0,02	0,19	0,09–0,40
Локализация опухоли под капсулой щитовидной железы	–1,68	0,00	0,19	0,04–0,80

Каждый из изучаемых методов был результативен в оценке карцином классического папиллярного строения, но не новообразований с фолликулярной архитектурой. При заданном сочетании признаков размер опухоли не оказывал достоверного влияния на эффективность диагностики.

Особенности диагностики опухолей щитовидной железы фолликулярной архитектуры. Чаще всего выявлялись бессимптомные узловые новообразования (179 наблюдений; 75,2%), у 32 (13,5%) больных имели место жалобы на дискомфорт при глотании, 27 (11,3%) пациентов отмечали наличие узла, деформирующего контуры шеи. Основные

ультразвуковые характеристики узловых новообразований представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сонографические признаки узлов щитовидной железы в зависимости от морфологического диагноза, %

Признак	Гипоэхогенная эхоструктура	Изоэхогенная эхоструктура	Неоднородная эхоструктура	Четкие, ровные контуры	Наличие кальцинатов	Наличие «Хало»
Высокодифференцированная карцинома, БДУ	45,5	50,0	63,6	90,9	9,1	50,0
Минимально-инвазивный фолликулярный рак	45,7	37,1	71,4	94,3	5,7	65,7
Фолликулярный вариант папиллярного рака	56,1	33,3	63,6	62,1	21,2	37,9
Классический вариант папиллярного рака	65,9	19,5	68,3	53,7	36,6	12,2
Аденома	37,0	37,0	47,8	93,5	8,7	56,5
Узловой зоб	10,0	86,7	56,7	86,7	13,3	36,7

В дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы существенную помощь оказывают морфологические исследования: пункционная аспирационная биопсия на дооперационном этапе и интраоперационный экспресс-анализ (микроскопия замороженных срезов опухоли и мазков-отпечатков). Для каждого метода рассчитали чувствительность, специфичность и точность. Заключение о подозрении на рак расценивалось как подтверждение злокачественности (таблица 6).

Таблица 6 – Эффективность диагностики фолликулярных опухолей

	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Пункционная биопсия	10,1	97,3	43,8
Исследование мазков-отпечатков	15,7	93,0	40,9
Исследование замороженных срезов опухоли	19,8	95,2	45,5

Приведенные данные свидетельствуют о том, что морфологическая диагностика злокачественных опухолей с преимущественной фолликулярной структурой не всегда эффективна и нуждается в дальнейшем улучшении.

С помощью программы «БиоСкан» рассчитывали содержание стромального, полостного и паренхиматозного компонентов по отношению к общему объему опухоли. Морфометрическое исследование показало, что при обоих вариантах папиллярного рака наблюдается атрофия паренхиматозных элементов с коллапсом стромы и разрастаниями грубоволокнистой соединительной ткани. Данный процесс менее всего характерен для фолликулярных аденом. Достоверных различий по содержанию стромального компонента между классическим и фолликулярным вариантом папиллярного рака найдено не было. Тем не менее, отмечено, что эти подтипы опухолей отличаются характером распределения фиброзных волокон. Если в зоне роста классического папиллярного рака рубцовая ткань выглядит в виде «облака», то для фолликулярного варианта характерны «петлевидные» завихрения. По содержанию полостного компонента доброкачественные новообразования статистически значимо отличаются от злокачественных опухолей, с той лишь разницей, что при узловом зобе он наиболее выражен, а при аденоме минимален. Нами также не установлено достоверных различий между высокодифференцированными карциномами и аденомами, что подчеркивает чрезвычайную сложность их дифференциальной диагностики (таблица 7).

Таблица 7 – Содержание различных компонентов в опухоли (среднее \pm стандартное отклонение)

Нозологическая форма	Стромальный компонент	Полостной компонент	Паренхиматозный компонент
Высокодифференцированная карцинома, БДУ (1)	0,068 \pm 0,048	0,059 \pm 0,124	0,872 \pm 0,127
Минимально-инвазивный фолликулярный рак (2)	0,086 \pm 0,062	0,092 \pm 0,099	0,821 \pm 0,115
Фолликулярный вариант папиллярного рака (3)	0,122 \pm 0,106	0,041 \pm 0,039	0,836 \pm 0,12
Классический вариант папиллярного рака (4)	0,169 \pm 0,137	0,068 \pm 0,058	0,763 \pm 0,141
Аденома (5)	0,036 \pm 0,037	0,025 \pm 0,045	0,939 \pm 0,054
Узловой зоб (6)	0,069 \pm 0,064	0,188 \pm 0,129	0,743 \pm 0,151
Итого	0,097 \pm 0,098	0,07 \pm 0,093	0,833 \pm 0,134
Критерий достоверности	P(2,5)<0,01 P(3,5)<0,001 P(4,5)<0,001 P(4,1)<0,05 P(4,6)<0,01	P(6,1)<0,001 P(6,3)<0,001 P(6,4)<0,01 P(6,5)<0,001 P(2,5)<0,001 P(3,5)<0,05 P(4,5)<0,001 P(2,3)<0,01	P(1,4)<0,01 P(1,6)<0,01 P(5,2)<0,001 P(5,3)<0,001 P(5,4)<0,001 P(5,6)<0,001

У новообразований, частично или полностью инкапсулированных, была измерена толщина капсулы (таблица 8).

Таблица 8 – Толщина капсулы опухолей различной гистоархитектоники, мм

Нозологическая форма	Средняя толщина капсулы
Высокодифференцированная карцинома, БДУ (1)	0,438±0,299
Минимально-инвазивный фолликулярный рак (2)	0,632±0,412
Фолликулярный вариант папиллярного рака (3)	0,373±0,385
Классический вариант папиллярного рака (4)	0,207±0,105
Аденома (5)	0,398±0,232
Итого	0,413±0,344
Критерий достоверности	P(2,3) <0,001; P(2,4) <0,001; P(2,5) <0,05; P(1,4) <0,05; P(5,4) <0,05

Наибольший показатель отмечен при минимально-инвазивном фолликулярном раке, минимальный – при классическом варианте папиллярной карциномы.

Диагностика фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы. Для анализа взаимосвязей в изучаемой выборке применяли метод бинарной логистической регрессии, которая выявляет вероятность события, описываемого дихотомической переменной. Из расчетов были исключены все наблюдения высокодифференцированной карциномы и минимально-инвазивного фолликулярного рака щитовидной железы для повышения эффективности модели. По данным бинарной логистической регрессии вероятность верификации ФВПР зависит от результатов ультразвукового исследования, пункционной аспирационной биопсии, морфометрического исследования опухоли (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты бинарной логистической регрессии

Признаки	B	P	95% ДИ
Объем правой доли	-21,784	0,007	0,000–0,003
Объем левой доли	-21,753	0,007	0,000–0,003
Суммарный объем щитовидной железы	21,764	0,007	348,740–2E+16
Наименьший размер узла по УЗИ	0,242	0,003	1,086–1,493
Наибольший размер узла по УЗИ	-0,150	0,001	0,787–0,942
Четкий, ровный контур	-1,204	0,032	0,100–0,902
Неизоэхогенный узел	-3,471	0,034	0,001–0,770
Негипоэхогенный узел	-4,339	0,008	0,001–0,321
Негиперэхогенный узел	-4,178	0,022	0,000–0,553
Полостной компонент	-16,197	0,005	0,000–0,008

Признаки	В	Р	95% ДИ
По результатам ПАБ – доброкачественный процесс, фолликулярная опухоль, подозрение к раку (любой из вариантов)	1,941	0,012	1,540–31,505
По результатам ПАБ – фолликулярная опухоль, подозрение к раку, рак (любой из вариантов)	-2,344	0,000	0,035–0,265
Толщина капсулы	2,512	0,007	1,964–77,363
Константа	7,747	0,025	

Для оценки эффективности работы диагностической модели была набрана проспективная группа из 20 пациентов. Средний возраст составил $46,7 \pm 12,6$ лет (от 23 до 63), преобладали лица женского пола (13; 65,0%). Максимальный диаметр опухоли измерялся от 5 до 30 мм (в среднем $16,8 \pm 7,4$). В проверочную группу вошли пациенты, у которых по результатам ПАБ не был подтвержден диагноз злокачественного новообразования, однако имелись признаки малигнизации узла (быстрый рост; плотная консистенция при пальпации; по данным УЗИ – гипоехогенный узел, отсутствие четких, ровных контуров, неоднородность, включения микрокальцинатов; результаты пункционной биопсии: «фолликулярная опухоль», «подозрение к раку»). При окончательном гистологическом исследовании у 15 пациентов диагностирован фолликулярный вариант папиллярного рака, у 5 – доброкачественный процесс (3 случая узлового зоба и по одному – аденомы и хронического тиреоидита соответственно).

Истинный процесс (ФВПР) не был распознан с помощью диагностической модели в 3 (20%) случаях. Из 12 наблюдений, которые были расценены как ФВПР, с помощью срочного цитоморфологического исследования правильно установлен диагноз только у 4 (33,3%) пациентов, в остальных случаях пришлось принимать решение о повторной операции. Ложноположительных заключений не было, все доброкачественные процессы распознаны правильно. Чувствительность, специфичность и точность предложенного метода составили 80, 100 и 85% соответственно.

Клинико-морфологическая характеристика и прогноз при папиллярной микрокарциноме фолликулярного строения. Определены морфологические признаки, которые указывают на высокий злокачественный потенциал папиллярных микрокарцином (ПМ) (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты бинарной логистической регрессии для ПМ с диаметром более 6 мм

Признаки	B	P	ОШ (95% ДИ)
Женский пол	1,263	0,035	3,534 (1,096–11,396)
Наличие внутрижелезистой диссеминации	-2,597	0,0001	0,075 (0,021–0,262)
Инвазивный рост опухоли	-2,233	0,037	0,107 (0,013–0,873)
Наличие кальцификатов	1,510	0,011	4,528 (1,409–14,553)
Лимфоидная инфильтрация	-1,005	0,025	0,366 (0,152–0,881)
Фоновый аутоиммунный тиреоидит	1,265	0,01	3,545 (1,360–9,242)

Примечание – включены ПМ только фолликулярного и классического строения, n=159.

Установлено, что предложенные признаки не имеют какого-либо значимого влияния на способность к метастазированию ПМ размерами 6 мм и менее. Архитектоника опухоли также не оказывает влияния на вероятность метастазирования. Такие признаки, как инвазивный рост опухоли, наличие внутрижелезистой диссеминации и лимфоидной инфильтрации (два последних свойства опухоли тесно связаны между собой, поскольку моноклеарная инфильтрация развивается при достаточном напряжении иммунитета и рассматривается как ответ на раковый лимфангоит) достоверно повышают риск развития регионарных метастазов. Использование предложенной модели позволяет предсказать вероятность метастатического поражения шейных лимфатических узлов в 74,2% случаев.

Прогрессирование опухоли отмечено у 17 (4,2%) больных, в том числе локальное и регионарное – в 15 наблюдениях, а отдаленное метастазирование – в двух (0,5%) случаях. Возобновление опухолевого роста чаще происходило после органосохраняющих вмешательств. Так, локорегионарные рецидивы имели место после выполнения гемитиреоидэктомии (13 из 15 наблюдений), которые не сопровождались удалением регионарных лимфатических узлов (11 из 15 случаев). Метастазы в глубоких лимфатических узлах шеи возникли всего у двух больных, подвергнутых первичной операции в объеме тотальной тиреоидэктомии и двусторонней лимфодиссекции. Сроки выявления метастазов в лимфатических узлах шеи варьировали в широких пределах. Максимальный временной интервал составил 160,0 месяцев от даты начала специального лечения. Этот факт указывает на торпидное течение папиллярной микрокарциномы, а также необходимость продолжительного мониторинга оперированных больных.

Установлено, что вероятность рецидива ПМ обуславливается шестью независимыми переменными (таблица 11).

Таблица 11 – Независимые признаки, определяющие вероятность локального и регионарного рецидива

Признаки	B	P	ОШ (95% ДИ)
Размер опухоли	0,29	0,028	1,33 (1,03–1,73)
N1	2,93	0,013	18,65 (1,84–188,61)
Органосохраняющая операция	2,95	0,004	19,09 (2,52–144,70)
Лимфодиссекция	-4,25	0,001	0,01 (0,00–0,19)
Отсутствие лимфоидных фолликулов в перитуморозной ткани	-3,17	0,000	0,04 (0,00–0,27)
Несолидный вариант роста опухоли	-3,61	0,000	0,03 (0,05–0,15)

К ухудшающим прогноз факторам отнесены размер карциномы (чем больше диаметр опухоли, тем выше вероятность прогрессирования), метастазы в шейных лимфатических узлах, выявленные при первичном оперативном лечении, и выполнение органосохраняющих оперативных вмешательств у больных с солидным вариантом ПМ.

Классификационная таблица, рассчитанная согласно полученным коэффициентам регрессии, обладает высокой предсказательной ценностью, достигающей 97,7%.

В течение периода наблюдения умерло трое больных, в том числе от прогрессирования рака щитовидной железы – 1, а в двух других случаях летальный исход обусловлен другими заболеваниями. Наблюдаемая трех-, пяти- и десятилетняя выживаемость составила 99,2, 98,7 и 97,6% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Вероятность верификации папиллярного рака щитовидной железы зависит от особенностей морфологического строения опухоли и характера ее роста. При инкапсулированных опухолях чувствительность метода пункционной биопсии снижается на 11,9% ($p=0,011$), интраоперационного цитологического анализа мазков-отпечатков опухоли на 20,3% ($p=0,005$), срочного гистологического исследования – на 29% ($p<0,0001$). Фолликулярная архитектура новообразования по сравнению с классическим вариантом папиллярного рака уменьшает вероятность правильного распознавания заболевания по пункционной биопсии, мазкам-отпечаткам и замороженным срезам на 18,4, 19,8 и 21,3%

соответственно ($p \leq 0,002$). Фоновые заболевания щитовидной железе ухудшают результативность первичной диагностики папиллярных аденокарцином [4, 10, 11].

2. Злокачественные новообразования с преимущественной фолликулярной архитектурой не имеют патогномоничных клинических и сонографических признаков. Чувствительность метода пункционной биопсии, исследования мазков-отпечатков и замороженных срезов опухоли составляет 10,1, 15,7 и 19,8% соответственно [7, 9, 10].

3. Результаты проведенного морфометрического исследования позволяют доказательно утверждать о значительной разнице в архитектонике фолликулярных опухолей щитовидной железы различного злокачественного потенциала. Рост папиллярного рака сопровождается атрофией паренхиматозных элементов с коллапсом стромы и компенсаторным замещением грубоволокнистой соединительной тканью, при этом для фолликулярного варианта характерна «петлевидная» форма фиброза, а для карциномы сосочкового строения – «облаковидная». По содержанию полостного компонента доброкачественные новообразования значительно отличаются от злокачественных ($p < 0,01$). При узловом зобе он наиболее выражен (0,188), а при аденоме – минимально (0,025). Наиболее выраженная капсула отмечена при минимально-инвазивном фолликулярном раке, наименее – при классическом варианте папиллярной карциномы ($p < 0,001$) [1, 5, 8, 12].

4. Совместное использование волюметрических, ультразвуковых, морфометрических данных с учетом результатов пункционной биопсии позволяет повысить эффективность диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы более чем в 2 раза, с 33,3 до 80% ($p = 0,025$). Разработанный метод диагностики обладает высокой специфичностью и точностью (100 и 85% соответственно) [5].

5. Вероятность метастатического поражения регионарных лимфатических узлов не зависит от морфологического варианта папиллярной микрокарциномы. Инвазивный рост опухоли ($p = 0,037$), лимфоидная инфильтрация ($p = 0,025$) и наличие внутрижелезистых диссеминатов ($p = 0,0001$) в перитуморозной ткани увеличивает риск лимфогенного распространения этих опухолей [6].

6. Тотальная тиреоидэктомия с двусторонней латеральной шейной диссекцией представляет собой наиболее эффективный метод лечения больных с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы. Наблюдаемая пяти- и десятилетняя выживаемость составляет 98,7% и 97,6% соответственно [6].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Визуализация во время экспресс-исследования замороженных срезов опухоли петлевидных форм фиброза должна настораживать врача-морфолога в отношении фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы [2, 3, 7, 12].

2. В тех случаях, когда по результатам срочного исследования опухолевый процесс трактуется как доброкачественный, а диагностическая модель свидетельствует в пользу фолликулярного варианта папиллярного рака, следует удалять ипсилатеральные лимфатические узлы шеи VI уровня [2, 3, 5].

3. Выявление фолликулярного варианта папиллярного рака при плановом гистологическом исследовании после оперативного лечения в объеме гемитиреоидэктомии с признаками инвазивного роста, наличием лимфоидной инфильтрации и/или интратиреоидной диссеминации, а также метастатическое поражение региональных лимфатических узлов служит поводом для выполнения повторной операции в связи с высоким риском развития локального и регионарного рецидива. В остальных случаях рекомендуется диспансерное наблюдение [2, 3, 5, 6].

4. Тотальная тиреоидэктомия с двусторонней латеральной шейной диссекцией представляет собой наиболее эффективный метод лечения больных с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы [6].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных изданиях для опубликования диссертационных исследований

1. Недзьведь, А.М. Современные возможности обработки изображений при морфологическом исследовании карцином щитовидной железы / А.М. Недзьведь, М.В. Фридман, В.Е. Папок // Мед. новости. – 2006. – № 12. – С. 115–119.
2. Папок, В.Е. Проблемы первичной диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы / В.Е. Папок, М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Онколог. журн. – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 40–47.
3. Проблемы дьягностыкі фалікулярнага варыянту папілярнага рака шчытападобнай залозы / В.Я. Папок [і інш.] // Здравоохранение. – 2008. – № 6. – С. 54–58.
4. Вынікі першаснай марфалагічнай дьягностыкі папілярных карціном шчытападобнай залозы / В.Я. Папок [і інш.] // Онколог. журн. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 39–46.
5. Папок, В.Е. Фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы: клинико-морфологическая характеристика и особенности диагностики / В.Е. Папок, Ю.Е. Демидчик, М.В. Фридман // Мед. панорама. – 2008. – № 10. – С. 6–11.
6. Папок, В.Е. Клиническое значение папиллярной микрокарциномы щитовидной железы / В.Е. Папок, М.В. Фридман, Ю.Е. Демидчик // Мед. панорама. – 2008. – № 10. – С. 43–46.

Статьи

7. Папок, В.Е. Особенности первичной диагностики опухолей щитовидной железы с преимущественной фолликулярной архитектурой / В.Е. Папок // Врач-аспирант: науч.-практ. журн. – 2008. – Т. 23, № 2. – С. 93–100.
8. Папок, В.Е. Морфометрическое исследование опухолей щитовидной железы / В.Е. Папок // Труды молодых ученых 2007: сборник научных работ / Белорус. гос. мед. ун-т; под общ. ред. С.Л. Кабака. – Минск, 2007. – С. 111–114.
9. Папок, В.Е. Современные возможности первичной диагностики опухолей щитовидной железы с преимущественной фолликулярной архитектурой / В.Е. Папок // Чернобыльские чтения – 2008: материалы междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 24–25 апр. 2008 г. / ГУ «Республ.

науч.-практ. центр рад. медицины и экологии человека»; под общ. ред. А.В. Рожко. – Гомель, 2008. – С. 200–203.

Тезисы докладов

10. Папок, В.Е. Первичная морфологическая диагностика папиллярного рака щитовидной железы / В.Е. Папок, И.Ю. Балахонцева // Молодежь в науке – 2007: прил. к журн. «Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі». В 4 ч. Ч. 1. Серия биол. наук; серия мед. наук / редкол. серии биол. наук: И.Д. Волотовский (гл. ред.), А.Г. Лобанок [и др.]; редкол. серии мед. наук: Е.Ф. Конопля (гл. ред.), А.Г. Мрочек [и др.]. – Минск: Беларус. наука, 2008. – С. 396–398.

11. Папок, В.Е. Аспекты морфологической диагностики папиллярного рака щитовидной железы / В.Е. Папок, Ю.Е. Демидчик, М.В. Фридман // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию онкологической службы Витебской области, Витебск, 8–9 ноября 2007 г. / Витебский гос. мед. ун-т; редкол.: Н.Г. Луд [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 94–95.

12. Папок, В.Е. Морфометрическое исследование опухолей щитовидной железы с преимущественной фолликулярной архитектурой / В.Е. Папок, М.В. Фридман // Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний: материалы респ. науч.-практ. конф. / ВГМУ, Витебск, 18–19 апр. 2008 г. / Витебский гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2008. – С. 42–45.

РЭЗЮМЭ

Папок Віталій Яўгенавіч Дыягностыка і лячэнне фалікулярнага варыянта папілярнага раку шчытападобнай залозы

Ключавыя словы: рак шчытападобнай залозы, фалікулярны варыянт папілярнага раку, папілярная мікракарцынома, дыягностыка, морфаметрыя, фактары прагнозу, выжывальнасць.

Мэта работы: удасканаленне метадаў дыягностыкі фалікулярнага варыянта папілярнага раку.

Метады даследавання: ультрагукавы, цыталагічны, гісталагічны.

Атрыманыя вынікі: верагоднасць верыфікацыі папілярнага раку шчытападобнай залозы залежыць ад формы і характару росту. Злаякасныя новаўтварэнні з пераважнай фалікулярнай архітэктонікай не маюць спецыфічных клінічных і санаграфічных прыкмет. Ужыванне цыталагічных і гісталагічных метадаў даследавання дазваляе правільна ўстанавіць дыягназ не болей чым у 20% назіранняў. Прапанаваны алгарытм дапамагае павысіць эфектыўнасць дыягностыкі фалікулярнага варыянта папілярнага раку шчытападобнай залозы болей чым у два разы, з 33,3 да 80%. Верагоднасць развіцця метастатычнага паражэння рэгіянарных лімфатычных вузлоў не залежыць ад гістаархітэктонікі пухліны. Такія марфалагічныя прыкметы, як інвазіўны рост новаўтварэння, лімфоідная інфільтрацыя і прысутнасць унутрызалозістых дысемінатаў у перытумарознай тканке істотна павышае верагоднасць рэгіянарнага метастазавання папілярных мікракарцыном. Татальная тырэоідэктамія з двухбаковай латэральнай шыйнай дысекцыяй застаецца стандартным аб'ёмам хірургічнага ўмяшання ў такіх хворых і залогам станоўчага прагнозу. Назіраемая трох-, пяці- і дзесяцігадовая выжывальнасць пацыентаў з папілярнай мікракарцыномай складала 99,2, 98,7 і 97,6% адпаведна.

Выкарыстанне вынікаў: прапанаваны высокаэфектыўны алгарытм дыягностыкі фалікулярнага варыянта папілярнага раку. Вызначаны фактары рызыкі, пры якіх існуе высокая верагоднасць развіцця метастазаў у рэгіянарных лімфатычных вузлах, а таксама лакальнага і рэгіянарнага рэцыдыва.

Галіна ўжывання: установы аховы здароўя.

РЕЗЮМЕ

Папок Виталий Евгеньевич Диагностика и лечение фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы

Ключевые слова: рак щитовидной железы, фолликулярный вариант папиллярного рака, папиллярная микрокарцинома, диагностика, морфометрия, факторы прогноза, выживаемость.

Цель работы: усовершенствование методов диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы.

Методы исследования: ультразвуковой, цитологический, гистологический.

Полученные результаты: вероятность верификации папиллярного рака щитовидной железы зависит от формы и характера роста. Злокачественные новообразования с преимущественной фолликулярной архитектурой не имеют специфических клинических и сонографических признаков. Применение цитологических и гистологических методов исследования позволяет верифицировать процесс не более чем в 20% случаев. Предложенный алгоритм помогает повысить эффективность диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы более чем в 2 раза, с 33,3 до 80%. Вероятность развития метастатического поражения регионарных лимфатических узлов не зависит от гистоархитектоники опухоли. Такие морфологические признаки, как инвазивный рост новообразования, лимфоидная инфильтрация и наличие внутрижелезистых диссеminatов в перитуморозной ткани существенно повышают вероятность регионарного метастазирования папиллярных микрокарцином. Тотальная тиреоидэктомия с двусторонней латеральной шейной диссекцией остается стандартным объемом хирургического вмешательства у таких больных и залогом хорошего прогноза. Наблюдаемая трех-, пяти- и десятилетняя выживаемость пациентов с папиллярной микрокарциномой составила 99,2, 98,7 и 97,6% соответственно.

Использование результатов: предложен высокоэффективный алгоритм диагностики фолликулярного варианта папиллярного рака. Определены факторы риска, при которых высока вероятность развития метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также локального и регионарного рецидива.

Область применения: практическое здравоохранение.

SUMMARY

Vitali E. Papok Diagnostics and treatment of follicular variant of papillary thyroid carcinoma

Key words: thyroid cancer, follicular variant of papillary carcinoma, papillary microcarcinoma, diagnosis, morphometria, prognosis factors, survival.

Aim of the study: to improve the quality of the diagnosis of the thyroid papillary carcinoma's follicular variant.

Method of research: ultrasound, cytological, histological.

Results obtained: the probability of the verification of papillary thyroid cancer depends on its growth pattern and character. Malignant neoplasms with a predominantly follicular architectonics do not have any specific clinical and ultrasound signs. Using of the cytological and histological methods allows to diagnose less than 20% of such cases. The proposed algorithm improves the efficiency of the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid cancer from 33.3 to 80%. The likelihood of regional lymph node metastases development does not depend on the tumor architecture. Such morphological features as invasive tumor growth, lymphoid infiltration and the presence of intrathyroid disseminates significantly increase the likelihood of the regional metastasis in cases of papillary microcarcinoma. Total thyroidectomy with bilateral cervical lymph node dissection remains the standard amount of surgery and guarantees favorable prognosis. Observed three-, five- and ten-year survival of patients with papillary microcarcinoma was 99.2, 98.7 and 97.6% respectively.

Usage of the results: the algorithm of the diagnosis of papillary carcinoma's follicular variant has been developed. Predictive factors of the lymph node metastases, local and regional relapse were found out for the patients suffered from papillary microcarcinoma.

Field of application: practical health care.