

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Междисциплинарная
концепция



Под редакцией
Уджала К. Маллика,
Клайва Хармера,
Эрнеста Л. Маззаферри,
Пэт Кендалл-Тейлор

Перевод с английского под редакцией
профессора П.О. Румянцева

ISBN 978-5-9704-6415-1



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



АССОЦИАЦИЯ
РАЗВИТИЯ
ТЕРАНОСТИКИ

ОБСЛУЖОВИЙ ПРИМІРНИК

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Междисциплинарная
концепция

Под редакцией
Уджала К. Маллика,
Клайва Хармера,
Эрнеста Л. Маззаферри,
Пэт Кендалл-Тейлор

Перевод с английского под редакцией
профессора П.О. Румянцева

НАЦІОНАЛЬНА **3**
НАУКОВА МЕДИЧНА
БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ
01033, м.Київ, вул.Л.Толстого, 7



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022



АССОЦИАЦИЯ
РАЗВИТИЯ
ТЕРАНОСТИКИ

636381

УДК 616.44-006.6-085
ББК 55.694.15-5
Т15

03-УПС-2241

Книга издается под эгидой «Ассоциации развития тераностики» (www.theranostics.pro), основанной в 2021 г. в целях повышения осведомленности и междисциплинарной интеграции специалистов ядерной медицины, онкологии, хирургии и др.

Научный редактор перевода:

Румянцев Павел Олегович — д-р мед. наук, проф., главный онколог-радиолог сети клиник «СОГАЗ-МЕДИЦИНА», национальный представитель РФ в Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), член Европейского общества эндокринных хирургов (ESES).

T15 Тактика лечения рака щитовидной железы. Междисциплинарная концепция / под ред. У. К. Маллика, К. Хармера, Э. Л. Маццаферри, П. Кендалл-Тейлор ; пер. с англ. под ред. П. О. Румянцева. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 624 с. : ил. — DOI: 10.33029/9704-6415-1-PMTC-2022-1-624.

ISBN 978-5-9704-6415-1 (рус.)

ISBN 978-3-319-91724-5 (англ.)

В руководстве освещены последние достижения в области хирургического и нехирургического лечения рака щитовидной железы. Изложена самая актуальная информация, начиная с молекулярных исследований и биомаркеров и заканчивая меняющейся эпидемиологией, ингибированием киназ при разработке лекарств и новыми хирургическими подходами, такими как интраоперационный нейронный мониторинг и робототехника. Подробно обсуждены лечение дифференцированного рака щитовидной железы, а также рака в детском возрасте, выживаемость и результаты клинических исследований.

Книга содержит обзор современной мировой литературы и практические аспекты менеджмента, представленные мировыми лидерами в данной области, а также помогает врачам и пациентам в различных вопросах. Благодаря участию авторов со всего мира приведен международный опыт, дающий глобальную перспективу этой теме. Использован междисциплинарный, основанный на фактических данных подход, ориентированный на пациента.

Издание предназначено медицинским работникам: тиреологам (обучающимся или экспертам), студентам, клиницистам, участвующим в многопрофильной команде, таким как хирурги головы и шеи, эндокринные и общие хирурги, онкологи, эндокринологи, врачи ядерной медицины, физики ядерной медицины, радиологи, патологи, медсестры-специалисты, генетики, клинические психологи, врачи паллиативной помощи.

УДК 616.44-006.6-085

ББК 55.694.15-5

First published in English under the title
Practical Management of Thyroid Cancer: A Multidisciplinary Approach
edited by Ujjal K. Mallick and Clive Harmer, edition: 2

Copyright © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, 2018

This edition has been translated and published under licence from Springer Nature Switzerland AG.

Springer Nature Switzerland AG takes no responsibility and shall not be made liable
for the accuracy of the translation.

Впервые опубликовано на английском языке под названием
Practical Management of Thyroid Cancer: A Multidisciplinary Approach
edited by Ujjal K. Mallick and Clive Harmer, edition: 2

Copyright © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, 2018

Данное издание переведено и опубликовано по лицензии Springer Nature Switzerland AG.

Компания Springer Nature Switzerland AG за качество перевода ответственности не несет.

© Springer International Publishing AG, part of Springer Nature, 2018

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,

перевод на русский язык, 2022

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2022

ISBN 978-5-9704-6415-1 (рус.)

ISBN 978-3-319-91724-5 (англ.)

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	10
Предисловие к изданию на английском языке	12
Авторы	13
Список сокращений и условных обозначений	18
Глава 1. Прагматизм, персонализированная онкология, международное партнерство в области исследований и контроля качества: новая парадигма для рака щитовидной железы.	20
Часть I. Мультидисциплинарный подход к лечению рака щитовидной железы.	25
Глава 2. Клинические руководства Великобритании по ведению рака щитовидной железы, основанные на доказательствах: ключевые рекомендации	27
Глава 3. Рекомендации Американской ассоциации щитовидной железы 2015 г., основанные на доказательствах, по ведению пациентов с доброкачественными узлами и дифференцированным раком щитовидной железы: ключевые рекомендации.	40
Глава 4. Рак щитовидной железы: взаимодействие врача и пациента — Newcastle Butterfly Model	44
Часть II. Диагностика рака щитовидной железы	55
Глава 5. Молекулярная диагностика узлов щитовидной железы.	57
Глава 6. Ультразвуковое исследование в диагностике и лечении рака щитовидной железы: современные международные рекомендации	71
Часть III. Первичная хирургия щитовидной железы	107
Глава 7. Хирург-эндокринолог XXI в.	109
Глава 8. Шейные лимфатические узлы при дифференцированном раке щитовидной железы	128
Глава 9. Достижения в хирургии щитовидной железы.	162

Часть IV. Нехирургическое лечение дифференцированного рака щитовидной железы	177
Глава 10. Стратификация риска и рекомендации по ведению рака щитовидной железы низкой группы риска	179
Глава 11. Ведение папиллярного рака низкой группы риска и папиллярной микрокарциномы: японский опыт	194
Глава 12. Радиойодаблация: текущее состояние	210
Глава 13. Дозиметрические подходы: современные концепции	219
Глава 14. Дистанционная лучевая терапия при дифференцированном раке щитовидной железы в эпоху лучевой терапии с модуляцией интенсивности и современных технологий планирования лучевой терапии	233
Часть V. Последующее наблюдение и длительная терапия при дифференцированном раке щитовидной железы	243
Глава 15. Тиреоглобулин	245
Глава 16. Ведение послеоперационной гипокальциемии	294
Глава 17. Рефрактерный к радиойодтерапии рак щитовидной железы	317
Часть VI. Медуллярный рак щитовидной железы и наследственный немедуллярный рак щитовидной железы	339
Глава 18. Практическое ведение рака щитовидной железы: междисциплинарный принцип — медуллярный рак щитовидной железы	341
Глава 19. Медуллярный рак щитовидной железы: диагностика и нехирургическое лечение	356
Глава 20. Семейный немедуллярный рак щитовидной железы	385
Часть VII. Рак щитовидной железы у детей и подростков	433
Глава 21. Дифференцированный рак щитовидной железы у детей и подростков	435
Часть VIII. Агрессивные формы рака щитовидной железы	469
Глава 22. Анапластический рак щитовидной железы	471
Глава 23. Паллиативная помощь	485

Часть IX. Перспективные разработки и направления исследований рака щитовидной железы	503
Глава 24. Трансляционные исследования и геномика рака щитовидной железы	505
Глава 25. Клинические испытания при раке щитовидной железы . . .	537
Глава 26. Барьеры к внедрению единых клинических рекомендаций для рака щитовидной железы	562
Глава 27. Выживание: роль клинического психолога и медсестры в оказании помощи пациентам с раком щитовидной железы	580
Тестовые задания к русскому изданию книги ¹	607
Послесловие от научного редактора	608
Предметный указатель	612

¹ Задания в тестовой форме представлены в электронном приложении к руководству и доступны по ссылке: <https://www.rosmedlib.ru/doc/ISBN9785970464151-EXT-0000.html>.



Глава 1

Прагматизм, персонализированная онкология, международное партнерство в области исследований и контроля качества: новая парадигма для рака щитовидной железы

Уджал К. Маллик и Клайв Хармер

«Невозможно достичь ничего по-настоящему ценного без бескорыстного сотрудничества большого числа людей... Лучший способ служить делу интернационализма — сотрудничество в любой жизненно важной работе» — Эйнштейн.

Лечение рака, и в частности рака щитовидной железы (РЩЖ), не должно оставаться более мечтой Панглоса (от ред. — радужной мечтой) [1]. Достижения в клинических, фундаментальных и трансляционных исследованиях, ускорение доведения результатов исследований из лабораторий до пациентов, улучшение организации пациент-центрированных национальных онкологических служб, а также многоцентровые международные исследования порождают нарастающие трансформационные изменения в отношении рака [2–10].

Обязателен командный мультидисциплинарный принцип в отношении диагностики и терапии, оценки первоначального и динамического риска, прагматичного риск-адаптированного лечения и последующего динамического контроля, хирургического вмешательства, терапии радиоактивным йодом, пациент-врач согласованный индивидуальный план лечения, новые биомаркеры в ткани и в крови, секвенирование следующего поколения и детальный генетический анализ индивидуальных опухолей, прецизионная онкология и ингибирование иммунных контрольных точек, особенно при рефрактерных опухолях, многоцентровые национальные и международные согласованные усилия по клиническим испытаниям, направленным на не-

У.К. Маллик (U.K. Mallick) — Chief Investigator UK National “IoN” and HiLo Trials, Past clinical oncologist and Chair Regional Thyroid MDT, Northern Centre for Cancer Care, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, United Kingdom, e-mail: Ujjal.mallick@nuth.nhs.uk.

К. Хармер (C. Harmer) — Previously Head of Thyroid Unit, Department of Radiotherapy, Royal Marsden Hospital, London, UK.

решенные вопросы в управлении, трансляционных исследованиях и внедрении клинических рекомендаций, партнерство пациента и врача, программы качества выживания, экономически обоснованное риск-ориентированное долгосрочное наблюдение, специализированная паллиативная помощь — это центральные вопросы современной концепции ведения больных РЩЖ. Данная книга была запланирована в соответствии с вышеозначенными задачами, и каждая ее глава написана ведущими специалистами международного уровня в надежде улучшить результаты лечения больных РЩЖ.

Понимание эффективного лечения рака во всех странах подразумевает улучшение его качества и, как следствие, результатов. Документ Национальной службы здравоохранения Великобритании, касающийся стратегии ведения рака, определяет, что все высококачественные методы лечения должны быть эффективными, безопасными, предлагаемыми своевременно, сфокусированными на пациенте и одинаково доступными, обеспеченными нужным количеством компетентных специалистов и мест оказания помощи; что, по существу, аналогично цели инициативы Института качества медицины, сформированной как: «Нужный пациент должен получать нужное лечение в нужное время, каждый раз» и концепции Американского общества клинических онкологов (<https://www.asco.org/>) [11–13].

Эта книга, созданная всемирно признанными экспертами по РЩЖ, является результатом совместных усилий, направленных на достижение общей цели, выходящей за пределы границ стран и континентов. Это подборка материалов, основанных на коллективном опыте, в которых подробно излагаются современные подходы к лечению РЩЖ, а также проводится анализ спорных вопросов, касающихся ключевых аспектов лечения. Цель данной книги, равно как и ее первого издания, состоит в предоставлении ценной и актуальной информации для «постоянных» и «временных» членов многопрофильной бригады специалистов по РЩЖ, а также для лечащих врачей других специальностей и стажеров независимо от места их работы. В наши дни стремительного развития науки практикующим врачам трудно оставаться в курсе последних научных открытий и новых разработок, а также следить за постоянно расширяющимися горизонтами знаний в своей области. Мы искренне надеемся, что эта книга будет полезна читателям с учетом их индивидуальных потребностей и приоритетов независимо от географических границ. Эта информация может понадобиться при ежедневном уходе за пациентами, создавая необходимые условия для оказания своевременной и квалифицированной помощи и обеспечивая положительную динамику за счет актуальных данных, основанных на медицинских рекомендациях.

Мы также надеемся, что книга будет интересна пациентам с РЩЖ и их семьям, послужит им в качестве надежного справочника, созданного международными экспертами, и позволит занимать более активную и осознанную позицию при принятии решений. Отличительной чертой книги стало написание одной из глав пациенткой, которая проделала удивительный путь в борьбе с раком и поделилась ценной информацией с другими пациентами. Она внесла неоценимый вклад в поддержку пациентов с РЩЖ.

К сожалению, наш друг и уважаемый коллега профессор Эрни Мазаферри (Ernie Mazzaferri), всемирно признанный эксперт в области РЩЖ, чей новаторский труд и клинические исследования проложили дорогу к современным достижениям в лечении РЩЖ, покинул нас. Сотрудничество с Эрни стало для нас большой честью и отличной возможностью вместе поработать над первым изданием книги, в котором Эрни отвечал за подготовку материалов, посвященных «практическому комплексному подходу, ориентированному на пациента». Для меня большая честь и радость сотрудничать с многочисленными коллегами из разных стран и иметь возможность участвовать в подготовке второго издания книги, в котором мы постараемся сохранить прежний, уже зарекомендовавший себя подход.

Как и в случае первого издания, этот проект стал результатом феноменально самоотверженного и скрупулезного труда и любезности моих коллег, которые, несмотря на свой напряженный профессиональный график, нашли время, чтобы принять участие и внести свой неоценимый вклад в подготовку книги. Эта книга не увидела бы свет без искренней заинтересованности и энтузиазма, огромной помощи, кропотливого труда и высокопрофессионализма Евгении Кутсуки (Evgenia Koutsouki), Рекхи Удайяр (Rekha Udaiyar), Сарании Саргунан (Saranya Sargunan) и других сотрудников издательства Springer. Если главная цель книги, которая состоит в оказании помощи нашим пациентам и коллегам, будет достигнута, то только благодаря их усилиям. Пользуясь случаем, редакционная коллегия выражает искреннюю благодарность всем, кто внес свой вклад в эту совместную работу, направленную на улучшение результатов лечения пациентов с РЩЖ. Наконец, мы выражаем огромную признательность нашим женам и членам семьи за их поддержку и понимание на протяжении всего времени подготовки этой книги.

Список литературы

1. Voltaire A., Cameron N. *Candide (penguin popular classics)* (transl. Norman Cameron). London : Penguin Books, 2007.
2. Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B. et al. Clinical cancer advances 2017: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35, N 12. P. 1341–1367.
3. Lowy D.R., Collins F.S. Aiming high — changing the trajectory for cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. P. 1901–1904.
4. Launching a plan for the cancer moonshot // *Lancet.* 2016. Vol. 388, N 10 050. P. 1130.
5. Perros P., Boelaert K., Colley S. et al. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer // *Clin Endocrinol.* 2014. Vol. 81, suppl. 1. P. 1–122.
6. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* 2016. Vol. 26, N 1. P. 1–133.
7. Cabanillas M.E., McFadden D.G., Durante C. Thyroid cancer // *Lancet.* 2016. Vol. 388, N 10 061. P. 2783–2795.

8. Fagin J.A., Wells S.A. Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 1054–1067.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma // *Cell.* 2014. Vol. 159, N 3. P. 676–690.
10. Bertagnolli M.M., Sartor O., Chabner B.A. et al. Advantages of a truly open-access data-sharing model // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. P. 1178–1181.
11. Achieving world-class cancer outcomes: taking the strategy forward. May 2016. URL: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/05/cancer-strategy.pdf>.
12. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century.* Washington, DC : National Academies Press (US), 2001.
13. Clancy C. Healthcare quality and who decides? March, 2009. URL: www.hhs.gov/asl/testify/2009/03/3716.html.

Глава 2

Клинические руководства Великобритании по ведению рака щитовидной железы, основанные на доказательствах: ключевые рекомендации

Мария Дж. Павлатоу, Сара Дж. Джонсон и Петрос Перрос

Введение

В конце прошлого тысячелетия группа экспертов по РЩЖ, оценив явные и случайные расхождения в клинической практике и незначительное количество публикаций о показателях выживаемости [1], разработала проект первого Британского руководства по ведению пациентов с РЩЖ [2]. В дальнейшем было разработано официальное национальное руководство, получившее признание профессиональных организаций и опубликованное в 2002 г. [3]. Обновленные версии документа были представлены в 2007 [4] и 2014 гг. [5]. Несмотря на то что руководства стали более объемными, а рекомендаций в них стало больше, фактические доказательства оставались ненамного более убедительными, и большинство из них по-прежнему являлись мнением экспертов. По мере обобщения научных фактов руководящие принципы превратились в консенсус, основанный на фактических данных. Британские руководства придерживаются индивидуального подхода и предлагают менее агрессивное лечение медленно прогрессирующих опухолей, и такой подход отражает эволюцию изучения проблематики в последние 15 лет. Еще одной характеристикой руководств Великобритании является понимание, что существует множество областей неопределенности и необходимо совместное принятие решений в качестве надлежащего инструмента, чтобы справляться с простыми и сложными проблемами [6]. Здесь мы рассмотрим наиболее важные ключевые рекомендации последнего издания руководств Британской тиреоидной ассоциации (British Thyroid Association — BTA), фокусируясь на дифференцированном РЩЖ, составляющем преобладающее большинство случаев РЩЖ.

М.Дж. Павлатоу (M.G. Pavlatou), П. Перрос (P. Perros) — Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals, NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK.

С.Дж. Джонсон (S.J. Johnson) — Department of Pathology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals, NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK.

Мультидисциплинарное ведение и персонализированное принятие решений

Руководства ВТА 2014 г. подчеркивают и определяют роль мультидисциплинарных команд. Мультидисциплинарное ведение РШЖ практикуется многими ведущими центрами на протяжении долгих лет, а клиницистами оно принимается как полезная модель для достижения консенсуса. В мультидисциплинарные команды должны входить эндокринолог, хирург, онколог или врач ядерной медицины с поддержкой патоморфолога, радиолога, рентгенолога и медицинской сестры, каждый из которых имеет опыт ведения РШЖ. Участники группы должны регулярно встречаться и обсуждать всех пациентов с впервые выявленным заболеванием, рецидивные или персистирующие случаи РШЖ. Такой подход обеспечивает прицельную и незамедлительную помощь пациентам, сводя к минимуму тревогу и ошибочные диагнозы. Однако доказательств того, что этот подход позволяет улучшить результаты лечения пациентов, недостаточно (что отражено в низком уровне рекомендаций в руководствах ВТА), он требует времени клиницистов и, как следствие, является дорогостоящим. В Великобритании мультидисциплинарные команды являются обязательными при ведении онкологических заболеваний и стали интегральной частью Национальной службы здравоохранения. Ключевым компонентом мультидисциплинарного ведения РШЖ является принятие персонализированного решения, которое включает индивидуализацию управления с учетом персональных факторов риска, сопутствующих заболеваний, клинических и цито- или гистологических параметров, а также личных обстоятельств.

Ультразвуковое исследование для первоначальной оценки узлов щитовидной железы

Ультразвуковое исследование (УЗИ) — высокочувствительный инструмент для обнаружения и характеристики узлов щитовидной железы [7]. В действующих руководствах акцентируется применение УЗИ для первоначальной оценки и стратификации риска узлов щитовидной железы. Как только обнаружен или заподозрен узел щитовидной железы, следует направить пациента на УЗИ для изучения природы узла и решить, необходимо ли проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Рост применения УЗИ с годами породил эпидемию гипердиагностики РШЖ низкого риска [8, 9]. С другой стороны, если УЗИ щитовидной железы выполняется экспертом, то в большинстве случаев это позволяет точно определить риск РШЖ и необходимость ТАБ, сводя к минимуму число ненужных и дорогостоящих исследований и процедур, которые могут быть назначены вслед за гипердиагностикой, беспокойство пациента и время ожидания [10]. Руководства ВТА рекомендуют систему оценки на основе TIRADS [11], которая разде-

ляет результаты УЗИ на 5 (U1–U5) категорий с повышенным риском злокачественности. Согласно описанию табл. 2.1 и 2.2, узлы с доброкачественными признаками можно рассматривать как обнадеживающие и обычно не требующие ТАБ [12–14]. При наличии узлов, классифицируемых как U3, U4 и U5, должна быть назначена ТАБ для цитологической диагностики. Повышение уровня U может служить поводом для назначения повторной цитологии после первоначально доброкачественного результата ТАБ. Кроме того, согласно руководствам ВТА, по результатам УЗИ экспертного уровня, по классификации, размер узла не является единственным критерием для проведения ТАБ. Данная рекомендация основана на литературных источниках, указывающих, что сам по себе размер узла щитовидной железы является плохим предиктором злокачественности [15–18].

Таблица 2.1. Ультразвуковые признаки доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы

УЗИ-признаки доброкачественных узлов
Губчатый или ячеистый внешний вид (микрокистозные пространства с тонкими стенками, составляющие >50% узла)
Чисто кистозные и узлы с коллоидной составляющей (гиперэхогенные очаги с артефактом «дребезжания сигнала»)
Кальцификация по типу яичной скорлупы по периферии узла
Изоэхогенные или (слегка) гиперэхогенные образования относительно окружающей нормальной ткани щитовидной железы и обычно с гипозоногенным ореолом (хало)
Периферическая васкуляризация по цветовому потоку или энергетической доплерографии
УЗИ-признаки злокачественных узлов
<i>Папиллярный и медуллярный рак</i>
СOLIDный гипозоногенный (относительно нормальной ткани щитовидной железы) узел, который может содержать гиперэхогенные очаги (микрокальцинаты)
Неровная граница (край), внутриузловая васкуляризация и отсутствие ассоциированного ореола (хало)
Форма узла «выше, чем шире»: если передне-задний больше поперечного диаметра при сканировании в аксиальной проекции, вероятность злокачественной природы узла повышается
Сочетание неровного или нечеткого контура с формой узла «выше, чем шире» имеет высокий прогноз злокачественной природы
Кальцификация по типу яичной скорлупы по периферии узла с прерывистым кальцифицированным краем, за которым наблюдается расширение гипозоногенного образования
<i>Фолликулярные образования</i>
Обычно гиперэхогенные и изоэхогенные по эхоструктуре с четко выраженным ореолом (хало)
Гипозоногенность и потеря ореола ассоциированы с карциномой

Таблица 2.2. Ультразвуковая классификация (U) узлов щитовидной железы

<i>U1. Норма</i>	
<i>U2. Доброкачественный</i>	а) Ореол (хало). изоэхогенный / немного гиперэхогенный б) Кистозное изменение ± артефакт дребезжания сигнала (коллоидный) в) Микрокистозный/губчатый г, д) Периферическая кальцификация по типу «яичной скорлупы» е) Периферическая васкуляризация
<i>U3. Неопределенный/ неоднозначный</i>	а) Гомогенный, гиперэхогенный (заметно), твердый, ореол (фолликулярное поражение) б) Гипоэхогенный, сомнительные эхогенные очаги, кистозные изменения в) Смешанная/центральная васкуляризация
<i>U4. Подозрительный</i>	а) Солидный, гипоэхогенный (в сравнении с щитовидной железой) б) Солидный, очень гипоэхогенный (в сравнении с субмандибулярной мышцей) в) Нарушение периферической кальцификации, гипоэхогенный г) Дольчатый контур
<i>U5. Злокачественный</i>	а) Солидный, гипоэхогенный, дольчатый/неровный контур, микрокальцификация (папиллярная карцинома) б) Солидный, гипоэхогенный, дольчатый/неровный контур, глобулярная кальцификация (медуллярная карцинома) в) Внутриузловая васкуляризация г) Форма (передне-задний диаметр больше поперечного диаметра) д) Характерные признаки ассоциированной лимфаденопатии

Цитология тонкоигольной аспирационной биопсии и гистология рака щитовидной железы

Цитология ТАБ щитовидной железы должна выполняться цитопатологами с опытом подобной работы и возможностью обратиться к не менее опытным коллегам за вторым мнением. Отчеты должны соответствовать руководящим принципам Королевской коллегии патологов, обновленным в 2016 г. [19], содержать описание мазка и числовую категорию заключения. Категории заключения хорошо согласуются с системой Bethesda и другими международными системами [19, 20]. Интерпретация цитологии узла щитовидной железы может быть сложной и субъективной, особенно в категориях с атипией, и централизованный пересмотр повышает точность заключения [21, 22]. Очень важна локальная сверка цитологических и последующих гистологических заключений [23]. Предполагается, что по крайней мере подозрительные и диагностически злокачественные случаи должны обсуждаться на междисциплинарных совещаниях. Молекулярное тестирование играет важную роль в уточнении цитологического диагноза и будет обсуждаться далее (см. главу 5). Аналогичным образом гистологи, обнаруживающие РЩЖ, должны особенно интересоваться этой темой и иметь доступ к дальнейшей экспертизе для фор-

мирования второго мнения. Отчетность должна соответствовать текущему набору данных Королевской коллегии патологов [24], а в отчетах должны быть четко указаны тип опухоли, признаки, необходимые для классификации риска, такие как экстратиреоидная инвазия, инвазия в кровеносные сосуды и характеристики капсулы, а также стадия карциномы по системе TNM. Вводятся определения новых нозологических единиц карциномы щитовидной железы [25], и важно, чтобы они были понятны и признаны, в том числе современная реклассификация подгруппы неинвазивного инкапсулированного фолликулярного варианта папиллярной карциномы щитовидной железы, формулируемая как неинвазивная фолликулярная неоплазия щитовидной железы с папиллярно-подобными ядрами [26]. Новые изменения включают публикацию в декабре 2016 г. 8-й редакции классификации TNM, содержащую изменения для РЩЖ [27]. Королевская коллегия патологов Великобритании рекомендовала четко указывать в гистологических заключениях, какое издание TNM Международного противоракового союза используется, и рассматривать 8-ю редакцию TNM в пересмотрах баз данных по раку начиная с 2018 г. Особенно ожидается к концу 2017 г. новая редакция Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) классификации опухолей щитовидной железы, после чего Королевская коллегия патологов пересмотрит базы данных гистологии РЩЖ.

Менее агрессивная хирургия для менее агрессивных опухолей

Рекомендации по объему хирургического вмешательства при подтвержденном биопсией РЩЖ существенно отличаются от предыдущих редакций. Ранее при любых дифференцированных карциномах щитовидной железы размером более 1 см рекомендовалась тотальная тиреоидэктомия, независимо от наличия или отсутствия регионарных или отдаленных метастазов либо дополнительных факторов риска. Текущие протоколы рекомендуют менее агрессивный объем первичного хирургического вмешательства при размере карциномы менее 4 см и при отсутствии других факторов риска. Тщательно отобранным пациентам с солитарным дифференцированным РЩЖ >1 см и <4 см без экстратиреоидного распространения (T1b–T2) и в отсутствие клинических признаков метастазов в лимфатических узлах (cN0) в качестве первичной операции может быть проведено либо двустороннее (тотальная или околототальная тиреоидэктомия), либо одностороннее (лобэктомия) удаление щитовидной железы. Это основано на ретроспективных исследованиях, показывающих, что при должным образом отобранных пациентах выживаемость, частота рецидива и общий прогноз сходны в случае лобэктомии и тотальной тиреоидэктомии [28–32]. Индивидуальные характеристики пациентов, включающие возраст пациен-

та старше 45 лет, узлы в противоположной доле щитовидной железы, облучение головы или шеи в анамнезе, семейный анамнез дифференцированного РЩЖ, а также выбор самого пациента, склоняют чашу весов в пользу тотальной тиреоидэктомии. В новой главе обсуждаются папиллярные микрокарциномы щитовидной железы, и лобэктомия щитовидной железы рекомендуется при солитарной внутритиреоидной папиллярной микрокарциноме (<1 см) в отсутствие клинически реализованных шейных метастазов (cN0), экстра-тиреоидного распространения и других факторов риска.

Стратификация послеоперационного риска, применение радиойодаблации или радиойодтерапии и степень исходного подавления тиреотропного гормона

После хирургического вмешательства важно оценить риск летального исхода, а также риск возникновения рецидива и общий клинический прогноз, используя системы балльной оценки и прогнозирования, чтобы подобрать индивидуальное лечение и минимизировать риск летального исхода и рецидива, а также во избежание необоснованных видов лечения, которые могут повлиять на качество жизни.

Стадирование TNM (на основании гистологического исследования удаленной опухоли) предсказывает риск летального исхода, но не риск рецидива и не учитывает ответ на лечение, который может повлиять на прогноз. Система послеоперационной стратификации риска рецидива дифференцированного РЩЖ, предложенная в действующих руководствах Британской ассоциации заболеваний щитовидной железы, основана на системе стратификации в руководстве Американской тиреоидной ассоциации (American Thyroid Association — ATA) 2009 г. [33], согласно которой выделяют группы пациентов с низким, промежуточным и высоким риском рецидива/персистенции опухоли (табл. 2.3). Эта система может определять тех пациентов, которым показана или не показана послеоперационная радиойодаблация (РИА).

Таблица 2.3. Стратификация послеоперационного риска рецидива рака щитовидной железы (адаптировано из материалов Американской тиреоидной ассоциации)

Пациенты низкой группы риска характеризуются следующими признаками:

- отсутствие регионарных или отдаленных метастазов;
- все макроскопические очаги опухоли удалены, то есть резекция R0 или R1 (гистологическое заключение);
- отсутствие инвазии опухоли в окружающие ткани или структуры;

<ul style="list-style-type: none"> нет агрессивного гистологического варианта (высококлеточный или столбчатоклеточный папиллярный рак, диффузный склерозирующий папиллярный рак, элементы низкодифференцированного рака) или ангиоинвазии. <p>Пациенты промежуточной группы риска имеют любые из следующих характеристик:</p> <ul style="list-style-type: none"> микроскопическая инвазия опухоли в перитиреоидные мягкие ткани (Т3) при первичной операции; метастазы в шейные лимфатические узлы (N1a или N1b); агрессивный гистологический вариант карциномы (высококлеточный или столбчатоклеточный папиллярный рак, диффузный склерозирующий папиллярный рак, элементы низкодифференцированного рака) или ангиоинвазия. <p>Пациенты высокой группы риска имеют любые из следующих характеристик:</p> <ul style="list-style-type: none"> экстратиреоидная инвазия; неполная макроскопическая резекция опухоли (R2); отдаленные метастазы (M1)
--

Примечание. R0 — на границе резекции нет очагов первичной опухоли; R1 — микроскопические очаги первичной опухоли на границе резекции; R2 — макроскопические остатки первичной опухоли на границе резекции; N1a — метастазы в лимфатические узлы VI уровня (претрахеальные, паратрахеальные и предларингеальные/дельфийские); N1b — метастазы в лимфатические узлы на стороне опухоли, с обеих сторон или на противоположной стороне опухоли (I–IV или V уровни), или ретрофарингеальные, или верхние средостенные лимфатические узлы (уровень VII); M1 — отдаленные метастазы.

Современная доказательная база свидетельствует, что РЙА может быть эффективна для некоторых пациентов с дифференцированным РШЖ и бесполезна для других пациентов. Значительная часть пациентов попадает в группу промежуточного риска, в которой показания за или против РЙА неочевидны, и в этой ситуации рекомендуется принимать индивидуальные решения при рассмотрении каждого случая. Рис. 2.1 суммирует показания к РЙА. Рекомбинантный тиреотропин рекомендуется в качестве стандарта подготовки к РЙА, позволяя таким образом избегать ятрогенного гипотиреоза. В дополнение к более ограниченному применению РЙА, сменившему всеобщее его применение, текущие руководства предполагают, что низкие активности ¹³¹I при РЙА столь же эффективны, что и применявшиеся в прошлом высокие активности, в то время как применение ¹³¹I для лечения персистирующих, рецидивирующих или метастатических опухолей требует назначения более высоких активностей, как описано в табл. 2.4.

Таблица 2.4. Рекомендуемая активность ¹³¹I

Радиойодаблация ¹³¹ I	Рекомендуемая активность ¹³¹ I	
Для pT1–2, N0, R0	1.1 ГБк	30 мКи
Для pT3 и/или N1 (индивидуально в каждом случае)	>1.1 ГБк ≤5.5 ГБк	>30 мКи ≤150 мКи

Окончание таблицы 2.3

Радиодотерапия (РЙТ) ¹³¹ I	Рекомендуемая активность ¹³¹ I	
Преимущественно эмпирическая	>3,7 ГБк ≤7,4 ГБк	>100 мКи ≤200 мКи

Примечание. ¹³¹I — радиоактивный йод-131. ГБк — гигабеккерель. мКи — милликюри. pT1 — опухоль ≤2 см в наибольшем измерении, ограниченная щитовидной железой. pT2 — опухоль >2 см и ≤4 см в наибольшем измерении, ограниченная щитовидной железой. pT3 — опухоль >4 см в наибольшем измерении, ограниченная щитовидной железой, или опухоль любых размеров с экстращитовидным распространением (например, на грудино-щитовидную мышцу или перитиреоидные мягкие ткани). NO — отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах. N1 — метастаз(ы) в регионарных лимфатических узлах. R0 — нет остаточной первичной опухоли в границах резекции.

В период от первичного лечения в виде тотальной тиреоидэктомии и РЙА и до оценки ответа пациента на лечение через 9–12 мес у всех пациентов необходимо подавлять тиреотропный гормон (ТТГ) до уровня ниже 0,1 мЕд/л. При этом пациентам, которым не проводилась РЙА ввиду того, что они попали в группу «нет показаний для РЙА», подавления ТТГ не требуется, и уровень ТТГ сыворотки крови у них должен поддерживаться в нижнениормальном диапазоне между 0,3 и 2,0 мЕд/л.

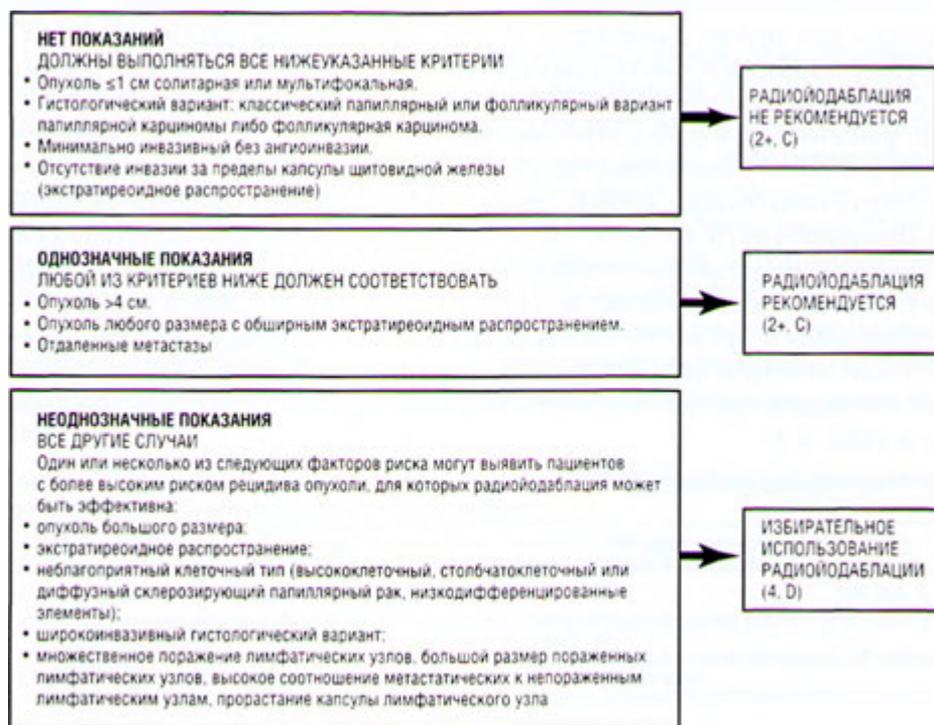


Рис. 2.1. Показания к терапии радиоактивным йодом (радиодобавлению)

Динамическая стратификация риска

Несмотря на то что исходная стратификация риска с разделением пациентов на три категории является чрезвычайно полезной при принятии первоначальных решений по ведению пациентов, она дает лишь статическую, одномоментную оценку статуса пациента на основе данных, имеющихся на момент начала лечения. Кроме того, она не оценивает риск рецидива опухоли после РИА на основании повторных измерений сывороточного тиреоглобулина (Тг) и данных УЗИ. По этой причине в руководство ВТА была включена концепция динамической стратификации риска [34]. Она также разделяет пациентов на три группы: хороший (низкий риск), неопределенный (средний риск) и неполный (высокий риск) ответ на первичную терапию (табл. 2.5). Согласно данной реклассификации, пациенты, достигшие хорошего ответа на лечение, могут быть уверены в своем улучшенном прогнозе, и им корректируются интенсивность и частота контрольных обследований, а также степень супрессии ТТГ, в то время как для других групп пациентов требуются более интенсивный мониторинг и повторная оценка.

Таблица 2.5 Реклассификация (согласно Британской тиреоидной ассоциации) пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы на основе ответа на тиреоидэктомию, R0-резекцию и радиоiodаблацию

Хороший ответ	Неопределенный ответ	Неполный ответ
<p>Все следующие признаки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • на фоне супрессии ТТГ или стимулированный Тг <1 мкг/л*; • УЗИ шеи без признаков опухоли; • отсутствие патологии при компьютерной томографии (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или скintiграфии 	<p>Любой из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • на фоне супрессии ТТГ уровень Тг <1 мкг/л* и стимулированный Тг ≥1 и <10 мкг/л*; • УЗИ шеи с неспецифическими измененными или стабильными лимфатическими узлами размером <1 см; • при КТ/МРТ и/или скintiграфии неспецифические изменения, не выглядящие как нормальные 	<p>Любой из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • уровень Тг на фоне супрессии ТТГ ≥1 мкг/л* или стимулированный Тг ≥10 мкг/л*; • увеличивающийся уровень Тг; • персистирующее или вновь выявленное заболевание при КТ/МРТ и/или скintiграфии
Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск

Примечание. US, R0 — нет остаточной первичной опухоли на границе резекции.

* Предполагает отсутствие интерференции при определении Тг.

Посттерапевтическое наблюдение

Рекомендуемой тактикой наблюдения рецидива опухоли являются клинический осмотр, мониторинг сывороточного Тг и УЗИ шеи. Частота обследований зависит от динамической стратификации риска. Рекомендации ВТА предлагают всесторонний подход, включающий ведение послеоперационной гипопаратиреоидной функции паращитовидных желез (которой часто пренебрегают), а также управление риском развития остеопороза и мерцательной аритмии у пациен-

тов, находящихся на длительной супрессии ТТГ. Пациентам с гипокальциемией после тиреоидэктомии следует отменить прием пищевых добавок в амбулаторном режиме. Следует проводить мониторинг пациентов, длительное время принимающих альфакальцитрол/кальцитриол, на выявление побочных эффектов, включающих гиперкальциемию, гиперкальциурию, почечную недостаточность, нефрокальциноз, камни в почках. В специфических группах риска, таких как женщины в постменопаузе, также должна быть проведена оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с использованием диагностики риска переломов ВОЗ (Fracture Risk Assessment Tool).

Степень длительного подавления ТТГ зависит от риска рецидива у каждого пациента. Рис. 2.2 описывает предлагаемое долгосрочное лечение пациентов с дифференцированным РЩЖ, основанное на стратификации динамического риска. Пациенты с более высоким риском рецидива опухоли проходят более интенсивный мониторинг, так как считается, что раннее выявление рецидива предоставляет больше шансов эффективного лечения. С другой стороны, пациенты, у которых рецидив опухоли маловероятен, будут проходить обследование по менее интенсивному плану, что экономически более эффективно, безопасно и ассоциировано с лучшим качеством жизни. Таким образом, пациенты с низким риском рецидива опухоли и не имеющие признаков заболевания спустя 5 лет после первичного лечения могут наблюдаться в первичном звене системы здравоохранения при условии четкого соблюдения протоколов и маршрутизации по месту наблюдения.

- У пациентов с неполным ответом на терапию сывороточный ТТГ должен бессрочно подавляться ниже 0,1 мЕд/л в отсутствие специфических противопоказаний.
- У пациентов с неопределенным ответом на терапию сывороточный ТТГ должен подавляться от 0,1 до 0,5 мЕд/л на протяжении 5–10 лет, в течение которых требуется повторная оценка.
- У пациентов с хорошим ответом сывороточный ТТГ должен поддерживаться в пределах 0,3–2 мЕд/л.
- У пациентов, которые ранее не подвергались динамической стратификации риска, сывороточный ТТГ должен подавляться ниже 0,1 мЕд/л в течение 5–10 лет. Затем подавление ТТГ может быть ослаблено по результатам клинической, радиологической или биохимической оценки ответа опухоли на терапию.
- Пациенты, которым выполнена гемитиреоидэктомия по поводу опухоли размером менее 1 см и с низким риском рецидива опухоли, не нуждаются в подавлении ТТГ или в длительном наблюдении, кроме ежегодного исследования функции щитовидной железы.
- У пациентов низкого риска рецидива и размером опухоли от 1 до 4 см, подвергшихся гемитиреоидэктомии, риск локального рецидива опухоли может быть несколько выше, чем у пациентов после тиреоидэктомии, который обычно выявляется в течение 3–5 лет и преимущественно через 8–10 лет. Пациентам с опухолями низкого риска и размером от 1 до 4 см и подвергшимся гемитиреоидэктомии, не требуется подавление ТТГ, но решения принимаются индивидуально.

Рис. 2.2. Долгосрочное ведение пациентов согласно рекомендациям Британской тиреоидной ассоциации на основе динамической стратификации рисков. ТТГ — тиреотропный гормон

Рецидивирующий и персистирующий дифференцированный рак щитовидной железы

При выборе метода визуализации в первую очередь следует руководствоваться симптомами и клинической оценкой пациента, которые могут ука-