

# Рак щитовидной железы





**Семен Абрамович Холдин**

(1896-1975)

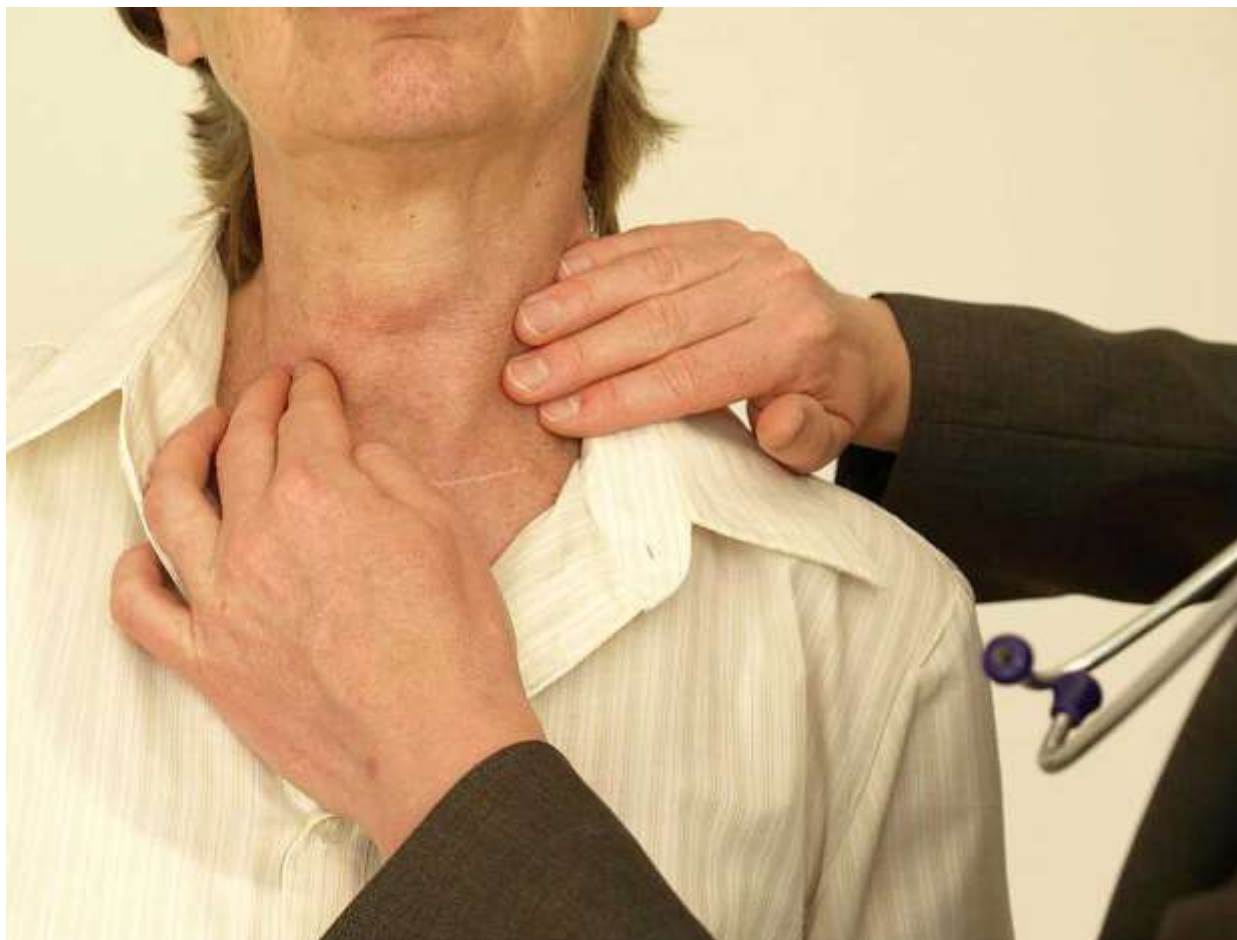
выдающийся клиницист-онколог,  
ученик и соратник Н.Н.Петрова

**«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

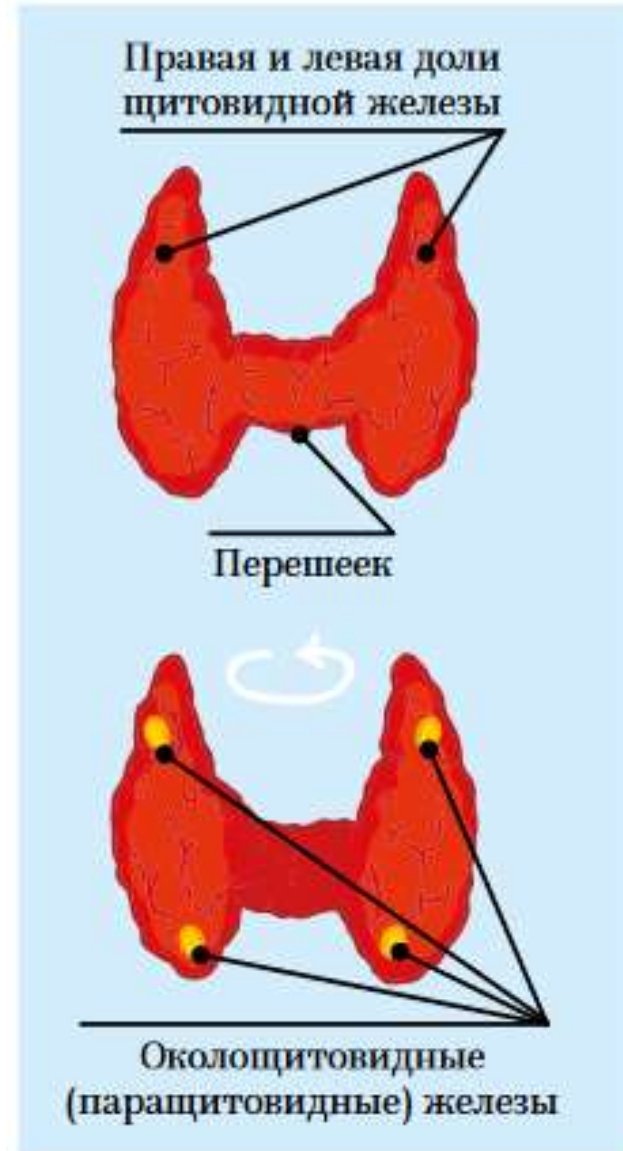
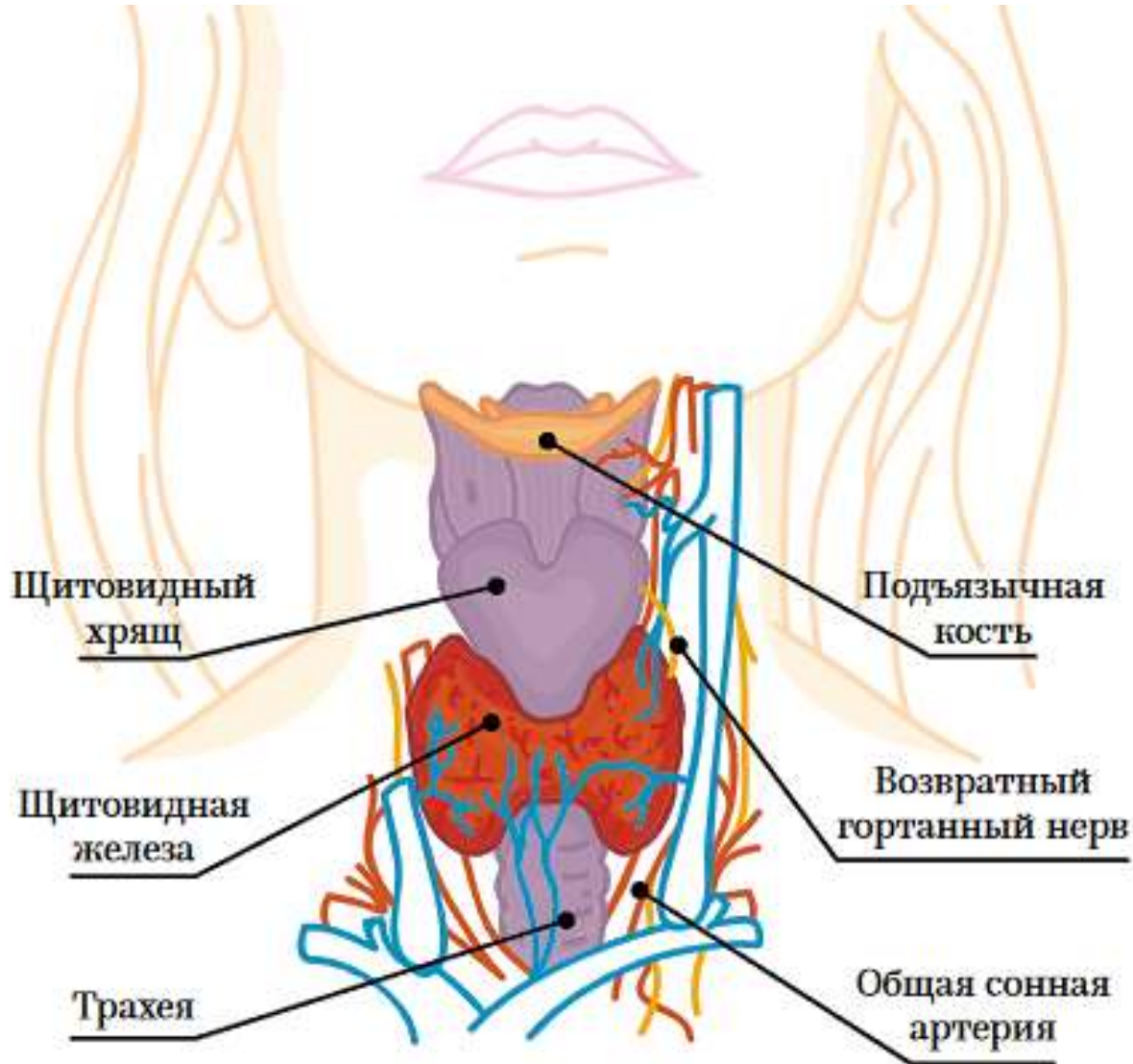
## Рак щитовидной железы



Соотношение женщин и мужчин составляет 4 : 1

# Расположение щитовидной железы

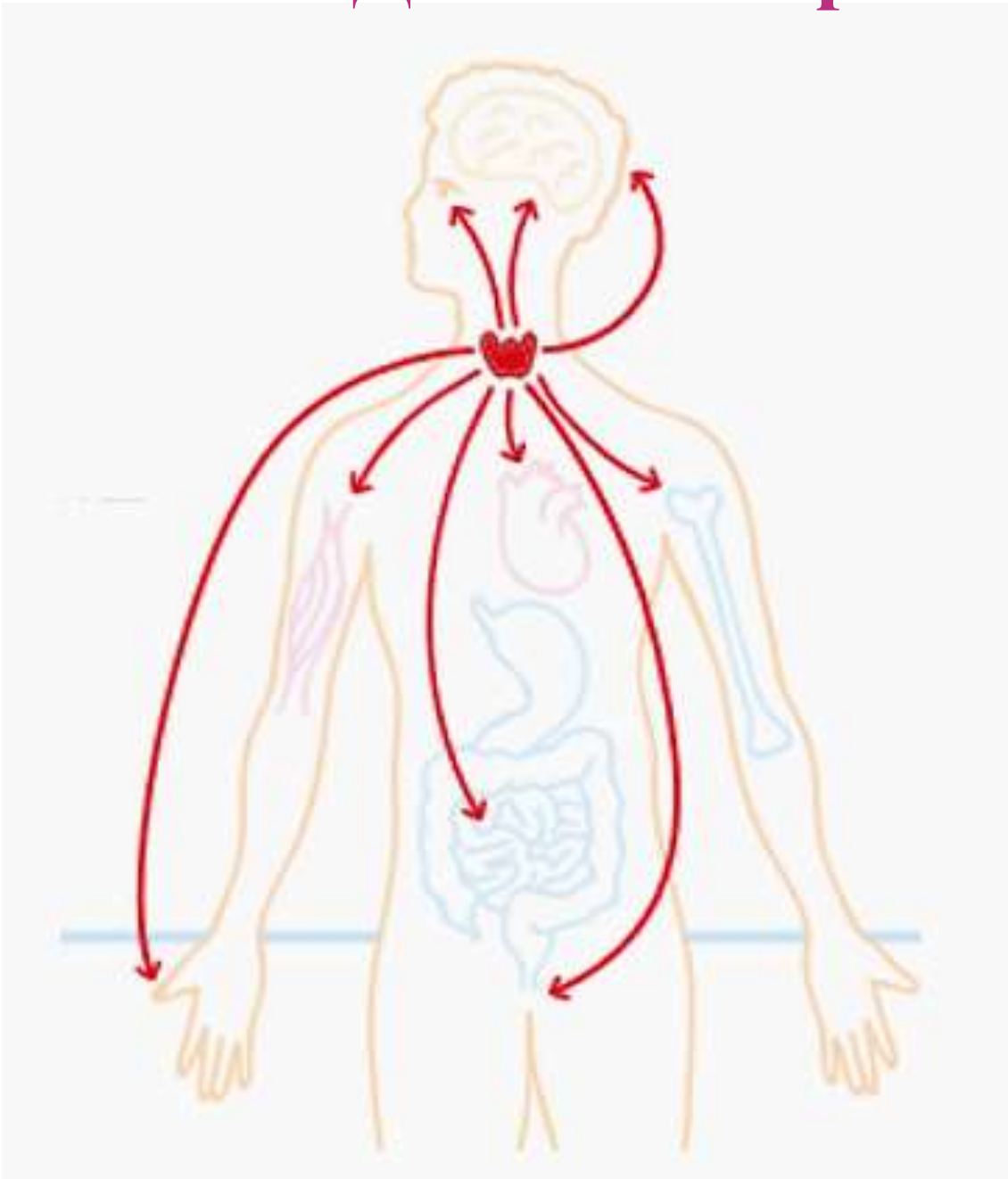
Форма железы напоминает крылья бабочки



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



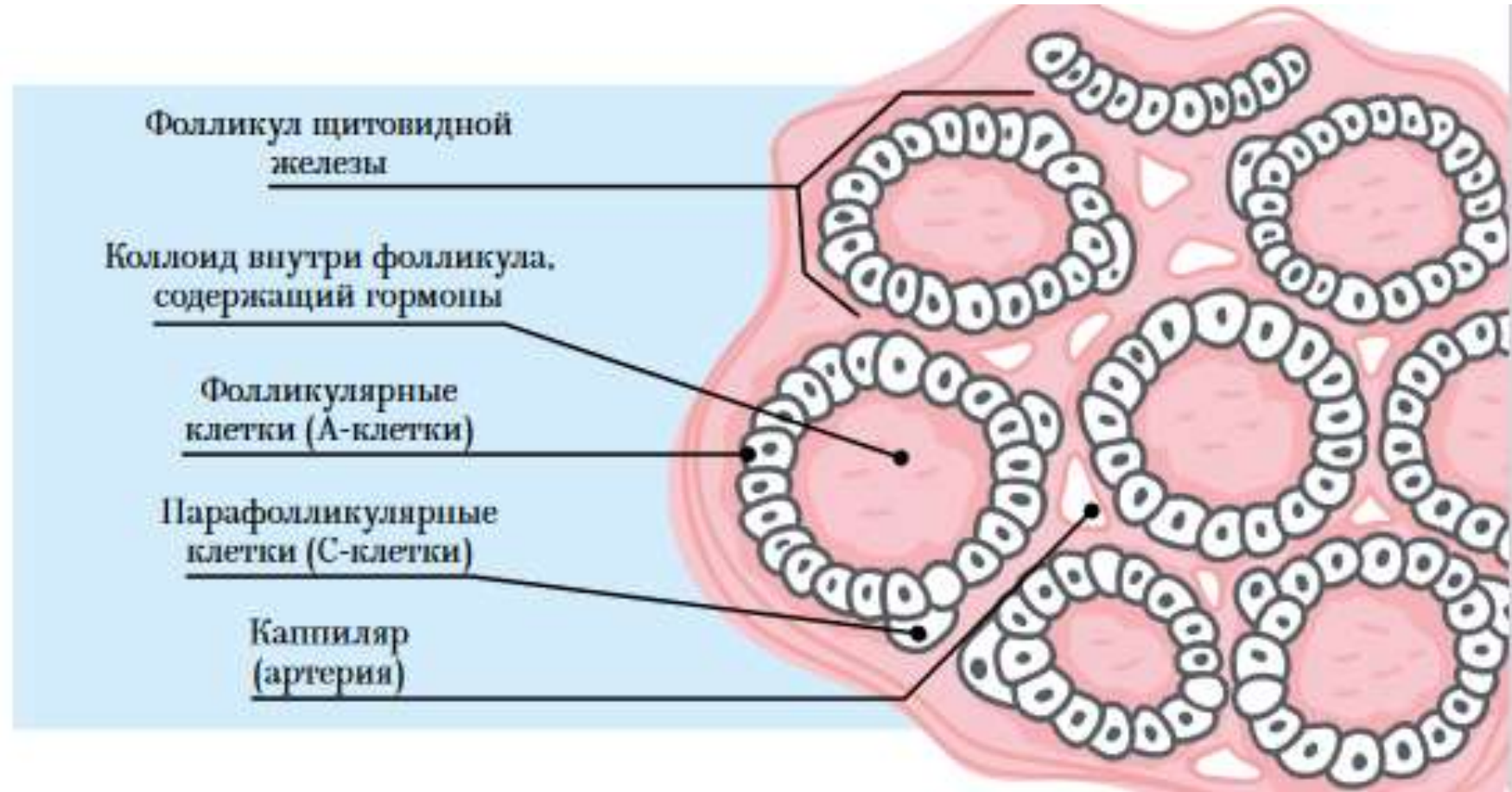
# Действие гормонов щитовидной железы



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**).

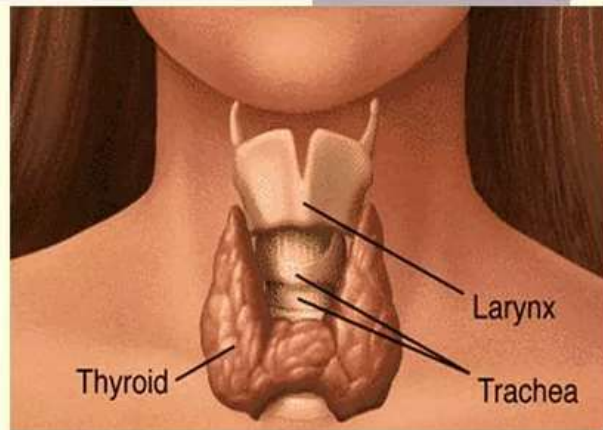
# Функции щитовидной железы

## ■ 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

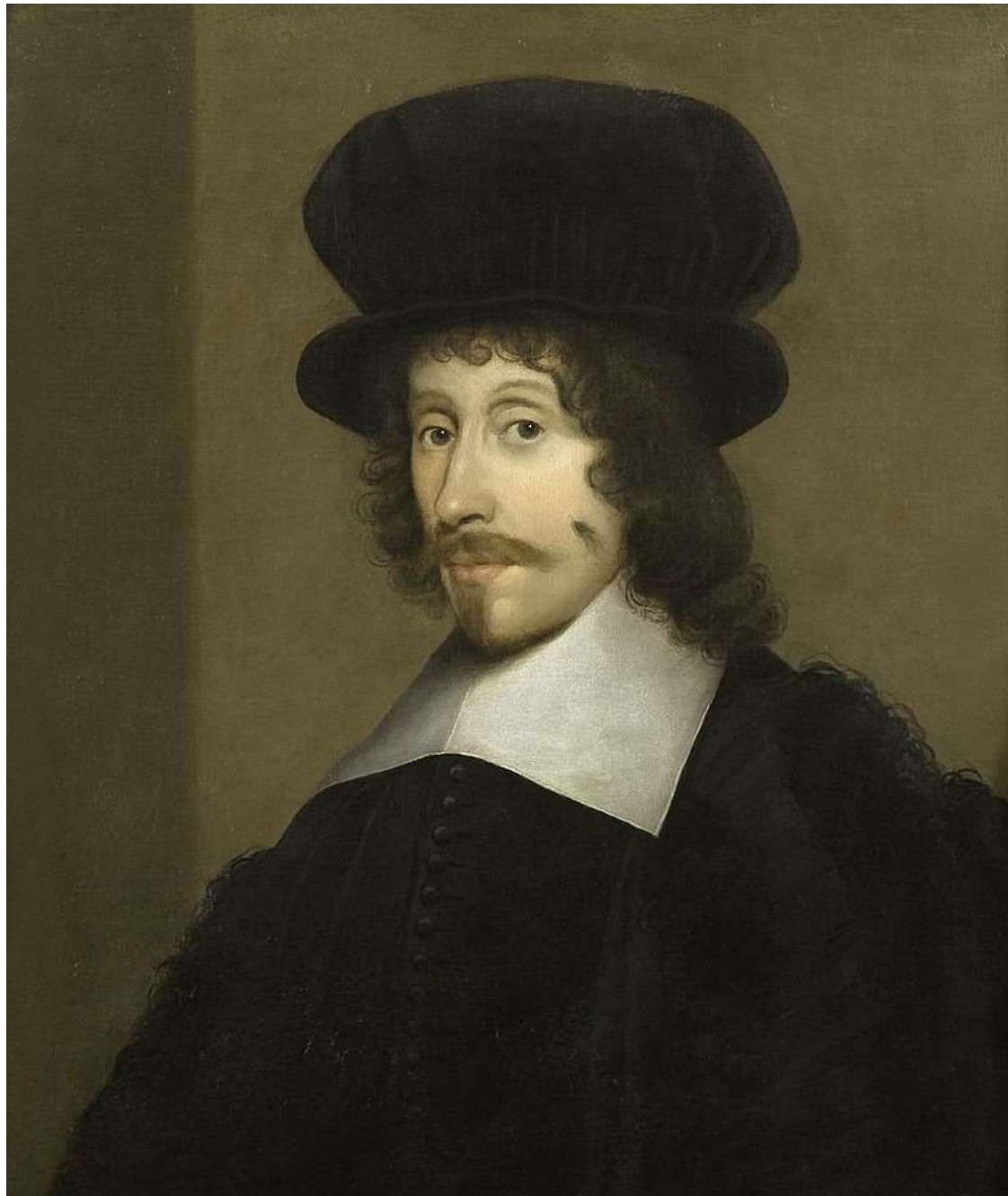


## Щит организма



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





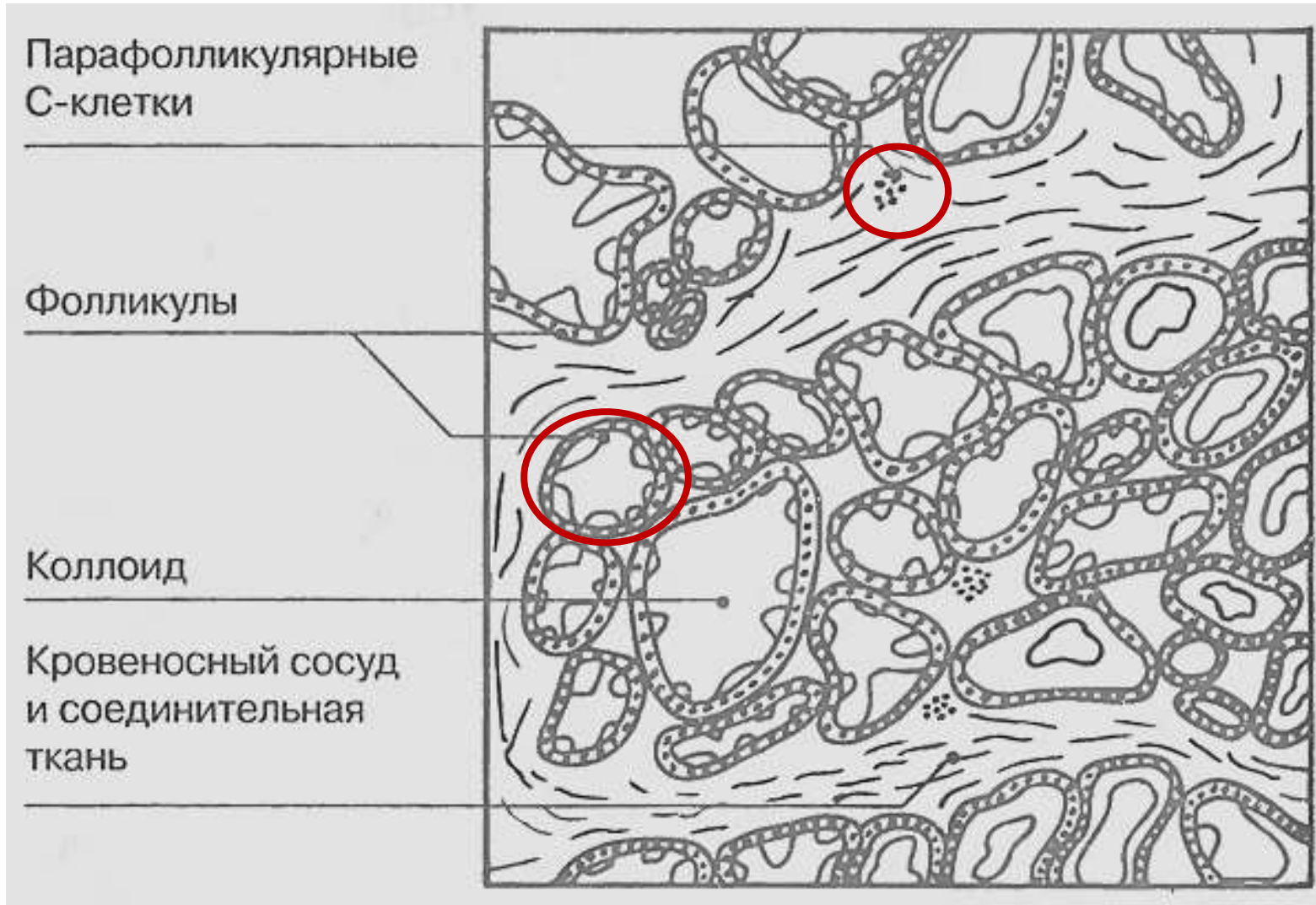
## Вартон Томас (Wharton Thomas (1614-1673)) – английский анатом

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

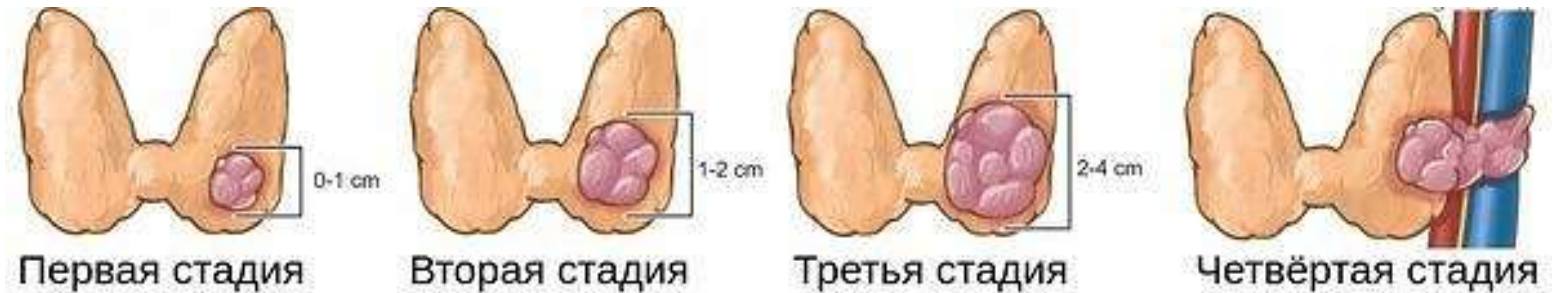
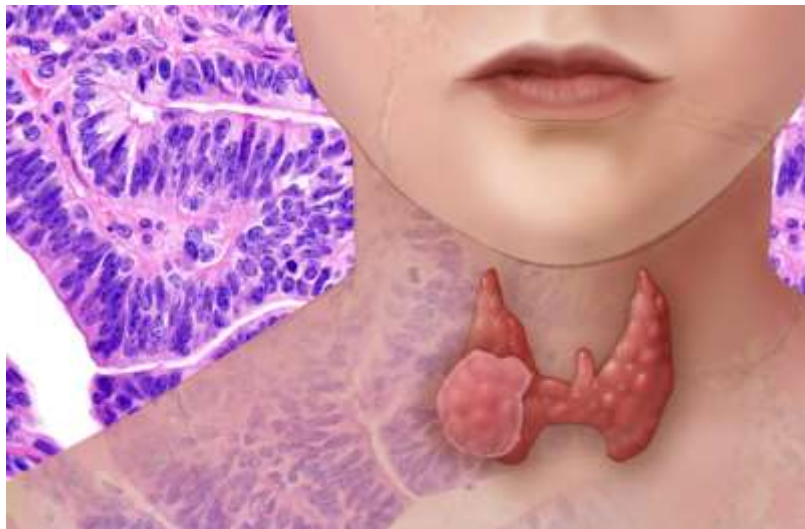
Общая структура заболеваемости ЗНО населения Краснодарского края (%)





# Онкологические показатели рака щитовидной железы

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



### 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



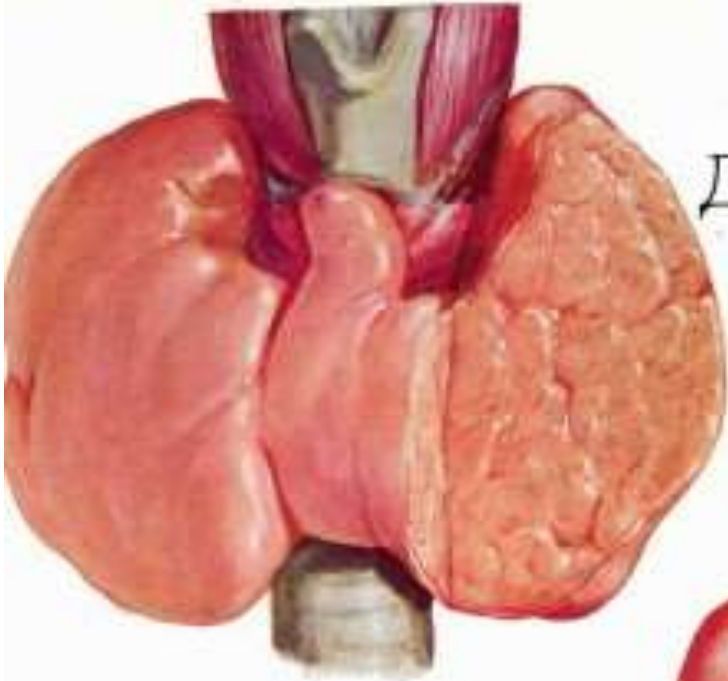


- Рак щитовидной железы в 86% случаев развивается на фоне уже имеющегося зоба, и его частота в 10 раз выше в эндемичных по зобу районах.



# 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.





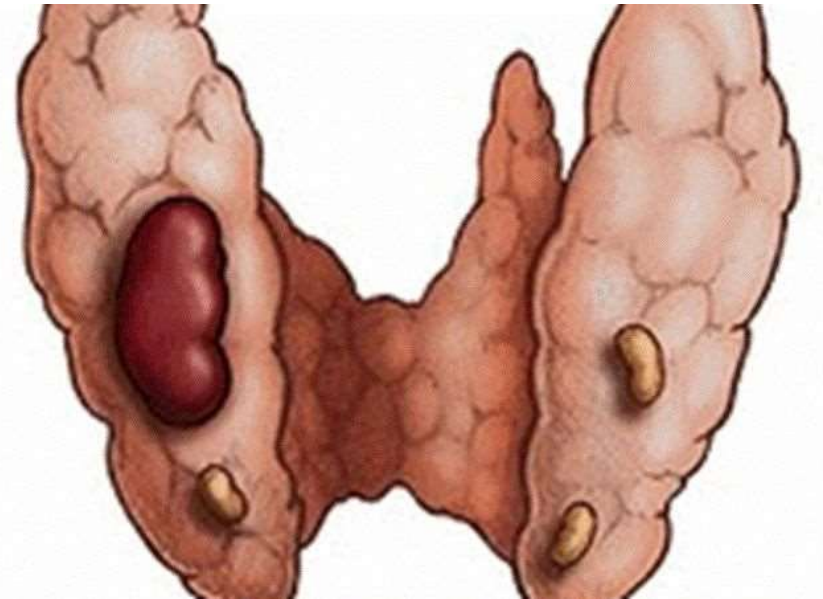


### 3. Зоб Хошимото.

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.

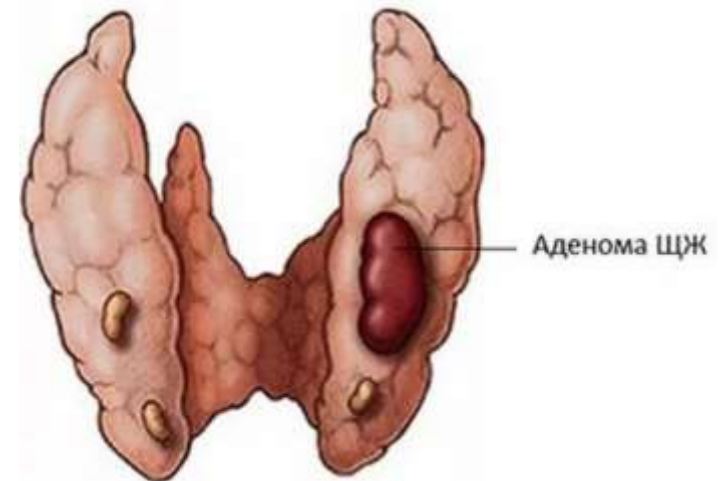
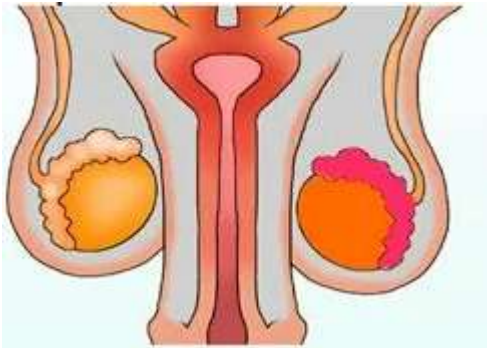
Если во время беременности, женщина не придерживалась правил питания, и в ее рационе прослеживался дефицит йода, то малыш в 95% случаях родится с врожденным зобом. Зоб щитовидной железы у детей корректируется лишь с помощью оперативного вмешательства.

## 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



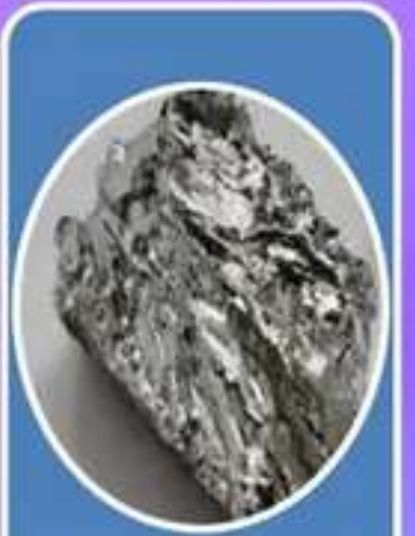
Таллий



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





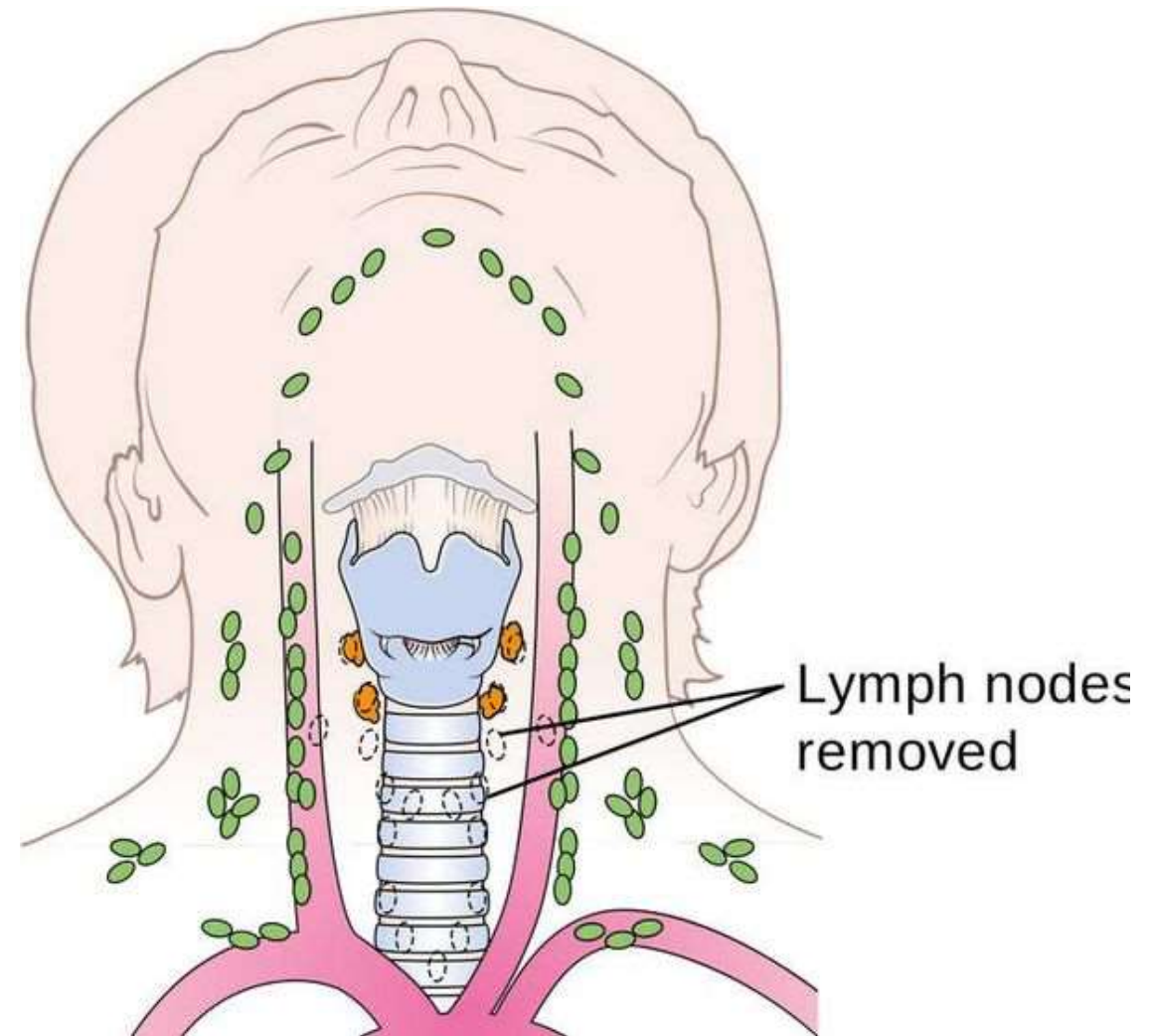
## 4. Симптомы рака щитовидной железы

□ 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



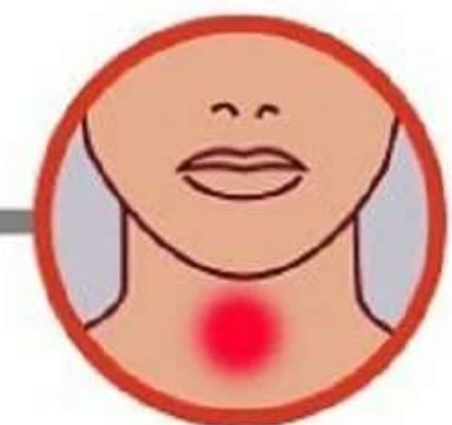
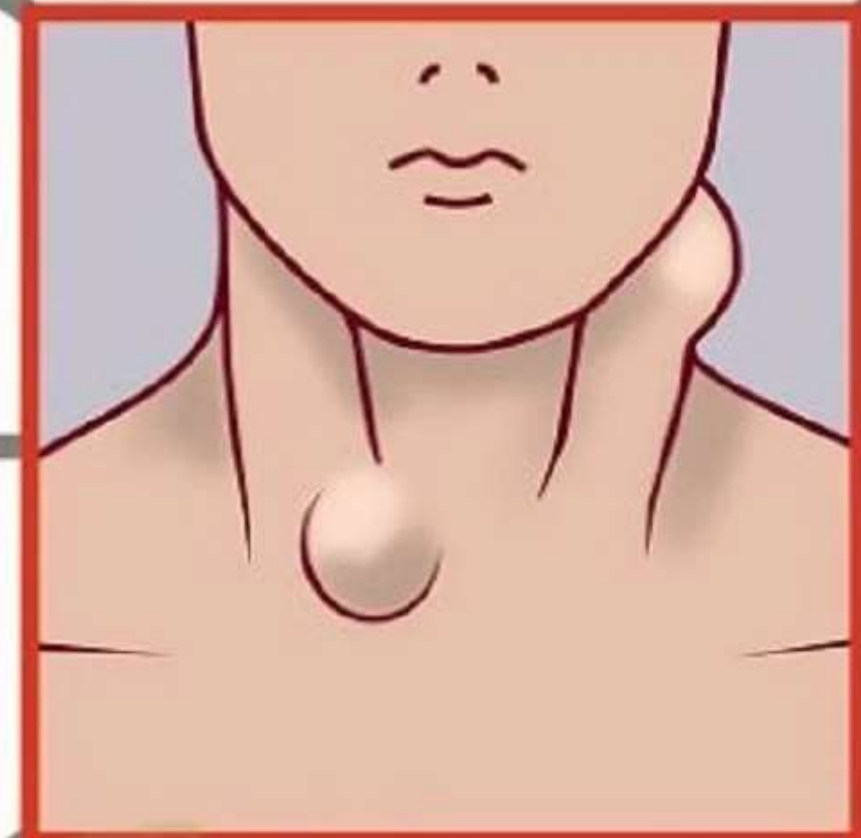
Боль в шее



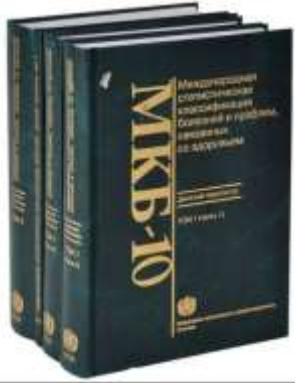
Затруднение  
глотания



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.



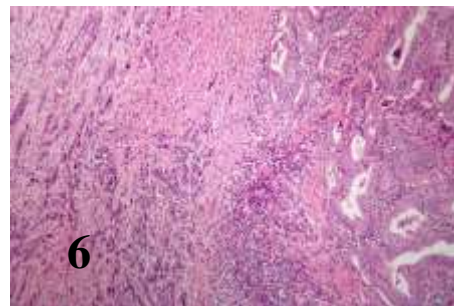
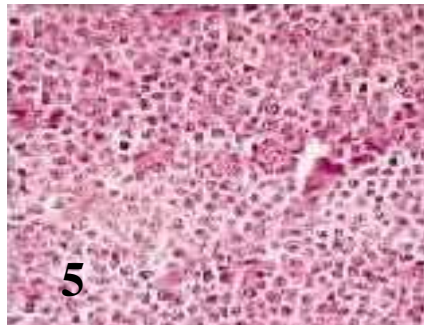
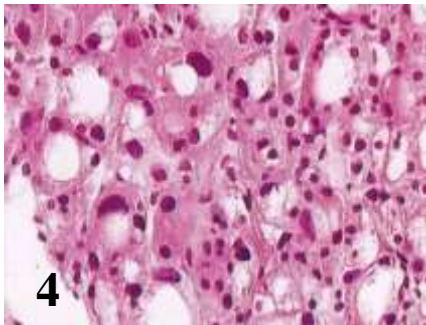
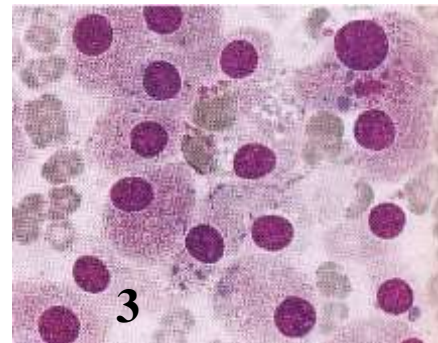
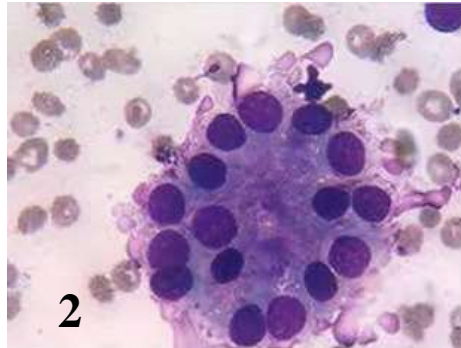
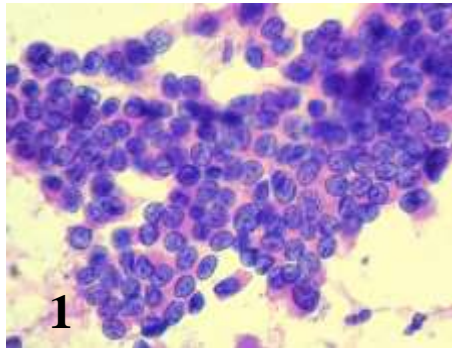
**Дифференцированный рак  
щитовидной железы**



# 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%

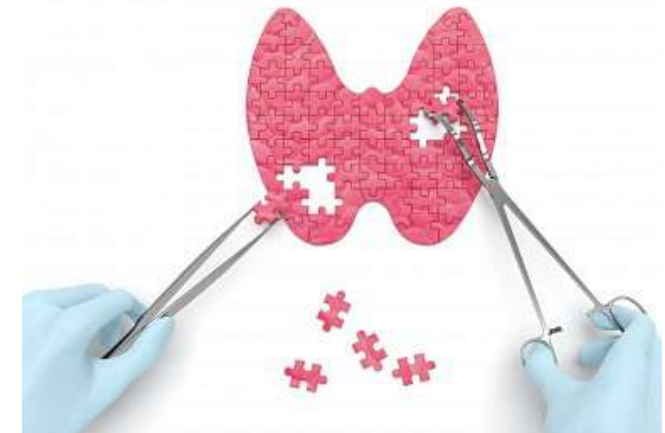
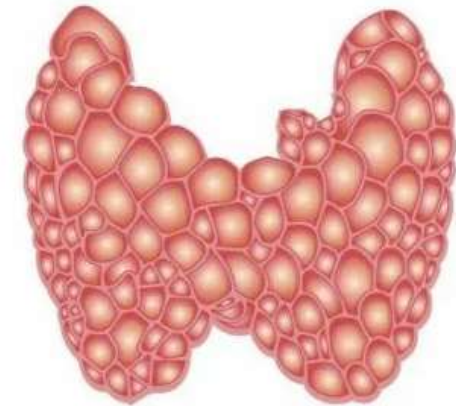
Фолликулярный  
15%

Медуллярный  
5%

Смешанное  
онкологическое  
заболевание  
5-10%

Анапластический  
2-3%

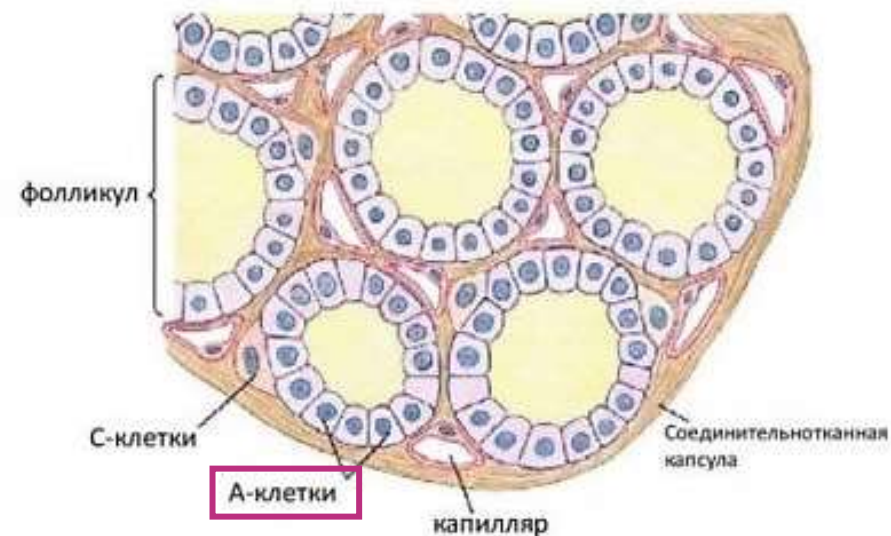
Лимфома 2-3%



# 1. Дифференцированный РЩЖ

## 1. Определение заболевания

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

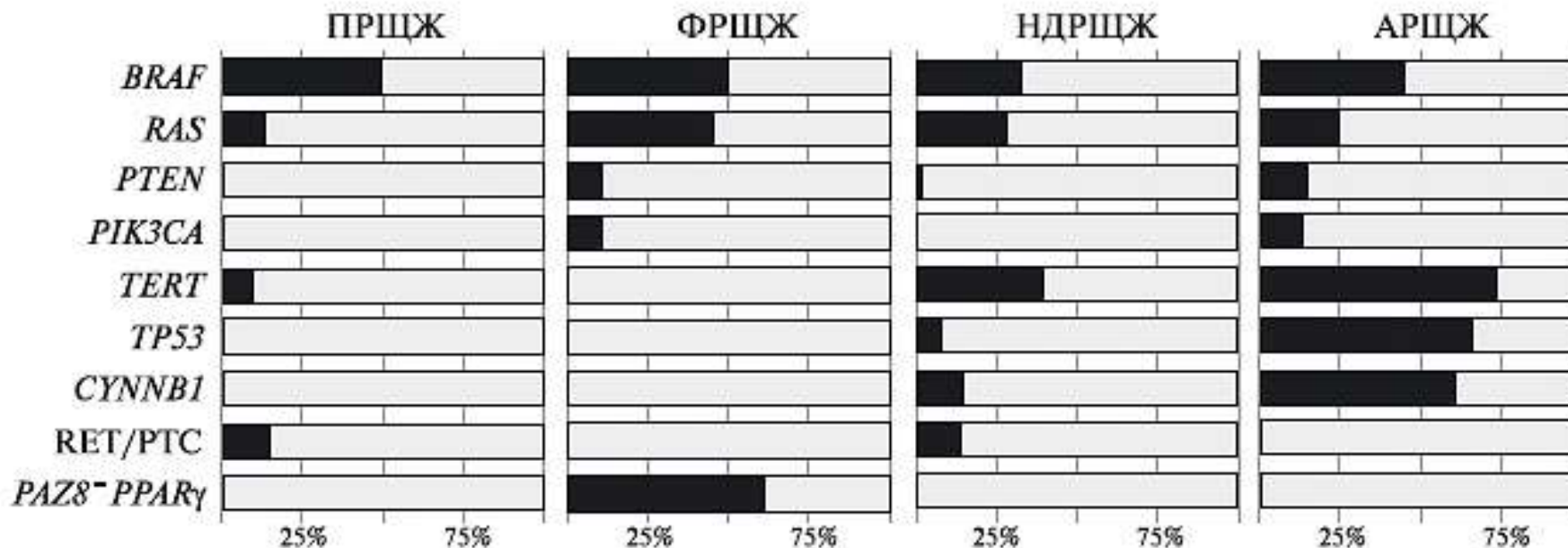


## 2. Этиология и патогенез заболевания

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

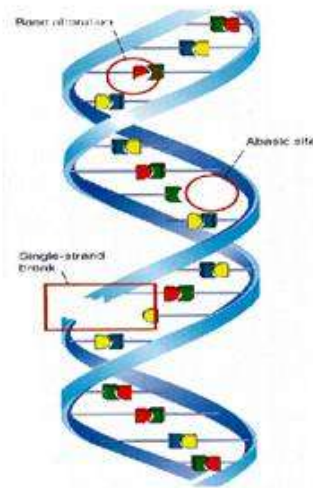


**Синдром Гарднера** это наследственное заболевание, при котором развиваются полипоз толстого кишечника и одновременно — доброкачественные новообразования костных и мягких тканей.

**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 папиллярноподобными 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 Т 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:**

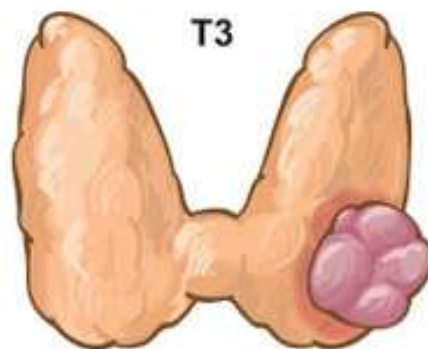
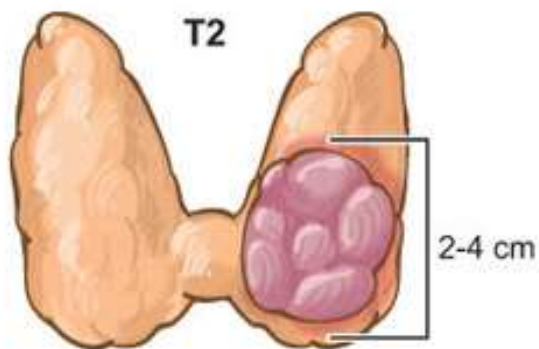
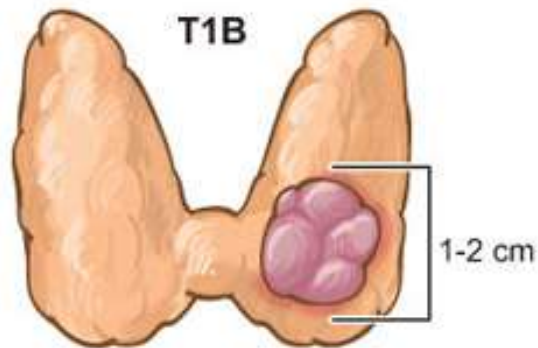
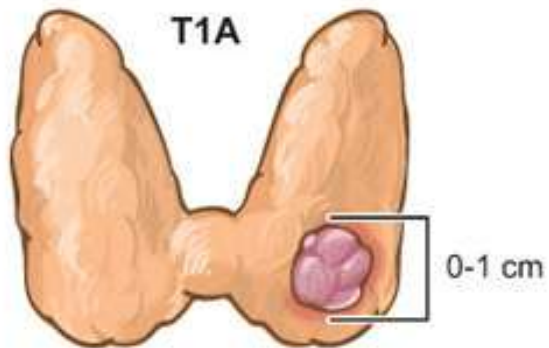
**M0** – нет признаков отдаленных метастазов;

**M1** – имеются отдаленные метастазы.

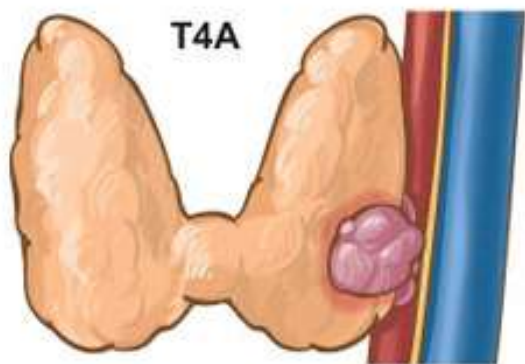


# Группировка по стадиям

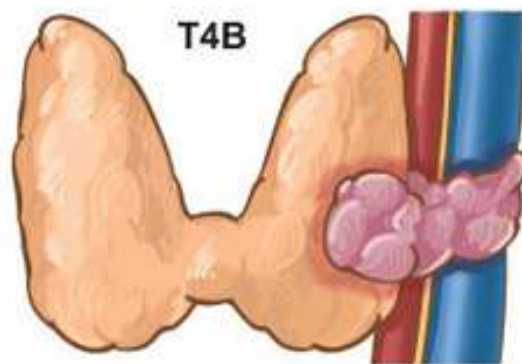
<b>Дифференцированный рак</b>			
<b>До 55 лет</b>			
<b>Стадия I</b>	<b>Любая T</b>	<b>Любая N</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия II</b>	<b>Любая T</b>	<b>Любая N</b>	<b>M1</b>
<b>От 55 лет и старше</b>			
<b>Стадия I</b>	<b>T1</b>	<b>N0/Nx</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Стадия II</b>	<b>T1</b>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



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

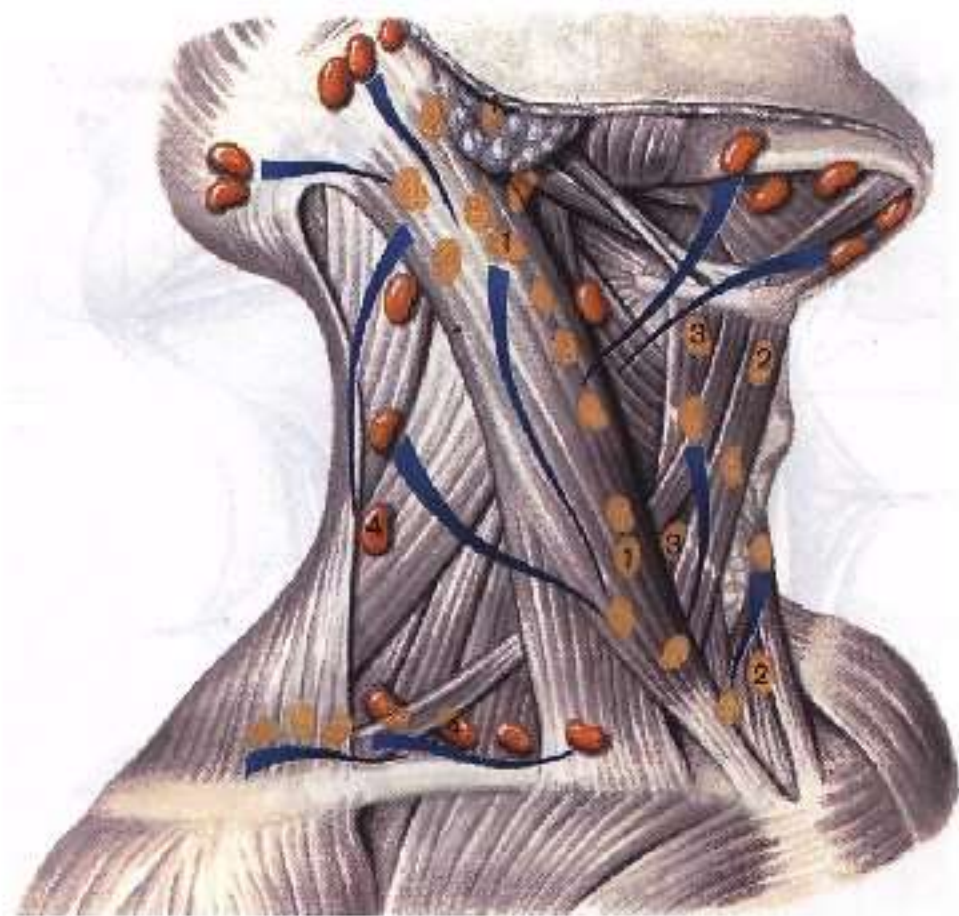
# Наиболее часто метастазами рака щитовидной железы поражаются

1) лимфоузлы вдоль внутренней яремной вены

2) надключичные

3) пара трахеальные

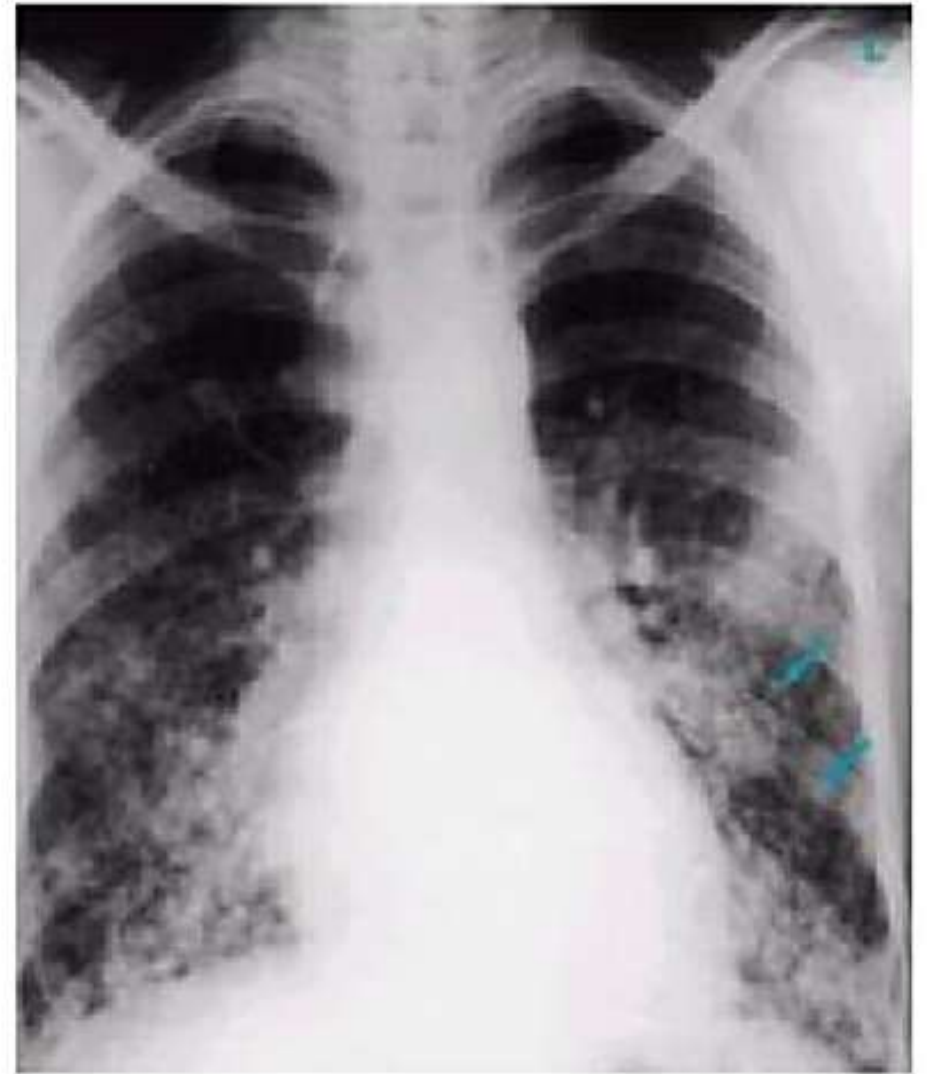
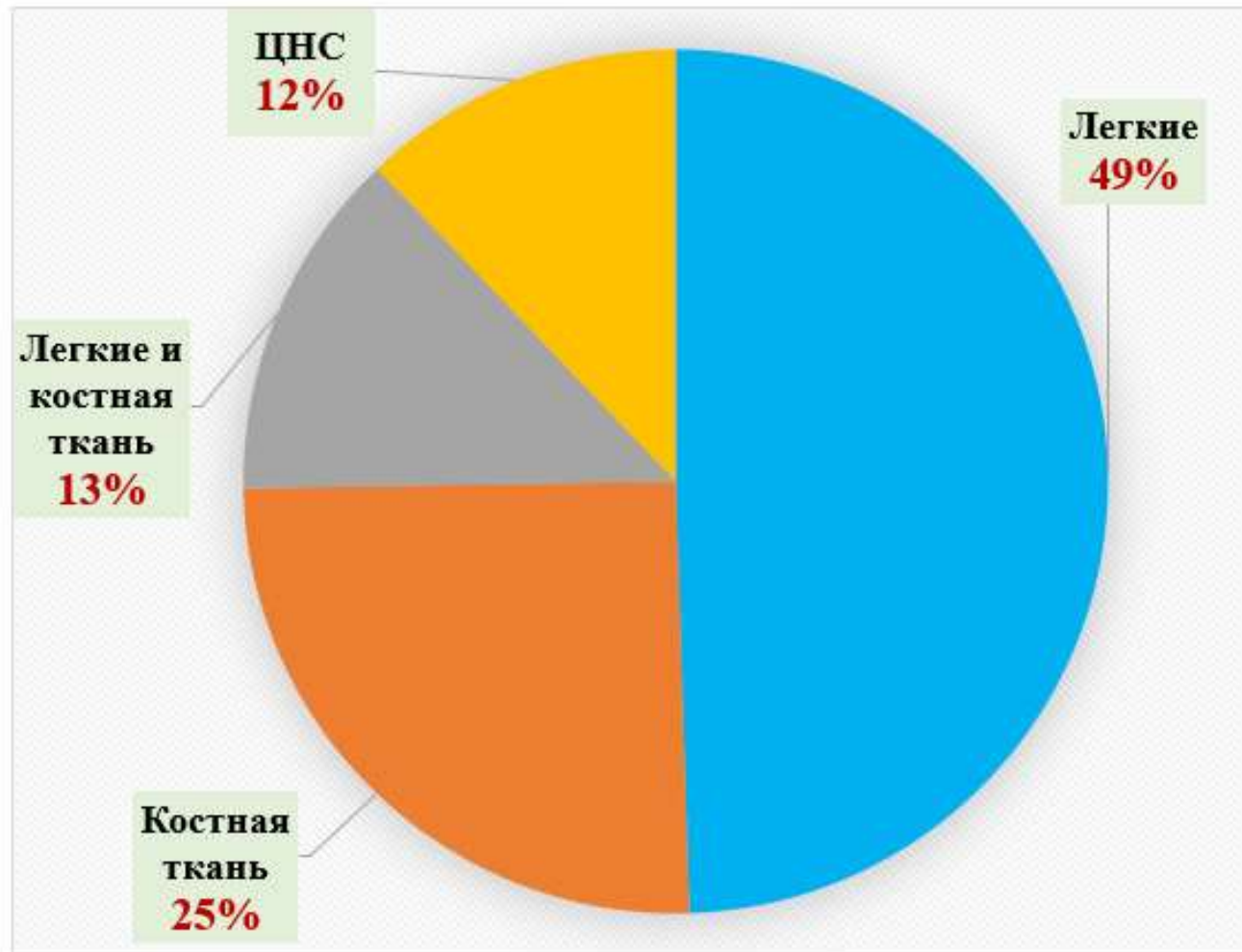
4) претрахеальные





# 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)

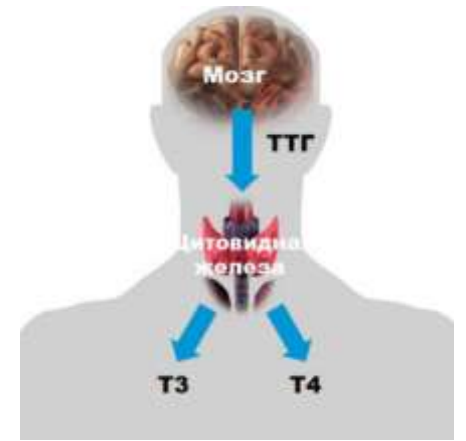
иммунохемилюминесцентный анализ:

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

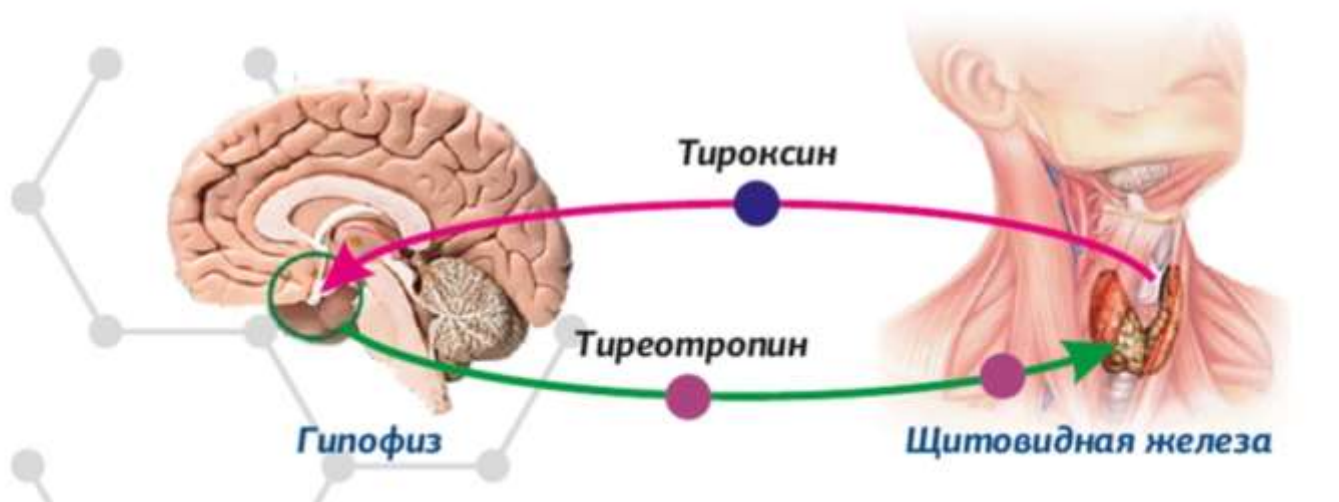


- При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ рекомендовано **исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови** с целью оценки гормонального статуса.

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 ( $\geq 100$  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  $\geq 1$  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  $\geq 1$  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  $\geq 1$  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.

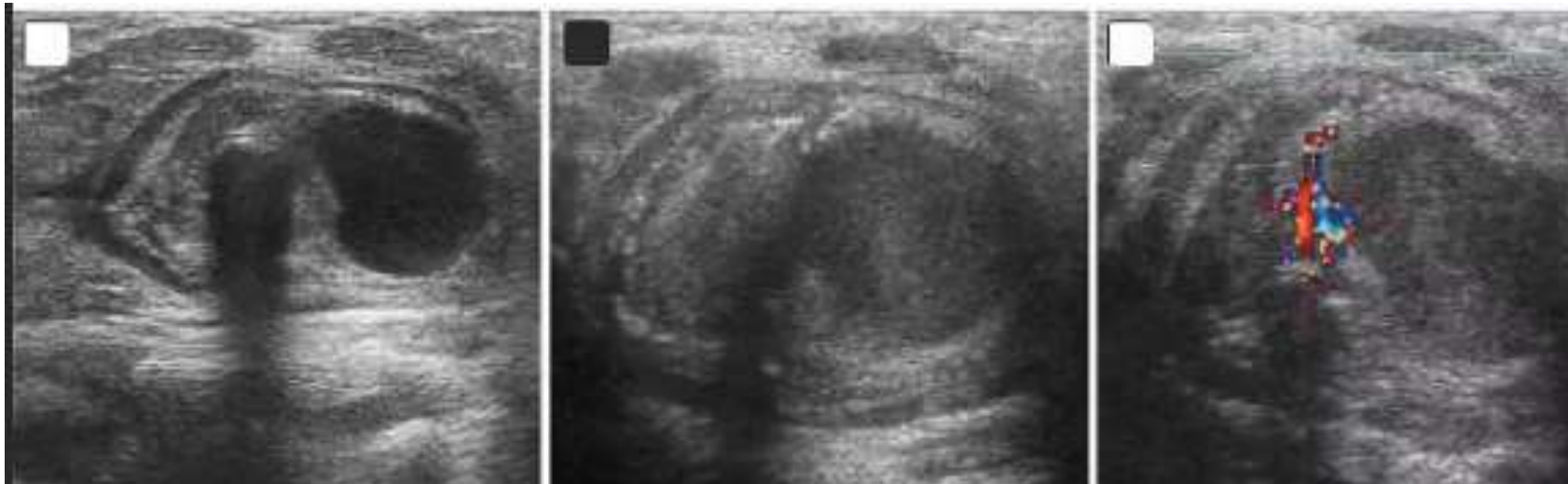


**Наиболее специфичными признаками**, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфатического узла, являются:

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

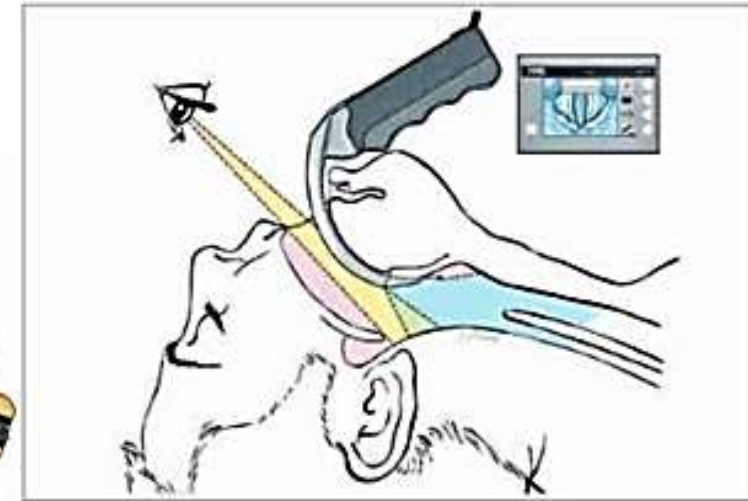
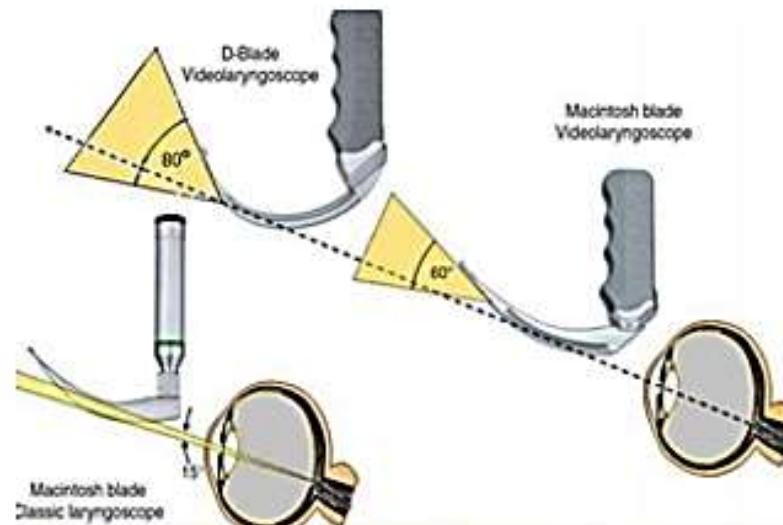
**менее специфичными** – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.

- 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.



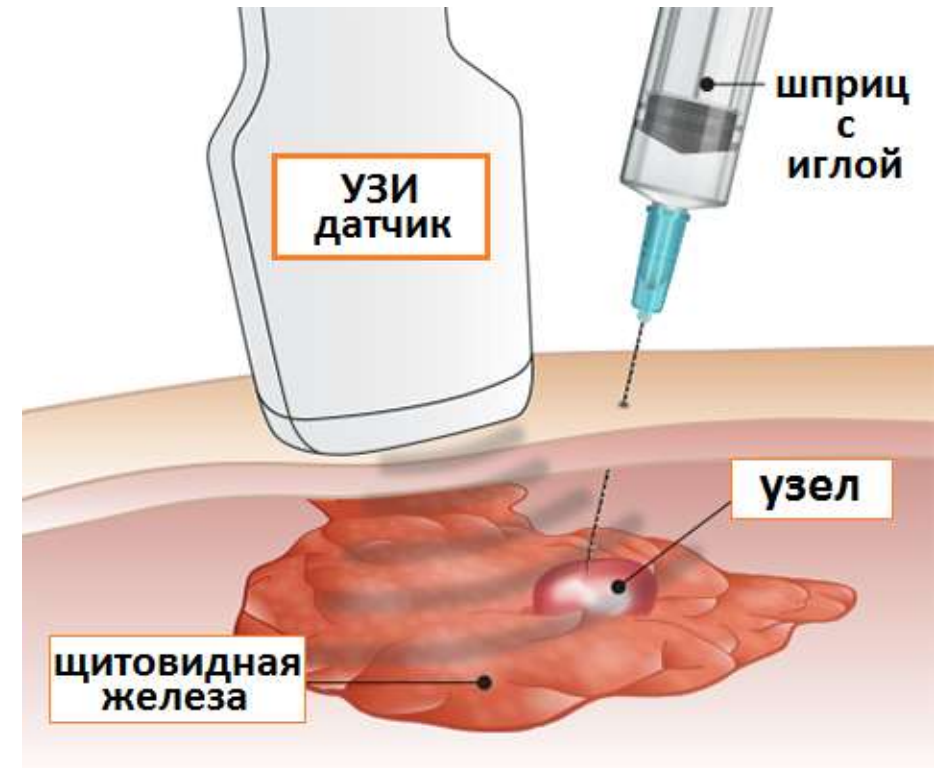
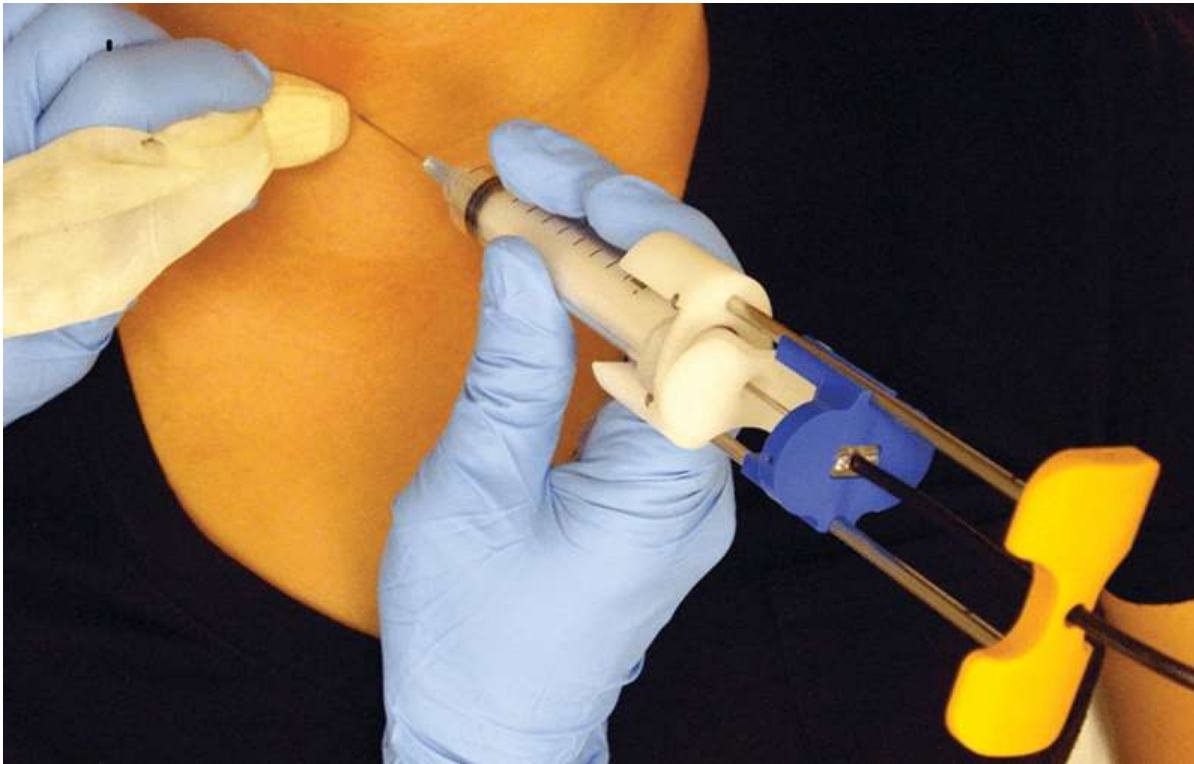


## Показания к проведению ТАБ:

- 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);

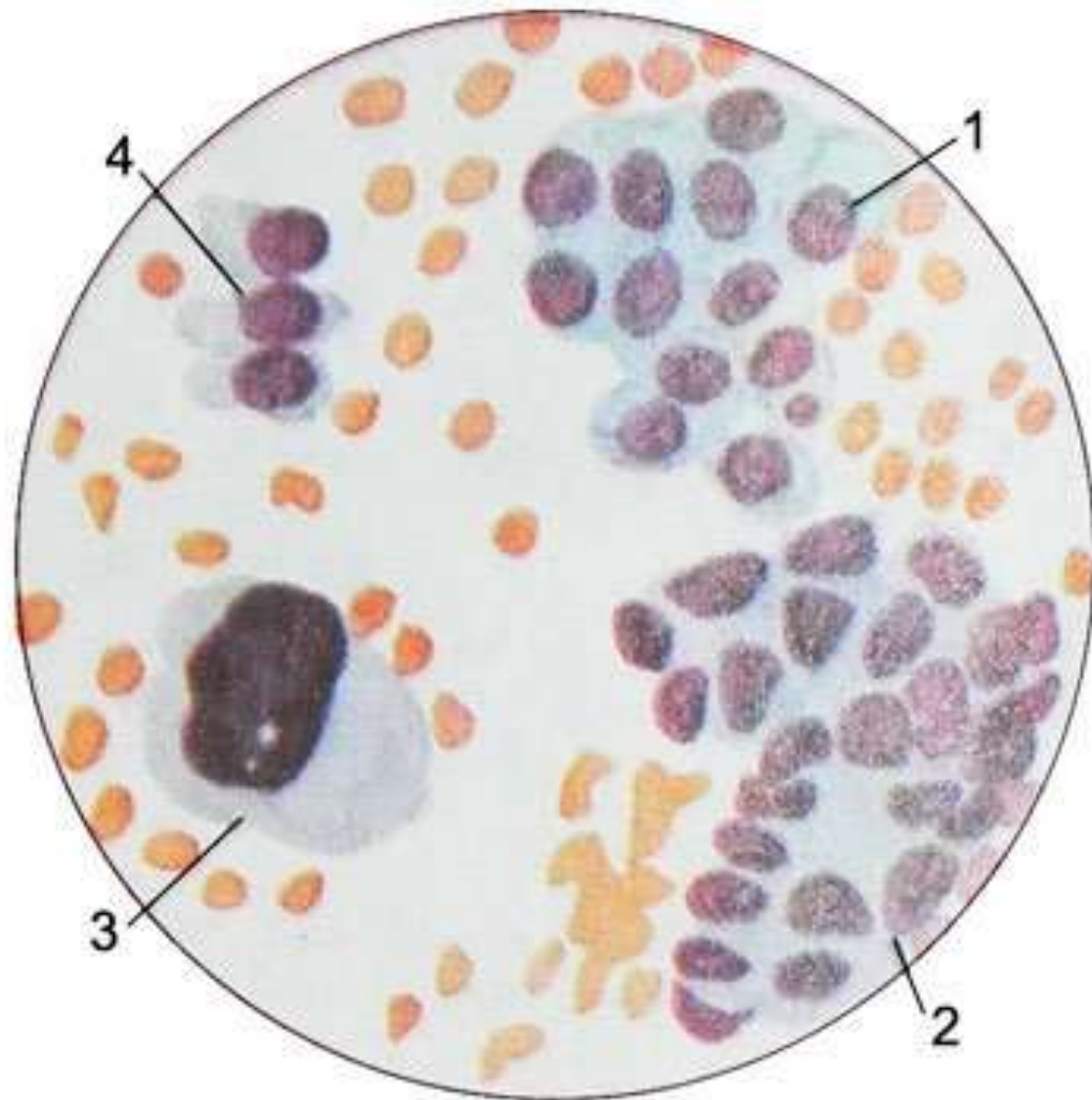
**III категория** – атипия неопределенного значения (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение);

**IV категория** – фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию;

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

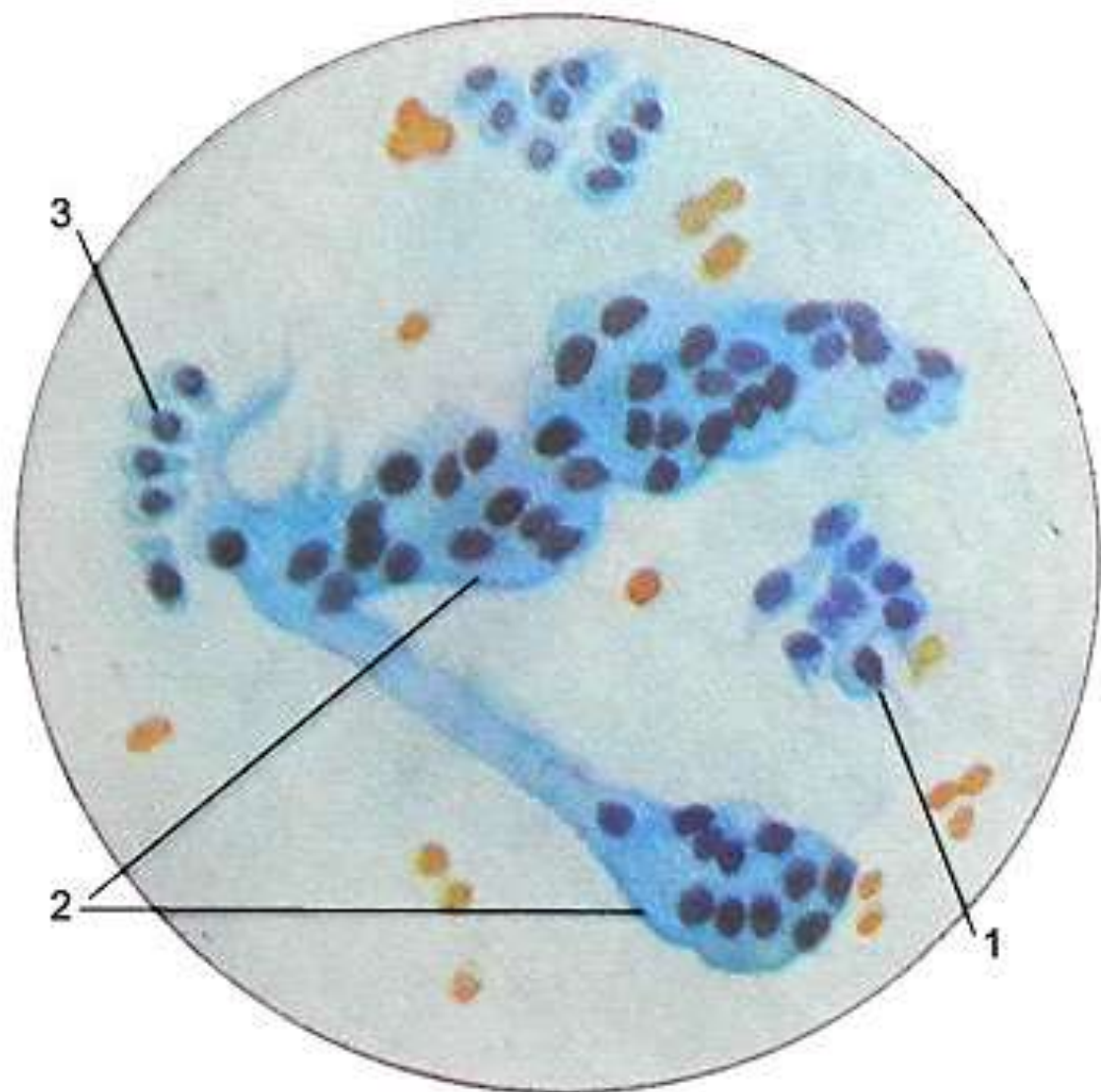
**VI категория** – злокачественная опухоль (папиллярный, низкодифференцированный, медуллярный, анапластический рак).



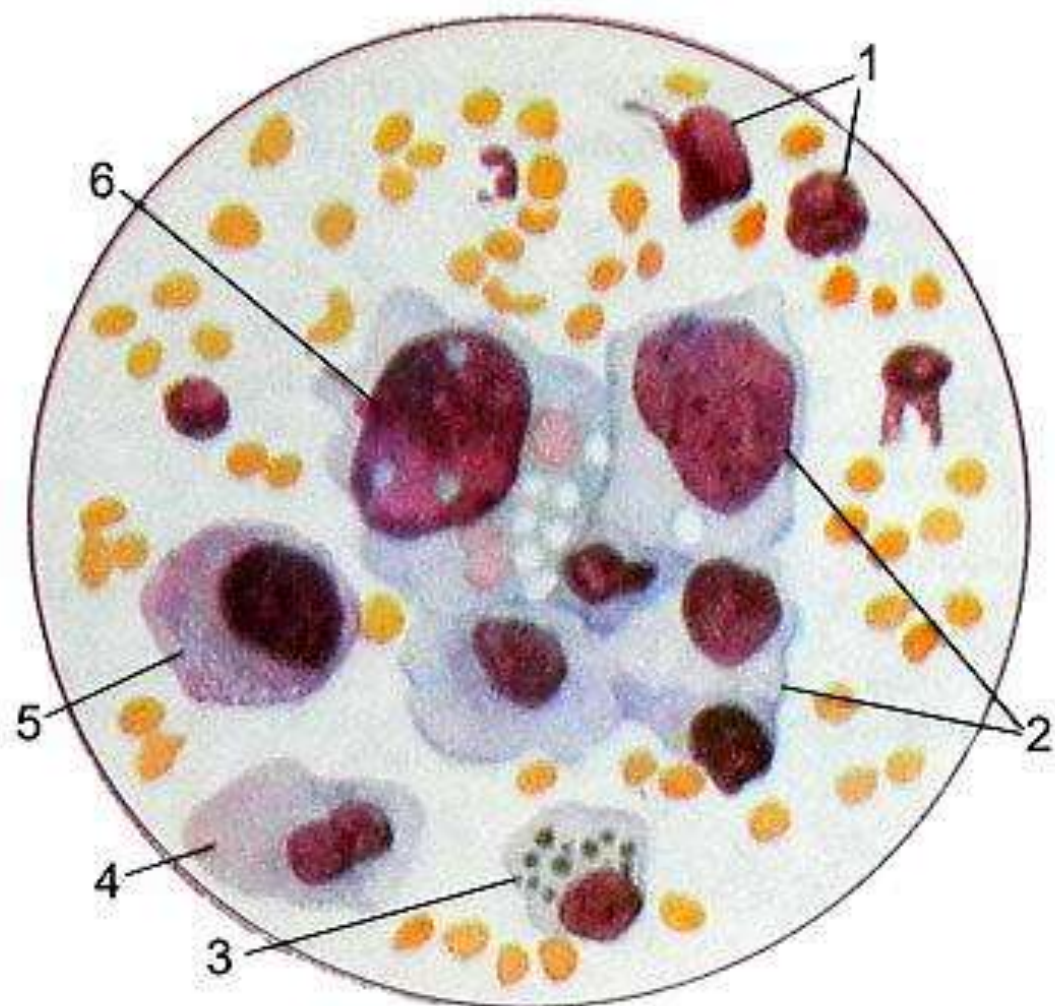


Цитологическая картина рака щитовидной железы

- 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

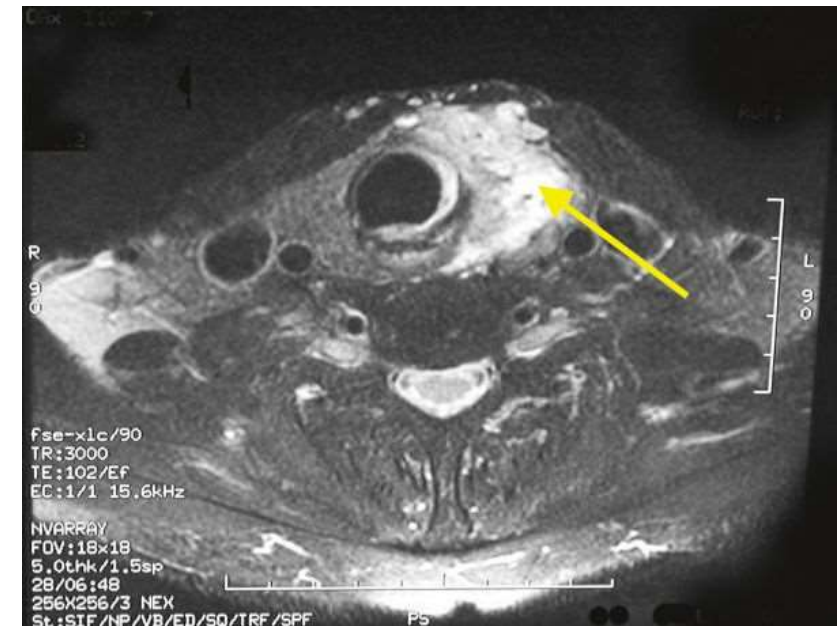


Цитологическая картина фолликулярной аденокарциномы щитовидной железы  
 1 - голые ядра разрушенных клеток; 2 - опухолевые клетки разной величины; 3 - опухолевая клетка с гемосидерином; 4 - двухъядерная опухолевая клетка; 5 - опухолевая клетка с гиперхромным ядром и базофильной цитоплазмой с розовым 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%.**



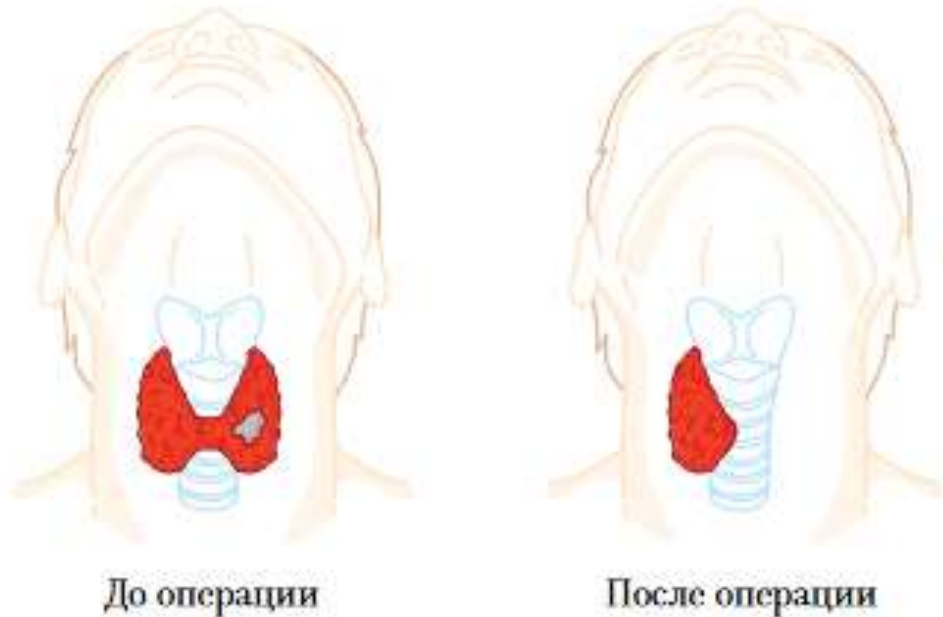
# Хирургическое лечение дифференцированного РЩЖ

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**.

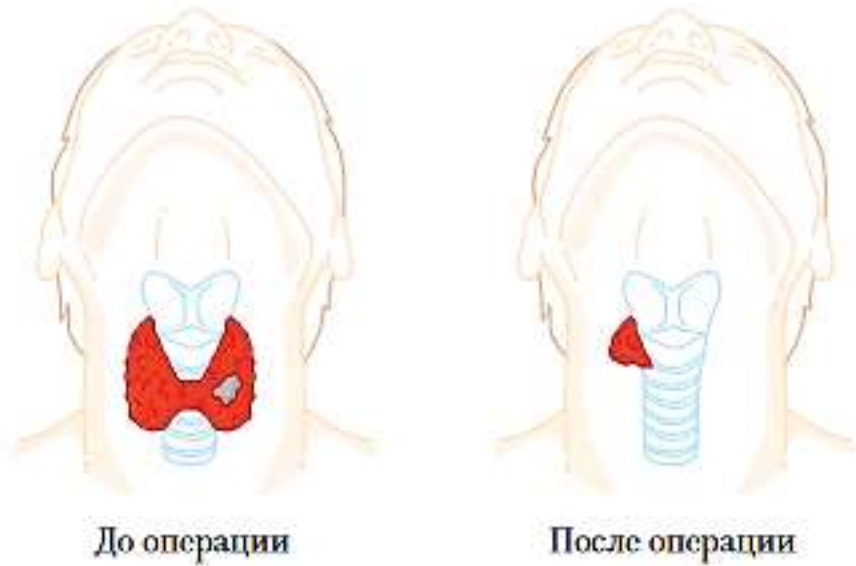
Если по данным биопсии лимфатический узел поражен раком щитовидной железы, потребуется выполнение **лимфодиссекции**.

## Объем хирургического лечения РЩЖ



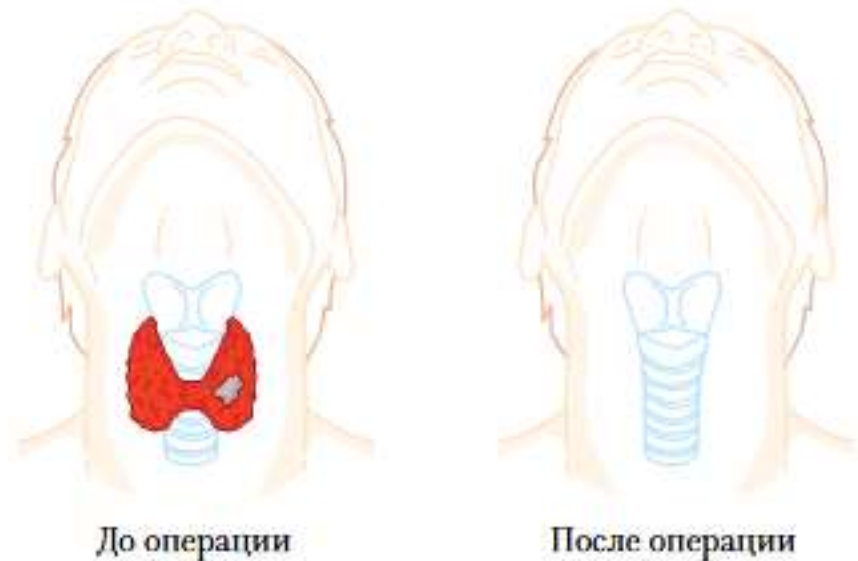
**Гемитиреоидэктомия** («геми» — половина, «тиреоид» — щитовидная железа, «эктомия» — удаление) — удаление половины (одной доли) щитовидной железы.

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



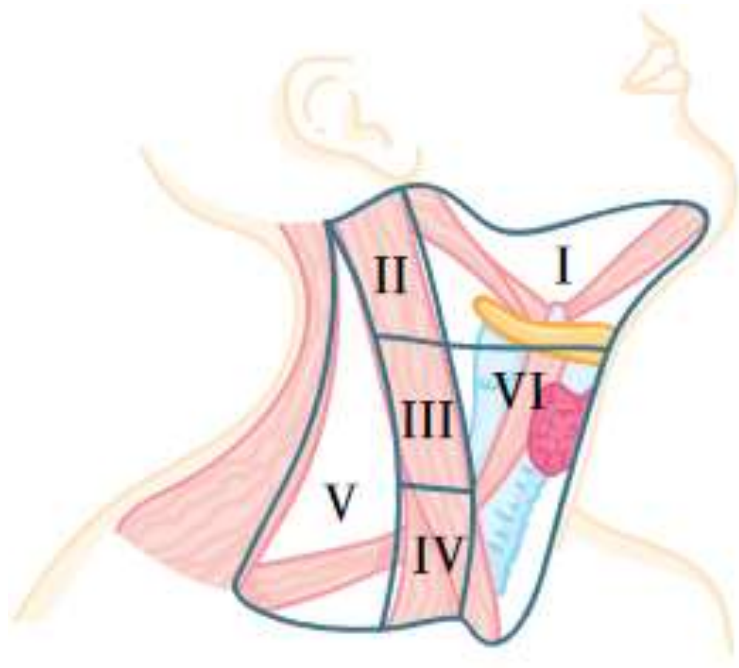
**Субтотальная резекция** щитовидной железы («суб» — частичное удаление органа, «резекция» — удаление) — при выполнении операции на щитовидной железе хирург может принять решение о том, чтобы оставить часть щитовидной, и тогда такую операцию называют субтотальной резекцией.

### **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.

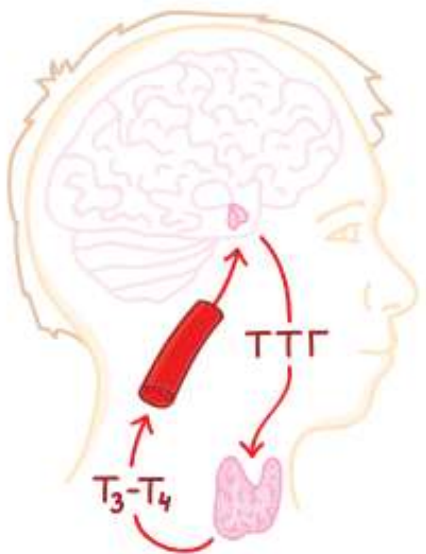
**Пациентам группы низкого риска не назначают терапию радиоактивным йодом.**

**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  $^{131}\text{I}$  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.**

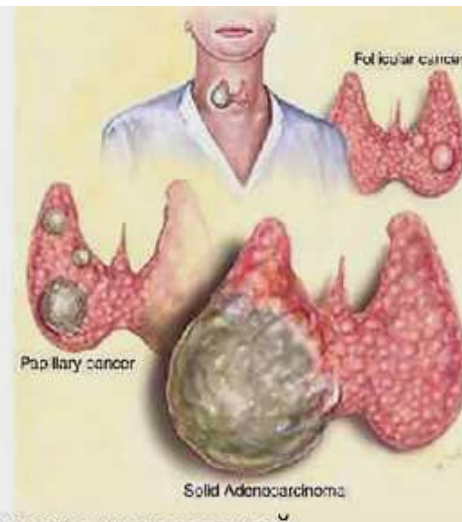


# Лечение анапластического РЩЖ

➤ 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 / м<sup>2</sup> + карбоплатин\*\* AUC 2 в/в еженедельно
- паклитаксел\*\* 30-60 мг/м<sup>2</sup> в/в кап, еженедельно
- #доцетаксел\*\* 60 мг/м<sup>2</sup> + доксорубицин\*\* 60 мг / м<sup>2</sup> в/в раз в 3-4 недели до неприемлемой токсичности
- #доцетаксел\*\* 20 мг/м<sup>2</sup> + доксорубицин\*\* 20 мг / м<sup>2</sup> в/в еженедельно
- #цисплатин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup> в/в кап, еженедельно до неприемлемой токсичности
- доксорубицин\*\* 60 мг / м<sup>2</sup> в/в раз в 3 недели
- доксорубицин\*\* 20 мг / м<sup>2</sup> 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

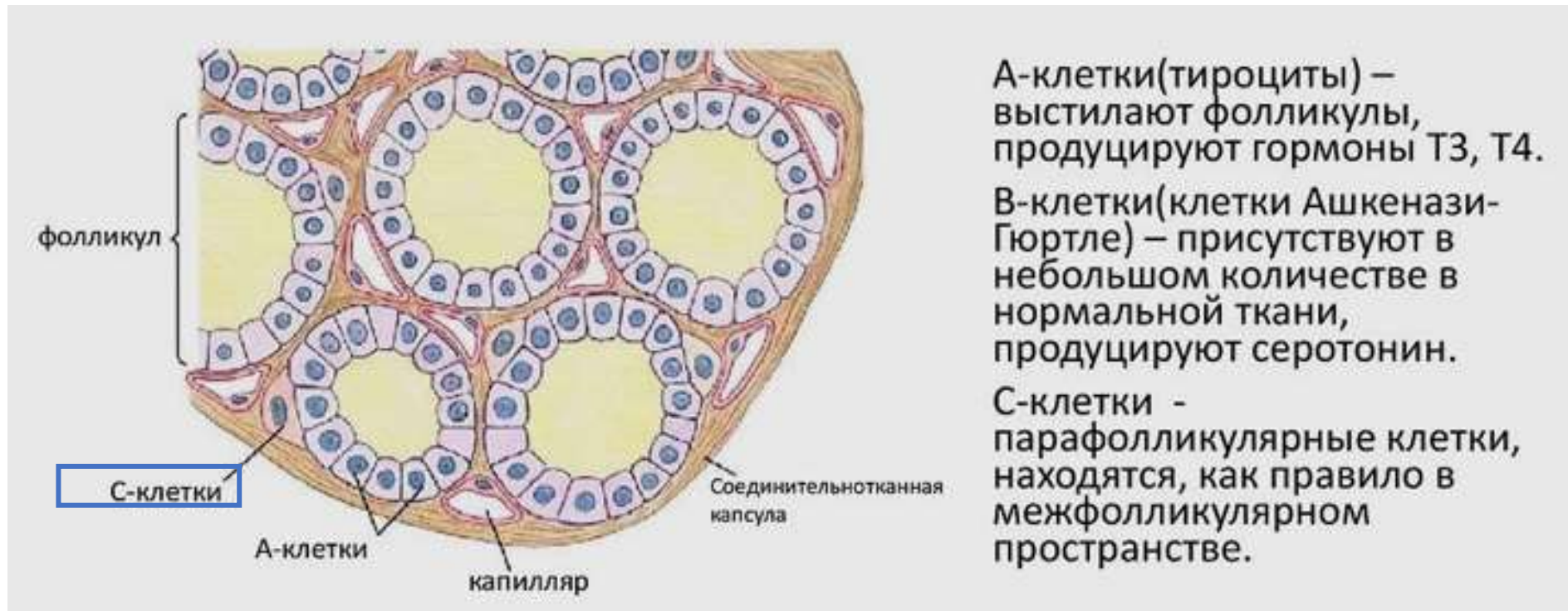


# I. Медуллярный РЩЖ

## 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

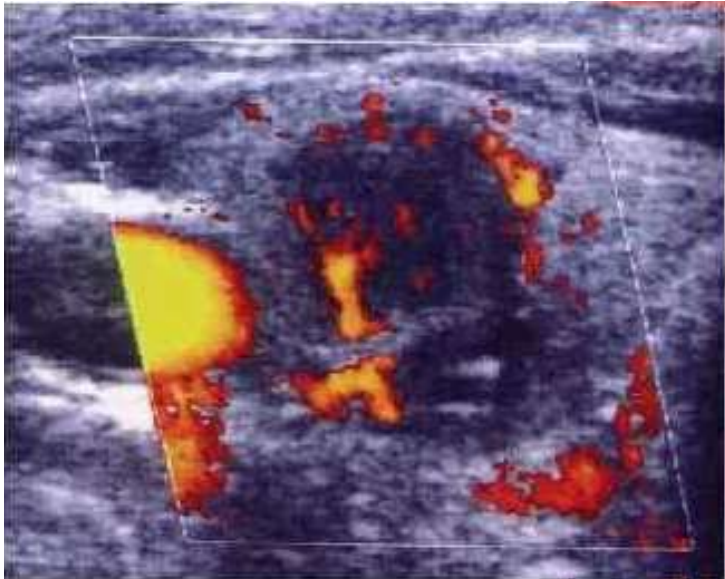






Медуллярный рак. Макропрепарат удаленной доли щитовидной железы.

- МРЦЖ 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.



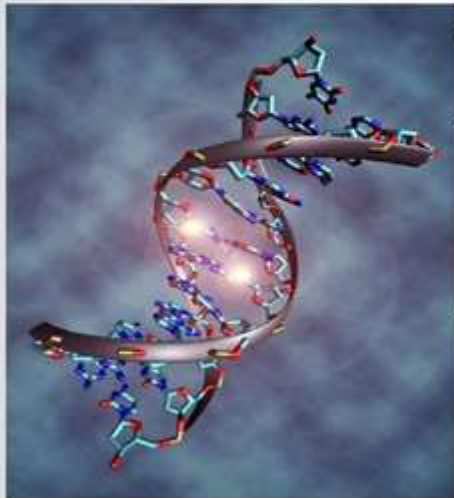
Медуллярный рак. Цветовое доплеровское картирование щитовидной железы.



Медуллярный 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. Sporadicкий 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**

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

## 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 лихенификация кожи;
- симптомов болезни Гиршпрунга – обстипации, кишечной непроходимости;

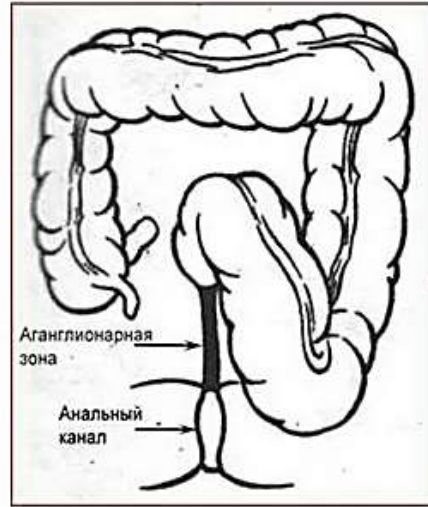
### **2. При синдроме МЭН типа 2В:**

- 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.

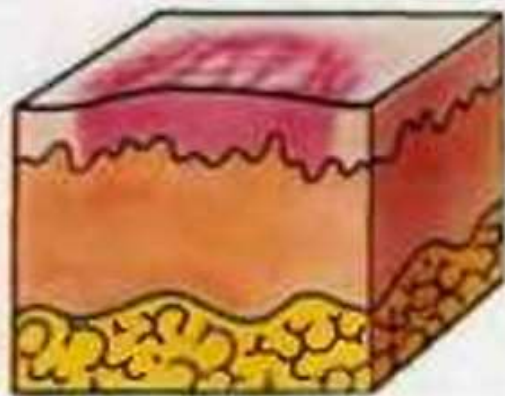
# БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА (ОПРЕДЕЛЕНИЕ)

- отсутствие ганглиев внутристеночных нервных сплетений
- выключение аганглионарной части кишки из перистальтики
- расширение и атония вышележащих отделов (синдр. 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** соотнести с уровнем базального кальцитонина и, при необходимости, с результатами генетического исследования на наличие мутаций RET с целью **повышения диагностической точности.**



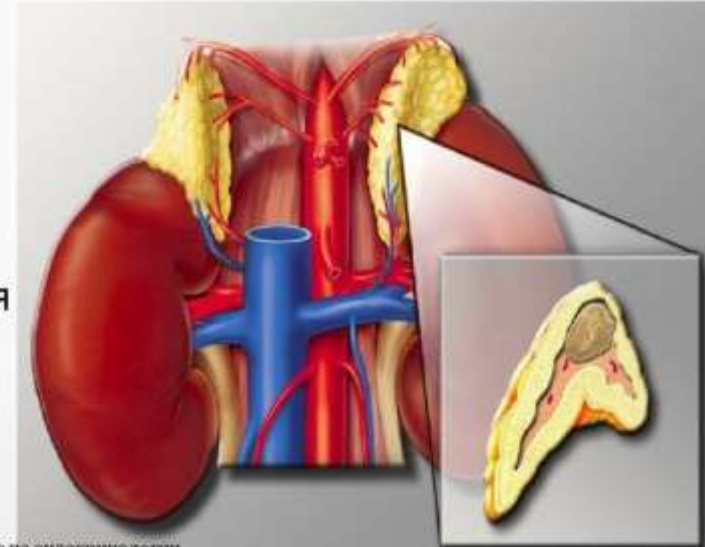


- Предоперационная компьютерная томография (КТ) шеи и органов грудной клетки и трехфазная КТ печени с контрастным усилением **или** МРТ с контрастным усилением рекомендованы всем пациентам с МРЦЖ при наличии регионарных метастазов в лимфатических узлах (N1) или при сывороточном уровне кальцитонина  $> 400$  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**.

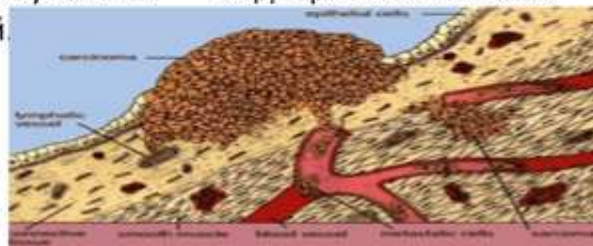
При МРЦЖ в рамках синдрома МЭН 2-го типа описаны феохромоцитомы исключительно **надпочечниковой локализации**, в связи с чем обследование для выявления внеабдоминальной локализации этой опухоли **не рекомендовано**.

Для исключения феохромоцитомы может использоваться любой из следующих критериев:

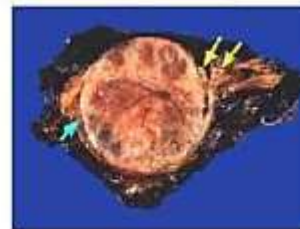
- отрицательный тест на наличие мутации RET;
- нормальный уровень свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в суточной моче;
- отсутствие патологических изменений надпочечников по данным КТ или МРТ.

## 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.**



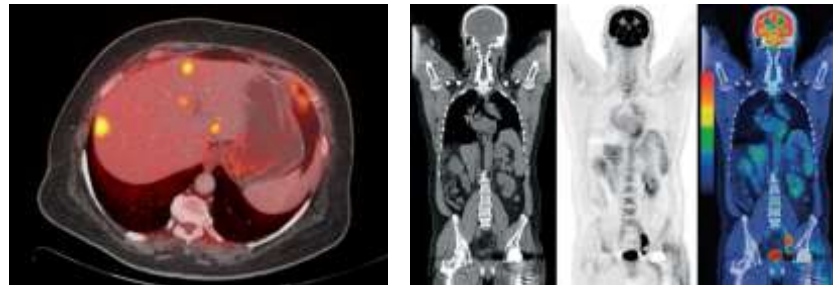
➤ При наличии солитарных метастазов в головном мозге **рекомендовано хирургическое лечение, а также проведение стереотаксической лучевой терапии.**

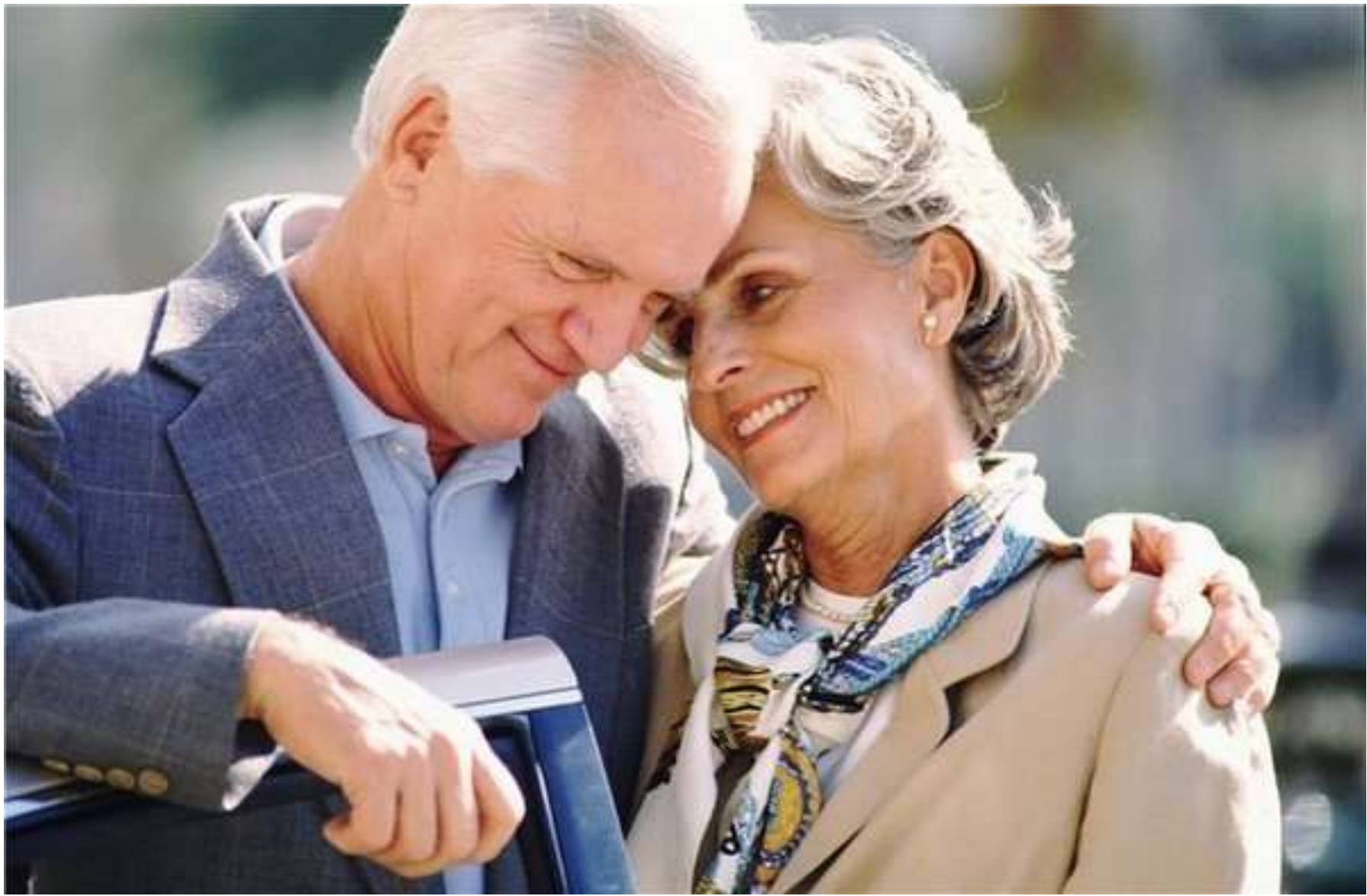




## IV. Диспансерное наблюдение

- ❖ 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!**