

Современные аспекты диагностики узлового зоба

Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э.

ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Россия

В практическом применении российских клинических рекомендаций по диагностике узлового зоба 2005 г. накопился ряд проблемных вопросов. Данная статья является приглашением к дискуссии, ключевыми моментами которой являются следующие тезисы.

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) не является методом скрининга рака щитовидной железы (РЩЖ).
- Экспертность УЗИ заключается в возможности установить подозрительные признаки узла щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов.
- Исследование кальцитонина необходимо всем больным узловым зобом (влияет на показания к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ)).
- Пункция узлов щитовидной железы менее 1 см показана только при наличии признаков агрессивности микрокарциномы, среди которых:
 - повышенная концентрация кальцитонина (базального или стимулированного) более 100 пг/мл;
 - наличие метастазов в лимфатические узлы шеи (доказанных ТАБ);
 - семейный анамнез метастатического РЩЖ;
 - облучение в анамнезе.
- Пункция не является методом динамического наблюдения при узловом зобе.
- Необходимо применение унифицированной классификации цитологического заключения.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, микрокарцинома, тонкоигольная аспирационная биопсия, кальцитонин, ультразвуковое исследование.

Actual questions for thyroid nodes diagnostic

Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Russian guidelines for diagnostic of thyroid nodules gained some actual questions: necessity of ultrasound (US)-screening of the thyroid cancer, indications for fine needle aspiration and exam of calcitonin, necessity of unification of US and cytopathology classification for signs of thyroid nodules. This article is offer to discussion.

Key words: thyroid cancer, occult cancer, fine needle aspiration, calcitonin, ultrasound.

С момента принятия первых российских согласительных клинических рекомендаций по диагностике узлового зоба прошло достаточно времени, за которое накопилось определенное количество нерешенных задач и противоречий. Среди них:

- Показания к первичному ультразвуковому исследованию (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ).
- Показания к первичной тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ).
 - Какова зависимость показаний к ТАБ от размера опухоли, УЗ-семиотики узла ЩЖ и шейных лимфоузлов, иных факторов риска?
 - Каким образом на основании УЗ-семиотики формировать показания к ТАБ?

- В каких случаях необходимо расширение или сужение показаний к пункции ЩЖ?
- Каковы показания к биохимическому исследованию смыва из пункционной иглы?
 - Каким образом интерпретировать описательные ответы цитологического исследования?
 - Необходимость унифицированного цитологического заключения, сформированного по принципу “цитологическое заключение → четкая рекомендация”.
 - Необходимость определения кальцитонина пациентам с узловым зобом (опухолью ми ЩЖ).
 - Каковы показания к наблюдению узлового зоба с доброкачественным цитологическим заключением?

Крайне противоречивы суждения о необходимости выполнения первичного УЗИ всем пациентам. В большинстве стран методом скрининга заболеваний щитовидной железы является сбор жалоб, анамнеза и пальпация ЩЖ, а не УЗИ. Однако в связи с активным развитием коммерческой медицины УЗИ в большинстве медицинских центров используется как скрининговый метод. Это в свою очередь привело к выявлению огромного количества непальпируемых инциденталом ЩЖ.

В результате такого подхода актуализировался вопрос уточнения показаний к пункционной биопсии подозрительных в отношении рака щитовидной железы (РЩЖ) опухолей менее 1 см. В клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба показания к ТАБ сформулированы следующим образом: ТАБ проводится при "...узловых образованиях ЩЖ, равных или превышающих в диаметре 1 см (выявленных при пальпации и/или УЗИ); проведение ТАБ при случайно выявленных образованиях меньшего размера целесообразно только при подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ по данным УЗИ".

С одной стороны, это привело к увеличению выявляемости как микрокарцином (т.е. РЩЖ менее 1 см), так и фолликулярных опухолей и, соответственно, увеличению количества операций по поводу ранних стадий дифференцированного РЩЖ и фолликулярных опухолей (последние в большинстве имеют диагностический характер). С другой стороны, увеличение оперативной активности не привело к изменению длительности жизни пациентов с дифференцированным РЩЖ, отрицательно повлияв на их качество жизни (осложнения оперативного лечения, необходимость наблюдения, заместительной или супрессивной терапии) и увеличив финансовые затраты.

Насколько необходимо выявление дифференцированных микрокарцином ЩЖ? Каково их клиническое значение?

В работах Roti и соавт. (2008), U. Feldt-Rasmussen (2010); E. Mazzaferri (2012) опубликованы данные об аутопсийных исследо-

ваниях (24 исследования, 7663 наблюдения), в которых частота микрокарцином составила от 2 до 35% (!), при этом частота находок была обратно пропорциональна толщине среза (срезы варьировали от 2 до 6 мм). Отдаленные метастазы при микрокарциноме составили 0,37% (9313 больных с 1966 по 2008 г., Mazzaferri E., 2012), смертность составила 0,34%, что сопоставимо с частотой метастазов. Необходимо заметить, что метастатическая болезнь у большинства пациентов манифестировала одновременно с узлом в щитовидной железе, по сути являясь проявлением метастазирующей микрокарциномы Грэхема, имеющей другое клиническое значение, чем микрокарцинома без измененных шейных лимфоузлов.

Яркой иллюстрацией "диагностического успеха" в отношении папиллярного РЩЖ является анализ "корейской эпидемии РЩЖ" (Ahn H.S. et al., 2014), где показано увеличение выявляемости РЩЖ за счет микрокарцином с 4 в 1993 г. до 70 на 100 000 населения в 2011 г. (в 17,5 раз!) при **абсолютном отсутствии изменений** в показателях смертности.

Установлено, что биологической особенностью папиллярного РЩЖ является продолжительное существование групп клеток папиллярной карциномы без клинических проявлений и тенденции к агрессивному росту. Такие группы клеток, получившие название "микрокарциномы" или "окультиный" рак, выявляются у 5–36% людей, по сообщениям различных авторов (Эйн К.Б., 2000; Lang W. et al., 1988; Yamamoto Y. et al., 1990). Предполагается, что лишь у 1 из 1500 человек эти клетки реализуют свой потенциал к злокачественному росту (Ito Y., 2003).

Объем оперативного лечения при микрокарциномах без определяемых шейных метастазов является причиной неутраченной дискуссии. Среди аргументов сторонников тиреоидэктомии – мультицентричность поражения у 80%, двустороннее поражение у 60% пациентов, меньшая частота рецидивов, снижение вероятности повторной операции. Придерживающиеся органосохраняющих объемов хирургии возражают, что при РЩЖ низкого риска (микрокарциномах) прогноз длительности жизни благоприятен

Таблица 1. Классификационные типы узловых образований ЩЖ

Тип по TIRADS	Оценка	Риск рака ЩЖ
TIRADS 1	Неизменная ЩЖ	Стремится к нулю
TIRADS 2	Доброкачественные изменения	Стремится к нулю
TIRADS 3	Высоко-вероятно доброкачественные изменения	Менее 5%
TIRADS 4a	Промежуточно-подозрительные изменения (1 подозрительный признак)	5–10%
TIRADS 4b	Промежуточно-подозрительные изменения (2 признака)	10–80%
TIRADS 4c	Подозрительные изменения (3–4 признака)	10–80%
TIRADS 5	Высокая вероятность рака (5 признаков)	>80%
TIRADS 6	Цитологически подтвержденный рак	>95%

независимо от объема операции и, несмотря на высокую частоту мультицентричности, клиническое значение микрораков сомнительно, а повторная операция при рецидиве возможна и, как правило, успешна. В качестве дополнительных аргументов фигурируют вероятность осложнений, возможность и целесообразность проведения радиойодтерапии, необходимость пожизненной заместительной терапии и т.д. и т.п. Несмотря на продолжительность дискуссии (около 40 лет), победителей в ней нет. Ясно одно: решение этого вопроса лежит в плоскости знания генетических предикторов агрессивности клинического течения дифференцированных форм РЩЖ. В настоящий момент среди кандидатов на эту роль рассматриваются гены BRAF, KRAS, RET-PTC и т.д., однако их значение до конца не ясно. Например, за 15 лет частота встречаемости мутации BRAFV600E в папиллярных карциномах увеличилась с 43 до 88%, что не отражает агрессивность папиллярного РЩЖ (Mathur A., 2011).

Значение УЗИ

Современная УЗ-аппаратура, накопленный опыт УЗ-семиотики опухолей ЩЖ позволяют высказать предположение об опухолевом росте начиная с самых малых размеров (от 2–3 мм). Качество УЗ-диагностики напрямую зависит от уровня экспертности специалиста (возможность распознавания подозрительных изменений узла ЩЖ и шейных лимфоузлов, оценка подвижности голосовых связок при УЗИ). Наболевшей проблемой является унифицированность УЗ-заключения, которое кроме размера образования и описательных характеристик узла ЩЖ и лимфатических узлов шеи должно содер-

жать заключение о степени подозрительности образования. В этом отношении трудно переоценить предложенную в 2009 г. E. Horvath и соавт. и модифицированную J.Y. Kwak и соавт. в 2011 г. классификацию TIRADS (Thyroid Image Reporting and Data System) (Табл. 1).

Подозрительные признаки оценивают только в солидных узлах:

- гипоехогенная структура;
- неровный, нечеткий или полициклический контур;
- микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения);
- преобладание высоты узла над шириной (“выше-чем-шире”);
- гипертанкуляция.

Стратификация риска РЩЖ в отношении вышеуказанных признаков в большей степени основана на оценке специфичности, чем чувствительности. В связи с этим наиболее подозрительными в отношении РЩЖ являются наличие микрокальцинатов, диспропорция “выше-чем-шире”, нечеткий/неровный контур узла (табл. 2, рис. 1–5).

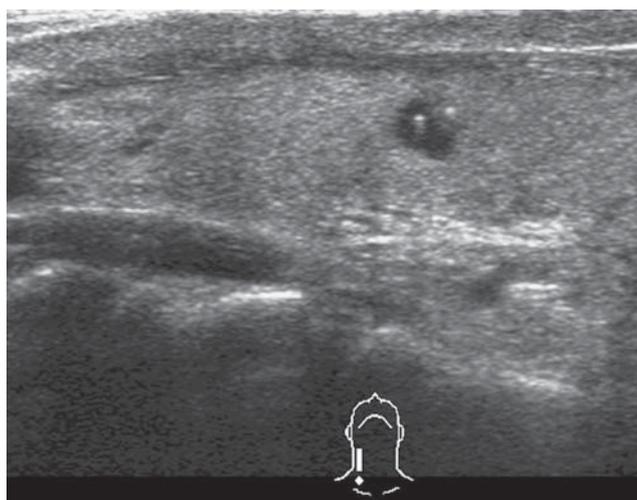
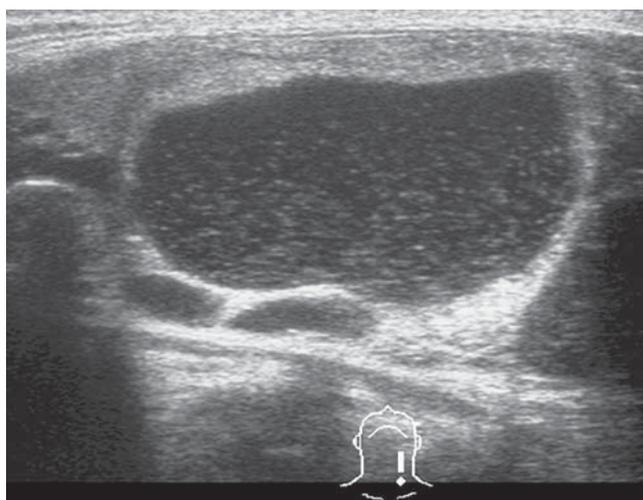
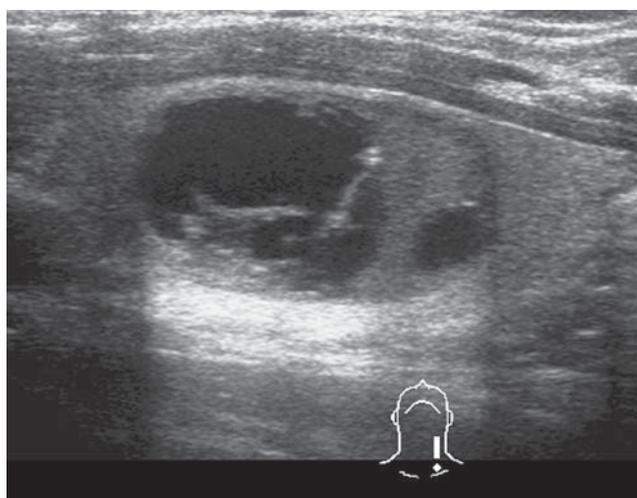
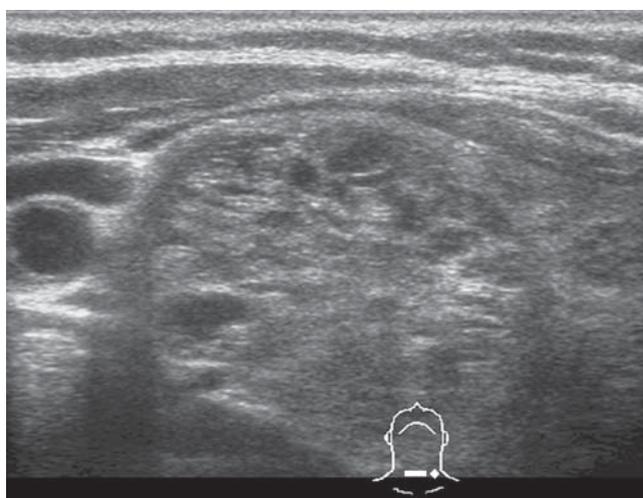
Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных шейных лимфатических узлов. Оценка риска метастазирования в лимфоузлы также в большей степени базируется на высокой специфичности признаков, чем на их чувствительности.

Среди обязательных критериев описания лимфатических узлов шеи необходимо отметить следующие признаки (табл. 3):

- размер;
- соотношение длинной и короткой оси;
- эхогенность;
- наличие ворот;
- кистозные изменения;

Таблица 2. Диагностическая значимость УЗ-признаков в отношении РЩЖ

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %
Микрокальцинаты	44	89
Гипоэхогенность	81	53
Солидный	86	18
Отсутствие halo	66	54
Гиперваскуляризация	62	77
Неровный/нечеткий контур узла	55	79
Диспропорция “выше-чем-шире”	48	92

**Рис. 1.** TIRADS 2: аваскулярный анэхогенный узел с эхогенными включениями (коллоидный узел I типа).**Рис. 2.** TIRADS 2: васкулярный гетероэхогенный неинкапсулированный узел с периферическим halo (коллоидный узел II типа).

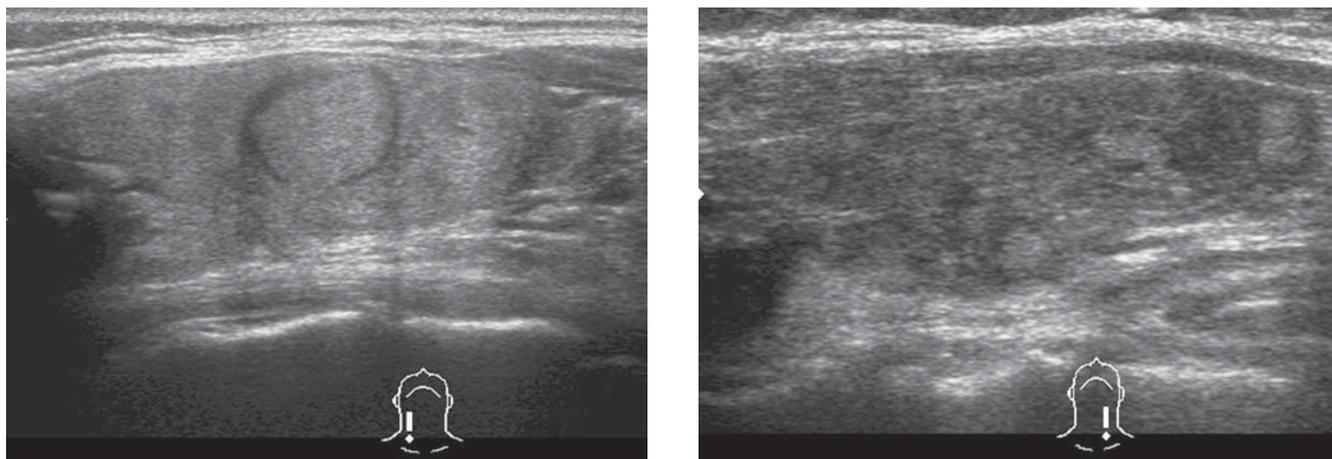


Рис. 3. TIRADS 3: гипер-, изо- или гипозоногенные узлы с частично сформированной капсулой и периферическим кровотоком, обычно на фоне АИТ (так называемые псевдоузлы).

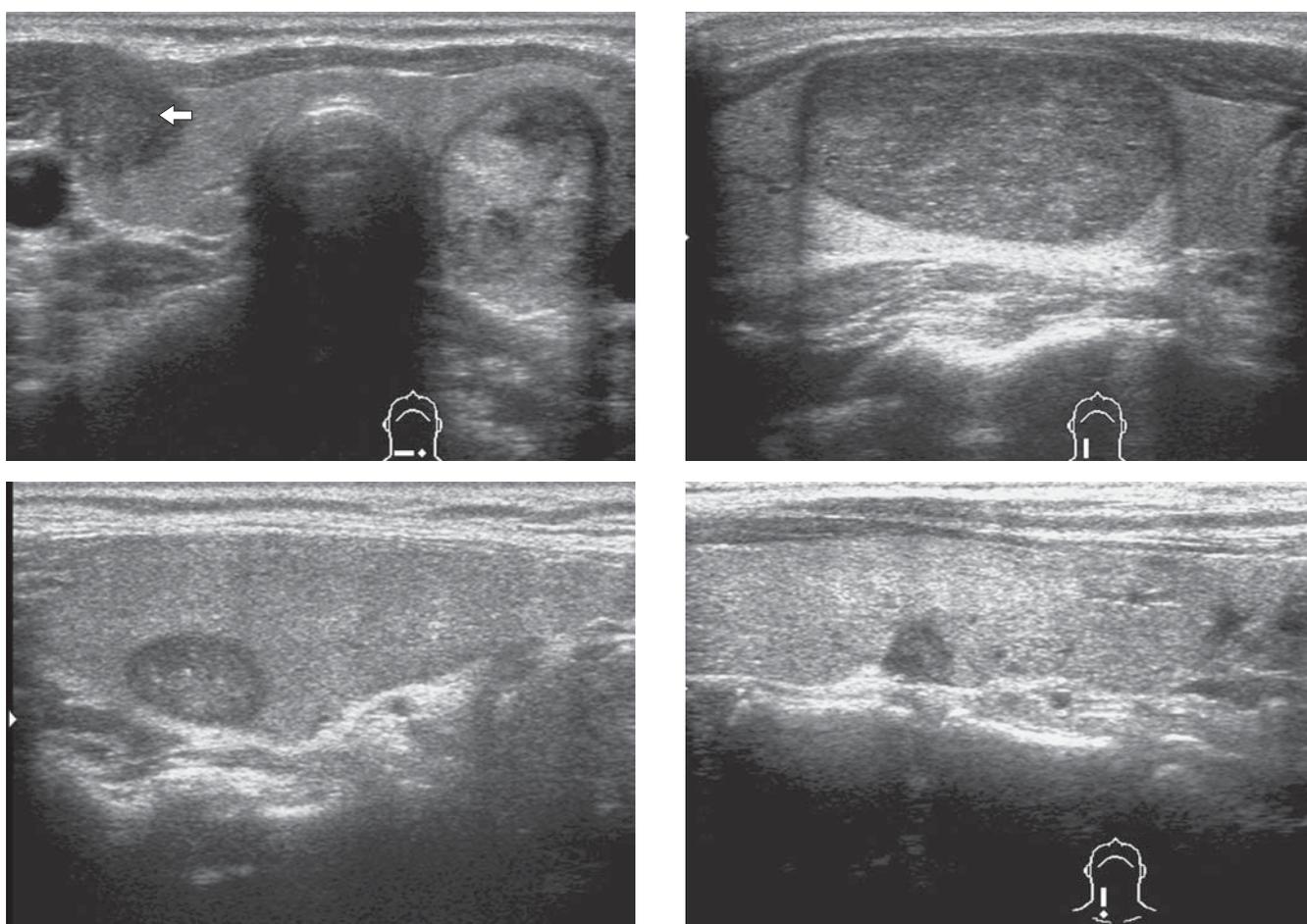


Рис. 4. Различные варианты TIRADS 4 типа. Стрелкой указан злокачественный узел.

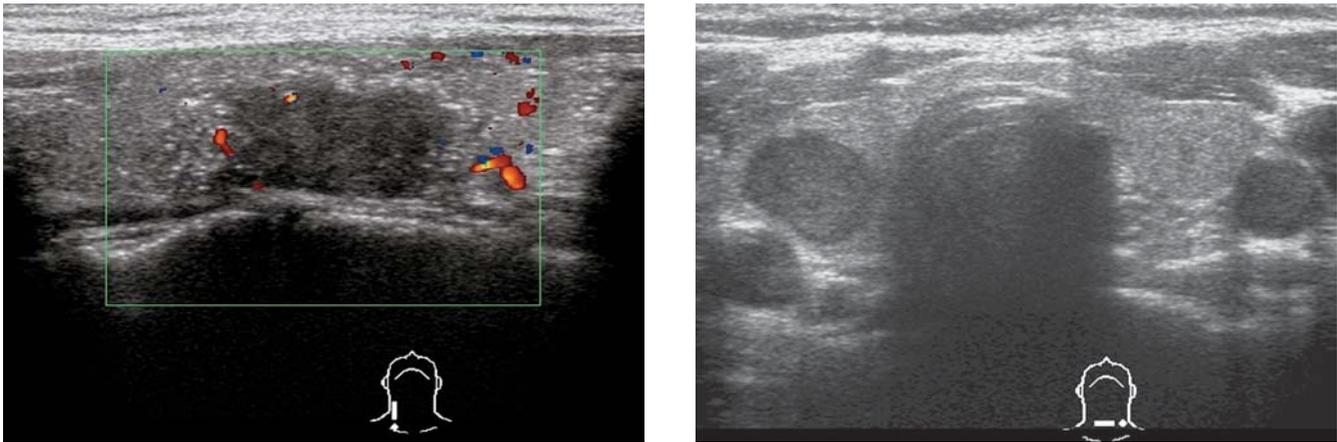


Рис. 5. Различные варианты TIRADS 5 типа.

- гиперэхогенные включения;
- характер васкуляризации (ворота или весь лимфоузел);
- сходство лимфоузла с нормальной тканью ЩЖ.

Определение уровня кальцитонина является обязательным для постановки диагноза метастатического РЩЖ (МРЩЖ). В исследованиях R. Elisei и соавт. 2004–2013 гг. продемонстрирована крайне низкая чувствительность ТАБ. До 15% узлов МРЩЖ могут иметь семиотику TIRADS 2–4а типа. Чувствительность определения уровня кальцитонина в отношении МРЩЖ составляет не менее 98%! Уровень кальцитонина должен определяться совместно с тиреотропным гормоном на первом диагностическом этапе до проведения пункционной биопсии. В рекомендациях ETA 2013 г. определение кальцитонина рекомендовано всем больным с узловым зобом:

- базальный или стимулированный кальцитонин более 100 пг/мл крайне подозрителен в отношении МРЩЖ;

- базальный кальцитонин от 10 до 60 пг/мл – стимуляционная проба с глюконатом кальция;
- стимулированный кальцитонин менее 60 пг/мл – физиологический ответ;
- стимулированный кальцитонин от 60 до 100 пг/мл – повторное определение через 6–12 мес.

Таким образом, предикторами клинической агрессивности микрокарцином являются:

- повышенный уровень кальцитонина (более 100 пг/мл);
- наличие метастазов в лимфатические узлы шеи (доказанные ТАБ и дополненные смывом из иглы на тиреоглобулин или кальцитонин);
- семейный анамнез МРЩЖ;
- облучение в анамнезе.

В этих случаях необходима ТАБ подозрительных по данным УЗИ узлов менее 1 см в диаметре. В остальных случаях при наличии микрофокусов (даже с крайне подозрительной УЗ-семиотикой) ТАБ приведет к ди-

Таблица 3. Диагностическая значимость УЗ-признаков в отношении метастатических шейных лимфоузлов

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %
Соотношение “длина/ширина” <2	46	64
Отсутствие ворот	100	29
Гипоэхогенность	39	18
Кистозный компонент	11	100
Гиперэхогенные включения	46	100
Периферическая васкуляризация	86	82

Таблица 4. Показания к ТАБ при отсутствии предикторов клинической агрессивности РЦЖ

УЗ-семиотика	Оценка риска РЦЖ, %	Показания к ТАБ, см
Высокоподозрительная	70–90	≥1
Промежуточно-подозрительная	10–20	≥1
Малоподозрительная	5–10	≥1,5
Крайне низкая степень вероятности	<3	≥2
Доброкачественная	<1 (кистозный узел)	Не показана

ТАБ не показана при узлах менее 1 см!

Таблица 5. Наблюдение узлов с доброкачественным цитологическим ответом ТАБ

УЗ-семиотика	Рекомендация
Высокоподозрительная	Повторная ТАБ в ближайшие сроки, УЗИ через 6–12 мес УЗИ через 12 мес, если растет – повторить ТАБ, продолжить наблюдение
Промежуточно- и малоподозрительная	
Крайне низкая степень вероятности	Необходимость УЗИ и показания к ТАБ при росте узла не определены. Если повторять УЗИ, то ≥24 мес

**Если по результатам двукратных ТАБ/УЗИ узел доброкачественный,
УЗ-наблюдение за онкологическим риском не показано**

агностике оккультного рака, оперативное лечение которого можно **осуществлять в любом объеме или не осуществлять вообще**, так как это, как правило, по данным большинства исследований, не оказывает никакого влияния на длительность жизни пациента. Качество же жизни пациента страдает от возможных осложнений операции, финансовых потерь и из-за психологических проблем так называемого ракового больного.

Мы предлагаем к обсуждению следующие показания к проведению ТАБ при отсутствии вышеперечисленных признаков клинической агрессивности РЦЖ (табл. 4) и к ведению больных с доброкачественным ответом ТАБ (табл. 5).

В рекомендации по наблюдению узлов мы исходим из того, что вероятность смены цитологического диагноза при повторной ТАБ крайне низка, не более 1% (Семкина Г.В. и др., 2014). Увеличение размеров узла в подавляющем большинстве наблюдений не является свидетельством изменения его морфологической структуры и не требует проведения повторной ТАБ. Однако при получении доброкачественного ответа при подозрительной семиотике повторная ТАБ обоснована.

ТАБ является методом дифференциальной диагностики и не является методом динамического наблюдения!

Цитологическое исследование

В отношении унифицированной оценки цитологического ответа предлагается использование наиболее популярной в мире классификации Bethesda Thyroid Classification (2009), клиническое преимущество которой состоит в абсолютной прозрачности рекомендаций к дальнейшим лечебным действиям. Предложены следующие варианты ответов (табл. 6):

- 1) неинформативная пункция (периферическая кровь, густой коллоид, кистозная жидкость);
- 2) доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит);
- 3) атипия неопределенного значения;
- 4) фолликулярная неоплазия (новообразование);
- 5) подозрение на злокачественное поражение (подозрение на папиллярный или медуллярный рак, метастатическую карциному, лимфому);
- 6) злокачественное поражение (папиллярный рак, низкодифференцированный рак, медуллярный рак, анапластический рак).

Таблица 6. Риск злокачественности и рекомендации в зависимости от варианта цитологического заключения

Вариант заключения	Риск РЩЖ, %	Рекомендация
Неинформативная пункция	1–5	Повторная ТАБ
Доброкачественное образование	0–4	Динамическое наблюдение
Атипия неопределенного значения	5–15	Повторная ТАБ
Атипия неопределенного значения (повторно)	<40	Гемитиреоидэктомия, СИО морфология
Фолликулярная неоплазия	15–30	Гемитиреоидэктомия, СИО морфология
Подозрение на злокачественное поражение	60–75	Тиреоидэктомия
Злокачественное поражение	97–99	Тиреоидэктомия

Заключение

В практическом применении российских клинических рекомендаций по диагностике узлового зоба 2005 г. накопился ряд проблемных вопросов в отношении показаний к применению ТАБ, оценке уровня кальцитонина, качеству цитологического исследования и характеру наблюдения. Данная статья является приглашением к дискуссии, ключевыми моментами которой являются следующие тезисы:

- УЗИ не является методом скрининга РЩЖ.

- Экспертность УЗИ заключается в возможности установить подозрительные признаки узла ЩЖ, регионарных лимфатических узлов.

- Исследование кальцитонина необходимо всем больным узловым зобом (влияет на показания к ТАБ).

- Пункция узлов ЩЖ менее 1 см показана только при наличии признаков агрессивности микрокарциномы, среди которых:

- повышенный уровень кальцитонина (базального или стимулированного) (более 100 пг/мл);
- наличие метастазов в лимфатические узлы шеи (доказанных ТАБ);
- семейный анамнез МРЩЖ;
- облучение в анамнезе.

- Пункция не является методом динамического наблюдения при узловом зобе.

- Необходимо применение унифицированной классификации цитологического заключения.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов (двойственно-

сти) интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Гринева Е.Н., Кузнецов Н.С., и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. – М., 2005.
2. Семкина Г.В., Абросимов А.Ю., Абдулхабирова Ф.М., Ванушко В.Э. Оценка результатов повторных ТАБ у пациентов с узловым коллоидным зобом. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – Т. 10. – №2 – с. 32–37.
[Semkina GV, Abrosimov AU, Abdulhabirova FM, Vanushko VE. Evaluation of the Results of Repeated FNA in Patients with Nodular Colloid Goiter. Clinical and experimental thyroidology. 2014;10(2):32-37.] doi: 10.14341/CET201410232-37
3. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" — Screening and Overdiagnosis. New England Journal of Medicine. 2014;371(19):1765-1767. doi: 10.1056/NEJMp1409841
4. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. American Journal of Clinical Pathology. 2009; 132(5):658-665. doi: 10.1309/ajcpplwmi3jv4la
5. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, 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. Endocrine Practice. 2010;16(s1):1-43. doi: 10.4158/10024.g
6. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(5): 1748-1751. doi: 10.1210/jc.2008-1724
7. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An Observation Trial Without Surgical Treatment in Patients with Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. Thyroid. 2003;13(4):381-387. doi: 10.1089/105072503321669875
8. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better

- Stratification of Cancer Risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-899. doi: 10.1148/radiol.11110206
9. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*. 2013;2(3):147-159. doi: 10.1159/000354537
10. Mazzaferri EL. Managing Thyroid Microcarcinomas. *Yonsei Medical Journal*. 2012;53(1):1. doi: 10.3349/ymj.2012.53.1.1
11. Elisei R, Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Research*. 2013;6(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/1756-6614-6-s1-s2

Бельцевич Дмитрий Германович – д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация; **Ванушко Владимир Эдуардович** – д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва, Российская Федерация.



Бельцевич Дмитрий Германович – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: beltsevich@rambler.ru