

Обоснование применения соноэластографии при узловой патологии щитовидной железы

Тимофеева Л.А.^{1,*}, Шубин Л.Б.²

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
Московский пр-т, 15, Чебоксары, 428015, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Революционная, 5, Ярославль, 150000, Российская Федерация

Резюме

Цель. Обоснование использования соноэластографии (СЭГ) в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы (РЩЖ).

Материал и методы. Обследованы 30 пациентов с узлами щитовидной железы различного морфологического строения. Изучены данные СЭГ и иммуногистохимического исследования (ИГХ) с моноклональными антителами к коллагену III и IV типов (определяли выраженность проэкспрессировавших коллагеновых волокон). Для оценки предсказательной способности ультразвукового исследования (УЗИ) использовали методы дисперсионного анализа, ROC-анализа и логистической регрессии (сопоставляя с экспрессией коллагенов).

Результаты. Исследование показало, что среди УЗИ-признаков в диагностике РЩЖ наиболее значимы нечеткость и неровность контуров, микрокальцинаты и признак «высота больше ширины». При выполнении СЭГ в паттерне РЩЖ преобладали холодные тона. Преимущественно регистрировалось фиолетово-сине-голубое окрашивание ($p < 0,05$ по отношению к доброкачественным узлам), реже зеленое. При ROC-анализе компрессионной эластографии площадь под кривой равнялась 0,785 (95% ДИ 0,740–0,826), чувствительность – 78,1%, специфичность – 79,0%. Сравнение данных ИГХ и СЭГ выявило прямую зависимость эластичности тканей от выраженности стромального компонента и присутствия структур, содержащих коллаген.

Заключение. Соноэластография позволяет предположить вероятную природу узлов щитовидной железы исходя из их морфологических особенностей. Малая выраженность стромального компонента и низкое содержание коллагена III и IV типов делают фолликулярный коллоидный зоб и аденому «мягкими», что регистрируется при СЭГ. Для РЩЖ характерно высокое содержание коллагенов, объясняемое особенностями метаболизма раковых клеток, что делает их «жесткими» в режиме соноэластографии.

Ключевые слова: щитовидная железа; рак; узловой зоб; соноэластография; иммуногистохимия; коллаген.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тимофеева Л.А., Шубин Л.Б. Обоснование применения соноэластографии при узловой патологии щитовидной железы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100 (5): 242–6. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-242-246>

Статья поступила 18.01.2019

После доработки 12.03.2019

Принята к печати 03.04.2019

A Rationale for Using Sonoelastography in Thyroid Nodular Pathology

Lyubov' A. Timofeeva^{1,*}, Leonid B. Shubin²

¹Ul'yanov Chuvash State University,
Moskovskiy prospekt, 15, Cheboksary, 428015, Russian Federation

²Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Revolyutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russian Federation

Abstract

Objective. To provide a rationale for using sonoelastography (SEG) in the differential diagnosis of thyroid cancer (TC).

Material and methods. Thirty patients with thyroid nodules of various morphological structures were examined. The authors studied the data of SEG and immunohistochemistry (IHC) with monoclonal antibodies against types III and IV collagen (they evaluated the degree of the expressed collagen fibers). Analysis of variance, ROC analysis, and logistic regression were used (by comparing with the expression of collagens) to assess the predictive ability of ultrasound.

Results. The study showed that irregular and uneven contours, microcalcifications, and “the height greater than the width” were most significant among the ultrasound signs in the diagnosis of TC. Cool colors prevailed when performing SEG in the pattern of thyroid cancer. Purple-blue hues were predominantly recorded ($p < 0.05$ with regard to benign nodules), green ones were less frequently. ROC analysis of compression elastography showed that the area under the curve was 0.785 (95% CI 0.740–0.826), sensitivity 78.1%, specificity 79.0%. Comparison of the data of IHC and SEG revealed a direct correlation of tissue elasticity with the degree of a stromal component and with the presence of collagen-containing structures.

Conclusion. SEG may suppose the probable nature of thyroid nodules on the basis of their morphological features. The low degree of the stromal component and the low content of types III and IV collagen make follicular colloid goiter and adenoma soft, which is recorded at SEG. TC is characterized by a high collagen level attributable to the characteristics of the metabolism of cancer cells, which makes them solid in the mode of SEG.

Keywords: thyroid gland; cancer; nodular goiter; sonoelastography; immunohistochemistry; collagen.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

For citation: Timofeeva L.A., Shubin L.B. A Rationale for Using Sonoelastography in Thyroid Nodular Pathology. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100 (5): 242–6 (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-242-246>

Received 18.01.2019

Revised 12.03.2019

Accepted 03.04.2019

Введение

Отечественные [1–3] и зарубежные публикации [4–6], отражающие результаты применения соноэластографии (СЭГ) при патологии щитовидной железы (ЩЖ), подчеркивают ее особые возможности при дифференциальной диагностике новообразований. Однако в указанных работах не представлена аргументированная мотивация к использованию СЭГ при патологии ЩЖ [7], вместо этого просто рекомендуется применять методику по аналогии с исследованием других органов [6, 8, 9]. Изучение комплексного применения компрессионной эластографии (КЭГ) и иммуногистохимического исследования (ИГХ) при патологии ЩЖ уже проводилось [10–12], но авторы использовали маркеры, не связанные с плотностью ткани [13, 14].

Цель нашего исследования – обоснование применения соноэластографии в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы (РЩЖ).

Материал и методы

Проведено сравнительное изучение данных СЭГ и ИГХ узлов ЩЖ различного морфологического строения. Обследованы 30 пациентов (возраст $49,7 \pm 7,3$ года): 10 больных с доброкачественной патологией, 20 – с РЩЖ. Исследование выполняли на ультразвуковых аппаратах Aplio XG (Toshiba, Япония), SonoScape в В-режиме и СЭГ в модификациях КЭГ и точечной эластографии сдвиговой волны (acoustic radiation force imaging – ARFI). При КЭГ определяли цветовую гамму, доминирующий цвет, интенсивность, однородность, при ARFI – количественные показатели: скорость сдвиговой волны и модуль Юнга. ИГХ проводили с использованием первичных моноклональных антител фирмы DAKO (Дания), ready-to-use.

Морфологические исследования осуществляли на микроскопе DM-20 (Optika Microscopes, Италия) с помощью программы Optimas (EN ver. 2.0). Для исследования препаратов, окрашенных моноклональными антителами к коллагену III и IV типов, проводили фотосъемку каждого препарата в 10 полях зрения при 100-кратном увеличении. Обработка полученных изображений заключалась в оценке площади гистологического препарата и выраженности положительно проэкспрессировавших коллагеновых волокон. Распределение коллагена III типа в строме узловых образований ЩЖ оценивали полуколичественным методом по следующим показателям: 0 баллов – отсутствие коллагена в строме, 1 балл – наличие окрашенных фибрилл коллагена в виде полосок в соединительнотканых структурах, занимающих менее 10% площади поля зрения, 2 балла – наличие значительного количества окрашенных фибрилл в строме (более 10%). При оценке ИГХ распределения коллагена IV типа в базальной мембране фолликулов и сосудов в строме была принята следующая шкала: 0 баллов – отсутствие коллагена вдоль базальной мембраны и строме; 1 балл – наличие тонкой полоски коллагена; 2 балла – толстая полоска коллагена вдоль базальной мембраны, сравнимая по толщине и интенсивности окрашивания со стенкой сосудов.

Обработка данных. Статистический анализ проводили этапно, в зависимости от направления исследования: при оценке признаков УЗИ – односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса ANOVA by ranks, при оценке методик СЭГ – ROC-анализ, при сравнительной оценке ИГХ и СЭГ – логистическая регрессия.

Результаты

Исследование показало, что из признаков, оцениваемых в В-режиме, в дифференциальной диагностике РЩЖ наиболее значимыми были нечеткость и неровность контуров (тест Краскела–Уоллиса: $N=356,1049$; $p \leq 0,001$), наличие микрокальцинатов (тест Краскела–Уоллиса: $N=347,8565$; $p \leq 0,001$) и признак «высота больше ширины» (тест Краскела–Уоллиса: $N=288,6860$; $p \leq 0,001$). Из них наибольший интерес вызывал признак «высота больше ширины» (рис. 1), связанный с тем, что узел не менял свою форму при давлении датчиком во время выполнения исследования.

По результатам математического анализа, максимальная сумма рангов – у дифференцированно-го РЩЖ (mean rank 563,5), средний ранг – у анапластического рака (mean rank 526,7), минимальный – в группе доброкачественных заболеваний (аденома, коллоидный зоб, фолликулярный зоб, аутоиммунный тиреоидит) – 231,0.

При выполнении СЭГ у пациентов с РЩЖ достоверно регистрировались более высокие показатели плотности ткани в сравнении с доброкачественными заболеваниями. Данная закономерность четко прослеживалась как при КЭГ (рис. 2), так и при ARFI (рис. 3).

В случае РЩЖ при выполнении КЭГ в паттерне преобладали холодные тона. Преимущественно регистрировалось фиолетово-сине-голубое окрашивание (82,8%, $p < 0,05$ по отношению к доброкачественным узлам), реже зеленое.

Обсуждение

При ROC-анализе КЭГ AUC (площадь под кривой) составила 0,785 (95% ДИ 0,740–0,826), чувствительность – 78,1%, специфичность – 79,0%. Позитивными были показатели положительного и отрицательного предсказательного значения.

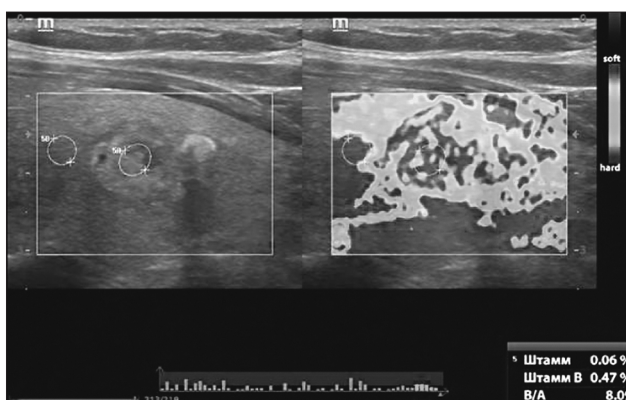


Рис. 2. В левой доле щитовидной железы определяется изоэхогенный неоднородный узел. При эластометрии (strain ratio) индекс эластичности узла 8,09 у. е. Гистологическое заключение – папиллярный рак щитовидной железы

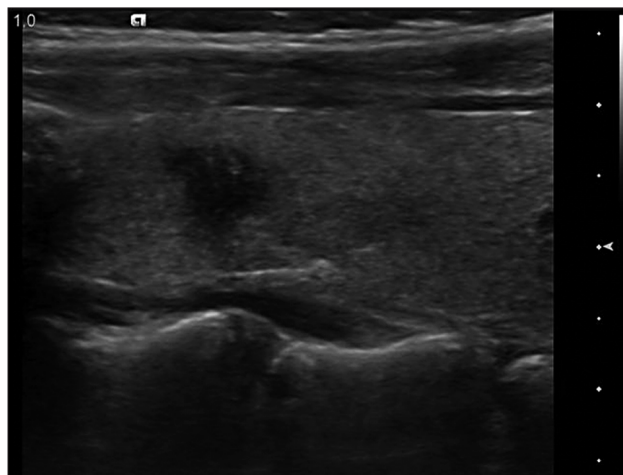


Рис. 1. Ультразвуковое исследование, В-режим (продольное сканирование): в правой доле щитовидной железы – однородный гипозоногенный узел с нечеткими неровными контурами, «высота больше ширины» (TIRADS 5). Гистологическое заключение – папиллярный рак щитовидной железы

При ARFI доброкачественных узлов ЩЖ скорость поперечной волны составила $2,82 \pm 0,66$ м/с (95% ДИ 1,17–3,22), показатель эластичности – $22,7 \pm 6,4$ кПа (95% ДИ 13,2–74,4). При РЩЖ эти параметры имели более высокие значения: скорость поперечной волны – $4,61 \pm 1,33$ м/с (95% ДИ 2,11–7,15), модуль Юнга – $63,3 \pm 14,7$ кПа (95% ДИ 25,7–122,6). По результатам ROC-анализа ARFI установлено, что AUC равна 0,815 (95% ДИ 0,740–0,826), чувствительность ARFI – 83,78%, специфичность – 79,12%. Показатели ARFI превысили показатели КЭГ, но отличия были недостоверны ($p > 0,05$). Положительные предсказательные значения отличались достоверно (КЭГ 80,11%, ARFI 44,93%), отрицательные предсказательные значения – тоже (КЭГ 76,882%, ARFI 96%).

При изучении показателей СЭГ и данных ИГХ было установлено, что в препаратах доброкачественных

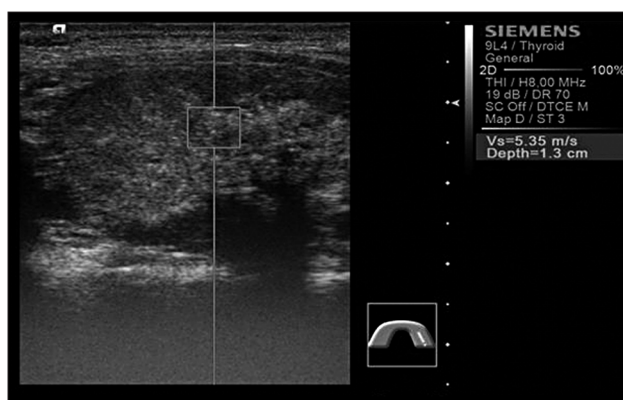


Рис. 3. В левой доле щитовидной железы – неоднородный изоэхогенный узел с нечетким ровным контуром. При эластометрии (ARFI) скорость боковой волны 5,35 м/с. Гистологическое заключение – медуллярный рак щитовидной железы

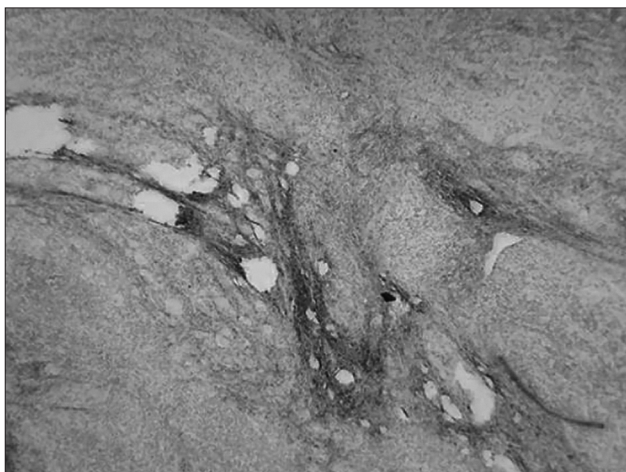


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование. Папиллярный рак щитовидной железы. Экспрессия коллагена IV типа в ткани опухоли, преимущественно в зоне инвазии (интенсивность окрашивания 2 балла). Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 100$

венных патологий ЩЖ выраженность экспрессии коллагенов III и IV типов была незначительной. При ИГХ в папиллярном РЩЖ определялась максимальная степень экспрессии «юного» (эмбрионального) коллагена III типа в хорошо развитой зрелой строме (рис. 4), степень экспрессии коллагена IV типа в ткани РЩЖ была значительной. Сравнение данных ИГХ и СЭГ при различных заболеваниях ЩЖ показало прямую зависимость элас-

тичности тканей от выраженности стромального компонента и присутствия структур, содержащих коллаген.

Согласно результатам сравнительного анализа показателей распределения коллагенов при различных формах РЩЖ, наиболее высокие значения экспрессии характерны для папиллярного РЩЖ, меньшие – для медуллярного РЩЖ. Показатели экспрессии коллагенов при фолликулярном РЩЖ были близки к показателям фолликулярных аденом. Данная закономерность нашла свое подтверждение при оценке результатов СЭГ опухолей различного морфологического строения.

Заключение

Соноэластография является эффективным методом дифференциальной диагностики узловых патологий ЩЖ, в частности РЩЖ, позволяющим с высокой долей вероятности предполагать вероятный характер морфологической структуры. Соноэластометрия предпочтительнее ввиду большей чувствительности (83,8%) и высокой прогностической силы. Эффект СЭГ объясняется иммуногистохимическими особенностями узлов ЩЖ. Слабая выраженность стромального компонента и низкое содержание «жестких» белков (коллагенов III и IV типов) объясняют эластичность доброкачественных узлов при СЭГ. Для РЩЖ характерно высокое содержание коллагенов, обусловленное особенностями метаболизма раковых клеток ЩЖ.

Литература [References]

1. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Беляев Д.В., Сергеева Е.Д., Кашманова А.В. Количественные и качественные показатели ультразвуковой эластографии в диагностике рака щитовидной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013; 5: 85–98. [Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrunov Yu.N., Belyaev D.V., Sergeeva E.D., Kashmanova A.V. Quantitative and qualitative characteristics of ultrasound elastography in thyroid cancer diagnosis. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2013; 5: 85–98 (in Russ.).]
2. Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Лесько К.А. Лучевая диагностика рака молочной железы у женщин с гипотиреозом. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013; 3–4: 33–40. [Ternovoy S.K., Abduraimov A.B., Lesko K.A. Breast cancer radiology in women with hypothyroidism. *Tumors of Female Reproductive System*. 2013; 3–4: 33–40 (in Russ.).]
3. Митьков В.В., Иваншина Т.В., Митькова М.Д. Эластография сдвиговой волной в диагностике доброкачественных образований щитовидной железы. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015; 1: 10–21. [Mitkov V.V., Ivanishina T.V., Mitkova M.D. Ultrasound shear wave elastography in benign thyroid nodules diagnosis. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015; 1: 10–21 (in Russ.).]
4. Cappelli C., Pirola I., Gandossi E., Agosti B., Cimino E., Casella C. et al. Real-time elastography: a useful tool for predicting malignancy in thyroid nodules with nondiagnostic cytologic findings. *J. Ultrasound Med.* 2012; 31 (11): 1777–82. DOI: 10.7863/jum.2012.31.11.1777
5. Rago T., Scutari M., Santini F., Loiacono V., Piaggi P., Di Coscio G. et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (12): 5274–80. DOI: 10.1210/jc.2010-0901
6. Rubaltelli L., Corradin S., Dorigo A., Stabilito M., Tregnaighi A., Borsato S., Stramare R. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall. Med.* 2009; 30 (2): 175–9. DOI: 10.1055/s-2008-1027442
7. Руденко О.В., Сафонов Д.В., Рыхтик П.И., Гурбатов С.Н., Романов С.В. Физические основы эластографии. Часть 2. Эластография на сдвиговой волне (лекция). *Радиология – Практика*. 2014; 4: 62–72. [Rudenko O.V., Safonov D.V., Rykhtik P.I., Gurbatov S.N., Romanov S.V. physical bases of elastography. Part 2. Shear wave elastography (lecture). *Radiology – Practice*. 2014; 4: 62–72 (in Russ.).]
8. Asteria C., Giovanardi A., Pizzocaro A., Cozzaglio L., Morabito A., Somalvico F., Zoppo A. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. 2008; 18 (5): 523–31. DOI: 10.1089/thy.2007.0323

9. Тухбатуллин М.Г., Сафиуллина Л.Р., Галеева З.М., Хамзина Ф.Т., Ахунова Г.Р., Янгуразова А.Е. Эхография в диагностике заболеваний внутренних и поверхностно расположенных органов. Казань: Медицинская книга; 2016.
[Tukhbatullin M.G., Safiullina L.R., Galeeva Z.M., Khamzina F.T., Akhunova G.R., Yangurazova A.E. Echography in the diagnosis of diseases of the internal and superficial organs. Kazan: Meditsinskaya Kniga; 2016 (in Russ.).]
10. Калмин О.В., Чаиркин И.Н., Калмин О.О. Иммуногистохимическое исследование фолликулярных опухолей щитовидной железы. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2017; 1 (41): 28–38. DOI: 10.21685/2072-3032-2017-1-3
[Kalmin O.V., Chairkin I.N., Kalmin O.O. Immunohistochemical research of follicular thyroid tumors. *University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2017; 1 (41): 28–38 (in Russ.). DOI: 10.21685/2072-3032-2017-1-3]
11. Стяжкина С.Н., Порываева Е.Л., Климентов М.Н., Леднева А.В. Возможности иммуногистохимического исследования для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 2: 21.
[Styazhkina S.N., Klimentov M.N., Poryvaeva E.L., Ledneva A.V. Opportunities immunohistochemical studies to assess the proliferative activity of the thyroid tissue. *Modern Problems of Science and Education*. 2017; 2: 21 (in Russ.).]
12. Rago T., Scutari M., Loiacono V., Santini F., Tonacchera M., Torregrossa L. et al. Low elasticity of thyroid nodules on ultrasound elastography is correlated with malignancy, degree of fibrosis, and high expression of galectin-3 and fibronectin-1. *Thyroid*. 2017; 27 (1): 103–10. DOI: 10.1089/thy.2016.0341
13. Bartolazzi A., Sciacchitano S., D'Alessandria C. Galectin-3: the impact on the clinical management of patients with thyroid nodules and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19 (2): 445. DOI: 10.3390/ijms19020445
14. Kaliszewski K., Diakowska D., Strutyńska-Karpinska M., Rzeszutko M., Grzegorzolka J., Dziegiel P. et al. Expression of cytokeratin-19 (CK19) in the classical subtype of papillary thyroid carcinoma: the experience of one center in the Silesian region. *Folia Histochem. Cytobiol*. 2016; 54 (4): 193–201. DOI: 10.5603/FHC.a2016.0025

Сведения об авторах | Information about the authors

Тимофеева Любовь Анатольевна*, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», orcid.org/0000-0002-4707-8214

E-mail: adabai@mail.ru

Шубин Леонид Борисович, к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, orcid.org/0000-0003-4562-7731

Lyubov' A. Timofeeva*, Cand. Med. Sc., Associate Professor of Propaedeutics of Internal Diseases Department With Radiation Diagnostics Course, Ul'yanov Chuvash State University, orcid.org/0000-0002-4707-8214

E-mail: adabai@mail.ru

Leonid B. Shubin, Cand. Med. Sc., Associate Professor of Pathological Anatomy Department, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, orcid.org/0000-0003-4562-7731