

Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы

Национальные клинические рекомендации, принятые на XI Российском онкологическом конгрессе и IV Всероссийском тиреоидологическом конгрессе

Согласительная комиссия

А. Ю. Абросимов¹, А. Н. Барсуков², А. С. Барчук³, Д. Г. Бельцевич¹, Л. М. Берштейн³, В. О. Бондаренко⁴, В. Ж. Бржезовский⁵, А. Н. Бубнов⁶, Р. И. Вагнер³, В. Э. Ванушко¹, П. С. Ветшев⁷, И. В. Вихлянов⁸, И. И. Дедов¹, Т. И. Дэпюи⁴, П. И. Гарбузов⁹, Г. А. Гинзбург¹⁰, Е. Н. Гринева¹¹, Б. Я. Дроздовский⁹, В. А. Животов⁷, Т. И. Зайцева⁵, А. А. Знаменский⁷, А. А. Ильин⁹, Л. И. Ипполитов¹², А. В. Карпенко¹³, А. Л. Ключихин¹⁴, Л. Г. Кожанов¹⁵, Т. Т. Кондратьева⁵, М. А. Кропотов⁵, Н. С. Кузнецов¹, Е. В. Левченко³, Н. В. Мазурина¹, Е. Г. Матякин⁵, Г. А. Мельниченко¹, А. Е. Михнин³, В. О. Ольшанский¹⁶, А. И. Павловская⁵, В. С. Паршин⁹, А. И. Пачес⁵, И. Ю. Пеганов¹⁷, В. И. Письменный¹⁸, Н. М. Платонова¹, В. Г. Поляков⁵, В. А. Привалов¹⁹, С. В. Рачинский²⁰, И. В. Решетов¹⁶, А. А. Родичев⁹, А. Ф. Романчишен²¹, П. О. Румянцев⁹, М. А. Сдвижков¹⁵, П. В. Светицкий²², И. В. Слепцов⁶, В. Н. Сморщок¹, С. Субраманиан⁵, Е. А. Трошина¹, В. В. Фадеев¹, М. Р. Финкельштерн¹⁵, С. С. Харнас¹², А. Ф. Цыб⁹, К. Е. Чилингарида¹², Е. Ц. Чойнозов²³, Р. В. Шишков⁵, В. Н. Шолохов⁵, С. В. Яйцев¹⁹

¹ ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

² ГОУ ВПО Смоленская Государственная медицинская академия Росздрава, Смоленск

³ ФГУ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

⁴ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

⁵ ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

⁶ Северо-западный медицинский центр Медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург

⁷ ФГУ Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова Росмедтехнологий, Москва

⁸ Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

⁹ ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

¹⁰ ГУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург

¹¹ ГОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Росздрава, Санкт-Петербург

¹² ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова Росздрава, Москва

¹³ ГУЗ Ленинградский областной онкологический диспансер, Кузьмолово, Ленинградская область

- ¹⁴ ГУЗ Ярославский областной онкологический диспансер, Ярославль
- ¹⁵ ГУЗ Онкологический клинический диспансер №1, Москва
- ¹⁶ ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, Москва
- ¹⁷ МЛПУ Онкологический диспансер, Новокузнецк
- ¹⁸ ГУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара
- ¹⁹ ГОУ ВПО Челябинская Государственная медицинская академия Росздрава, Челябинск
- ²⁰ ГУЗ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург
- ²¹ Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург
- ²² ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий, Ростов-на-Дону
- ²³ ГУ Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, Томск

1. Введение

1.1. Цель и статус рекомендаций

Представленные рекомендации объединяют мнения членов согласительной комиссии по ключевым и наиболее спорным проблемам диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ), которые сложились в отечественной клинической практике. Согласительная комиссия является инициативной группой специалистов, работающих в разных лечебных и научно-исследовательских учреждениях. Этот документ не является официальным, утвержденным теми или иными структурами системы здравоохранения, представленные в нем положения носят рекомендательный характер. Он создан в ходе многочисленных дискуссий, проходивших на заседаниях и в переписке между членами согласительной комиссии в процессе подготовки итогового текста по электронной почте.

Основными предпосылками к созданию этого документа явились:

- отсутствие единых подходов к диагностике и лечению больных дифференцированным РЩЖ;
- необходимость адаптации ряда международных клинических рекомендаций, вышедших в последние годы, положения которых существенно отличаются от клинической практики, сложившейся в РФ;
- необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с дифференцированным РЩЖ, что нашло отражение в составе согласительной комиссии (онкологи, хирурги, радиологи, эндокринологи, патоморфологи).

Мнение отдельных членов согласительной комиссии может отличаться от высказанного ниже: при расхождении во мнениях формулировали рекомендации, отражающие точку зрения подавляющего большинства членов комиссии (90%).

1.2. Ограничения рекомендаций

Представленный документ не претендует на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения дифференцированного РЩЖ, не призван заменить руководства и учебные пособия по этому вопросу и носит рекомендательный характер. Рекомендации отражают мнение согласительной комиссии лишь по наиболее спорным вопросам. В клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждого больного должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за его лечение.

2. Диагностика

2.1. Первичная диагностика

Диагностика РЩЖ подразумевает комплекс методов физикального и инструментального обследования. Подавляющее большинство наблюдений РЩЖ выявляют при обследовании пациентов по поводу узлового эутиреоидного зоба. Несмотря на высокую разрешающую способность УЗИ не следует использовать в качестве метода скрининга для выявления РЩЖ (за исключением отдельных групп больных, см. ниже) в связи с низкой эффективностью как с клинической, так и с финансовой позиций: метод выявляет большое число случаев узлового коллоидного зоба, который, как правило, не имеет клинического значения и не требует какого-либо лечения.

2.2. УЗИ щитовидной железы

Показания к применению:

1. пальпируемый узел и/или увеличение щитовидной железы (ЩЖ);
2. семейный анамнез РЩЖ;
3. синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН 2);
4. облучение головы и шеи в анамнезе;
5. увеличение лимфатических узлов шеи;
6. такие симптомы, как дисфония, дисфагия, боль в шее, постоянный кашель, в отсутствие заболеваний верхних дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта.

2.3. Пункция щитовидной железы

Пункция ЩЖ с последующим цитологическим исследованием полученного материала является основным методом морфологической диагностики при узловом зобе. Показания для пункции ЩЖ:

1. пальпируемые узловые образования ЩЖ размером 1 см и более;
2. узловые образования ЩЖ размером 1 см и более, случайно выявленные при УЗИ;
3. пальпируемые или случайно выявленные при УЗИ образования ЩЖ размером менее 1 см при наличии ультразвуковых признаков, характерных для РЩЖ;
4. все образования ЩЖ при наличии анамнестических, клинических или лабораторных данных, с высокой вероятностью указывающих на РЩЖ.

2.4. Сцинтиграфия щитовидной железы с изотопами йода

Сцинтиграфия ЩЖ и всего тела с изотопами йода (^{131}I , ^{123}I) является методом топической и радиологической диагностики метастазов дифференцированного РЩЖ, а также методом выявления остаточной ткани ЩЖ после тиреоидэктомии.

2.5. Другие методы

В рамках обследования пациентов с узловым зобом и РЩЖ обязательно оценивают функцию ЩЖ (определение уровня ТТГ). Другие методы (рентгенография, КТ, МРТ, ПЭТ) применяют для уточнения местного распространения опухоли и топической диагностики метастазов по индивидуальным показаниям.

3. Лечение

Лечение и наблюдение пациентов с дифференцированным РЩЖ должны проводиться в специализированных медицинских учреждениях, обладающих полноценным арсеналом средств диагностики и опытом лечения дифференцированного РЩЖ (онкологические стационары и отделения, отделения хирургии эндокринных органов).

3.1. Хирургическое лечение

3.1.1. Объем хирургического вмешательства

Стандартной операцией при дифференцированном РЩЖ является экстрафасциальная тиреоидэктомия. Вмешательство такого объема снижает риск летального исхода и персистенции заболевания и сопряжено с минимальным риском осложнений при выполнении опытным хирургом.

Экстрафасциальная гемитиреоидэктомия может быть выполнена при солитарной опухоли ЩЖ размером не более 2 см (T1) в отсутствие достоверных до- и интраоперационных данных о поражении регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Пациент, которому предлагают выполнить экстрафасциальную гемитиреоидэктомию, должен быть предупрежден о том, что оставшаяся доля ЩЖ будет препятствием для проведения послеоперационной терапии радиоактивным йодом и последующего наблюдения с использованием самого высокочувствительного маркера персистенции заболевания — тиреоглобулина (ТГ).

3.1.2. Хирургическое вмешательство на лимфатических узлах шеи

Удаление лимфатических узлов центральной зоны (VI уровень) показано, если по данным дооперационного обследования есть подозрение на наличие метастазов в этой зоне или они выявлены интраоперационно. Преимущества профилактического удаления этих лимфатических узлов спорны. Пока нет убедительных доказательств того, что эта процедура достоверно снижает риск летального исхода и персистенции РЩЖ. Тем не менее удаление лимфатических узлов центральной зоны позволяет четко определить распространение процесса и исключает необходимость манипуляций на этой зоне во время повторных вмешательств по поводу метастатического поражения лимфатических узлов, которые с высокой вероятностью сопряжены с интра- и послеоперационными осложнениями.

Учитывая высокую частоту метастатического поражения не измененных по данным дооперационного обследования лимфатических узлов центральной зоны (25—30%),

подавляющее большинство экспертов согласительной комиссии рекомендуют их профилактическое удаление, дополняющее вмешательство на ЩЖ.

Вмешательство на лимфатических коллекторах II—V уровней шеи выполняют, если доказано их метастатическое поражение.

3.2. Определение стадии заболевания после операции

Определение стадии заболевания после операции необходимо для оценки индивидуального прогноза и выбора протокола дальнейшего ведения пациента.

- **Группа низкого риска** — пациенты с солитарной опухолью T1N0M0 (размером менее 2 см, без признаков экстра tireоидного распространения).
- **Группа промежуточного риска** — пациенты с опухолью T2N0M0 или первично-множественным РЩЖ T1N0M0.
- **Группа высокого риска** — пациенты с любой опухолью T3, T4, N1 или M1, персистенцией РЩЖ, а также пациенты после паллиативных операций.

3.3. Терапия радиоактивным йодом

Удаление остаточной ткани ЩЖ с помощью ^{131}I облегчает раннее выявление прогрессирования заболевания при исследовании сывороточного ТТГ и сцинтиграфии всего тела с изотопами йода в дальнейшем. Терапия ^{131}I позволяет уничтожить микроскопические остатки опухоли, оказывает положительное влияние на прогноз.

Применение высоких активностей ^{131}I позволяет на 2—5-е сутки после введения выполнять сцинтиграфию всего тела и выявить ранее не диагностированные метастазы.

Показания для проведения терапии ^{131}I определяются послеоперационной стадией заболевания.

1. **Группа низкого риска.** Послеоперационная терапия ^{131}I не показана. Снижения частоты рецидивов и риска летального исхода не выявлено.
2. **Группа промежуточного риска.** Показания определяются индивидуально. Однозначного мнения о том, должна ли терапия ^{131}I применяться у всех пациентов или только у тех, у которых есть сомнения в полном хирургическом удалении ЩЖ, нет. Нет однозначного мнения и об оптимальных лечебных дозах ^{131}I и о методе стимуляции его захвата (эндогенном или с помощью рекомбинантного ТТГ).
3. **Группа высокого риска.** Послеоперационная терапия ^{131}I показана всем больным, т. к. достоверно уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость.

3.4. Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза и подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток. Препаратом выбора является левотироксин (L-T4). Применение лиотиронина (L-T3) ограничено отдельными случаями и короткими курсами подготовки больного к сцинтиграфии с ^{131}I . Большинству пациентов показано подавление уровня ТТГ: **целевое значение ? 0,1 мЕд/л.**

Назначение L-T4 в виде заместительной терапии (**целевое значение ТТГ 0,5—1 мЕд/л**) ограничивается следующими ситуациями:

- группа низкого и промежуточного риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания (клиническом излечении);
- пожилые пациенты и пациенты с сопутствующей кардиологической патологией даже при наличии признаков персистенции заболевания;
- группа высокого риска при подтвержденной стойкой ремиссии заболевания после 3—5 лет супрессивной терапии.

4. Послеоперационное ведение пациентов

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

4.1. Определение тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину

Основным методом динамического наблюдения является определение ТГ — специфического высокочувствительного маркера клеток ЩЖ, а также клеток папиллярного и фолликулярного РЩЖ. Его определение должно осуществляться с помощью чувствительного иммунометрического анализа (**функциональная чувствительность не менее 1,0 нг/мл**).

После первичного лечения ТГ может обнаруживаться в крови пациентов в течение нескольких месяцев, поэтому его определение целесообразно выполнять не ранее чем через 3 мес после операции. Любой определяемый уровень ТГ является показанием к дальнейшему обследованию.

Присутствие в крови антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) может стать причиной ложноотрицательного результата исследования ТГ. Уровень АТ-ТГ может снижаться или переставать определяться у пациентов после тиреоидэктомии с полной ремиссией заболевания в течение 2—3 лет. Появление циркулирующих АТ-ТГ после проведенного радикального лечения можно рассматривать как показатель персистенции опухоли.

О стойкой ремиссии (клиническом излечении) говорят при неопределяемых уровнях ТГ и АТ-ТГ на фоне стимуляции уровня ТТГ у пациентов из группы низкого и промежуточного риска. Больных из группы высокого риска с неопределяемыми стимулированными уровнями ТГ и АТ-ТГ в течение 3—5 лет следует переквалифицировать в группу низкого риска.

4.2. Сцинтиграфия всего тела с ^{131}I , ^{123}I

Это исследование показано больным с определяемым уровнем ТГ на фоне стимуляции уровня ТТГ. Кроме того, это исследование проводят на 2—5-е сутки после введения лечебной дозы ^{131}I .

4.3. Дистанционная лучевая терапия

Дистанционную лучевую терапию в комплексном лечении дифференцированного РЩЖ следует проводить по строгим показаниям. **Дистанционную лучевую терапию применяют, только если опухолевая ткань или метастазы РЩЖ не накапливают ^{131}I :**

- у пациентов с остаточной опухолью (паллиативное вмешательство на ЩЖ с удалением основного массива опухоли);

- при местнораспространенных опухолях, когда имела место опухолевая инвазия соседних органов и тканей;
- у пациентов с нерезектабельными отдаленными метастазами (в костях или головном мозге).

Однозначного мнения о целесообразности применения дистанционной лучевой терапии при дифференцированном РЦЖ на сегодняшний день нет. Большинство экспертов согласительной комиссии склоняются к значительному ограничению ее применения.

4.4. Другие методы

КТ, МРТ, ПЭТ и сцинтиграфию костей проводят только по показаниям. Эти исследования не являются обязательным компонентом обследования больных дифференцированным РЦЖ.