

Комментарии к проекту Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых

Бубнов А.Н.^{1,2,3}, Черников Р.А.¹, Слепцов И.В.^{1,3}, Семенов А.А.^{1,3}, Чинчук И.К.¹, Макарыин В.А.¹, Успенская А.А.¹, Тимофеева Н.И.¹, Новокшонов К.Ю.¹, Карелина Ю.В.¹, Федоров Е.А.¹, Малюгов Ю.Н.¹, Федотов Ю.Н.^{1,2}

¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра факультетской хирургии, Санкт-Петербург, Россия

Статья посвящена обсуждению проекта Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, ДРЩЖ, тонкоигольная аспирационная биопсия, ТАБ, скрининг, кальцитонин, цитология, супрессивная терапия, заместительная терапия, таргетная терапия, йодонегативный ДРЩЖ.

Comments to the project of Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer

Bubnov A.N.^{1,2,3}, Chernikov R.A.¹, Sleptcov I.V.^{1,3}, Semenov A.A.^{1,3}, Chinchuk I.K.¹, Makarin V.A.¹, Uspenskaya A.A.¹, Timofeeva N.I.¹, Novokshonov K.U.¹, Karelina U.V.¹, Fedorov E.A.¹, Malugov Y.N.¹, Fedotov Y.N.^{1,2}

¹ University hospital of Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Northern-Western State Mechnikov Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

The article is dedicated to the discussion about the project of Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer.

Key words: differentiated thyroid cancer, fine-needle aspiration, FNAB, FNA, screening, cytology, calcitonin, suppressive therapy, thyroid replacement therapy, targeted therapy, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer.

В настоящее время во всем мире происходит переоценка взглядов на диагностику и лечение дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) – наиболее распространенной злокачественной опухоли органов эндокринной системы. В последние годы все ведущие мировые тиреологические

ассоциации опубликовали свои рекомендации, посвященные этой проблеме [1–4]. Проект Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ДРЩЖ у взрослых, представленный Эндокринологическим научным центром (ЭНЦ) РАН [5], является важным документом, отражающим

современный уровень диагностики и лечения данного заболевания с учетом особенностей, имеющих место в нашей стране. Большинство представленных рекомендаций являются абсолютно правильными и не вызывают возражений. Однако некоторые из них, по нашему мнению, требуют дальнейшего обсуждения. Поэтому мы представляем эти рекомендации и свои аргументы по их корректировке, основанные на 13-летнем опыте работы Северо-Западного центра эндокринологии и эндокринной хирургии, где ежегодно выполняется несколько сотен оперативных вмешательств у больных с ДРЩЖ и более 30 000 морфологических исследований у больных с узловыми формами зоба.

Первичная диагностика

Исходная рекомендация

Методами первичной диагностики узлового зоба являются пальпация щитовидной железы (ЩЖ) и регионарных лимфоузлов, предварительная оценка голосовой функции, сбор анамнеза для исключения факторов риска принадлежности к группе риска развития рака щитовидной железы (РЩЖ), среди которых:

- семейный анамнез РЩЖ;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- дисфагия, дисфония;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ);
- операции по поводу РЩЖ в анамнезе.

Наши аргументы

Дифференцированный рак щитовидной железы характеризуется возникновением узла в ткани щитовидной железы. Мы совершенно согласны с рекомендациями Американской тиреоидологической ассоциации [1], считающей узел радиологическим, а не пальпаторным понятием, поскольку более чем у 10% пациентов, направляемых в нашу клинику с диагнозом “узловой зоб” для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), при сонографии выявляется аутоиммунный тиреоидит без формирования отчетливых узлов.

В качестве скрининга патологии щитовидной железы пальпация допустима, и ультразвуковое исследование (УЗИ), как прави-

ло, не является методом скрининга патологии щитовидной железы, но является методом первичной диагностики узлового зоба. Результаты проведенного сравнительного исследования информативности методов пальпации и УЗИ показали низкую диагностическую ценность пальпации при узлах небольшого размера [6]. В указанной работе узлы размером 10 мм при пальпации были выявлены лишь у каждого десятого пациента, а узлы от 11 до 15 мм – у каждого четвертого пациента с диагностированными при УЗИ узлами щитовидной железы. Поэтому пальпация не отвечает необходимым требованиям к методу первичной диагностики узла, так как не позволяет ни выявить узел у большинства пациентов, ни утверждать, что пальпируемое образование является узлом.

Предлагаемый вариант рекомендации

Методом скрининга патологии щитовидной железы является пальпация ЩЖ и регионарных лимфоузлов, однако методом первичной диагностики узлового зоба является радиологическое исследование ЩЖ (обычно УЗИ), как дополнительные методы могут использоваться: предварительная оценка голосовой функции, сбор анамнеза для исключения факторов риска принадлежности к группе риска развития РЩЖ, среди которых:

- семейный анамнез РЩЖ;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- дисфагия, дисфония;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ;
- операции по поводу РЩЖ в анамнезе.

Лабораторная диагностика

Исходная рекомендация

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ).

Наши аргументы

У значительного числа пациентов, имеющих сниженный уровень ТТГ, выявленные узлы имеют автономную функцию, при этом злокачественный потенциал автономно функционирующих узлов крайне низок. Следовательно, при низком уровне ТТГ целесообразно выполнить сцинтиграфию ЩЖ, что позволит избежать последующего выполнения ТАБ.

Предлагаемый вариант рекомендации

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение уровня ТТГ. При уровне ТТГ ниже нижней границы референсных значений необходимо выполнить сцинтиграфию щитовидной железы с целью исключения возможной функциональной автономии узла.

Исходная рекомендация

Уровень кальцитонина необходимо оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений. При превышении уровня базального кальцитонина дальнейшие диагностические и лечебные шаги в отношении медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) рассматриваются в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению МРЩЖ 2012 г.

Наши аргументы

В настоящее время в нашем центре проводится исследование для установления целесообразности определения уровня кальцитонина у всех больных с узловым зобом для выявления МРЩЖ не только с клинических, но и экономических позиций. Учитывая, что международные эксперты до сих пор не могут высказаться аргументированно ни за, ни против рутинного определения уровня сывороточного кальцитонина у пациентов с узлами в щитовидной железе [1], представляется в настоящее время целесообразным воздержаться от рекомендации об обязательном использовании метода и провести мультицентровое исследование.

Предлагаемый вариант рекомендации

Эксперты в настоящее время не могут дать рекомендации ни за, ни против рутинного определения сывороточного кальцитонина у пациентов с узлами в щитовидной железе (соответствует рекомендации №4 АТА).

Ультразвуковое исследование**Исходная рекомендация**

Показаниями к УЗИ являются:

- пальпируемое образование на шее;
- увеличенные шейные лимфоузлы;
- семейный анамнез РЩЖ;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- паралич голосовой складки;

- симптомы дисфагии;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ;
- операции по поводу РЩЖ в анамнезе.

Наши аргументы

В 2010–2012 гг. в нашем центре размер узла у 40 696 пациентов, направленных на ТАБ узла, был равен $1,6 \pm 0,8$ см [6] и у значительного числа больных они не выявлялись при пальпации. Поэтому основная роль УЗИ при ДРЩЖ – это первичное выявление или подтверждение наличия узловых образований в щитовидной железе, а также определение показаний к ТАБ, навигация при выполнении ТАБ, оценка местной распространенности процесса и состояния лимфоузлов для определения объема оперативного вмешательства.

Предлагаемый вариант рекомендации

Показаниями к УЗИ шеи являются:

- пальпируемое образование на шее или узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при КТ, МРТ или ПЭТ;
- подозрение на наличие узла в щитовидной железе (коррелирует с рекомендациями международных ассоциаций, например рекомендацией №6 АТА [1]);
- увеличенные шейные лимфоузлы;
- семейный анамнез РЩЖ;
- изменение голоса;
- симптомы дисфагии;
- операции на ЩЖ в анамнезе.

УЗИ ЩЖ включает обязательную оценку регионарных лимфоузлов.

Пункционная биопсия**Исходная рекомендация**

ТАБ проводится под ультразвуковым контролем квалифицированным врачом любой специальности (эндокринолог, эндокринный хирург, онколог, врач лучевой диагностики).

Наши аргументы

В региональном эндокринологическом центре ТАБ выполняется более 20 лет хирургами и эндокринологами. Количество неинформативных аспиратов обратно пропорционально умению врача выполнять УЗИ шеи и количеству ТАБ, выполняемых им за единицу времени. Для того чтобы повысить эффективность ТАБ, целесообразно изложить эту рекомендацию следующим образом.

Предлагаемый вариант рекомендации

ТАБ проводится под ультразвуковым контролем квалифицированным врачом любой специальности, прошедшим обучение по сонографии, имеющим сертификат по этой специальности и выполняющим не менее 100 ТАБ в течение месяца.

Исходная рекомендация

При образованиях менее 1 см, если пациент не относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, проведение ТАБ нецелесообразно, независимо от ультразвуковых характеристик узла ЩЖ.

Наши аргументы

Опыт нашего центра не позволяет нам согласиться с этой рекомендацией. Как показывают результаты нашего исследования [6], у 1522 пациентов с узлами менее 1 см и наличием подозрительных сонографических признаков папиллярная карцинома была выявлена у 6,9% больных, что значительно выше, чем в общей когорте пациентов с узлами (3,8%). Поэтому мы считаем более правильным придерживаться рекомендаций Корейской ассоциации радиологов [7]: биопсия должна быть выполнена всем пациентам с узлами менее 10 мм при наличии подозрительных сонографических признаков (неровный контур узла, гипоэхогенность, микрокальцинаты); а не АТА, позиция которой изложена в рекомендации, предлагаемой ЭНЦ.

Предлагаемый вариант рекомендации

При наличии узла ЩЖ размером менее 1 см с подозрительными сонографическими признаками (неровный контур узла, гипоэхогенность, микрокальцинаты) должна быть выполнена ТАБ.

Исходные рекомендации

Рекомендация 1. Лечение и наблюдение пациентов с ДРЩЖ должны проводиться в специализированных медицинских учреждениях, обладающих полноценным арсеналом средств диагностики и опытом лечения ДРЩЖ.

Рекомендация 2. Наблюдение следует проводить в течение всей жизни пациента в специализированном медицинском учреждении. Обязательной является постановка больного на онкологический учет.

Наши аргументы

Безусловно, медучреждениями, “обладающими полноценным арсеналом средств диагностики и опытом лечения ДРЩЖ”, являются клиники эндокринной хирургии. Может быть, имеет смысл говорить о создании Российского регистра больных РЩЖ с дифференцировкой по морфологическому диагнозу (папиллярный, фолликулярный, медуллярный, анапластический), поскольку в настоящее время в онкологическом регистре единицей учета является “рак щитовидной железы” без уточнения морфологической формы.

Предлагаемый вариант рекомендации

Лечение и наблюдение пациентов с ДРЩЖ должны проводиться в течение всей жизни пациента в специализированных медицинских учреждениях, обладающих полноценным арсеналом средств диагностики и опытом лечения ДРЩЖ. Обязательной является постановка больного на онкологический учет.

Список литературы

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
2. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2010;16(3):468-475. doi: 10.4158/ep.16.3.468.
3. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2014;81:1-122. doi: 10.1111/cen.12515.
4. Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: a gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2014;38(8):2002-2010.
5. Ванушко В.Э., Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. // *Эндокринная хирургия*. – 2015. – Т.9. – №3 – С.7–14. [Vanushko VE, Beltsevich DG, Mel'nichenko GA, et al. Russian clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of differentiated

- thyroid cancer. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):7-14. (In Russ.)] doi: 10.14341/serg201537-14.
6. Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В., и др. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (диагностические возможности, технические аспекты и анализ результатов применения метода) // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2013. – Т.9. – №4 – С. 31–38. [Chernikov RA, Vorobiev SL, Sleptsov IV, et al. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: Diagnostic value, technical aspects, analysis of results. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(4):31. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20139431-38.
7. Moon W-J, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: Consensus statement and recommendations. *Korean Journal of Radiology*. 2011;12(1):1. doi: 10.3348/kjr.2011.12.1.1.

Бубнов Александр Николаевич – д.м.н., профессор, директор Северо-Западного регионального эндокринологического центра ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета); ГБОУ ВПО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова” Минздрава России ; ФГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный университет”, медицинский факультет.

Черников Роман Анатольевич – к.м.н., заведующий отделением эндокринной хирургии ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета).

Слепцов Илья Валерьевич – д.м.н., заместитель директора по медицинской части ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета); ФГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный университет”.

Семенов Арсений Андреевич – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета); ФГБОУ ВПО “Санкт-Петербургский государственный университет”.

Чинчук Игорь Константинович – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета).

Макарьин Виктор Алексеевич – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета).

Успенская Анна Алексеевна – хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета).

Тимофеева Наталья Игоревна – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета).

Новокшенов Константин Юрьевич – хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета).

Карелина Юлия Валерьевна – хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета).

Федоров Елисей Александрович – к.м.н., хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета).

Малюгов Юрий Николаевич – хирург-эндокринолог ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета).

Федотов Юрий Николаевич – д.м.н., директор ФГБУ “Санкт-Петербургский многопрофильный центр” Минздрава России (Университетская клиника Санкт-Петербургского государственного университета); ГБОУ ВПО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова” Минздрава России .



Макарьин Виктор Алексеевич – info@vmakar.in.ru