

ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л. Фархутдинова, доктор медицинских наук, профессор
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа
E-mail: farkhutdinova@gmail.com

Обобщены современные представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении папиллярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: онкология, папиллярный рак, папиллярная аденокарцинома, высококодифференцированный рак щитовидной железы.

На долю рака щитовидной железы (ЩЖ) в структуре общей онкологической заболеваемости приходится около 2%, среди тиреоидных узлов – от 1 до 5%. В последние десятилетия в большинстве стран мира повышается заболеваемость раком ЩЖ, что связывают главным образом с улучшением диагностики (УЗИ, тонкоигольная аспирационная биопсия – ТАБ¹). По данным ВОЗ, за последние 10 лет этот показатель в России возрос почти в 2 раза и составляет 6,1 на 100 тыс. населения; ежегодно регистрируется около 8000 первичных случаев заболевания. Вместе с тем злокачественные новообразования ЩЖ редко являются причиной смерти, поскольку в 90% случаев – это высококодифференцированный рак с хорошим клиническим прогнозом.

Высокодифференцированная неоплазия ЩЖ развивается из эпителия фолликул и представлена папиллярной и фолликулярной аденокарциномой; наиболее распространенная форма рака ЩЖ (около 80%) – папиллярный рак [1].

ЭТИОЛОГИЯ

Причина развития рака ЩЖ неизвестна. К онкопровокаторным факторам относят ионизирующее излучение, наследственную предрасположенность, неблагоприятное воздействие окружающей среды.

Указание в анамнезе на облучение считается фактором риска развития злокачественных образований ЩЖ. Так, в результате широкого применения в 1930–40-е годы рентгенотерапии головы и шеи у детей при самых разных заболеваниях (тонзиллит, аденоиды, дерматофития, коклюш, угревая сыпь и т.д.) заболеваемость раком ЩЖ в последующие 10 лет выросла в 15 раз. Крупнейшая техногенная катастрофа в Чернобыле 1986 г. стала причиной повышения распространенности рака ЩЖ в среднем в 3 раза, у детей – в 10 раз.

Прямых доказательств роли определенных генов в развитии папиллярного рака нет, однако злокачественный потенциал папиллярной аденокарциномы ЩЖ связывают с генетическими особенностями организма. Так, мутация гена *BRAF* ассоциируется с мультифокальным ростом опухоли, метастазированием в лимфатические узлы и развитием реци-

¹УЗИ ЩЖ и ТАБ узлов ЩЖ применяются в США с 1970-х годов, в России – с 1990-х годов.

дивов, поэтому мутацию *BRAF* предлагается рассматривать в качестве маркера стратификации риска [2].

К неблагоприятным факторам среды проживания, способным индуцировать канцерогенез в ЩЖ, относят ряд химических соединений: полициклические ароматические углеводороды, аминоказосоединения, тяжелые металлы и т.д. [3–5].

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Канцерогенные факторы вызывают повреждения молекулы ДНК и мутации, в результате чего клетка приобретает способность к неограниченному делению и метастазированию. Высокая степень дифференцированности папиллярной и фолликулярной аденокарцином обуславливает способность злокачественных клеток продуцировать тиреоглобулин (Тг) — специфический белок тиреоидной ткани — и концентрировать йод, присоединение которого к молекуле Тг обеспечивает образование гормонов ЩЖ. На этом основано использование радиоioda с диагностической и лечебной целью, а также определение уровня Тг в крови для контроля эффективности лечения — выявления остаточной ткани после тиреоидэктомии и радиооблучения.

В 60–80% случаев папиллярный рак ЩЖ представлен микрокарциномами — очаговыми образованиями до 1 см в диаметре, которые выявляются случайно во время УЗИ и неопределенно долгое время остаются клинически незначимыми, не увеличиваясь в размерах и не метастазируя. Так, скрининговые исследования населения Японии показали, что случайно выявленных карцином в 1000 раз больше, чем опухолей с клиническими признаками заболевания. Согласно метаанализу работ, посвященных аутопсийным исследованиям, микрокарциномы обнаруживают у 30% взрослого населения [2].

По теории Y. Lee и соавт., папиллярные карциномы минимального размера формируются в результате негативного влияния окружающей среды у лиц с наследственной предрасположенностью и клинически проявляются под действием дополнительных активирующих факторов [6].

Папиллярные аденокарциномы большего диаметра могут вызывать локальные симптомы — уплотнение на шее, проблемы с голосом, затруднение дыхания или глотания при сдавлении трахеи или пищевода. Однако значительное увеличение размеров опухоли со сдавлением окружающих тканей и формированием косметического дефекта нехарактерно.

Распространение злокачественных клеток при папиллярном раке в большинстве случаев — лимфогенное: в регионарные лимфатические узлы; в ряде случаев увеличенный лимфатический узел на шее может стать первым проявлением болезни. Внутриорганное метастазирование является причиной мультифокального рака. В редких случаях папиллярный рак распространяется гематогенно — в легкие, кости, головной мозг. Риск регионарного и отдаленного метастазирования возрастает с увеличением размера опухоли [7].

В 5% случаев папиллярная микрокарцинома — семейное заболевание, которое характеризуется более высоким риском мультицентрического роста, инвазии в сосуды и развития отдаленных метастазов, чем спорадическая аденокарцинома.

ДИАГНОСТИКА

При первичной диагностике проводится пальпация ЩЖ и шейных лимфатических узлов. При выявлении узлового

образования имеют значение такие факторы, как возраст моложе 15 лет, мужской пол, диаметр узла >4 см и облучение в анамнезе. К признакам высокого риска относят быстрый рост узла, повышенную плотность, фиксацию к близлежащим тканям, увеличение регионарных узлов, проблемы с голосом, нарушение дыхания или глотания.

Основным методом визуализации узловых образований ЩЖ является УЗИ, показанием к компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии — загроудинное расположение ЩЖ.

Протокол УЗИ должен содержать характеристику очаговых изменений ЩЖ и лимфатических узлов. Признаками, позволяющими заподозрить злокачественность узлов ЩЖ, считаются микрокальцинаты, преобладание высоты над шириной, нечеткий или неровный контур. Метастатическое поражение лимфатического узла характеризуется наличием микрокальцинатов, кистозного компонента, периферической васкуляризацией, сходством ткани лимфатического узла с тиреоидной тканью.

Следует подчеркнуть, что надежных сонографических критериев рака ЩЖ нет, а вариабельность результатов УЗИ при обследовании одного и того же пациента достигает 30%, что обусловлено различиями аппаратуры и квалификации врача.

Основной метод диагностики рака ЩЖ — ТАБ, чувствительность и специфичность которой достигают 98–100%. ТАБ проводится под контролем УЗИ; показанием к ней являются очаговые образования диаметром ≥ 1 см. Ввиду низкой клинической значимости узловых образований <1 см ТАБ в этих случаях показана при наличии факторов риска агрессивной формы рака ЩЖ: метастазы в регионарные лимфатические узлы; облучение головы и шеи в анамнезе; семейный анамнез метастатического рака ЩЖ; паралич голосовой складки². В отсутствие указанных факторов ТАБ образований ЩЖ диаметром <1 см считается нецелесообразной независимо от ультразвуковых характеристик узла.

Повторная ТАБ показана при неинформативном результате, т.е. недостаточном клеточном материале, а также в случае увеличения размеров узла.

Следует отметить, что, несмотря на высокую чувствительность ТАБ при папиллярном раке ЩЖ, возможны ложноотрицательные результаты. В связи с этим отрицательные данные биопсии не исключают диагноз рака при наличии клинических признаков злокачественного процесса.

При подозрении на рак ЩЖ алгоритм обследования включает в себя также ларингоскопию подвижности голосовых связок и рентгенографию или КТ органов грудной клетки для исключения отдаленных метастазов.

Для оценки тиреоидного статуса определяют уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, повышение которого ассоциируется с увеличением риска онкопатологии, так как ТТГ способствует пролиферации клеток фолликулярного эпителия ЩЖ [8–10].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Рак ЩЖ классифицируется в зависимости от распространенности процесса по TNM-системе, где Т (*tumor*) — первичная опухоль; N (*nodulus*) — регионарные лимфатические узлы; М (*metastasis*) — отдаленные метастазы.

²Голосовые складки иннервируются возвратными нервами, которые проходят по задней поверхности ЩЖ.

ТНМ-КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПРОТИВОРАКОВЫЙ СОЮЗ (UICC), 7-е ИЗДАНИЕ (2010)

Первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 – нет признаков первичной опухоли;
- T1 – опухоль до 2 см в наибольшем размере, ограничена ЩЖ (T1a – до 1 см, T1b – 1–2 см);
- T2 – опухоль 2–4 см в наибольшем размере, ограничена ЩЖ;
- T3 – опухоль >4 см в наибольшем размере, ограничена ЩЖ;
- T4a – опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы ЩЖ с прорастанием близлежащих тканей;
- T4b – опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию либо медиастинальные сосуды.

Регионарные лимфатические узлы

- NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;
- N0 – отсутствуют метастазы в регионарные лимфатические узлы;
- N1 – опухоль метастазирует в регионарные лимфатические узлы;
- N1a – метастазирование до уровня VI³ (претрахеальные, паратрахеальные и преларингеальные лимфатические узлы);
- N1b – метастазирование в унилатеральные, билатеральные, контралатеральные или верхние медиастинальные лимфатические узлы.

Отдаленные метастазы

- MX – отдаленные метастазы не могут быть оценены;
- M0 – отдаленные метастазы отсутствуют;
- M1 – выявлены отдаленные метастазы.

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика лечения зависит от степени риска заболевания, при стратификации которого учитывается и возраст пациента. В соответствии с клиническими рекомендациями UICC (7-е издание, 2010), при высокодифференцированном раке ЩЖ выделяют следующие группы риска:

- низкого – солитарная опухоль T1aN0M0, нет ангиоинвазии, прорастания капсулы и агрессивного гистопатологического варианта опухоли;
- умеренного – опухоль T1bN0M0, или T3N0–1aM0, или первично-множественная опухоль T1aN0–1aM0, возможны ангиоинвазия и микроскопические признаки инвазии в окружающие ткани; возраст <45 лет;
- высокого – опухоль T4N0M0 либо выраженный инвазивный рост; наличие регионарных или отдаленных метастазов при любой опухоли; N1b или M1; возраст >45 лет.

Отличием российской стратификации риска является отнесение к группе низкого риска лиц с опухолью T1bN0M0, т.е. диаметром до 2 см.

По рекомендациям Американской и Европейской тиреодологических ассоциаций, которых придерживаются

и в России, лечение папиллярного рака предусматривает тиреоидэктомию с последующей радиоiodотерапией по показаниям и супрессивной терапией тиреоидными гормонами. Ряд исследователей считают, что хирургическое лечение случайно выявленных микрокарцином может ограничиваться гемитиреоидэктомией. Абляция радиоактивным йодом показана в группах умеренного и высокого риска, в то время как в группе низкого риска ее необходимость остается спорной [11–13].

Согласно рекомендациям Японской тиреодологической ассоциации, возможно проведение при папиллярном раке органосохраняющих операций (лобэктомия с резекцией перешейка или субтотальная резекция ЩЖ). Более того, при карциномах размером <1 см считается допустимым наблюдение, и показаниями к оперативному вмешательству являются регионарные и отдаленные метастазы, а также экстраиреоидное распространение опухоли. Большинство пациентов в Японии из-за юридических ограничений не получают лечения радиоiodом и имеют хороший прогноз [14].

При наличии показаний к радиоiodтерапии через 2–12 нед после выполненной в радикальном объеме тиреоидэктомии определяют накопление радиофармпрепарата в ложе удаленной ЩЖ. При условии высокого захвата препарата опухолью проводится радиоiodтерапия с целью уничтожения резидуальной ткани ЩЖ в ложе оперативного вмешательства и метастазов: 30–100 мКи – при локальном накоплении и 100–200 мКи – при более обширной опухоли.

Отдаленные метастазы в легкие поддаются лечению радиоiodом, однако с увеличением размеров метастатических очагов эффективность радиоiodтерапии снижается. Метастазы в кости и головной мозг встречаются редко и имеют плохой прогноз.

Накопление радиоiodа в тиреоцитах стимулирует ТТГ, поэтому за 4 нед до процедуры терапии радиоiodом левотироксин натрия отменяют. В настоящее время методом выбора при подготовке к радиоабляции является применение рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ), что позволяет обследовать пациента, не отменяя левотироксин натрия. Данный метод используется при дифференцированной карциноме ЩЖ с 2005 г. в странах Европейского Союза и с 2007 г. – в США⁴.

При низком захвате радиофармпрепарата, обширном экстраиреоидном распространении опухоли, метастазировании в головной мозг возможно проведение лучевой терапии. В случае прогрессирования заболевания и неэффективности других методов лечения показана паллиативная химиотерапия. Многообещающими являются таргетные препараты – ингибиторы тирозинкиназных рецепторов, применение которых замедляет пролиферацию опухолевой ткани и стимулирует апоптоз.

Супрессивная терапия левотироксином заключается в поддержании уровня ТТГ на нижней границе референсных значений. Вместе с тем вопрос об оптимальном уровне ТТГ остается нерешенным, и терапию левотироксином натрия следует проводить с учетом соотношения риска и пользы, особенно у пациентов пожилого возраста и при наличии

³Согласно современной классификации, шейные лимфатические узлы по анатомическому расположению разделяются на 6 уровней. VI уровень – передние лимфатические узлы.

⁴В России препарат рчТТГ не входит в протокол ведения больных дифференцированным раком ЩЖ, поэтому при необходимости пациенты приобретают его самостоятельно. Стоимость – около 1200 евро.

сердечно-сосудистой патологии. При отсутствии рецидива в течение нескольких лет целью терапии становится поддержание уровня ТТГ в пределах диапазона нормы.

Наблюдение пациента в динамике нацелено на раннее выявление рецидива или прогрессирования заболевания (метастазирования).

Через 2–3 мес после первичного лечения анализируется тиреоидный статус (ТТГ, свободные фракции тироксина и трийодтиронина) для оценки адекватности терапии левотироксином натрия. Спустя 6–12 мес для подтверждения ремиссии проводятся осмотр, УЗИ области шеи, анализ крови на Тг на фоне стимуляции рчТТГ, антител (АТ) к Тг и радиоизотопное сканирование всего тела (по показаниям). При отсутствии возможности применения рчТТГ рекомендуется отмена левотироксина за 1 мес до контрольного обследования. В случае нормальных УЗИ-данных, низком уровне Тг в плазме крови на фоне стимуляции (<1 нг/мл) и отсутствии АТ к Тг радиоизотопное сканирование нецелесообразно. Пациенты из группы низкого риска могут считаться излеченными; в последующем осмотр, УЗИ ЩЖ, анализы на ТТГ, Тг и АТ к Тг проводятся 1 раз в год, супрессивную терапию левотироксином натрия заменяют заместительной с целевым уровнем ТТГ в пределах нормальных величин. Повторные исследования стимулированного уровня Тг в отсутствие клинических признаков заболевания считаются неоправданными. Новые высокочувствительные методы определения Тг в крови (<0,1 нг/мл), появившиеся в последние годы, являются альтернативой стимулирующих тестов.

Большинство рецидивов выявляется в первые 3 года после установления диагноза; при этом локальные рецидивы и регионарные метастазы прогноз не ухудшают. В редких случаях возможно развитие рецидива и через 20 лет.

Согласно А. Shaha, выживаемость при высококодифференцированном раке ЩЖ в группе низкого риска составляет 99%, среднего – 87%, высокого – 57% [15–17].

ОСЛОЖНЕНИЯ РАДИОТЕРАПИИ

Для лечения, как и для диагностики, используется радиоактивный ^{131}I с периодом полураспада 8,05 сут; 90% излучения составляют β -частицы, проникающая способность которых – не более 2,2 мм, что позволяет избежать повреждения окружающих тканей.

В большинстве случаев с лечебной целью применяется разовая доза 100–200 мКи ^{131}I ; при этом суммарные дозы и кратность курсов широко варьируют. При радиодиагностике используют дозы от 2–5 мКи (для определения остаточной ткани после тиреоидэктомии) до 10 мКи (для выявления отдаленных метастазов).

К острым побочным эффектам радиойодтерапии относятся аллергические реакции на йод, постлучевые паротит и сиалоаденит, гастрит, цистит, пульмонит (при метастазах в легкие), костномозговая депрессия, транзиторные аменорея и гипоспермия, вероятность которых повышается при дозе радиойода >100 мКи. Перечисленные нарушения носят преходящий характер и длятся от нескольких дней до нескольких месяцев.

Отдаленные последствия применения радиойода – рак других локализаций, риск которого возрастает при дозах перпарата >600–700 мКи [18].

Литература

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. // Эндокринная хирургия. – 2015; 9 (3): 7–14.
2. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Зарайский М.И. и др. Определение BRAF-мутации в папиллярных микрокарциномах щитовидной железы – дополнительный маркер стратификации риска // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2014; 10 (3): 35–9.
3. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. и др. Рак щитовидной железы / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 476 с.
4. Фархутдинова Л.М. Региональные особенности микроэлементного статуса организма человека в развитии тиреоидной и соматической патологии. Дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск: Челябинская госмедакадемия, 2007; 240 с.
5. Фархутдинова Л.М. Зоб как биогеохимическая проблема // Доклады академии наук. – 2004; 396 (5): 705–7.
6. Lee Y., Lim H., Chang H.-S. et al. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy // J. Korean Med. Sci. – 2014; 29 (5): 676.
7. Черников Р.А., Валдина Е.А., Воробьев С.Л. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения при папиллярном раке щитовидной железы и сравнительная оценка тактики лечения // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2014; 10 (1): 31–7.
8. Романчишен А.Ф. Применение хромолимфографии для выбора объема операций у больных раком щитовидной железы // Эндокринная хирургия. – 2014; 1: 47–52.
9. Кияев А.В. Комментарии к разделу клинических рекомендаций Американской тиреодологической ассоциации, посвященному диагностике и лечению узлового зоба у детей // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2015; 11 (4): 40–50.
10. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. Современные аспекты диагностики узлового зоба // Эндокринная хирургия. – 2014; 3: 5–13.
11. Takami H., Ito Y., Okamoto T. et al. Revisiting the guidelines issued by the Japanese society of thyroid surgeons and Japan association of endocrine surgeons: A gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma // World J. Surg. – 2014; 38 (8): 2002–10. Doi: 10.1007/s00268-014-2498-y
12. Румянцев П.О. Роль таргетной терапии мультикиназами ингибиторами в лечении резистентного к радиоидотерапии дифференцированного рака щитовидной железы // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2015; 11 (2): 25–32.
13. Lin J.-D. Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer // Med. Oncol. – 2009; 27 (2): 510–8. DOI: 10.1007/s12032-009-9242-8.
14. Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М. и др. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2015; 11 (2): 11–24.
15. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups // J. Surg. Oncol. – 2006; 94 (8): 683–91. PMID: 17131422
16. Фомин Д.К., Чолак П.М., Назаров А.А. и др. Возможность лекарственного потенцирования захвата радиоактивного йода в профилактике радиорезистентности у больных дифференцированным раком щитовидной железы // Клини. и эксперим. тиреодол. – 2014; 10 (3): 40–3.
17. Фомин Д.К., Свириденко Н.Ю., Румянцев П.О. Терапия радиоактивным йодом. В кн.: Эндокринология. Национальное руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 381–9.
18. Ребеко В.Я., Ребеко И.В. Осложнения и отдаленные последствия радиойодтерапии рака щитовидной железы // Мед. новости. – 2000; 6: 17–9.

PAPILLARY THYROID CANCER

Professor L. Farkhutdinova, MD

Bashkir State Medical University, Ufa

The paper summarizes current views on the etiopathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and treatment of papillary thyroid cancer.

Key words: oncology, papillary cancer, papillary adenocarcinoma, low-grade thyroid cancer.