



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ
РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
рака щитовидной железы**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Мудунов А.М.,
Подвязников С.О.**

Москва 2014

Рак щитовидной железы

Оглавление

| | |
|---|----|
| 1. Методология | 3 |
| 2. Первичное обследование | 4 |
| 3. Лечебная тактика | 11 |
| 4. Наблюдение и тактика лечения при выявлении рецидива | 21 |
| 5. Лечение отдаленных метастазов..... | 24 |

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в электронные библиотеки, базы данных (например, MEDLINE, PubMed, NCCN и др.).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

Консенсус экспертов

Уровни доказательности и согласованности NCCN

Уровень 1. Рекомендации приведены с учетом информации, обладающей высоким уровнем доказательности (например, рандомизированные контролируемые исследования), и единодушно одобрены всеми членами NCCN.

Уровень 2А. Рекомендации приведены с учетом информации, обладающей низким уровнем доказательности, но единодушно одобрены всеми членами NCCN.

Уровень 2В. Рекомендации приведены с учетом информации, обладающей низким уровнем доказательности, мнение членов NCCN относительно рекомендаций было неоднозначным (существенных разногласий не отмечалось).

Уровень 3. Рекомендации приведены с учетом информации, обладающей любым уровнем доказательности, однако

отмечались существенные разногласия между членами NCCN.

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

2. Первичное обследование

При определении вероятности злокачественности и клинической оценке узла в ЩЖ большое значение имеет его размер. Бессимптомные узлы диаметром < 1 см встречаются среди общего населения настолько часто, что их нередко обнаруживают случайно при визуализации, проводимой для исследования других проблем головы и шеи. Узлы размером < 1 см, часто называемые инциденталомы, обычно представляют собой клинически доброкачественную опухоль и не требуют выполнения биопсии при отсутствии подозрительных результатов обследований. В отдельных случаях такие узлы целесообразно наблюдать с помощью регулярного проведения УЗИ. Узлы диаметром > 4 см, напротив, имеют несколько более высокую вероятность злокачественности. Предпочтительным методом диагностики подозрительных узлов в ЩЖ является ТАБ.

У пациентов с клинически эутиреоидным зобом в качестве первичного диагностического исследования (до проведения визуализирующих исследований) назначается ТАБ узла в ЩЖ или клинически подозрительного ЛУ. Перед проведением ТАБ желательно получить результаты анализа на содержание ТТГ в сыворотке крови. Тем не менее эти результаты часто не играют роли при принятии решения, и ТАБ можно выполнять уже во время первичного приема. По последним данным, повышенное содержание ТТГ связано с вероятностью наличия дифференцированного РЩЖ.

Некоторые практикующие врачи, особенно в Европе, рекомендуют у всех пациентов с узлами в ЩЖ определять уровень кальцитонина в сыворотке крови. Однако существуют разногласия, касающиеся экономической целесообразности применения данной практики в США, особенно при отсутствии подтверждающего теста с пентагастрином. Также рекомендуется проведение УЗИ ЩЖ и центральной области шеи (паратрахеальные ЛУ). Кроме того, можно выполнить УЗИ латеральной области шеи (УД 2В).

При цитологическом исследовании биоптата может быть установлен следующий диагноз: (1) карцинома (папиллярная, медуллярная или анапластическая) или подозрение на злокачественную опухоль; (2) фолликулярная или гюртлеклеточная карцинома; (3) фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала; (4) лимфома ЩЖ; (5) доброкачественная опухоль (узловой зоб, коллоидный зоб, гиперплазированный/аденоматоидный узел, тиреоидит Хашимото); (6) неинформативная биопсия – невозможность постановки диагноза. Перечисленные диагностические категории отражают результаты научной конференции, проведенной в 2007 г. Национальным институтом рака США (<http://www.cytojournal.com/content/5/1/6>).

Гистологические и цитологические препараты должен изучить патоморфолог лечебного учреждения, специализирующийся на диагностике заболеваний ЩЖ. Несмотря на высокую чувствительность ТАБ, особенно при папиллярном раке, иногда можно получить ложноотрицательные результаты. В связи с этим отрицательные результаты биопсии не должны снижать настороженность при наличии тревожных клинических признаков злокачественного процесса. Для подтверждения диагноза медуллярного рака иногда могут понадобиться дополнитель-

ные иммуногистохимические исследования, например анализ на кальцитонин (<http://www.cytojournal.com/content/5/1/6>).

При цитологическом исследовании и исследовании замороженных срезов (срочное исследование) гюртлеклеточная карцинома иногда может демонстрировать результаты, характерные для медуллярного рака. В некоторых случаях возникают трудности при отделении анапластического РЦЖ и других первичных злокачественных новообразований ЩЖ (медуллярная карцинома, лимфома ЩЖ) от метастазов низкодифференцированного рака в ЩЖ. Метастатический рак почки может давать картину, сходную с фолликулярной карциномой, меланома – картину, сходную с медуллярным раком, а метастатический рак легких – с анапластической карциномой ЩЖ (<http://thyroidfna.cancer.gov/pages/conclusions/>).

Возможность в ходе выполнения ТАБ дифференцировать фолликулярную и гюртлеклеточную карциному от доброкачественной аденомы намного меньше, поскольку к диагностическим критериям этих злокачественных новообразований относятся сосудистая инвазия и инвазия в капсулу. По этой причине фолликулярные и гюртлеклеточные карциномы диагностируются при проведении ТАБ крайне редко.

Рекомендуется выполнение хирургической биопсии (операции), поскольку приблизительно в 20 % случаев такие опухоли оказываются фолликулярной карциномой.

При неинформативной ТАБ, т.е. при получении недостаточного цитологического материала, следует выполнить повторную ТАБ, поскольку приблизительно 50 % последующих биоптатов позволяют поставить диагноз. Среди пациентов с несколькими последовательными неинформативными биоптатами у 5 % женщин и 30 % мужчин могут оказаться

злокачественные узлы. Если по результатам цитологического исследования узел является доброкачественным, повторная ТАБ не требуется, за исключением случаев, когда узел начинает увеличиваться в размерах.

При фиксированном или загрудинном расположении опухоли следует выполнить КТ/МРТ (йодсодержащий контраст используется только в случаях крайней необходимости). Кроме того, нужно оценить подвижность голосовых связок. Возможно проведение рентгенографии грудной клетки.

У пациентов с известными случаями наследственного МРЦЖ у родственников проспективное семейное обследование с проведением теста на мутации гена *RET* позволяет выявить носителей заболевания задолго до проявления клинических симптомов и признаков.

Генетический тест на мутации протоонкогена *RET* следует рекомендовать всем пациентам с впервые диагностированным клинически выраженным спорадическим МРЦЖ, а также родственникам (детям и взрослым) пациентов с наследственным МРЦЖ; кроме того, целесообразно воспользоваться генетическим консультированием.

К общепринятым методам предоперационного обследования при МРЦЖ относятся измерения концентрации маркеров в сыворотке (базальный уровень кальцитонина, содержание КЭА), а для пациентов с наследственными мутациями протоонкогена *RET* – обследование на феохромоцитому (при МЭН-2А и -2В) и гиперпаратиреоз (при МЭН-2А). Перед проведением хирургического лечения МРЦЖ важно диагностировать сопутствующую феохромоцитому и назначить соответствующее профилактическое лечение для предупреждения возникновения во время операции гипертонического криза.

Феохромоцитому можно удалить при помощи лапароскопической адrenaлэктомии.

Семейные синдромы

Семейный немедулярный рак составляет примерно 5 % папиллярных карцином ЩЖ и в некоторых случаях может быть клинически более агрессивным, чем спорадические формы. Семейные формы папиллярной микрокарциномы ЩЖ нередко характеризуются мультицентрическим двусторонним поражением в сопровождении сосудистой инвазии с высокой частотой развития рецидивов и отдаленных метастазов. Другие семейные синдромы, связанные с папиллярной карциномой ЩЖ, включают семейный аденоматозный полипоз, синдромы Карни (множественная неоплазия и лентигиноз, который поражает эндокринные железы) и Каудена (множественные гамартомы).

Прогноз при всех перечисленных синдромах не отличается от такового при спонтанных карциномах ЩЖ.

Факторы, повышающие вероятность возникновения злокачественного процесса в ЩЖ при наличии узлового образования:

- возраст < 15 лет;
- мужской пол;
- узел диаметром > 4 см;
- перенесенное радиоактивное облучение шеи;
- перенесенные заболевания, связываемые со злокачественной опухолью ЩЖ;
- феохромоцитомы;
- синдром МЭН 2-го типа;
- семейный аденоматозный полипоз;
- синдром Карни;
- синдром Каудена;

- подозрения по результатам УЗИ;
- случайно выявленный опухолевый очаг в ЩЖ, подтвержденный данными ПЭТ.

Высокая вероятность злокачественного процесса в ЩЖ при одиночном узле диаметром > 1–1,5 см:

- быстрорастущий узел;
- очень плотный узел;
- фиксация к близлежащим органам;
- РЩЖ в семейном анамнезе;
- паралич голосовых связок;
- увеличенные регионарные ЛУ;
- признаки инвазии в структуры шеи.

Неблагоприятные прогностические факторы:

- возраст пациента < 15 и > 45 лет;
- мужской пол;
- предшествующая ЛТ;
- первично-множественное поражение ЩЖ;
- опухоль размерами > 4 см;
- распространение опухоли за пределы капсулы ЩЖ;
- наличие регионарных метастазов;
- распространение метастаза за пределы капсулы;
- агрессивная гистологическая форма опухоли (анапластический рак, длинноклеточный рак, цилиндроклеточный тип папиллярной карциномы, диффузно-склеротический вариант папиллярного рака, инвазивный рак);
- наличие отдаленных метастазов.

Алгоритм тактики ведения при наличии узлового образования ЩЖ в зависимости от клинических проявлений

| Уровень ТТГ | Клиническое проявление | Обследование |
|----------------------------|--|---|
| При неизвестном уровне ТТГ | Одиночный узел диаметром > 1–1,5 см при наличии признаков высокой вероятности злокачественного процесса (см. признаки) | Клинически эутиреоидное состояние: анализ на ТТГ; УЗИ ЩЖ и центральной области шеи; УЗИ латеральной области шеи (УД 2В); ТАБ узла; ТАБ подозрительных ЛУ, выявленных по клиническим признакам |
| | Узлы диаметром < 1 см при отсутствии подозрительных результатов и подозрительных ЛУ на УЗИ либо простая киста | Наблюдение по клиническим показаниям. Возможно УЗИ латеральной области шеи. Если полученные данные соответствуют критериям повышенной вероятности, см. предыдущую схему обследования |
| При низком уровне ТТГ | Радиодиагностика | «Холодный» узел — ТАБ. «Горячий» узел — диагностика и лечение тиреотоксикоза по показаниям (злокачественный процесс маловероятен) |

3. Лечебная тактика

При подтверждении/наличии подозрений по результатам ТАБ папиллярной, медуллярной или анапластической карциномы пациенту сразу выполняется хирургическое вмешательство в необходимом объеме (см. алгоритм лечения). При подтверждении/наличии подозрений на фолликулярную/гюртлечеточную неоплазию необходимо проведение диагностического исследования с использованием радиоактивного йода для определения функциональной активности опухолевого узла. В случае выявления «холодного очага» на фоне высокого или даже нормального уровня ТТГ в крови решается вопрос о выполнении гемитиреоидэктомии или тиреоидэктомии по показаниям (узел диаметром > 4 см, мужской пол, двустороннее поражение ЩЖ). В случае же обнаружения высокой активности в узле ЩЖ («горячий» узел) пациент попадает в группу динамического наблюдения или коррекции тиреотоксикоза.

3.1. Папиллярный рак

| Пред- и интра-операционные критерии принятия решения | Первичное лечение |
|--|--|
| Наличие одного любого из неблагоприятных прогностических факторов (см. выше) | <p>Тиреоидэктомия + при пальпируемом(-ых) ЛУ или положительных результатах биопсии из ЛУ: центральная шейная диссекция (VI уровень); латеральная шейная диссекция (II-IV уровни, возможно, V уровень с сохранением спинномозговой части добавочного нерва, яремной внутренней вены грудино-ключично-сосцевидной мышцы) с возможным сохранением чувствительных нервов шейного сплетения.</p> <p>При отсутствии признаков поражения регионарных ЛУ возможна профилактическая центральная шейная диссекция (VI уровень) (УД 2В)</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Отсутствие всех неблагоприятных прогностических факторов | Тиреоидэктомия (в большинстве случаев УД 2В) | Агрессивная гистологическая форма. Макроскопическое первично-множественное поражение. Положительный край резекции в области перешейка. Метастазы в шейных ЛУ. Обширное экстраиреоидное распространение | При метастазах в VI зону, установленных после операции (гемитиреоидэктомия), возможно динамическое наблюдение. Повторная операция (тиреоидэктомия) – только при обширном экстраиреоидном распространении |
| | или гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка ЩЖ (УД 2В) | Отрицательный край резекции. Отсутствие поражения на противоположной стороне | Возможно наблюдение за уровнем тиреоглобулина. Возможна терапия левотироксином для поддержания низкого или нормального уровня ТТГ |

При обнаружении папиллярного рака после выполнения гемитиреоидэктомии по поводу доброкачественного новообразования оценивают местное распространение опухоли и факторы прогноза. При наличии неблагоприятных факторов

(узел диаметром > 4 см, опухолевые клетки в крае резекции, первично-множественное поражение, метастазы в регионарных ЛУ, агрессивная форма опухоли) осуществляют повторную операцию в объеме радикальной тиреоидэктомии. При отсутствии неблагоприятных факторов и размерах узла < 4 см возможно проведение динамического наблюдения с оценкой уровней ТТГ, тиреоглобулина и антитиреоглобулина в крови и подавлением высокого уровня ТТГ левотироксином.

| Первичное лечение в зависимости от результатов п/о морфологии | | |
|--|--|--|
| <p>Тиреоидэктомия при инвазивном раке или по желанию пациента. При поражении одного или нескольких ЛУ: центральная шейная диссекция (VI уровень); латеральная шейная диссекция (II–IV уровни, возможно, V уровень с сохранением спинномозговой части добавочного нерва, яремной внутренней вены грудино-ключично-сосцевидной мышцы). Возможно сохранение чувствительных нервов шейного сплетения. При отсутствии поражения ЛУ: профилактическая центральная шейная диссекция (УД 2В)</p> <p>или</p> <p>гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка ЦЖ</p> | Доброкачественная опухоль | Терапия левотиroxинoм для поддержания уровня ТТГ в норме |
| | Фолликулярная/гюртлеклеточная карцинома | См. послеоперационная терапия |
| | Инвазивный рак (обширная сосудистая инвазия) | Завершающая тиреоидэктомия (см. послеоперационная терапия) |
| | Минимально инвазивный рак | Завершающая тиреоидэктомия или наблюдение |
| | Фолликулярная/гюртлеклеточная аденома | Наблюдение (возможна терапия левотиroxинoм для поддержания низкого или нормального уровня ТТГ) |

Послеоперационная терапия

После тиреоидэктомии, выполненной в радикальном объеме, и при отсутствии неблагоприятных гистологических признаков или интраоперационных находок больной попадает в группу динамического наблюдения с оценкой уровней ТТГ, тиреоглобулина и антитиреоглобулина в крови через 2–12 нед после операции, при этом пороговым уровнем считается содержание ТГ в крови < 1 нг/мл.

При выявлении остаточной операбельной опухоли на шее выполняется повторная операция в радикальном объеме, после чего пациент попадает в группу динамического наблюдения по указанному выше алгоритму. При наличии показаний (неблагоприятная гистологическая форма опухоли, обширное местное распространение, повышенный уровень тиреоглобулина) проводится РЙТ.

Если на шее все же остается опухолевый процесс (в силу неоперабельности опухоли) или в ходе динамического наблюдения спустя несколько недель после операции определяется накопление радиофармпрепарата в ложе удаленной ЩЖ; при условии высокого захвата препарата опухолью целесообразным считается проведение РЙТ (доза 30–100 мКи при накоплении только в ложе, 100–200 мКи – при более обширной опухоли).

При низком захвате радиофармпрепарата опухолью проводится только ЛТ с последующим подавлением уровня ТТГ с помощью левотироксина. Назначение ЛТ возможно также после проведения РЙТ при наличии нескольких неблагоприятных прогностических факторов (обширное экстра tireоидное распространение, возраст старше 45 лет).

После окончания терапии радиоактивным йодом осуществляется контрольное сканирование всего тела.

Подавление ТТГ тиреоидными гормонами после лечения

Поскольку ТТГ является тропным гормоном, способным стимулировать рост клеток фолликулярного эпителия ЩЖ, при лечении папиллярного, фолликулярного и гюртлеклеточного типов рака наиболее эффективным считается применение левотироксина, способствующего поддержанию ТТГ на низком уровне. Тем не менее для определения оптимального уровня ТТГ в сыворотке крови имеющихся данных недостаточно. Как правило, пациентам с диагностированной остаточной опухолью или с высоким риском развития рецидива следует поддерживать уровень ТТГ примерно на нижней границе нормы (немного ниже или немного выше). У больных, у которых рецидив не развивается на протяжении нескольких лет, возможно поддержание уровня ТТГ в пределах нормы. Соотношение терапевтического и побочных эффектов подавления ТТГ необходимо взвешивать в каждом отдельном случае с учетом возможных осложнений доз левотироксина, подавляющих ТТГ, таких как тахикардия (особенно у пожилых пациентов), деминерализация костей (в частности, у женщин в постклимактерический период) и явные симптомы тиреотоксикоза. Больным, получающим длительную ТТГ-супрессивную терапию, следует рекомендовать обеспечивать достаточное ежедневное потребление кальция (1200 мг/день) и витамина D (1000 ЕД/день).

3.3. Медуллярный рак

План обследования пациентов с МРЩЖ, составленный перед началом лечения, должен включать следующее:

- определение базального уровня кальцитонина;
- определение содержания КЭА;
- обследование на наличие феохромоцитомы;

- анализ на уровень кальция в сыворотке;
- генетическое консультирование (по возможности);
- тест на мутации протоонкогена *RET* (10, 11, 13–16-й экзоны);
- проведение КТ с контрастным усилением грудной клетки и средостения или МРТ при стадии N1 или уровне кальция в сыворотке > 400 пг/мл.

| Показатель | Первичное лечение |
|---|---|
| Диаметр опухоли \geq 1 см или двустороннее поражение ЩЖ | <p>Тиреоидэктомия с центральной шейной диссекцией (VI уровень).</p> <p>Лечебная одно- или двусторонняя модифицированная шейная диссекция при поражении, определяемом клинически или рентгенологически (II–V уровни).</p> <p>Возможна профилактическая односторонняя модифицированная шейная диссекция при большом объеме или обширном поражении в близлежащих тканях в центральной области шеи.</p> <p>Возможна лечебная ЛТ при макроскопически неполной резекции опухоли, если повторная операция исключена.</p> <p>Возможна адьювантная ЛТ при обширном экстраиреоидном распространении (стадии T4a или T4b) с положительным краем резекции после полного макроскопического удаления опухоли и удаления опухоли среднего или большого объема в ЛУ в центральной или латеральной области шеи с распространением опухоли в мягкие ткани за пределы ЛУ.</p> <p>При изначально неоперабельном местно-распространенном процессе или наличии отдаленных метастазов возможно проведение терапии вандетанибом*.</p> <p>Послеоперационный курс левотироксина для нормализации уровня ТТГ</p> |

| Показатель | Первичное лечение |
|--|---|
| Диаметр опухоли < 1 см или двустороннее поражение ЩЖ | Тиреоидэктомия с возможной центральной шейной диссекцией (VI уровень) |

**Вандетаниб – единственный ингибитор киназных рецепторов (EGFR и VEGF), одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) в качестве препарата, продемонстрировавшего значительное улучшение безрецидивной выживаемости пациентов с прогрессирующим неоперабельным и метастатическим медулярным РЩЖ.*

При определении наследственной мутации *RET*-протоонкогена по типу MEN-2В тиреоидэктомия выполняется на первом году жизни или на момент установления диагноза. Дополнительно возможно удаление паратрахеальных ЛУ или осуществление более обширной лимфодиссекции при наличии увеличенных (диаметр > 0,5 см) ЛУ. Проведение ЛТ детям рекомендуется в редких случаях.

В случае определения мутации по типу MEN-2А и при отсутствии признаков гиперпаратиреоза тиреоидэктомия выполняется в возрасте до 5 лет или на момент установления диагноза. Также возможно осуществление лимфодиссекции в ограниченном (VI уровень) или более расширенном объеме при наличии показаний (узел в ЩЖ размером > 1 см, повышенный уровень кальцитонина или КЭА). При обнаружении первичного гиперпаратиреоза во время хирургического вмешательства оценивается состояние паращитовидных желез. В случае выявления единичной аденомы выполняется ее удаление, при обнаружении плюригландулярного поражения

удаляются все аденомы с оставлением участка ткани паращитовидной железы, эквивалентного здоровой.

В послеоперационном периоде проводится коррекция уровня ТТГ.

3.4. Анапластический рак

Анапластический РЩЖ представляет агрессивную недифференцированную опухоль, при которой уровень смертности составляет почти 100 %.

Примерно у 50 % пациентов с анапластической карциномой присутствует первичная либо сопутствующая высокодифференцированная карцинома. Анапластическая карцинома развивается из более дифференцированной опухоли в результате одного или более этапов дедифференцирования, в частности при потере белка p53, подавляющего рост опухоли.

Факторы, провоцирующие это заболевание, не обнаружены, а механизмы, вызывающие перерождение дифференцированной карциномы в анапластическую, остаются неизвестными. Дифференцированная карцинома ЩЖ характеризуется способностью накапливать йод, экспрессией рецептора ТТГ и выработкой тиреоглобулина, тогда как у низкодифференцированной или недифференцированной карциномы эти характеристики, как правило, отсутствуют. Таким образом, у таких пациентов невозможно использовать радиойоддиагностику, а РЙТ не дает результатов.

Диагноз анапластической карциномы обычно устанавливается по результатам толстоигольной или хирургической биопсии. Однако иногда могут возникать трудности при дифференцировании анапластического РЩЖ и других первичных злокачественных новообразований ЩЖ (МРЩЖ, лимфомы) от метастазов низкодифференцированного рака в ЩЖ.

Диагностические процедуры включают клинический анализ крови, анализ на содержание кальция в сыворотке крови и уровень ТТГ. КТ шеи позволяет точно определить распространенность опухоли и выявить инвазию в крупные кровеносные сосуды и верхние отделы ЖКТ и дыхательных путей. При помощи КТ-снимков головы, грудной клетки, брюшной полости и таза можно определить распространенность отделенных метастазов. Возможно также выполнение остеосцинтиграфии и ПЭТ с ФДГ. Костные метастазы, как правило, являются литическими.

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 выполнения локальной резекции. В случае если опухоль операбельна, следует 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. С учетом неутешительных результатов существующего стандартного лечения всем пациентам независимо от хирургического вмешательства рекомендуется участие в клинических испытаниях. В настоящее время проводятся клинические испытания комбретастатин-А4-фосфата (CA4P – сосудоповреждающий препарат), CS-7107 (пероральный PPAR – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, гамма-агонист) и новой политаргетной терапии, включающей бевацизумаб

с доксорубицином, сорафениб, сунитиниб и иматиниб (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=thyroid+cancer>).

Следует также рассмотреть возможность проведения комбинированного лечения. Несмотря на то, что наилучшие результаты были получены при сочетании гиперфракционированной ЛТ и ХТ, рабочая группа признает, что такое лечение сопряжено с серьезными осложнениями, а длительная ремиссия достигается крайне редко.

4. Наблюдение и тактика лечения при выявлении рецидива

Папиллярный, фолликулярный, гюртлеклеточный рак

- Врачебный осмотр, анализы на ТТГ и тиреоглобулин + антитиреоглобулин через 6 и 12 мес, затем 1 раз в год при отсутствии рецидива.
- Регулярное УЗИ шеи.
- Контроль уровня тиреоглобулина на фоне стимуляции ТТГ у пациентов, перенесших РЙТ, при отрицательных результатах анализов на тиреоглобулин на фоне подавления ТТГ и на антитиреоглобулин.
- Возможно проведение радиойоддиагностики на фоне стимуляции ТТГ у пациентов со стадией Т3–4 или М1 при первичном диагнозе либо с положительными результатами анализов на тиреоглобулин (на фоне подавления или стимуляции ТТГ), антитиреоглобулин или УЗИ в период наблюдения.
- При определяемом уровне тиреоглобулина, наличии отдаленных метастазов или инвазии в мягкие ткани при первичном диагнозе показано сканирование всего тела с ¹³¹I раз в 12 мес до получения ответа на РЙТ при опухолях, чувствительных к радиойоду (отмена тиреоидных гормонов или рч-ТТГ).

- При отрицательных результатах сканирования с ^{131}I и уровне ТГ на фоне стимуляции $> 2\text{--}5$ нг/мл возможно осуществление дополнительного сканирования без радиойода (например, ПЭТ с ФДГ \pm КТ при уровне ТГ ≥ 10 нг/мл).

| Показатель | Лечение |
|--|--|
| Уровень тиреоглобулина на фоне стимуляции 1–10 нг/мл, неоперабельная, нечувствительная к радиойоду опухоль | Подавление ТТГ левотироксином |
| Местно-распространенный рецидив | Хирургическая операция (предпочтительно) при операбельности, и/или РЙТ при положительных результатах радиойоддиагностики, и/или ЛТ при отрицательных результатах радиойоддиагностики |
| Уровень ТГ на фоне стимуляции > 10 нг/мл, отрицательные результаты сканирований (в том числе ПЭТ) | Возможно проведение РЙТ в дозах 100–150 мКи, сканирование с ^{131}I после терапии (УД 3) |
| Метастатическое поражение | См. лечение метастазов |

Медулярный рак

- Анализы на содержание кальцитонина, уровень КЭА 1 раз в год.
- Возможно УЗИ шеи.
- Дополнительные исследования (сканирование костей, ПЭТ, МРТ позвоночника) или более частое проведение анализов при значительном повышении уровней кальцитонина (> 150 пг/мл) или КЭА.
- При стабильных уровнях кальцитонина и КЭА проведение дополнительных исследований не требуется.
- При МЭН-2В или -2А – 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 КЭА, выполняется дополнительная КТ с контрастным усилением органов грудной клетки, брюшной полости, в том числе печени с целью обнаружения раннего рецидива. При выявлении местного операбельного рецидива проводится повторная радикальная операция с послеоперационной ЛТ. В случае если рецидив неоперабелен, назначается курс ЛТ. При обнаружении отдаленных метастазов по возможности выполняется их удаление или абляция доступными методами. Диссеминированный процесс требует проведения системного лечения, при этом единственным препаратом в мире, получившим одобрение FDA для применения при неоперабельном прогрессирующем или метастатическом медулярном РЩЖ, на сегодняшний день стал ингибитор киназных рецепторов EGFR и VEGF вандетаниб.

Также возможно проведение ХТ дакарбазином (ДТИК) либо другими ингибиторами киназ (сорафениб или сунитиниб).

5. Лечение отдаленных метастазов

ХТ, ДЛТ и хирургическое удаление метастазов

При единичных костных метастазах возможно их хирургическое удаление или дистанционное облучение. Метастазы в головной мозг представляют особые трудности, так как РЙТ (^{131}I) может вызвать отек головного мозга. При наличии таких метастазов возможно осуществление нейрохирургической резекции. При изолированном поражении рекомендуется выполнение нейрохирургической резекции или СТРХ-операции. В случае развития метастазов в головной мозг уровень смертности от рака очень высок (67 %), в одном ретроспективном исследовании медиана выживаемости при этом составила 12,4 мес. Хирургическое удаление ≥ 1 опухолевого очага в том же исследовании сопровождалось значительным улучшением выживаемости.

При резистентности опухоли, представляющей угрозу для жизни, ко всем другим видам терапии можно назначать паллиативное лечение доксорубицином, хотя показатель эффективности у этого препарата невысокий. Опыт применения ХТ у пациентов с дифференцированным РЩЖ ограничен, поскольку большинство рецидивов хорошо поддается лечению хирургическим методом, РЙТ (^{131}I) или ДЛТ. ХТ в основном применялась в случаях, если опухоль неоперабельна, не отвечает на ^{131}I и либо уже подвергалась ДЛТ, либо не подлежит лечению этим методом.

В настоящее время проходят клинические испытания следующие препараты: (1) мультитаргетные ингибиторы киназы, например мотесаниба дифосфат (AMG-706), сорафениб, сунитиниб, акситиниб и вандетаниб; (2) ингибиторы гистондеацетилазы – вориностат и депсипептид; (3) ингибитор мети-

лирования ДНК – децитабин; (4) ингибитор белка теплового шока-90 (БТШ-90) – 17-аллиломино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG); (5) ингибитор протеасомы – бортезомиб и (6) производное талидомида – леналидомид. Проведенные недавно обзоры завершенных клинических исследований II фазы свидетельствуют о том, что использование ингибиторов тирозинкиназы приводит к достижению клинических улучшений (частичный ответ и стабилизация заболевания) у 50–60 % пациентов, причем эффект сохраняется, как правило, в течение 1–2 лет.

Список сокращений

- АЛАТ – аланин-аминотрансфераза АСАТ – аспартат-аминотрансфераза В/в – внутривенно
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПЧ – вирус папилломы человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КТ – компьютерная томография
КЭА – карцино-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
РЙТ – радиойодтерапия
РОД – разовая очаговая доза
рч-ТТГ – 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
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

FDA – Food and Drug Administration (Департамент по надзору в сфере продуктов питания и медикаментозных препаратов США)
CMV – cytomegalovirus (цитомегаловирусная инфекция)
G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор)
GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)
GTR – gross total resection (тотальное обширное удаление опухоли)
GTV – gross tumor volume (макроскопический объем опухоли) IMRT – intensively modified radiotherapy (интенсивно-модулируемая лучевая терапия)
KPS – Karnofsky performance status (индекс общего состояния пациента по шкале Карновского)
NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная всеобщая онкологическая сеть)
PNET – primitive neuroectodermal tumor (примитивная нейроэктодермальная опухоль)
RTOG – Radiation therapy oncology group (группа по изучению эффективности лучевой терапии)