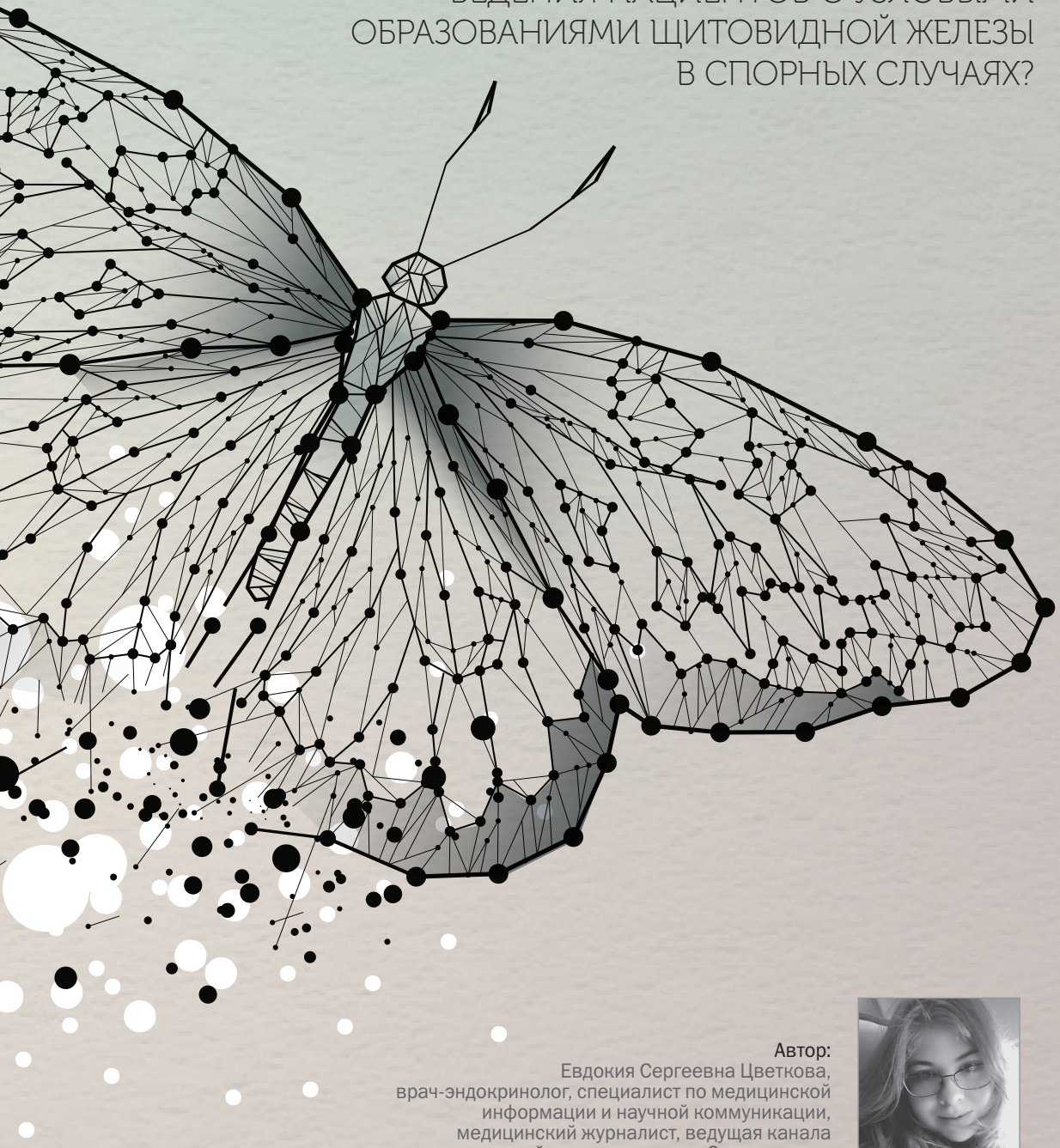


В ТЕСТОВОМ РЕЖИМЕ

МОЖЕТ ЛИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ОПРЕДЕЛИТЬ ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СПОРНЫХ СЛУЧАЯХ?



Автор:
Евдокия Сергеевна Цветкова,
врач-эндокринолог, специалист по медицинской информации и научной коммуникации, медицинский журналист, ведущая канала о доказательной эндокринологии «Эндоновости»

Узловые образования щитовидной железы – весьма частая «находка». При этом они могут как проявлять себя клинически, так и быть бессимптомными и выявленными просто по результатам проведенного ультразвукового исследования. В любом случае перед врачом и пациентом встает вопрос: что делать дальше?

Основная задача врача при обнаружении узлового образования щитовидной железы – стратификация риска его злокачественности с учетом клинических, лабораторных и ультразвуковых признаков. При этом единственным дооперационным методом прямой оценки структурных изменений щитовидной железы является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ).

КЛАССИФИКАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЙ ПО СИСТЕМЕ BETHESDA

В 2009 г. для оценки клеточного состава биоптатов, полученных при тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований щитовидной железы, Национальным институтом рака США была разработана система TBSRTC (The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology, Bethesda). С 2015 г. данная классификация была рекомендована Российской ассоциацией эндокринологов к использованию на территории России.

Гибкая структура этой системы, включающей 6 основных диагностических категорий, позволяет облегчить взаимопонимание между врачами различных специальностей (эндокринологами, патоморфологами, онкологами, хирургами и радиологами), принимающими участие в диагностическом и лечебном процессе. В результате ее применения, с одной стороны, стала возможной ранняя диагностика злокачественных новообразований, с другой стороны, существенно уменьшилось количество неоправданных хирургических вмешательств по поводу доброкачественных опухолей щитовидной железы.

Цитологическое заключение по результатам ТАБ носит описательный характер, а также в обязательном порядке включает категорию от I до VI в соответствии с системой Bethesda. В зависимости от присвоенной категории по Bethesda будет отличаться и риск злокачественности узлового образования, и тактика врача в отношении пациента.

ПРОБЛЕМА «СЕРОЙ ЗОНЫ»

В большинстве случаев цитологическое заключение по Bethesda позволяет удачно выбирать дальнейшую тактику, наиболее благоприятную для пациента. Однако в случае выявления III–IV категории Bethesda у врача остается достаточно большое пространство для сомнений.

Согласно российским клиническим рекомендациям 2018 г., основанным на TBSRTC 2009 г., при классификации материала биопсии как Bethesda III–IV проводилась повторная пункция через 3–12 месяцев, по результатам которой уточнялась степень риска злокачественности узла. Также в индивидуальном порядке с пациентом обсуждали показания к немедленному радикальному лечению (при наличии факторов риска).

При этом традиционно большинство пациентов с цитологически неопределенными узлами направляли на диагностические операции, хотя от 70 до 80% этих узлов в конечном итоге оказывались доброкачественными. Подобные неоправданные операции могли нанести вред физическому здоровью и психологическому благополучию пациента и, кроме того, являлись финансовым бременем для системы здравоохранения.

Другой проблемой «серой зоны» стал недостаточный объем операций у пациентов с Bethesda V по результатам ТАБ. Например, Esfandiari и соавт. сообщили, что более 40% пациентов с медуллярным раком щитовидной железы не подвергали тотальной тиреоидэктомии и им требовалась повторная операция для ее «завершения».

Появление тиреоидных молекулярно-генетических тестов позволило изменить баланс сил в борьбе с «серой зоной».

После обновления данных TBSRTC в 2017 г. при выявлении по данным ТАБ:

- **Bethesda III** (пересчитанный риск злокачественности 10–30%) – рекомендовано не-

Таблица 1. Система описания цитологических результатов Bethesda (TBSRTC, 2009)

Диагностическая категория		Возможный диагноз	Риск злокачественности, %	Тактика врача
I	Недиагностический/ неудовлетворительный биоптат	Может соответствовать разным диагнозам	По разным данным, от 1–4% до 5–10%	Необходима **повторная ТАБ** через 3–12 месяцев, в зависимости от риска; при подозрении на недифференцируемый рак необходимо немедленно продолжить диагностику
II	Доброкачественный процесс	Узловой зоб, в том числе гиперпластические и коллоидные узлы; тиреоидит	По разным данным, от < 1% до 3%	Клиническое **наблюдение**. **Повторная ТАБ**, при выявлении при УЗИ признаков риска малигнизации или клинически существенном увеличении узла
III	Атипия неопределенного значения или фолликулярные изменения неопределенного значения	Может соответствовать разным диагнозам	По разным данным, от 2,4–5,2% до 5–15%	**Повторная ТАБ** через 3–12 месяцев, в зависимости от риска; генетическое тестирование биоптата; рассмотрение вопроса о необходимости радикального лечения в случае существенных признаков риска при УЗИ
IV	Фолликулярная неоплазия/подозрение на фолликулярную неоплазию	Может соответствовать как неопухолевому поражению, так и доброкачественной опухоли, которые невозможно отличить на цитологии от злокачественной опухоли	По разным данным, от 8,2–19% до 15–30%	При узлах < 1–2 см допускается **консервативная стратегия**; при узлах > 3–4 см – **радикальное лечение** (после подтверждения диагноза другим цитологом), если на сцинтиграфии не выявлено автономной активности
V	Подозрение на рак	Подозрение на рак щитовидной железы	60–75%	Подтверждение диагноза другим цитологом; **радикальное лечение**
VI	Рак	Папиллярный рак; медуллярный рак щитовидной железы; анапластический рак щитовидной железы; иное злокачественное новообразование	По разным данным, от ⩾ 95% до 97–99%	Подтверждение диагноза другим цитологом; **радикальное лечение**

медленное проведение повторной пункции и генетического тестирования;

- **Bethesda IV** (риск злокачественности 25–40%) – тактикой выбора также является проведение повторной ТАБ и генетического тестирования, вне зависимости от размеров узла;
- **Bethesda V** (подозрение на рак) – генетическое тестирование может иметь ценность

для определения оптимального объема оперативного вмешательства – тотальной тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии.

ТИРЕОИДНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Наиболее известные и доступные молекулярно-генетические тесты включают классификатор экспрессии генов Afirma®, 167 Gene Expression Classifier®, ThyGenX® и ThyroSeq®. Из них ThyroSeq® продемонстрировал в исследованиях наибольшую специфичность (то есть низкую вероятность ложноположительного результата), наибольшую положительную прогностическую ценность и стопроцентную точность [1, 2].

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОМОГАЕТ ОПРЕДЕЛИТЬ, КАКОЙ ТИП ОПЕРАЦИИ НЕОБХОДИМО ВЫПОЛНИТЬ ПАЦИЕНТУ

ThyroSeq® – генетический тест для предоперационной оценки узлов щитовидной железы с неопределенной цитологией, позволяющий провести достаточно точную оценку вероятности злокачественности в узле, прогнозировать развитие рака и выбрать наиболее оптимальное лечение.

Тест объединяет все основные, существующие на данный момент, научные достижения в области генетики рака щитовидной железы. Первая версия ThyroSeq® была запущена для клинического использования в Медицинском центре Университета Питтсбурга в качестве панели из семи генов (ThyroSeq® v0) в апреле 2007 г. Сегодня для клинического использования доступно уже третье поколение ThyroSeq® – панель из 112 генов.

ThyroSeq® последнего поколения предоставляет информацию более чем о 12 000 точках мутаций и более чем о 150 типах слияния генов. Тест способен выявить 4 класса генетических изменений:

1) мутации;
2) слияние генов;
3) изменение экспрессии генов;
4) изменение количества копий гена.

После комплексного алгоритмического анализа всех обнаруженных генетических изменений формируется результат теста.

ThyroSeq® v3 всесторонне оценивает широкий спектр геномных изменений, достоверно ассоциированных с раком щитовидной железы: BRAF, RAS, EIF1AX, TERT, RET, DICER1, TP53, PTEN, PIK3CA гены, слияния генов RET, PPARG, NTRK1, NTRK3, BRAF, ALK, THADA, IGF2BP3, альтерации в 22q и NF2 геномных регионах, изменения экспрессии генов MET, CALCA и PTH.

ЭТАПЫ THYROSEQ®

1. **Оценка клеточности цитологического образца.** Это этап, на котором определяется, имеет ли предоставленный образец достаточное количество клеток для продолжения анализа. Если количество клеток ниже необходимого, тест не проводится.
2. **Оценка клеточного состава образца.** Этот этап гарантирует, что предоставленный образец содержит адекватное количество фолликулярных клеток щитовидной железы. Также позволяет точно определить наличие с-клеток (диагностика медуллярного рака), клеток паращитовидной железы и других нетиреоидных клеток в пунктате.
3. **Оценка вероятности рака в тестируемом узле.** Сгенерированные данные секвенирования 112 генов обрабатываются с использованием биоинформационного конвейера, который применяет сложный алгоритм для оценки вероятности рака в тестируемом узле. Алгоритм был построен на основе вероятности рака, связанного с каждым генетическим изменением и их комбинацией, и подтвержден в проспективном многоцентровом двойном слепом исследовании.
4. **Отчет** предоставляется в удобном формате, в котором указывается вероятность возникновения рака в тиреоидном узле, возможная тактика ведения пациента, а также перечисляются конкретные изменения генома. Как правило, результат готов в течение 2 недель с момента биопсии.

ИСКЛЮЧИТЬ НАЛИЧИЕ РАКА

Основная цель генетического тестирования неопределенных образцов ТАБ (категорий III и IV по Bethesda) – выявление пациентов, которые могут избежать ненужной операции, при минимизации риска пропустить рак.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1



Пациентка А., 24 года

Обратилась к врачу по совету подруги («за «щитовидкой» нужно следить»). Врачом-терапевтом было назначено УЗИ щитовидной железы и анализ крови на гормоны. При выполнении УЗИ был найден узел размером 21 мм. Эндокринолог направил пациентку на биопсию узла. Пациентка вернулась с заключением цитологии – Bethesda IV. Эндокринологом была предложена тактика наблюдения, однако, в связи с планированием пациенткой беременности, она настаивала на решении вопроса до ее наступления.

Пациентке был предложен выбор между диагностической операцией и повторной ТАБ с проведением генетического теста. Пациентка согласилась на проведение молекулярно-генетической диагностики, полученный результат указал наличие паращитовидных клеток в пунктате. «Узел» оказался паращитовидной железой, расположенной в толще щитовидные железы.

В данном случае генетический тест позволил избежать неоправданного хирургического вмешательства и его осложнений.

Для этого тест должен обладать высокой чувствительностью и высокой отрицательной прогностической ценностью. Так, чувствительность теста ThyroSeq® достигает 94%, специфичность – 82%. Отрицательная прогностическая ценность теста составляет 97%, а положительная – 66%, что является наиболее высоким показателем среди всех валидированных тиреоидных генетических тестов.

Подобный диагностический потенциал теста позволяет максимально сократить число диагностических хирургических вмешательств при узлах III и IV категорий по Bethesda: до 61% всех узлов и до 82% неопределенных узлов с доброкачественной патологией. Что сокращает затраты на здравоохранение и улучшает качество жизни пациентов, позволяя избежать возможных осложнений от неоправданного оперативного вмешательства: кровотечений, гематом, воспаления послеоперационной раны, повреждения возвратного гортанного нерва с полной или частичной потерей голоса и гипопаратиреоза.

Это представляется особенно важным с учетом существующих общемировых тенденций к гипердиагностике рака щитовидной железы и увеличению количества неоправданных хирургических вмешательств.

Отдельными для обсуждения стали узловые образования, имеющие по результатам цитологии III и IV категории по Bethesda и содержащие клетки Гюртля.

Клеточный рак, также называемый Hurthle cell carcinoma, тот вид рака, что возникает из фолликулярных клеток типа В. По сравнению с другими фолликулярными видами рака щитовидной железы рак клеток Гюртля гораздо чаще распространяется на лимфатические узлы. Поэтому важна его своевременная диагностика и дифференциация с доброкачественной оксифильной аденомой из клеток Гюртля.

При этом частые повреждения крупных клеток Гюртля при ТАБ создают диагностические проблемы, а возможности генетического тестирования в таких случаях также весьма ограничены.

ТЕСТ ОБЪЕДИНЯЕТ ВСЕ СУЩЕСТВУЮЩИЕ НА ДАННЫЙ МОМЕНТ НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ГЕНЕТИКИ РЩЖ

Недавно проведенные исследования показали перспективы применения генетического тестирования ThyroSeq® при выявлении поражений клеток Гюртля, классифицированных как Bethesda категории III или IV [1, 2]. В частности, полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность рака в подобных случаях увеличивается с увеличением размера узлов. В сочетании с генетическим тестированием оценка размеров узла может быть полезна для пред-

операционного прогнозирования вероятности возникновения рака и риска развития более агрессивного заболевания.

Некоторые молекулярно-генетические тесты, в том числе ThyroSeq®, также продемонстрировали способность отличать ткани паращитовидной железы от узлов щитовидной железы. Поскольку под микроскопом клетки паращитовидной железы часто выглядят похожими на атипичные клетки щитовидной железы, патоморфологи часто обозначают их как Bethesda III или IV. Это может привести к ненужной операции на щитовидной железе для этих пациентов.

ЗНАТЬ ДО ОПЕРАЦИИ

Генетическое исследование помогает определить, какой тип операции необходимо выполнить.

При выявлении по результатам ТАБ подозрения на рак (категория Bethesda V) вероятность рака в таких узлах составляет от 60–75% до 97%, и хирургическое вмешательство проводится в большинстве случаев.

Однако объем хирургического вмешательства может варьировать от гемитиреоидэктомии до тотальной тиреоидэктомии с диссекцией лимфатических узлов, в зависимости от риска рецидива рака. И для более точного определения тактики в отношении таких пациентов также может быть использовано генетическое тестирование.

Особенность ThyroSeq® в том, что он позволяет провести стратификацию риска рецидива. Определение риска важно для решения вопроса об объеме хирургического вмешательства (гемитиреоидэктомия или тотальная тиреоидэктомия), необходимости введения радиоактивного йода и интенсивности последующего наблюдения.

Большинство видов рака щитовидной железы прогрессируют медленно и мало склонны к метастазированию и рецидиву. В таких случаях у пациентов низкий риск рецидива заболевания после удаления образования. Для них лечением выбора является гемитиреоидэктомия, и им не требуется проведение радиойодтерапии или последующая терапия левотироксином в подавляющей дозе.

С другой стороны, пациенты с раком высокого риска рецидива выиграют от тотальной тиреоидэктомии, облегчающей послеоперационное введение радиоактивного йода и дальнейшее наблюдение.

В настоящее время ThyroSeq® – единственный генетический тест, обеспечивающий предварительную оценку риска рецидива рака на основе анализа множественных мутационных маркеров.

В частности, обнаружение одиночных мутаций RAS или RAS-подобных мутаций связано с низким риском рецидива. Тогда как идентификация изолированных BRAF V600E и других BRAF V600E-подобных мутаций связана с умеренным риском рецидива заболевания. Идентификация же мутаций промотора TERT, одновременно с другими ранними мутациями драйвера, или обнаружение множественных мутаций драйвера ассоциированы с высоким риском рецидива рака.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2



Пациентка И., 52 года

При УЗИ были выявлены узлы левой доли щитовидной железы (11 мм х 7 мм х 10 мм и 3 мм х 4 мм х 4 мм). По результатам первой ТАБ пунктат неинформативный (Bethesda I), по результатам повторной ТАБ – цитологическая картина фолликулярной опухоли щитовидной железы (Bethesda IV). Пациентке была предложена диагностическая гемитиреоидэктомия, от которой она категорически отказалась и самостоятельно обратилась в медицинский центр, где была проведена третья ТАБ, результат которой одним патоморфологом был оценен как Bethesda II, а другим – как Bethesda III.

Был проведен генетический тест, показавший низкую вероятность рака (3%), пациентка продолжила консервативное наблюдение. При УЗИ через год состояние узлов без динамики.

В данном случае генетический тест позволил избежать неоправданного хирургического вмешательства и его осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3



Пациентка К., 73 года

При плановом медицинском осмотре было выявлено узловое образование щитовидной железы. По данным УЗИ размеры узла составили 9 мм х 10 мм х 7 мм, в гормональном анализе крови отклонений не выявлено. По данным цитологического заключения – подозрение на рак, Bethesda V. Учитывая размеры новообразования, отсутствие прорастания капсулы клинически риск развития рецидива/прогрессирования заболевания был оценен как низкий, хирургом было рекомендовано проведение гемитиреоидэктомии. Однако в связи с отягощенным семейным анамнезом (рак щитовидной железы у сестры пациентки), эндокринолог предложил провести молекулярно-генетическую диагностику для уточнения тактики, чтобы исключить вероятность недостаточности объема оперативного вмешательства.

По результатам генетического теста у пациентки был идентифицирован высокий риск рецидива рака (98–100%, мутация BRAF V600E). Была проведена тотальная тиреоидэктомия в сочетании с терапией радиоактивным йодом, начата супрессивная терапия левотироксином. В данном случае генетический тест позволил избежать рецидива заболевания, повторного оперативного вмешательства у пожилой пациентки.

Для прогнозирования рецидива рака требуется анализ всех генов, связанных с поведением рака щитовидной железы, которые включены в панель ThyroSeq®. Так, обнаружение только мутации RAS не несет прогностической информации, потому что, хотя изолированная мутация RAS характеризуется низким риском рецидива заболевания, сочетание мутации RAS с мутациями генов TERT или TP53 является маркером высокого риска.

Кроме того, некоторые генетические тесты, в том числе ThyroSeq®, продемонстрировали способность идентифицировать медуллярный рак щитовидной железы, агрессивную, но редкую форму рака, которую часто трудно обнаружить с помощью цитологического исследования. Информация о том, что у пациента медуллярный рак, позволяет более правильно планировать объем обследования и хирургического вмешательства. А также предвидеть потенциальные осложнения, такие как опасная для жизни гипертензия, которая может сопровождать медуллярный рак, если он является компонентом синдрома Сиппла.

Чем же может помочь генетическое тестирование при определении тактики ведения пациента с узловыми образованиями щитовидной железы?

Наиболее перспективно генетическое тестирование пунктата узла щитовидной железы при:

- узлах III и IV категорий по Bethesda – для определения дальнейшей тактики ведения (ATA 2015);
- узлах V категории по Bethesda – для определения объема радикального вмешательства (ATA 2015).

Своевременное применение данного метода позволяет вовремя диагностировать рак щитовидной железы, провести стратификацию риска его рецидива, определить объем радикального вмешательства, наиболее благоприятный для пациента, уменьшить бремя избыточных хирургических вмешательств, улучшить качество жизни пациента и оптимизировать экономические затраты в здравоохранении.

Генетическое тестирование позволяет врачам несколько лучше определять, какие пациенты могут безопасно избежать хирургического вмешательства, и принимать более точные решения об объеме операции для тех пациентов, которые в ней нуждаются. Учитывая риски, последствия и затраты, связанные с операциями на щитовидной железе, и убедительные данные, демонстрирующие преимущества генетического тестирования при оценке неопределенных узлов щитовидной железы, использование этого метода может стать правильным решением для пациентов.