

# Диагностика и лечение рака щитовидной железы

**В последние десятилетия в США и странах Европы отмечается рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ). Несмотря на внедрение современных методов обследования, частота диагностических ошибок в данной категории пациентов по-прежнему остается достаточно высокой, что обусловлено отсутствием патогномичных симптомов, которые встречаются на ранних стадиях РЩЖ, а также сочетанием неопластического процесса с сопутствующей патологией щитовидной железы (зобом, тиреоидитами).**

Пик заболеваемости РЩЖ приходится на возраст 50–69 лет, при этом у лиц женского пола данная патология встречается в среднем в 3–6 раз чаще. Малигнизация эпителия щитовидной железы (ЩЖ) происходит на фоне дефицита йода и повышения концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). Единственным фактором окружающей среды, достоверно увеличивающим риск развития данного заболевания, является ионизирующее излучение. Под действием радиации происходит нарушение продукции тиреоидных гормонов, повышается активность ТТГ, что способствует развитию очаговой гиперплазии ткани ЩЖ, являющейся основой для возникновения аденомы или рака. Тяжесть лучевого поражения зависит от дозы ионизирующего излучения, его экспозиции, возраста человека и состояния ЩЖ. Поскольку наиболее чувствительными к действию радиации оказываются пролиферирующие клетки, особую опасность оно представляет для детей, проживающих в районах с низким содержанием йода в природной среде.

В настоящее время принято выделять дифференцированный (папиллярный, фолликулярный), умеренно дифференцированный (медуллярный) и недифференцированный (анapластический) РЩЖ. Источником развития дифференцированного рака являются А-клетки, образующие стенки фолликулов ЩЖ, сохраняющие в условиях малигнизации способность к захвату йода и синтезу тиреоглобулина (ТГ). Данная особенность нашла применение в диагностике (определение уровня ТГ в крови) и лечении (радиойодтерапия) папиллярных и фолликулярных аденокарцином. В большинстве случаев дифференцированный рак ЩЖ прогрессирует медленно, что обуславливает благоприятный прогноз заболевания.

Папиллярная аденокарцинома (ПА) является наиболее частым гистологическим типом злокачественных новообразований данного органа (до 50–60% всех случаев РЩЖ). По строению ПА представляет собой узел с кистозными полостями, в котором могут определяться участки фиброза или слоистые кальцификаты (псаммомные тельца), в 10% случаев он покрыт капсулой. Данный тип опухоли характеризуется низкой функциональной активностью и медленными темпами роста. Гематогенное метастазирование ПА происходит относительно редко (основной орган-мишень – легкие), в то время как метастазы в шейных лимфатических узлах (ЛУ) диагностируются у 35% больных. Средняя 5-летняя выживаемость пациентов с ПА составляет около 92–96% (Е.А. Валдина, 2006). К более редким вариантам ПА относится ее диффузно-склеротическая форма, которая встречается главным образом в детском возрасте и характеризуется менее благоприятным прогнозом.

Второй по распространенности среди злокачественных новообразований ЩЖ является фолликулярная аденокарцинома (ФА), на долю которой приходится до 15% от общего количества случаев РЩЖ. Неоплазма представляет собой плотный инкапсулированный узел красного цвета, часто содержащий кальцинаты. Для ФА характерна инвазия клеток опухоли в капсулу или просвет сосудов, что определяет более частое гематогенное метастазирование этого вида рака по сравнению с ПА, ассоциируемое

с худшим прогнозом для жизни (5-летняя выживаемость больных – 80%). Реже регистрируются оксифильноклеточный, светлоклеточный и инсулярный варианты ФА, труднее поддающиеся лечению.

Удельный вес медуллярной карциномы (МК) среди всех злокачественных новообразований ЩЖ составляет около 8–13% случаев. Макроскопически данный тип опухоли выглядит как плотный узел без четких границ, зачастую инфильтрирующий обе доли органа. Субстратом для формирования МК служат парафолликулярные С-клетки ЩЖ, являющиеся частью системы APUD (Amine and Precursor Uptake and Decarboxylation). Несмотря на неопластическую трансформацию, С-клетки сохраняют способность продуцировать целый ряд биологически активных веществ (кальцитонин, простагландины, серотонин, меланин, фактор роста нервов, субстанцию Р, пролактин), которые определяются при электронной микроскопии в составе секреторных гранул и могут быть обнаружены при помощи ряда диагностических тестов (измерение базального и стимулированного пентагастрином уровня кальцитонина, раковоэмбрионального антигена). Кроме того, гиперпродукция гормональных веществ при МК может приводить к возникновению дополнительных симптомов, таких как длительно существующая диарея и др. Метастазирование МК происходит преимущественно лимфогенным путем, при этом чаще всего метастазы выявляются в кистях, надпочечниках, легких.

Наряду со спорадической МК, в 20–30% случаев встречается семейная форма заболевания, при которой РЩЖ сочетается с множественными эндокринными неоплазиями – множественная эндокринная неоплазия типа ПА (синдром Сиппла) или ПВ (синдром Горлина) – и формируется вследствие наследования мутированного протоонкогена RET (rearranged during transfection). Пятилетняя выживаемость пациентов с МК ниже, чем больных с дифференцированными формами РЩЖ, и составляет около 50–58%.

Недифференцированный (анapластический) РЩЖ диагностируется в 4–15% эпизодов злокачественных опухолей ЩЖ. Новообразование представлено сливающимися между собой узлами без четких

границ, с сопутствующими микрометастазами в противоположной доле железы. В отдельных случаях возможно развитие ложновоспалительной формы недифференцированного рака, сопровождающейся лихорадкой, локальной гиперемией кожи, лейкоцитозом. Анапластический рак характеризуется быстрым инвазивным ростом, метастазированием в ЛУ, легкие, кости, центральную нервную систему, печень и крайне неблагоприятным течением с медианой выживаемости больных около 5–6 мес. В подавляющем большинстве случаев анапластический РЩЖ развивается из дифференцированных тиреоидных опухолей, подвергшихся дополнительным мутациям, таким как мутации в гене p53.

Также в 1–3% случаев встречается плоскоклеточная форма РЩЖ, источником которой являются клетки щитовидно-язычного протока. Чаще всего данный тип рака регистрируется у пациентов пожилого возраста и отличается ранним метастазированием, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом.

Для определения стадийности злокачественного опухолевого процесса в ЩЖ используют классификацию TNM (табл. 1), предложенную Международным союзом по борьбе с раком (Union for International Cancer Control, UICC) / Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) в 1997 г., а также учитывают гистологическое строение новообразования и возраст пациента.

Наибольшее количество диагностических ошибок связано с выявлением раннего и скрытого (окультированного) РЩЖ. Ранним считается рак размером менее 1 см или микрокарцинома без метастазов ( $T_1N_0M_0$ ), окультированным – опухоль, не проявляющая себя клинически вплоть до образования метастазов в регионарных ЛУ либо отдаленных метастазов ( $T_0N_1M_0$ ,  $T_0N_1M_1$ ,  $T_0N_0M_1$ ).

Диагностика РЩЖ основывается на проведении общеклинического обследования пациентов с последующим привлечением лабораторных и инструментальных методов исследования. Несмотря на то что в большинстве случаев больные на начальных стадиях не предъявляют каких-либо жалоб, могут обращать на себя внимание возникшая деформация в области шеи, чувство дискомфорта, изменение тембра голоса, дисфагия, симптомы гипо- или гипертиреоза.

Физикальное обследование позволяет выявить образования в ЩЖ размером от 0,8 см. При дифференцированном РЩЖ чаще всего пальпаторно обнаруживается опухоль мягкоэластичной или неоднородной консистенции, с относительно четкими границами. Медуллярная и анапластические карциномы определяются как бугристый инфильтрат без четких контуров, теряющий подвижность при совершении акта глотания по мере инвазии опухоли в окружающие ткани. Помимо узла в ЩЖ могут быть обнаружены увеличенные ЛУ яремной группы в виде гладких плотных узлов, не спаянных с близлежащими тканями при метастазах ПА или ФА, либо конгломерат из ЛУ, кожи, мышц, нередко сочетающийся с гиперемией кожных покровов, интоксикацией на фоне лимфогенного метастазирования недифференцированного рака.

В перечень функциональных исследований, используемых в диагностике РЩЖ, входит определение уровней ТТГ, трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ), ТГ, кальцитонина. Учитывая особенности патоморфологии, исследование концентрации кальцитонина в крови является обязательным для всех пациентов с впервые выявленными узлами в ЩЖ. В свою очередь, мониторинг уровня ТГ в основном находит применение у лиц, перенесших радикальное хирургическое лечение при дифференцированных формах РЩЖ, выступая в качестве маркера прогрессирования заболевания [1].

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых высокотехнологических методов визуализации РЩЖ, свою актуальность сохраняют традиционные рентгенологические исследования (рентгенография, томография), которые в отдельных клинических ситуациях позволяют выявить как саму опухоль, так

Таблица 1. Классификация рака ЩЖ по системе TNM

Т – первичная опухоль	N – регионарные ЛУ (шеи и верхнего средостения)	M – отдаленные метастазы
$T_x$ – недостаточно данных для оценки первичной опухоли	$N_x$ – недостаточно данных для оценки регионарных ЛУ	$M_0$ – метастазы в отдаленных органах не определяются
$T_0$ – первичная опухоль не определяется	$N_0$ – нет признаков метастатического поражения регионарных ЛУ	$M_1$ – отдаленные метастазы установлены
$T_1$ – опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ	$N_1$ – имеются в регионарные ЛУ	
$T_2$ – опухоль от 2 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ	$N_{1a}$ – поражены претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные ЛУ (уровень VI) $N_{1b}$ – метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралатеральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных ЛУ (уровни I–V)	
$T_3$ – опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ, либо любая опухоль с минимальным экстращитовидным распространением (прорастанием в подязычные мышцы или перитиреоидные мягкие ткани)		
$T_{4a}$ – опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы ЩЖ с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв		
$T_{4b}$ – опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию либо медиастинальные сосуды		

и ее метастазы в ЛУ средостения, легкие, плоские и трубчатые кости.

Одним из ведущих методов обследования пациентов с подозрением на злокачественное новообразование ЩЖ в настоящее время является ультразвуковое исследование (УЗИ), особенно широко используемое в качестве первой линии диагностики. УЗИ дает возможность визуализировать образования размерами 1-2 мм, а также обнаружить признаки, характерные для злокачественного поражения ЩЖ, — гипеохогенность (60-70% случаев), микрокальцификаты (36% случаев), неправильность краев (слабая очерченность контура — 62% случаев, неровность — 58% случаев), гиперваскуляризацию (80% случаев РЩЖ по данным доплерографии) [2-4]. Чувствительность методики УЗИ составляет около 80-92%, специфичность — 50-92%, точность — 80-90% [5]. Безусловно, выявление совокупности указанных признаков повышает специфичность этого метода в отношении РЩЖ, в то же время негативно отражаясь на его чувствительности.

Наряду с УЗИ для визуализации опухолей ЩЖ используют радиоизотопную скintiграфию (РС), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Разница в накоплении радиоактивных изотопов ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), оцениваемая методом РС, дает возможность обнаружить новообразование (при его размере в 1,5 см) в 37% случаев (А.И. Пачес, Р.М. Пропп, 1995). Принимая во внимание низкую чувствительность и специфичность данного метода при первичной диагностике РЩЖ, основной областью его применения является наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде для выявления остатков ткани ЩЖ после проведения радикального хирургического лечения. Ценность КТ и МРТ заключается в возможности получения сведений о ретротрахеальном, ретростернальном расположении опухолевых очагов, а также не определяемых клинически метастазах в шейных и медиастинальных ЛУ [6, 7]. ПЭТ в основном используется в комбинации с КТ для обнаружения метастазов и рецидивов у больных после радикального хирургического вмешательства, обладая при этом чувствительностью около 85% и специфичностью 95% [8, 9].

Наличие узлов в ЩЖ размерами более 1 см, а также узлов менее 1 см на фоне отягощенного анамнеза и изменений в регионарных ЛУ является показанием для проведения их гистологического исследования. Наиболее оптимальной методикой для получения требуемого клеточного материала в настоящее время считается тонкоигльная аспирационная биопсия (ТИАБ) под контролем УЗИ, чувствительность которой превышает 78%, специфичность — 62% (Я.Н. Шойхет, Е.А. Баженова, А.А. Баженов, 2005). В отдельных случаях цитологическое исследование может быть проведено интраоперационно. При возникновении затруднений для проведения дифференциального диагноза между ФА и аденомой, нередко возникающих на этапах гистологического изучения пунктата, следует прибегнуть к определению иммуноцитохимических маркеров — galectin 3, HBME 1 и FNH1. При обнаружении фолликулярной неоплазии с сопутствующим нормальным уровнем ТТГ и при «холодном» типе ЩЖ на скintiграммах рекомендовано проведение хирургического лечения [10].

В последнее время активно разрабатываются техники определения иммуногистохимических маркеров злокачественных новообразований ЩЖ, в частности, экспрессии гена hTERT в материале ТИАБ, ECM1 и TMRSS4 [11-13], мутаций BRAF, RAS, RET/PTC и PAX8/PPAR $\gamma$ . Доказано, что выявление мутации гена RET в лимфоцитах периферической крови достоверно свидетельствует о наличии у пациента наследственной формы МА. К сожалению, ни один из указанных онкомаркеров не обладает достаточной специфичностью в отношении цитологической диагностики ПА.

Стратегия лечения больных с РЩЖ предусматривает проведение оперативного вмешательства с последующими курсами радиоiodтерапии и супрессивной гормонотерапии L-тироксина, а также дистанционной гамма-терапии по индивидуальным показаниям.

В тех случаях, когда у больного диагностирован дифференцированный РЩЖ размером более 1 см,

а также при метастатической, многоочаговой или семейной ПА/ФА в качестве первичного метода лечения рекомендована тотальная или субтотальная тиреоидэктомия. Диссекция центральных ЛУ, не имеющих признаков метастатического поражения, производится в целях более точного определения стадийности заболевания, что необходимо для назначения оптимального курса терапии в последующем. При подозрении либо интраоперационном подтверждении наличия метастазов опухоли в ЛУ производится их компартменториентированная микродиссекция. После проведения оперативного вмешательства всем больным, за исключением относящихся к группе очень низкого риска (табл. 2), назначают курс  $^{131}\text{I}$  для девитализации остатков тиреоидной ткани и возможной резидуальной опухоли. Эффективность абляции зависит от адекватности стимуляции ЩЖ ТТГ, которая в настоящее время осуществляется путем применения рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ) и L-тироксина. Результаты, полученные в ходе ряда клинических исследований, свидетельствуют в пользу высокой эффективности и безопасности рчТТГ при проведении абляции ЩЖ у пациентов с дифференцированными формами рака без признаков метастазирования.

Установлено, что гормонсупрессивная терапия L-тироксина снижает вероятность прогрессирования и рецидива опухолевого процесса, а также смертность больных группы высокого риска. В данной когорте L-тироксин назначают в супрессивных дозах (ТТГ 0,1 мкМЕ/мл) на протяжении 3-5 лет даже после достижения пациентами полной ремиссии на фоне первичного лечения. Пациенты группы низкого риска после достижения полной ремиссии могут быть переведены на заместительную терапию L-тироксина при условии поддержания уровня ТТГ в крови в пределах нормы.

Наибольшую эффективность в лечении местнораспространенного опухолевого процесса демонстрирует комбинированная терапия, основанная на применении хирургического вмешательства и радиоiodтерапии. Более всего чувствительны к данному воздействию метастазы небольших размеров, расположенные в легких; значительно хуже поддаются лечению метастатические очаги в костях и центральной нервной системе, как правило, являющиеся устойчивыми даже к агрессивной радиоiodтерапии и дистанционной лучевой терапии. Несмотря на то что химиопрепараты ввиду своей малой клинической эффективности в настоящее время не находят себе применения, весьма обнадеживающие результаты в клинических исследованиях демонстрируют таргетные ингибиторы тирозинкиназы, которые в ближайшем будущем могут стать средствами первой линии терапии метастатического рефрактерного РЩЖ.

Спустя 2-3 мес после проведения первичного лечения дифференцированного РЩЖ следует определить эффективность супрессивной гормонотерапии путем исследования уровней функционального Т<sub>3</sub>/Т<sub>4</sub>, ТТГ. Если через 6-12 мес пациент достигает полной ремиссии, подтвержденной данными физикального обследования, УЗИ шеи, базального и рчТТГ-стимулированного ТГ сыворотки, диагностическое сканирование тела с радиоактивным йодом можно не проводить.

В дальнейшем больные, достигшие полного рецидива, подлежат ежегодному физикальному осмотру, УЗИ и определению уровня базального Т<sub>4</sub> на фоне лечения L-тироксина. При персистенции заболевания или возрастании концентрации ТГ в сыворотке возникает необходимость применения

визуализирующих методов исследования для установления локализации очагов опухоли и проведения соответствующей терапии. В последнее время с целью визуализации неопластического процесса в данных ситуациях все шире используют ПЭТ с фтордезоксиглюкозой.

Лечение больных МК, у которых по данным УЗИ отсутствуют признаки метастатического поражения ЛУ, заключается в проведении тотальной тиреоидэктомии с профилактической диссекцией ЛУ VI уровня. Если были выявлены отдаленные метастазы, то объем оперативного вмешательства может быть уменьшен для сохранения речи, глотания, функции паращитовидных желез при условии адекватного контроля над локорегионарным заболеванием. Наблюдение за пациентами после первичного хирургического лечения предусматривает мониторинг концентрации кальцитонина и оценку скорости ее удвоения. Обнаружение уровня кальцитонина у прооперированных больных является основанием для применения визуализирующих методик в целях поиска отдаленных метастазов, которые могут быть расположены в легких, костях, головном мозге, коже и молочных железах. Полихимиотерапия при поздних стадиях МК оказывается малоэффективной; лучевая терапия находит применение в основном при локальной инвазии опухоли. Перспективным направлением в лечении данных форм МК может стать использование ингибиторов тирозинкиназы, благодаря которому в проведенных исследованиях удавалось достичь стабилизации заболевания у 47-87% пациентов.

Анапластический РЩЖ является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей у человека. Чаще всего новообразование определяется как плотная масса, вызывающая развитие компрессионных симптомов (кашля, паралича голосовых связок, дисфонии, дисфагии, диспноэ). Примерно у половины больных на момент выявления опухоли отмечаются отдаленные метастазы в легких, костях, печени, головном мозге, что позволяет расценивать все случаи анапластического РЩЖ как злокачественные новообразования стадии Т<sub>4</sub>. Хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия оказываются неэффективными как в качестве самостоятельных лечебных стратегий, так и при их сочетанном применении. Ожидается, что в будущем положительные результаты лечения недифференцированного РЩЖ могут быть достигнуты при использовании таргетной терапии, методов активации гена-супрессора опухоли и индукторов остановки клеточного цикла.

#### Литература:

- Pachucki J., Burmeister L.A. Evaluation and treatment of persistent thyroglobulinemia in patients with well differentiated thyroid cancer // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol.137. — P. 254-261.
- Messina G., Viceconti N., Trinti B. Ecotomografia e Color Doppler nella diagnosi di carcinoma tiroideo // Ann. Ital. Med. Int. — 1996. — Vol.11. — № 4. — P. 263-267.
- Okour K.I. Заболевания щитовидной железы — сравнение ультразвукового и других методов исследования // Sonoace International. — 1999. — № 5. — С. 51-59.
- Takahama S., Fukuda H., Nomura N. et al. Thyroid nodules: reevaluation with ultrasound // J. Clin. Ultrasound. — 1995. — Vol.23. — № 3. — P. 179-184.
- Erdem S., Bashekim C., Kizilkaya E. et al. Clinical application of Tc 99m tetrofosmin scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. Comparison with color Doppler sonography // Clin. Nucl. Med. — 1997. — Vol.22. — № 2. — P. 76-79.
- Денисова Л.Б., Воронцова С.В., Яурова Н.В. Возможности новых лучевых технологий (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике эндокринной патологии // Вестн. рентгенол. и радиол. — 2006. — № 1. — С. 29-43.
- Held P., Zilch H.G., Baumgartl W., Maccio A. Diagnosis of thyroid diseases using imaging procedures with reference to nuclear magnetic resonance tomography // Acta Med. Austriaca. — 1986. — Vol.13. — № 3. — P. 77-78.
- Nanni C., Rubello D., Fanti S. et al. Role of 18 FDG PET/CT imaging in thyroid cancer // Biomed. Pharmacother. — 2006. — Vol.60. — № 8. — P. 409-413.
- Talbot J.N., Montravers F., Younsi N. et al. [PET in thyroid cancers] // Presse Med. — 2006. — Vol.35. — № 9. — P. 1377-1385.
- Pacini F., Castagna M.G., Brilli L., Petheroudakis G. and On behalf of the ESMO (European Society of Medical Oncology) Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2010) 21 (suppl 5): v214-v219.
- Zeiger M.A., Smallridge R.C., Clark D.P. et al. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression in FNA samples from thyroid neoplasms // Surgery. — 1999. — Vol.126. — № 6. P. 1195-1198.
- Fryknas M., Wickenberg Bolin U., Goransson H. et al. Molecular markers for discrimination of benign and malignant follicular thyroid tumors // Tumour Biol. — 2006. — Vol.27. — № 4. — P.211-220.
- Kebebew E., Peng M., Reiff E. et al. ECM1 and TMRSS4 Are Diagnostic Markers of Malignant Thyroid Neoplasms and Improve the Accuracy of Fine Needle Aspiration Biopsy // Ann. Surg. — 2005. — Vol.242. — № 3. — P. 353-363.
- Михнин А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование. Практическая онкология. Т. 8, № 1 — 2007.
- Hu M.L., Vassilopoulou-Sellin R., Lustig R., Lamont J.P. Thyroid and Parathyroid Cancers in Pazdur R., Wagman L.D., Camphausen K.A., Hoskins W.J. (Eds) Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 11 ed. 2008.
- Schlumberger M., Carlomagno F., Baudin E., Bidart J.M., Santoro M. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4 (1): 22-32 — 2008.

Підготував **Антон Пройдак**

Очень низкий риск	Низкий риск	Высокий риск
Интраиреоидная опухоль (Т <sub>1</sub> ≤1 см)	Интраиреоидная опухоль (Т <sub>1</sub> >1 см или Т <sub>2</sub> )	Интраиреоидная опухоль (Т <sub>3</sub> )
Гистологические признаки агрессивного рака отсутствуют	Гистологические признаки агрессивного рака	Микро- или макроскопическая инвазия (Т <sub>3</sub> -Т <sub>4</sub> )
Локальных и отдаленных метастазов нет	Локальных и отдаленных метастазов нет	Локальные и отдаленные метастазы
Радикальное хирургическое вмешательство	Субтотальная тиреоидэктомия или частичная резекция ЩЖ	Неполная резекция опухоли