



Клинические рекомендации

Рак щитовидной железы

МКБ 10: **C73**

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **KP410**

Год утверждения: **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи**
- **Ассоциация онкологов России**
- **Ассоциация эндокринных хирургов России**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации ____
_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация	7
2. Диагностика	9
3. Лечение.....	12
4. Реабилитация	17
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	17
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	18
Критерии оценки качества медицинской помощи	20
Список литературы.....	21
Приложение А1. Состав рабочей группы	22
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	22
Приложение А3. Связанные документы	25
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	25
Приложение В. Информация для пациентов	25

Ключевые слова

- рак щитовидной железы
- хирургическое лечение
- радиойодтерапия
- таргетная терапия
- гормонотерапия

Список сокращений

АЛАТ – аланин-аминотрансфераза

АСАТ – аспартат-аминотрансфераза

В/в – внутривенно

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВДРЦЖ – высокодифференцированный рак щитовидной железы

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

РЭА – раково-эмбриональный антиген

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатический узел

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы

МЭН (MEN) – синдром множественной эндокринной неоплазии

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НПФ – неблагоприятные прогностические факторы

П/к – подкожно

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РЙА - радиойодаблация

РЙТ – радиойодтерапия

РОД – разовая очаговая доза

рч-Т ТГ – рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон

РЩЖ – рак щитовидной железы

СОД – суммарная очаговая доза

СТРХ – стереотаксическая радиохирургия

СВЧ ГТ-сверхвысокочастотная гипертерия

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТТГ – тиреотропный гормон

ТГ – тиреоглобулин

УД – уровень доказательности

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ – фтордезоксиглюкоза

5-ФУ – 5-фторурацил

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧЭНС – чрескожная электронейростимуляция

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКГ – электрокардиограмма

Термины и определения

Множественная эндокринная неоплазия второго типа (синдром МЭН 2 типа) - это симптомокомплекс, объединяющий группу патологических состояний, обусловленный мутацией *RET*-онкогена, для которых характерно наличие новообразования или гиперпластического процесса из клеток нейроэктодермы, одним из облигатных проявлений которого является медулярный рак щитовидной железы

Центральная лимфодиссекция – хирургическое удаление регионарных лимфатических узлов и окружающей трахею клетчатки VI уровня шеи с включением в блок преларингеальных (Дельфийских), претрахеальных и паратрахеальных лимфатических узлов с обеих сторон.

«Холодный» узел щитовидной железы – узловое образование щитовидной железы, при котором в ходе радиоизотопного сканирования видны клетки, которые не захватывают РФП (технеций, йод).

«Горячий» узел щитовидной железы – узловое образование щитовидной железы, при котором в ходе радиоизотопного сканирования видны клетки, которые активно захватывают РФП (технеций, йод).

1. Краткая информация

1.1 Определение

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – злокачественная опухоль, развивающаяся из железистого эпителия щитовидной железы [1,2].

1.2 Этиология

На сегодняшний день выделяют ряд основных факторов развития рака щитовидной железы: воздействие ионизирующего излучения, наличие в ткани щитовидной железы неопластических процессов (аденомы), наследственные синдромы (Гарднера, Каудена, синдромы МЭН 2А и 2В и др.), мутации генов *BRAF*, *RET*, *PTC*, *NRAS*, *KRAS*, *TERT*, и многих других [1,2].

1.3 Эпидемиология

Стандартизованные показатели заболеваемости РЩЖ в РФ в 2015 году среди мужчин составила 1,97 на 100 тыс. населения, среди женщин 8,38 на 100 тыс. населения, а показатели смертности 0,39 и 0,41 на 100 тыс. соответственно [1,2].

1.4 Кодирование по МКБ 10

C73– Злокачественное новообразование щитовидной железы

1.5 Классификация

Гистологическая классификация рака щитовидной железы

Существуют пять гистологических типов карцином щитовидной железы:

1. Папиллярная
2. Фолликулярная
3. Медуллярная
4. Низкодифференцированная
5. Недифференцированная (анapластическая)

Степень распространенности злокачественных опухолей щитовидной железы представлена в классификации TNM 2009 г.

Символ Т содержит следующие градации:

T – Первичная опухоль

TX - Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - Первичная опухоль не определяется

T1 - Опухоль до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T1a – Опухоль менее 1 см. ограниченная тканью щитовидной железы.

T1b – Опухоль более 1 см, но менее 2 см в диаметре, ограниченная щитовидной железой

T2 - Опухоль более 2-х, но не более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы

T3 - Опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы (в m.sternothyroid или мягкие ткани около щитовидной железы)

T4a - Опухоль прорастает капсулу щитовидной железы и распространяется на любую из следующих структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный нерв

T4b - Опухоль распространяется на предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или оболочку сонной артерии

Все анапластические раки рассматриваются как T4 опухоли.

T4a Опухоль (любого размера), ограниченная щитовидной железой

T4b Опухоль (любого размера), распространяется за пределы капсулы щитовидной железы

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных л/у

Nx- Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 - Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 - Имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

N1a Метастазы в лимфатических узлах VI уровня (претрахеальные и паратрахеальные, преларенгиальные)

N1b N1a Метастазы в шейные лимфатические узлы на одной стороне, или с обеих сторон, или на противоположной стороне, верхние/передние медиастинальные

Символ M характеризует наличие или отсутствие

M0 - Нет признаков отдалённых метастазов

M1 - Имеются отдалённые метастазы

Таблица 1 – группировка по стадиям

Папиллярный, фолликулярный рак			
До 45 лет			
Стадия I	Любая T	Любая N	M0
Стадия II	Любая T	Любая N	M1
45 лет и старше			
Папиллярный, фолликулярный и медулярный рак			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Стадия IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0,N1	M0
Стадия IVB	T4b	Любая N	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1
Медулярный рак			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадия III	T1, T2, T3	N1a	M0
Стадия IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Стадия IVB	T4b	Любая N	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1
Недифференцированный (анapластический) рак			
(все случаи стадия IV)			
Стадия IVA	T4a	Любая N	M0
Стадия IVB	T4b	Любая N	M0
Стадия IVC	Любая T	Любая N	M1

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

РЩЖ протекает чаще всего бессимптомно. В редких случаях пациенты предъявляют следующие жалобы:

1. наличие узлового образования на передней или боковой поверхности шеи
 2. осиплость
 3. дисфагия
- При сборе анамнеза рекомендовано учитывать возможность наследственной природы РЩЖ (МРЩЖ – 25-30% случаев, ПРЩЖ – до 4% случаев).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

2.2 Физикальное обследование

- При физикальном обследовании следует обращать внимание на изменение контуров шеи, наличие узлового образования в щитовидной железе и увеличение регионарных лимфатических узлов, изменение голоса.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Комментарий: При этом следует оценивать размер, плотность, смещаемость узловых образований.

2.3 Лабораторная диагностика

- Всем пациентам раком щитовидной железы необходимо определение уровня тиреотропного гормона и кальцитонина.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Концентрацию кальцитонина рекомендовано оценивать с учетом гендерных различий верхней границы референсных значений нормы (женщины – до 5 пг/мл, мужчины – до 18 пг/мл)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуются выполнить УЗИ щитовидной железы, лимфатических узлов I-VII уровней, провести УЗ оценку подвижности голосовых складок.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- При наличии симптомов (осиплость голоса) и/или признаков прорастания опухоли ЩЖ по задней поверхности рекомендована ларингоскопия с оценкой функции голосовых связок

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- Рекомендуются проводить тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) опухоли ЩЖ под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием
- При наличии подозрительных на метастатическое поражение по данным УЗИ лимфатических узлов рекомендуется ТАБ под УЗ-контролем с определением уровня опухолевого маркера (тиреоглобулин при высокодифференцированных типах РЩЖ и кальцитонина при МРЩЖ) в смыве пункционной иглы

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

Показания к ТАБ узла ЩЖ вне зависимости от его размеров:

- Наличие отдаленных метастазов РЩЖ
- Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы шеи
- Подозрение на прорастание опухоли капсулы ЩЖ и/или наличие пареза гортани на стороне опухоли по задней поверхности ЩЖ

- Повышенный уровень кальцитонина крови

Рекомендовано проведение ТАБ при наличии узловых образований ЩЖ ≥ 1 см при:

- повышение концентрации базального кальцитонина;
- TIRADS 4+
- наличии данных за регионарные и/или отдаленные метастазы, особенно подозрительно наличие ассиметрично увеличенных регионарных лимфоузлов на стороне опухоли ЩЖ
- облучением органов головы/шеи в анамнезе
- осиплости голоса (парез на стороне опухоли)
- признаках прорастания капсулы ЩЖ
- семейном анамнезе РЩЖ
- узловых образования ЩЖ, метаболически активные при ПЭТ
- пациенты моложе 18 лет

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- Рекомендовано использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009):
 - I категория – **неинформативная пункция**;
 - II категория – **доброкачественное образование** (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит);
 - III категория – **атипия неопределенного значения** (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение);
 - IV категория – **фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию (опухоль)**;
 - V категория – **подозрение на злокачественную опухоль**;
 - VI категория – **злокачественная опухоль**.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- При подозрении на медулярный рак щитовидной железы рекомендуется выполнить УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и/или КТ органов грудной клетки и брюшной полости, выполнить анализ мочи на содержание метилированных производных катехоламинов (метанефрин, норманефрин)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется КТ грудной клетки с внутривенным контрастированием при фиксированной опухоли; синдроме верхней полой вены; симптомах экстратиреоидного распространения опухоли (дисфония, дисфагия, диспноэ); при подозрении на метастатическое поражение загрудинных (VII уровень) лимфоузлов; распространения опухоли/метастазов в средостение

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется при подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: ФВД, эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности,

исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, невропатолога и пр. (по показаниям)
Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

Таблица 2 – Рекомендованный алгоритм ведения пациента при наличии узлового образования ЩЖ в зависимости от клинических проявлений

Узел в ЩЖ	Клиническое проявление	Обследование
При неизвестном уровне ТТГ	Одиночный узел диаметром > 1 см при наличии признаков высокой вероятности злокачественного процесса	Клинически эутиреоидное состояние: анализ на ТТГ, кальцитонин УЗИ ЩЖ УЗИ лимфоузлов шеи ТАБ первичной опухоли ТАБ подозрительных лимфоузлов
	Узлы диаметром ≤ 1 см при отсутствии подозрительных результатов и подозрительных на метастатическое поражение лимфатических узлов шеи	Наблюдение (УЗИ ЩЖ раз в полгода) УЗИ лимфоузлов шеи Если опухоль ЩЖ более 1 см, прорастание капсулы ЩЖ и/или подозрение на регионарные метастазы - см. предыдущую схему обследования
При низком уровне ТТГ	Сцинтиграфия шеи с технецием-пертехнетатом	«Холодный» узел — ТАБ «Горячий» узел — ТАБ злокачественная опухоль маловероятна) Диагностика и лечение тиреотоксикоза - по показаниям

3. Лечение

3.1 Общие принципы первичного лечения РЩЖ

- При подтверждении/наличии подозрений по результатам ТАБ папиллярной, фолликулярной, медуллярной или недифференцированной карциномы рекомендуется сразу выполнить хирургическое вмешательство в объеме, адекватном распространенности опухоли.
- При медуллярном РЩЖ при любом размере первичной опухоли показан минимальный объем операции – тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией (VI уровень)
- При папиллярном и фолликулярном РЩЖ при опухоли до 2 см (стадия T1) без данных о наличии регионарных и/или отдаленных метастазов достаточным объемом в большинстве наблюдений является гемитиреоидэктомия. В остальных ситуациях рекомендуется тиреоидэктомия. Центральная лимфодиссекция (VI уровень) может выполняться при наличии клинических данных об измененных лимфоузлах. При доказанных метастазах в лимфоузлах II-VII уровнях показана лечебная центральная лимфодиссекция.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

При планировании лечения следует учитывать наличие/отсутствие неблагоприятных прогностических факторов:

1. *Наличие отдаленных метастазов.*
 2. *Агрессивный гистологический вариант опухоли (диффузный склерозирующий, высококлеточный, низкодифференцированный, широкоинвазивный, гюртлекточный)*
 3. *Возраст пациента < 12 и > 55 лет*
 4. *Опухоль ЩЖ > 4 см;*
 5. *Распространение опухоли за пределы капсулы ЩЖ с выраженным ростом в окружающие ткани и/или органы*
 6. *Прорастание метастаза капсулы лимфатического узла*
 7. *Регионарные метастазы более 3 см*
 8. *Сочетанное наличие мутаций гена BRAF и/или TERT*
- Показания к повторной операции (после резекции ЩЖ или гемитиреоидэктомии) если при гистологическом исследовании РЩЖ: опухоль > 4 см, ; мультифокальное поражение ЩЖ, R1-резекция первичной опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах, агрессивный гистологический вариант карциномы осуществляют повторную операцию на ЩЖ в объеме тиреоидэктомии, дополненную лимфодиссекцией пораженных метастазами уровней лимфатических узлов.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.2 Хирургическое лечение больных раком щитовидной железы

- Рекомендовано придерживаться следующего алгоритма при выборе тактики лечения рака щитовидной железы (отражено в Таблице 3).
-

Таблица 3. Алгоритм первичного хирургического лечения рака щитовидной железы

<i>Пред- и послеоперационные критерии принятия решения</i>	<i>Объем хирургического лечения</i>
Отсутствие неблагоприятных факторов (группа низкого клинического риска рецидива опухоли)	Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия ± удаление центральной клетчатки на стороне опухоли (VIA уровень)
Наличие хотя бы одного неблагоприятного фактора (небл. гист. вариант, T2-4, N1, M1).	Тиреоидэктомия Центральная лимфодиссекция (VI уровень) - при УЗ-признаках метастатического поражения Боковая лимфодиссекция (II – V уровни) – при УЗ-признаках и положительной ТАБ (± ТГ/КТ* в смыве из иглы) Удаление других групп лимфоузлов (I, VII) - – при УЗ-признаках и положительной ТАБ (± ТГ/КТ* в смыве из иглы)
Обнаружение одного из перечисленных признаков при гистологическом исследовании после выполненной гемитиреоидэктомии: - Агрессивный гистологический вариант/компонент (ДСВ, высококлеточный, низкодифференцированный, недифференцированный) - Прорастание капсулы ЩЖ - Нерадикальность удаления (R1) - Метастазы в лимфоузлы (не микрометастазы) - Отдаленные метастазы	Тиреоидэктомия ± удаление центральной клетчатки (VI уровень)
Отсутствие вышеозначенных признаков по результатам гистологического исследования после выполнения гемитиреоидэктомии	Рекомендуется динамическое наблюдение с оценкой динамики уровня ТГ и АТ-ТГ в крови (резкое увеличение в 2 и более раз при условии отсутствия тиреоидита по данным гистологического исследования и повышенного уровня антитиреоидных антител до операции), УЗИ шеи на фоне умеренной супрессивной терапии левотироксином

* КТ – Кальцитонин, рекомендуется при МРЩЖ

3.3 Лечение регионарных метастазов

- Одно- или двусторонняя шейная лимфодиссекция рекомендуется при поражении ЛУ, определяемом при УЗИ и морфологически (I–VII уровни).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Профилактическая центральная лимфодиссекция (ЦЛД) (VI уровень, ипси- или билатеральная) рекомендована при распространенной форме первичной опухоли (T3 или T4); дооперационно верифицированных метастазах в ЛУ боковой клетчатки шеи (cN1b).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется радикальная или модифицированная шейная лимфодиссекция при УЗ-признаках измененных ЛУ и морфологическом подтверждении (+ смыв из пункционной иглы на ТГ) их метастатического поражения.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.4 Лечение медуллярного РЩЖ

- При медуллярном раке щитовидной железы при любом размере опухоли рекомендуется тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией (VI уровень). Удаление лимфатических узлов других уровней показано при цитологическом (+ смыв из пункционной иглы на кальцитонин) подтверждении их метастатического поражения.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При нерезектабельном местнораспространенном опухолевом процессе или наличии отдаленных метастазов, а также доказанном (RECIST) прогрессировании опухоли рекомендуется проведение терапии вандетанибом.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Терапия левотироксином в заместительном режиме (уровень ТТГ в пределах диапазона референсных значений нормы):

При обнаружении наследственной мутации RET/MTC ассоциированных с синдромом МЭН 2В тиреоидэктомия рекомендуется в возможно ранние сроки. Дополнительно возможно удаление паратрахеальных ЛУ или осуществление более обширной лимфодиссекции при наличии увеличенных (диаметр > 0,5 см) ЛУ.

В случае определения мутации, характерных для синдрома МЭН 2А и при отсутствии признаков гиперпаратиреоза – профилактическая тиреоидэктомия выполняется в возрасте до 5 лет или на момент установления диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.3 Терапия радиоактивным йодом (высокодифференцированный рак щитовидной железы)

- Послеоперационная терапия радиоактивным йодом (радиойодаблация) абсолютно показана пациентам с дифференцированным раком ЩЖ высокой и умеренной группы клинического риска. С целью подготовки к РЙТ рекомендуется отменить левотироксин за 4 нед до процедуры (у детей – за 3 нед), а также придерживаться йод-ограниченной диеты в течение как минимум 2 недели, в течение 3 мес. избегать КТ с йод-содержащими контрастами. Минимальный уровень ТТГ для проведения РЙТ – выше 30 мЕд/л.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При выявлении йод-накапливающих очагов опухоли рекомендуются повторные сеансы терапии радиоактивным йодом до полного отсутствия накопления йода в очагах и уровня тиреоглобулина < 2 нг/л

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Диапазон рекомендованных активностей при проведении послеоперационной РЙТ (радиойодаблации) колеблется от 30 до 100 мКи в зависимости от включения пациента в группу послеоперационной стратификации риска рецидива. При

последующих сеансах РЙТ лечебная активность ^{131}I рекомендуется в диапазоне от 100 до 200 мКи, в редких случаях может достигать 300 мКи. При активностях более 120 мКи необходимо проводить биодозиметрию с целью предотвращения и контроля избыточной лучевой нагрузки на кровь и костный мозг.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.4 Принципы подавления ТТГ

Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов направлена на компенсацию послеоперационного гипотиреоза, супрессивная – на подавление ТТГ-зависимого роста опухолевых клеток. Препаратом выбора является левотироксин.

Режимы терапии левотироксином:

- Супрессивная терапия – целевое значение ТТГ $< 0,1$ и $> 0,05$ мЕд/л, св.Т4 не превышает верхнюю границу нормы (послеоперационная высокая группа риска ВДРЦЖ, при динамическом наблюдении - группа структурного рецидива опухоли или отсутствия биохимической ремиссии)
- Умеренная супрессивная терапия – целевое значение ТТГ 0,1–0,5 мЕд/л. (послеоперационная оценка - умеренная группа риска больных ВДРЦЖ)
- Заместительная терапия – ТТГ 0,5– 2 мЕд/л (послеоперационная низкая группа риска больных ВДРЦЖ, больные МРЦЖ, АРЦЖ, при динамическом наблюдении – группа биохимической ремиссии)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.5 Лечение анапластического РЦЖ

Эффективных способов лечения анапластической карциномы не существует, и это заболевание практически неизменно приводит к летальному исходу. Медиана выживаемости с момента постановки диагноза составляет от 3 до 7 мес, 1- и 5-летний уровни выживаемости – 17 и 8 % соответственно.

После постановки диагноза анапластической карциномы по результатам патоморфологического исследования крайне важно в короткие сроки определить возможность радикального удаления опухоли.

- В случае если опухоль операбельна, рекомендовано выполнить радикальную тиреоидэктомию с избирательной резекцией всех пораженных локальных или регионарных структур и ЛУ. В течение всего лечения необходимо обращать внимание на проходимость дыхательных путей.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- С учетом неутешительных результатов существующего стандартного лечения всем пациентам независимо от хирургического вмешательства рекомендуется участие в клинических исследованиях.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

Рекомендовано также рассмотреть возможность проведения комбинированного лечения.

- При анапластическом раке щитовидной железы с паллиативной целью рекомендовано применять следующие режимы химиотерапии: Паклитаксел 60-100 мг / м² + карбоплатин АUC 2 в/в еженежельно или Паклитаксел 135-175 мг/м² + карбоплатин АUC 5-6 в/в раз в 3-4 недели или Доцетаксел 20 мг/м² + доксорубицин 20 мг / м² в/в раз в 3 недели.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.6 Тактика лечения при выявлении рецидивов папиллярного, фолликулярного, гюртлеклеточного и низкодифференцированного рака

- В случае местных и регионарных рецидивов рекомендована повторная хирургическая операция (при безопасной для жизни резектабельности опухоли) и/или РЙТ. При наличии радиойод-резистентности и прогрессировании опухоли рассматриваются альтернативные методы лечения (таргетная терапия МКИ, ДЛТ, операция)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При уровне ТГ > 10 нг/мл на фоне стимуляции (отмена левотироксина или рч-ТТГ) даже в отсутствие визуализируемых очагов опухоли рекомендовано проведения РЙТ активностью 100–200 мКи со сцинтиграфией всего тела после терапии

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы при развитии радиойодрезистентности или невозможности проведения лечения радиоактивным йодом рекомендовано назначение леватиноба или сорафениба

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.7 Тактика лечения при выявлении рецидивов медуллярного рака

- Если через 2–3 мес после операции при контрольном обследовании определяется повышение уровня базального кальцитонина или РЭА, рекомендовано УЗИ шеи по существующему протоколу. КТ с контрастным усилением органов грудной клетки, брюшной полости (печень), МРТ головного мозга, сцинтиграфия костей скелета с целью обнаружения рецидива показаны при уровне базального кальцитонина более 150 пг/мл

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При выявлении местного операбельного рецидива рекомендована повторная радикальная операция

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- В случае, если имеется нерезектабельный местный/регионарный рецидив и/или отдаленные метастазы и доказано (RECIST) прогрессирование опухоли - рекомендовано системное лечение мультикиназами ингибиторами

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При обнаружении солитарных резектабельных отдаленных метастазов может быть рассмотрено их удаление/абляция, дистанционная лучевая терапия

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

3.7 Тактика лечения при выявлении отдаленных метастазов

- Методом лечения костных метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы является терапия радиоактивным йодом активностью 150-200 мКи. При наличии клинических показаний лечебная активность может достигать 300 мКи.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При неэффективности РЙТ и наличии единичных костных метастазов возможно их хирургическое удаление или дистанционное облучение

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Метастазы в головной мозг представляют особые трудности, так как РЙТ (^{131}I) может вызвать отек головного мозга. При наличии таких метастазов рекомендовано осуществление нейрохирургической резекции. При изолированном поражении рекомендуется выполнение нейрохирургической резекции или СТРХ-операции.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств, лучевой терапии и/или химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

- С целью профилактики медуллярного рака щитовидной железы рекомендуется выполнение превентивной тиреоидэктомии у носителей *RET*-мутации в возрасте, рекомендованном в зависимости от локализации мутации в гене *RET*.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – II).

Рекомендуется избегать облучения щитовидной железы, как внешнего, так и внутреннего для снижения риска развития папиллярного рака щитовидной железы в течение жизни.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – II).

Диспансерное наблюдение

Папиллярный, фолликулярный, гюртлеклеточный рак

- Рекомендован врачебный осмотр, УЗИ шеи, анализы на ТТГ и тиреоглобулин (ТГ) + антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) через 6 и 12 мес, затем каждые полгода при отсутствии рецидива. Радиойоддиагностика со скинтиграфией всего тела и определением уровня стимулированного тиреоглобулина показана при динамической стратификации риска рецидива в группах отсутствия биохимической ремиссии и неопределенного биохимического статуса рецидива.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При выявлении подозрительных ЛУ при УЗИ с наибольшим размером более 0,8–1,0 см и повышенным соотношением глубина/длина, измененной эхоструктуры - рекомендована прицельная ТАБ, которая дополняется определением ТГ/КТ в смыве из иглы, при ВДРЩЖ и МРЩЖ, соответственно.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При определяемом уровне ТГ, наличии отдаленных метастазов или инвазии в мягкие ткани при первичном диагнозе рекомендовано сканирование всего тела с ^{131}I раз в 12 мес до получения ответа на РЙТ при опухолях, чувствительных к радиоiodу (отмена тиреоидных гормонов или рч-ТТГ).

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При отрицательных результатах сканирования с ^{131}I на фоне стимуляции и уровне $\text{TГ} > 10 \text{ нг/л}$ рекомендуется ПЭТ/КТ с ФДГ.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

Медуллярный рак

- Рекомендованы анализы на содержание кальцитонина, РЭА, УЗИ шеи - 1 раз в полгода. КТ грудной клетки, остеосцинтиграфия – раз в год. При уровне базального кальцитонина менее 10 нг/мл дополнительное обследование не проводится

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Оценка индивидуального клинического прогноза производится на основе динамики времени удвоения уровня базального кальцитонина и РЭА крови.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Дополнительные исследования (остеосцинтиграфия, ПЭТ/КТ (DOPA), МРТ) или более частое проведение анализов рекомендовано при значительном повышении уровней кальцитонина ($> 150 \text{ пг/мл}$) или РЭА

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При МЭН-2В или -2А – рекомендовано обследование на наличие феохромоцитомы и гиперпаратиреоза (при МЭН-2А) 1 раз в год. Если через 2–3 мес после операции при контрольном обследовании определяется повышение уровня базального кальцитонина или РЭА, выполняется дополнительная КТ с контрастным усилением органов грудной клетки, брюшной полости, в том числе печени с целью обнаружения раннего рецидива.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Рак щитовидной железы и беременность

- При выявлении ВДРЩЖ во время беременности прерывать ее не рекомендуется

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При выявлении ВДРЩЖ рекомендовано оперативное лечение, сроки которого определяются индивидуально, при этом в большинстве случаев оно может быть отложено до послеродового периода

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- При ВДРЩЖ, диагностированном цитологически на ранних сроках беременности, рекомендовано динамическое УЗИ с частотой 1 раз в три месяца. При прогрессирующем увеличении опухоли в размерах или появлении измененных регионарных лимфоузлов может быть рассмотрено оперативное лечение во втором триместре беременности в сроке до 24-й недели

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Вопрос о планировании беременности женщинами, получившими лечение по поводу ВДРЩЖ, решается индивидуально: оно рекомендовано сразу после оперативного лечения или спустя 6 мес. после РИТ. Мужчинам, прошедшим лечение радиоактивным йодом, рекомендуют отложить планирование деторождения в течение 120 дней (период жизни сперматозоида)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Основным условием планирования беременности после оперативного вмешательства на ЩЖ является поддержание эутиреоза и назначение заместительной терапии левотироксином (около 2 мкг/кг) с целевым показателем концентрации ТТГ 0,1–2,5 мЕд/л. Контролировать содержание ТТГ в крови во время беременности рекомендовано 1 раз в 6–8 нед.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – IV)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы и шеи (при установлении диагноза).	Да/Нет
2.	Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы с последующим цитологическим исследованием (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия лимфоузла шеи с определением уровня опухолевого маркера в смыве из пункционной иглы (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки (при установлении диагноза)	Да/Нет
5.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (при установлении диагноза)	Да/Нет
6.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
7.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
8.	Выполнено молекулярно-генетическое исследование RET-протоонкогена для подтверждения/исключения наследственной мутации при медуллярном раке щитовидной железы (при установлении диагноза)	Да/Нет
9.	Выполнена супрессивная гормональная терапия после хирургического вмешательства (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
10.	Выполнена послеоперационная терапия радиоактивным йодом в группах высокого и умеренного клинического риска (после хирургического лечения)	Да/Нет
11.	Первый курс таргетной терапии начат не позднее 30 дней от момента выявления прогрессирующей метастатической болезни (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017., с.33, 151.
3. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых - Эндокринная хирургия №1 (11) 2017, стр. 6-27.
4. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации. – Опухоли головы и шеи – 2013 – N4 – 36-45.
5. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А., Мудунов А.М., Подвязников С.О. Рак щитовидной железы. Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. М.И. Давыдова. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2015., стр. 538-547
6. Матякин Е.Г., Подвязников С.О. Опухоли щитовидной железы. Онкология: Справочник практикующего врача / Под ред. чл.-корр. И.В. Поддубной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009., стр.177-185
7. Бржезовский В.Ж.. Опухоли щитовидной железы. Опухоли головы и шеи: рук / А.И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2013., стр. 339-359
8. Злокачественные опухоли головы и шеи. под ред. Бржезовского В.Ж., Подвязникова С.О., Мудунова А.М. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США) – М.: ООО «АБВ-пресс», 2011.
9. Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. Чиссова В.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. стр. 125-139.
10. Собин Л.Х., Господарович М., Виттекинд К.. TNM. Классификация злокачественных опухолей.- 7-е издание – М.: Логосфера, 2011, стр. 45-49.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Thyroid Carcinoma. Version 1.2016.
12. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce: David S. Cooper, Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman, R. Michael // THYROID. 2006. V. 16. N 2. P. 1–33.
13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16: 109–142.
14. Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 163–168.
15. Schlumberger M, Borget I, De Pouvourville G et al. Recombinant human thyroidstimulating hormone:use in papillary and follicular thyroid cancer. Horm Res 2007; 67 (Suppl 1): 132–142.
16. Pacini F, Capezzone M, Elisei R et al. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1499–1501.
17. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays inthe follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2487–2495.

18. Pacini F, Cetani F, Miccoli P et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994; 18: 600–604.
19. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892–2899.
20. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 2008; 18: 317–323.
21. Sherman SI, Schlumberger M, Doz J et al. Initial results from a phase II trial of motesanib diphosphate (AMG 706) in patients with differentiated thyroid cancer. Forty-third Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2007), June 1–4, Chicago, IL.
22. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF et al. Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: follow-up results of an open-label phase III trial. Forty-third Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2007), June 1–4, Chicago, IL (Abstr 6018).

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Алиева Севил Багатуровна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение радиационной онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
2. **Алымов Юрий Владимирович** врач-онколог, аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
3. **Болотин Михаил Викторович**, к.м.н., научный сотрудник, отделение хирургическое №11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
4. **Мудунов Али Мурадович**, д.м.н., заведующий отделением хирургическим №11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
5. **Подвизников Сергей Олегович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
6. **Румянцев Павел Олегович**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заместитель директора по радиологии и радиационной безопасности, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи, эндокринологи, радиологи, генетики, оториноларингологи;

2. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Все представленные рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2А.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Связанные документы

Клинические рекомендации, утвержденные отечественными ассоциациями онкологов, радиологов, эндокринных хирургов, эндокринологов.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

1. При обнаруженной наследственной мутации при медулярном раке щитовидной железы молекулярно-генетический анализ проводится не только пациенту, но и его кровным родственникам (детям, сибсам, родителям);
2. При беременности диагностика и терапия радиоактивным йодом противопоказана;
3. При планировании беременности пациентам с подозрением и или доказанным семейным вариантом рака щитовидной железы следует получить консультацию врача-генетика;

4. Подготовка к диагностике или послеоперационной терапии радиоактивным йодом можно проводить как с помощью месячной отмены левотироксина, так и с помощью инъекций рч-ТТГ.