Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» октября 2015 года
Протокол №14

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЧЕНИЯ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

I ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Рак щитовидной железы.

2. **Код протокола:**

3. **Код МКБ-10:**

С 73 Злокачественное новообразование щитовидной железы.

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ГР	грей
ЖКТ	желудочно – кишечный тракт
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
ЛД	лимфодиссекция
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЭТ	позитронно –эмиссионная томография
РОД	разовая очаговая доза
СОД	суммарно-очаговая доза
ССС	сердечно- сосудистая система
СТТ	супрессивная терапия тироксином
ТТГ	тиреотропный гормон
Т3	трийодтиронин
Т4	тироксин
УЗДГ	ультразвуковое допплерография

УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
per os	перорально
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

5. Дата пересмотра протокола: 2015год.

6. Категория пациентов: взрослые;

7. Пользователи протоколов: хирурги, эндокринологи, онкологи, радиологи, врачи общей практики, терапевты, врачи скорой неотложной помощи.

II МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.
Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение:

Рак щитовидной железы – злокачественная опухоль, развивающаяся из тироидной ткани. Развивающийся в щитовидной железе рак делят на высокодифференцированный (папиллярный и фолликулярный) и анапластический, происходящий из эпителия фолликулов. С – клеточный

(медуллярный) рак, исходящий из парафолликулярных клеток, по степени злокачественности занимает промежуточное положение [1] (УД-А).

Международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы [1].

Эпителиальные опухоли;

А. Доброкачественные:

- Фолликулярная аденома;
- Другие.

Б. Злокачественные:

- Фолликулярная карцинома;
- Папиллярная карцинома;
- Медуллярная (С-клеточная) карцинома;
- Недифференцированная (анапластическая) карцинома;
- Другие.

Неэпителиальные опухоли;

Злокачественная лимфома;

Другие опухоли;

Вторичные опухоли;

Неклассифицируемые опухоли;

Опухолеподобные поражения.

9. Клиническая классификация:

В настоящее время степень распространения опухолей определяют в рамках TNM-классификации злокачественных опухолей (6-е изд. 2002 г.).

Классификация применима только для рака, при этом необходимо морфологическое подтверждение диагноза [2] (УД-А).

TNM-классификация:

Т-первичная опухоль:

Тх-недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Т0-первичная опухоль не определяется;

Т1-опухоль до (≤) 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

Т1а-опухоль до не более 1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

Т1b-опухоль более 1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

Т2-опухоль более 2см., но не более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

Т3-опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо любая опухоль с минимальным распространением за пределы щитовидной железы (прорастание в подъязычные мышцы или мягкие ткани);

T4a-опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв;
T4b-опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию, либо медиастинальные сосуды;
Недифференцированные (анапластические) карциномы всегда относят к категории T4:
T4a-анапластическая опухоль любого размера, ограниченная тканью щитовидной железы;
T4b-анапластическая опухоль любого размера распространяется за пределы капсулы щитовидной железы.
N-регионарные лимфатические узлы:
Nx-недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
N0-нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
N1-имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;
N1a-поражены претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные лимфатические узлы (уровень VI);
N1b-метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралатеральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов (уровни I–V).
На шее принято выделять шесть уровней лимфооттока [3,4,5] (УД-А):
Подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы.
Верхние яремные лимфатические узлы (по ходу сосудисто-нервного пучка шеи выше бифуркации общей сонной артерии или подъязычной кости)
Средние яремные лимфатические узлы (между краем лестнично-подъязычной мышцы и бифуркацией общей сонной артерии).
Нижние яремные лимфатические узлы (от края лестнично-подъязычной мышцы до ключицы).
Лимфоузлы заднего треугольника шеи.
Пре-, паратрахеальные, претиреоидные и крикотиреоидные лимфатические узлы.
pTNM – гистологическое подтверждение распространения рака щитовидной железы.
M-отдаленные метастазы:
M0-отдаленных метастазов нет;
M1-имеются отдаленные метастазы.

Группировка рака щитовидной железы по стадиям помимо категорий TNM учитывает гистологическое строение опухоли и возраст больных [2,5] (УД-А):
Папиллярный или фолликулярный рак
Возраст больных до 45 лет:
Стадия I (любая T, любая N, M0);
Стадия II (любая T, любая N, M1).
Возраст больных 45 лет и более:
Стадия I (T1N0M0);

Стадия II (T2N0M0);
Стадия III (T3N0M0, T1–3N1aM0);
Стадия IVa (T4aN0–1aM0, T1–4aN1bM0);
Стадия IVb (T4b, любая N, M0);
Стадия IVc (любая T, любая N, M1).

Медуллярный рак
Стадия I (T1N0M0);
Стадия II (T2–3N0M0);
Стадия III (T1–3N1aM0);
Стадия IVa (T4aN0–1aM0, T1–4aN1bM0);
Стадия IVb (T4b, любая N, M0);
Стадия IVc (любая T, любая N, M1);

Недифференцированный (анапластический) рак:
Во всех случаях считается IV стадией заболевания;
Стадия IVa (T4a, любая N, M0);
Стадия IVb (T4b, любая N, M0);
Стадия IVc (любая T, любая N, M1).

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

10.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- сбор жалоб и анамнеза;
- общее физикальное обследование.
- определение кальцитонина в сыворотке крови ИФА-методомтиреоглобулин;
- определение тиреоглобулина в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови ИФА-методом, при обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительное определение уровня свободного трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови ИФА-методом и свободного определение свободного тироксина (Т4) в сыворотке крови ИФА-методом.
- УЗИ щитовидной железы и лимфоузлов шеи;
- тонкоигольная аспирационная биопсия.

10.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин);
- коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;

- определение резус – фактора крови.
- ЭКГ исследование;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях
- КТ и/или МРТ мягких тканей шеи и средостения (с контрастированием - при наличие прорастания в магистральные сосуды, при загрудинном расположении);
- ПЭТ/КТ;
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при наличии метастазов в легких);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения метастатического поражения и патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (пациентам 70 лет и старше);
- УЗДГ (при сосудистых поражениях);
- рентгеноскопическое исследование пищевода с контрастированием/ видеоэзофагогастродуоденоскопия (при наличии прорастания опухоли в пищевод);
- фибробронхоскопия диагностическая (при наличии загрудинного расположения, сдавления, прорастания в верхние дыхательные пути);
- видеоларингоскопия (при наличие прорастания в возвратный нерв);
- сцинтиграфия щитовидной железы с технецием (Tc99m) или йодом (I131) – для выявления «холодного» узла (участок сниженного накопления радиоизотопа), характерный для раковой опухоли щитовидной железы и «горячего» узла (участок повышенного накопления радиоизотопа), характерный для токсической аденомы.

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

10.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне):
- ОАК;
- ОАМ;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочевина, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин);
- коагулограмма (ПТИ, протромбиновое время, МНО, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, этаноловый тест, тромботест);
- определение группы крови по системе АВО стандартными сыворотками;
- определение резус- фактора крови.
- ЭКГ;

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях.

10.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации проводятся диагностические обследования непроведенные на амбулаторном уровне:

- КТ и/или МРТ мягких тканей шеи и средостения (с контрастированием - при наличие прорастания в магистральные сосуды, при загрудинном расположении);
- ПЭТ/КТ;
- КТ органов грудной клетки с контрастированием (при наличии метастазов в легких);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (для исключения метастатического поражения и патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства);
- ЭхоКГ (пациентам 70 лет и старше);
- УЗДГ (при сосудистых поражениях);
- рентгеноскопическое исследование пищевода с контрастированием/ видеоэзофагогастродуоденоскопия (при наличии прорастания опухоли в пищевод);
- фибробронхоскопия диагностическая (при наличии загрудинного расположения, сдавления, прорастания в верхние дыхательные пути);
- видеоларингоскопия (при наличие прорастания в возвратный нерв).

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

11. Диагностические критерии постановки диагноза:

11.1 Жалобы и анамнез;

Жалобы[1,3,8] (УД-А)**:**

- увеличение железы;
- появление опухолевого образования на передней и боковой поверхности шеи;
- изменение голоса (при прорастании в возвратный нерв);
- быстрый рост опухоли;
- одышка, чувство нехватки воздуха (при прорастании опухоли в возвратный нерв, верхние дыхательные пути).

Анамнез [1,3,8] (УД-А):

- заболевания щитовидной железы (гипотириоз, эутириоз, гипертириоз, тироидиты);
- длительный прием антитироидных препаратов;
- ионизирующее излучение;
- наличие в анамнезе получения лучевой терапии на область головы и шеи.

11.2 Физикальные обследования [1,3,8] (УД-А):

- при осмотре деформация шеи (равномерная припухлость на передней поверхности шеи, ассиметрия за счет увеличения какого либо отдела щитовидной железы, увеличение регионарных л/у);
- пальпаторное обследование щитовидной железы - наличие узлового образования в толще щитовидной железы, плотной консистенции;
- пальпаторное обследование регионарных лимфатических узлов -плотной консистенции, болезненность, подвижные, неподвижные, частично подвижные)

11.3 Лабораторные исследования:

- цитологическое исследование (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- гистологическое исследование (крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток).

11.4 Инструментальные исследования:

- УЗИ щитовидной железы (определяют структуры железы и опухоли, наличие узлового образования, кистозных полостей, размер эхогенность);
- УЗИ шейных, подчелюстных, надключичных, подключичных лимфоузлов (наличие увеличенных лимфоузлов, структура, эхогенность, размеры);
- КТ и/или МРТ мягких тканей шеи и средостения (с контрастированием - при наличие прорастания в магистральные сосуды, при загрудинном расположении);
- тонкоигольная аспирационная биопсия из опухоли (позволяет определить опухолевые и неопухолевые процессы, доброкачественный и злокачественный характер опухоли).

11.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- консультация невропатолога (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- консультация гастроэнтеролога (при наличии сопутствующей патологии органов ЖКТ в анамнезе);
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);

- консультация эндокринолога (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов).

11.6 Дифференциальный диагноз [1,3,8] (УД-А):
Таблица 1.

Нозологическая форма	Клинические проявления
Узловой зоб	Пальпаторно определяемое узловое образование в проекции щитовидной железы. Необходима пункционная биопсия.
Диффузно-токсический зоб	Влажность кожных покровов, тремор, тахикардия, видимое увеличение щитовидной железы.
Аутоиммунный тиреоидит	Диффузное увеличение щитовидной железы, равномерная деревянистая плотность. Поверхность однородная, зернистая. Необходимо проведение трепанбиопсии.

12. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации:
Показания для экстренной госпитализации:
- кровотечение из опухоли;
- стеноз гортани.

Показания для плановой госпитализации:
Наличие у больного морфологически верифицированного рака щитовидной железы.

13. Цели лечения:
- ликвидация опухолевого очага и метастазов;
- достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса.

14. Тактика лечения [1,3,4, 10,11] (УД-А):
Общие принципы лечения.
Хирургическое удаление опухоли является основным компонентом радикального лечения рака щитовидной железы.
При I–IV стадии при дифференцированных и недифференцированных опухолях радикальное хирургическое вмешательство является самостоятельным методом лечения.
Шейная лимфодиссекция показана лишь при наличии метастазов в лимфатических узлах.
Супрессивная терапия тироксином (СТТ) - применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции ТТГ.
Радиойодтерапия - применяется после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани (абляция), йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) - применяется у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах.
Лучевая терапия применяется в самостоятельном виде:

- у больных с распространенным первичным или рецидивным опухолевым процессом;
- у лиц, которым планировалось повторные вмешательства в связи с нерадикальным характером первой операции;
- у больных с менее дифференцированными формами рака щитовидной железы.
- Комбинированное лечение показано:
- при распространенности первичного или рецидивного рака щитовидной железы;
- недифференцированных формах рака, неподвергавшихся облучению.

В настоящее время нет доказательств эффективности системной химиотерапии при папиллярном и фолликулярном раке щитовидной железы. Лекарственное противоопухолевое лечение показано при анапластическом (недифференцированном) раке щитовидной железы.

14.1.Немедикаментозное лечение

Режим больного при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.
Диета стол - №15.

14.2 Медикаментозное лечение:

Супрессивная терапия тироксином (СТТ) [1,3,4, 10,11] (УД-А)

Применяется как компонент комплексного лечения больных раком щитовидной железы после тиреоидэктомии с целью подавления секреции ТТГ супрафизиологическими дозами тироксина.
Обоснование: ТТГ – фактор роста клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Подавление секреции ТТГ уменьшает риск рецидива в тиреоидной ткани и снижает вероятность отдаленных метастазов.
Показания: при папиллярном и фоликуллярном раке независимо от объема произведенной операции.
Для достижения супрессивного эффекта тироксин назначается в следующих дозах:
2,5–3 мкг на 1 кг массы у детей и подростков;
2,5 мкг на 1 кг массы у взрослых..
Контроль за ТТГ и коррекция дозы тироксина:
Норма ТТГ в крови - 0,5 – 5,0 mU/l.
Уровень ТТГ при супрессивной терапии тироксином:

ТТГ – в пределах 0,1–0,3 mU/l;
Контроль ТТГ: должен осуществляться каждые 3 месяца в течение первого года после операции. В последующие сроки – не реже 2 раз в год.
Коррекцию дозы тироксина (повышение, понижение) – следует проводить постепенно по 25 мкг в сутки.

Побочные эффекты СТТ:

- развитие гипертиреоза;
- остеопороз, возникающий в результате потери минеральных компонентов кости, увеличивает риск развития переломов.
- нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, гипертрофия левого желудочка при физической нагрузке, увеличение риска предсердных фибрилляций.

При возникновении указанных осложнений следует переходить на заместительную терапию.

Продолжительность СТТ:

- устанавливается индивидуально с учетом морфологической особенности карциномы, ее распространения, радикальности операции, возраста пациентов.
- у взрослых до 65 лет, больных папиллярным и фолликулярным экстратиреоидным раком при pT4N0–1M0–1 СТТ должна проводиться пожизненно.
- при фолликулярном раке со сниженной дифференцировкой при pT1–4N0–1M0–1 необходимо пожизненное применение СТТ.
- Показания для перевода больных с СТТ на заместительную терапию тироксином:
- при интратиреоидном папиллярном и высокодифференцированном фолликулярном раке (pT2–3N0–1M0) после радикальной операции и радиойоддиагностики, если в течение 15 лет не было рецидива и метастазов;
- при микрокарциноме (pT1aN1aM0) папиллярного и высоко дифференцированного фолликулярного строения, если в течение 10 лет не было рецидива и метастазов.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [1,3,4, 10,11] (УД-А):

Применяется у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объема произведенной операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах .

Показания:

- у лиц старше 65 лет с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы;
- при побочных реакциях и осложнениях (остеопороз, сердечные заболевания), развившихся вследствие лечения супрессивными дозами тироксина.
- в случаях достижения стойкой продолжительной ремиссии без рецидива и метастазов у детей более 10 лет, у взрослых – более 15 лет.
- во всех других случаях, когда невозможна супрессивная терапия.

Контроль за ТТГ и коррекция дозы тироксина:

Доза тироксина при ЗГТ рекомендуемая доза: 1,6 мкг на кг веса у взрослых.
Уровень ТТГ при ЗГТ в крови - в пределах 0,5–5,0 м ЕД/л.
Контроль за уровнем ТТГ в крови 1 раз в полгода.
Заместительная терапия у больных раком щитовидной железы, как правило, проводится пожизненно. [1,3,8] (УД-А).

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма [6,7] (УД-А).
Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неоадъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а так же для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.
- Рак щитовидной железы относится к категории новообразований, на которые существующие противоопухолевые препараты не оказывают выраженного терапевтического действия.

Показания к химиотерапии [1,3,5,6,7] (УД-А):

- недифференцированный (анапластичекий) рак щитовидной железы
- распространенном процессе дифференцированной формы рака щитовидной железы, нечувствительной к гормонотерапии и радиойодтерапии;
- не операбельном медуллярном раке щитовидной железы.

Противопоказания к химиотерапии:
Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.
Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;

- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше.

Относительные противопоказания:

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);

При проведении полихимиотерапии при раке щитовидной железы возможно применение следующих схем и комбинаций химиопрепаратов:

Схемы и комбинации химиопрепаратов [6,7] (УД-А):

- доксорубицин 60 мг/м2 в/в в 1 день;
- цисплатин 40 мг/м2 1 день;

повторный курс через 3 недели.

- доксорубицин 70 мг/м2 в/в 1 день;
- блеомицин 15 мг/м2 1-5 дни;
- винкристин 1,4 мг/м2 в 1, 8 дни;

повторный курс через 3 недели.

- доксорубицин 60 мг/м2 в/в 1 день;
- винкристин 1 мг/м2 в/в 1 день;
- блеомицин 30 мг в/в или в/м 1,8,15,22 дни;

повторный курс через 3 недели.

- винкристин 1,4 мг/м2;
- доксорубицин 60 мг\м2 в/в 1 день;
- циклофосфамид 1000 мг/м2 в/в 1 день;

повторный курс через 3 недели.

- доксорубицин - 60 мг/м2 1 день;
- доцетаксел 60 мг/м2 1 день;

повторный курс через 3 недели.

Таргетная терапия [5,6,7]

Для радиойодрефктарного высокодифференцированного рака щитовидной железы из группы таргетных препаратов сорафениб 400мг 2 раза в сутки перорально (УД-В) [4] .

Для диссеменированного медуллярного рака щитовидной железы рекомендовано из группы орфанных препаратов:

- вандетаниб 300 мг в день длительно.

Следует отметить, что вандетаниб рекомендуется назначать не на основании роста показателей опухолевых маркеров (кальцитонин, РЭА), а при прогрессировании заболевания по данным визуализационных методов исследования (КТ, МРТ) или при наличии симптоматики (УД-В) [5].

14.3 Хирургическое вмешательство:

Виды хирургических вмешательств [1,3,5](УД-А):

- тотальная тиреоидэктомия (полная тироидэктомия);
- тотальная лобэктомия (односторонняя лобэктомия);
- гемитиреодэктомии с резекцией перешейка (односторонняя лобэктомия, пересечение перешейка);
- шейная лимфодиссекция (фасциально - футлярное иссечение шейных лимфатических узлов).

Виды шейной лимфодиссекции [4](УД-А):

- радикальная шейная лимфодиссекция (операция Крайля) - удаление единым блоком лимфоузлов и клетчатки шеи вместе с кивательной мышцей, внутренней яремной веной, добавочным нервом, подчелюстной слюнной железой и нижним полюсом околоушной слюнной железы.
- модифицированная шейная лимфодиссекция - удаление лимфоузлов всех 5 уровней с сохранением одного или более следующих анатомических образований: добавочный нерв, кивательная мышца, внутренняя яремная вена.
- селективная шейная лимфодиссекция - удаление лимфоузлов 1 или нескольких уровней с сохранением всех следующих анатомических образований: добавочный нерв, кивательная мышца, внутренняя яремная вена.

Показание к хирургическому лечению рака щитовидной железы:

- морфологически верифицированный рак щитовидной железы;
- при отсутствии противопоказании к хирургическому лечению.

Противопоказание к хирургическому лечению рака щитовидной железы:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- недифференцированный рак щитовидной железы, которым в качестве альтернативны может быть предложено лучевое лечение;
- при наличии метастатических регионарных лимфоузлов инфильтративного характера, прорастающих внутреннюю яремную вену, общую сонную артерию;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- синхронно существующий опухолевый процесс в щитовидной железе и распространенный неоперабельный опухолевый процесс другой локализации, например рак легкого, рак молочной железы;

- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно- сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно- кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе.

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: нет.

14.3.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:
Объем операции [1,5,8](УД-А):
- тотальная тиреоидэктомия - при папиллярном и фолликулярном раке с распространением опухоли T1-4N0M0, во всех случаях при медуллярном, недифференцированном и плоскоклеточном раке;
- тотальная лобэктомия, гемитиреодэктомии с резекцией перешейка - при солитарной микрокарциноме (T1aN0M0) расположенных в доле щитовидной железы и при благоприятных прогностических признаках (пациенты моложе 45 лет, женский пол и при отсутствии в анамнезе воздействия радиации на область шеи);
- селективная, модифицированная шейная лимфодиссекция (ЛД)- при односторонних или множественных смещаемых метастазах в лимфатических узлах шеи с одной или обеих сторон;
- радикальная шейная ЛД (операция Крайля) - при одиночных или множественных ограничено смещаемых метастазах с прорастанием яремной вены и кивательной мышцы с одной стороны или обеих сторон.

Лечение рецидивов рака щитовидной железы также применяется хирургическое лечение.

14.3 Другие виды лечения:
14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: лучевая терапия, радиойодтерапия.

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: лучевая терапия, радиойодтерапия.

Лучевая терапия – это один из наиболее эффективных и востребованных методов лечения.

Виды лучевой терапии:
- дистанционная лучевая терапия;
- 3D-конформное облучение;
- модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT).

Показания к лучевой терапии [1,3,5](УД-А):

- предоперационная лучевая терапия показана у взрослых больных недифференцированным (анапластическом) и плоскоклеточным раком щитовидной железы;
- послеоперационное облучение целесообразно у больных недифференцированным, медуллярном и плоскоклеточным раком, если лучевая терапия в предоперационном периоде не проводилась, а хирургическое лечение осуществлялось недостаточно абластично.

При лучевом лечении по радикальной программе на первичный опухолевый очаг и метастазы в шейных лимфатических узлах подводится СОД 70 Гр, на неизмененные регионарные лимфатические узлы при высокозлокачественных опухолях СОД 50 Гр.
Разовые очаговые дозы зависят от скорости роста опухоли и ее степени дифференцировки. При медленно растущих опухолях РОД 1,8 Гр, при высокозлокачественных быстрорастущих – РОД 2 Гр х 5 фракции в неделю.

Противопоказания к лучевой терапии:
Абсолютные противопоказания:

- психическая неадекватность больного;
- лучевая болезнь;
- гипертермия >38 градусов;
- тяжелое состояние больного по шкале Карновского 50% и меньше (см. приложение 1).

Относительные противопоказания:

- беременность;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистой системы, печени, почек);
- сепсис;
- активный туберкулез легких;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия;
- наличие в анамнезе ранее проведенного лучевого лечения.

При анаплатическом раке щитовидной железы также возможно применение конкурентной химиолучевой терапии доксорубицин 20мг/м2 в/в 1 день, еженедельно в течении 3-х недель, с лучевой терапией 1,6Гр, 2 раза в день 5 фракций в неделю, до СОД 46 Гр., в настоящее время при использовании технологии IMRT позволяет подвести облучение на ложе основного очага до 70Гр.

Радиойодтерапия [1,3,5](УД-А):
Применяется после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани (абляция), йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином.

Обязательные условия для радиойодтерапии:
- Полное или почти полное хирургическое удаление щитовидной железы и регионарных метастазов;
- Отмена гормональной терапии на 3–4 недели после операции;
- Уровень ТТГ в крови должен быть больше 30 м ЕД/л;
- Предварительный радиойодтест.

Показания к радиойодтесту:
Радиойоддиагностика проводится у больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы в следующих случаях:
- до операции обнаружены отдельные метастазы в легких, костях, других органах и тканях;
- у взрослых в возрастной группе до 50 лет, за исключением солитарной микрокарциномы (T1aN0M0);

у лиц старше 50 лет при доказанном экстратиреоидном распространении опухоли карциномы и множественных регионарных метастазах (pT4; pN1).
Гормональный контроль:
Проводится на 10–12 неделе после тиреоидэктомии:
- ТТГ должен быть меньше 0,1 м ЕД/л;
- Т3 – в пределах физиологических значений;
- Т4 – выше нормы;
- тиреоглобулин.

Радиойоддиагностика применяется при раке pT2–4N0M0 300–400 Mbq per os I131 и затем через 24–48 часов производится сцинтиграфия всего тела. Если метастазов, накапливающих I131, не обнаружено (M0), то радиойодтерапию не следует проводить. Радиойодтерапия необходима при раке pT2–4N1M1. Для взрослых максимальная активность препарата составляет 7,5 Gbq I131, а для детей 100 Mbq I131 на кг веса тела.
Контроль за эффективностью радиойодтерапии
Каждые 6 месяцев выполняются общие клинические исследования, определение ТТГ, Т3, Т4, тиреоглобулина, кальция, общий анализ крови, УЗИ шеи. Каждые 24 месяца проводится радиойоддиагностика (300-400 Mbq I131) после предварительной отмены тироксина за 4 недели рентгенография легких в 2-х проекциях.

Паллиативная помощь:
- При выраженном болевом синдроме лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии,

сопровождающимися хроническим болевым синдромом», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

- При наличии кровотечения лечение осуществляется в соответствии с рекомендациями протокола «Паллиативная помощь больным с хроническими прогрессирующими заболеваниями в инкурабельной стадии, сопровождающимися кровотечением», утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: нет.

14.5. Индикаторы эффективности лечения:

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;
- без рецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает, кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

14.6 Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение за излеченными больными:

в течение первого года после завершения лечения – 1 раз каждые 3 месяца;
в течение второго года после завершения лечения – 1 раз каждые 6 месяцев;
с третьего года после завершения лечения – 1 раз в год в течение 3 лет.

Методы обследования:

- пальпация ложа щитовидной железы – при каждом обследовании;
- пальпация регионарных лимфатических узлов – при каждом обследовании;
- УЗИ ложа щитовидной железы и зоны регионарного метастазирования;
- рентгенографическое исследование органов грудной клетки – один раз в год;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости – один раз в 6 месяцев (при первично-распространенных и метастатических опухолях).
- тиреоглобулин – специфический высокочувствительный маркер клеток щитовидной железы, а также клеток папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. Определяют через три месяца после операции, любой определяюмый уровень тиреоглобулина является показаниям к дальнейшему обследованию.
- ТТГ должен быть меньше 0,1 м ЕД/л.

15 Профилактические мероприятия:

- ранее начало лечения его непрерывность, комплексный характер, учет индивидуальности больного;
- возвращение пациента к активному труду.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16.Список разработчиков протокола с указанием квалифицированных данных:

1. Адильбаев Галым Базенович – доктор медицинский наук, профессор, «РГП на ПХВ Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», руководитель центра;
2. Кыдырбаева Гульжан Жанузаковна –кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», научный сотрудник.
3. Кайбаров Мурат Ендалович – кандидат мдицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач онколог;
4. Шипилова Виктория Викторовна – кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», научный сотрудник центра опухолей головы и шеи;
5. Туманова Асель Кадырбековна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара химиотерапия –1.
6. Савхатова Акмарал Досполовна – РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая отделением дневного стационара.
7. Махышова Аида Турарбековна – РГП на ПХВ «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии», врач-онколог.
8. Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан", начальник отдела инновационного менеджмента.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов:

18. Рецензенты: Кайдаров Бакыт Касенович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, маммологии и лучевой терапии, РГП «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова».

19. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1. Опухоли головы и шеи, А.И. Пачес.- М., 2000г.
2. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th edition, Author: Editors: L.H. Sobin, Ch. Wittekind ,2002.
3. Опухоли головы и шеи: рук А.И. Пачес.- 5-е изд., доп и перераб. –М.: практическая медицина, 2013г.

4. Новый подход к классификации шейных лимфаденэктомий // Успехи современного естествознания, Мовергоз С.В., Ибрагимов В.Р. – 2009;
5. Thyroid tumors, M.Schlumberger, F. Pacini, R.Michael Tuttle:
6. Противоопухолевая химиотерапия. Руководство. Р.Т. Скила, Гэотар-медиа, Москва, 2011г.
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, Н.И. Переводчикова, Москва, 2011г.
8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, Н.И. Переводчикова, В.А. Горбунова Москва, 2015г;
9. Заболевания щитовидной железы, Е.А. Валдина, Санкт-Петербург, 2001г;
10. Эндокринология. Под редакцией Н. Лавина. Москва. 1999;
11. Эндокринология. Том 1. Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Санкт-Петербург. Спец Лит., 2011.