

РЕЗОЛЮЦИЯ (проект)
XXXIV РОССИЙСКОГО СИМПОЗИУМА ПО ХИРУРГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ С
УЧАСТИЕМ ТЕРАПЕВТОВ ЭНДОКРИНОЛОГОВ «КАЛИНИНСКИЕ ЧТЕНИЯ» (Н. Новгород,
2024)

Круглый стол. «ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЛУЧЕВЫЕ
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ
РАЗВИТИЯ И ШИРОКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»

Диагностика опухолевых заболеваний щитовидной железы в последние годы обогатилась несколькими новыми исследованиями, основанными на применении анализа генома опухолей. Основной точкой приложения данных тестов является определение риска рака в узлах, классифицированных как подозрительные по результатам тонкоигольной биопсии. Накопленный к настоящему времени опыт применения отечественных тестов свидетельствует о возможности улучшения результатов диагностики с их помощью. Для включения тестов в клинические рекомендации требуется расширение доступности их применения в регионах России, а также продолжение накопления опыта их использования в клинической практике.

Применение методов молекулярно-генетического анализа оправдано для определения злокачественного потенциала опухолей щитовидной железы, а также оценки возможности их лечения с использованием таргетных препаратов. Анализ наиболее распространенных таргетируемых мутаций (BRAF, RET, NTRK, ALK), а также PDL-статуса и известных онкогенных микроРНК рекомендован во всех случаях распространенного рака щитовидной железы. Наиболее оптимально выполнение молекулярно-генетических исследований на этапе планирования лечения до проведения хирургического вмешательства на щитовидной железе, поскольку по результатам генетического исследования может быть спланирована неоадьювантная лекарственная терапия (таргетная, ингибиторами контрольных точек) значительно облегчающая проведение операции при местнораспространенных опухолях. Использование таргетной терапии также может обеспечить восстановление способности опухолей к накоплению радиоактивного йода, что актуально при радиойодрезистентных формах рака.

Диагностика медуллярного рака на ранних стадиях может быть улучшена с использованием отдельного определения уровня кальцитонина с смыве с пункционной иглы при пункции узлов щитовидной железы и нормальной ткани обеих долей, а также молекулярно-генетическим анализом пунктата с определением экспрессии микроРНК 375. По высокой концентрации микроРНК 375 и/или разнице между выявленными концентрациями кальцитонина в смывах может быть сделан вывод о наличии у пациента медуллярной карциномы или S-клеточной гиперплазии.

КРУГЛЫЙ СТОЛ. ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ХИРУРГИИ АГРЕССИВНЫХ
ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ДА ИЛИ НЕТ!?

Анализ результатов хирургического лечения фолликулярных опухолей щитовидной железы показывает, что риск выявления агрессивных форм рака (широкоинвазивного фолликулярного рака, ангиоинвазивного фолликулярного и папиллярного рака) возрастает при размере опухоли более 3 см. Подавляющее (более 80%) фолликулярных новообразований в настоящее время выявляется при размере опухоли менее 3 см, что дает достаточное время для оценки целесообразности проведения оперативного вмешательства и его объема с применением экспертной морфологии и молекулярно-генетических тестов. Возможность ограничения показаний к хирургическому лечению фолликулярных опухолей малого размера требует дополнительных научных исследований.

Медуллярные карциномы щитовидной железы, не сопровождающиеся наследственной мутацией RET-протоонкогена, редко имеют мультифокальное строение с поражением контралатеральной доли щитовидной железы. Изучение результатов хирургического лечения данных опухолей свидетельствует об отсутствии преимуществ при проведении тиреоидэктомии с центральной шейной лимфодиссекцией по сравнению с проведением гемитиреоидэктомии с центральной шейной лимфодиссекцией. Указанный факт дает возможность уменьшения объема хирургического вмешательства у значительного числа пациентов.

Папиллярной микрокарциномой щитовидной железы принято считать цитологически или гистологически верифицированную опухоль размерами не более 10 мм. Диагноз папиллярной микрокарциномы на этапе обследования пациента должен устанавливаться на основании цитологического исследования аспирата из узлов с ультразвуковыми характеристиками EU-TIRADS 4 и EU-TIRADS 5 независимо от размеров узла щитовидной железы. Папиллярные микрокарциномы выявляются у значительного числа жителей нашей планеты, причем частота выявления данных опухолей прямо коррелирует с глубиной и частотой скринингового обследования населения. Считается, что большинство микрокарцином не имеет клинического значения, не прогрессирует в течение жизни пациента и не является причиной смерти. В то же время микрокарциномы могут проявлять агрессивные свойства, расти и метастазировать. В соответствии с новой Международной гистологической классификацией опухолей ЩЖ (ВОЗ, 2022 г.) указанные особенности биологического поведения папиллярных микрокарцином диаметром менее 1 см определяются их подтипом морфологического строения, установить который возможно только при гистологическом исследовании после удаления опухоли. В связи с этим больше не рекомендуется просто называть папиллярную тиреоидную карциному диаметром менее или равным 1,0 см «папиллярной тиреоидной микрокарциномой» без какой-либо дополнительной информации о подтипе. Поэтому диагностика папиллярной карциномы щитовидной железы до операции диаметром менее 1 см обуславливает онкологическую целесообразность выполнения гемитиреоидэктомии с центральной ЛАЭ (с целью

определения подтипа морфологического строения опухоли и адекватного стадирования). Выбор наблюдательной тактики при папиллярной микрокарциноме щитовидной железы возможен у коморбидных пациентов при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования опухоли, отсутствия тесного ее контакта с органами шеи (трахеей, пищеводом, крупными сосудами, возвратным гортанным нервом). При выборе тактики наблюдения пациенту необходимо проходить периодические (в первый год – 1 раз в 6 месяцев, далее – 1 раз в год) ультразвуковые исследования. Операция показана при увеличении максимального линейного размера опухоли более чем на 3 мм от исходно зарегистрированного, а также при появлении признаков регионарного метастазирования опухоли, либо поражения опухолью капсулы щитовидной железы или мышц шеи.

Рациональным является определение объема оперативного вмешательства на щитовидной железе в зависимости от особенностей выявленной опухоли, а также индивидуальных особенностей пациента. При лечении дифференцированного рака щитовидной железы низкого риска (размер опухоли до 2 см, отсутствие признаков инвазии опухоли в соседние анатомические структуры и признаков регионарного и отдаленного метастазирования) и отсутствия молекулярно-генетических признаков агрессивных форм рака в цитологическом материале (микроРНК- 146в, FN-1, микро РНК-221) возможно использование гемитиреоидэктомии с ЦЛАЭ (для адекватного стадирования). Опухоли высокого риска (размер более 4 см, инвазия в окружающие структуры, поражение боковых лимфоузлов шеи, обширное поражение лимфоузлов центральной группы шеи, признаки отдаленного метастазирования) должны подвергаться оперативному лечению в объеме тиреоидэктомии с соответствующей лимфодиссекцией. Опухоли промежуточного риска могут быть подвергнуты оперативному лечению, объем которого определяется хирургом индивидуально. Терапия радиоактивным йодом применяется при наличии отдаленных метастазов либо на основании оценки агрессивности опухоли по результатам гистологического исследования, либо назначается на основании оценки уровня тиреоглобулина и динамики изменения уровня антител к тиреоглобулину на сроке не ранее 3 месяцев после тиреоидэктомии.

Круглый стол «СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ»

1. Циторедуктивная операция при гормонально-неактивной опухоли первично-множественном процессе, есть ли смысл?

Целесообразность циторедуктивных (или паллиативных, «условно-радикальных») операций при первично-метастатическом раке надпочечника остается предметом дискуссии. На основании имеющихся данных можно рекомендовать выполнение хирургического лечения в объеме удаления первичной опухоли и ее метастазов у пациентов с медленно прогрессирующей опухолью, а также при возможности удаления всех метастатических узлов.

У пациентов с контролем болезни ≥ 6 мес. и потенциально возможной R0-резекцией или R2-резекцией (при полном ответе в легких/печени и остаточной первичной/рецидивной опухолью), следует рассмотреть возможность удаление первичной или рецидивной опухоли. Удаление первичной или рецидивной опухоли достоверно ассоциировано с улучшением выживаемости без прогрессирования ($p=0,01$) с тенденцией к улучшению общей выживаемости.

2. Длительность проведения адьювантной терапии АКР при отсутствии прогрессирования?

Длительность адьювантной терапии митотаном после радикальной операции, при отсутствии прогрессирования, не должна превышать 1,5-2 лет.

3. Адьювантная ПХТ АКР в режиме EPD-M – когда и кому?

Показания к проведению адьювантной химиотерапии после радикального хирургического лечения в настоящее время окончательно не сформированы в виду отсутствия исследования с высокой доказательной силой, включающих большое количество больных. Так как больные с III-IV стадией заболевания с индексом пролиферативной активности Ki-67 в ткани опухоли более 15-20% имеют значимо более высокий риск прогрессирования по данным некоторых исследований, в этой группе возможно назначение адьювантной химиотерапии в дополнение к лечению митотаном.

КРУГЛЫЙ СТОЛ. «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

Нейроэндокринные опухоли или, согласно современной классификации, неоплазии поджелудочной железы (НЭО ПЖ) представляют гетерогенную группу эпителиальных новообразований с различным злокачественным потенциалом и широким спектром клинических проявлений заболевания. Эти новообразования занимают четвертое место в структуре нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и второе место среди опухолей ПЖ. В 50-60% случаев НЭО ПЖ являются гормонально активными (ГА) и клинически проявляются специфическими эндокринными синдромами: эндогенного гиперинсулинизма, Золлингера-Эллисона, Вернера-Моррисона, Маллисона и другими. В связи с разнообразной клинической картиной, зачастую схожей с симптомами других заболеваний, как правило, ГА НЭО ПЖ обоснованно предполагаются или опухоль первично выявляется врачами-специалистами различного профиля: эндокринологами, неврологами, психиатрами, гастроэнтерологами, инфекционистами, дерматологами.

Несмотря на современные диагностические возможности, в ряде случаев лабораторное подтверждение соответствующего эндокринного синдрома, а также определение точной локализации ГА НЭО ПЖ представляет значительные трудности, что обусловлено неоднозначными, требующими дополнительного уточнения, результатами гормональных исследований, а также небольшими размерами этих опухолей, которые в 80%

случаев не превышают 2,0 см. В связи с этим, от появления первых симптомов до установления истинной причины заболевания в среднем проходит 3-5 лет, что приводит к развитию тяжелых эндокринно-обменных нарушений, а также генерализации опухолевого процесса у 30-50% больных.

По-прежнему, не менее сложным представляется выбор рациональной лечебной тактики в отношении ГА НЭО ПЖ, что обусловлено необходимостью поддержания баланса между соблюдением онкологических принципов лечения опухолей, большая часть которых характеризуется низким злокачественным потенциалом и медленным прогрессированием онкологического процесса, а также стремлением сохранить удовлетворительное качество жизни таких пациентов.

Какие нагрузочные тесты в настоящее время целесообразны для постановки синдромного диагноза при гормонально активных НЭО поджелудочной железы?

Для постановки синдромного диагноза у пациентов с клинико-лабораторными проявлениями гипогликемии, в связи с многообразием причин её развития и зачастую неоднозначными результатами стандартных гормональных исследований, обязательным является проведение 72-часовой пробы с голоданием, положительный результат которой достоверно подтверждает синдром эндогенного гиперинсулинизма и свидетельствует о наличии инсулиномы.

В случаях клинического подозрения на синдром Золлингера-Эллисона, только 10-кратное и более повышение уровня гастрина в крови достоверно подтверждает данный эндокринный синдром и указывает на необходимость дальнейшего топического определения гастриномы. При менее чем 10-кратном увеличении уровня гастрина в крови, использование нагрузочных тестов (с секретинном, острой гиперкальциемией, белковой нагрузкой) не позволяет убедительно исключить наличие синдрома, в связи с чем практическая целесообразность их использования на сегодняшний день не имеет достаточного подтверждения. В таких случаях, при наличии технической возможности, с целью выявления гастрином обосновано применение радиоизотопных методов диагностики.

Какие методы топической диагностики необходимы для верификации НЭО поджелудочной железы?

С целью выявления ГА НЭО ПЖ первоначально используют доступные в повседневной клинической практике методы лучевой диагностики: УЗИ – применяют в качестве скрининговой визуализации; СКТ и/или МРТ – выполняют с внутривенным контрастированием с использованием наиболее информативных протоколов исследования.

В случаях недостаточной информативности первичных методов визуализации в выявлении опухолей, что наиболее часто встречается при инсулиномах и гастриномах, в качестве дополнительных методов диагностики применяют эндоскопическое УЗИ (Эндо-УЗИ), различные методики прямой ангиографии, а также радиоизотопные методы исследований (ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-пептидами, ОФЭКТ с ^{99m}Tc-тектротидом), которые демонстрируют наибольшую информативность в топической диагностике гастрином.

Для оценки распространенности опухолевого процесса у больных ГА НЭО ПЖ, наряду с общедоступными методами лучевой диагностики (СКТ, МРТ), при наличии технической возможности, обосновано выполнение радиоизотопных исследований, которые характеризуются наибольшей информативностью в определении местного и системного распространения опухолей.

АСЗК (сочетанное ангиографическое исследование) имеет ли диагностическую ценность при других современных методах топической диагностики? Какие показания?

В связи с внедрением в повседневную клиническую практику высокоинформативных инструментальных методов диагностики (СКТ, МРТ, ЭУС), радиоизотопные исследования), на протяжении последних десятилетий необходимость применения АСЗК в выявлении ГА НЭО ПЖ значительно сократилась. Однако, в некоторых случаях, эта методика не утратила своей практической значимости и в настоящее время. Показаниями к применению АСЗК в диагностике ГА НЭО ПЖ являются: выявление инсулиномы при лабораторно подтвержденном синдроме эндогенного гиперинсулинизма и отсутствие опухоли в ПЖ по данным лучевых методов исследований (СКТ, МРТ, ЭУС); определение локализации ГА НЭО среди других новообразований у пациентов с синдромом МЭН-1, характеризующихся мультифокальным опухолевым поражением ПЖ.

Какая целесообразность выполнения органосберегающих операций на поджелудочной железе при гормонально-активных НЭО?

Возможность применения в хирургическом лечении ГА НЭО ПЖ органосберегающих операций (энуклеация опухоли, срединная резекция ПЖ) обусловлена низким злокачественным потенциалом и небольшим размером большинства опухолей, что при определенных условиях (отсутствие признаков местного и системного распространения опухолевого процесса) позволяет выполнить их удаление без ущерба для онкологической радикальности оперативного вмешательства. Органосберегающие операции по сравнению со стандартными резекционными вмешательствами позволяют сохранить экзо- и эндокринную функцию ПЖ, что имеет существенное значение для обеспечения качества жизни пациентов. Такие операции обоснованы при инсулинпродуцирующих НЭО ПЖ, размер которых в 85% случаев наблюдений не превышает 2,0 см, а опухоли являются локализованными в 95% наблюдений. Наиболее распространенным вмешательством является энуклеация опухоли, которая выполняется более чем у половины больных инсулиномой. При гастриномах и других ГА НЭО ПЖ возможность применения органосберегающих операций существенно ограничена в связи с выявлением местного и системного распространения онкологического процесса у 70-80% обследованных пациентов.

Есть ли перспективы для методов локальной деструкции при гормонально-активных НЭО поджелудочной железы?

Методы локальной деструкции ГА НЭО в настоящее время изучаются в качестве возможной альтернативы выполнению обширных резекций ПЖ (панкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия), особенно при локализации опухолей в головке или мультифокальном поражении у пациентов с синдромом МЭН-1. Интерес к их применению обусловлен стремлением минимизировать хирургическую агрессию и устранить эндокринные проявления заболевания у пациентов с ГА НЭО, характеризующихся благоприятным онкологическим прогнозом. Наиболее распространенными среди этих методов являются микроволновая (МВА), радиочастотная абляция (РЧА) под ЭУС навигацией, также применяется алкоголизация и лазерная деструкция опухолей. Имеющиеся результаты применения методов локальной деструкции НЭО ПЖ свидетельствуют об их сопоставимой клинической эффективности и безопасности при сравнении с резекционными вмешательствами. Данные методики представляются наиболее перспективными у больных инсулиномой, характеризующихся низким потенциалом злокачественности, а также у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском оперативного вмешательства. В связи с ограниченным на сегодняшний день опытом применения методов локальной деструкции ГА НЭО ПЖ, решение об их использовании должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме с учетом всесторонней оценки особенностей опухолевого процесса и соматического состояния пациента.

Какая роль комбинированных методов лечения у больных гормонально-активными НЭО поджелудочной железы?

Частота местно-распространенных и генерализованных форм ГА НЭО ПЖ, в зависимости от клинкоморфологического типа опухоли, может достигать 50%. В случаях местного распространения с вовлечением в опухолевый процесс магистральных сосудов панкреатодуоденальной зоны, комбинированное лечение с неoadьювантной химиотерапией в половине случаев позволяет в последующем выполнить удаление первичной опухоли. У больных генерализованными формами заболевания только применение комбинированного лечения, включающего удаление первичной опухоли и не менее 70% печеночных метастазов с последующим проведением лекарственного противоопухолевого лечения позволяет эффективно контролировать эндокринные синдромы заболевания и увеличить медиану выживаемости в 1,5-2 раза.

КРУГЛЫЙ СТОЛ «НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ»

Бессимптомный первичный гиперпаратиреоз: «оперировать нельзя наблюдать» – где поставить запятую!?

При бессимптомном ПГПТ пациента надо оперировать при высоких уровнях ПТГ, общего ($Ca_{\text{общ}}$) и ионизированного кальция (Ca^{2+}) и инструментально подтвержденной патологически измененной ОЩЖ (аденоме, гиперплазии, раке). При субнормальных показателях ПТГ и Ca^{2+} , малых размерах ОЩЖ, отсутствии костных и висцеральных проявлений возможна выжидательная тактика. При выявлении отрицательной динамики – (повышение уровня ПТГ, кальция) - оперативное лечение или лазерная деструкция ОЩЖ.

При нормокальциемическом варианте и низких показателях витамина D – проведение проб для исключения вторичного ГПТ. При исключении – хирургическое лечение.

Для повышения эффективности диагностики ПГПТ при бессимптомных формах и определения дальнейшей тактики лечения возможно использование индекса и коэффициента первичного гиперпаратиреоза, которые представляют собой отношение произведения общего кальция и фосфора ($I_{\text{ПГПТ}}$) и ионизированного кальция и фосфора ($K_{\text{ПГПТ}}$) к паратгормону (при значении $I_{\text{ПГПТ}} \leq 2,46$ можно достоверно судить о наличии у больного ПГПТ, при $K_{\text{ПГПТ}} \leq 1,95$ можно достоверно судить о наличии ПГПТ).

Какую выбрать тактику при сочетании ПГПТ и патологии ЩЖ?

При выполнении операции по поводу ПГПТ необходимо учитывать данные ТАПБ узлов ЩЖ. Варианты узлов ЩЖ с заключением Bethesda IV-VI являются обязательными для хирургического удаления (геми- или тиреоидэктомия). При АИТ и Bethesda II-III решение о хирургическом вмешательстве на ЩЖ принимается хирургом индивидуально исходя из общепринятых показаний операций на ЩЖ, операционных рисков и возможных осложнений. С учетом доброкачественного результата ТАПБ возможно проведение резекций ЩЖ.