

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

Д.м.н, профессор, Зуков Руслан Александрович

Кафедраальный руководитель ординатора:

к.м.н, Гаврилюк Дмитрий Владимирович

**РЕФЕРАТ**

на тему:

**«Рак щитовидной железы»**

Выполнил:

клинический ординатор 1 года обучения  
кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО  
Весновский Олег Вадимович

Проверил:

к.м.н, Филькин Геннадий Николаевич

Красноярск

2023

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

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

#### **Эпидемиология:**

В 2017 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РЩЖ составил 2 % случаев. Средний возраст пациентов – 54 года. Стандартизированная заболеваемость РЩЖ в РФ в 2017 г. составила 6 случаев на 100 тыс. населения (среди мужчин - 2,25; среди женщин - 9,16), смертность от РЩЖ – 0,38 случая на 100 тыс. населения (0,35 – среди мужчин; 0,39 – среди женщин).

МРЩЖ 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 МРЩЖ в некоторых странах уменьшается до 1–3 %. В 20–25 % случаев МРЩЖ выявляют в рамках синдрома МЭН 2-го типа, в остальных случаях он является спорадическим заболеванием.

#### **Факторы риска:**

- 1) Эндогенный гормональный фактор (повышение уровня тиреотропного гормона гипофиза);
- 2) Гендерный фактор (женщины, длительное время страдающих дисгормональными или опухолевыми заболеваниями женских половых органов и молочных желез; мужчины любого возраста с узловым образованием ЩЖ);
- 3) Генетический фактор (наследственная предрасположенность к опухолям и дисфункции желез внутренней секреции);

4) Возрастной фактор (лица с узловыми образованиями ЩЖ старше 55 лет и моложе 25 лет);

5) Экзогенный физический фактор (общее или местное воздействие на область головы и шеи ионизирующей радиации, особенно в детском возрасте - гамма-облучение, рентген-обследование)

#### **Группы риска РЩЖ:**

- пациенты с быстро растущим узловым или многоузловым зобом;
- пациенты с рецидивирующим эутиреоидным узловым зобом;
- пациенты с аденомой или аденоматозом щитовидной железы;
- пациенты с йододефицитным диффузным зобом в эндемичных районах;
- пациенты с аутоиммунным тиреоидитом

**Американская Ассоциация по Заболеваниям Щитовидной Железы (American Thyroid Association Guidelines) выделяет следующие группы риска:**

- Низкий риск: T1-2 N0 M0, отсутствие агрессивной гистологии или сосудистой инвазии;
- Промежуточный риск: T3 или опухоль с агрессивной гистологией или сосудистой инвазией;
- Высокий риск: T4; или любая T, N1; или M1

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

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



### **Неблагоприятные прогностические факторы:**

- возраст пациента < 15 и > 45 лет;
- мужской пол;
- предшествующая ЛТ;
- первично-множественное поражение ЩЖ;
- опухоль размерами > 4 см;
- распространение опухоли за пределы капсулы ЩЖ;
- наличие регионарных метастазов;
- распространение метастаза за пределы капсулы;
- агрессивная гистологическая форма опухоли;
- наличие отдаленных метастазов.

### **Этиология, патогенез:**

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 бесконтрольной пролиферации С-клеток. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген RET состоит из 12 экзонов (исследованы мутации экзонов 5, 7–11, 13–16, мутации экзонов 6 и 12 пока не описаны как причина МРЩЖ), до 2012 г. описаны 160 вариантов мутаций в экзонах 5, 7–11, 13–16 (чаще всего 10, 11, 13–16), их перечень постоянно пополняется. Различные точки и варианты мутаций обуславливают развитие разнообразных проявлений синдрома МЭН 2-го типа, а также определяют время манифестации и агрессивность каждого типа опухоли. В результате накопления данных о статусе конкретных мутаций появилась возможность персонализированного прогнозирования течения различных проявлений заболеваний и выработки индивидуальной лечебной тактики в рамках синдрома МЭН 2-го типа у конкретного пациента и членов его семьи.

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.

Выделяют синдром Сиппла (МЭН типа 2А) и синдром Горлина (МЭН типа 2В).

Наиболее распространенным из наследственных вариантов является синдром МЭН 2А. МРЦЖ как первичное проявление данного синдрома развивается в возрасте от 5 до 25 лет, фенотипическая пенетрантность МРЦЖ при этой форме МЭН 2а составляет 100 %. Одно- либо двусторонняя феохромоцитома и первичный гиперпаратиреоз развиваются в 55–75 и 15–30 % случаев соответственно. Наиболее редкими проявлениями являются болезнь Гиршпрунга (аганглиоз толстой кишки) и кожный лихеноидный амилоидоз.

Ранее выделялась изолированная семейная форма МРЦЖ (сейчас – вариант МЭН типа 2А), которая отличается изолированным поражением ЦЖ (как правило, в нескольких поколениях без других проявлений классического синдрома МЭН типа 2А). Однако описаны случаи поздней манифестации феохромоцитомы у одного из пробандов в семьях с семейным изолированным МРЦЖ. В связи с этим большинство исследователей предлагает считать семейную форму МРЦЖ вариантом синдрома МЭН типа 2А с низкой пенетрантностью феохромоцитомы. МРЦЖ при этой форме, как правило, развивается позже, протекает менее агрессивно, фенотипическая пенетрантность МРЦЖ при семейной изолированной форме может быть не абсолютной (часть пациентов с мутацией не имеют МРЦЖ). Наиболее агрессивное течение МРЦЖ наблюдается при синдроме МЭН типа 2В. Другие проявления МЭН типа 2В: ранняя манифестация феохромоцитомы (начиная с 12-летнего возраста) и яркие физикальные фенотипические признаки, среди которых марфаноподобная внешность, гипермобильность суставов; множественные ганглионевриномы конъюнктивы, слизистой оболочки языка, рта, пищевода и кишечника, роговичного нерва; деформация стоп, грудной клетки и т. д.

При sporadicеском МРЦЖ соматические мутации гена RET описаны в 25–40 % случаев, также описаны соматические мутации генов H-RAS и K-RAS. Имеются данные о том, что, в отличие от герминальных, соматические мутации не всегда являются иницилирующими, они в большей степени ответственны за прогрессирование опухолей. Таким образом, к развитию данного заболевания могут быть причастны еще неизвестные факторы.

#### **Гистологическая классификация РЦЖ:**

##### **Существует 6 гистологических типов РЦЖ:**

1. папиллярный;
2. фолликулярный;



3. медуллярный;
4. гюртлеклеточный;
5. низкодифференцированный;
6. анапластический

**Стадии дифференцированного и анапластического РЩЖ (Американский**

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

**Категория Т включает следующие градации:**

Т – первичная опухоль;

Тх – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Т0 – первичная опухоль не определяется;

Т1 – опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью

ЩЖ;

Т1а – опухоль размером <1 см, ограниченная тканью ЩЖ;

Т1b – опухоль размером более 1, но менее 2 см в диаметре, ограниченная тканью ЩЖ;

Т2 – опухоль размером более 2, но не более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;

Т3 – 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);

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

Т3b – любого размера опухоль с макроскопическим распространением за пределы капсулы ЩЖ с инвазией только в подподъязычные мышцы (грудиноподъязычную, грудинощитовидную, щитоподъязычную или лопаточно-подъязычную);

Т4 – 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.

**Частота поражения регионарных лимфатических узлов метастазами:**

• Глубокой яремной цепи: верхние 93,8% средние 88,1% нижние 95,3%



- По ходу добавочного нерва и поверхностной артерии шеи 56,8%
- Загрудинные 59,7%
- Паратрахеальные 47,3%
- Претрахеальные, преларингеальные 14,2%
- Парафарингеальные 2,5%

**Американская Ассоциация по Заболеваниям Щитовидной Железы (American Thyroid Association Guidelines) выделяет следующие группы риска:**

- Низкий риск: T1-2 N0 M0, отсутствие агрессивной гистологии или сосудистой инвазии;
- Промежуточный риск: T3 или опухоль с агрессивной гистологией или сосудистой инвазией;
- Высокий риск: T4; или любая T, N1; или M1

**Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний):**

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 .

Чаще всего МРЩЖ не имеет специфической клинической картины, наиболее типично сочетание узлового зоба и, в запущенных случаях, дисфагии и нарушений фонации. Исключением является МРЩЖ 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.



### **Клинические формы рака щитовидной железы :**

- бессимптомное течение (начальные стадии опухолевого процесса)
- появление и быстрый рост узла в области щитовидной железы, более узким стал воротничок рубашки и блузки, появилось чувство дискомфорта в области шеи (дифференцированные формы рака щитовидной железы с локализацией в одной доле без инвазии капсулы)
- одышка, усиливающаяся при повороте головы; изменения тембра голоса, удушье, нарушение глотания, быстрый темп роста опухоли, повышение температуры тела, потеря массы тела, общая слабость, потливость (для пациентов с недифференцированными формами рака, узлами больших размеров с инвазивным ростом опухоли и загрудинным расположением процесса)
- спорадический медуллярный рак
- скрытый рак
- рак из остатков щито-язычного протока

### **Осложнения клинического течения рака щитовидной железы:**

- односторонний парез гортани при распространенности опухолевого процесса T4 с локализацией в одной доле или поражении лимфатических узлов средостения
- двухсторонний парез гортани со стенозом гортани при тотальном поражении щитовидной железы
- дисфагия при распространении опухоли на шейный сегмент пищевода
- одышка, кашель при распространении опухоли на трахею

### Диагностика:

| Метод исследования                                                                                         | Цель                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| УЗИ шеи                                                                                                    | Оценка щитовидной железы, опухоли и регионарных лимфатических узлов на шее и                                                                 |
| Пункционная биопсия узла щитовидной железы, пункционная и/или эксцизионная биопсия лимфатического узла шеи | Верификация диагноза                                                                                                                         |
| Рентгенография органов грудной полости                                                                     | Диагностика метастазов в легких и лимфатических узлах средостения                                                                            |
| Сцинтиграфия щитовидной железы и всего тела                                                                | Диагностика шейных, медиастинальных и абберантных новообразований щитовидной железы или отдаленных метастазов легких, перед радиойодоблацией |
| Компьютерная (спиральная) томография шеи с контрастированием сосудов                                       | Определение точных размеров, локализации и распространения опухоли, возможности инвазии опухолью пищевода, трахеи и магистральных сосудов    |
| Фибробронхоскопия                                                                                          | Визуальное выявление и морфологическое подтверждение инвазии опухоли в трахею                                                                |
| Ларингоскопия (непрямая, видеоассистированная)                                                             | Диагностика вовлечения в процесс возвратного гортанного нерва                                                                                |
| Эзофагоскопия, эзофагография                                                                               | Визуальное выявление и морфологическое подтверждение инвазии опухоли в пищевод                                                               |
| Определение ТТГ, свободных фракций Т3, Т4, тиреоглобулина, тиреоглобулина                                  | Оценка тиреоидного статуса больного (скрытый тиреотоксикоз)                                                                                  |



### **Интраоперационная диагностика:**

- УЗИ ложа щитовидной железы (определение остатков ткани щитовидной железы при повторных или нерадикальных операциях)
- срочное гистологическое исследование удалённой ткани щитовидной железы и/или регионарного лимфатического узла шеи

### **Оперативные вмешательства:**

#### **На щитовидной железе (экстракапсулярно):**

- Тиреоидэктомия (основной объем операции на первичном очаге сегодня)
- Субтотальная резекция щитовидной железы (выполняется редко, в основном доброкачественные многоузловые зобы)
- Гемитиреоидэктомия с перешейком (отсутствие неблагоприятных факторов риска)
- Комбинированная тиреоидэктомия (местнораспространенная опухоль)

#### **На л/у:**

- Классическая радикальная лимфодиссекция
- Модифицированная радикальная лимфодиссекция
- Селективная шейная лимфодиссекция

### **Заместительная гормонотерапия:**

- Левотироксин применяют у больных раком щитовидной железы в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли

и объёма произведённой операции с целью устранения гипотиреоза тироксином в физиологических дозах;

- Не назначается, если радиоiodтерапия запланирована через 3–4 недели после операции.

#### **Цели радиооблучения:**

- удаление физиологического источника тиреоглобулина, что позволяет при последующем наблюдении корректно использовать уровень тиреоглобулина в сыворотке крови в качестве опухолевого маркера;
- разрушение фокусов радикально неудаленной опухолевой ткани;
- повышение информативности последующей сцинтиграфии всего тела;
- выявление метастазов, не видимых при использовании диагностических активностей.

Радиоiodтерапия применяют после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани, йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином

#### **Обязательные условия для радиоiodтерапии:**

- Полное или почти полное хирургическое удаление щитовидной железы и регионарных метастазов.
- Отмена гормональной терапии на 3–4 нед после операции.
- Концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в крови должна быть выше 30 ЕД/л.
- Предварительный радиоiodтест

#### **Дистанционная лучевая терапия:**

- Преоперационную лучевую терапию
- необходимо проводить в режиме укрупнённого фракционирования (4 Гр) до суммарной очаговой дозы 20 Гр за 5 последовательных дней.
- При послеоперационном облучении (конвекциональная или конформная лучевая терапия) разовая поглощенная доза составляет 2 Гр, суммарная – 40-50 Гр.



- Адьювантную лучевую терапию целесообразно начинать на 3–4-й неделе послеоперационного периода

Показания к дистанционной лучевой терапии :

1. недифференцированном/анapластическом раке щитовидной железы;
2. местном и регионарном рецидиве и/или метастазах ДРЩЖ, которые невозможно удалить хирургически, и опухолевая ткань или остаток опухоли после хирургического удаления не накапливают достаточно радиоiodа;
3. после нерадикальной резекции с микро- или макроскопическими опухолевыми остатками, если невозможна повторная операция и/или удаление с помощью радиоiodтерапии.

**Лекарственное противоопухолевое лечение** показано при аналпастическом (недифференцированном) раке щитовидной железы с применением стандартных схем:

- САV (циклофосфан, доксирубицин, винкристин)
- ВАV (блеомицин, доксирубицин, винкристин)
- АВ (блеомицин, доксирубицин)

## **ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ**

- нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медулярный рак щитовидной железы - показано назначение вандетаниба (Капрелса) в дозе 300 мг в сутки до окончания действия клинического эффекта препарата.
- Селективный ингибитор тирозинкиназы – снижается миграция, пролиферация, выживаемость эндотелиальных клеток и формирование новых кровеносных сосудов, стимулированных VEGF.
- Подавляет EGFR-зависимую пролиферацию и выживаемость клеток опухоли и эндотелия in vitro.
  - нерезектабельный местнораспространенный или метастатический папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы при развитии радиоiodрезистентности – показано назначение сорафениба в дозе 800 мг в сутки.

Литература:

1. Клинические рекомендации. Рак щитовидной железы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020 г.
2. Клинические рекомендации. Дифференцированный рак щитовидной железы . Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020 г.
3. Клинические рекомендации. Медуллярный рак щитовидной железы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020 г.
4. Лекция для студентов, обучающихся по дисциплине – Онкология, лучевая терапия Лектор: к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович Красноярск, 2018.
5. Справочник MSD Manuals. Профессиональная версия.  
<https://www.msdmanuals.com/ru/>