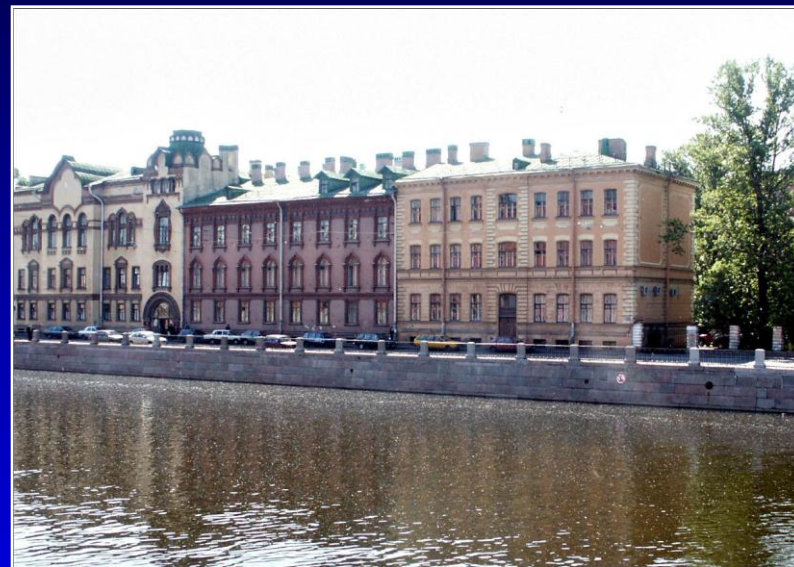


ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Росздрава»
Северо-Западный региональный эндокринологический центр



Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования

Военно-Медицинская Академия, кафедра терапии
усовершенствования врачей №1

**Рак щитовидной железы
(папиллярный, фолликулярный, медуллярный):
современные подходы к диагностике и лечению**

Слепцов И.В.

Распространенность узлового зоба

(по данным ПДК «Тиробус»)

Северо-Запад России – 26,7% населения

Женщины старше 60 лет – 58%

Мужчины старше 60 лет – до 24%

Основные принципы

- Объемные образования ЩЖ выявляются у очень широкого круга лиц
- Около 5% узлов щитовидной железы являются злокачественными (рак ЩЖ)
- Возможность «перерождения» доброкачественных узлов ЩЖ в рак отрицается
- Доброкачественные (коллоидные) узлы щитовидной железы не несут серьезной опасности для пациента

Основная задача

Ранняя диагностика рака

```
graph TD; A[Ранняя диагностика рака] --> B[Рак или подозрение на рак]; A --> C[Доброкачественный узел]; B --> D[Оперативное лечение]; C --> E[Максимально консервативная тактика];
```

Рак или
подозрение на рак

Оперативное
лечение

Доброкачественный
узел

Максимально
консервативная
тактика

Частота выявления рака не зависит от
объема и количества узлов, уровня
гормонов и титра антител

УЗИ, сканирование, КТ, МРТ и другие
методы визуализации не позволяют
исключить злокачественность узла

**Тонкоигольная биопсия –
единственный надежный способ
диагностики рака ЩЖ**

Показания к проведению биопсии

Наличие узла размером 1 см или более

- семейный анамнез
- облучение
- подозрительные
сонографические
признаки

для узлов
менее 1 см

Варианты цитологических заключений

- коллоидный узел
- аутоиммунный тиреоидит

} доброкачественно

- карцинома (папиллярная, медуллярная, анапластическая, плоскоклеточная)
- сомнительные (фолликулярная опухоль)

} операция

- неинформативные (2-5%)

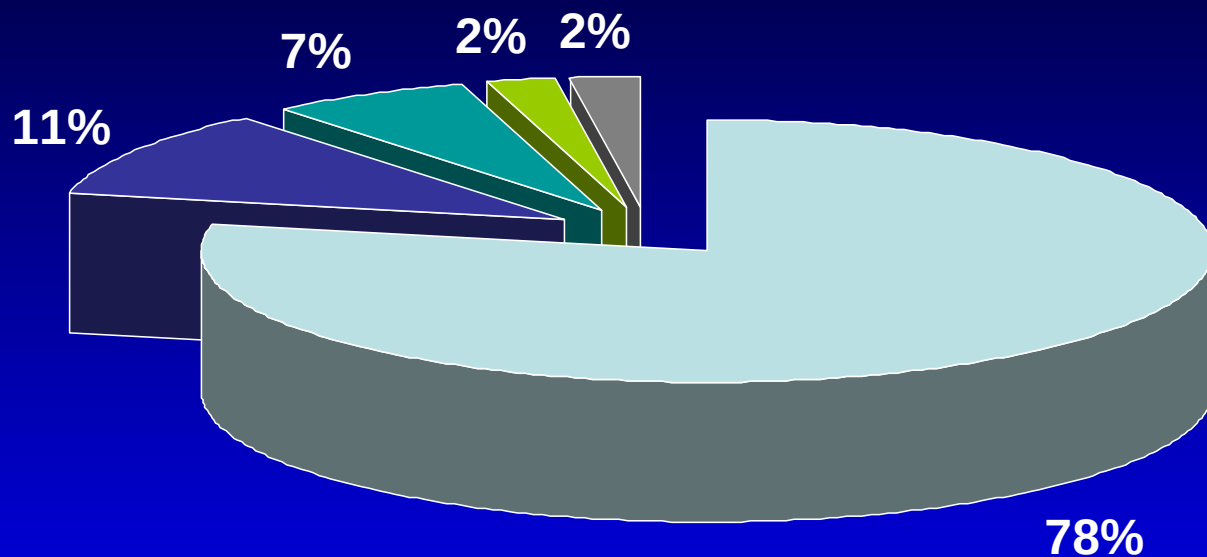
} повтор биопсии

Рак щитовидной железы: общие вопросы

Рак щитовидной железы: гистологические типы

- папиллярный – 80%
- фолликулярный – 11%
- гюртлеклеточный – 3%
- медуллярный – 4%
- анапластический – 2%

Рак щитовидной железы: гистологические типы (СЗОМЦ, 2005-2008)



■ папиллярный рак

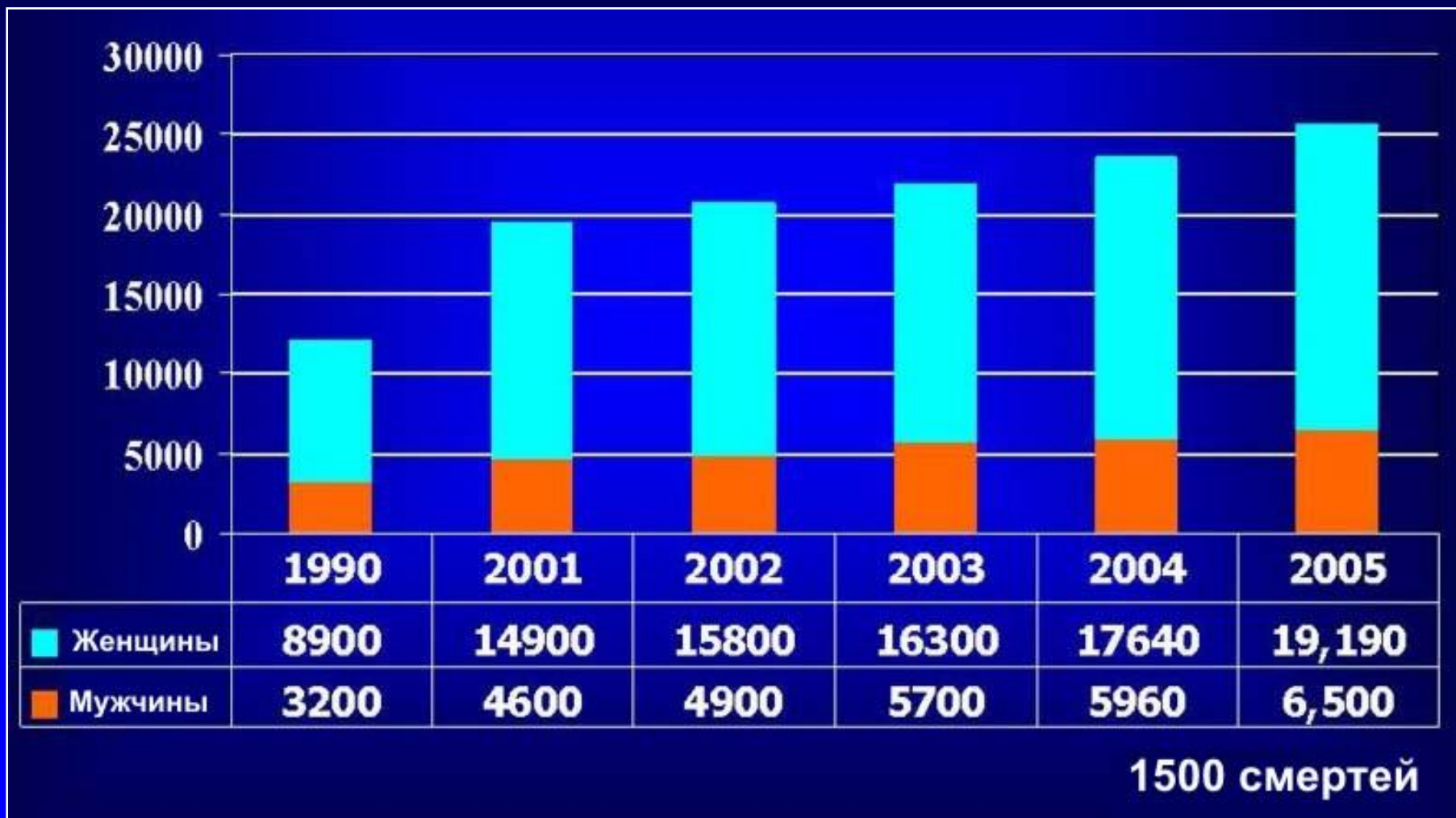
■ фолликулярный рак

■ медуллярный рак

■ лимфома

■ метастатическое поражение

Динамика заболеваемости



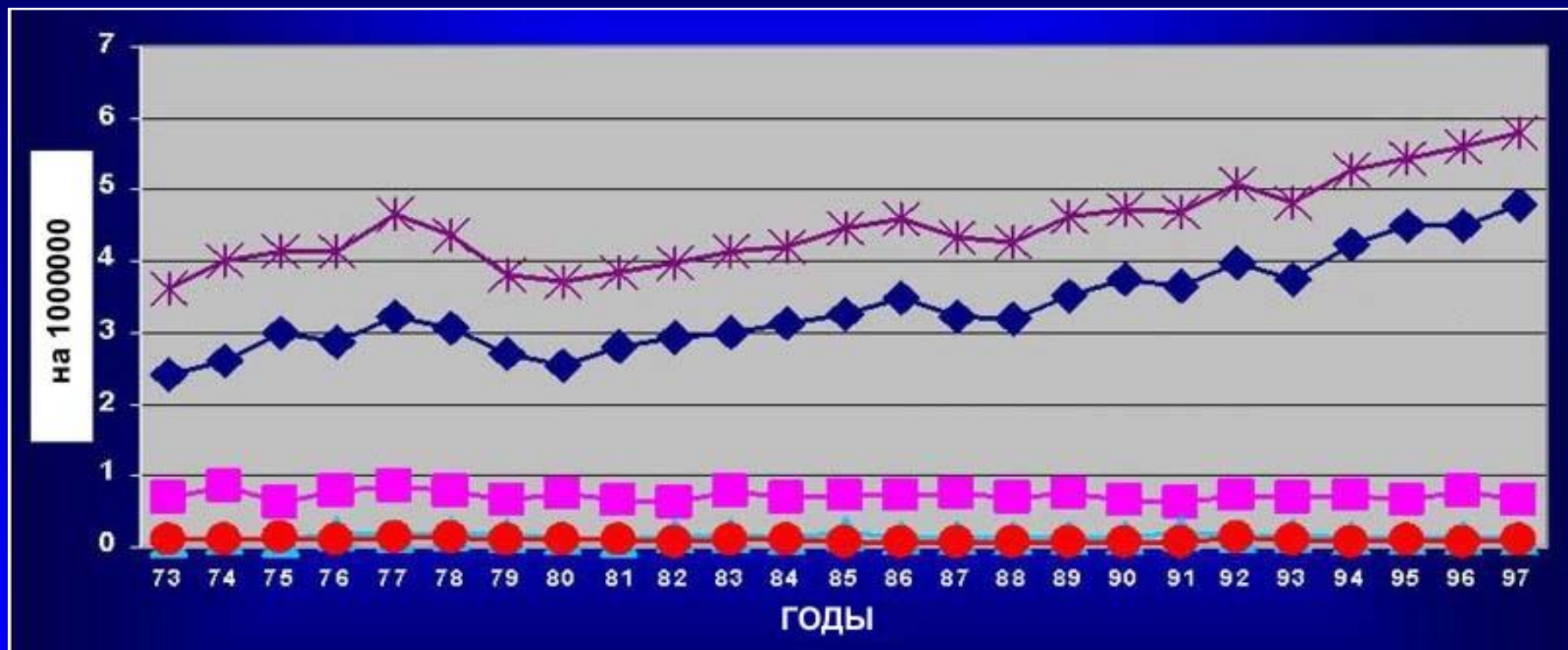
Существует ли рост заболеваемости?

SEER database 1973-2002:

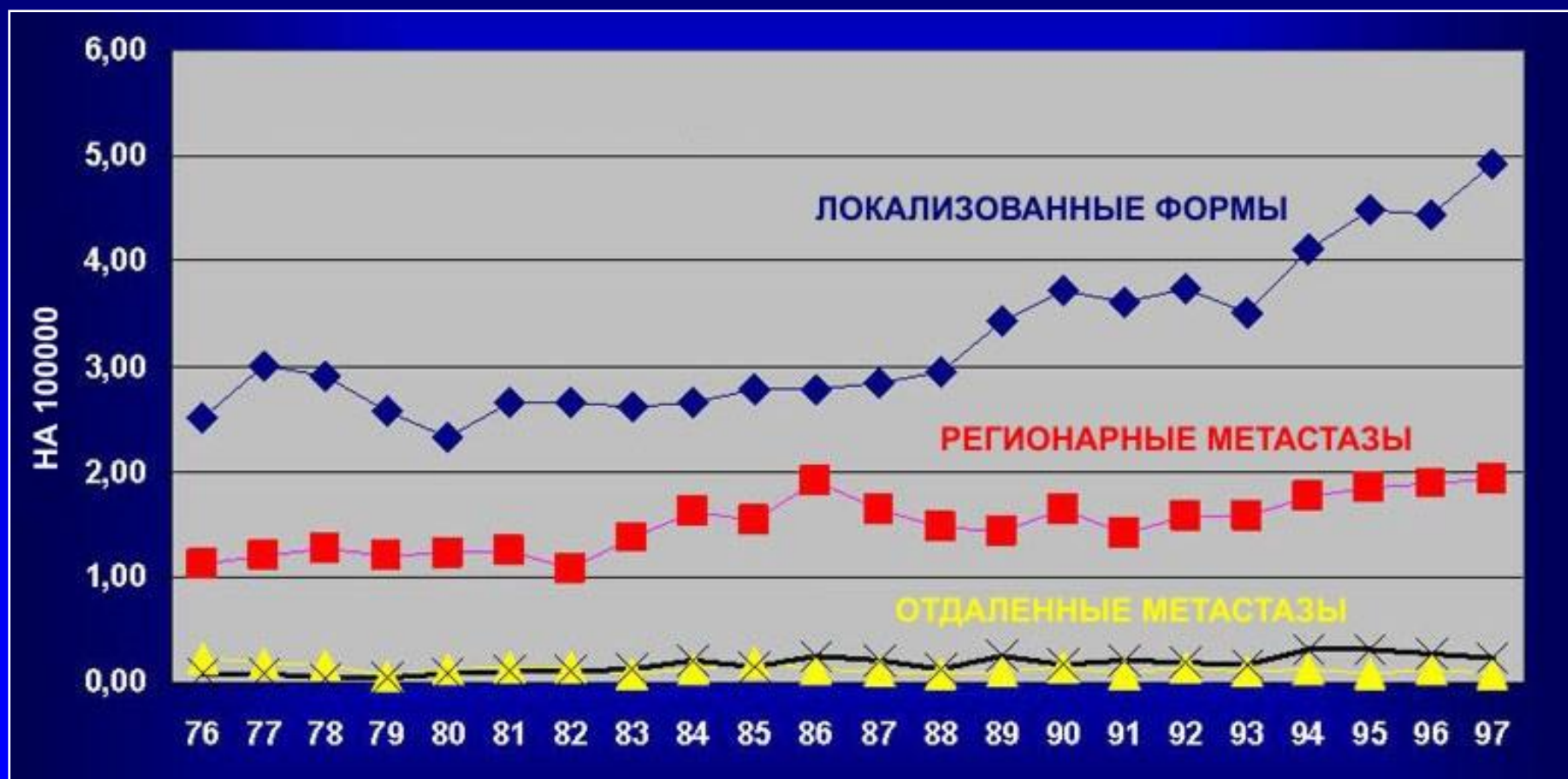
- рост заболеваемости с 3,6 на 100000 в 1973 до 8,7 на 100000 в 2002 (в 2,4 раза)
- повысилась роль папиллярного рака:
 - узлы до 1 см – 49%
 - узлы до 2 см – 87%
- смертность не повысилась – 0,5 на 100000

Речь идет о повышении качества диагностики,
а не о реальном росте заболеваемости!

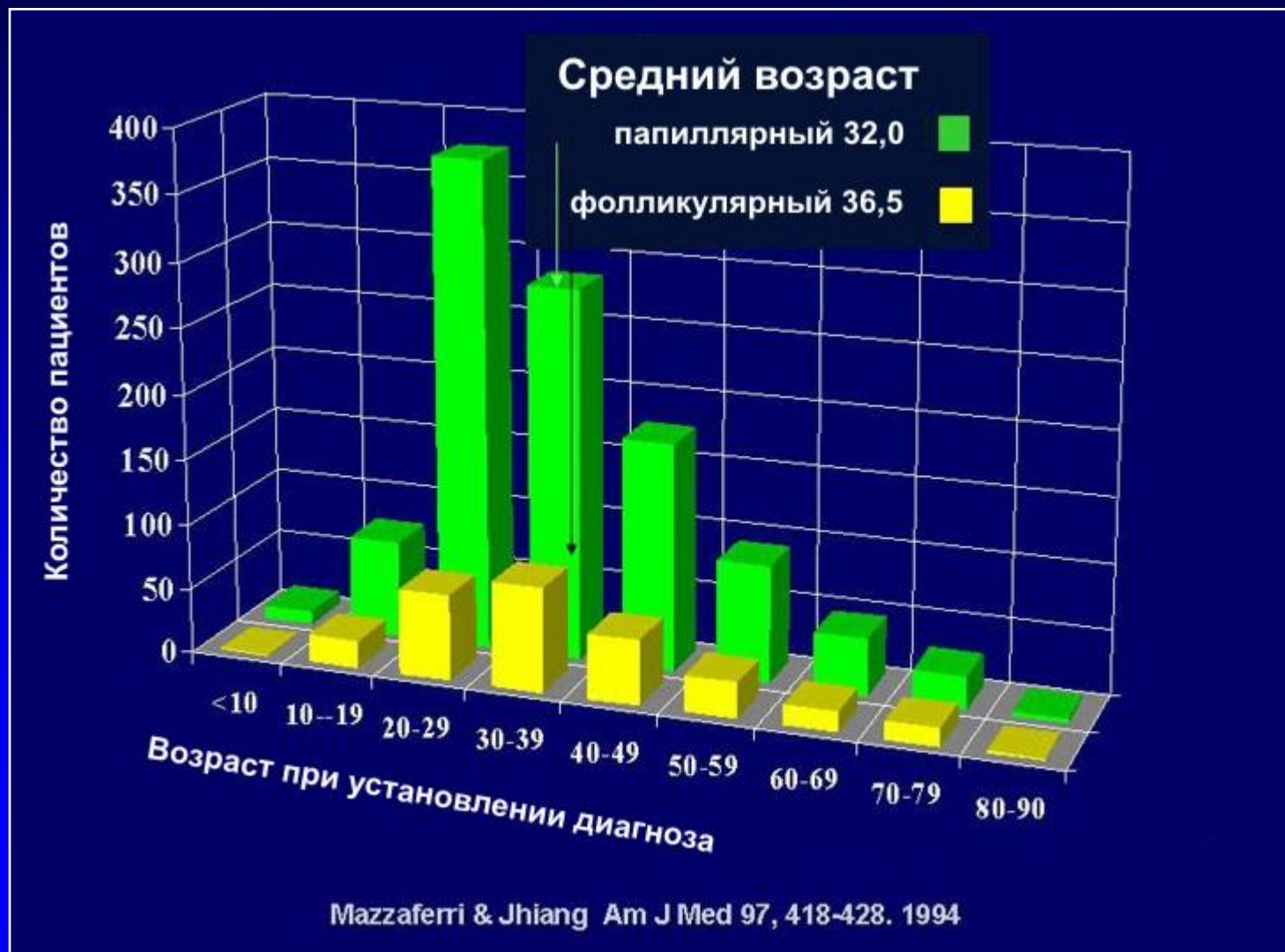
Динамика заболеваемости по гистологическим типам



Динамика заболеваемости папиллярным раком с учетом распространенности (женщины)



Заболеваемость в зависимости от возраста



Дифференцированный
рак щитовидной железы:
папиллярный
фолликулярный
гюртлеклеточный

CONSENSUS STATEMENT

European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium

Furio Pacini, Martin Schlumberger¹, Henning Dralle², Rossella Elisei³, Johannes W A Smit⁴, Wilmar Wiersinga⁵ and the European Thyroid Cancer Taskforce

Section of Endocrinology and Metabolism, University of Siena, Via Broletto, 53100 Siena, Italy; ¹Service de Médecine Nucléaire, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ²Department of General, Vascular and Vascular Surgery, University of Halle, Germany; ³Department of Endocrinology, University of Pisa, Italy; ⁴Department of Endocrinology and Metabolic Disease, Leiden University Medical Center, The Netherlands and ⁵Department of Endocrinology and Metabolism, University of Amsterdam, The Netherlands

(Correspondence should be addressed to F Pacini; Email: pacini@unisi.it)

Introduction

Thyroid cancer (<1%) but accounting for 1% of all cancer deaths. The latter are variable according to patients, the general population, endocrine cancer, male, increasing (2), with the (nearly 80%) and treatment of differentiated thyroid cancer requires a

multidisciplinary approach involving endocrinology, internal medicine, nuclear medicine, oncology, endocrine (general or head and throat) surgery and even general practice operating in different settings not always equipped with the appropriate services (such as specialized centers, general hospitals and peripheral centers). Not infrequently among European countries, epidemiology may differ according to different environment, probably reflecting different clinical practice or pathogenetic factors, which may change the presentation and the management strategy. In addition, in recent decades, the clinical presentation of differentiated thyroid cancer has been changing from advanced cases requiring intense treatment and surveillance to cancers detected by fortuitous neck ultrasonography (US) requiring less aggressive treatment and follow-up. Diagnostic and treatment tools have also improved in recent years (sensitive assays for serum thyroglobulin measurement, neck US, recombinant human thyrotropin (rhTSH)), thus allowing for less invasive and uncomfortable procedures for the patients. Altogether, these considerations dictate the need for applying the more effective, less invasive and less expensive procedures able to guarantee the best management and the best quality of life for a disease that, albeit having an intrinsic low mortality, requires life-long follow-up care.

appointment of two thyroid cancer experts for each country. Twenty five countries answered positively and appointed a total of 50 experts who created a taskforce with two coordinators for the development of the consensus. They identified the most relevant diagnostic and therapeutic issues as listed below:

- pre-surgical evaluation of thyroid nodules;
- surgical treatment;
- tumor-node-metastasis (TNM) and other prognostic systems;
- post-surgical administration of radioiodine;
- follow-up: role of diagnostic whole body scan (WBS), role of thyroglobulin (Tg), anti-Tg antibodies (AbTg) and neck US;
- protocols for early and long-term follow-up;
- treatment of local and regional recurrences and of distant metastases.

These issues were discussed in a meeting that took place in Athens on 24 May 2005. The experts were advised to base their statements on clinical and scientific evidence whenever available in the current literature. The first session of the meeting was devoted to presentations on the state of the art for each selected issue, followed by an extensive discussion. In the second session, the experts

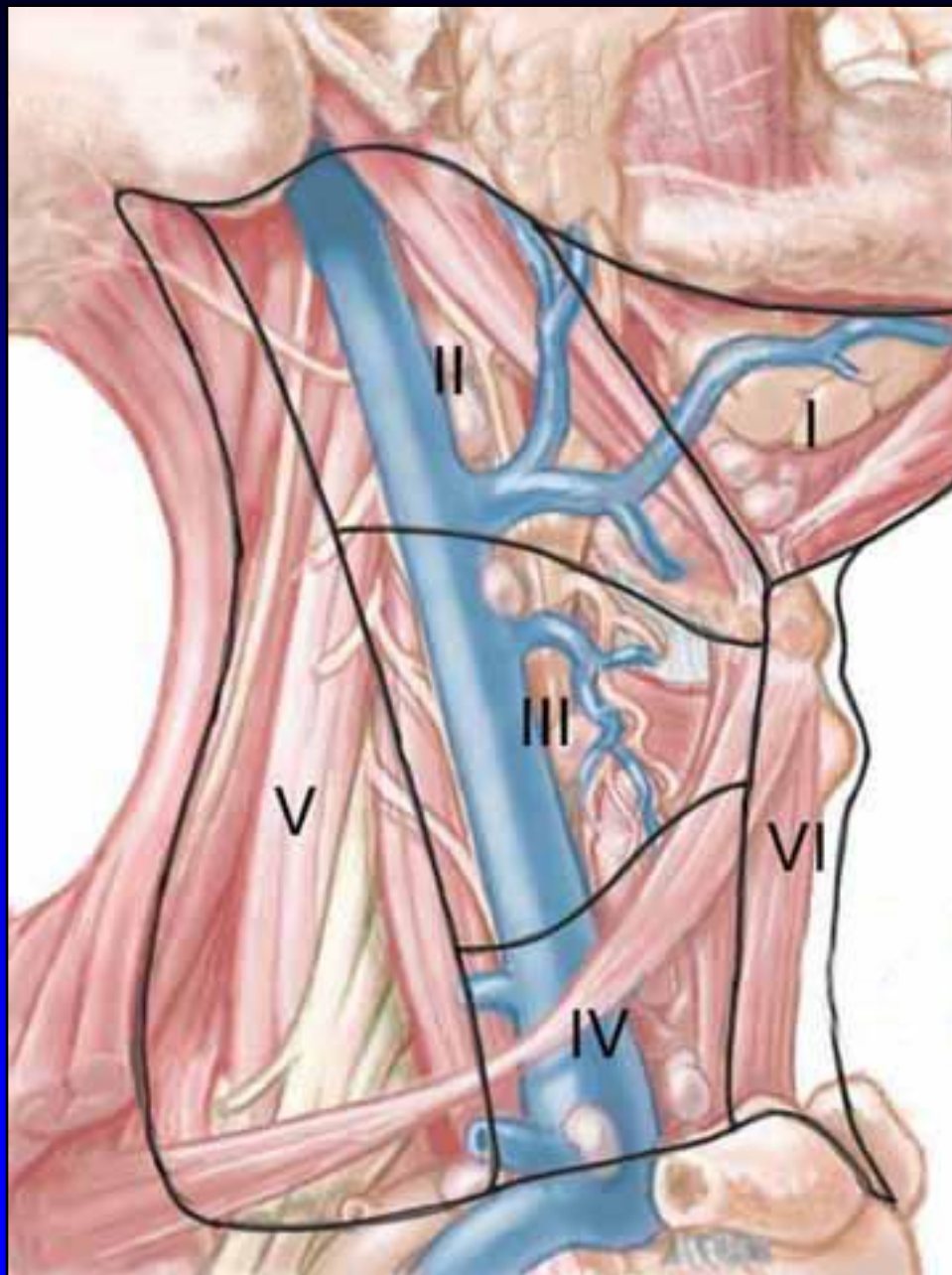
CONSENSUS STATEMENT

European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium

Furio Pacini, Martin Schlumberger¹, Henning Dralle², Rossella Elisei³, Johannes W A Smit⁴, Wilmar Wiersinga⁵ and the European Thyroid Cancer Taskforce

Европейский консенсус по лечению дифференцированного рака щитовидной железы 2006 г.

Схема
регионарного
деления
лимфоузлов шеи



TNM-классификация

T	1	опухоль менее 2 см без инвазии капсулы железы
	2	опухоль более 2 см, менее 4 см, без инвазии капсулы железы
	3	опухоль 4 см и более без инвазии капсулы ЩЖ, опухоль с инвазией капсулы и минимальным распространением за пределы ЩЖ
	4a	инвазия в подкожные ткани, трахею, пищевод, возвратный нерв
	4b	опухоль прорастает предпозвоночную фасцию, сонную артерию, грудные сосуды

TNM-классификация

N	0	регионарных метастазов нет
	X	наличие регионарных метастазов невозможно оценить
	1a	метастазы в зону VI (прегортанные, претрахеальные, паратрахеальные лимфоузлы)
	1b	метастазы в боковые лимфоузлы шеи (II-V), загрудинные лимфоузлы (VII)

TNM-классификация

M	0	отдаленных метастазов нет
	X	наличие отдаленных метастазов невозможно оценить
	1	отдаленные метастазы есть

TNM-классификация - стадии

	до 45 лет	45 лет и старше
I	T...N...M0	$T_1N_0M_0$
II	T...N...M1	$T_2N_0M_0$
III	---	$T_3N_0M_0, T_{1-3}N_{1a}M_0$
IVA	---	$T_{4a}N_{0-1a}M_0$ $T_{1-4a}N_{1b}M_0$
IVB	---	$T_{4b}N...M_0$
IVC	---	$T...N...M_1$

Комбинированное лечение рака ЩЖ



Рак щитовидной железы

=

тиреоидэктомия

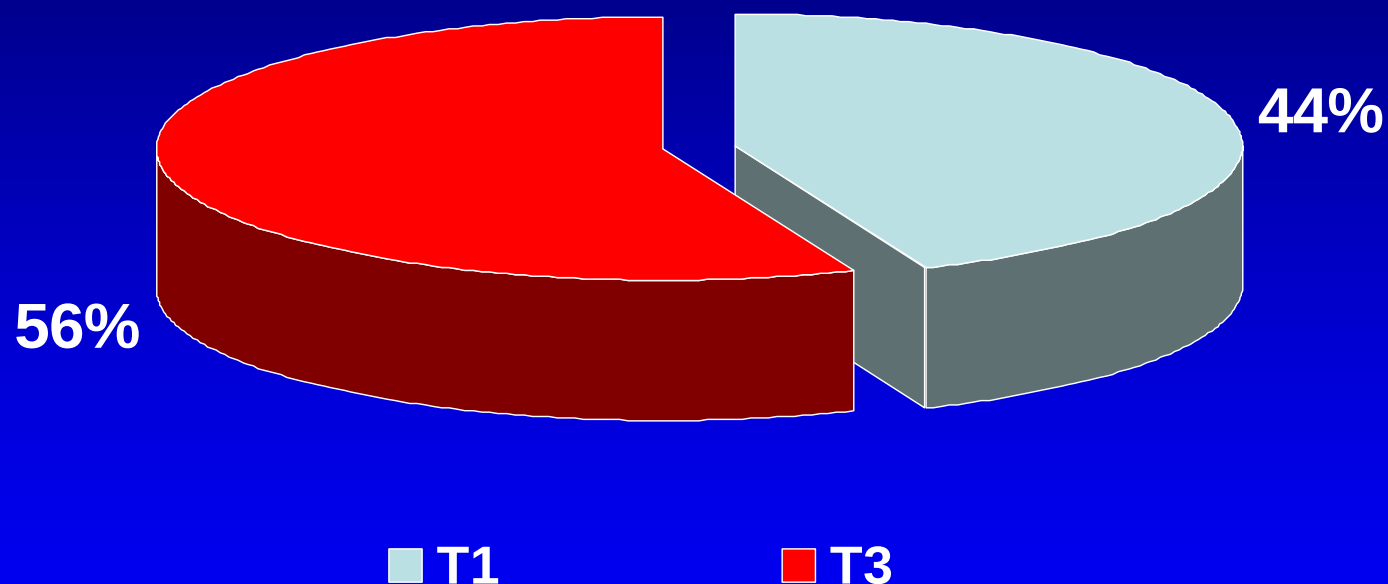


Возможно проведение гемитиреоидэктомии:

- дифференцированный рак
- размер опухоли до 10 мм
- нет данных о поражении лимфоузлов
- нет данных об отдаленном метастазировании
- нет данных об облучении в анамнезе
- нет данных о семейном риске
- высокодифференцированные подтипы опухоли

?

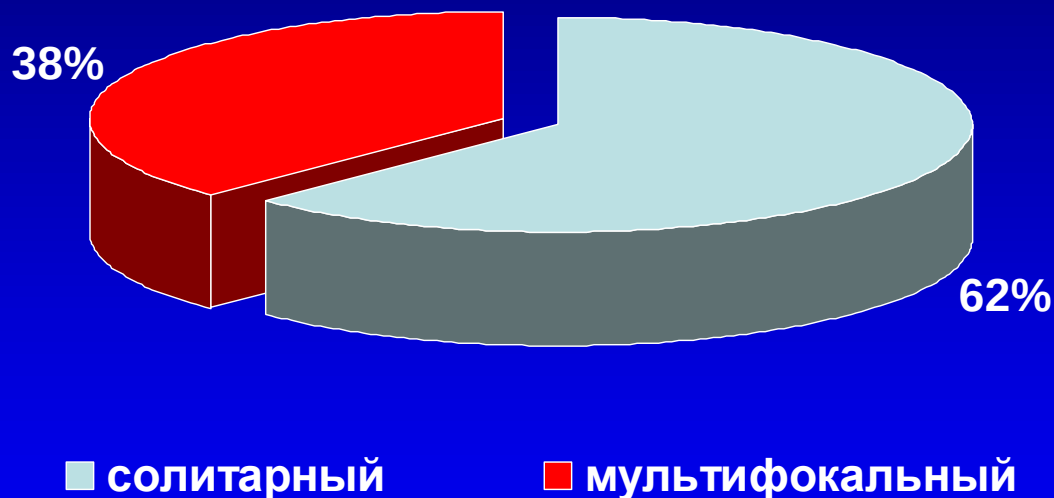
Структура узлов до 2 см:



Опухоли до 2 см – чаще с поражением капсулы !



Вероятность выявления мультифокальной опухоли:



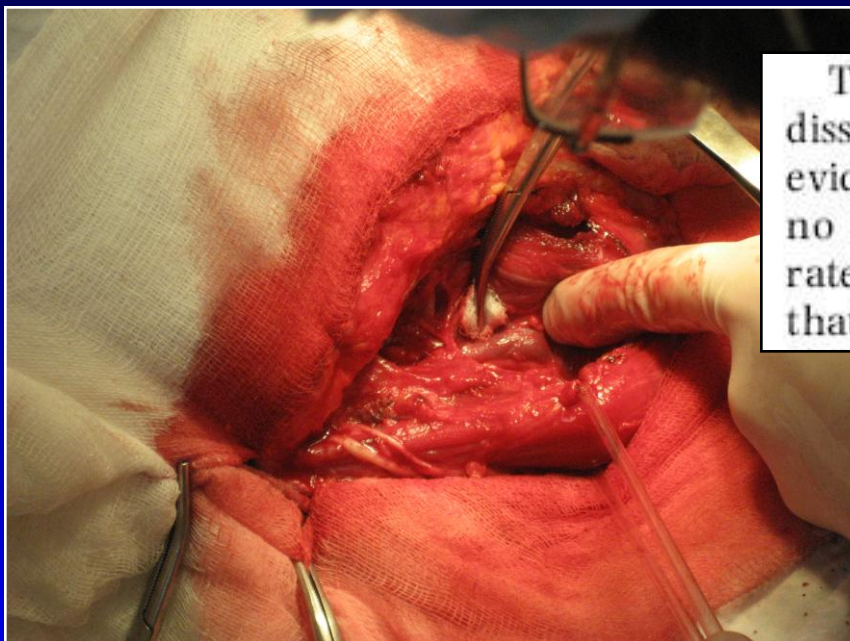
38% опухолей - мультифокальные !

Преимущества тиреоидэктомии

- снижение вероятности рецидива (мультифокальные опухоли)
- возможность проведения радиоiodтерапии
- мониторинг по уровню тиреоглобулина
- возможность сканирования всего тела

Частота осложнений не увеличивается !

Центральная шейная лимфодиссекция



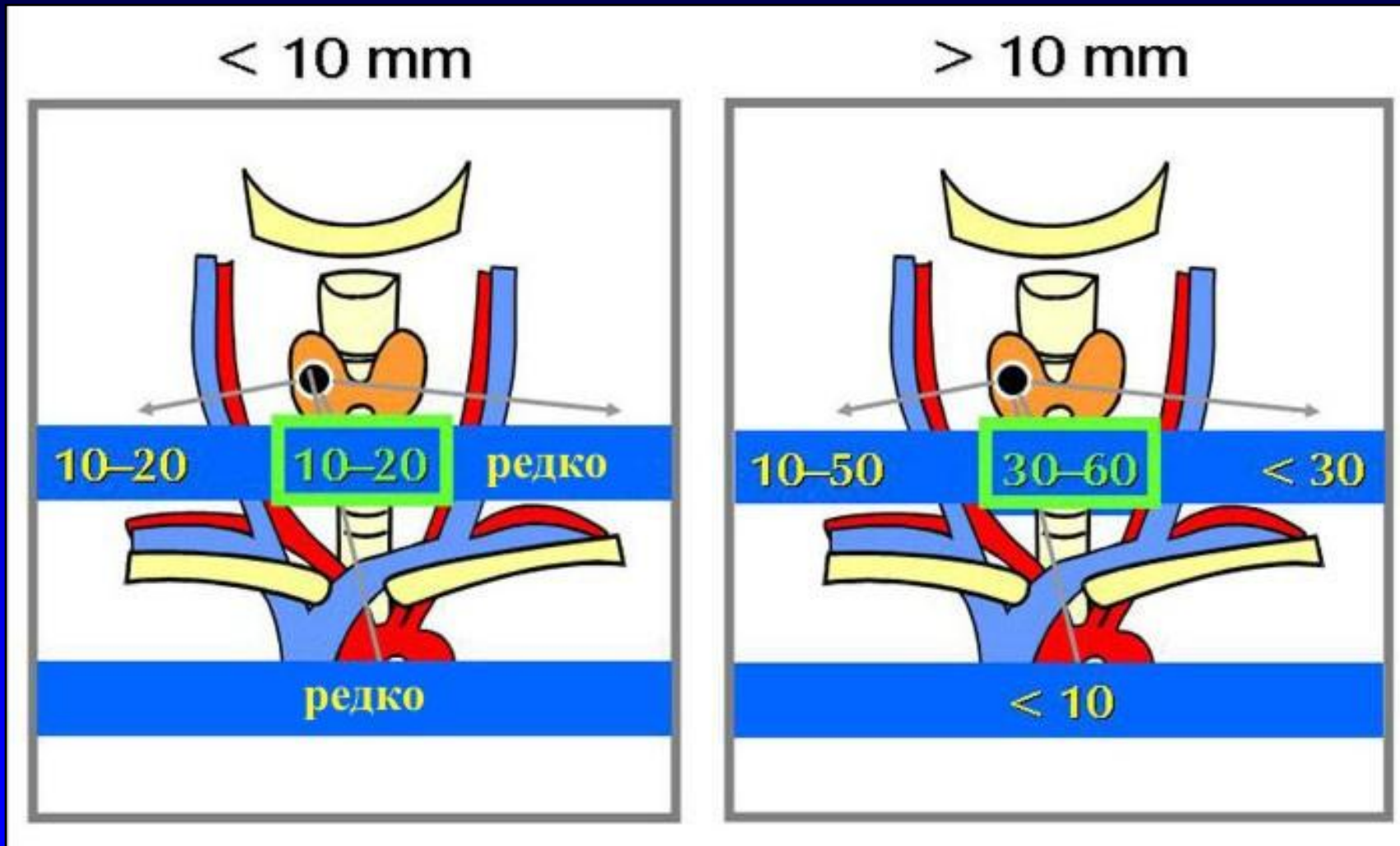
The benefits of prophylactic 'en bloc' central node dissection in the absence of pre- or intraoperative evidence for nodal disease are controversial. There is no evidence that it improves recurrence or mortality rates, but it permits an accurate staging of the disease that may guide subsequent treatment and follow-up.

Вероятность поражения
лимфоузлов – до 60%

Опасности диссекции:

- вероятность повреждения n.recurrens
- вероятность нарушения функции околощитовидных желез

Поражение лимфоузлов при папиллярном раке

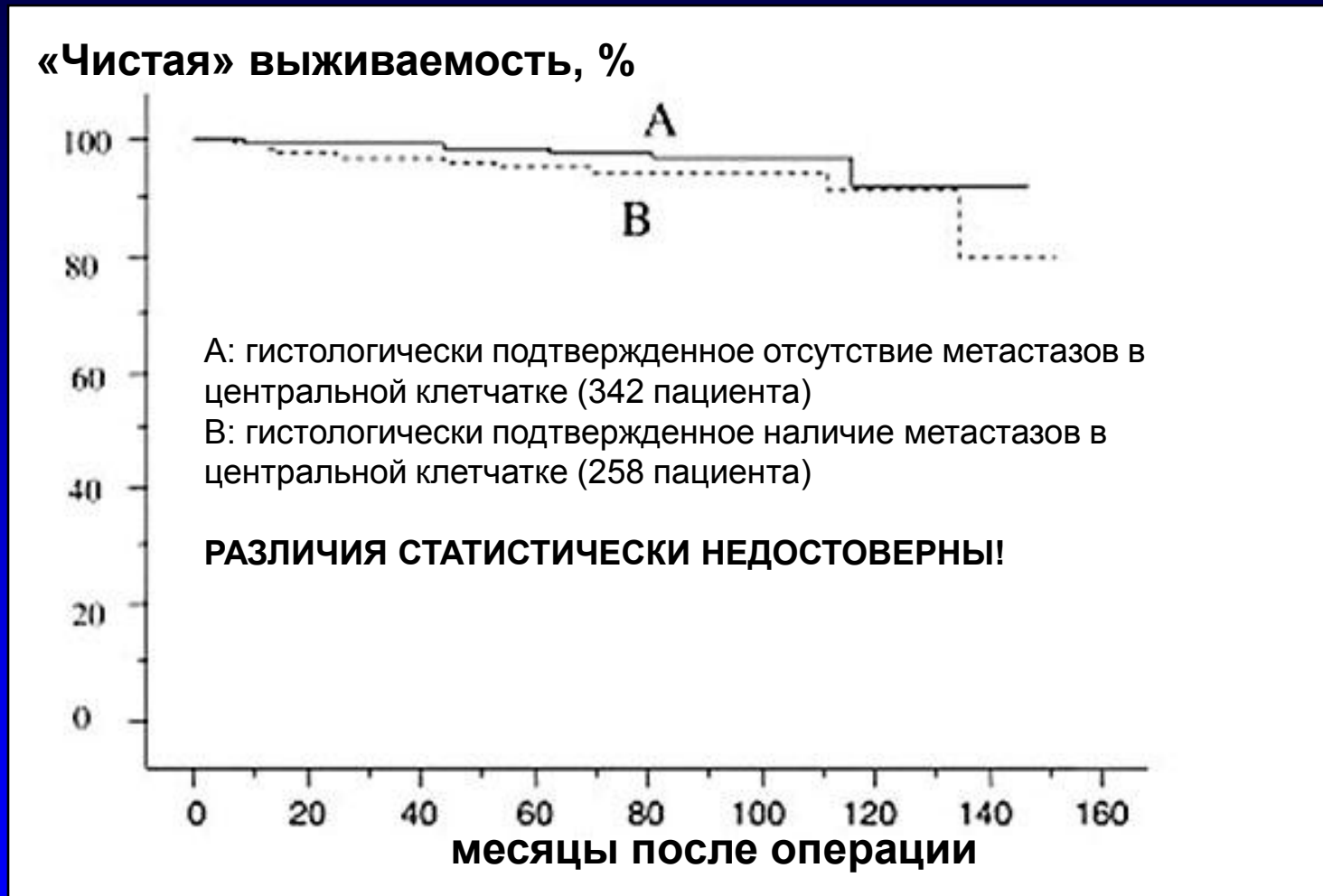


Профилактическая или лечебная ЦЛД при ПРЩЖ?

	без ЦЛД (n=155)	профил. ЦЛД (n=255)	лечебная ЦЛД (n=24)
Регионарный рецидив (%)			
- лимфоузлы	0,7	0	8,3
- лимфоузлы + ЩЖ	0	0,4	8,3
- ЩЖ	0	0	4,2
Отдаленные метастазы	0	0	0
Смерть от опухоли	0	0	0

ПРЩЖ < 1 см, 414 пациентов. Wada et al., Ann. Surg. 2003: 399-407

Профилактическая или лечебная ЦЛД при ПРЩЖ?



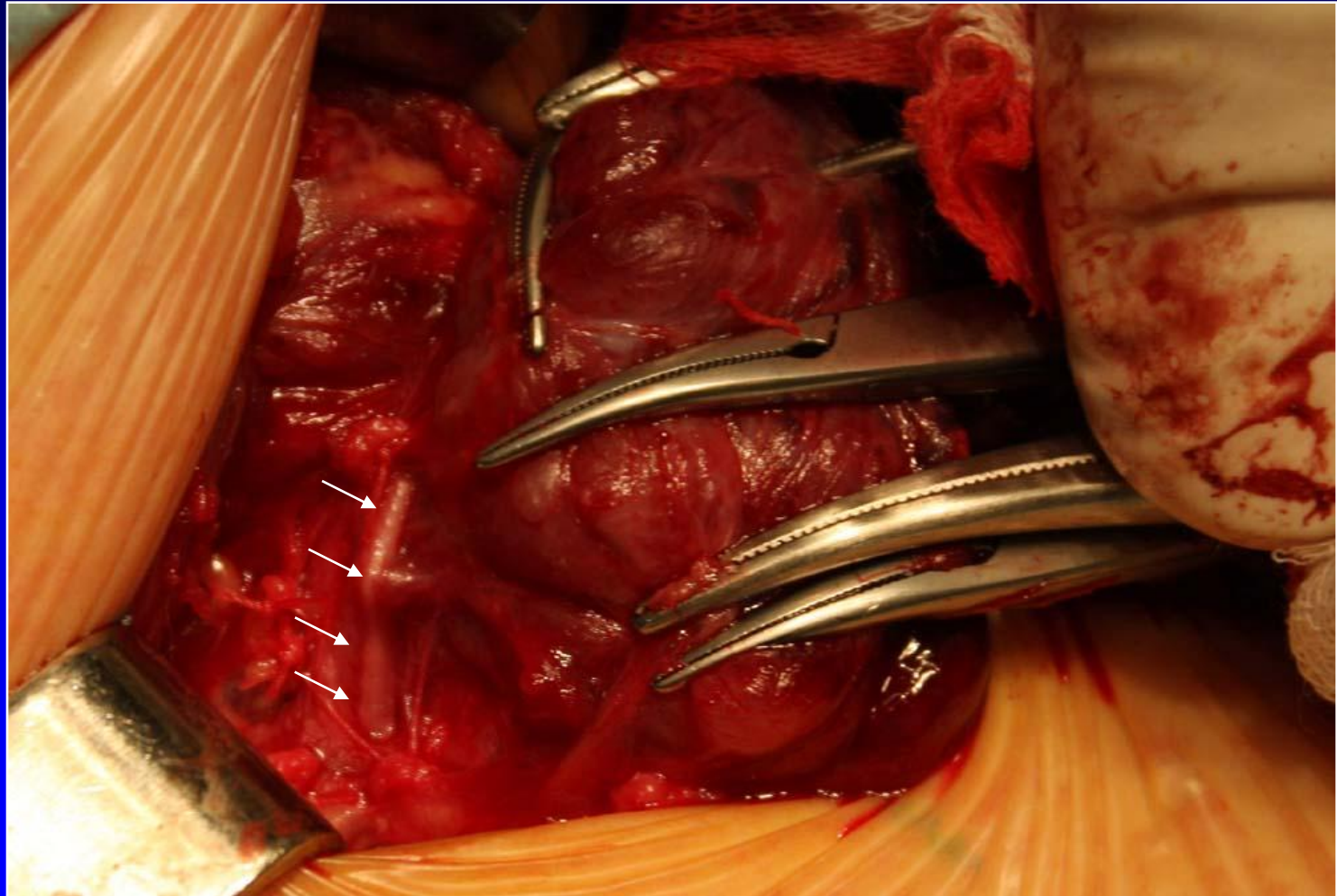
ПРЩЖ < 1 см, 600 пациентов. Ito et al., WJS. 2006: 30: 91-99

Профилактическая центральная шейная лимфодиссекция

- не влияет на выживаемость
- не определяет риск местного рецидивирования опухоли
- не определяет риск отдаленного метастазирования
- является фактором риска развития пареза возвратного нерва и послеоперационного гипопаратиреоза
- позволяет точнее стадировать болезнь и определять показания к терапии радиоактивным йодом

До сих пор – дискуссионная тема

Интраоперационный контроль состояния гортанных нервов



Мониторинг околощитовидных желез



Заявка на изобретение:
«Методика интраоперационной визуализации околощитовидных желез при центральной шейной лимфодиссекции»

Комбинированное лечение рака ЩЖ



Эффективность терапии радиоактивным йодом

Метаанализ. Sawka et al., JCEM, 2004

Исследование	N	Наблюдение, годы	Влияние на смертность	Влияние на рецидив
Огайо	1510	16,6	P<0.0001	P<0.016
UCSF	187	10,6	не дост.	P<0.0001
Гонг Конг	587	9,2	не дост.	
Торонто	382	10,8	не дост.	
Иллинойс	2282	6,5	не дост.	
Гундерсен	177	7,2		не дост.
Андерсон	1599	11		P<0.001
Villejuif	273	7,3		не дост.
Мехико	229	5		не дост.
Пиза	964	12	не дост.	P<0.001
Клиника Мейо	2444	>25	не дост.	не дост.

Показания к лечению I^{131} базируются на морфологических характеристиках опухоли (система TNM), определенных после оперативного лечения

Показания к терапии радиоактивным йодом и их доказательность (Европейский консенсус, 2006)

Группа пациентов	Преимущества радиойодтерапии
Группа очень низкого риска (T1N0M0, T<1 см)	не доказаны
Группа низкого риска (T1N0M0, T<1 см, T2N0M0)	может уменьшить риск рецидива, но существуют разногласия
Группа высокого риска (T3 и T4, N1, M1)	доказано снижение риска рецидива и смертности

Показания к терапии радиоактивным йодом

- размер опухоли более 2 см (T2 и более)
- поражение капсулы железы (T3)
- поражение регионарных лимфоузлов (N1)
- отдаленные метастазы (M1)
- неблагоприятная гистология (высококлеточный, колонноклеточный, диффузно склеротический варианты папиллярного рака, широкоинвазивный фолликулярный рак)

Обнинск – 55000 рублей
Беларусь – 25000 рублей

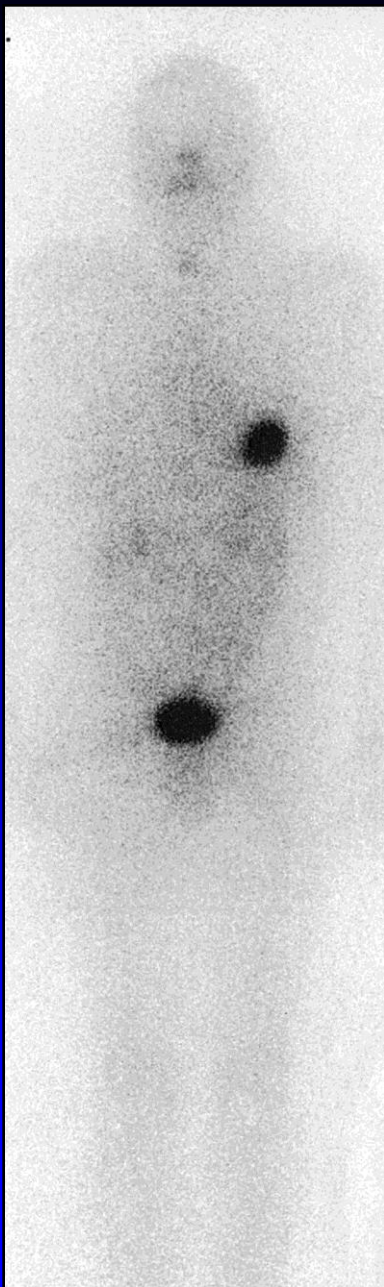
Чем РИТ помогает в лечении?

- радиойодтерапия – основной метод лечения отдаленных метастазов опухоли в легкие и печень
- радиойодтерапия снижает вероятность рецидива опухоли в 2-8 раз

Тип поражения	Полная ремиссия (%)	10-летняя выживаемость (%)
Легкие (микроузлы)	86	92
Легкие (макроузлы)	14	11
Кости	8	12

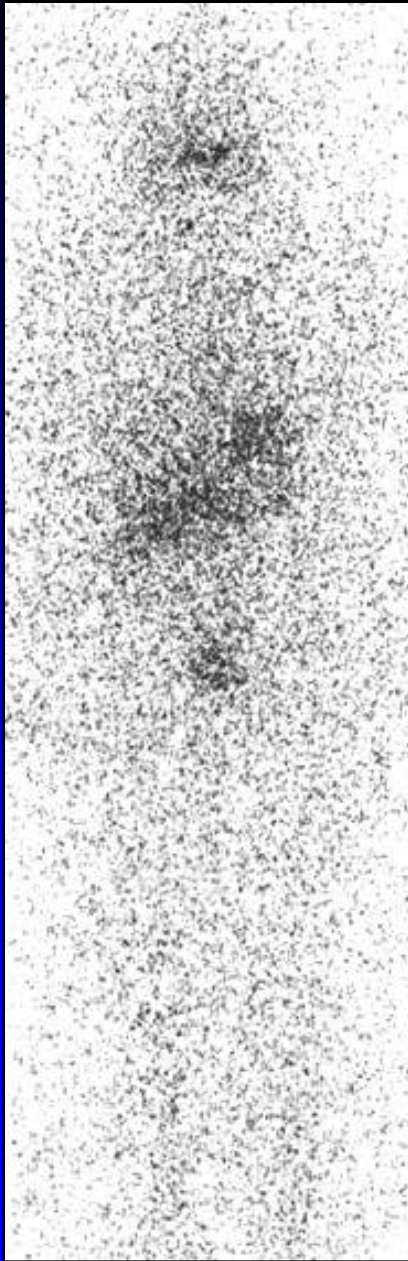
Чем РИТ помогает в диагностике?

- удаление остаточной ткани ЩЖ устраняет остаточную выработку ТГ и выводит пациентов на нулевой уровень ТГ
- после устранения остаточной ткани ЩЖ любой определяемый уровень ТГ свидетельствует о наличии рецидива опухоли
- устранение остаточной ткани ЩЖ позволяет повысить чувствительность сканирования всего тела с I^{131}
- сканирование всего тела после применения лечебной дозы радиоiodа обладает высокой чувствительностью



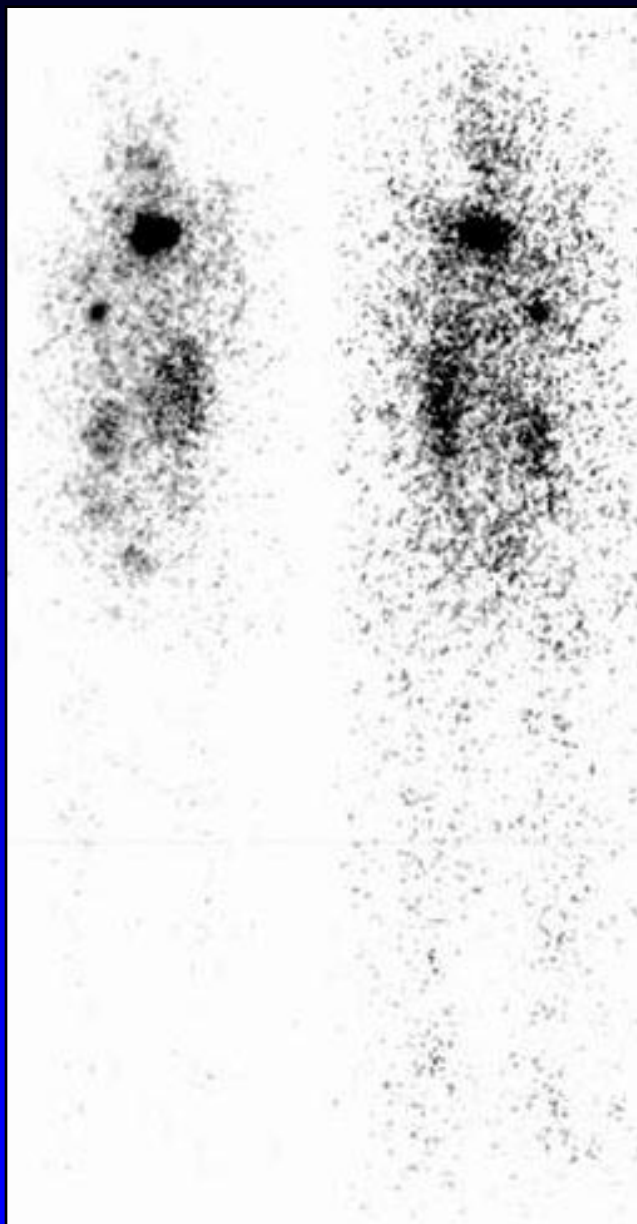
Сканирование
всего тела после
терапии
радиоактивным
йодом

$T_1N_0M_0$



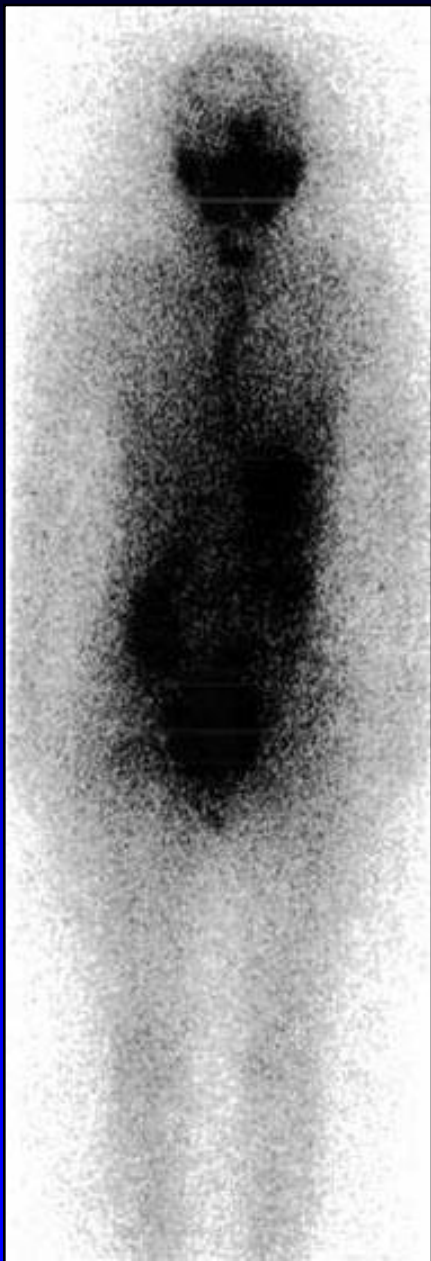
Сканирование
всего тела после
терапии
радиоактивным
йодом

$T_3N_0M_0$



Сканирование
всего тела после
терапии
радиоактивным
йодом

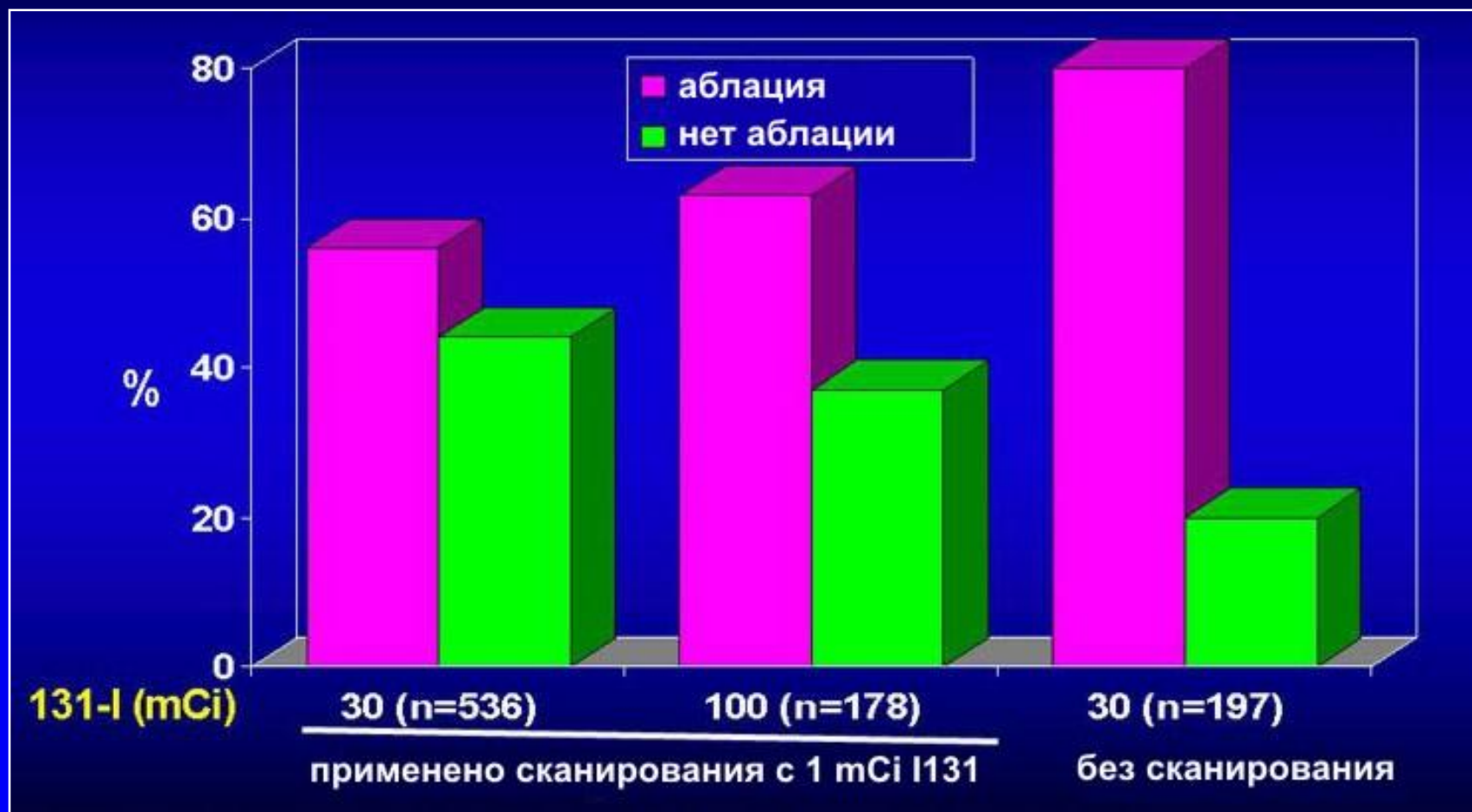
$T_3N_{1a}M_1$



Сканирование
всего тела после
терапии
радиоактивным
йодом

$T_3N_{1b}M_1$

Применять ли диагностическое сканирование перед терапией радиоактивным йодом?



Bianchi F. et al., Thyroid 15 (suppl. 1), 2005

Какую активность I^{131} лучше использовать?

Исследование	Процент полной аблации остатка ЩЖ		
	30 mCi	50 mCi	100 mCi
Creutzig, 1987	50%	не иссл.	60%
Johansen, 1991	58%	не иссл.	52%
Bal, 1996	63%	78%	74%
Sirisalipoch, 2004	не иссл.	65%	89%
Bal, 2004	83%	82%	не иссл.
Bianchi, 2005	80%	не иссл.	не иссл.
Всего	71%	75%	77%

Возможные осложнения радиойодтерапии

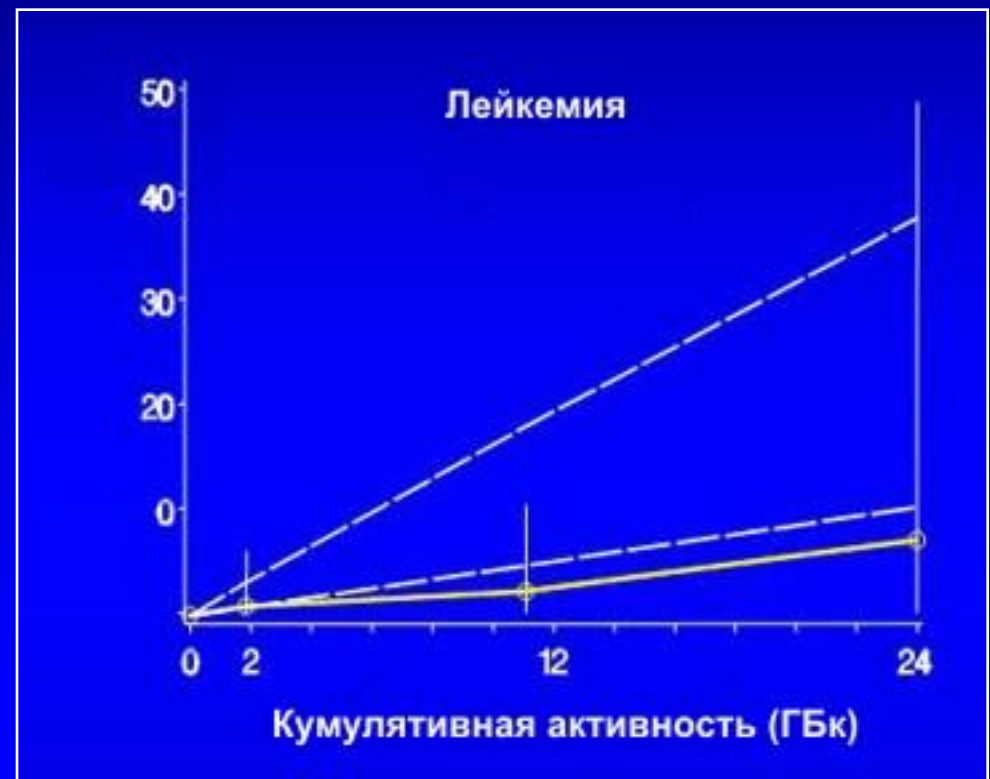
- тошнота, рвота
- радиационный тиреоидит (при большом остатке ЩЖ)
- отек шеи
- лимфопения
- дакриоцистит, ксерофтальмия
- сиаладенит, ксеростомия
- легочный фиброз
- бесплодие

Потенциальный риск радиойодтерапии

- ретроспективный анализ 6841 пациентов после РИТ
- риск лейкемии и опухолей повышается с повышением кумулятивной активности I^{131}

- Риск высок при активности более 22 ГБк (600 мКи)
- 100 мКи: дополнительные 53 опухоли и 3 случая лейкемии на 100000 пациентов в 10 лет

Rubino et al., Br. J. Cancer, 2003



Комбинированное лечение рака ЩЖ

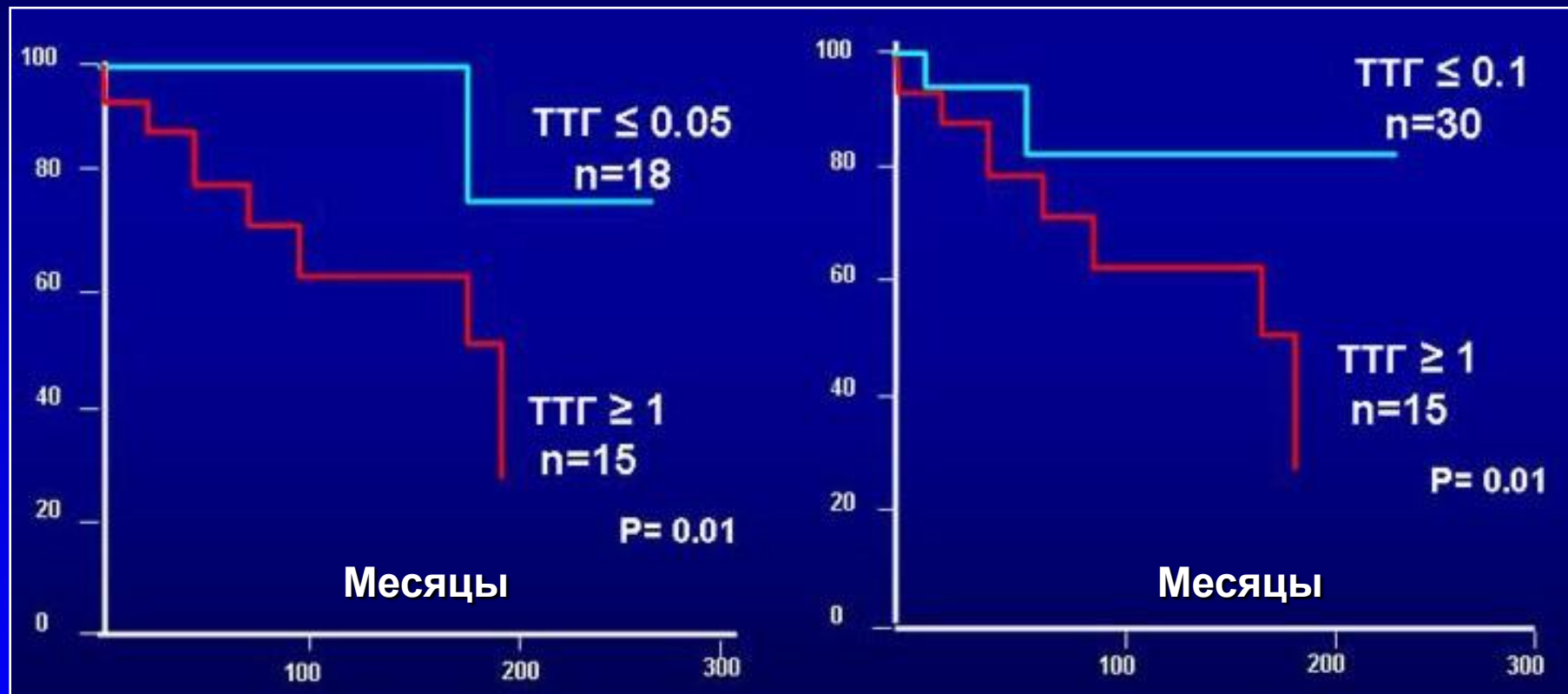


Супрессивная терапия L-тироксином



Biondi B. et al., 2005

Уровень снижения ТТГ как прогностический фактор у пациентов с ДРЦЖ

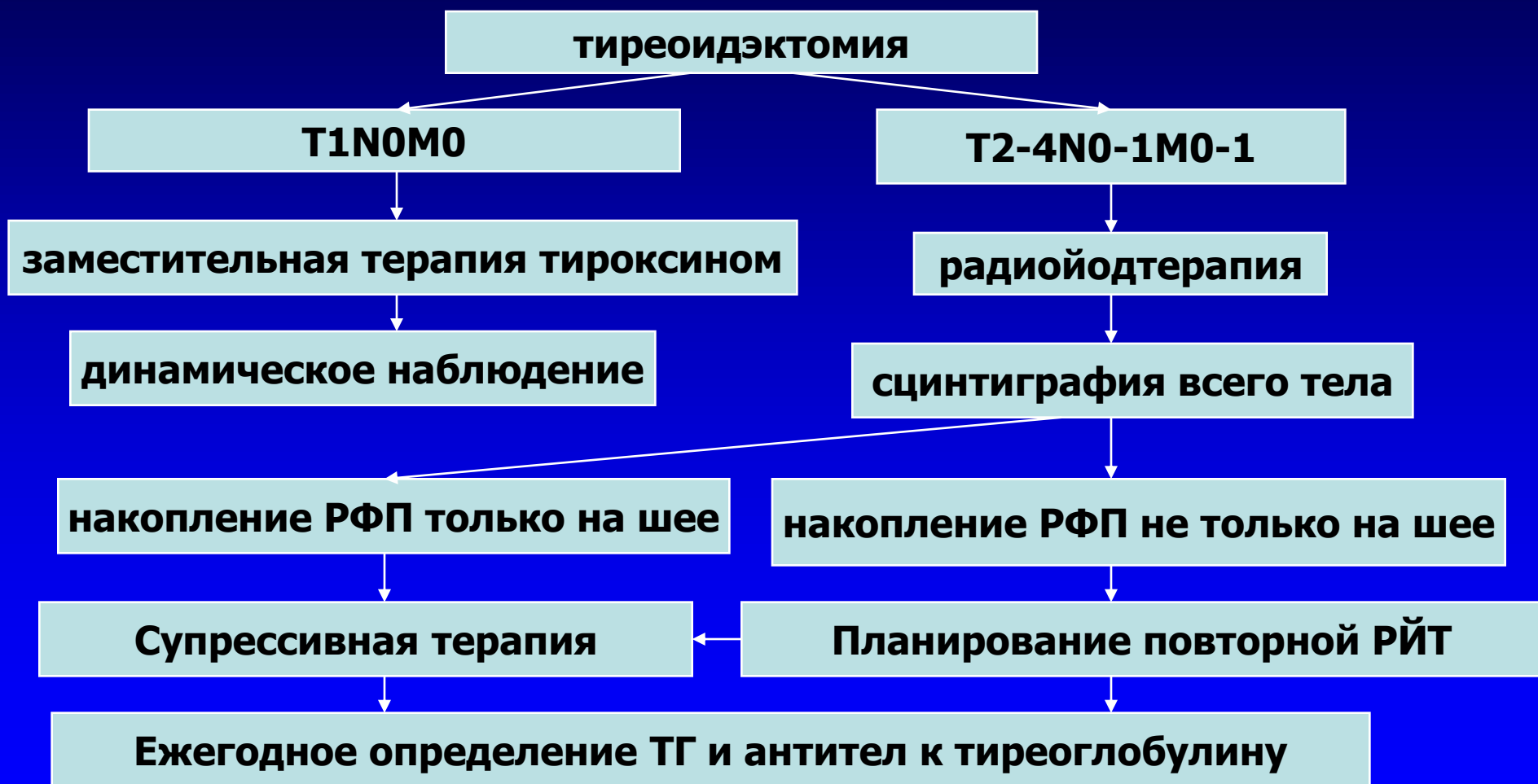


Супрессивная терапия L-тироксином

- может замедлить рост ТТГ-зависимых опухолей (высокодифференцированные карциномы)
- не влияет на ТТГ-независимые опухоли (низкодифференцированные опухоли)

Может не применяться у пациентов группы
низкого риска после полной ремиссии

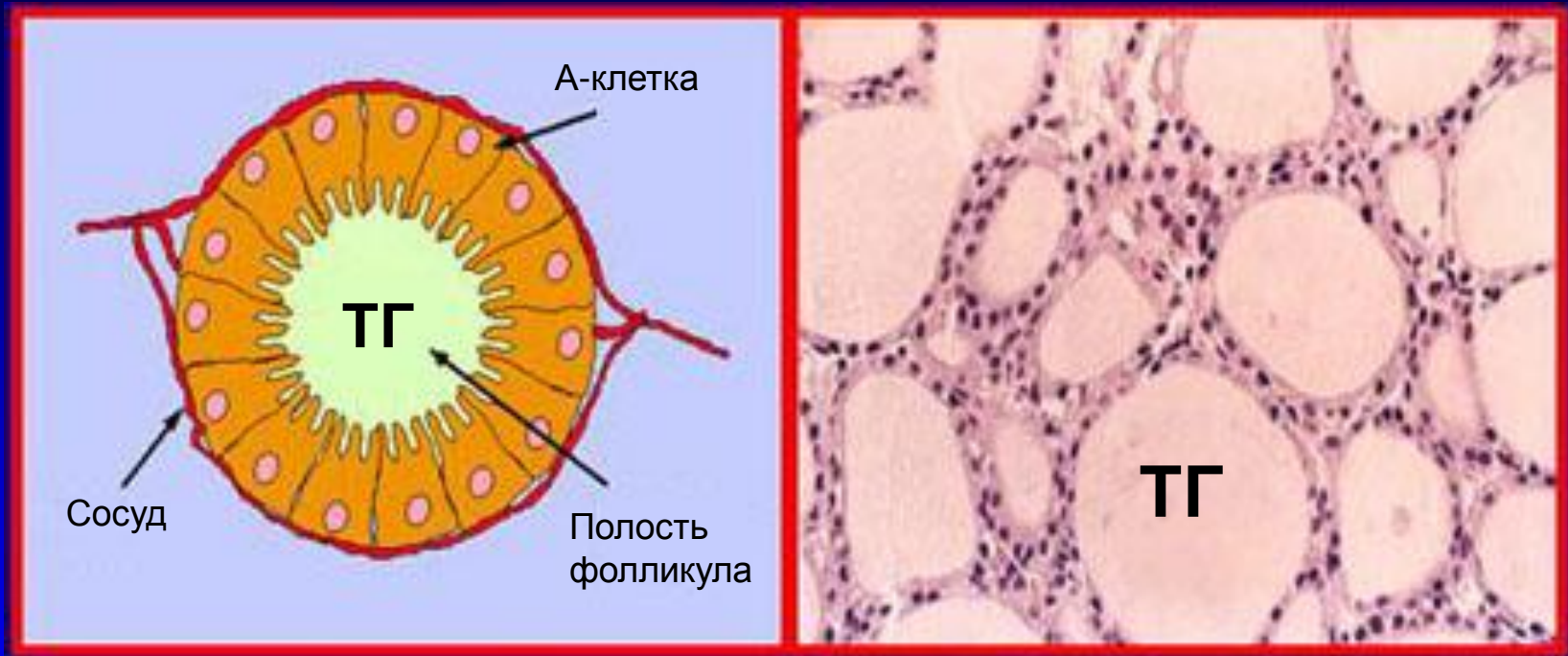
Алгоритм первичного ведения пациента с ДРЩЖ



Основные задачи при ведении пациентов с дифференцированным РЩЖ

- выявление и лечение местного рецидива опухоли, поражения лимфоузлов, отдаленных метастазов
- выявление излеченных пациентов
- назначение и подбор оптимальной дозы терапии L-тироксина

Тиреоглобулин (ТГ)



Тиреоглобулин вырабатывается только
в щитовидной железе !

Тиреоглобулин вырабатывается:

- в щитовидной железе
- в клетках дифференцированного рака щитовидной железы (в 100 раз слабее, чем в клетках ЩЖ)



Тиреоглобулин может использоваться для наблюдения пациентов только после полного удаления ткани ЩЖ

Тиреоглобулин (ТГ)

Анализ после тиреоидэктомии и РЙТ

Уровень в крови
<2 нг/мл



Опухоль и ЩЖ
удалены

Уровень в крови
>2 нг/мл



Опухоль
присутствует в
организме

Сложности при определении уровня ТГ

```
graph TD; A[Сложности при определении уровня ТГ] --> B[наличие антител к ТГ в крови (интерференция)]; A --> C[низкая чувствительность теста на фоне супрессивной терапии тироксином]; B --> D[необходимо определение АТ к ТГ при каждом определении ТГ]; C --> E[необходима отмена терапии тироксином для достижения уровня ТТГ ≥ 25 мкМЕ/мл];
```

наличие антител к ТГ
в крови
(интерференция)

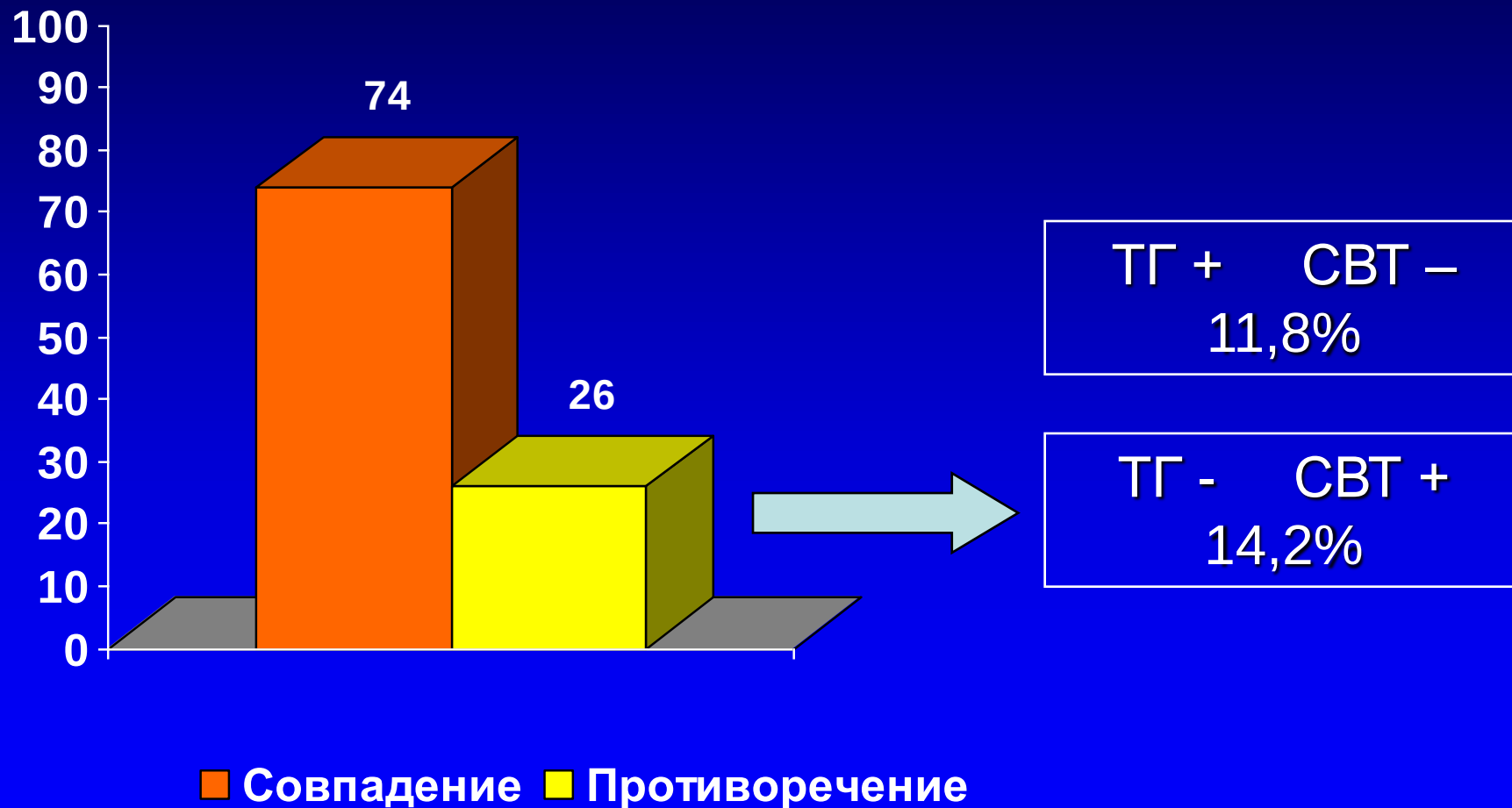
необходимо
определение АТ к ТГ
при каждом
определении ТГ

низкая
чувствительность теста
на фоне супрессивной
терапии тироксином

необходима отмена
терапии тироксином
для достижения уровня
ТТГ ≥ 25 мкМЕ/мл

Сравнение определения уровня ТГ и диагностического сканирования всего тела

Pachini F. et al., J. Nucl. Med., 1987



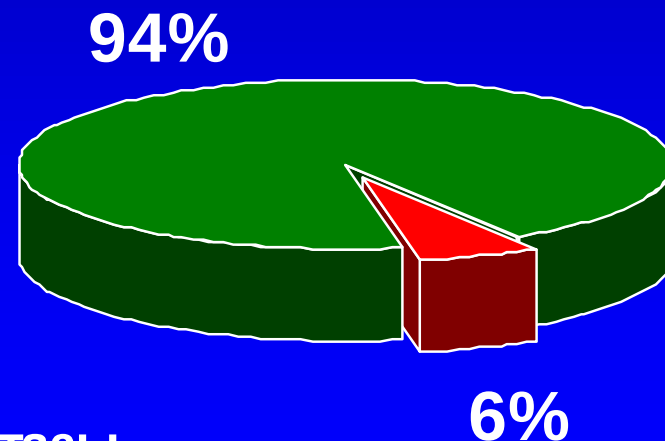
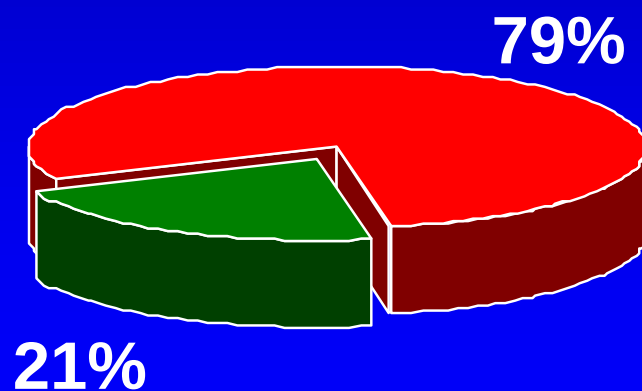
Сравнение определения уровня ТГ и диагностического сканирования всего тела

Pachini F. et al., J. Nucl. Med., 1987

ТГ + СВТ –
11,8%

ТГ – СВТ +
14,2%

Лечебная доза I^{131}



■ Остаток ЩЖ ■ Метастазы

Сравнение определения уровня ТГ и диагностического сканирования всего тела

Pachini F. et al., J. Nucl. Med., 1987

Определение уровня ТГ имеет большее
значение, чем диагностическое
сканирование всего тела

ИСКЛЮЧЕНИЕ: наличие высоких титров антител к
тиреоглобулину в крови

Результаты наблюдения пациентов с ДРЩЖ, прошедших тиреоидэктомию и РЙТ

Уровень ТГ < 3 нг/мл при первом определении
(на фоне гипотиреоза)

Полная ремиссия	281/315	89,2%
Остаток ЩЖ	29/315	9,2%
Рецидив рака	2/315	0,6%
Смерть по другим причинам	3/315	1%

Средний срок наблюдения – 12 лет
Pachini F. et al., JCEM, 2002

Уровень ТГ < 3 нг/мл при первом исследовании после тиреоидэктомии и РИТ позволяет предполагать полную ремиссию заболевания с точностью более 99% даже при наличии захвата РФП в ложе железы

ИСКЛЮЧЕНИЕ: наличие высоких титров антител к тиреоглобулину в крови

Уровень стимулированного тиреоглобулина – наиболее важный показатель при наблюдении пациентов с ДРЦЖ

Определяемый уровень ТГ
(более 2 нг/мл)



Вероятно наличие
метастазов



Лечебная доза I^{131}



Посттерапевтическое
сканирование всего тела

~~Диагностическое
сканирование всего тела~~

Неопределяемый уровень ТГ
(менее 2 нг/мл)



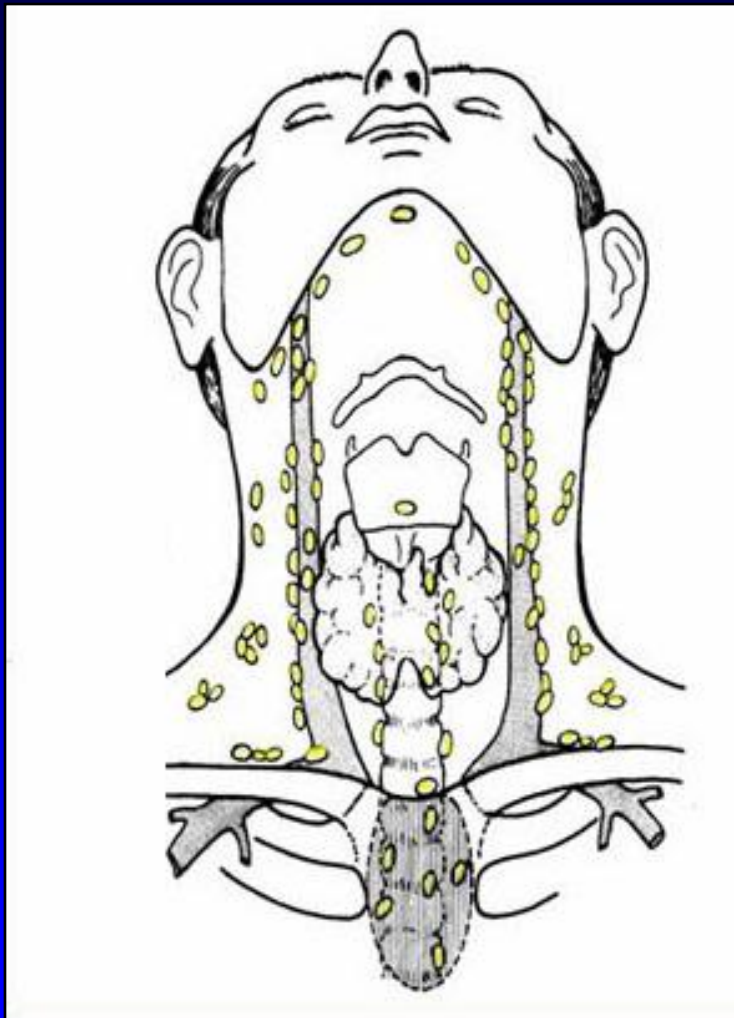
Высокая вероятность
излечения (99,5%)

Когда пациент с ДРЩЖ может быть признан излеченным?

- неопределяемый уровень ТГ после отмены терапии L-тироксином
- отсутствие циркулирующих АТ к ТГ
- отсутствие признаков рецидива болезни при УЗИ шеи

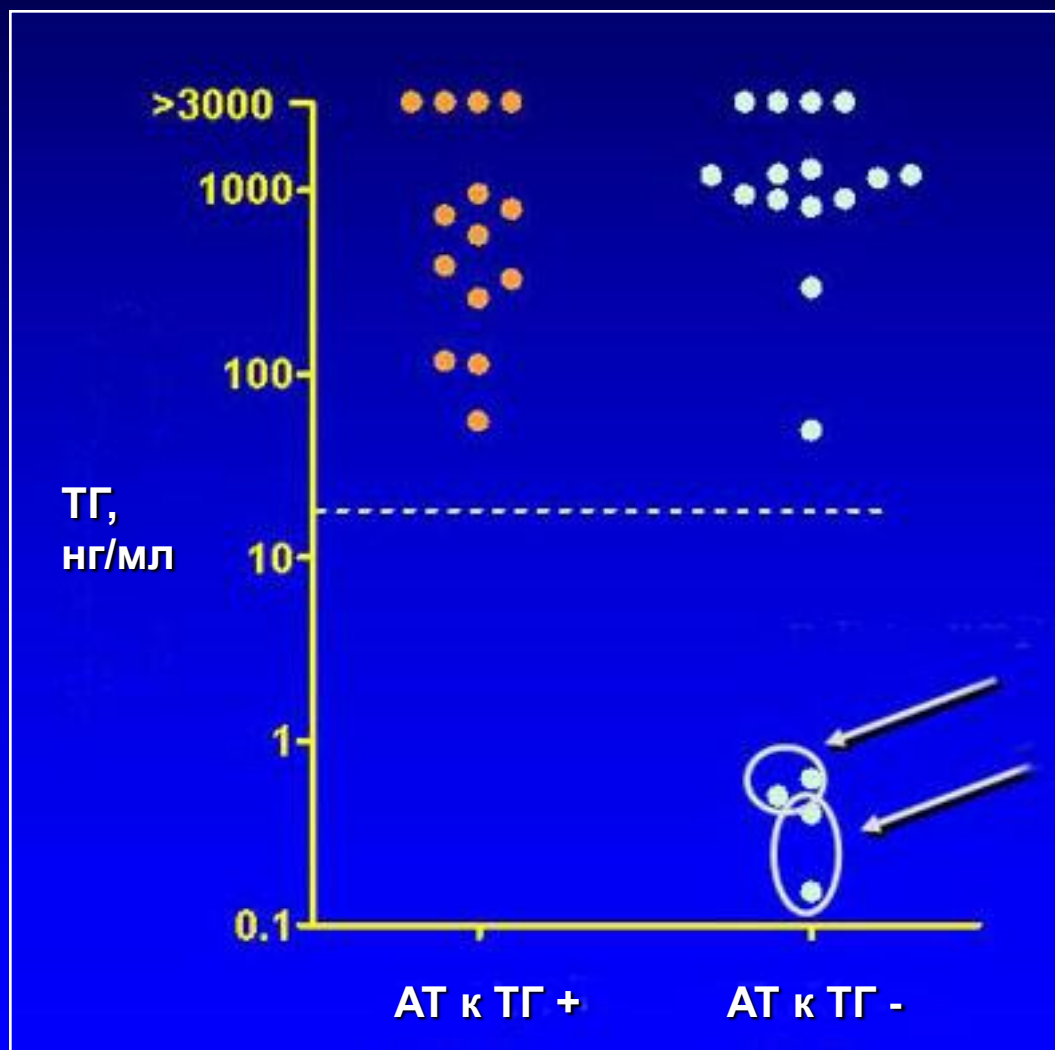
СРОК – 5 ЛЕТ

УЗИ шеи: практические рекомендации



- УЗИ шеи необходимо проводить при каждом контроле состояния пациента (1 раз в 6-12 месяцев)
- подозрительные лимфоузлы необходимо исследовать путем ТАБ с определением уровня ТГ в смыве с иглы

Уровень ТГ в смыве с иглы после ТАБ лимфоузлов с гистологически доказанным метастатическим поражением

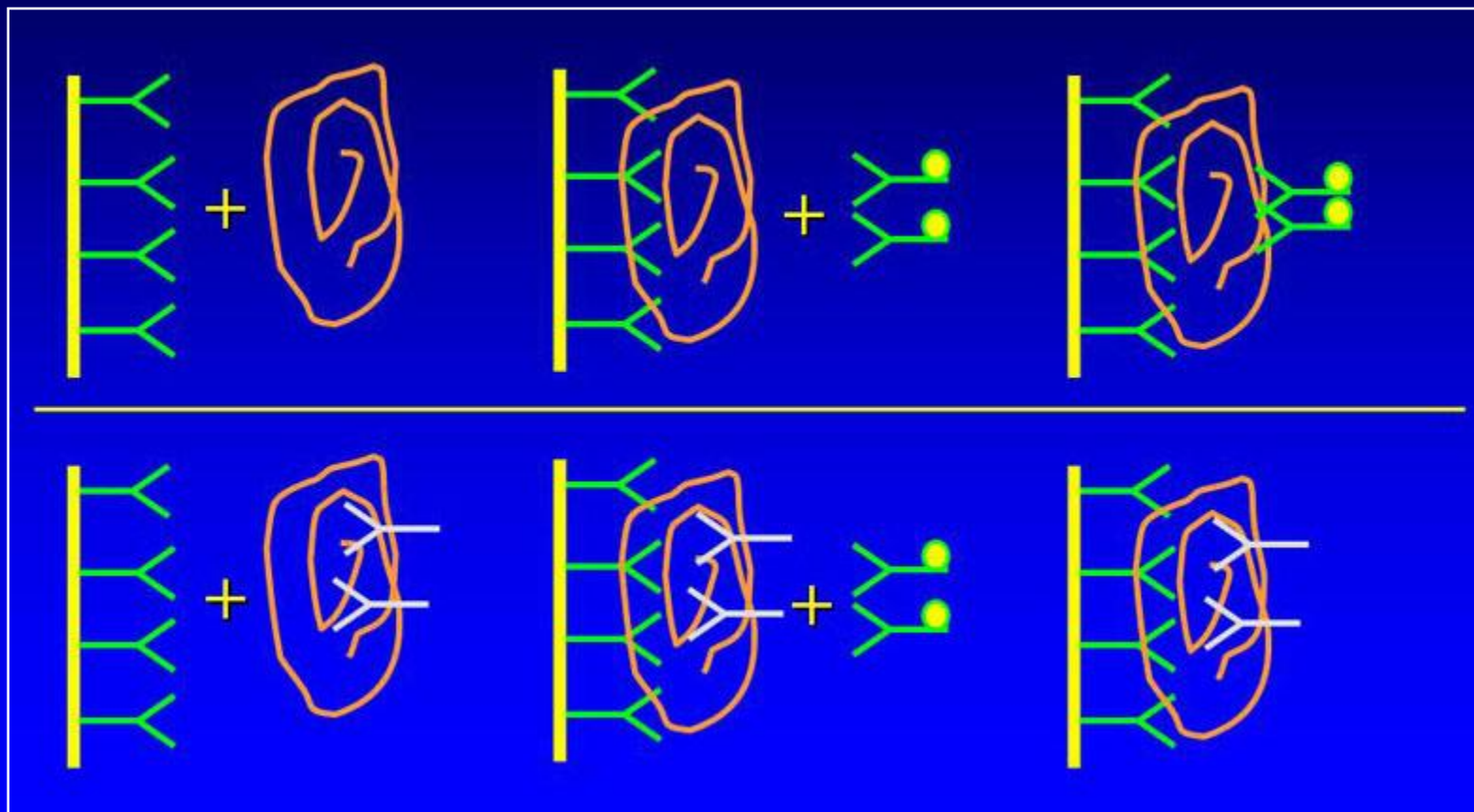


Повышенный титр антител к тиреоглобулину

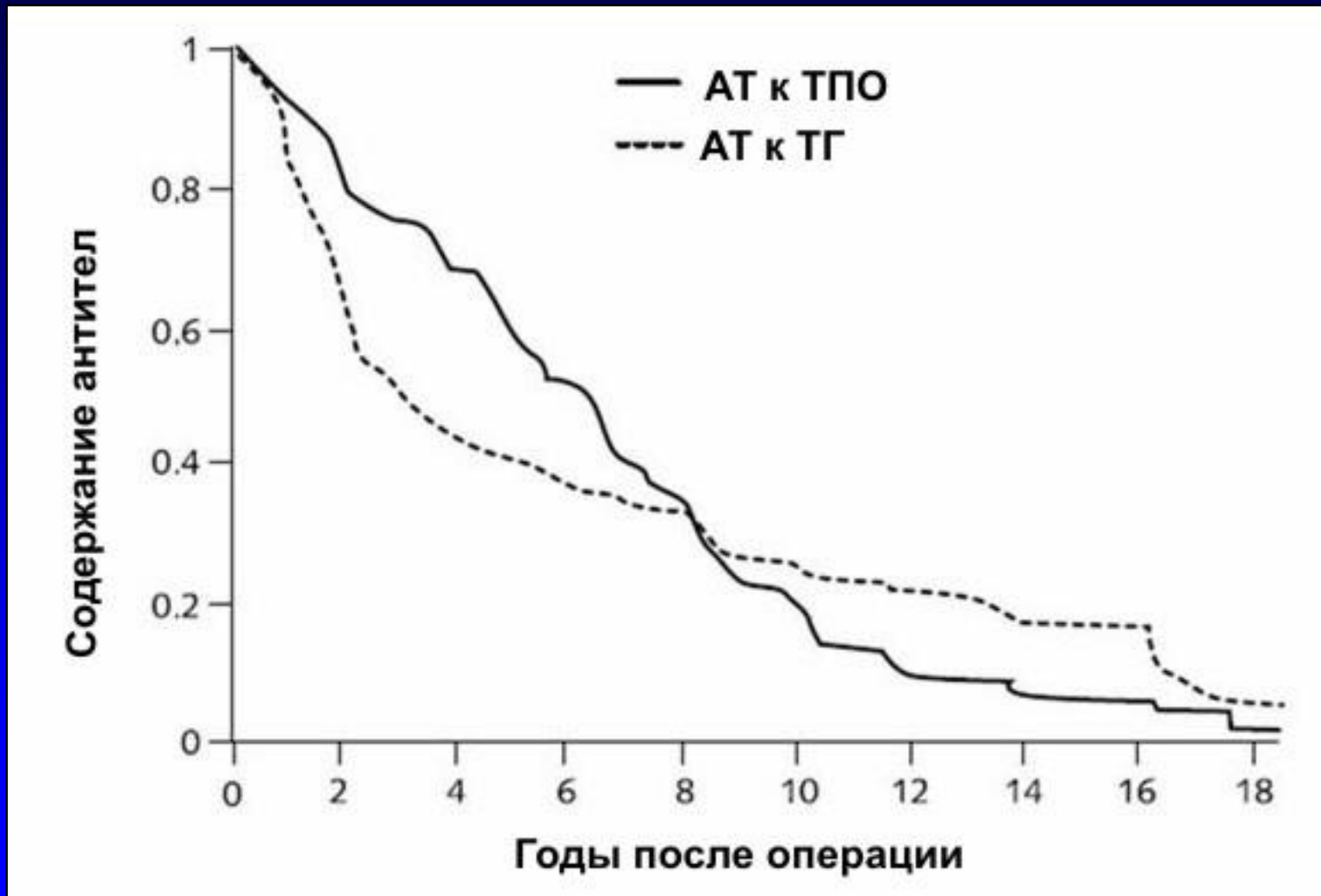
- снижает точность теста на ТГ
- диктует необходимость использования диагностического сканирования всего тела для мониторинга пациента

Частота выявления антител – у 5-30% пациентов

Механизм влияния АТ к ТГ на определение уровня ТГ в сыворотке крови



Динамика изменения титра антител к ТПО и ТГ после операции по поводу РЩЖ



Chiovato et al., Ann Intern Med, 2003: 139: 346-351

Как часто следует наблюдать пациента? (ТГ, АТ к ТГ, ТТГ, Т4 св. + УЗИ шеи)

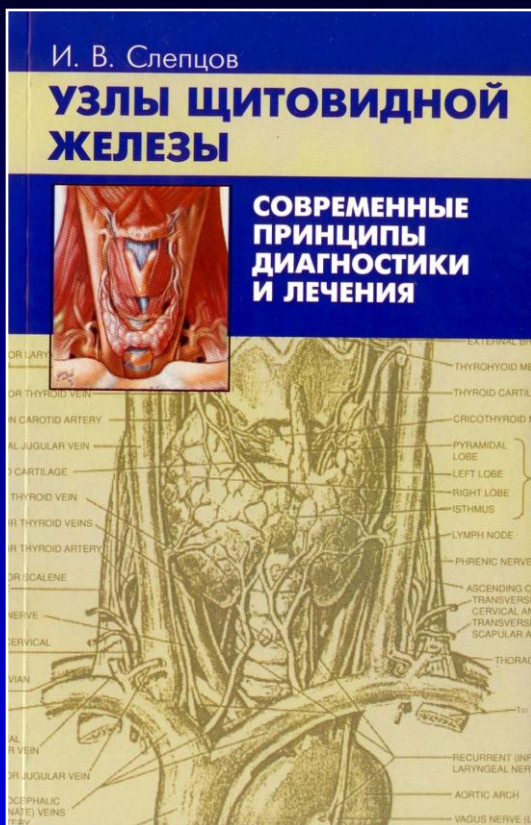
	АТ к ТГ -	АТ к ТГ +
2 месяца	ТТГ, Т4 св.	ТТГ, Т4 св.
6 месяцев - 1	ТТГ, Т4 св., ТГ, АТ к ТГ + УЗИ	ТТГ, Т4 св., ТГ, АТ к ТГ + УЗИ
6 месяцев – 2 (отмена LT4)	ТТГ, ТГ, АТ к ТГ	ТТГ, ТГ, АТ к ТГ, СBT
1 год	ТТГ, Т4 св. + УЗИ	ТТГ, Т4 св. + УЗИ
1 год (отмена LT4)	ТТГ, ТГ, АТ к ТГ	ТТГ, ТГ, АТ к ТГ, СBT
далее – ежегодно		

Повышенный уровень ТГ в крови (АТ к ТГ –)
негативное сканирование всего тела
после терапии I^{131}



Применение других методик визуализации для поиска
метастазов опухоли

- УЗИ
- спиральная КТ шеи, грудной клетки, живота
- ФДГ-ПЭТ после отмены тироксина
- сцинтиграфия костей



«Узлы щитовидной железы»

Пособие для пациентов

1. Структура и функция щитовидной железы
2. Узлы щитовидной железы – общая характеристика
3. Современные методы диагностики
4. Доброкачественные узлы щитовидной железы
5. Злокачественные опухоли щитовидной железы
6. Узлы при других заболеваниях щитовидной железы
7. Некоторые особые ситуации

Бесплатное лечение жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области в рамках системы федеральных квот

- опухоли щитовидной железы, околощитовидных желез, надпочечников
- диффузный токсический зоб
- токсический узловой зоб
- сахарный диабет, синдром диабетической стопы, диабетическая нефропатия

Слепцов Илья Валерьевич

тел. +7 921 402-30-31, с 16 до 19 ч.

575-25-25 (круглосуточно, без выходных)



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!