



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке щитовидной железы

*F. Pacini<sup>1</sup>, M. G. Castagna<sup>1</sup>, L. Brillì<sup>1</sup> & G. Pentheroudakis<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Section of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism and Biochemistry, University of Siena, Siena, Italy;*

*<sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece*

## **Заболеваемость**

- За последние 30 лет во многих странах отмечается рост заболеваемости раком щитовидной железы (с 3,6 на 100 тыс. чел. в 1937 году до 8,7 на 100 тыс. чел. в 2002 году), тогда как показатели смертности медленно снижаются. Повышение заболеваемости связано с улучшением диагностических методик (УЗИ шеи, тонкоигольная аспирационная биопсия). По данным наблюдения в центрах по изучению рака щитовидной железы около 60-80% карцином щитовидной железы, диагностированных современными методами, представлены микропапиллярными карциномами щитовидной железы (<1 см в диаметре), с хорошим клиническим прогнозом.

## **Диагностика**

- Диагностика рака щитовидной железы основывается на выявлении узлов в щитовидной железе пальпаторно или посредством УЗИ шеи. Хотя узловые образования щитовидной железы встречаются достаточно часто (4-50% в зависимости от диагностического метода и возраста пациента), рак щитовидной железы встречается редко (~5% из всех узловых образований щитовидной железы).
- Тонкоигольная аспирационная биопсия должна быть выполнена при любых узловых образованиях щитовидной железы более 1 см в диаметре и в случае, если узел менее 1 см, но присутствуют клинические (облучение головы и шеи в анамнезе, отягощенный наследственный анамнез, патологические изменения при физикальном обследовании, аденопатия шейных лимфоузлов) или ультразвуковые (гипоэхогенность, микрокальцинаты, отсутствие периферического ареола, нечеткая граница и регионарная лимфаденопатия) подозрения на злокачественный характер патологических изменений.
- Цитологическое исследование материала, полученного путем тонкоигольной аспирационной биопсии является очень чувствительным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы. В случае недостаточного забора материала для цитологического исследования, тонкоигольная аспирационная биопсия должна быть выполнена повторно.
- Пациентам с фолликулярной неоплазией выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии не показано. Таким пациентам, с нормальным уровнем ТТГ и при отрицательных результатах сканирования щитовидной железы, показано выполнение оперативного вмешательства [III, V].
- Исследование функциональной активности щитовидной железы и измерение уровня тиреоглобулина (ТГ) являются методами диагностики рака щитовидной железы, хотя их специфичность низка.
- Измерение уровня кальцитонина плазмы крови — достоверный способ диагностики некоторых случаев медулярного рака щитовидной железы (5-7% всех случаев рака щитовидной железы). Этот метод имеет большую чувстви-

тельность по сравнению с тонкоигольной аспирационной биопсией. По этой причине, измерение кальцитонина является неотъемлемой частью при диагностике узловых образований щитовидной железы [II, V].

## Первичное лечение

- Первичному лечению различных типов рака щитовидной железы всегда должно предшествовать тщательное обследование с области шеи с использованием УЗИ для оценки статуса лимфатических узлов.
- Если диагноз рака щитовидной железы поставлен до операции, первичный опухолевый узел более 1 см в диаметре, или имеются небольшие в размерах метастатические узлы, мультифокальная или наследственная форма заболевания — методом выбора лечения таких пациентов является тотальная или субтотальная тиреоидэктомия. Менее обширное хирургическое вмешательство может быть приемлемо в случае унифокального рака щитовидной железы, диагностированного по данным гистологического исследования, выполненного после операции по поводу доброкачественных изменений щитовидной железы. При этом опухоль должна быть маленького размера, ограничена пределами щитовидной железы, и иметь благоприятный гистологический тип (классическая папиллярная или фолликулярный вариант папиллярной карциномы, или минимально инвазивная фолликулярная карцинома).
- Выполнение профилактической диссекции центральных лимфатических узлов, при отсутствии очевидных признаков поражения узлов — сомнительно. Нет никаких доказательств того, что профилактическая лимфодиссекция улучшает показатели безрецидивной или общей выживаемости, достигнутые последующим комбинированным лечением и наблюдением.
- В случае предоперационного выявления лимфоузлов, подозрительных на метастазы, и/или интраоперационно подтвержденных метастазах в лимфоузлах должна быть выполнена избирательная лимфодиссекция. В руках опытных специалистов такие хирургические осложнения, как парез возвратного гортанного нерва и гипопаратиреоидизм, крайне редки (1-2%).
- После операции обычно следует назначение радиоабляционной терапии изотопом йода<sup>131</sup> (<sup>131</sup>I), с целью воздействия на резидуальные ткани щитовидной железы и микроскопические резидуальные опухоли. Этот метод снижает риск локорегионарного рецидива и способствует улучшению длительной выживаемости и дальнейшему динамическому наблюдению, основанному на регулярном измерении уровня тиреоглобулина (ТГ) плазмы крови и радиоизотопном сканировании всего тела (с использованием радиоактивного йода) [I, A]. Более того, высокая активность <sup>131</sup>I обеспечивает высокую чувствительность посттерапевтического радиоизотопного сканирования тела.
- Радиоабляция <sup>131</sup>I рекомендована пациентам с высоким и низким риском рецидива заболевания, и показана пациентам с очень низким риском (пациенты с унифокальными Т1 опухолями, <1 см в диаметре, с благоприятным гистологическим типом, отсутствием экстращитовидного распространения заболевания или без метастатического поражения лимфоузлов).
- Для эффективности радиоабляции <sup>131</sup>I необходима адекватная стимуляция тиреотропным гормоном. Методом выбора при подготовке к радиоабляции является назначение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (рчТТГ). Последнее многоцентровое проспективное исследование показало, что этот метод намного эффективнее и безопаснее, чем применение левотироксина (ЛТ4). Частота успешных абляций равнозначная в обоих случаях, при этом отсутствует синдром отмены [II, V]. Основываясь на этих данных, в странах Европейского Союза в феврале 2005 года Европейским Фармацевтическим Агентством (ЕМЕА — European Medicine Agency) и в США в декабре 2007 года

FDA, было одобрено использование рекомбинантного человеческого ТТГ для подготовки к радиоизотопной терапии  $^{131}\text{I}$  в фиксированной дозе 3700 MBq (100 mCi), проводимой после оперативного вмешательства для воздействия на резидуальные ткани щитовидной железы при высоко- и умеренно- дифференцированной карциноме щитовидной железы без проявлений метастатического процесса. Последнее рандомизированное проспективное исследование показало, что у пациентов получавших рчТТГ и пролеченных меньшей дозой  $^{131}\text{I}$  — 1850 MBq (50 mCi) терапевтический эффект был равнозначен таковому при дозе  $^{131}\text{I}$  3700 MBq (100 mCi). Это наблюдение оказалось справедливым даже у пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов. Также при использовании более малых доз  $^{131}\text{I}$  достигается меньшая радиационная экспозиция всего организма [II, B].

### Пост-абляционное стадирование и оценка риска

- Стадирование рака щитовидной железы основано на результатах гистологического исследования в комбинации с информацией, полученной после радиотерапии  $^{131}\text{I}$ , УЗИ шеи на момент радио-абляции.
- Клиническое стадирование должно быть проведено в соответствии с классификацией UICC и AJCC (таблица №1).
- В соответствии с международной классификацией, Европейский Согласительный Консенсус выделил три категории риска для рака щитовидной железы:
  - Очень низкий риск: унифокальные опухоли T1 (<1 см)N0M0, не распространяющиеся за пределы капсулы железы, с благоприятной гистологией (классический или фолликулярный вариант папиллярной или минимально инвазивной фолликулярной карциномы);
  - Низкий риск: T1 (>1 см) или T2 N0M0 или мультифокальные T1 N0M0;
  - Высокий риск: любая T3 – T4; или любая T, N1; или любая M1.
- В руководстве Американской Ассоциации по Заболеваниям Щитовидной Железы (American Thyroid Association Guidelines) выделены следующие группы риска:
  - Низкий риск: T1-2 N0 M0, отсутствие агрессивной гистологии или сосудистой инвазии;
  - Промежуточный риск: T3 или опухоль с агрессивной гистологией или сосудистой инвазией;
  - Высокий риск: T4; или любая T, N1; или M1.

**Таблица №1. AJCC -TNM классификация рака щитовидной железы (6 издание)**

<p>Изменения, внесенные в 6 издание</p> <p>Стадирование опухоли (T) пересмотрено, внесены изменения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T4 разделена на T4a и T4b</li> <li>• Классификация лимфоузлов (N) пересмотрена</li> <li>• Все анапластические карциномы считаются T4. Категория T4 для анапластических карцином разделена на T4a (интратиреоидная анапластическая карцинома — резектабельная) и T4b (экстратиреоидная анапластическая карцинома — нерезектабельная)</li> <li>• Для папиллярных и фолликулярных карцином, подгруппа объединявшая пациентов &gt;45 лет была пересмотрена. Стадия III включает опухоли с минимальным экстраорганым распространением. Стадия IVA включает опухоли любого размера, распространяющиеся за пределы капсулы щитовидной железы, поражающие подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод или возвратный гортанный нерв. Стадия IVB включает опухоли, распространяющиеся на превертебральную фасцию, сонную артерию или сосуды средостения. Стадия IVB включает распространенные опухоли с отдаленными метастазами.</li> </ul>	
<b>T0</b>	Нет признаков первичной опухоли
<b>T1</b>	Опухоль ≤2 см в наибольшем размере, ограничена щитовидной железой (приложение к 6 изданию: T1a опухоль ≤1 см; T1b опухоль 1-2 см)
<b>T2</b>	Опухоль 2-4 см в наибольшем измерении, ограничена щитовидной железой
<b>T3</b>	Опухоль >4 см в наибольшем измерении, ограничена щитовидной железой или опухоль с минимальным экстраорганым распространением (например, распространение на грудинощитовидную мышцу или паратиреоидные мягкие ткани)
<b>T4</b>	Исключена
<b>T4a</b>	Опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с вовлечением подкожной жировой клетчатки, гортани, трахеи, пищевода или возвратного гортанного нерва
<b>T4b</b>	Опухоль распространяется на паравертебральную фасцию или охватывает сонную артерию или сосуды средостения. Все анапластические карциномы отнесены к T4 опухолем
<b>T4a</b>	Интратиреоидная анапластическая карцинома — резектабельная
<b>T4b</b>	Экстратиреоидная анапластическая карцинома — нерезектабельная
<b>Региональные лимфатические узлы — центральные, латеральные шейные и верхние медиастинальные лимфатические узлы</b>	
<b>NX</b>	Региональные лимфоузлы не могут быть оценены
<b>N0</b>	Нет метастазов в региональных лимфоузлах
<b>N1</b>	Метастазы в региональных лимфоузлах
<b>N1a</b>	Метастазирование до уровня VI (претрахеальные, паратрахеальные и преларингеальные/Delphian лимфатические узлы)
<b>N1b</b>	Метастазирование в унилатеральные, билатеральные, контралатеральные или верхние медиастинальные лимфатические узлы
<b>Отдаленные метастазы</b>	
<b>MX</b>	Отдаленные метастазы не могут быть оценены
<b>M0</b>	Нет отдаленных метастазов
<b>M1</b>	Отдаленные метастазы

\*AJCC, American Joint Committee on Cancer

## Лечение рецидива или персистирующих форм заболевания

- Пациентам с признаками персистирования заболевания, или тем, у которых со временем выявлено повышение уровня ТГ плазмы крови, необходима инструментальная визуализация и подтверждение локализации рецидива. Такие пациенты нуждаются в соответствующем лечении, включая радиотерапию <sup>131</sup>I.
- В этой группе: 5-10% — пациенты с локальными или дистанционными метастазами, выявленными на момент постановки диагноза и 5-10% — пациенты с рецидивом заболевания, возникшим в процессе наблюдения.
- При проведении адекватного лечения 2/3 пациентов с локальными проявлениями заболевания и 1/3 пациентов с метастатическим процессом могут достигнуть полной ремиссии.
- Лечение локального регионального рецидива основано на комбинировании операции и лучевой терапии [III, B]. Дистанционная лучевая терапия показана в тех случаях, когда не возможно выполнение радикальной операции в оптимальном объеме, или когда опухоль не накапливает радиоактивный йод.
- Отдаленные метастазы могут быть успешно пролечены, если они: накапливают радиоактивный йод, локализованные в легких маленькие очаги (не видимые на рентгенограмме). На макро узлы в легких может быть так же оказано успешное воздействие радиотерапии <sup>131</sup>I, но частота полного излечения очень низка [III, B]. Костные метастазы имеют наихудший прогноз даже в случае агрессивного лечения комбинацией радио-йод терапии и дистанционной лучевой терапии. Метастазы в головной мозг встречаются сравнительно редко и, обычно, обуславливают плохой прогноз. Хирургическая резекция и/или дистанционная лучевая терапия представляют собой единственный вариант лечебной тактики при метастатическом поражении головного мозга.
- Химиотерапия показана пациентам с прогрессированием заболевания, у которых другие методы лечения оказались не эффективными. Результаты паллиативной химиотерапии, как правило, неутешительные.
- Таргетная терапия — новая эра в лечении онкологических заболеваний — и в частности — многообещающая альтернатива при рецидиве рака щитовидной железы. Таргетная терапия направлена на ингибирование специфических молекулярных мишеней играющих важную роль в процессах опухолевого роста и прогрессирования. Наиболее распространенной мишенью для таргетной терапии является RET протоонкоген — тирозин-киназный рецептор, повышенная экспрессия которого отмечается приблизительно в 30-40% случаев папиллярной карциномы щитовидной железы и, в большинстве случаев, при медулярном раке щитовидной железы. Некоторые таргетные препараты уже проходят II и III фазы клинических исследований, промежуточные результаты которых многообещающие [II, C].

## Наблюдение

- Цель наблюдения — раннее выявление и лечение персистирования, регионального рецидива или прогрессирования заболевания (метастатической болезни). Большинство локальных рецидивов развивается и выявляется в первые три года после постановки диагноза. Хотя, в редких случаях, локальный или отдаленный рецидив заболевания может развиваться и в более поздние сроки наблюдения, даже спустя 20 лет после первичного лечения.
- В течение 2-3 месяцев после первичного лечения должны проводиться функциональные тесты щитовидной железы (исследование уровня свободного Т3, свободного Т4, ТТГ) для оценки адекватности супрессивной терапии ЛТ4.
- В течение 6-12 месяцев наблюдение направлено на подтверждение клинически полной ремиссии. Пациенты подвергаются физикальному осмотру, УЗИ области шеи, оценке уровня ТГ плазмы крови на фоне стимуляции рчТТГ, с вы-

полнением (или без) радиоизотопного сканирования всего тела. В этот период большинство (около 80%) пациентов будет из группы низкого риска, будет отмечена нормальная УЗИ-картина и субклинический (<1.0 нг/мл) уровень ТГ плазмы крови на фоне стимуляции рчТТГ, отсутствие сывороточных антител к тироглобулину. Проведение радиоизотопного сканирования в этой группе пациентов не добавило какой-либо диагностической значимости и может быть исключено из плана обследования.

- Пациенты низкой группы риска могут считаться полностью излеченными. Частота поздних рецидивов в этой группе очень низка (<1.0% за 10 лет).
- У пациентов с ремиссией заболевания супрессивная терапия может быть переведена на заместительную терапию ЛТ4, с поддержанием целевого уровня ТТГ плазмы крови в пределах нормальных показателей. Последующее наблюдение за этими пациентами должно включать ежегодный физикальный осмотр, определение уровня ТТГ плазмы крови на фоне заместительной терапии ЛТ4, ультразвуковое исследование области шеи.
- Проведение повторного теста рчТТГ-тироглобулин в процессе последующего обследования является спорным вопросом. По данным литературы, добавочный рчТТГ-стимулирующий тест имеет незначительную клиническую значимость в случаях, когда нет никаких биохимических (неопределяемый основной и стимулированный уровень плазменного ТГ) или клинических (визуальных) признаков заболевания на момент проведения первого рчТТГ-ТГ теста [II, V].
- В последнее время становятся доступными новые методы определения сывороточного уровня ТГ с функциональной чувствительностью <0.1 нг/мл. По данным многих авторов, в случае не измеряемого уровня ТГ плазмы крови (<0.1 нг/мл) и проведении повторного исследования с помощью ультра чувствительного анализа, можно выявить повышение уровня ТГ, так же как и при его стимуляции. Таким образом, авторы рекомендуют отказаться от проведения стимулирующих ТГ тестов. Лимитирующим фактором широкого распространения новых ультра чувствительных методик является их дороговизна, при низкой специфичности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. *Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71–96.
2. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH et al. *Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. Eur J Endocrinol* 2004; 150: 133–139.
3. Levi F, Randimbison L, Te VC et al. *Thyroid cancer in Vaud, Switzerland: an update. Thyroid* 2002; 12: 163–168.
4. Pacini F, Burrioni L, Ciuoli C et al. *Management of thyroid nodules: a clinicopathological evidence-based approach. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1443–1449.
5. Cap J, Ryska A, Rehorkova P et al. *Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view. Clin Endocrinol* 1999; 51: 509–515.
6. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. *The American Thyroid Association Guidelines Taskforce Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2006; 16: 109–142.
8. Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. *Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 163–168.
9. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M et al. *Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. J Clin Endocrinol* 2006; 91: 926–932.
10. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F et al. *A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3542–3546.
11. Wittekind C, Compton CC, Greene FL et al. *TNM residual tumor classification revisited. Cancer* 2002; 94: 2511–2516.

12. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418–428.
13. Schlumberger M, Borget I, De Pourville G et al. Recombinant human thyroidstimulating hormone: use in papillary and follicular thyroid cancer. *Horm Res* 2007; 67 (Suppl 1): 132–142.
14. Pacini F, Capezzone M, Elisei R et al. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1499–1501.
15. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 175–178.
16. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1: 32–40.
17. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5047–5057.
18. Castagna MG, Brilli L, Pilli T et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 76–81.
19. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 434–441.
20. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSHstimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 82–87.
21. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2487–2495.
22. Pacini F, Cetani F, Miccoli P et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994; 18: 600–604.
23. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892–2899.
24. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 2008; 18: 317–323.
25. Sherman SI, Schlumberger M, Doz J et al. Initial results from a phase II trial of motesanib diphosphate (AMG 706) in patients with differentiated thyroid cancer. *Forty-third Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2007)*, June 1–4, Chicago, IL.
26. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF et al. Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: follow-up results of an open-label phase III trial. *Fortythird Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2007)*, June 1–4, Chicago, IL (Abstr 6018).

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: февраль 2002 г.

Обновленная версия: октябрь 2008 г.

Перевод с английского: g-p C. Сомасунгарам