

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

**1. Название протокола:** Стандарты диагностики и лечения злокачественных опухолей щитовидной железы

**2. Код протокола:**

**3. Код МКБ-10:** C73

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

ТАБ – Тонкоигольная аспирационная биопсия.

ТТГ – тиреотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТГ – тиреоглобулин

МЕ/л – Международных единиц на литр

пг/мл – пикограмм на миллилитр

мкг/кг – микрограмм на килограмм

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

МЭН – множественные эндокринные неоплазии

РК – Республика Казахстан

**5. Дата разработки протокола:** 2013 год

**6. Категория пациентов:** пациенты с узловыми образованиями в щитовидной железе.

**7. Пользователи протокола:** эндокринологи, врачи общей практики, онкохирурги поликлиник и стационаров.

**8. Конфликт интересов** отсутствует.

### 9. Определение

Рак щитовидной железы – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль в практике эндокринолога. Злокачественные опухоли щитовидной железы могут иметь фолликулярное, парафолликулярное и стромальное происхождение [1].

## II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### 10. Клиническая классификация:

Доброкачественные и злокачественные.

Доброкачественные опухоли – аденомы: фолликулярная (макрофолликулярная или коллоидная и микрофолликулярная), трабекулярная (эмбриональная), тубулярная (фетальная), папиллярная, из клеток Гюртле; тератома новорожденных.

Злокачественные опухоли – фолликулярный, папиллярный, папиллярно-фолликулярный, плоскоклеточный, медулярный, недифференцированный рак щитовидной железы, лимфосаркома, метастаз в щитовидную железу [2].

**11. Показания для госпитализации и тип госпитализации:** плановая в онкологическое отделение.

## **12. Перечень диагностических мероприятий:**

### **Основные**

*В амбулаторных условиях:*

1. Общий анализ крови, определение ТТГ в сыворотке крови, при обнаружении сниженного уровня ТТГ – дополнительное определение уровня свободного Т3 и свободного Т4.
2. Определение кальцитонина в сыворотке крови.
3. УЗИ щитовидной железы.
4. Тонкоигольная пункционная биопсия образования щитовидной железы.
5. Пункционная биопсия лимфатических узлов шеи с последующим цитологическим исследованием для исключения метастазов в лимфоузлы.
6. Рентгенография органов грудной клетки.
7. Компьютерная томография шеи и средостения с контрастированием для исключения метастазов.
8. При подозрении на местное распространение опухоли – эзофагоскопия, бронхоскопия.

*В стационаре:*

1. Проведение пробы с пентагастрином.
2. Проведение пробы с кальцием.
3. Определение исходного уровня тиреоглобулина сыворотки крови.

### **Дополнительные:**

1. Общеклинические и биохимические анализы, необходимые в период предоперационной подготовки.
2. Сцинтиграфия, компьютерная томография с контрастированием, тепловидение щитовидной железы.
3. Необходимо исключить синдром МЭН-II (для исключения феохромоцитомы – определение метанефрина, нормометанефрина в суточной моче, для диагностики патологии паращитовидных желез – паратгормона в крови) [3].

## **13. Диагностические критерии**

### **13.1. Жалобы и анамнез**

Появление увеличивающегося образования в области передней и боковой поверхности шеи, боли в области шеи, дисфагия, охриплость голоса, одышка, чувство удушья, похудание. Наличие факторов риска рака щитовидной железы: облучение головы и шеи, отягощенная наследственность по множественной эндокринной неоплазии, быстрый рост узла, симптомы сдавления органов шеи [3].

### **13.2. Физикальное обследование**

Пальпация чаще одиночного малоподвижного, возможно, болезненного образования в щитовидной железе с неравномерными контурами и шейных лимфатических узлов.

### **13.3. Лабораторные исследования**

1. Оценка уровня ТТГ (в норме 0,4 – 2,5 МЕ/л) в сыворотке крови. При раке щитовидной железы уровень ТТГ может быть повышенным, пониженным и в нормальном. При обнаружении сниженного уровня ТТГ – дополнительное определение уровня свободного Т4 (10,3 – 24,1 пмоль/л) и свободного Т3 (3,2 – 7,2 пмоль/л).
2. Определение кальцитонина в сыворотке крови (в норме 5 – 150 пг/мл). Повышение его уровня наблюдается при медулярном раке щитовидной железы.

3. Проба с пентагастрином. Проводится после ночного голодания. Определяется содержание кальцитонина в крови до и через 2, 5, 10 и 15 минут после внутривенного введения пентагастрин (пентавалон) в дозе 0,5 мкг/кг массы тела. Проба считается положительной и позволяет диагностировать медуллярную карциному, если максимальное повышение уровня кальцитонина превышает 200 пг/мл между 2-5 минутой после введения пентагастрина.

4. Проба с кальцием. Больному в течение 4 часов вводят внутривенно капельно раствор глюконата кальция в дозе 15 мг/кг массы тела (1,5 мл на кг), разведенного раствором глюкозы 5% – 400 мл. Уровень кальция и кальцитонина определяют до, а также через 3 и 4 часа после введения. В норме уровень кальцитонина в крови при содержании кальция в крови 1,9 – 2,5 ммоль/л не должен превышать 260 пг/мл у мужчин, 120 пг/мл – у женщин. У больных с медуллярной карциномой указанные показатели превышают норму.

5. Определение исходного уровня тиреоглобулина сыворотки крови (в норме 1–2 мкг/л) для выбора тактики лечения после операции при дифференцированных формах рака щитовидной железы. Повышение его уровня, как маркера функционирующей тиреоидной ткани, после операции свидетельствует о росте опухолевой массы.

#### 13.4. Инструментальные исследования

1. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) щитовидной железы с цитологическим исследованием всех образований щитовидной железы диаметром, превышающим 1 см, при подозрении на злокачественный характер – при меньших размерах узлового образования. Для папиллярного рака характерна смесь папиллярных и фолликулярных элементов с очагами обызвествления, для медуллярного – С-клетки щитовидной железы, продуцирующие кальцитонин, для недифференцированного – высокая клеточность, большие размеры, многоядерность, для фолликулярного – отсутствие и малое количество коллоида, высокая клеточность, наслоение тироцитов друг на друга, увеличение размеров ядер.

2. Сцинтиграфия щитовидной железы с технецием ( $Tc^{99m}$ ) или йодом ( $I^{131}$ ) – 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.

3. Тепловидение. Его использование основано на свойстве злокачественных образований иметь из-за усиленного метаболизма температуру выше, чем окружающие ткани.

4. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, которое в случае рака щитовидной железы обнаруживает образование сниженной эхогенности с большим вертикальным, нежели горизонтальным размером, с нечеткими контурами, отсутствием или прерывистостью ободка, наличием микрокальцинатов, увеличивающихся в размерах по сравнению с предшествующим исследованием, с центральной васкуляризацией и наличием увеличенных регионарных лимфоузлов.

5. Компьютерная томография. Позволяет выявить опухоли с минимальной величиной – в пределах 0,5 – 1,0 см. При раке щитовидной железы контуры очага нечеткие, плотность ткани снижена, структура неоднородная, с признаками раздвигания мышц, смещения сосудов, прорастания в трахею [4].

**13.5. Консультации специалистов:** осмотр онколога-хирурга для выбора методов лечения.

**13.6. Дифференциальный диагноз** доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы [4].

Характер образования	Структура (УЗИ, КТ)	Контур (УЗИ, КТ)	Плотность (УЗИ, КТ)	ТАБ	Сцинтиграфия	ТГ и антитела к ТГ	Кальцитонин
Доброкачествен-	Гомо-	Четкие	Соот-	Кол-	«Горя-	В преде-	В преде-

твенный	генная		ветствует окружающей ткани	лоид, низ-кая и сред-няя клеточность	чий» узел	лах нор-мы	лах нор-мы
Злокачественный	Неоднородная	Прерывистые	Снижена	Атипия с высокой клеточностью	«Холодный» узел	Повышены	Повышен

**14. Цель лечения** – удаление опухоли

**15. Тактика лечения:**

**15.1. Немедикаментозное**

Симптоматическое лечение в случае поздней диагностики и наличия отдаленных метастазов рака щитовидной железы.

**15.2. Медикаментозное лечение**

После оперативного лечения в случае дифференцированного рака лечение тиреоидными гормонами (Л-тироксин, Эутирокс) в супрессивных дозах (2,2 – 2,8 мкг/кг) по уровню ТТГ (не выше 0,4 МЕ/л) ежедневно, непрерывно в течение 3 – 5 лет. В случае медуллярного и недефинированного рака – тиреоидные гормоны в заместительной дозе (1,0 – 1,8 мкг/кг), уровень ТТГ поддерживается в пределах нормальных значений [2].

**15.3. Другие виды лечения**

Аблативная терапия  $I^{131}$  через 3 – 6 недель после оперативного лечения [5].

**15.4. Хирургическое вмешательство**

Это основной метод лечения. Производится тотальная тиреоидэктомия с обязательным гистологическим исследованием клетчатки шеи с лимфоузлами VI группы. В случае высокодифференцированного рака щитовидной железы после операции препараты тиреоидных гормонов не назначаются. В послеоперационном периоде определяется уровень базального и стимулированного кальцитонина по пробе с внутривенным введением глюконата кальция. Если уровень кальцитонина повышается не менее, чем 2 – 3 раза от нормальных значений, подозревается наличие медуллярного рака с остаточной опухолевой тканью или неудаленный метастатический очаг. Через 3 – 6 недель после операции пациент направляется на лучевую терапию [3].

**15.5. Профилактические мероприятия**

Профилактика рака щитовидной железы заключается в наблюдении за пациентами у которых при обследовании обнаружены образования, превышающие 1,0 см. в диаметре. Ежегодно проводится УЗИ щитовидной железы с последующей ТАБ образования по необходимости (рост узла в динамике более 5 мм). ТАБ также проводится в тех случаях, когда имеются анамнестические, клинические и ультразвуковые признаки, подозрительные на злокачественный характер узла [6].

**15.6. Дальнейшее ведение**

1. Профилактика рецидивов опухоли. Через 6 месяцев – клиническое обследование больного с пальпацией щитовидной железы, определением уровня ТТГ, свободного тироксина, тиреоглобулина и антител к ТГ в крови, УЗИ шеи.

2. При подозрении на рецидив или метастазирование – скintiграфия всего тела с  $I^{131}$ , определение уровня тиреоглобулина в крови после отмены Л-тироксина или на фоне стимуляции ТТГ с использованием рекомбинантного человеческого ТТГ (не зарегистрирован в РК).

3. В случае подтверждения рецидива заболевания – повторная лучевая терапия). В случае отсутствия признаков рецидива – через каждые 6 месяцев клиническое обследование больного, определение уровня тиреоглобулина и титра антител к тиреоглобулину в крови на фоне терапии Л-тироксином в супрессивных дозах до 5 лет, УЗИ шеи. Через каждые 5 лет скintiграфия всего тела с  $I^{131}$ . Постановка больного на онкологический учет и пожизненный контроль с увеличением интервалов между обследованиями до 10 лет после оперативного лечения [3].

#### **16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения**

О стойкой ремиссии и клиническом излечении говорят при неопределяемых уровнях ТГ и антител к ТГ на фоне стимуляции уровня ТТГ в течение 3-5 лет.

### **III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:**

#### **17. Список разработчиков протокола:**

1. Базарбекова Р.Б. – д.м.н, профессор, зав. кафедрой эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»

2. Жуманова Б.М. - кмн, доцент кафедры эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»

3. Досанова А.К. - кмн, ассистент кафедры эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей».

**18. Рецензент:** д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова Нурбекова А.А.

**19. Указание условий пересмотра протокола:** отклонение от протокола допустимо при наличии сопутствующей патологии, индивидуальных противопоказаний к лечению.

Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года, а также при появлении новых доказанных данных по проведению процедуры реабилитации.

#### **20. Список использованной литературы:**

1. Рак щитовидной железы. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Бельцевич Д.Г. Москва. 2006.

2. Эндокринология. Под редакцией Н. Лавина. Москва. 1999. Стр.651-657.

3. Алгоритмы обследования и лечения пациентов в эндокринологии. Заболевания щитовидной железы. Под редакцией И.И. Дедова. Москва. 2008.

4. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. С.Б. Шустов., Ю.Ш. Халимов., Г.Е. Труфанов. Стр. 98-141.

5. Заболевания щитовидной железы в схемах. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Москва. 2008. Стр.28.

6. Эндокринология. Том 1. Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Санкт-Петербург. СпецЛит., 2011. Стр. 262-263.