

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проект национальных клинических рекомендаций Согласительной комиссии

СОСТАВ СОГЛАСИТЕЛЬНОЙ КОМИССИИ

1. ГУ “РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН”. В.Ж. Бржезовский, Т.И. Зайцева, Т.Т. Кондратьева, М.А. Кропотов, Е.Г. Матякин, А.И. Павловская, А.И. Пачес, В.Г. Поляков, С. Субраманиан, Р.В. Шишков, В.Н. Шолохов.
2. ФГУ “ЭНЦ Росмедтехнологий”. Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, И.И. Дедов, Н.С. Кузнецов, Н.В. Мазурина, Г.А. Мельниченко, Н.М. Платонова, В.Н. Сморок, Е.А. Трошина, В.В. Фадеев.
3. ФГУ “МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий”. В.О. Ольшанский, И.В. Решетов.
4. ГУ “МРНЦ РАМН” П.И. Гарбузов, Б.Я. Дроздовский, А.А. Ильин, В.С. Паршин, А.А. Родичев, П.П.О. Румянцев.
5. НИИ онкологии СО РАМН. Е.Ц. Чойнзонов.
6. ФГУ “НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росмедтехнологий” (г. Санкт-Петербург). А.С. Барчук, Л.М. Берштейн, Р.И. Вагнер, Е.В. Левченко, А.Е. Михнин.
7. Ростовский НИИ онкологии Минздравсоцразвития РФ. П.В. Светицкий.
8. ОКД № 1 г. Москвы. Л.Г. Кожанов, М.А. Сдвижков, М.Р. Финкельштерн.
9. ФХК “ММА им. И.М.Сеченова”. Л.И. Ипполитов, С.С. Харнас, К.Е. Чилингарида.
10. РМАПО В.О. Бондаренко, Т.И. Дэпюи.
11. Алтайский филиал ГУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН”. И.В. Вихлянов.
12. ФГУ “НМЦХ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ”. П.С. Ветшев, В.А. Животов, А.А. Знаменский.
13. СПбГКОД. С.В. Рачинский.
14. СПбГПМА. А.Ф. Романчишен.
15. СПб Северо-западный медицинский центр МАПО. А.Н. Бубнов, И.В. Слепцов.
16. Ленинградский ООД. А.В. Карпенко.
17. ГОУ ВПО “ЧГМА Росздрава”, Челябинский ООД В.А. Привалов, С.В. Яйцев.
18. Самарский ООД. В.И. Письменный.
19. Свердловский ООД. Г.А. Гинзбург.
20. Ярославский онкологический центр. А.Л. Ключихин.
21. Новокузнецкий ГОД. И.Ю. Пеганов.
22. Смоленская ГМА. А.В. Барсуков.

1. Введение

1.1. Цель и статус рекомендаций

Представленные рекомендации являются документом, объединяющим мнение членов Согласительной комиссии по ключевым и наиболее спорным проблемам диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы, которые сложились в отечественной клинической практике. Эти рекомендации не являются официальным документом, утвержденным теми или иными структурами системы здравоохранения, и носят рекомендательный ха-

актер. Согласительная комиссия является инициативной группой специалистов, работающих в разных лечебных и научно-исследовательских учреждениях, а сами рекомендации — документом, созданным в ходе многочисленных дискуссий, проходивших на заседаниях и в процессе подготовки итогового текста по электронной почте. Основными предпосылками к созданию этого согласительного документа явились:

— отсутствие единых подходов к диагностике и лечению больных дифференцированным РЩЖ;

— необходимость адаптации ряда международных клинических рекомендаций, появившихся в последние годы, положения которых существенно отличаются от реальной клинической практики, сложившейся в РФ;

— необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с дифференцированным РЩЖ, что отражено составом Согласительной комиссии (онкологи, хирурги, радиологи, эндокринологи, патоморфологи).

Мнение отдельных членов комиссии может несколько отличаться от приведенных положений, поскольку в случае значительных расхождений текст рекомендаций будет отражать мнение доминирующего большинства. В случае разделения мнений будет указана доля экспертов, поддерживающих то или иное положение рекомендаций.

1.2. Ограничения рекомендаций

Представленные рекомендации не претендуют на систематическое изложение всех аспектов диагностики и лечения дифференцированного РЩЖ, не призваны заменить руководства и учебные пособия по этому вопросу и носят рекомендательный характер. Они отражают согласительное мнение лишь по наиболее спорным вопросам. В реальной клинической практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, в связи с чем окончательное решение в отношении конкретного пациента и ответственность за его лечение возлагаются на лечащего врача.

2. Диагностика

2.1. Первичная диагностика

Диагностика РЩЖ подразумевает комплекс методов физикального и инструментального обследований. Подавляющее большинство наблюдений РЩЖ выявляется при обследовании пациентов по поводу узлового эутиреоидного зоба. Несмотря на высокую разрешающую способность, УЗИ не следует использовать в качестве скрининга для выявления РЩЖ, за исключением отдельных групп больных (см. ниже), в связи с низкой эффективностью как с клинических, так и с финансовых позиций, связанных с верификацией большого количества наблюдений узлового коллоидного зоба, который, как правило, не имеет патологического значения и не требует хирургического лечения.

2.2. УЗИ щитовидной железы

Показания к применению

1. Пациенты с пальпируемыми узлами и/или увеличением ЩЖ.

2. Пациенты с семейным анамнезом РЩЖ.
3. Пациенты с синдромами множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН-2).
4. Пациенты с облучением головы и шеи в анамнезе.
5. Пациенты с увеличенными лимфоузлами шеи.
6. Пациенты с неопределенными симптомами (дисфония, дисфагия, цервикальная боль, постоянный кашель) при отсутствии доказанных заболеваний верхних отделов дыхательного и пищеварительного тракта.

2.3. Тонкоигольная аспирационная биопсия

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЩЖ с последующим цитологическим изучением материала является основным методом морфологической диагностики при узловом зобе. Показаниями для ТАБ являются:

- 1) пальпируемые узловые образования ЩЖ размером 1 см и более;
- 2) узловые образования ЩЖ размером 1 см и более, случайно выявленные при УЗИ;
- 3) образования ЩЖ менее 1 см, пальпируемые или выявленные случайно при УЗИ, при наличии характерных для РЩЖ ультразвуковых признаков;
- 4) все образования ЩЖ при наличии анамнестических, клинических или лабораторных данных о высокой вероятности наличия РЩЖ.

2.4. Сцинтиграфия ЩЖ с изотопами йода

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

2.5. Другие методы

В рамках обследования пациента с узловым зобом и РЩЖ обязательной является оценка функции ЩЖ (определение уровня ТТГ). Другие методы (рентгенография, КТ, МРТ, ПЭТ) могут использоваться для уточнения степени 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 высококвалифицированного лечения дифферен-

цированного 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. Экстрафасциальная тиреоидэктомия снижает риск летальности и персистенции заболевания и сопряжена с минимальным риском осложнений в руках опытного хирурга.

Ситуация, когда может быть выполнена экстрафасциальная гемитиреоидэктомия, — солитарная опухоль до 2 см (T1) при отсутствии достоверных до- и интраоперационных данных о поражении регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов.

Помимо операционных рисков и возможных осложнений, пациент, которому предлагается экстрафасциальная гемитиреоидэктомия, должен быть предупрежден о том, что оставшаяся доля ЩЖ будет служить препятствием для возможного проведения послеоперационной терапии радиоактивным йодом и последующего наблюдения с использованием самого высокочувствительного маркера персистенции заболевания — тиреоглобулина (ТГ).

3.1.2 Хирургическое вмешательство на лимфоузлах шеи

Удаление лимфатических узлов центральной зоны (VI уровень) должно быть выполнено во всех наблюдениях, где есть дооперационное подозрение о наличии метастазов этой зоны или метастазы подтверждены интраоперационно. Преимущества профилактического удаления этих лимфоузлов спорны: пока нет убедительных доказательств, что эта процедура достоверно снижает летальность и вероятность персистенции РЩЖ. Тем не менее удаление лимфоузлов центральной зоны позволяет четко определить стадию распространения процесса, исключает необходимость хирургических манипуляций при повторных операциях в связи с метастатическим поражением этих лимфоузлов, что влечет за собой более высокую частоту операционных осложнений.

Учитывая высокую частоту метастатического поражения неизмененных по данным дооперационного обследования лимфоузлов центральной зоны (25–30%), подавляющее большинство экспертов Согласительной комиссии рекомендует их превентивное удаление, дополняющее вмешательство на ЩЖ.

Вмешательство на лимфатическом коллекторе II–V уровней шеи показано при доказанном их метастатическом поражении.

3.2. Послеоперационное определение стадии процесса

Послеоперационное определение стадии процесса необходимо для оценки индивидуального прогноза и выбора протокола дальнейшего ведения пациента.

1. Группа низкого риска — солитарная опухоль T1 (менее 2 см) N0M0 без признаков экстратиреоидного распространения.

2. Группа среднего риска — T2N0M0 или первично множественный T1N0M0.

3. Группа высокого риска — любой T3 и T4 или любой T, N1 или M1, пациенты с персистенцией РЩЖ, пациенты после паллиативных операций.

3.3. Терапия радиоактивным йодом

Удаление остаточной тиреоидной ткани при помощи ¹³¹I в дальнейшем облегчает раннее выявление прогрессирования заболевания при помощи сывороточного ТГ и скинтиграфии всего тела.

Терапия ¹³¹I позволяет уничтожить микроскопические остатки опухоли, оказывая положительное влияние на прогноз.

Применение высоких активностей ¹³¹I позволяет на 2–5 сут после процедуры выполнять скинтиграфию всего тела и выявлять ранее не диагностированные метастазы.

Показания для проведения терапии ¹³¹I складываются из послеоперационного определения стадии процесса.

Группа низкого риска. Послеоперационная терапия ¹³¹I не показана. Не установлено преимуществ в отношении частоты рецидива и летальности.

Группа среднего риска. Показания определяются индивидуально. Нет однозначного мнения, должна ли терапия ¹³¹I применяться у всех пациентов или только у тех, у кого есть сомнения в полном хирургическом удалении ЩЖ. Нет однозначного мнения об оптимальных лечебных активностях ¹³¹I и преимущественном методе стимуляции захвата (эндогенном или с помощью рекомбинантного ТТГ).

Группа высокого риска. Послеоперационная терапия ¹³¹I показана всем больным, так как достоверно уменьшает вероятность прогрессирования опухоли 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 резидуальных 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 . Для большинства пациентов показано достижение супрессии уровня ТТГ (**целевое значение ТТГ $\leq 0,1$ мЕд/л**).

Назначение L-T4 в виде заместительной терапии (**целевое значение ТТГ — $0,5 - 1$ мЕд/л**) может ограничиваться в следующих ситуациях:

- группа низкого и среднего риска при подтвержденной стойкой ремиссии (клиническом излечении);
- пожилые пациенты или пациенты с сопутствующей кардиальной патологией даже при наличии признаков персистенции заболевания;
- больные группы высокого риска при подтвержденной стойкой ремиссии после 3–5 лет супрессивной терапии.

4. Послеоперационное ведение пациентов

Наблюдение должно проводиться 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, клеток папиллярного и фолликулярного РЩЖ. Его определение должно осуществляться с помощью чувствительного иммунорадиометрического анализа (**функциональная чувствительность не менее $1,0$ нг/мл**).

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

Присутствие в крови антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) может вызывать ложноотрицательные результаты в измерении ТГ. АТ-ТГ могут снижаться и исчезать у больных с полной ремиссией заболевания

в течение 2–3 лет после тиреоидэктомии. Появление циркулирующих АТ-ТГ может рассматриваться как показатель опухолевой персистенции.

Стойкой ремиссией (клиническим излечением) считается состояние больного из группы низкого и среднего риска с неопределяемым уровнем ТГ и АТ-ТГ на фоне стимуляции уровня ТТГ. Больные из группы высокого риска с неопределяемым стимулированным уровнем ТГ и АТ-ТГ в течение 3–5 лет должны быть переквалифицированы в группу низкого риска.

4.2. Диагностическое ^{131}I -, ^{123}I -сканирование всего тела

Показано больным с определяемыми уровнями сывороточного тиреоглобулина после стимуляции уровня ТТГ. Также сцинтиграфия всего тела проводится на 3–5-й день после введения лечебной активности ^{131}I .

4.3. Дистанционная лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении дифференцированного РЩЖ должна проводиться по строгим показаниям. **Дистанционная лучевая терапия применяется при отсутствии накопления опухолевой тканью или метастазами ^{131}I .**

Показания

1. У пациентов с остаточной опухолевой тканью ЩЖ (паллиативная операция с удалением основного массива опухоли).
2. При местнораспространенных опухолях, когда имела место опухолевая инвазия в соседние органы и ткани.
3. У пациентов с нерезектабельными отдаленными метастазами (кости, головной мозг).

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

4.4. Другие методы

КТ, МРТ, ПЭТ и сцинтиграфия костей проводятся только по медицинским показаниям, но не являются обязательным компонентом диагностического поиска ВД РЩЖ.