

Рак щитовидной железы





Семен Абрамович Холдин

(1896-1975)

выдающийся клиницист-онколог,
ученик и соратник Н.Н.Петрова

«Едва ли найдется еще какой-либо орган, который при сравнительной несложности и однообразии структуры давал бы такое богатство форм и типов новообразовательного роста, как щитовидная железа»

С. А. Холдин, 1938

Усовершенствовал диагностику и лечение злокачественных опухолей щитовидной железы

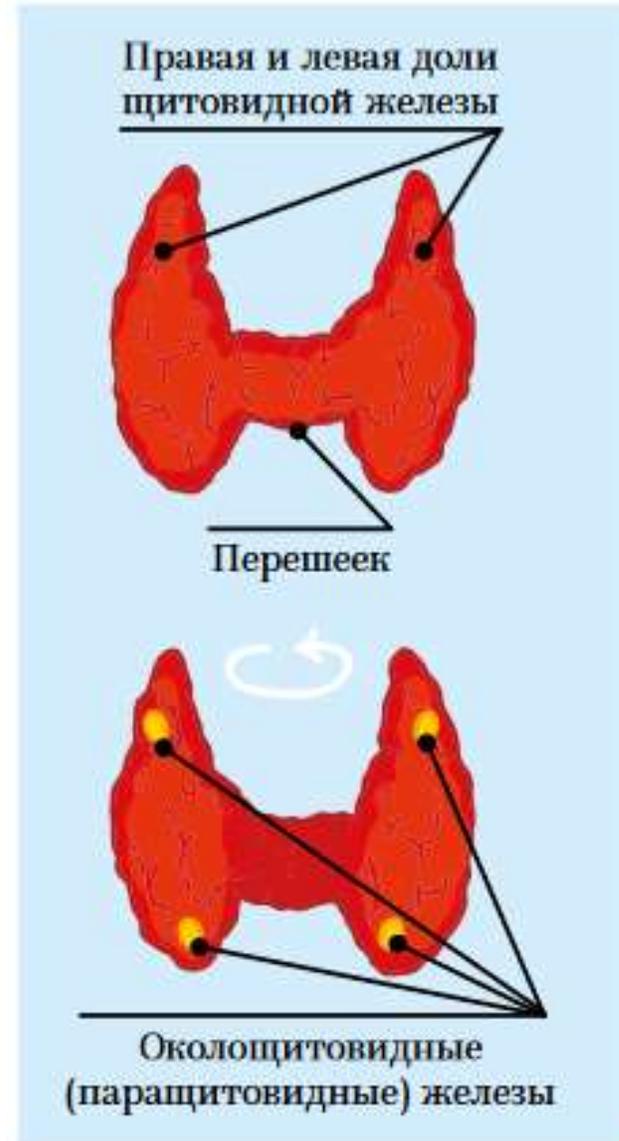
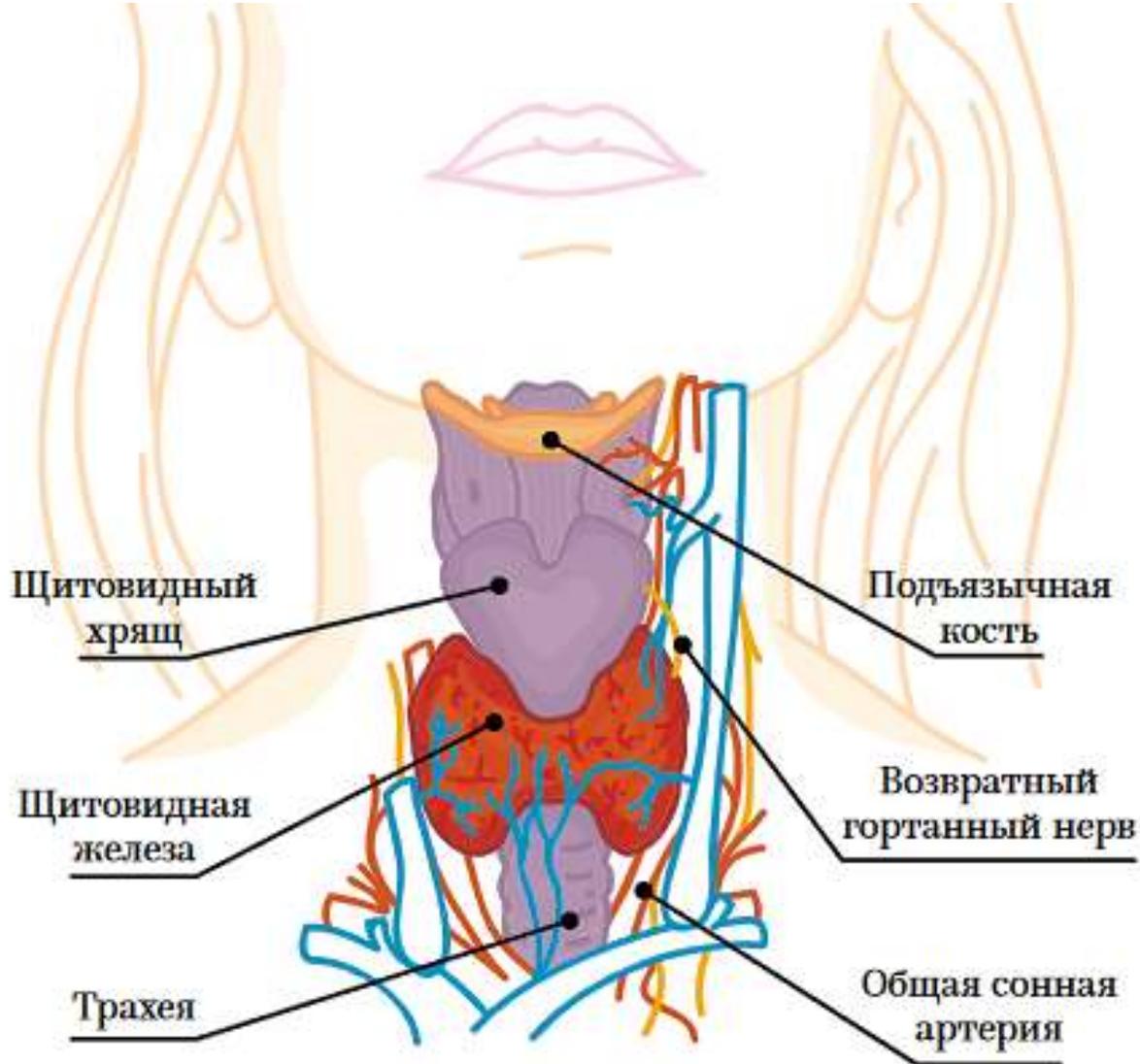
Рак щитовидной железы



Соотношение женщин и мужчин составляет 4 : 1

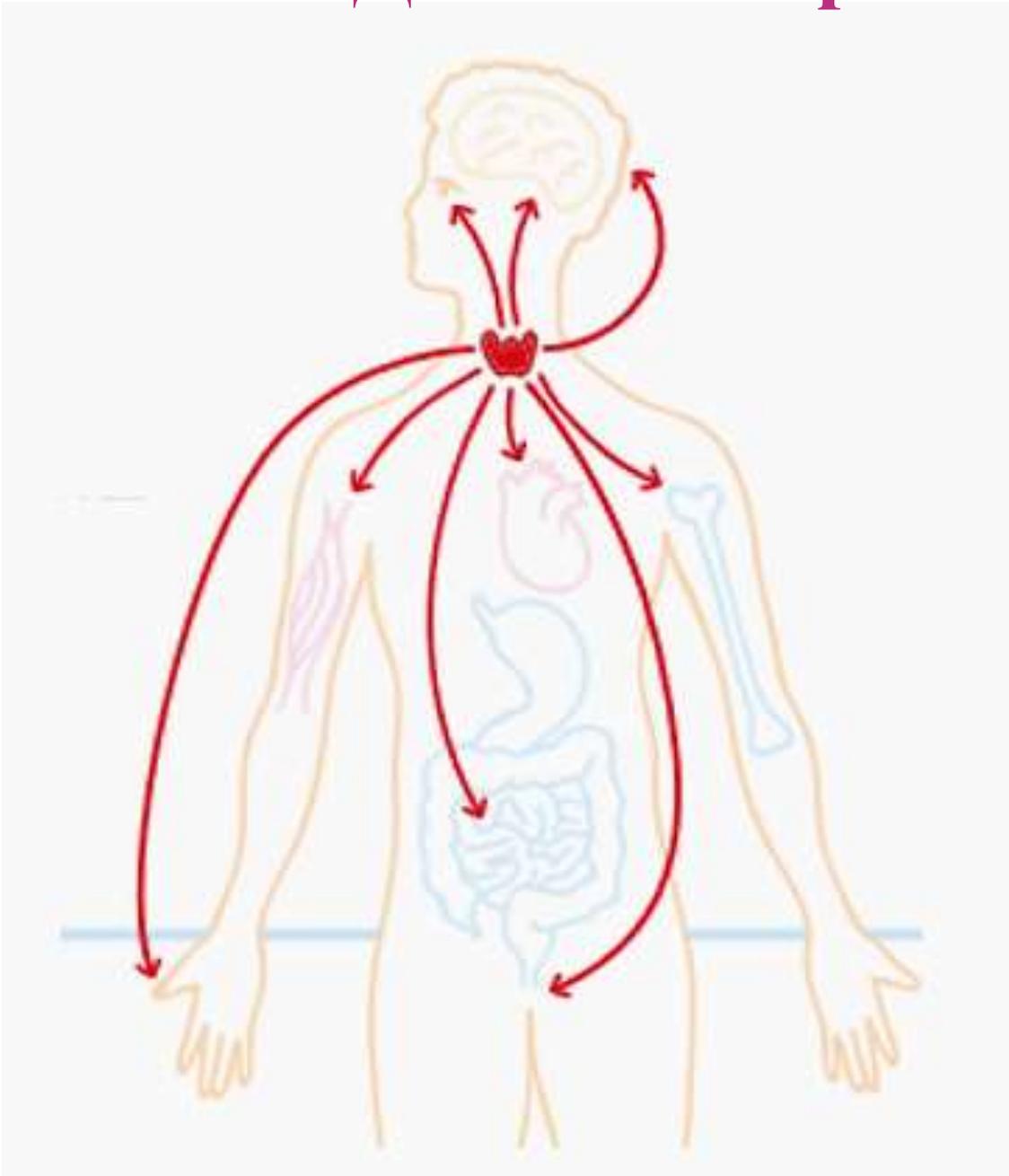
Расположение щитовидной железы

Форма железы напоминает крылья бабочки



Щитовидная железа относится к **эндокринным железам человека.** Основная ее функция — **выработка гормонов.**

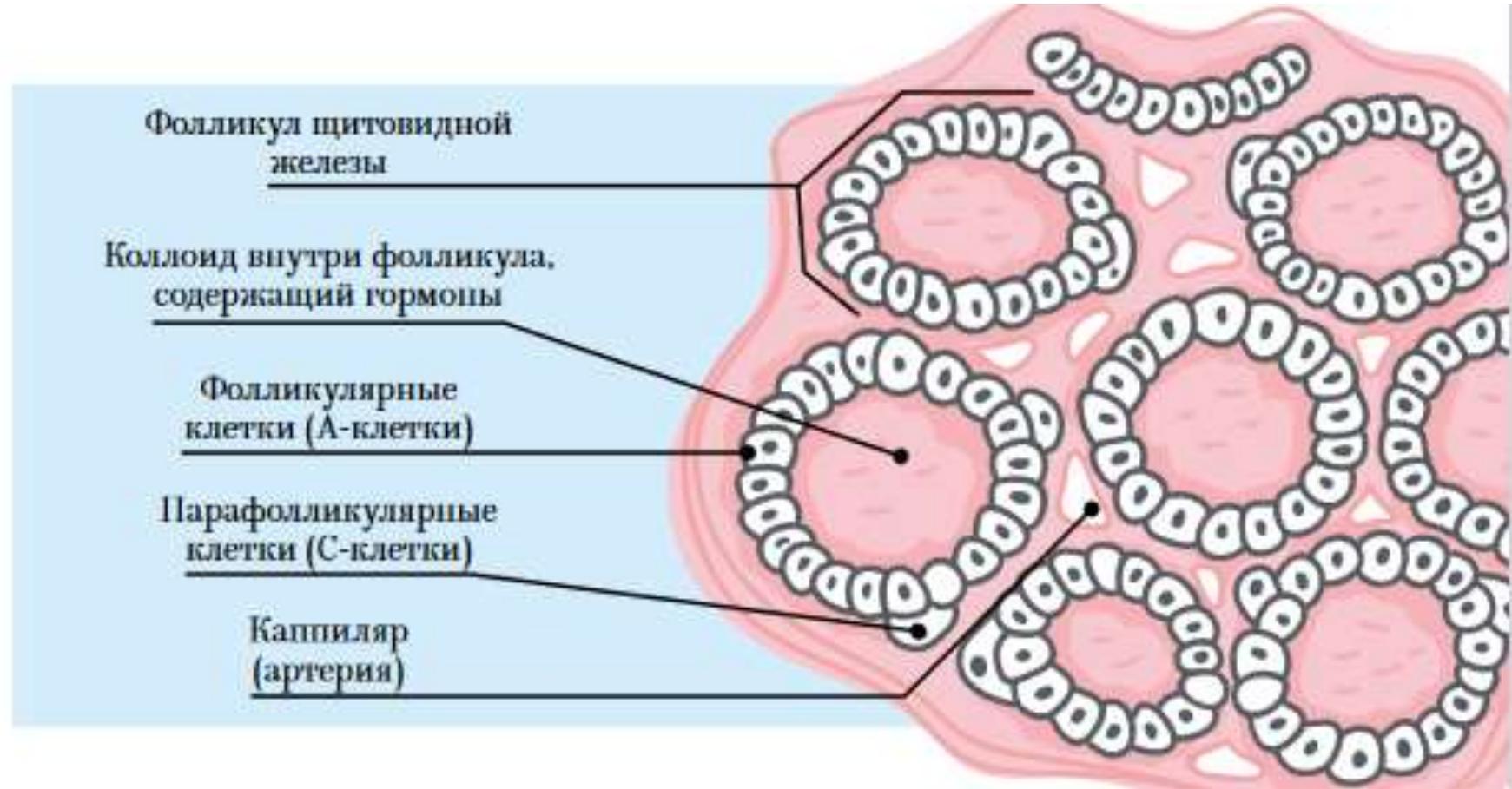
Действие гормонов щитовидной железы



На задней поверхности щитовидной железы находятся околощитовидные (паращитовидные) железы, которые вырабатывают паратгормон и регулируют обмен кальция

Клетки щитовидной железы под микроскопом

А клетки или фолликулярные клетки, которые вырабатывают гормоны щитовидной железы (**тироксин, трийодтиронин**), а так же специфический для щитовидной железы белок — **тиреоглобулин**.



С – клетки или парафолликулярные, которые синтезируют **кальцитонин**.

В-клетки, функция которых до сих пор не определена. Есть данные что В-клетки вырабатывают биогенные амины (**серотонин**).

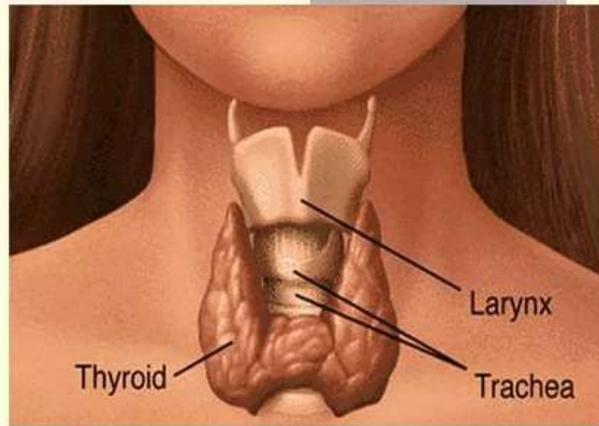
Функции щитовидной железы

■ Гормоны:

- Тироксин
- Кальцитонин

■ Функции:

- Усиливают энергетический обмен
- Контролируют обмен кальция



Тироксин и трийодтиронин

- Участвуют в общем обмене веществ, росте клеток, органов, тканей и всего вашего организма;
- Поддерживают работу сердца, мозга, мышечной, опорно-двигательной, репродуктивной систем.

Кальцитонин

- «Отвечает» за регуляцию кальциевого и фосфатного обмена, то есть препятствует разрушению ваших костей и зубов, стимулирует обновление костной ткани;
- Кальций имеет значение в работе нервной системы человека.

«Топливо», на котором работает щитовидная железа, – это йод. Данный микроэлемент необходим как для нормального существования самой железы, так и для синтеза ее гормонов.



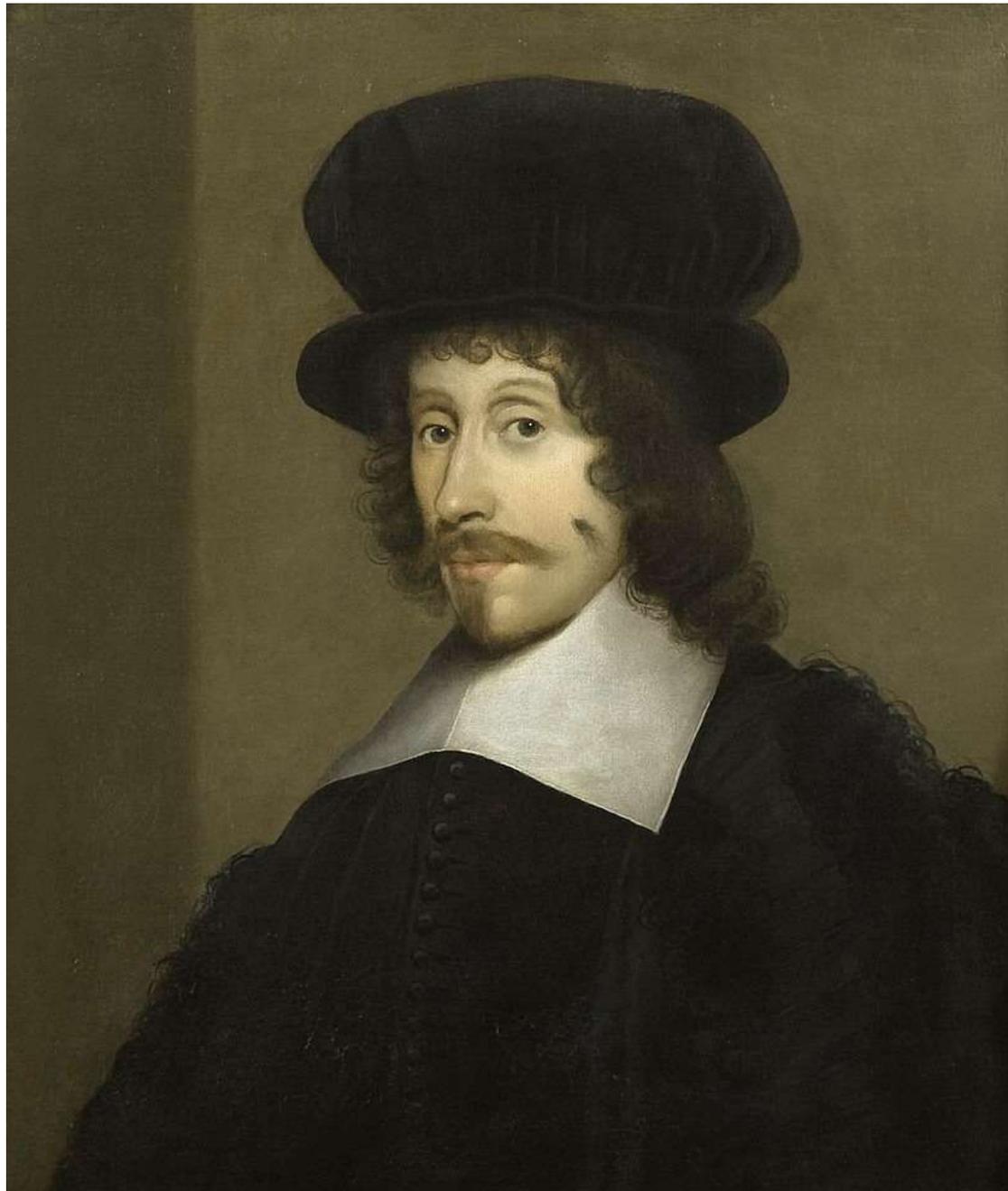
Назначение щитовидной железы в организме



Щит организма



На шее человека, спереди, с двух сторон от дыхательного горла, как бы «распластала крылья» железа, чем-то похожая на щит.



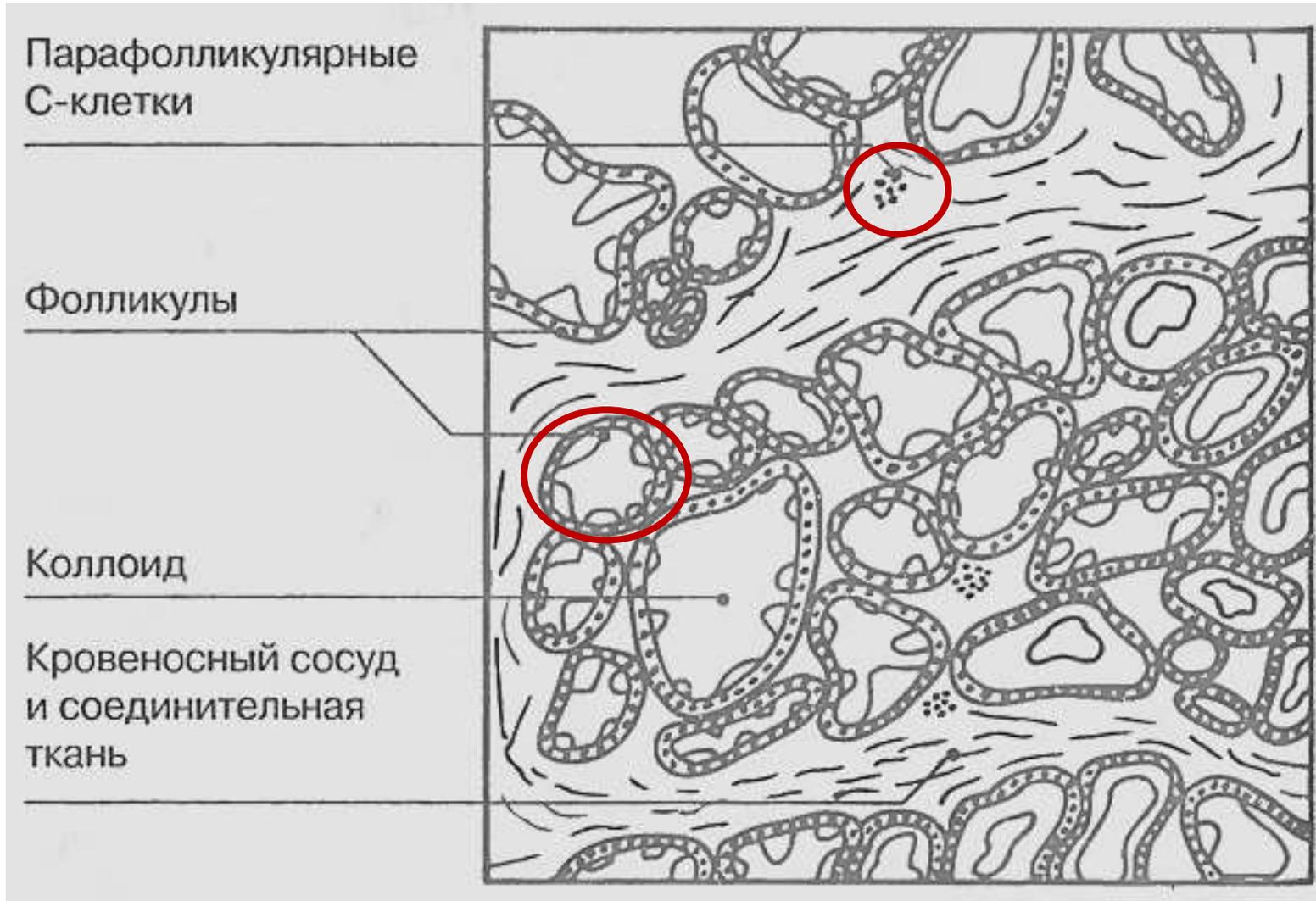
Вартон Томас (Wharton Thomas (1614-1673)) – английский анатом

Родился в Уинстоне на Тисе. Изучал медицину в Оксфорде, Кембридже, Лондоне. С 1647г занимался медицинской практикой. В 1656г опубликовал книгу **«Аденография, или описание желез всего тела»**, в которой описал открытый им впервые проток поднижнечелюстной железы.

Название «щитовидная» ей было присвоено анатомом Томасом Уортом в 1656 году, железа по своей форме напомнила ему щиты воинов Древней Греции.



1. Определение рака щитовидной железы



Рак щитовидной железы — злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов железистого эпителия щитовидной железы. Рак щитовидной железы — злокачественное узловое образование, развивающееся из фолликулярного или парафолликулярного (С-клеток) эпителия щитовидной железы.

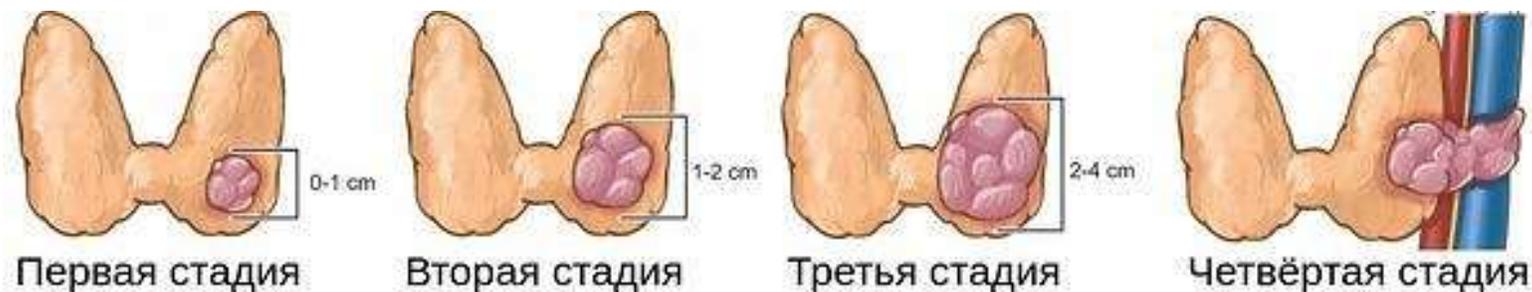
2. Эпидемиология рака щитовидной железы

Общая структура заболеваемости ЗНО населения Краснодарского края (%)



Онкологические показатели рака щитовидной железы

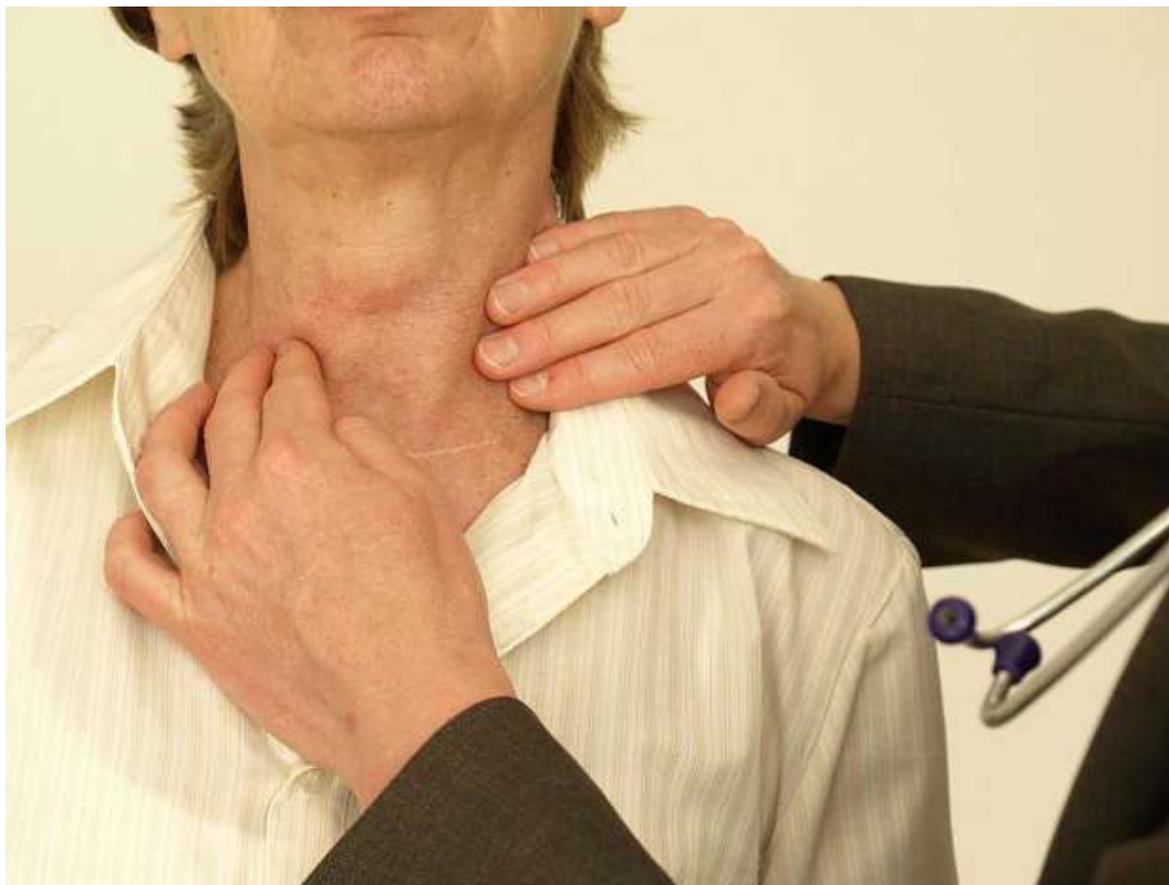
Показатель	Российская Федерация	Краснодарский край
Заболеваемость (на 100 тыс. населения) / в структуре (%)	7,8 / 2,1	9,9 / 2,3
Смертность (на 100 тыс. населения) / в структуре (%)	0,6 / 0,3	0,5 / 0,3
Летальность на первом году с момента уст. диагноза, %	2,6	0,6
Пятилетняя выживаемость, %	69,4	80,3
Ранняя выявляемость (1-2 ст.,%)	85,7	87,2
Запущенность (3-4 ст.,%)	13,7	12,8



3. Этиология и патогенез заболевания

Факторы риска

- Раком щитовидной железы чаще болеют женщины в возрасте 40-65 лет. У мужчин же данная патология встречается в четыре раза реже, чем у женщин. У детей данный вид рака встречается редко.



- После **Чернобыльской катастрофы** количество случаев возникновения рака щитовидной железы увеличилось во много раз, особенно среди детей, так как их щитовидная железа намного больше предрасположена к накоплению вредных химических соединений, а именно радиоактивного йода.

РЩЖ у детей после чернобыльской аварии



Йодный удар

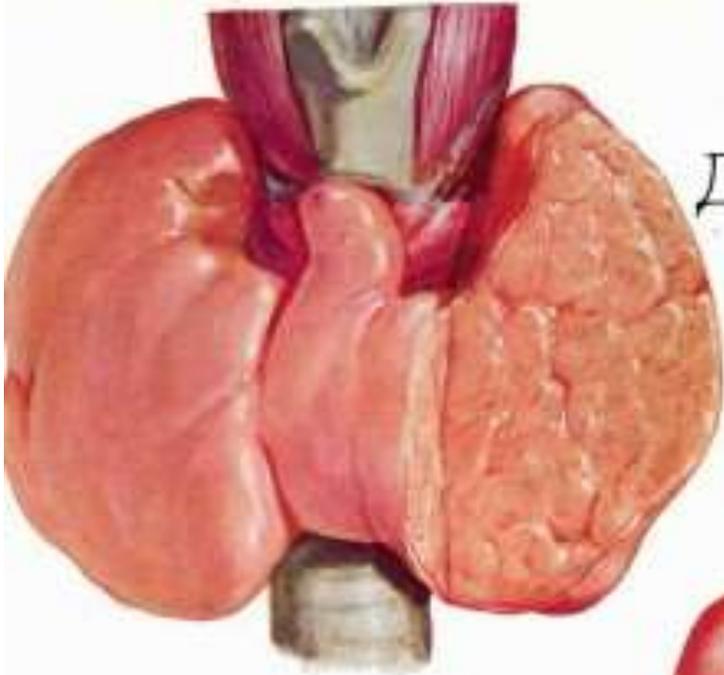


- Рак щитовидной железы в 86% случаев развивается на фоне уже имеющегося зоба, и его частота в 10 раз выше в эндемичных по зобу районах.

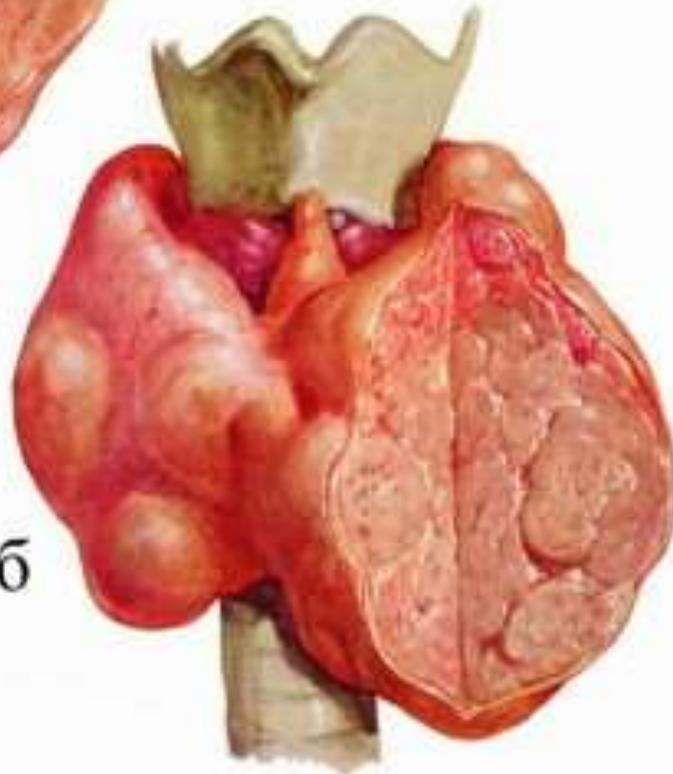


Зоб

Диффузный зоб



Узловой зоб



Зоб – это увеличение размеров щитовидной железы.

Щитовидная железа может увеличиваться равномерно вся (**диффузный зоб**) или отдельными участками (**узловой зоб**).

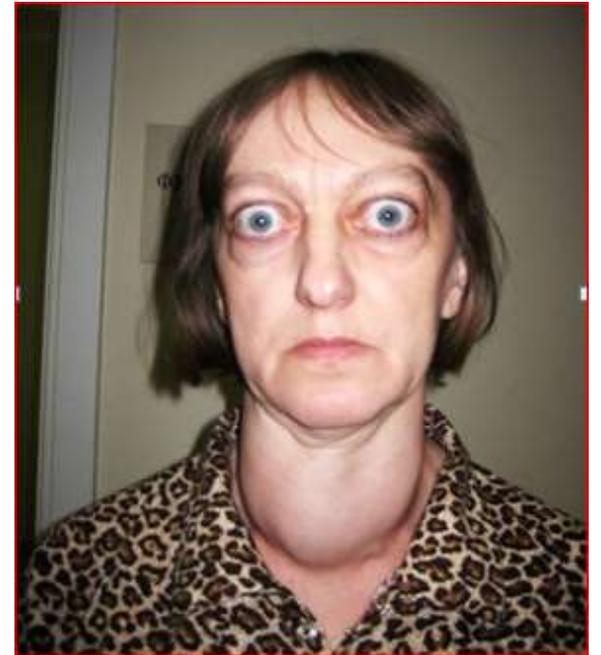
Узловой зоб может свидетельствовать об аденоме или же о раке щитовидной железы.

Классификация заболеваний щитовидной железы



1. Эндомический зоб. Если в организме человека наблюдается дефицит йода, то щитовидная железа начинает синтезировать такие гормоны, как тироксин и трийодтиронин, в меньшем количестве. Это провоцирует гормональную недостаточность, а именно болезнь гипотиреоз. Чтобы получить хоть немного йода для осуществления своей деятельности, щитовидная железа начинает увеличивать объем фильтруемой крови. За счет этого, происходит нарастание клеток органа. Ведь, чтобы справиться с такими объемами, нужно больше участников процесса. Передний отдел мозга – гипофиз, начинает активно помогать железе в фильтрации крови, выделяя ей на помощь гормон тиреотропин. Именно он способствует увеличению физиологических объемов железы и образованию зоба.

2. Диффузный токсический зоб. Второе название этого зоба – **болезнь Грейвса**. Это аутоиммунное заболевание, вызванное избытком гормонов в крови. Катализаторами болезни могут стать черепно-мозговые травмы, воспалительные процессы и инфекции, попавшие в организм. Болезнь характеризуется тем, что клетки иммунитета воспринимают щитовидную железу как чужеродный орган, от которого нужно избавиться. Поэтому все силы организма направлены на уничтожение железы. Орган, в свою очередь, начинает защищаться от этой атаки, увеличиваясь в размерах. Если помимо разрастания щитовидной железы происходит изменение диаметра тканей и клеток в ней, то это уже будет смешанный зоб.



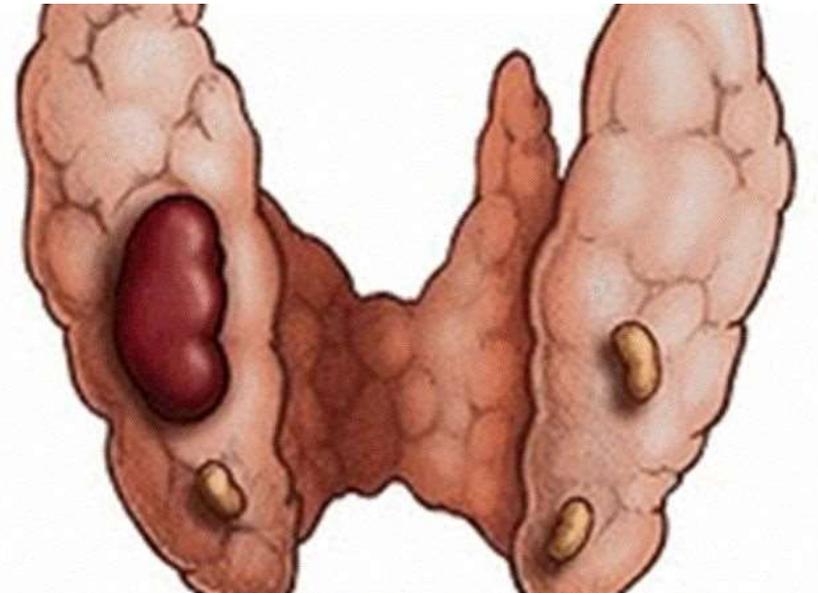


3. Зоб Хошимото.

Тиреоидит Хошимото – достаточно редкая болезнь, встречающаяся всего лишь у 5% населения земного шара. Признаки болезни схожи с базедовой болезнью. Клетки иммунитета начинают воспринимать щитовидную железу как чужеродный орган. Поэтому их деятельность направлена не на защиту организма от вирусов и инфекций, а на удаление органа эндокринной системы. Болезнь Хошимото отличается от заболевания Грейвса тем, что в организме полностью прекращается выработка гормонов. Болезнь относится к наследственным заболеваниям. Но, не исключено, что Хошимото могут спровоцировать дефицит йода, радиационное излучение, неблагоприятная экология и отравление сильнодействующими химическими веществами.

4. Аденома щитовидной железы.

Аденома щитовидной железы или полинодозный зоб – это доброкачественное образование. Причинами появления этого зоба могут быть как дисбаланс гормонов в крови, так и дисфункция нервных окончаний в шейном отделе. Вследствие этого, клетки щитовидной железы начинают активно разрастаться, увеличивая сам орган в диаметре.





5. Врожденный зоб.

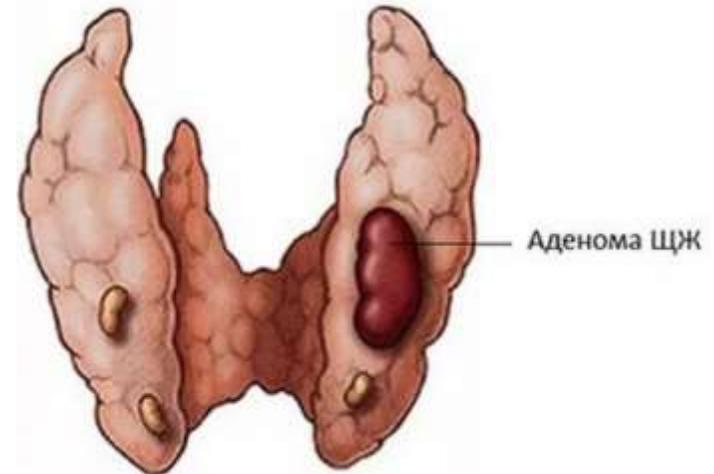
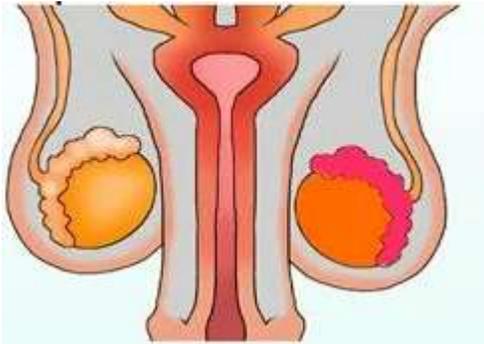
Если во время беременности, женщина не придерживалась правил питания, и в ее рационе прослеживался дефицит йода, то малыш в 95% случаях родится с врожденным зобом. Зоб щитовидной железы у детей корректируется лишь с помощью оперативного вмешательства.

6. Зоб Риделя.

Второе название этого зоба – железный или фибропластический зоб щитовидной железы. В организме происходит аутоиммунный процесс, клетки щитовидной железы начинают атрофироваться и заменяться соединительной тканью – фибрином.



- Уделять больше внимания своему здоровью следует не только пациентам с диффузно-токсическим зобом, но и **людям со следующими особенностями:**
 - ✓ симптомы различных хронических **воспалительных процессов в щитовидной железе;**
 - ✓ опухоли (в том числе и доброкачественные) или долгий воспалительный процесс в **половой системе и молочных железах у женщин;**
 - ✓ **аденома или цистаденома щитовидной железы,** которую считают предраковым состоянием железы;
 - ✓ **наследственная предрасположенность к раку,** опухолям внутренней секреции или дисфункциям;
 - ✓ различные наследственные генетические изменения щитовидной железы;
 - ✓ гормональная перестройка организма в связи **с беременностью, лактацией, гормональным сбоем или климаксом;**
 - ✓ наличие вредных привычек, особенно **курения.**



- К причинам рака щитовидной железы относят воздействие **рентгеновского или радиоактивного излучения** на весь организм человека или область головы и шеи. В особенности это касается **детей и подростков**.



- К отрицательным факторам, увеличивающим уровень риска возникновения рака щитовидной железы, относятся условия труда, связанные с тяжёлыми металлами и испарениями.

Самыми токсичными металлами являются:



Ртуть



Железо



Таллий



Цинк



Свинец



Мышьяк

Патогенез рака щитовидной железы

Специалисты предполагают, что злокачественные опухоли щитовидной железы возникают вследствие дисгормонального превращения. Так, сбой образования гормонов в железе ведёт к увеличению секреции тиреотропного гормона. Он повышает стимуляцию щитовидной железы, что приводит к появлению в ней злокачественного новообразования. Проведённые наблюдения и исследования подтверждают, что длительный приём тиреотропного гормона может вызывать трансформацию здоровых тканей железы в злокачественны



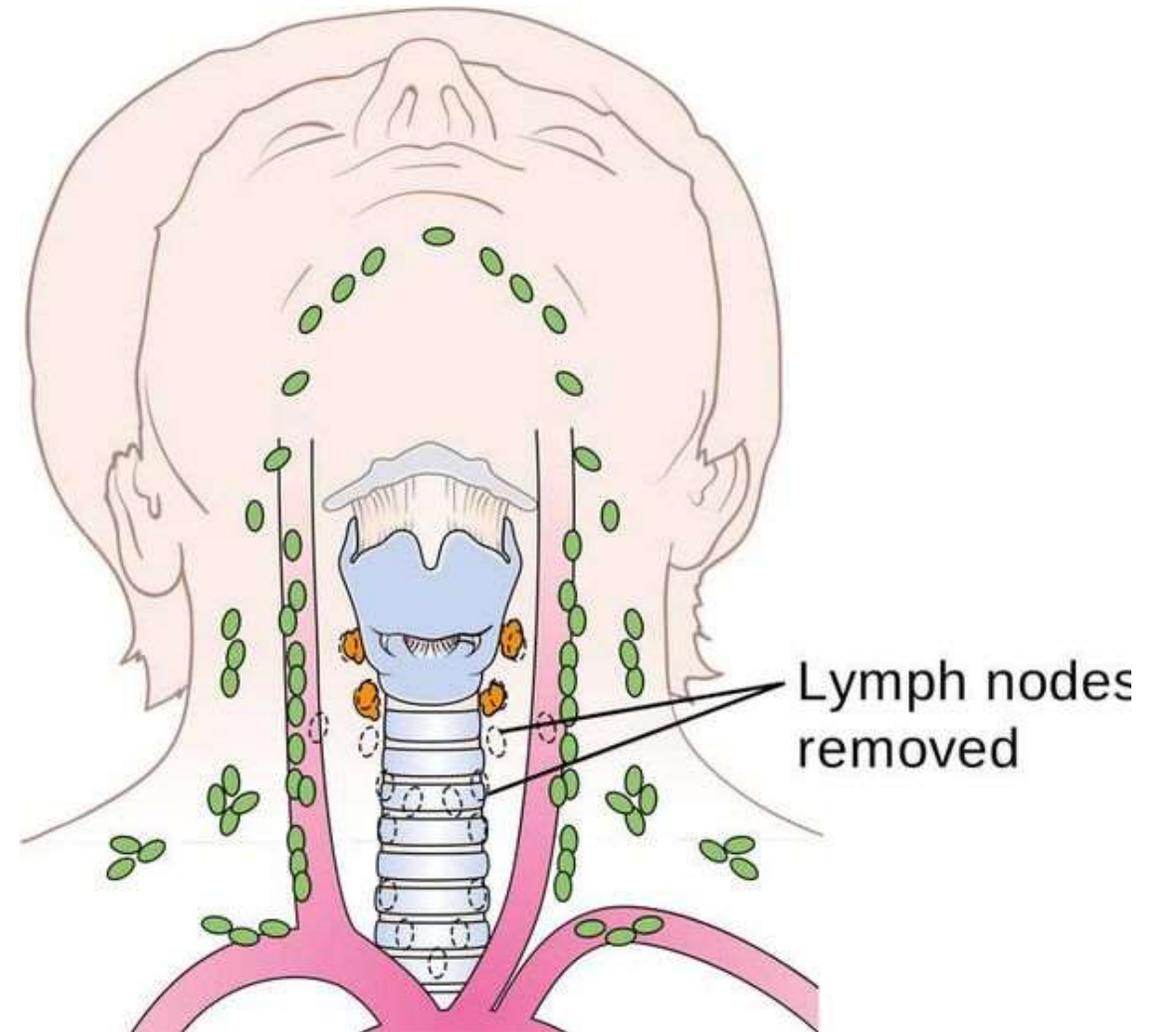
4. Симптомы рака щитовидной железы

□ Первоначальные симптомы рака

практически невозможно обнаружить. Как у мужчин, так и у женщин они сходны с признаками простудных заболеваний.

К таковым можно отнести следующие проявления:

- наличие отёка на шеи в области железы;
- болезненные ощущения, локализация которых распространяется снизу вверх;
- затруднение при глотании, а также нарушения при дыхании в виде приступов удушья, возникновения одышки и появления приступообразного кашля;
- осиплость и охриплость голоса, возникающие из-за того, что большой узел железы сдавливает гортань;
- ощущение инородного тела в глотке.



❑ У женщин при раке щитовидной железы возникают следующие характерные симптомы:

- быстрая прибавка или снижение веса;
- неожиданное появление плохого настроения без видимых причин;
- ломкость и выпадение волос;
- повышенная сухость кожи;
- болезненные ощущения в областях различных суставов;
- нестабильность артериального давления;
- изменение голоса;
- приступы жара;
- снижение либидо;
- появление на шее увеличенных лимфоузлов;
- возникновение небольшого уплотнения в области шеи;
- рассеянность и расстройства памяти;
- бессонница;
- повышенная утомляемость.



□ У мужчин при раке щитовидной железы тоже возникают свои специфические симптомы:

- быстрая смена настроения;
- плохой сон;
- повышение артериальное давление;
- раздражительность;
- тремор рук;
- эректильная дисфункция;
- одышка;
- более частое мочеиспускание;
- обнаружение плотных узлов в области шеи при пальпации;
- воспаление шейных лимфоузлов.



Симптомы и признаки рака щитовидной железы



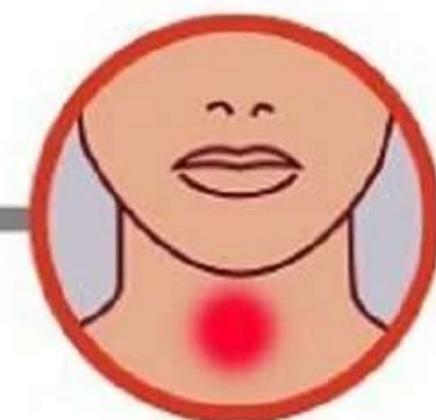
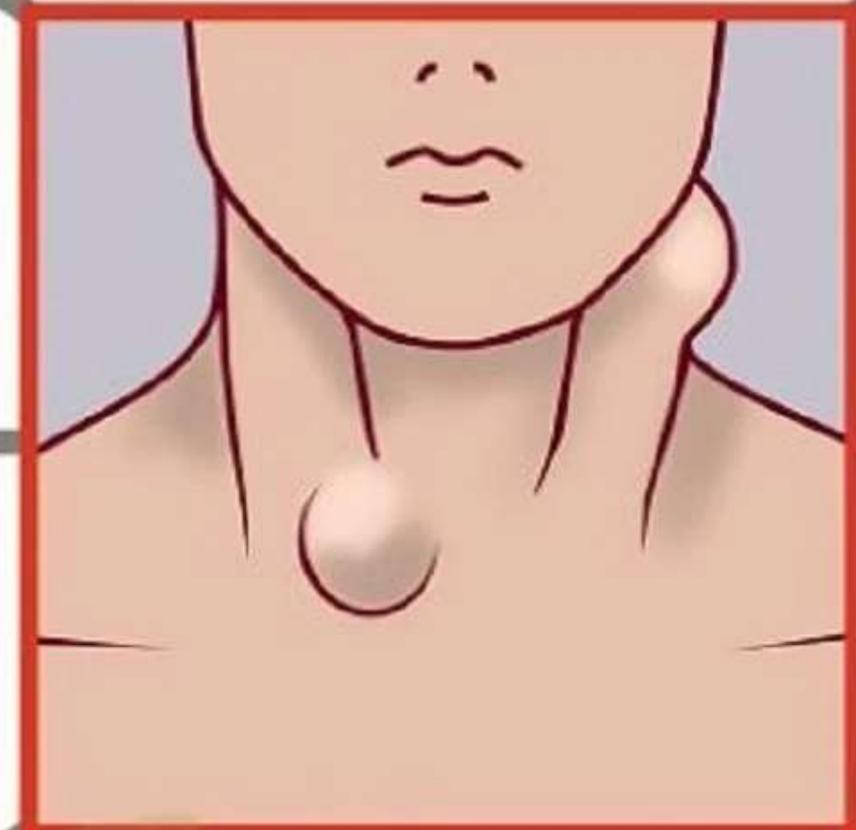
Боль в шее



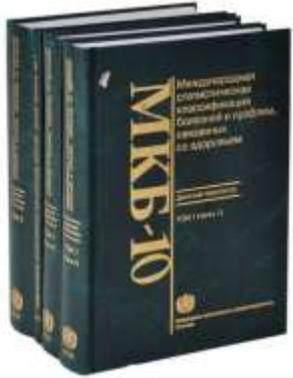
Затруднение
глотания



Осиплость
голоса



Комок в горле



Особенности кодирования заболевания

С73 - Злокачественное новообразование щитовидной железы

Несмотря на единое кодирование по МКБ-10, дифференцированные формы РЩЖ и медуллярный РЩЖ – это различные нозологии.

Диффузную закладку С-клеток в ЩЖ по происхождению и функции можно считать самостоятельным органом, например, таким же, как околощитовидные железы. Это объясняет несколько иные свойства С-клеточных опухолей.

С опухолями ЩЖ из А- и В-клеток медуллярный РЩЖ объединяет лишь локализация, но на этом их сходство заканчивается. Нейроэндокринная природа медуллярного РЩЖ является причиной принципиально иных подходов к диагностике, лечению и наблюдению.

В связи с этим **принято решение о разделении клинических рекомендаций** по лечению РЩЖ на 2 отдельных документа: клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ и клинические рекомендации по диагностике и лечению медуллярного РЩЖ.

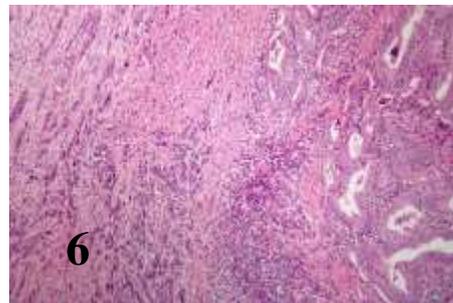
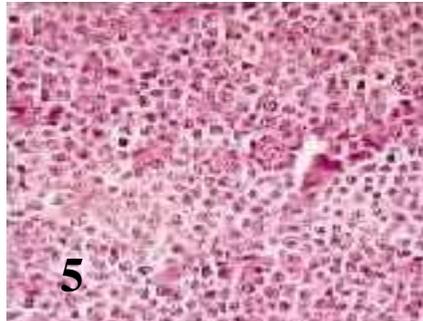
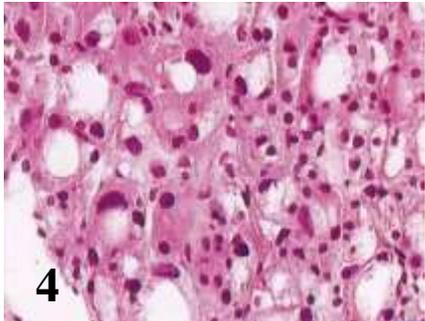
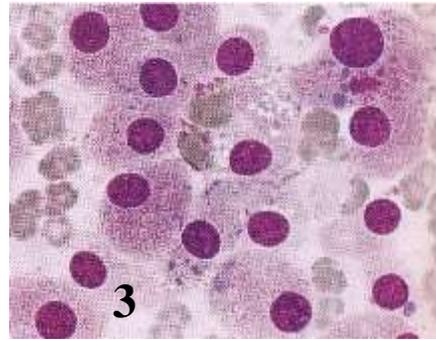
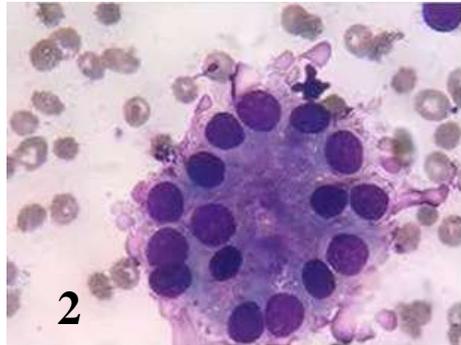
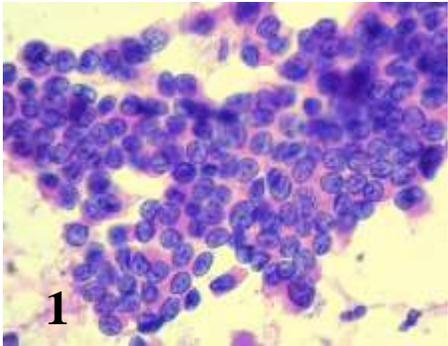


**Дифференцированный рак
щитовидной железы**

Гистологическая классификация РЩЖ

Существует 6 гистологических типов РЩЖ:

1. Папиллярный;
 2. Фолликулярный;
 3. Медуллярный;
 4. Гюртлеклеточный;
 5. Низкодифференцированный;
 6. Анапластический.
- } Дифференцированный



Виды рака щитовидной железы

частота встречаемости разных подтипов

Папиллярный
70%

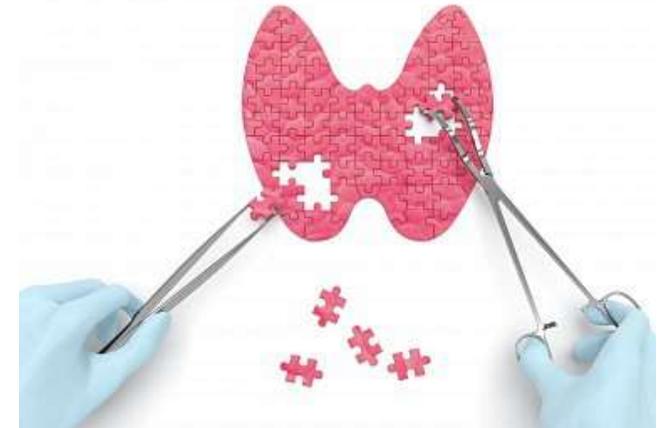
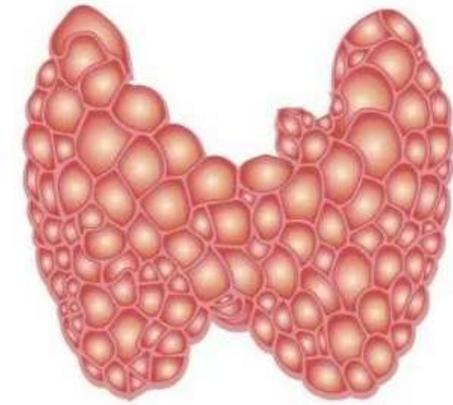
Фолликулярный
15%

Медуллярный
5%

Смешанное
онкологическое
заболевание
5-10%

Анапластический
2-3%

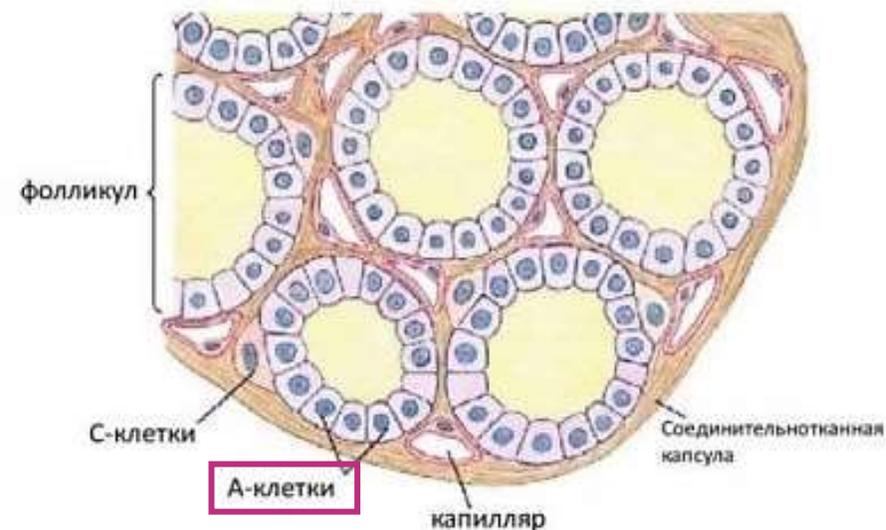
Лимфома 2-3%



1. Дифференцированный РЩЖ

1. Определение заболевания

Дифференцированный РЩЖ –
злокачественная опухоль из
фолликулярных клеток щитовидной
железы (ЩЖ), сохраняющих присущие
им признаки дифференцировки.

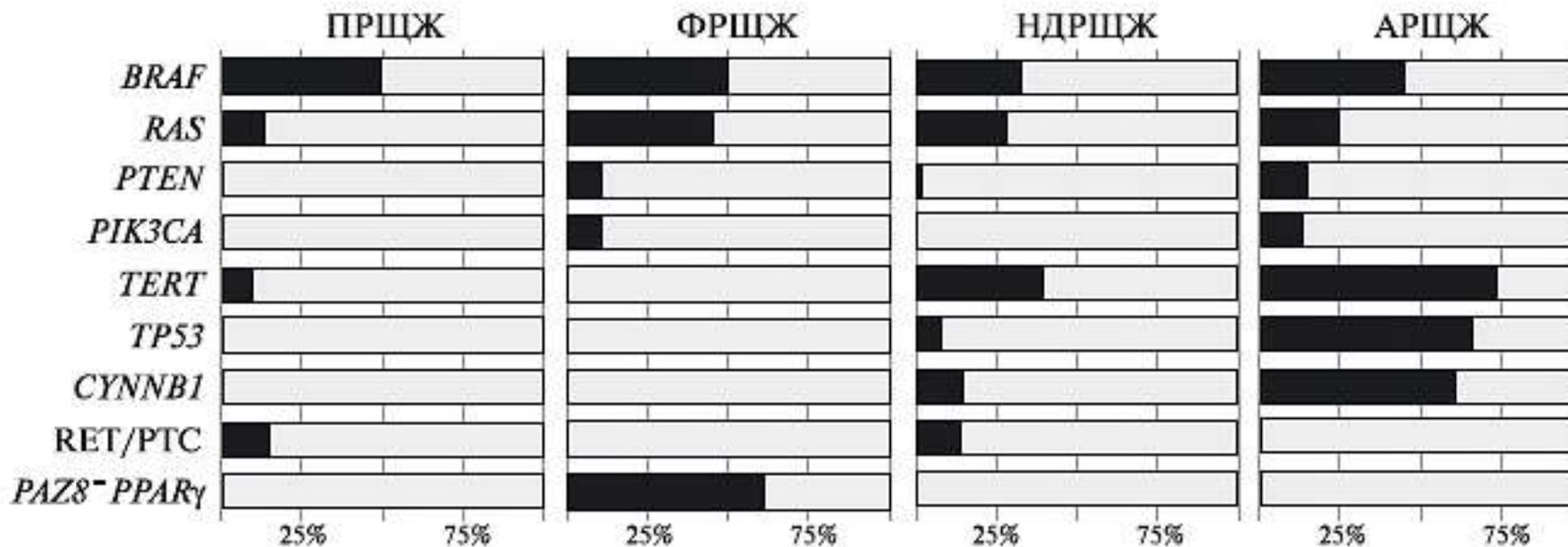


2. Этиология и патогенез заболевания

На сегодняшний день выделяют ряд основных факторов развития РЩЖ:

- **Мутации генов** BRAF, PTEN, APC, DICER1, MNG, NRAS, KRAS, TERT и др.,
- **Воздействие ионизирующего излучения,**
- **Наследственные синдромы** (Гарднера, Каудена, множественной эндокринной неоплазии 2А и 2В типа и др.).

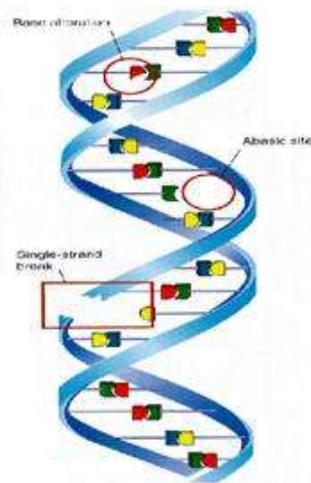
Частота мутаций при различных типах РЩЖ



Синдром Гарднера это наследственное заболевание, при котором развиваются полипоз толстого кишечника и одновременно — доброкачественные новообразования костных и мягких тканей.

Синдром Каудена – редкий наследственный симптомокомплекс, характеризующийся множественными гамартомами экто- и мезодермального происхождения в сочетании со злокачественными опухолями, особенно молочных, щитовидной, предстательной желез, пищеварительного тракта.

Результаты облучения клетки



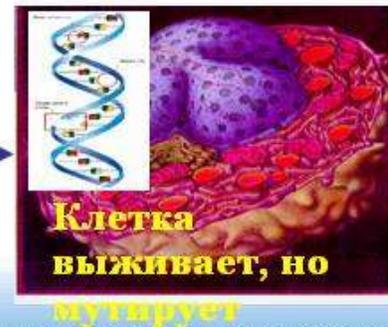
Мутация ДНК



Жизнеспособная клетка



Нежизнеспособная клетка



Рак?



Множественная эндокринная неоплазия (МЭН)

Классификация:

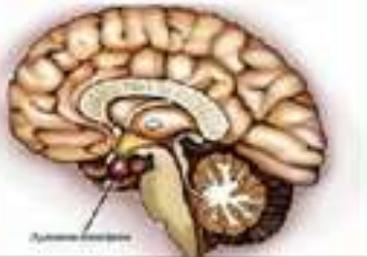
- МЭН типа I (синдром Вермера)
- МЭН типа IIa (синдром Сиппла)
- МЭН типа IIb (синдром Горлина)

Основные черты синдромов множественной эндокринной неоплазии

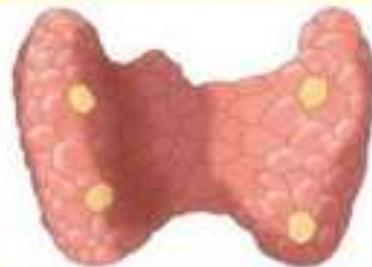
- Большинство опухолей происходит из нейроэктодермы.
- Как спорадические, так и семейные случаи МЭН обусловлены генетическими дефектами и наследуются аутосомно-доминантно.
- Опухоли часто злокачественны.
- Многообразие эндокринных и метаболических нарушений:
- присутствуют симптомы, обусловленные нарушением секреции одного или нескольких гормонов;
- нередко синдромы МЭН сопровождаются дисплазией других органов и тканей

МЭН синдромы

МЭН-1
1
(MEN 1)



МЭН-2a
(RET)

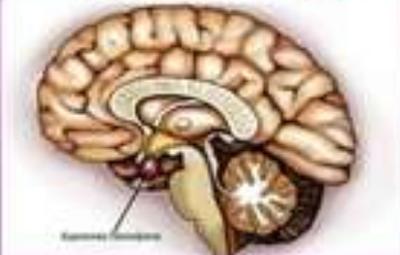


МЭН-2b
(RET)



Невриномы
слизистых,
марфаноподобная
внешность,
нейропатии

МЭН-4
(CDKN1B)



Опухоли
надпочечников,
карциномы
bronхов, РМЖ

3. Кодирование заболевания

Международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы. (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2010 г)

- 8330/0** Фолликулярная аденома;
- 8336/1** Гиалинизирующая трабекулярная опухоль;
- 8335/1** Фолликулярная опухоль неясного злокачественного потенциала;
- 8348/1** Высокодифференцированная опухоль с неясным злокачественным потенциалом;
- 8349/1** Неинвазивная фолликулярная неоплазма с папилляроподобными ядерными изменениями;
- 8260/3** Папиллярная аденокарцинома, без дополнительного уточнения;
- 8340/3** Папиллярный рак, фолликулярный вариант;
- 8343/3** Папиллярный рак, инкапсулированный;
- 8341/3** Папиллярная микрокарцинома;
- 8344/3** Папиллярный рак, цилиндроклеточный;
- 8342/3** Папиллярный рак, из оксифильных клеток;
- 8330/3** Фолликулярная аденокарцинома, без дополнительного уточнения;
- 8335/3** Фолликулярный рак, минимально инвазивный;
- 8339/3** Фолликулярный рак, инкапсулированный, с сосудистой инвазией;
- 8330/3** Фолликулярная аденокарцинома, без дополнительного уточнения;
- 8290/0** Оксифильная аденома;
- 8290/3** Оксифильная аденокарцинома;
- 8337/3** Рак, недифференцированный, без дополнительного уточнения;
- 8020/3** Анапластический рак;
- 8070/3** Плоскоклеточный рак, без дополнительного уточнения.

Стадии дифференцированного и анапластического РЩЖ

(Американский объединенный комитет по раку (AJCC), 8-е издание, 2017 г.).

Категория T включает следующие градации:

T – первичная опухоль;

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;

T1a – опухоль размером < 1 см, ограниченная тканью ЩЖ;

T1b – опухоль размером более 1, но менее 2 см в диаметре, ограниченная тканью ЩЖ;

T2 – опухоль размером более 2, но не более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;

T3 – опухоль размером > 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ, или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы (в m. sternothyroid или мягкие ткани около ЩЖ);

T3a – опухоль размером > 4 см, ограниченная тканью ЩЖ;

T3b – любого размера опухоль с макроскопическим распространением за пределы капсулы ЩЖ с инвазией только в подподъязычные мышцы (грудиноподъязычную, грудинощитовидную, щитоподъязычную или лопаточно-подъязычную);

T4 – массивное распространение опухоли за пределы капсулы ЩЖ;

T4a – опухоль прорастает в капсулу ЩЖ 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.

Категория N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах:

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N0a – один или несколько лимфатических узлов с цитологическим или гистологическим подтверждением отсутствия опухоли;

N0b – отсутствие радиологических или клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;

N1a – метастазы в лимфатических узлах VI или VII уровней (пре- и паратрахеальные, преларингеальные или верхние средостенные). Как одностороннее, так и двустороннее поражение;

N1b – метастазы в шейных лимфатических узлах на одной стороне или с обеих сторон, или на противоположной стороне (I, II, III, IV или V), или в заглоточных лимфатических узлах.

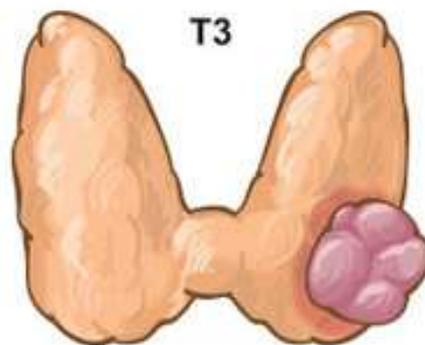
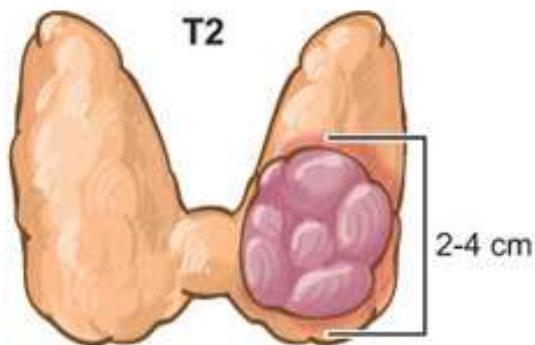
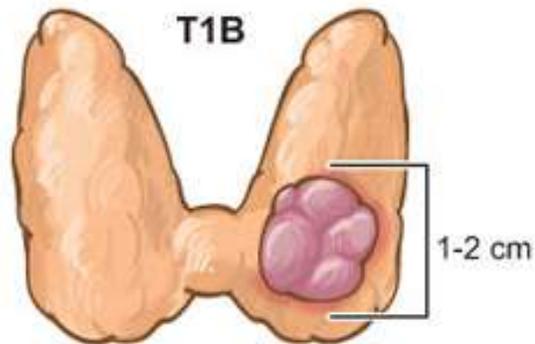
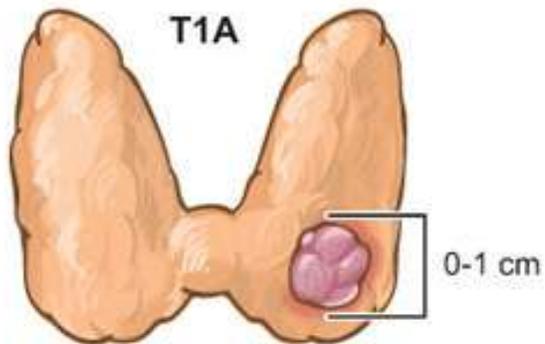
Категория M характеризует наличие или отсутствие метастазов:

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

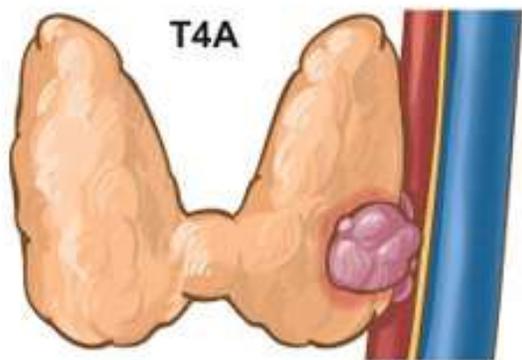
M1 – имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

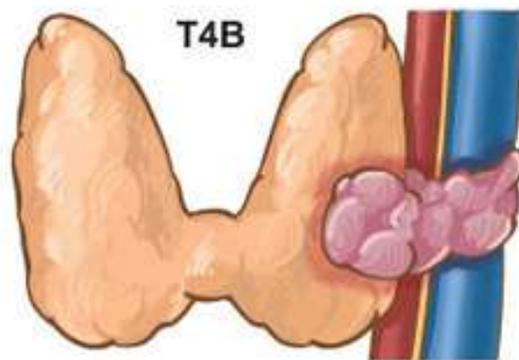
Дифференцированный рак			
До 55 лет			
Стадия I	Любая T	Любая N	M0
Стадия II	Любая T	Любая N	M1
От 55 лет и старше			
Стадия I	T1	N0/Nx	M0
	T2	N0	M0
Стадия II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a/b	N любая	M0
Стадия III	T4a	N любая	M0
Стадия IVA	T4b	N любая	M0
Стадия IVB	T4b	N любая	M1
Анапластический рак			
Стадия IVa	T1–3a	N0/Nx	M0
Стадия IVB	T1–3a	N1	M0
	T3b	N любая	M0
	T4b	N любая	M0
Стадия IVc	T любая	N любая	M1



опухоль > 4 см, может распространяться за пределы капсулы щитовидной железы



опухоль распространяется за пределы щитовидной железы в окружающие ткани



I стадия — опухоль развивается внутри железы, наружная капсула железы никак не изменена, клинические признаки практически отсутствуют;

II стадия — опухоль растёт и проникает через капсулу железы, изменяя её форму, злокачественные клетки попадают в лимфоузлы, возможно возникновение припухлости в области железы и охриплости голоса;

III стадия — метастазы опухоли выходят за границы капсулы, появляются болевые ощущения в области железы;

IV стадия — метастазы опухоли проникают в другие органы и ткани, возникают различные клинические проявления в зависимости от того, в какой орган попали злокачественные клетки

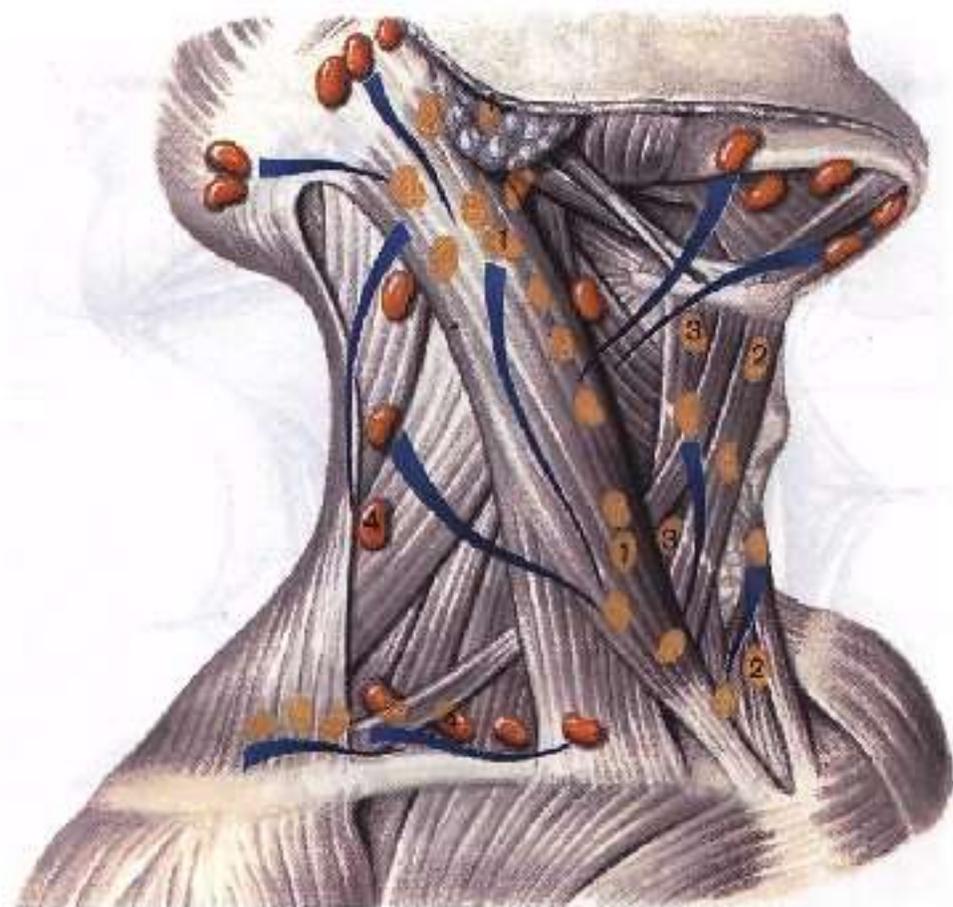
Наиболее часто метастазами рака щитовидной железы поражаются

1) лимфоузлы вдоль внутренней яремной вены

2) надключичные

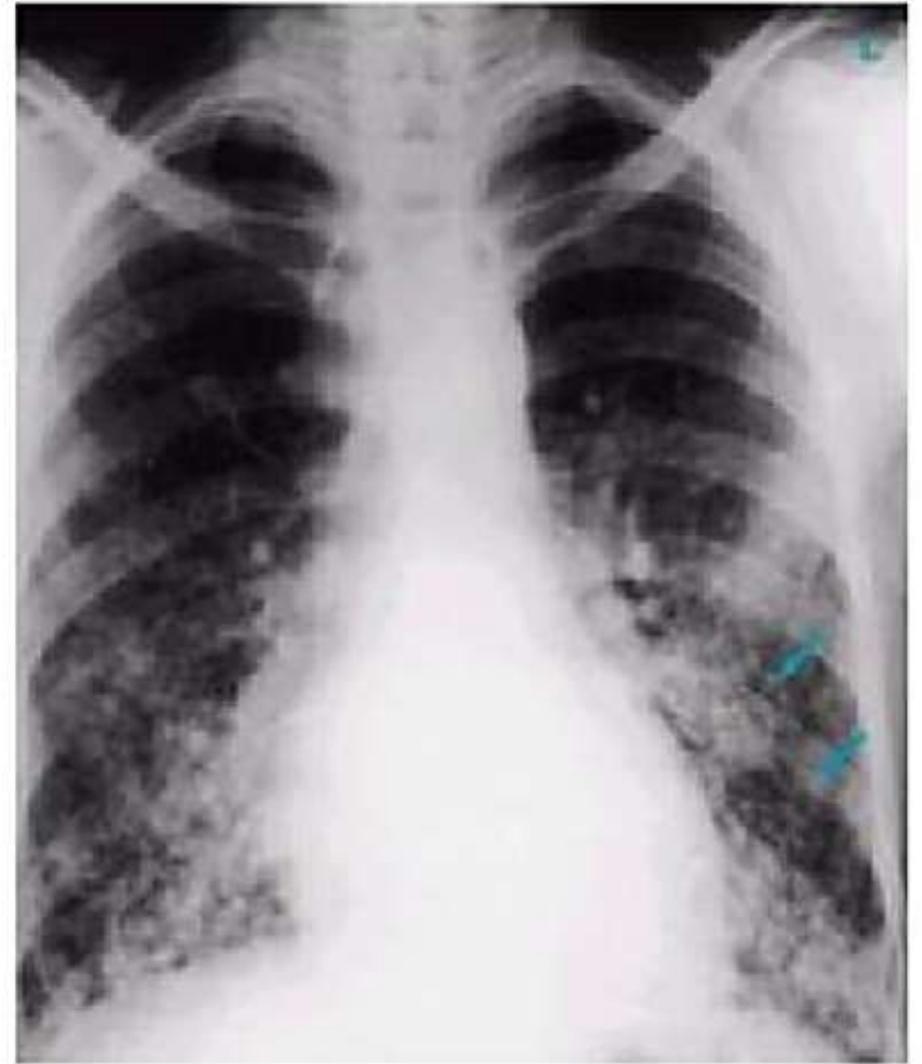
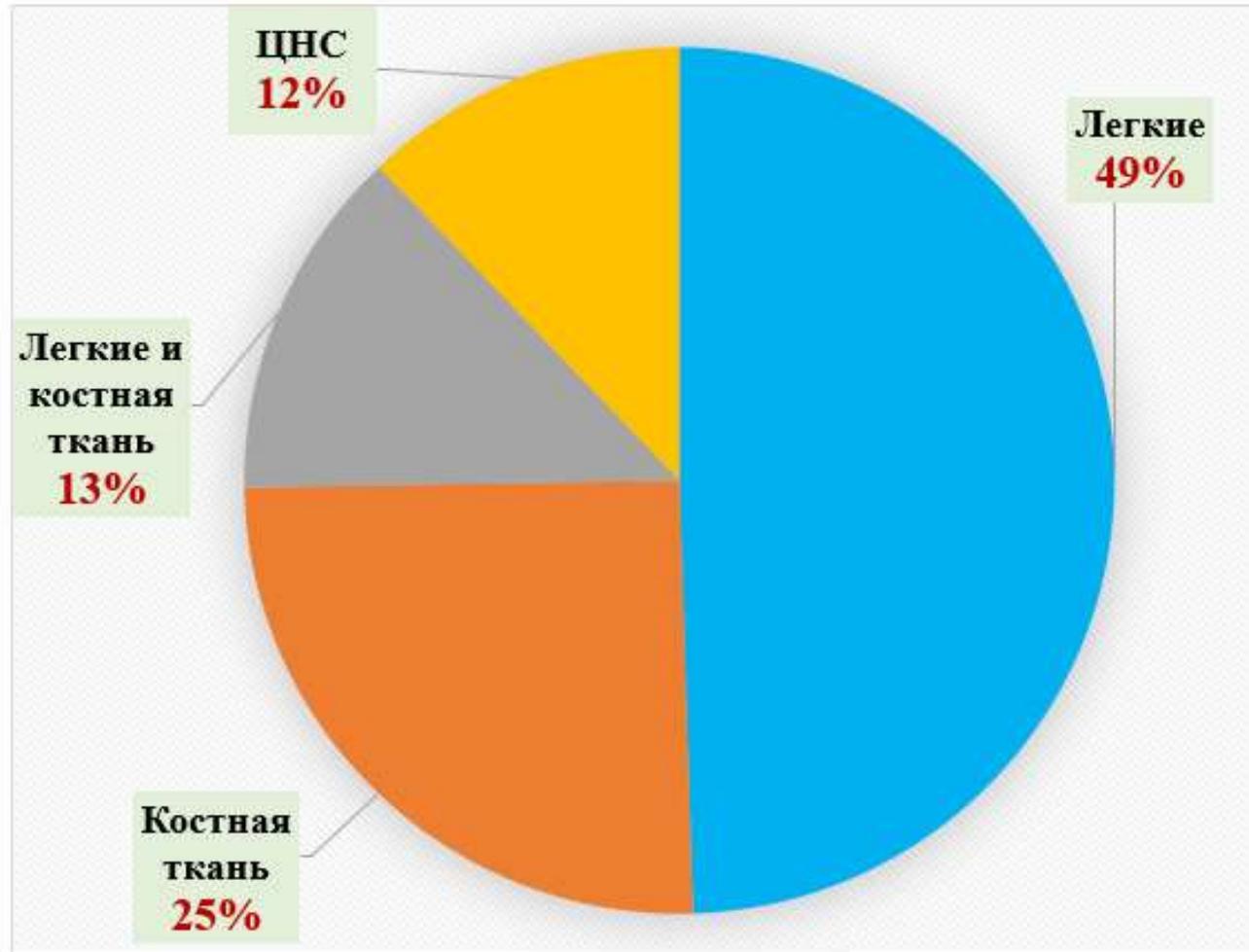
3) пара трахеальные

4) претрахеальные



Отдаленные метастазы

Отдаленные метастазы РЦЖ



Множественные метастазы РЦЖ в легкие

4. Клиническая картина

Дифференцированный РЩЖ не имеет специфической клинической картины и, как правило, проявляет себя **как узловой зоб**.

Анапластический РЩЖ проявляет себя быстро растущим опухолевидным образованием на передней поверхности шеи.

На более поздних стадиях присоединяются нарушения дыхания и глотания, увеличение регионарных лимфатических узлов.



II. Диагностика ДРЩЖ

Критерии установления диагноза/состояния: на дооперационном этапе – результаты цитологического исследования пунктатов ЩЖ, на послеоперационном этапе – плановое патологоанатомическое исследование операционного материала (при необходимости – с иммуногистохимическим типированием).

1. Жалобы и анамнез

В качестве методов первичной диагностики узлового зоба **рекомендуется:**

- пальпация ЩЖ и регионарных лимфатических узлов,
- предварительная оценка голосовой функции,
- сбор анамнеза для исключения факторов риска принадлежности к группе риска развития агрессивных форм РЩЖ.



Пальпация щитовидной железы



2. Физикальное обследование

Обращать внимание:

- на изменение контуров шеи,
- наличие узлового образования в щитовидной железе,
- увеличение регионарных лимфатических узлов,
- изменение голоса.

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



3. Лабораторные диагностические исследования

- При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ рекомендовано **исследование уровня кальцитонина в крови** с целью исключения или подтверждения медуллярного рака щитовидной железы.



Является онкомаркером рака щитовидной железы.

Его резкое повышение говорит о наличии опухоли, клетки которой усиленно вырабатывают этот гормон.

НОРМЫ КАЛЬЦИТОНИНА:

иммуноферментный анализ:

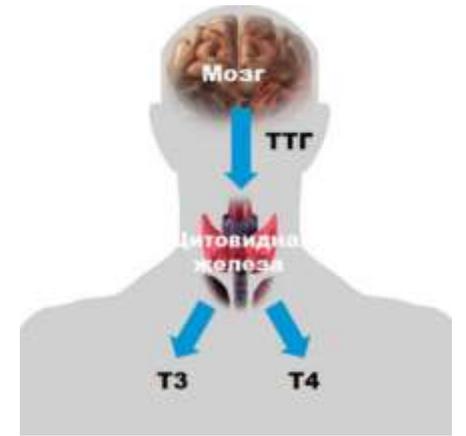
- мужчины – 0,68–32,26 пг/мл;
- женщины – 0,07–12,97 пг/мл;
- (дети – до 70 пг/мл)

иммунохемилюминесцентный анализ:

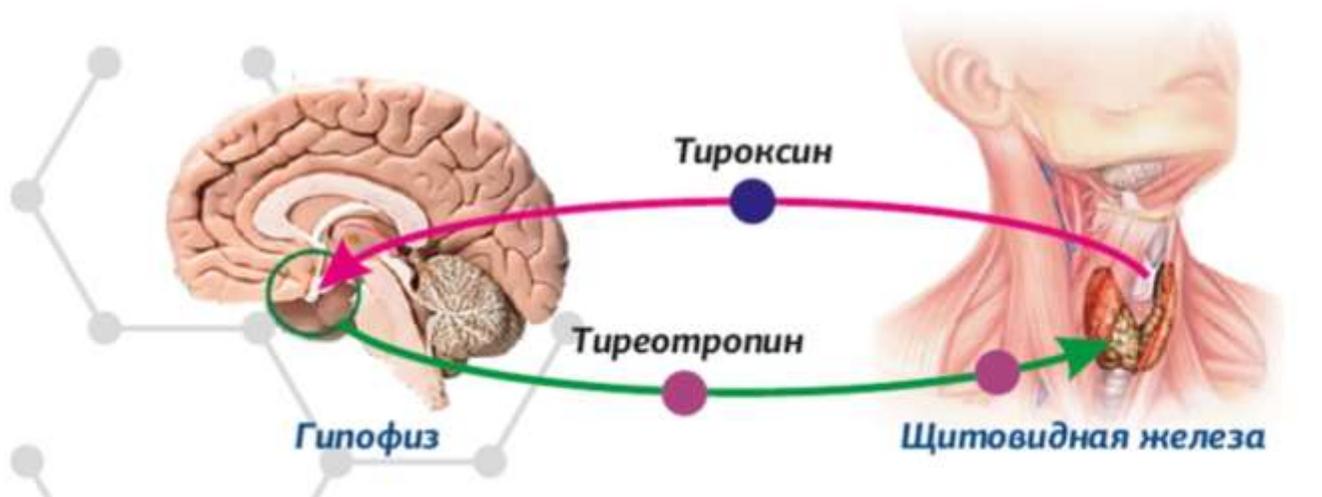
- женщины – до 1,46 пмоль/л;
- мужчины – до 2,46 пмоль/л.

- При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ рекомендовано **исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови** с целью оценки гормонального статуса.

Маркёры заболеваний щитовидной железы			
Показатель	Результат	Ед. изм.	Норма
Тиреотропный гормон (ТТГ)	76,1	мкМЕ/мл	0,2 - 3,2
Тироксин свободный (fT4)	6,2	пмоль/л	10,0 - 25,0
Трийодтиронин свободный (fT3)	5,1	пмоль/л	2,5 - 7,5
АТ к тиреопероксидазе	>1000.00	Ед/мл	0 - 30



ТТГ Тиреотропный гормон



- Повышение уровня **базального кальцитонина** >100 пг/мл крайне подозрительно в отношении медуллярного РЦЖ.

Диагностика:

- Определение базального уровня кальцитонина (≥ 100 пг/мл);
- При умеренном повышении уровня базального кальцитонина (менее 100 пг/мл) показано определение стимулированного уровня кальцитонина. Тест проводится в стационарных условиях, в положении больного лежа, натощак. После забора крови из вены с целью определения уровня базального кальцитонина внутривенно болюсно вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) на 1 кг массы тела. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 5 мин после введения раствора.
- Определение концентрации ракового эмбрионального антигена;
- Определение кальция плазмы крови (ионизированного и/или общего);

Оценка базальной концентрации кальцитонина в крови значительно превосходит тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) в диагностике медуллярного РЦЖ. Это исследование может повлиять на показания к ТАБ, поэтому должно проводиться на первичном этапе обследования.

Тиреоглобулин

- Дооперационное исследование уровня тиреоглобулина (ТГ) в крови у первичных пациентов с узловыми образованиями в ЩЖ **не рекомендовано**, так как на этом этапе показатель не является маркером РЩЖ.

Тиреоглобулин – прогормон щитовидной железы, являющийся маркером рецидива высокодифференцированных злокачественных новообразований щитовидной железы и используемый для контроля лечения этих заболеваний.

Тиреоглобулин - белок, вырабатывается щитовидной железой. После удаления железы или ее уничтожения с помощью радиоактивного йода, уровни тиреоглобулина должны быть очень низкими.

Если такое не случается, значит раковые клетки все еще присутствуют. При повышении уровня тиреоглобулина можно думать о рецидиве опухоли.



Когда назначается исследование?

- Всем пациентам через 6-12 месяцев после тиреоидэктомии;
- Пациентам с высоким риском рецидива – регулярно каждые 6 месяцев;
- Пациентам с низким риском рецидива – регулярно каждые 12 месяцев.

4. Инструментальные диагностические исследования

Ультразвуковое исследование

Основная роль УЗИ при РЩЖ – уточнение показаний к ТАБ, навигация при ее выполнении, оценка местной распространенности процесса и состояния лимфатических узлов для определения оптимального объема оперативного вмешательства.



- **УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи рекомендовано** пациентам с подозрением на опухоль ЩЖ в следующих случаях:
 - ✓ с целью оценки распространенности процесса,
 - ✓ состояния лимфатических узлов,
 - ✓ оценки объема предстоящего хирургического лечения.

- Для ультразвуковой оценки вероятности злокачественности опухоли ЩЖ и определения показаний к ТАБ **рекомендуется** использовать [систему EU-TIRADS](#) (международная ультразвуковая система отчета).

EU-TIRADS 1 – отсутствие узлов в ЩЖ при УЗИ;

EU-TIRADS 2 – доброкачественное образование. Риск злокачественности – **0 %**. Включает 2 категории узлов: анэхогенные (кисты) и губчатые узлы. Если в кистозных узлах есть пристеночный солидный компонент, они переквалифицируются в категорию низкого риска. ТАБ не показана, но может быть выполнена в лечебных целях;

EU-TIRADS 3 – образование низкого риска злокачественности. Риск злокачественности – **2–4 %**. Образования изо- и гиперхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. ТАБ показана при узлах размером ≥ 1 см;

EU-TIRADS 4 – образование среднего риска злокачественности. Риск злокачественности – **6–17 %**. Образования умеренно гипоэхогенные, округлой и овальной формы, с четкими контурами, при отсутствии любых подозрительных признаков. Основное различие между низким и средним риском заключается в эхогенности солидных участков узла. В случае гетерогенности узла наличие любого гипоэхогенного участка будет относить узел к группе среднего риска. ТАБ показана при узлах размером ≥ 1 см;

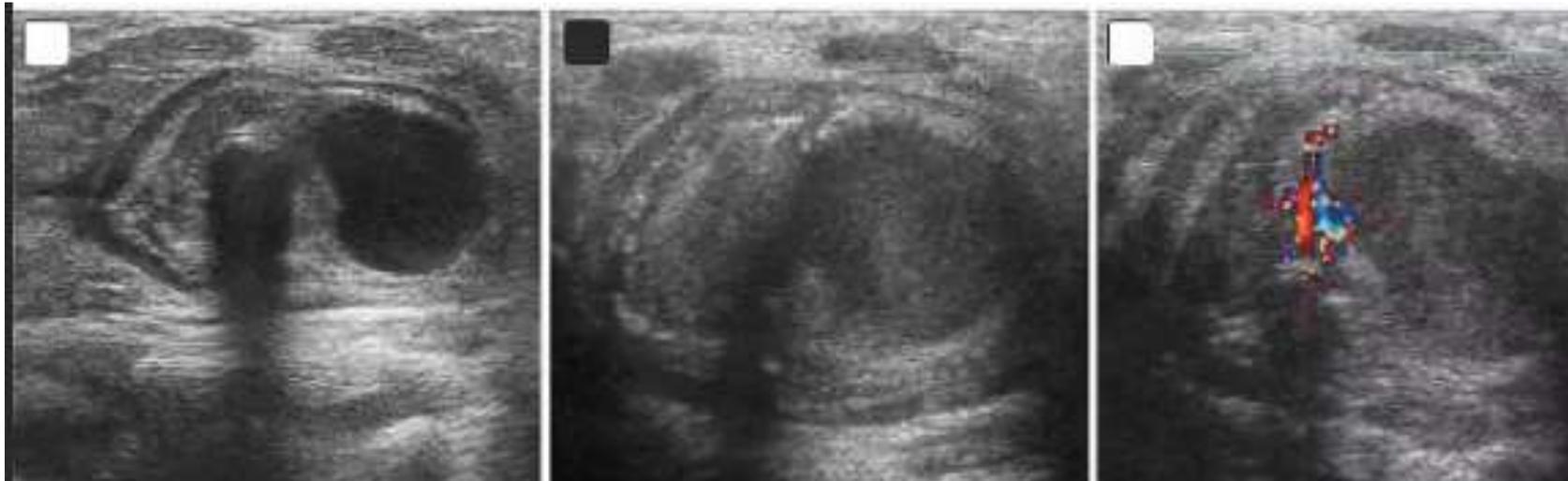
EU-TIRADS 5 – образование высокого риска злокачественности. Риск злокачественности – **26–87 %**. Образование хотя бы с 1 признаком злокачественности: гипоэхогенный узел, неправильная форма, нечеткие контуры, микрокальцинаты (точечные гиперэхогенные включения), переднезадний размер узла больше его ширины («выше, чем шире»). ТАБ показана при узлах размером ≥ 1 см. При первичном доброкачественном результате ТАБ необходимо повторить в ближайшее время для исключения ложноотрицательного результата. Если узел размером < 1 см и нет изменений со стороны регионарных лимфатических узлов, рекомендуется динамическое наблюдение с регулярными УЗИ каждые 6 мес.

Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфатического узла, являются:

- **микрокальцинаты,**
- **кистозный компонент,**
- **периферическая васкуляризация,**
- **сходство ткани лимфатического узла с тканью ЩЖ,**

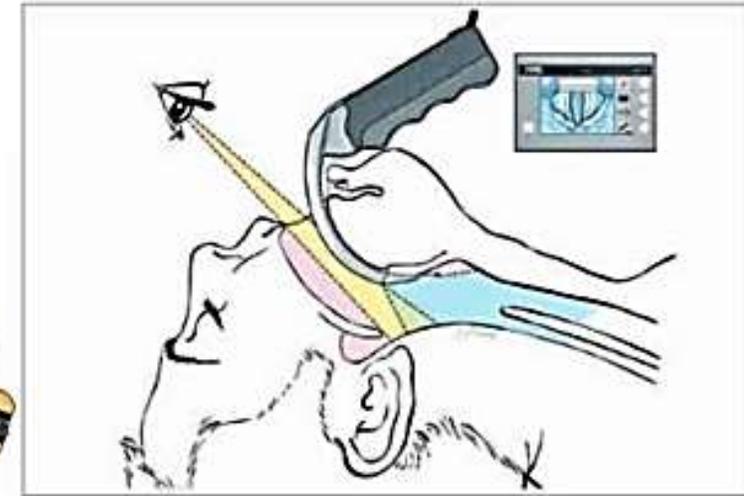
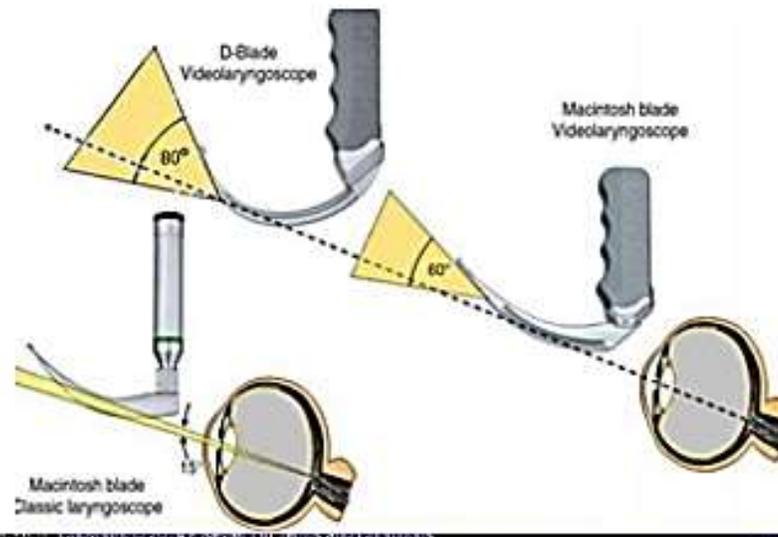
менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.

- При наличии подозрительных ультразвуковых признаков в узловом образовании ЩЖ **рекомендуется ультразвуковая оценка подвижности голосовых складок** с целью исключения инвазии опухоли в гортань и/или пареза голосовой складки вследствие вовлечения в процесс возвратного гортанного нерва (зависит от анатомического строения гортани)



- Проведение видеоларингоскопии с целью объективной оценки подвижности голосовых связок.

Видеоларингоскопия



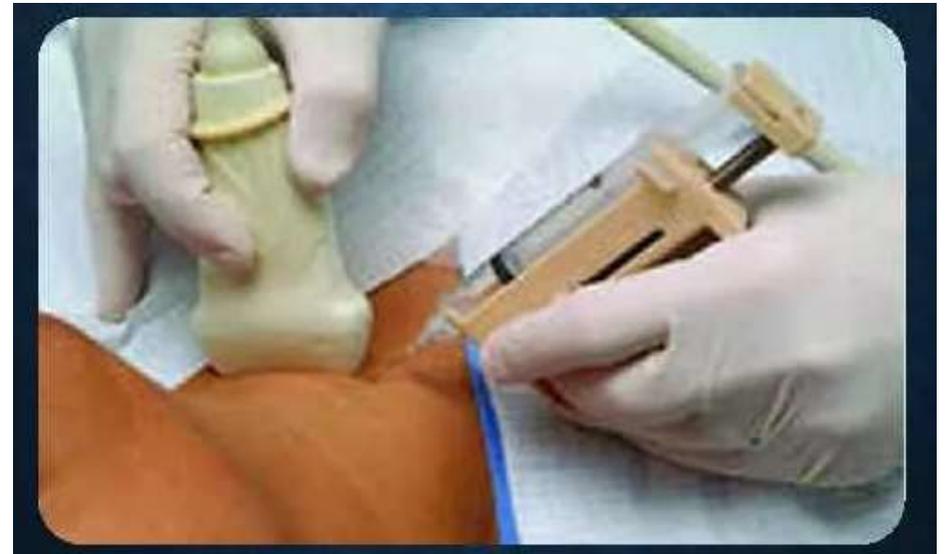
- При прямой ларингоскопии угол обзора – ок. $10 - 15^{\circ}$
- Благодаря особой технике камеры видеоларингоскопа глаз пользователя располагается непосредственно на кончике клинка, что расширяет угол обзора до $60 - 80^{\circ}$
- Видеоларингоскопия, в отличие от обычной ларингоскопии, позволяет «заглянуть за угол» (голубой участок при использовании шпателя D-BLADE)

Тонкоигольная аспирационная биопсия

- Тонкоигольная аспирационная биопсия - основной метод дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ и лимфатических узлов.



- Тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем с целью повышения диагностической точности исследования.

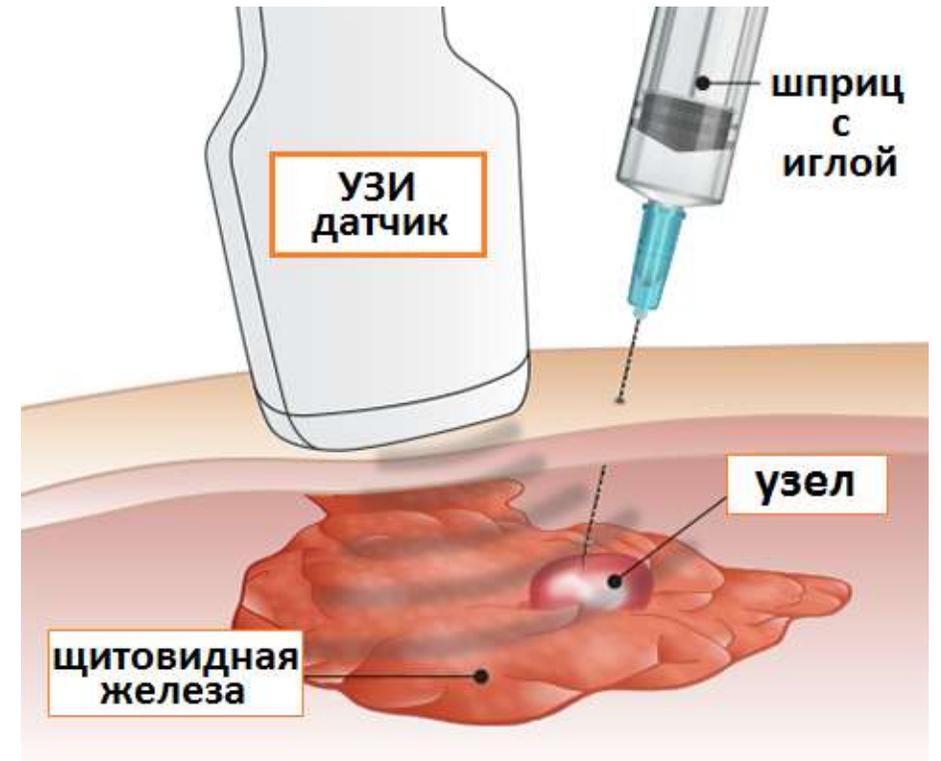
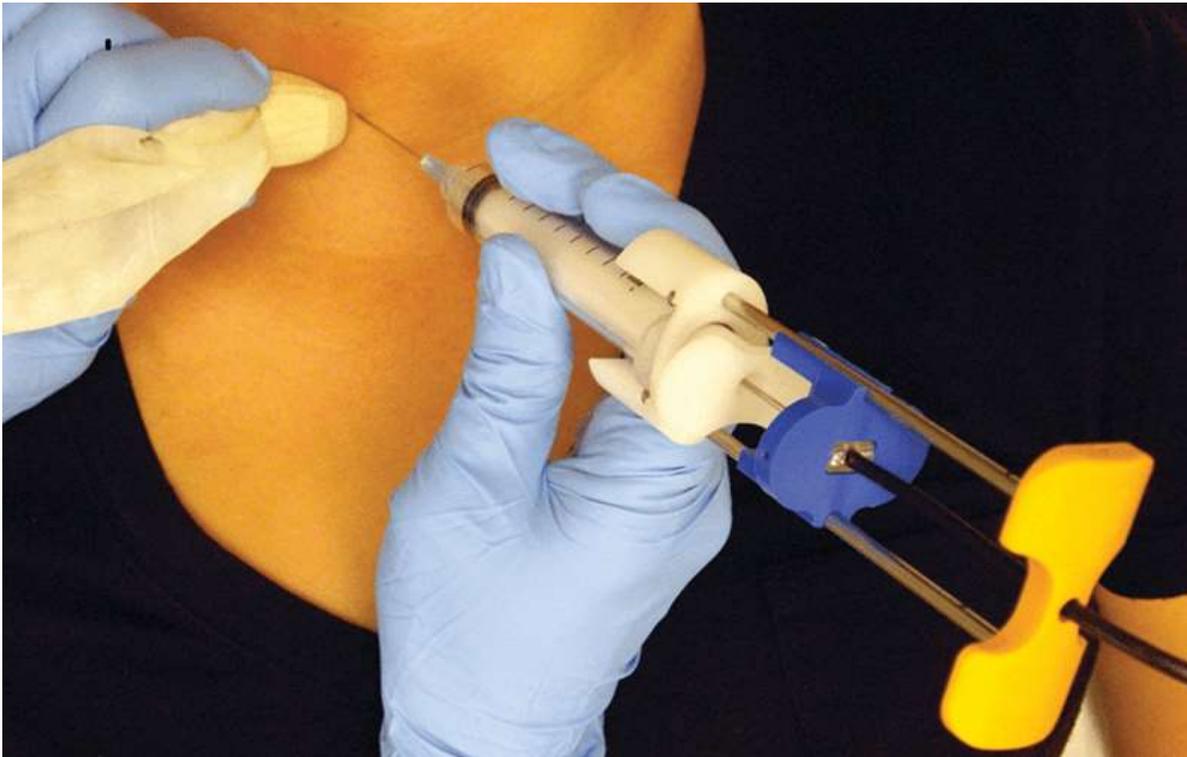


Показания к проведению ТАБ:

- узловые образования ЩЖ, равные или превышающие 1 см в диаметре;
- узловые образования размером <1 см, если пациент относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, при наличии следующих факторов:
 - ✓ концентрация базального или стимулированного кальцитонина >100 пг/мл;
 - ✓ наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов;
 - ✓ облучение головы и шеи в анамнезе;
 - ✓ семейный анамнез РЩЖ;
 - ✓ паралич голосовой складки;
 - ✓ узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при позитронно-эмиссионной томографии;
 - ✓ пациенты моложе 20 лет;
 - ✓ изменение ультразвуковой структуры доброкачественных узлов ЩЖ в процессе динамического наблюдения.

*При образованиях размером <1 см, если пациент не относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, проведение ТАБ **нецелесообразно** независимо от ультразвуковых характеристик новообразования.*

- При получении доброкачественного цитологического заключения из узла с явными подозрительными ультразвуковыми признаками ТАБ рекомендуется **повторить** в ближайшее время с целью своевременной постановки диагноза злокачественного новообразования.
- При обнаружении измененных регионарных лимфатических узлов всем пациентам с РЩЖ рекомендована их **прицельная ТАБ** с целью морфологической верификации с проведением цитологического исследования биопсийного материала .



Цитологическое исследование

Международная цитологическая классификация пунктатов из узловых образований ЩЖ включает в себя 6 категорий:

I категория – неинформативная пункция;

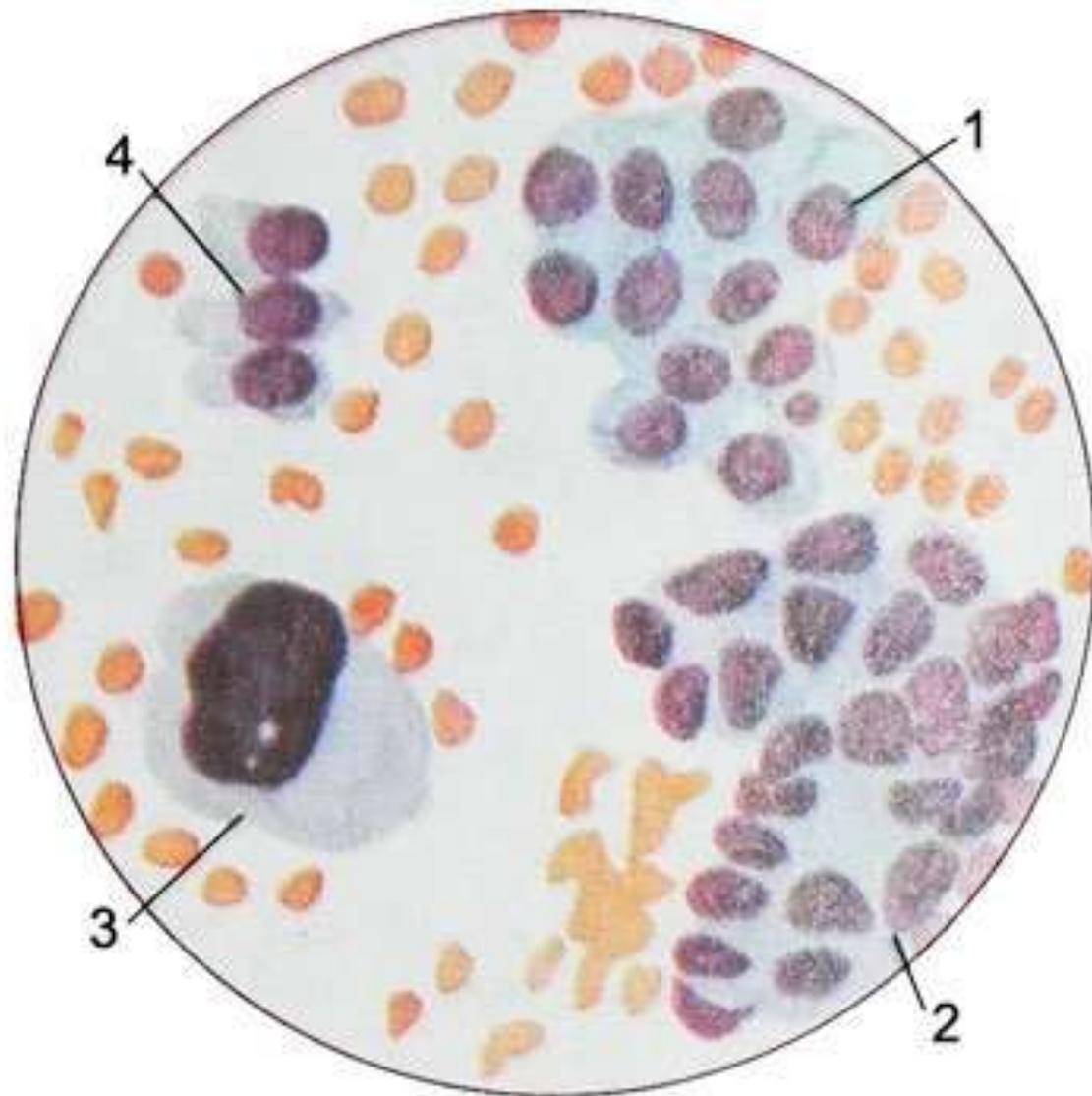
II категория – доброкачественное образование (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит);

III категория – атипия неопределенного значения (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение);

IV категория – фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию;

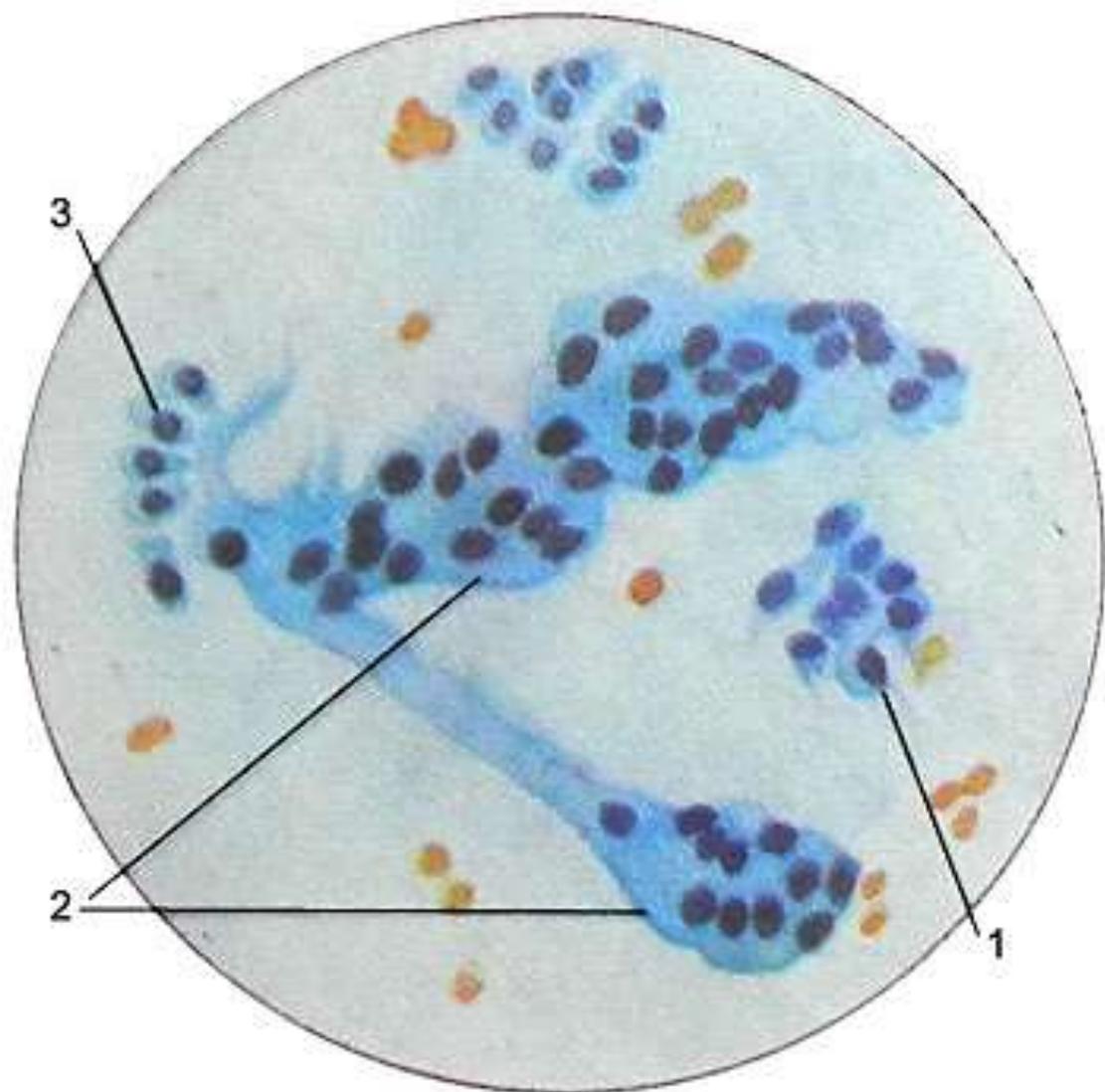
V категория – подозрение на злокачественную опухоль (подозрение на папиллярный рак, медуллярный рак, метастатическую карциному, лимфому);

VI категория – злокачественная опухоль (папиллярный, низкодифференцированный, медуллярный, анапластический рак).

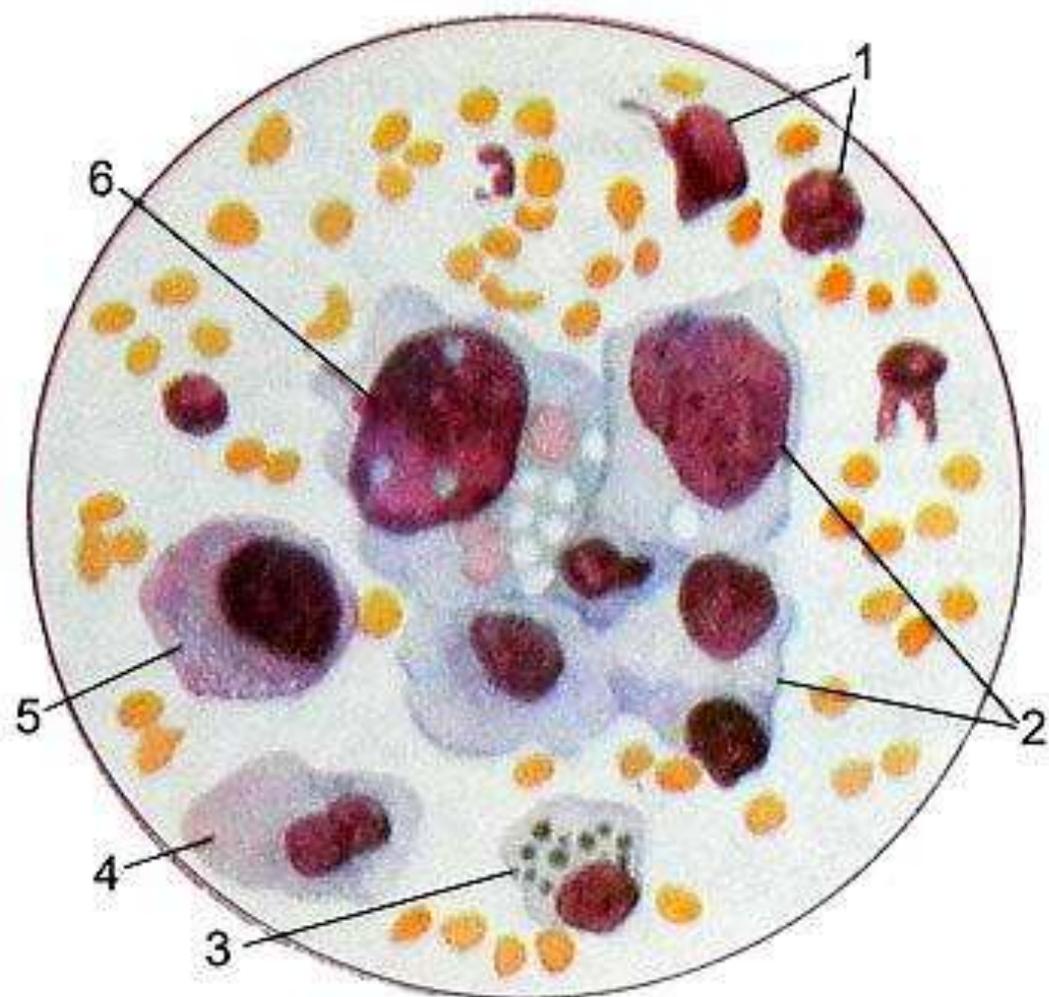


Цитологическая картина рака щитовидной железы

- 1 - группа кубических фолликулярных клеток;
2 - сосочковидная структура из укрупненных фолликулярных клеток с укрупненными полиморфными ядрами; 3 - крупная опухолевая клетка; 4 - ряд цилиндрических фолликулярных клеток



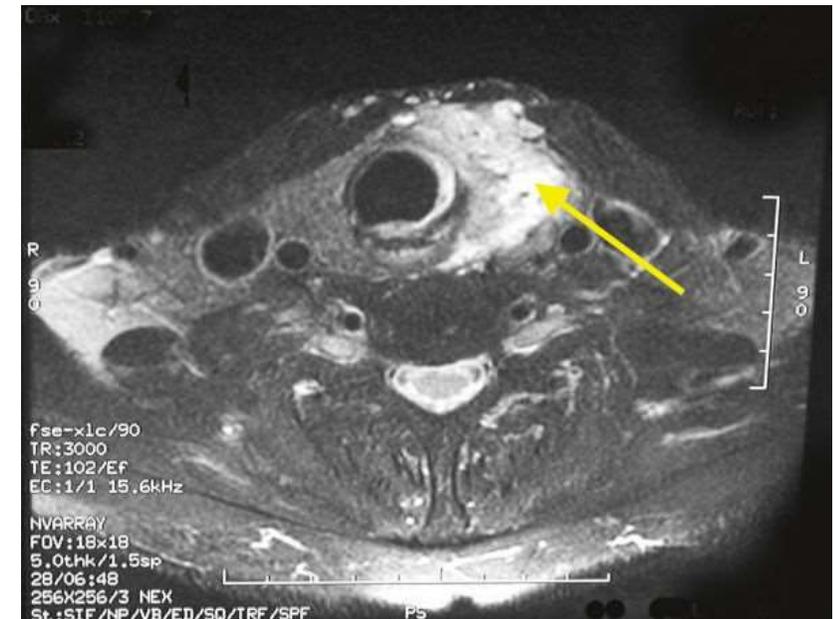
Цитологическая картина рака щитовидной железы
 1 - скопление кубических фолликулярных клеток;
 2 - симпласт из фолликулярных клеток с хаотичным расположением ядер; 3 - ряд кубических фолликулярных клеток



Цитологическая картина фолликулярной аденокарциномы щитовидной железы
 1 - голые ядра разрушенных клеток; 2 - опухолевые клетки разной величины; 3 - опухолевая клетка с гемосидерином; 4 - двухъядерная опухолевая клетка; 5 - опухолевая клетка с гиперхромным ядром и базофильной цитоплазмой с розовым оттенком; 6 - опухолевая клетка с большим ядром, отчетливо выраженными ядрышками и розоватыми вакуолями в цитоплазме

Компьютерная томография

❖ Компьютерная томография (КТ) шеи и грудной клетки с контрастированием **рекомендована** при неподвижной опухоли, симптомах экстракраниального распространения, размере опухоли Т3-4, подозрении на экстракраниальное распространение или наличие измененных регионарных лимфатических узлов по данным УЗИ с целью уточнения распространенности опухоли.



Молекулярно-генетическое исследование

- ❖ Для дифференциальной диагностики опухолей ЩЖ в рамках цитологического заключения III, IV и V групп по Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017 **рекомендовано** молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене BRAF и иных мутаций (RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR-γ, TERT и т. д.)



III. Лечение ДРЩЖ

Выделяют следующие основные типы в онкологии щитовидки:

- ❑ **папиллярный** – наиболее часто встречается, **хорошо поддается лечению**, развивается в возрасте **30-50 лет**;
- ❑ **фолликулярный** (опухоль Хюртле) – встречается реже, **более агрессивная форма**, возникает **после 50 лет**;
- ❑ **медуллярный** – редкая форма, **плохо поддается излечению**;
- ❑ **анапластический** – очень редкая форма, быстро растущий рак, **плохо поддается лечению**, развивается **после 60 лет**;
- ❑ **лимфома** – редкая форма быстрорастущей патологии, встречается у **пожилых людей**.

Стадии рака щитовидной железы и прогноз

На 1 стадии новообразование размером до 2 см обнаруживается в пределах щитовидки. **Прогноз по излечению благоприятный.** После операции у абсолютного большинства пациентов с папиллярным раком щитовидной железы наблюдается стойкая ремиссия. **Заболевание не возвращается.**

На 2 стадии опухоль достигает 2-4 см, но не выходит за пределы органа. **Прогноз также положительный.** По статистике в пятилетнем периоде **у 89%** пациентов не наблюдается рецидива.

Рак щитовидной железы 3 стадии определяется, когда опухоль прорастает в окружающие ткани и близлежащие лимфатические узлы. **Прогноз тоже оптимистичный,** у молодых женщин показатели по успешной ремиссии выше.

На 4 стадии метастазы рака щитовидной железы обнаруживаются в других частях тела. Тем не менее, даже на данном этапе показатели по выживаемости пациентов с папиллярным раком щитовидной железы при грамотно организованном лечении высокие, и могут достигать **до 50%.**

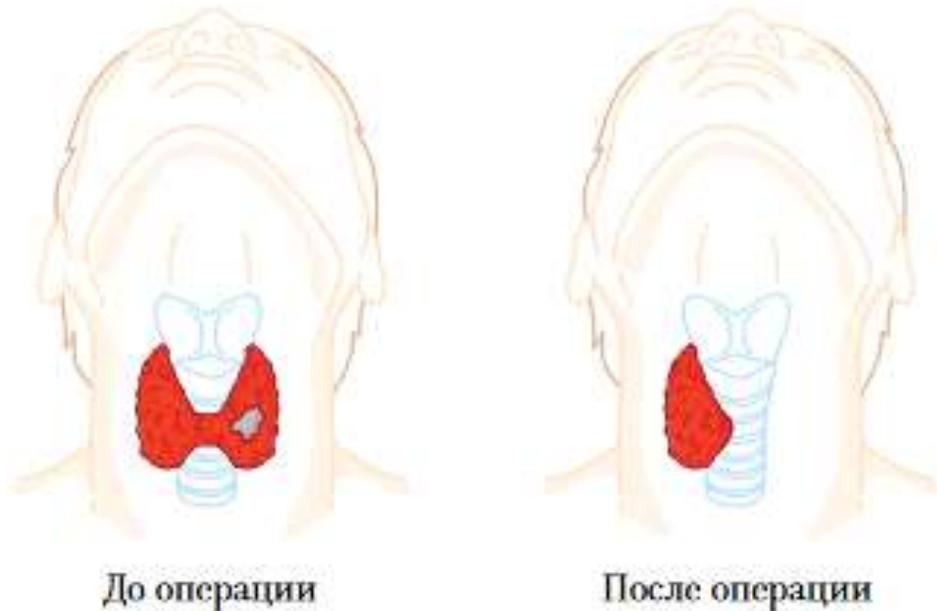
Хирургическое лечение дифференцированного РЩЖ

При выявлении рака щитовидной железы проводится **тиреоидэктомия** (полное удаление щитовидной железы) или **частичное удаление** щитовидной железы.

При выявлении распространения рака за пределы щитовидной железы необходимо **максимально удалить пораженные ткани**.

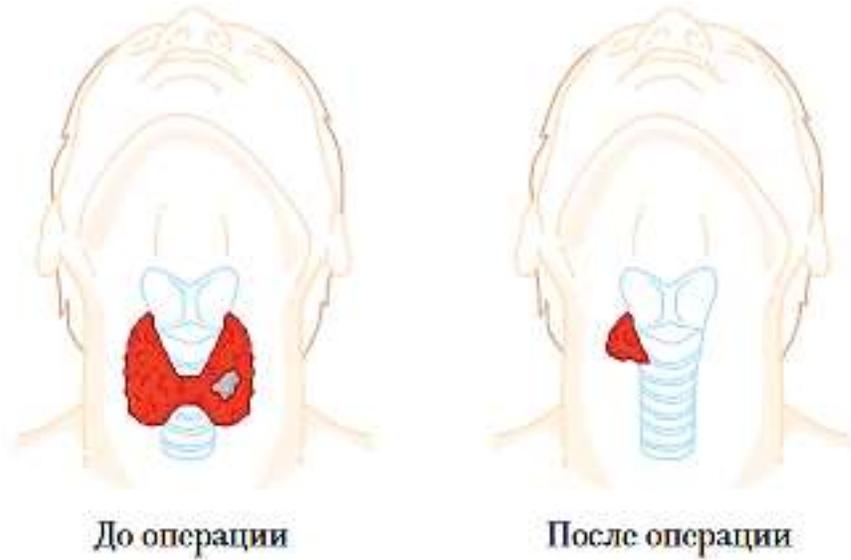
Если по данным биопсии лимфатический узел поражен раком щитовидной железы, потребуется выполнение **лимфодиссекции**.

Объем хирургического лечения РЩЖ



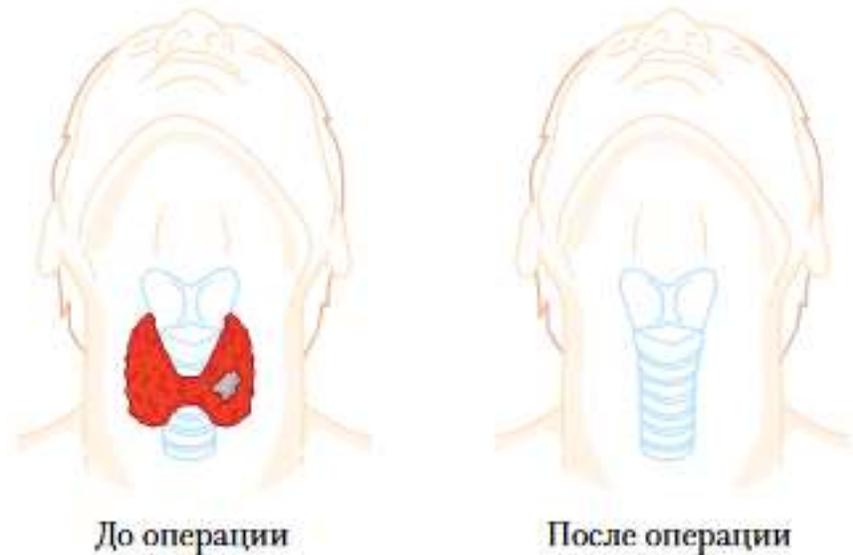
**Удаление половины (одной доли)
щитовидной железы**

Гемитиреоидэктомия («геми» — половина, «тиреоид» — щитовидная железа, «эктомия» — удаление) — удаление половины (одной доли) щитовидной железы.



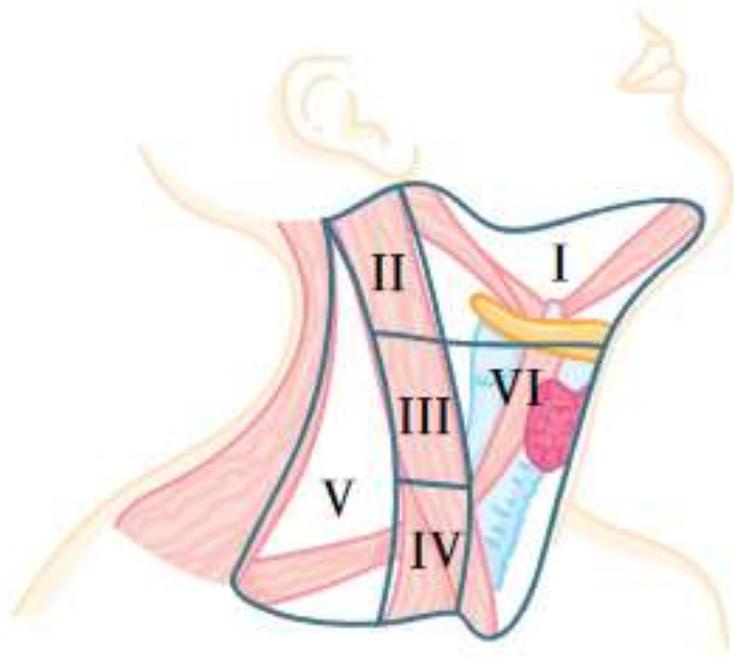
Субтотальная резекция щитовидной железы («суб» — частичное удаление органа, «резекция» — удаление) — при выполнении операции на щитовидной железе хирург может принять решение о том, чтобы оставить часть щитовидной, и тогда такую операцию называют субтотальной резекцией.

Частичное удаление щитовидной железы



Тиреоидэктомия («тиреоид» — щитовидная железа, «эктомия» — удаление) — полное удаление ткани щитовидной железы.

Полное удаление щитовидной железы



Расположение лимфатических узлов на шее по зонам

Лимфодиссекция — онкологический термин, который обозначает хирургическое удаление лимфоузлов и жировой клетчатки в определённой анатомической зоне. На шее различают 6 лимфатических зон. В зависимости от зоны, куда распространился рак щитовидной железы, хирург-эндокринолог планирует выполнение лимфодиссекции.



В настоящее время в России, странах Европы и США при выявлении рака щитовидной железы чаще выполняют полное удаление щитовидной железы. **Категорически неприемлемо удаление только узла, в котором выявляют опухоль.**

Лечение радиоактивным йодом

- С целью подготовки к РЙТ всем пациентам **рекомендуется** отменить левотироксин натрия** за 4 недели до процедуры.



- Радиойодтерапия проводится на фоне 2-недельной диеты с низким содержанием йода. Для РЙТ требуется высокая концентрация ТТГ крови (>30 мЕд/л). Последний может достигаться путем эндогенной стимуляции при отмене левотироксина натрия** на 4 нед. (у детей – на 3 нед.) или введения тиротропина альфа.
- РЙТ позволяет уничтожить остатки тиреоидной ткани и накапливающие радиоактивный йод очаги опухоли. Оказывает положительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость в группе пациентов промежуточного и высокого риска. Сцинтиграфия всего тела (СВТ), проведенная после РЙТ, позволяет выявлять метастазы ВДРЩЖ.

Группа низкого риска. К группе низкого риска можно отнести пациентов с опухолью, размер которой не превышает 1–2 см и если она не выходит за пределы щитовидной железы. Нет метастазов в лимфоузлы шеи и другие органы.

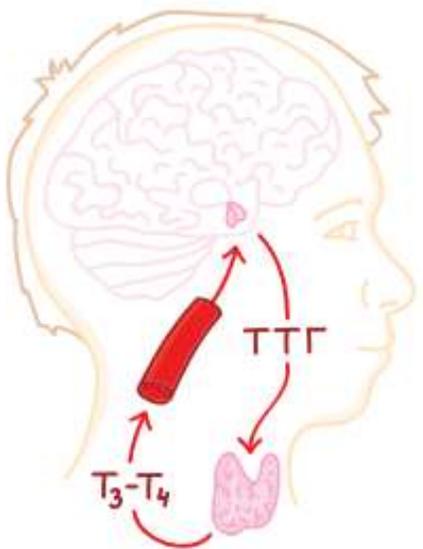
Пациентам группы низкого риска не назначают терапию радиоактивным йодом.

Группа среднего риска. К группе среднего риска относят пациентов с опухолью щитовидной железы более 2–3 см в диаметре, при прорастании капсулы железы и неблагоприятных гистологических вариантах: **при папиллярном раке** — это столбчатоклеточный (Columnar-cell), высококлеточный (Tall-cell) или диффузно-склерозирующий (Diffuse Sclerosing); **при фолликулярном раке** — это широкоинвазивный или низкодифференцированный вариант рака. Пациентам данной группы, как правило, **назначают терапию радиоактивным йодом. При этом дозировка может быть от 30 до 100 милликюри (мКи).**

Группа высокого риска. К данной группе относят пациентов с агрессивным ростом рака щитовидной железы, когда имеется прорастание в окружающие ткани (мышцы, сосуды, трахею), лимфатические узлы шеи и есть отдаленные метастазы. **Пациентам данной группы в обязательном порядке показано лечение радиоактивным йодом в дозе 100 мКи и более.**



Терапия левотироксином натрия



Тиреотропный гормон (ТТГ, TSH)

Тиреотропный гормон вырабатывается в головном мозге — в переднем отделе гипофиза. ТТГ регулирует работу щитовидной железы по типу обратной связи. Это значит, если ТТГ повышается, он стимулирует щитовидную железу к выработке гормонов, которые в свою очередь действуют обратно на гипофиз, тем самым снижая выработку ТТГ.

Выработка и действие тиреотропного гормона

Заместительная терапия левотироксином натрия** направлена на коррекцию послеоперационного гипотиреоза, **супрессивная** – на подавление ТТГ-зависимого роста остаточных опухолевых клеток.

Примем тироксина назначают всем пациентам после удаления щитовидной железы. Дозировка тироксина в первую очередь зависит от вида рака щитовидной железы, веса и возраста пациента.

- **В группе пациентов низкого риска** и биохимической ремиссии проведение супрессивной терапии левотироксином натрия** **не рекомендуется** ввиду отсутствия увеличения выживаемости и ухудшения качества жизни, вместо этого рекомендуется проведение заместительной терапии.

- В группах пациентов промежуточного риска, биохимического рецидива и неопределенного опухолевого статуса **рекомендуется** супрессивная терапия с целью повышения показателей выживаемости пациентов.
- В группе пациентов высокого риска и структурного рецидива с целью повышения показателей выживаемости **рекомендуется** супрессивная терапия, кроме пациентов с фибрилляцией предсердий, которым проводится мягкая супрессия.

Мягкая супрессия целесообразна при тахикардии и менопаузе;

Заместительная терапия – в возрасте старше 60 лет, при наличии фибрилляции предсердий, остеопороза.

Супрессивная терапия: уровень **ТТГ < 0,1 мЕд/л**, уровень свободного тироксина не превышает верхнюю границу нормы;

Мягкая супрессия: уровень **ТТГ 0,1–0,5 мЕд/л**;

Заместительная терапия: уровень **ТТГ 0,5–2,0 мЕд/л**.



Таргетная терапия

- Системная таргетная терапия препаратами, зарегистрированными в РФ по данным медицинским показаниям (**сорафениб**** и **ленватиниб****), рекомендуется при неэффективности РИТ и доказанном прогрессировании опухоли в течение 3–12 мес. согласно критериям RECIST 1.1 с целью увеличения выживаемости пациентов.



РИТ считается неэффективной в следующих случаях:

- отсутствия накопления ^{131}I хотя бы в 1 опухолевом очаге;
 - прогрессирования опухоли на фоне РИТ;
 - отсутствия положительного эффекта РИТ при суммарной терапевтической активности >600 мКи.
- **Рекомендуется** индивидуальный подбор препарата для системной таргетной терапии на основе прогноза эффективности и безопасности для каждого конкретного пациента с целью улучшения выживаемости пациентов и переносимости лечения.
 - **В случае прогрессирования опухоли** или развития угрожающей жизни токсичности на фоне применения одного препарата **рекомендуется перевод пациента на прием другого препарата.**

Дистанционная лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия **в отдельных случаях рекомендуется** пациентам с солитарными опухолевыми метастазами РЩЖ, не накапливающими радиоактивный йод и хирургически нерезектабельными, а также в качестве паллиативного лечения при болевом или компрессионном синдроме (например, при сдавлении трахеи, спинного мозга).



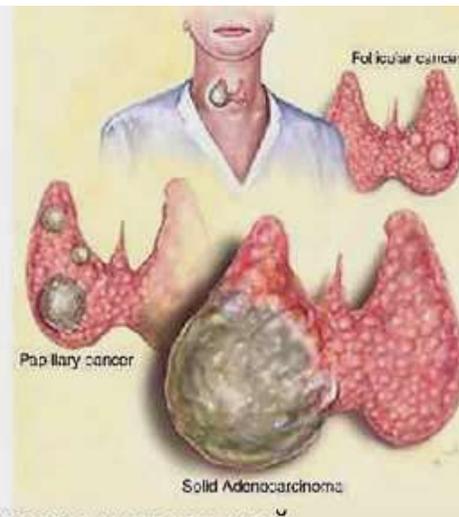
Применение дистанционной лучевой терапии ограничено в связи с низкой чувствительности ВДРЩЖ к данному виду лечения.

Лечение анапластического РЩЖ

➤ После постановки диагноза анапластического РЩЖ **рекомендуется** в короткие сроки определить возможность **радикального удаления опухоли** и в случае операбельности **выполнить радикальную тиреоидэктомию с избирательной резекцией** всех пораженных локальных или регионарных структур и **лимфатических узлов** с целью увеличения показателей выживаемости пациентов.

Анапластический рак (карцинома ЩЖ)

- 1-2% всех случаев рака ЩЖ
- Чаще у лиц пожилого возраста
- Самая злокачественная форма рака
- Часто прорастает в окружающие ткани
- Часто выявляются ОМ (печень, легкие, кости и головной мозг).
- Нередко вместе с анапластическим раком присутствует папиллярная или фолликулярная карцинома.



Способов радикального лечения анапластической карциномы практически не существует. Медиана выживаемости с момента постановки диагноза составляет **от 3 до 7 мес.**, 1 - и 5-летняя выживаемость – **17 и 8 %** соответственно. В течение всего лечения необходимо обращать внимание на проходимость дыхательных путей и пищевода у пациента.

При анапластическом РЩЖ с паллиативной целью рекомендуется применять следующие режимы химиотерапии:

- паклитаксел** 50 мг / м² + карбоплатин** AUC 2 в/в еженедельно
- паклитаксел** 30-60 мг/м² в/в кап, еженедельно
- #доцетаксел** 60 мг/м² + доксорубицин** 60 мг / м² в/в раз в 3-4 недели до неприемлемой токсичности
- #доцетаксел** 20 мг/м² + доксорубицин** 20 мг / м² в/в еженедельно
- #цисплатин** 25 мг/м² в/в кап, еженедельно до неприемлемой токсичности
- доксорубицин** 60 мг / м² в/в раз в 3 недели
- доксорубицин** 20 мг / м² в/в еженедельно.



Определение тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину

- ❖ Послеоперационное определение ТГ и антител к ТГ на фоне терапии левотироксином натрия** рекомендовано всем пациентам **каждые 6–12 мес.** с целью исключения рецидива заболевания.
- ❖ В группе биохимической ремиссии интервал определения ТГ и антител к ТГ на фоне терапии левотироксином натрия** рекомендуется изменить **до 12–24 мес.** с целью повышения качества жизни пациентов и снижения экономических затрат.
- ❖ Интервал определения ТТГ рекомендуется **не более 12 мес.** для всех пациентов на фоне терапии левотироксином натрия** с целью своевременного выявления рецидива заболевания.
- ❖ Динамическое определение ТГ **не реже 6–12 мес.** рекомендуется в группах пациентов высокого риска, структурного рецидива, биохимического рецидива, неопределенного опухолевого статуса с целью повышения выживаемости пациентов.
- ❖ Повторное определение стимулированного ТГ **не рекомендовано в группах пациентов низкого риска** и биохимической ремиссии ввиду низкой диагностической эффективности.

Послеоперационное ультразвуковое исследование

- ❖ После оперативного лечения УЗИ шеи рекомендуется **через 6–12 мес.** в зависимости от группы риска и динамики концентрации ТГ с целью выявления структурного рецидива.
- ❖ При выявлении при УЗИ подозрительных лимфатических узлов максимальным размером **> 0,8–1,0 см** рекомендуется **прицельная ТАБ**, которая дополняется определением ТГ в смыве из иглы с целью морфологической или биохимической верификации рецидива заболевания.

Сцинтиграфия всего тела

- ❖ У пациентов **с биохимической ремиссией** после РИТ проведение плановой сцинтиграфии костей всего тела **не рекомендуется** ввиду низкой диагностической ценности.
- ❖ Сцинтиграфия костей всего тела рекомендуется через **6–12 мес.** после РИТ у пациентов групп **высокого и промежуточного риска** без достижения биохимической ремиссии и с персистенцией заболевания с целью оценки прогрессии заболевания.

Медуллярный рак щитовидной железы

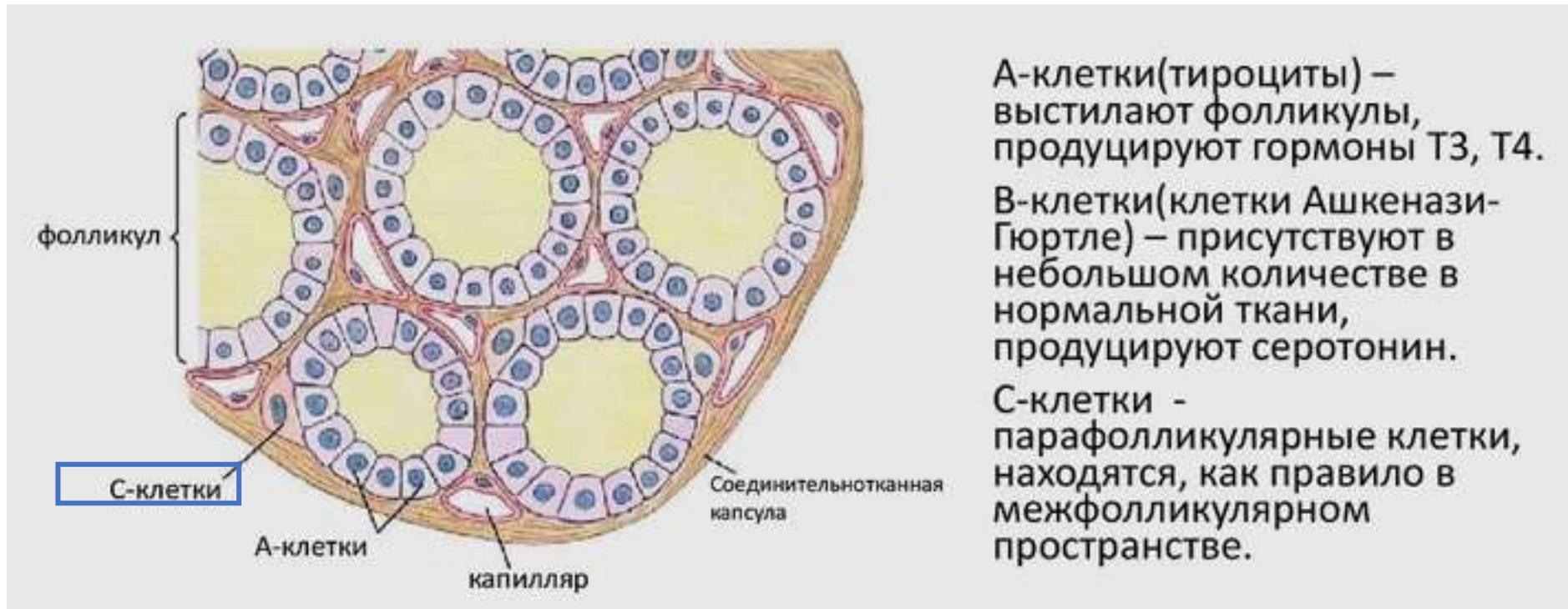


I. Медуллярный РЩЖ

1. Определение заболевания

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) – опухоль из секретирующих кальцитонин парафолликулярных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ), которые происходят из нейроэктодермы, т. е. эмбриональной закладки, отличающейся от мезодермального происхождения А- и В-клеток ЩЖ.

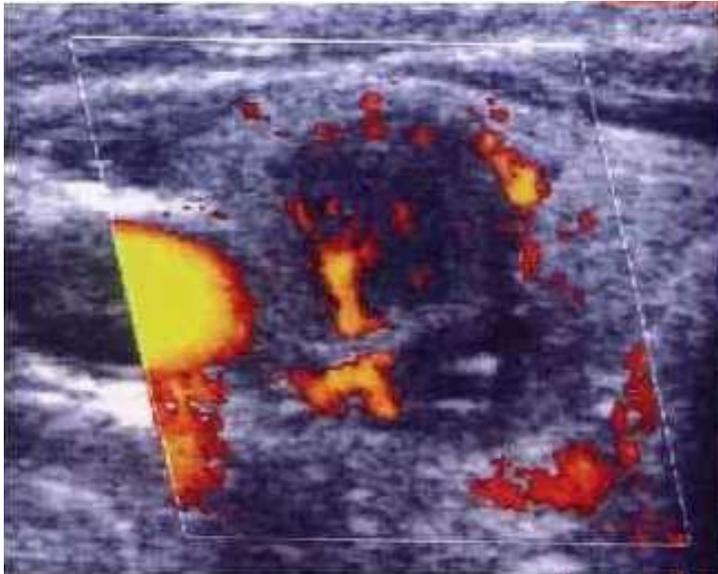
Гистологическое строение щитовидной железы





Медулярный рак. Макропрепарат удаленной доли щитовидной железы.

- МРЩЖ составляет около **4–6 %** всех случаев рака ЩЖ.
- В **20–25 %** случаев выявляют в рамках синдрома МЭН 2-го типа, в остальных случаях он является спорадическим заболеванием.



Медулярный рак. Цветовое доплеровское картирование щитовидной железы.



Медулярный рак. Эхотомограмма щитовидной железы (б-я, 53 лет).

2. Этиология и патогенез заболевания

МЭН-2



- Распространенность 1:30 000
- Мутация в RET-протоонкогене, кодирующем структуру рецептора тирозинкиназы.
- Мутация обнаруживается более в 85% случаев МЭН-2а, в 95% МЭН-2б.

Этиология МРЩЖ в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2-го типа связана с мутацией гена RET 10-й хромосомы, кодирующего трансмембранно расположенный рецептор тирозинкиназы. Активация данного рецептора приводит к неконтролируемой пролиферации С-клеток. Выделяют синдром Сиппла (МЭН типа 2А) и синдром Горлина (МЭН типа 2В).

Абсолютно ясно, что **плановая диагностика генетического дефекта** у членов семьи с известной мутацией предполагает возможность раннего доклинического выявления синдромальных проявлений, своевременного планирования лечебных мероприятий, что ассоциируется с лучшими прогностическими показателями.

При спорадическом МРЩЖ соматические мутации гена RET описаны в **25–40 %** случаев, также описаны соматические мутации генов H-RAS и K-RAS.

У большинства пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы определяется повышенный уровень кальцитонина и ракового эмбрионального антигена (РЭА).

Если по данным УЗИ выявлен узел и имеется повышение уровня кальцитонина, можно с высокой степенью вероятности говорить о **наличии у такого пациента медуллярной карциномы.**

Медуллярная карцинома щитовидной железы не обладает свойством накапливать радиоактивный йод, и **радиоактивный йод не используют для послеоперационного лечения пациентов с медуллярной карциномой.**

Основное лечение медуллярной карциномы — хирургическое.

3. Эпидемиология заболевания

МРЦЖ составляет около **4–6 %** всех случаев рака ЩЖ. Однако при современном скрининг-зависимом росте заболеваемости дифференцированным раком ЩЖ (в основном за счет папиллярных микрокарцином) относительная доля МРЦЖ в некоторых странах уменьшается до 1–3 %.

В **20–25 %** случаев МРЦЖ выявляют в рамках синдрома МЭН 2-го типа, в остальных случаях он является спорадическим заболеванием.

4. Классификация заболевания

Этиологическая классификация

1. Спорадический МРЦЖ.
2. Генетически детерминированный МРЦЖ:
 - синдром Сиппла (МЭН типа 2А), в том числе семейный МРЦЖ;
 - синдром Горлина (МЭН типа 2В).

Международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 4-е изд., 2017)

8345/3 Медуллярный рак

8346/3 Смешанный медуллярно-фолликулярный рак



Стадирование по TNM дифференцированного рака ЩЖ, в рамках которого рассматривается МРЩЖ (American Joint Committee on Cancer, 8-е изд., 2017)

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 ЩЖ.

Т1а – опухоль <1 см, ограниченная тканью ЩЖ.

Т1б – опухоль >1 см, но <2 см в диаметре, ограниченная тканью ЩЖ.

Т2 – опухоль размером >2, но <4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ.

Т3 – опухоль >4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ, или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы (в m. sternothyroideus или мягкие ткани около щитовидной железы).

Т3а – опухоль размером >4 см, ограниченная тканью ЩЖ.

Т3б – любого размера опухоль с макроскопическим распространением за пределы капсулы ЩЖ с инвазией только в подподъязычные мышцы (грудино-подъязычную, грудино-щитовидную, щитоподъязычную или лопаточно-подъязычную).

Т4 – массивное распространение опухоли за пределы капсулы ЩЖ.

Т4а – опухоль прорастает в капсулу ЩЖ и распространяется на любую из следующих структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв.

Т4б – опухоль распространяется на предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или оболочку сонной артерии.

N – наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N0a – один или несколько лимфатических узлов с цитологическим или патологоанатомическим подтверждением отсутствия опухоли.

N0b – отсутствие радиологических или клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

N1a – метастазы в лимфатических узлах VI или VII уровней (претрахеальных и паратрахеальных, преларингеальных или верхних средостенных). Как одностороннее, так и двустороннее поражение.

N1b – Метастазы в шейных лимфатических узлах на одной стороне, или с обеих сторон, или на противоположной стороне (на I, II, III, IV или V уровне), или в заглоточных лимфатических узлах.

M – наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

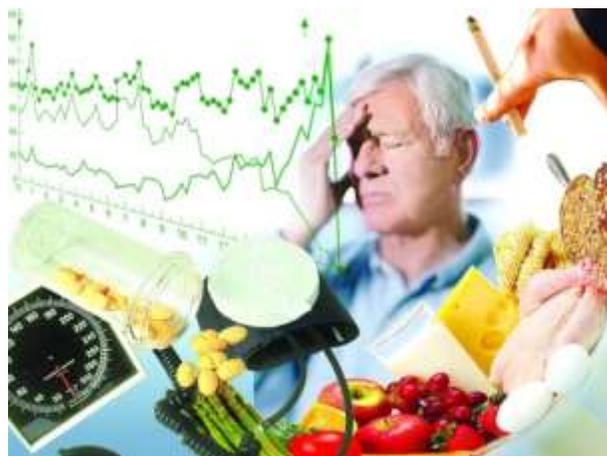
M1 – имеются отдаленные метастазы.

**Таблица 1. Группировка по стадиям дифференцированного
рака щитовидной железы по системе TNM**

До 55 лет			
Стадия I	T любая	N любая	M0
Стадия II	T любая	N любая	M1
55 лет и старше			
Стадия I	T1	N0/Nx	M0
	T2	N0	M0
Стадия II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a/b	N любая	M0
Стадия III	T4a	N любая	M0
Стадия IVA	T4b	N любая	M0
Стадия IVB	T4b	N любая	M1

5. Клиническая картина заболевания

- ❖ Чаще всего МРЦЖ не имеет специфической клинической картины, наиболее типично сочетание узлового зоба и, в запущенных случаях, дисфагии и нарушений фонации.
- ❖ Исключением является МРЦЖ с наличием синдромальных проявлений МЭН, не связанных с патологией ЩЖ:
 - ✓ гормональных проявлений гиперкатехоламинемии при **феохромоцитоме** – кризовой артериальной гипертензии, ортостатического головокружения, симптоматического диабета;
 - ✓ при синдроме МЭН типа 2А – амилоидной **лихенификации кожи**, при болезни Гиршпрунга – обстипации, кишечной непроходимости;
 - ✓ при синдроме МЭН типа 2В – ярких физикальных фенотипических признаков, среди которых марфаноподобная внешность, гипермобильность суставов, множественных ганглионеврином конъюнктивы, слизистых оболочек языка, рта, деформации стоп, грудной клетки и т. д.



II. Диагностика

Критерии установления диагноза:

На дооперационном этапе – комплексная оценка уровня базального кальцитонина, результатов ультразвукового исследования (УЗИ) и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) (в том числе со смывом на кальцитонин из узла или здоровой ткани доли), при необходимости – результатов генетического исследования на наличие мутаций RET. Результаты цитологического исследования и УЗИ могут быть ложноотрицательными;

На послеоперационном этапе – оценка результатов планового патологоанатомического исследования, по показаниям – иммуногистохимического исследования.

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов обследования, МРЩЖ, как и 10 лет назад, диагностируется на III и IV стадиях более чем в 50 % случаев.

Основными методами первичной диагностики МРЩЖ являются исследование уровня базального кальцитонина крови, УЗИ, ТАБ, в том числе с оценкой уровня кальцитонина в смыве из пункционной иглы.

1. Жалобы и анамнез

Большинство случаев МРЩЖ выявляют при определении уровня кальцитонина у пациентов с узловым зобом, семейным анамнезом МРЩЖ, при обследовании по поводу феохромоцитомы.

Меньшая часть случаев диагностируется в связи с отягощенным личным или семейным анамнезом, наличием жалоб на изменение голоса, обнаружением увеличенных шейных лимфатических узлов или отдаленных метастазов, выявлением характерных физикальных признаков синдрома МЭН типов 2А и 2В.

➤ **На догоспитальном этапе** диагностики МРЩЖ всем пациентам с узловым образованием в щитовидной железе **рекомендован** сбор анамнеза для исключения факторов, определяющих принадлежность к группе риска МРЩЖ.

К факторам риска наличия МРЩЖ относятся:

- 1) семейного или личного анамнеза рака ЩЖ, феохромоцитомы;
- 2) дисфагии, дисфонии;
- 3) узловых образований ЩЖ, случайно выявленных при позитронно -эмиссионной томографии (ПЭТ.)

2. Физикальное обследование

➤ Физикальное обследование при МРЩЖ **рекомендовано** всем пациентам с целью **выявления специфических симптомов и синдромов.**

На сегодняшний день выделяют физикальные синдромальные проявления генетических синдромов, в состав которых входит МРЩЖ:

1. При синдроме МЭН типа 2А:

- амилоидная лихенификации кожи;
- симптомов болезни Гиршпрунга – обстипации, кишечной непроходимости;

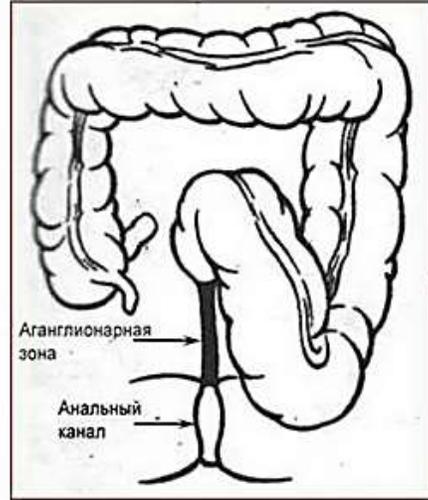
2. При синдроме МЭН типа 2В:

- марфаноподобной внешности, гипермобильности суставов;
- множественных ганглионеврином (*доброкачественная опухоль из элементов симпатических нервных ганглиев*) конъюнктивы, слизистых оболочек языка, полости рта;
- деформации стоп, грудной клетки и т. д.

Также могут отмечаться симптомы гиперкортицизма, связанные с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона, и симптомы эндокринозависимой диареи.

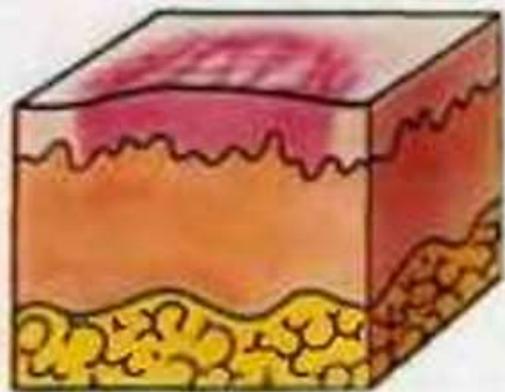
БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА (ОПРЕДЕЛЕНИЕ)

- отсутствие ганглиев внутристеночных нервных сплетений
- выключение аганглионарной части кишки из перистальтики
- расширение и атония вышележащих отделов (сндр. мегаколон)



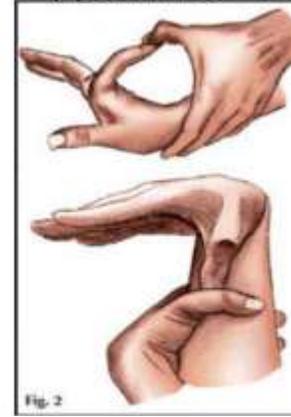
Лихенификация (lichenificatio)-

утолщение, уплотнение кожи; усиление кожного рисунка



Синдром Марфана

(сильно удлинённые «паучьи» пальцы, диспропорциональное телосложение, длинные тонкие конечности)



Гипермобильность суставов



3. Лабораторные диагностические исследования

- С целью исключения МРЦЖ пациентам с узловым образованием в ЩЖ, феохромоцитомой или другими синдромальными или физикальными признаками синдрома МЭН 2-го типа **рекомендовано определение базальной концентрации кальцитонина в крови.**

Базальная концентрация Кальцитонина крови

- < 15 нг/л (пг/мл)- норма
- 15-50 нг/л- серая зона (Медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ) встречается у 4% обследованных)
- $> 18,7$ нг/л у женщин и > 68 нг/л у мужчин предполагаемые отрезные критерии, отделяющие здоровых от лиц с МРЦЖ

Интерпретация результата

Для женщин

- $> 32,6$ нг/л- высокая вероятность наличия МРЦЖ
- > 184 нг/л- наивысшая вероятность наличия МРЦЖ

Для мужчин

- > 192 нг/л- высокая вероятность наличия МРЦЖ
- > 1620 нг/л- наивысшая вероятность наличия МРЦЖ



➤ Всем пациентам, имеющим диагноз МРЦЖ или семейный анамнез МРЦЖ или синдрома МЭН 2-го типа, рекомендовано **генетическое исследование для определения герминальной мутации RET** с целью определения прогноза заболевания.

Ген RET

- кодирует рецепторную тирозинкиназу;
- экспрессия обнаруживается в тканях – производных нервного гребня, включая симпатические ганглии, мозговое вещество надпочечников, С-клетки щитовидной железы и почек, а также в некоторых опухолях – нейробластоме, феохромоцитоме и медуллярной тиреокарциноме ;
- существует зависимость функционального выражения мутаций этого гена от тканевой специфичности его экспрессии и сайта мутации.

Медуллярная карцинома ~ 5-10%

- имеет С-клеточное (парафолликулярное) происхождение
- составляют 20-30% всех случаев МРЦЖ
- Наследственные формы, аутосомно-доминантный тип наследования
- 3 клинических синдрома (МЭН-2А, МЭН-2Б, СМРЦЖ)



4. Инструментальные диагностические исследования

- Предоперационное УЗИ шеи с целью оценки характера поражения ЩЖ рекомендовано всем пациентам, у которых результаты ТАБ или уровень кальцитонина позволяют поставить или заподозрить диагноз МРЩЖ.
- Данные цитологического исследования при узловом зобе **рекомендовано** соотносить с уровнем базального кальцитонина и, при необходимости, с результатами генетического исследования на наличие мутаций RET с целью **повышения диагностической точности.**

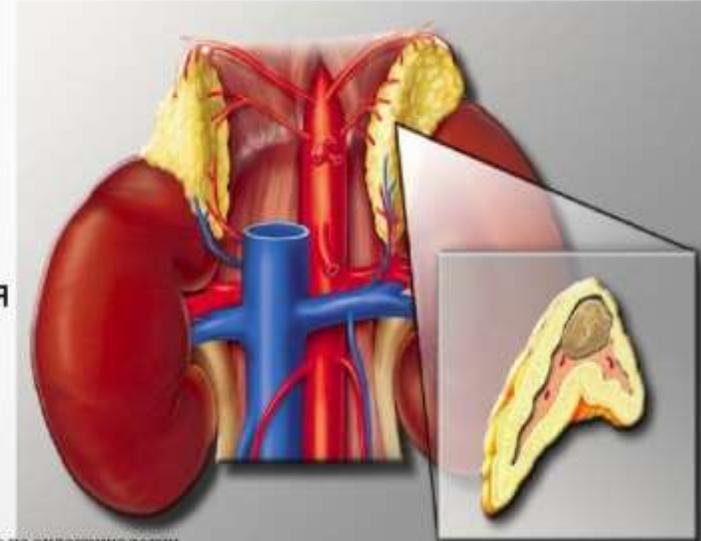


- Предоперационная компьютерная томография (КТ) шеи и органов грудной клетки и трехфазная КТ печени с контрастным усилением **или** МРТ с контрастным усилением рекомендованы всем пациентам с МРЦЖ при наличии регионарных метастазов в лимфатических узлах (N1) или при сывороточном уровне кальцитонина > 400 пг/мл с целью исключения отдаленных метастазов.
- Пациентам с МРЦЖ **рекомендовано** обязательное **предоперационное обследование** с целью обнаружения **феохромоцитомы**.



Особенности феохромоцитомы в рамках МЭН-2

- Локализация в надпочечниках
- Мультицентрическое поражение в пределах одного надпочечника;
- Реже имеет злокачественное поражение;
- Развитие обычно к 2-3 декаде жизни;
- Течение заболевания в виде постоянной или пароксизмальной формы АГ.



Оперативное лечение по поводу МРЦЖ и, что особенно важно, анестезиологическое пособие при **недиагностированной феохромоцитоме** ассоциировано **с крайне высоким риском фатальных событий**.

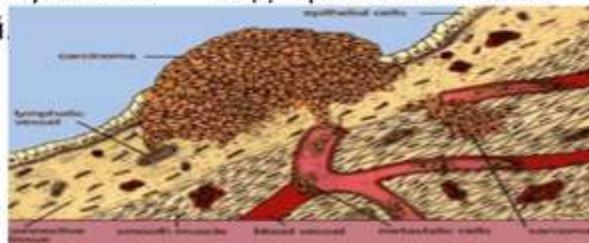
При МРЦЖ в рамках синдрома МЭН 2-го типа описаны феохромоцитомы исключительно **надпочечниковой локализации**, в связи с чем обследование для выявления внеабдоминальной локализации этой опухоли **не рекомендовано**.

Для исключения феохромоцитомы может использоваться любой из следующих критериев:

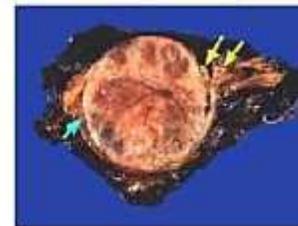
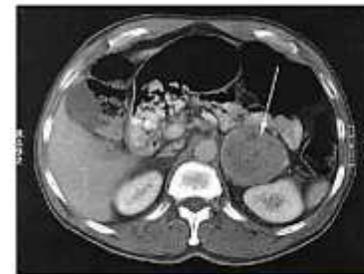
- отрицательный тест на наличие мутации RET;
- нормальный уровень свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в суточной моче;
- отсутствие патологических изменений надпочечников по данным КТ или МРТ.

Феохромоцитома

это гормонально-активная опухоль надпочечников. Она располагается в мозговом веществе или хромаффинной ткани железы и считается одной из самых мало изученных эндокринологических патологий.



Феохромоцитома



- Гормонально активная раковая опухоль клеток надпочечников.
- Секретирует большое количество гормонов, в том числе адреналина.

III. Лечение

1. Хирургическое лечение

- При отсутствии данных о регионарном или отдаленном метастазировании у пациентов с МРЦЖ **рекомендована** тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки VI уровня с целью снижения риска рецидива и адекватного стадирования заболевания.
- В случае постановки диагноза МРЦЖ после гемитиреоидэктомии повторная операция – **тотальная тиреоидэктомия с удалением центральной клетчатки шеи (VI уровня)** – **рекомендована** при мультицентрическом росте опухоли, наличии опухолевой ткани в крае резекции, наличии опухоли в контралатеральной доле ЩЖ по данным ТАБ или смыва на кальцитонин, клинических данных о метастазировании в регионарные лимфатические узлы, наличии мутации RET, семейном анамнезе синдрома МЭН 2-го типа или увеличении уровня кальцитонина при послеоперационном наблюдении.
- Пациентам с МРЦЖ и клиническими данными о метастазировании в лимфатические узлы боковой клетчатки шеи (выявленных при УЗИ метастазах в боковых треугольниках шеи) при отсутствии отдаленных метастазов или ограниченных отдаленных метастазах **рекомендована** **тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки центральной (VI уровня) и боковой (II, III, IV, V уровней) зоны шеи** с целью повышения выживаемости.

- При наличии отдаленных метастазов **агрессивное хирургическое вмешательство нерекомендовано**, **но** может проводиться в некоторых случаях с целью предотвращения или ликвидации компрессионного и болевого синдрома с условием максимального сохранения жизненно важных функций – речи, глотания, функции околощитовидных желез.

2. Медикаментозное лечение

- Пациентам с МРЦЖ после тиреоидэктомии **рекомендована заместительная (не супрессивная) терапия левотироксином натрия**** с целевым уровнем тиреотропного гормона в пределах от 0,5 до 2,5 мЕд/л.
- В качестве препарата выбора для системной терапии распространенных форм МРЦЖ с целью повышения выживаемости **рекомендован вандетаниб**** 300 мг 1 раз в сутки перорально с учетом переносимости.



➤ При метастатическом поражении **костей скелета** при выраженном болевом синдроме или угрозе переломов при невозможности хирургического лечения с паллиативной целью **рекомендована дистанционная лучевая терапии (ДЛТ)**.



➤ При МРЩЖ с костными метастазами с целью снижения риска патологических переломов и симптомов болезни **рекомендована терапия бисфосфонатами.**

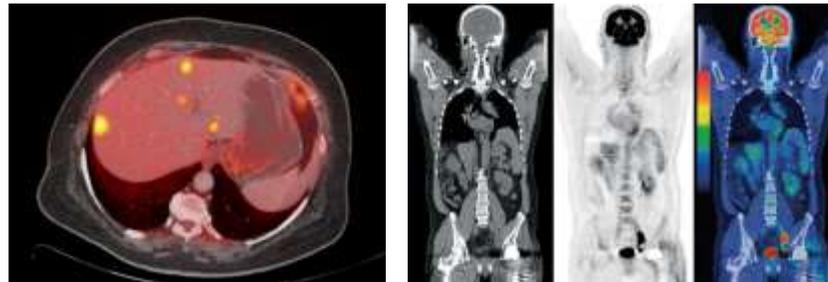
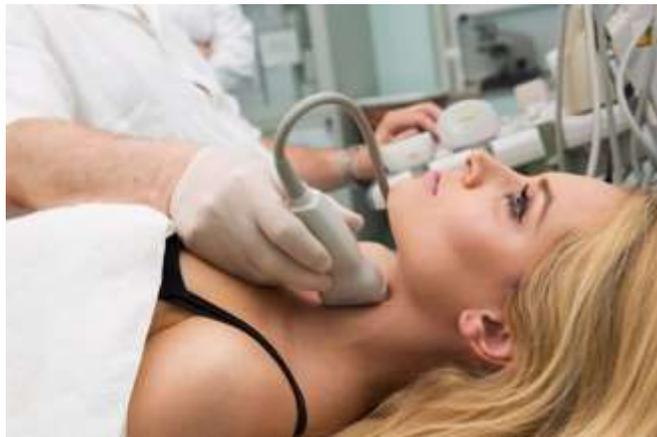


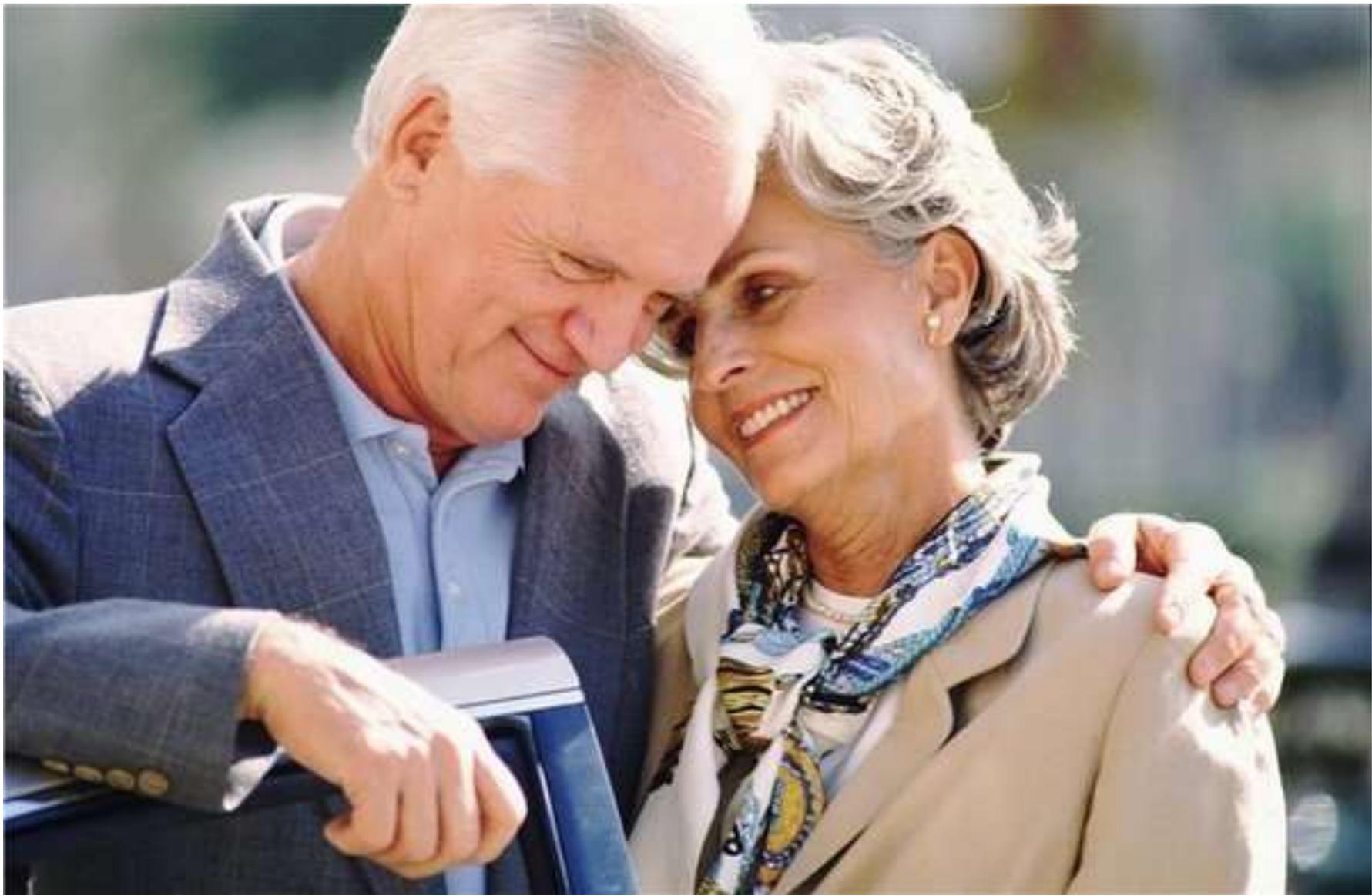
➤ При наличии солитарных метастазов в головном мозге **рекомендовано хирургическое лечение, а также проведение стереотаксической лучевой терапии.**



IV. Диспансерное наблюдение

- ❖ После операции с целью исключения прогрессирования болезни уровень опухолевых маркеров – кальцитонина и РЭА – **рекомендовано впервые исследовать через 2–3 мес., затем один раз в 6-12 месяцев.**
- ❖ Пациентам с отсутствием послеоперационной биохимической ремиссии и уровнем кальцитонина **<150 пг/мл рекомендовано выполнение УЗИ шеи** с целью выявления структурного рецидива.
- ❖ При послеоперационном уровне кальцитонина **>150 пг/мл рекомендовано выполнение УЗИ шеи, КТ органов грудной клетки с контрастированием, МРТ печени с контрастным усилением или ПЭТ всего тела** с целью выявления структурного прогрессирования заболевания.





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!