

# 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. Абросимов<sup>1</sup>, А. Н. Барсуков<sup>2</sup>, А. С. Барчук<sup>3</sup>, Д. Г. Бельцевич<sup>1</sup>, Л. М. Берштейн<sup>3</sup>, В. О. Бондаренко<sup>4</sup>, В. Ж. Бржезовский<sup>5</sup>, А. Н. Бубнов<sup>6</sup>, Р. И. Вагнер<sup>3</sup>, В. Э. Ванушко<sup>1</sup>, П. С. Ветшев<sup>7</sup>, И. В. Вихлянов<sup>8</sup>, И. И. Дедов<sup>1</sup>, Т. И. Дэпюи<sup>4</sup>, П. И. Гарбузов<sup>9</sup>, Г. А. Гинзбург<sup>10</sup>, Е. Н. Гринева<sup>11</sup>, Б. Я. Дроздовский<sup>9</sup>, В. А. Животов<sup>7</sup>, Т. И. Зайцева<sup>5</sup>, А. А. Знаменский<sup>7</sup>, А. А. Ильин<sup>9</sup>, Л. И. Ипполитов<sup>12</sup>, А. В. Карпенко<sup>13</sup>, А. Л. Ключихин<sup>14</sup>, Л. Г. Кожанов<sup>15</sup>, Т. Т. Кондратьева<sup>5</sup>, М. А. Кропотов<sup>5</sup>, Н. С. Кузнецов<sup>1</sup>, Е. В. Левченко<sup>3</sup>, Н. В. Мазурина<sup>1</sup>, Е. Г. Матякин<sup>5</sup>, Г. А. Мельниченко<sup>1</sup>, А. Е. Михнин<sup>3</sup>, В. О. Ольшанский<sup>16</sup>, А. И. Павловская<sup>5</sup>, В. С. Паршин<sup>9</sup>, А. И. Пачес<sup>5</sup>, И. Ю. Пеганов<sup>17</sup>, В. И. Письменный<sup>18</sup>, Н. М. Платонова<sup>1</sup>, В. Г. Поляков<sup>5</sup>, В. А. Привалов<sup>19</sup>, С. В. Рачинский<sup>20</sup>, И. В. Решетов<sup>16</sup>, А. А. Родичев<sup>9</sup>, А. Ф. Романчишен<sup>21</sup>, П. О. Румянцев<sup>9</sup>, М. А. Сдвижков<sup>15</sup>, П. В. Светицкий<sup>22</sup>, И. В. Слепцов<sup>6</sup>, В. Н. Сморчок<sup>1</sup>, С. Субраманиан<sup>5</sup>, Е. А. Трошина<sup>1</sup>, В. В. Фадеев<sup>1</sup>, М. Р. Финкельштерн<sup>15</sup>, С. С. Харнас<sup>12</sup>, А. Ф. Цыб<sup>9</sup>, К. Е. Чилингарида<sup>12</sup>, Е. Ц. Чойнозов<sup>23</sup>, Р. В. Шишков<sup>5</sup>, В. Н. Шолохов<sup>5</sup>, С. В. Яйцев<sup>19</sup>

<sup>1</sup> ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Смоленская Государственная медицинская академия Росздрава, Смоленск

<sup>3</sup> ФГУ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

<sup>5</sup> ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>6</sup> Северо-западный медицинский центр Медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург

<sup>7</sup> ФГУ Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова Росмедтехнологий, Москва

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

<sup>9</sup> ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

<sup>10</sup> ГУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург

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

<sup>12</sup> ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова Росздрава, Москва

<sup>13</sup> ГУЗ Ленинградский областной онкологический диспансер, Кузьмолово, Ленинградская область

- <sup>14</sup> ГУЗ Ярославский областной онкологический диспансер, Ярославль
- <sup>15</sup> ГУЗ Онкологический клинический диспансер №1, Москва
- <sup>16</sup> ФГУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, Москва
- <sup>17</sup> МЛПУ Онкологический диспансер, Новокузнецк
- <sup>18</sup> ГУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара
- <sup>19</sup> ГОУ ВПО Челябинская Государственная медицинская академия Росздрава, Челябинск
- <sup>20</sup> ГУЗ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург
- <sup>21</sup> Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург
- <sup>22</sup> ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий, Ростов-на-Дону
- <sup>23</sup> 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 ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) 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  $^{131}\text{I}$  облегчает раннее выявление прогрессирования заболевания при исследовании сывороточного ТТГ и сцинтиграфии всего тела с изотопами йода в дальнейшем. Терапия  $^{131}\text{I}$  позволяет уничтожить микроскопические остатки опухоли, оказывает положительное влияние на прогноз.

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

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

1. **Группа низкого риска.** Послеоперационная терапия  $^{131}\text{I}$  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  $^{131}\text{I}$  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  $^{131}\text{I}$  и о методе стимуляции его захвата (эндогенном или с помощью рекомбинантного ТТГ).
3. **Группа высокого риска.** Послеоперационная терапия  $^{131}\text{I}$  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  $^{131}\text{I}$ . 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 переклассифицировать в группу низкого риска.

##### **4.2. Сцинтиграфия всего тела с $^{131}\text{I}$ , $^{123}\text{I}$**

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  $^{131}\text{I}$ .

##### **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  $^{131}\text{I}$ :**

- 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.