

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. каф.: дмн., проф. Зуков Р.А.

Реферат


На тему: «Рак щитовидной железы»

Выполнил:

врач-ординатор 1-го года обучения

кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Коновалов М.О.

 *М.О. Коновалов*

г. Красноярск, 2019 год

Содержание

Введение.....	3
Актуальность.....	3
Основные положения.....	3
АФО щитовидной железы и ее значение для организма.....	3
Этиология.....	4
Синдромы при раке щитовидной железы.....	4
Гистологическая классификация опухолей ЩЖ.....	5
Диагностика.....	6
Лечение.....	7
Заключение.....	9
Список литературы.....	11

Введение.

Актуальность.

На долю данного заболевания приходится 0,4 – 2% всех злокачественных новообразований. Раком щитовидной железы (РЩЖ) женщины болеют в 2-3 раза чаще, чем мужчины. Заболеваемость среди мужчин колеблется в пределах 1-5 на 100 тыс. населения. Стардартиризованный показатель на 100тыс. населения 4,37 (2007) до 4,91 (2012).

Основные положения.

АФО щитовидной железы и ее значение для организма.

Щитовидная железа (ЩЖ) – паренхиматозный орган небольшого размера, расположенный в передней области шеи впереди гортани и верхних хрящей трахеи.

Орган состоит из двух долей и перешейка, который находится (на уровне дуги перстневидного хряща гортани). Щитовидная железа покрыта соединительнотканной капсулой, которая сращена с гортанью. От капсулы - внутрь железы отходят слабо выраженные перегородки — трабекулы. Паренхима железы состоит из долек, которые образованы фолликулами, являющимися структурно-функциональными элементами щитовидной железы. Стенки фолликулов образованы одним слоем тироцитов — секреторных эндокриноцитов, лежащих на базальной мембране. Каждый фолликул оплетает густая сеть кровеносных капилляров. На первом году жизни ребенка ЩЖ весит 1—2,5 г. Масса железы у взрослого человека составляет 20—30 г. Артериальную кровь ЩЖ получает через правую и левую верхние и нижние щитовидные артерии и иногда низшую щитовидную артерию. Венозный отток осуществляется по верхним и средним и нижним щитовидным венам во внутреннюю яремную вену. Иннервируется орган по средствам нервов от шейных узлов симпатических стволов, участвующие в образовании сплетений вокруг сосудов, подходящих к железе, а также от верхнего и возвратного гортанного нервов. Лимфоток осуществляется в щитовидные, предгортанные, пред- и паратрахиальные лимфатические узлы.

Значение щитовидной железы для организма.

Щитовидная железа вырабатывает тироксин и трийодтиронин. Функцией этих гормонов является стимуляция окислительных процессов в клетках организма. Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на белковый, углеводный, жировой, водный и минеральный обмен, на рост, развитие и дифференцировку тканей.

Также в стенках фолликулов щитовидной железы между тироцитами и базальной мембраной, а также между фолликулами располагаются крупные светлые, так называемые

парафолликулярные клетки, которые синтезируют тирокальцитонин, который участвует в регуляции обмена кальция и фосфора, а также задерживает (резорбцию) кальция из костей и уменьшает содержание кальция в крови.

Этиология.

Можно сказать, что заболевание раком щитовидной носит мультифакториальный характер, основу угрозы появления рака ЩЖ составляют такие факторы как:

1. Эндогенный гормональный факторы (повышение уровня тиреотропного гормона гипофиза)
2. Гендерный факторы (женщины, длительное время страдающие дисгормональными заболеваниями или опухолевыми заболеваниями женских половых органов и молочных желез, мужчины любого возраста с узловыми образованиями).
3. Генетический фактор (наследственная предрасположенность к опухолям и дисфункции желез внутренней секреции)
4. мутации генов BRAF, RET, NRAS, KRAS;
5. Возрастной фактор (лица с узловыми образованиями ЩЖ старше 55 лет и моложе 25л.)
6. Экзогенный физический фактор (общее или местное воздействие на область головы и шеи ионизирующим излучением, особенно в детском возрасте, гамма-облучение, рентген обследование).

В группу риска по возникновению рака щитовидной железы входят пациенты:

- С быстро растущими узловым или многоузловым зобом
- Пациенты с рецидивирующим эутиреоидным узловым зобом
- Пациенты с аденомой или аденоматозом ЩЖ
- Пациенты с йододефицитным диффузным зобом
- Пациенты с аутоиммунным тиреоидитом

Синдромы при раке щитовидной железы.

Син-ом Ван Вика – Грамбаха – сочетание первичного гипотиреоза и гиперпролактинемии.

1) при развитии гипотиреоза в препубертатном периоде отмечают преждевременное половое созревание, галакторею, минометроррагии.

2) послеродовой с-ом Хеннеса – Росса характеризуется нарушениями менструального цикла вплоть до аменореи, галактореей.

*в лаб. Показателях: понижен тироксин, трийодтиронин и лютеинизирующий гормоны, повышен ТТГ и тиролиберин.

С-ом множественных эндокринных неоплазий – заболевания с аутосомно-доминантной экспрессией, при которых выявляются опухоли нейроэктодермального происхождения и/или гиперплазии в более чем двух эндокринных органах.

С-ом Вермера (множественная эндокринная неоплазия типа I, МЭН 1):

- 1) Первичный гипопаратиреоз 90% случаев.
- 2) Опухоли аденогипофиза (аденомы, секретирующие пролактин, СТГ, АКТГ) в 50%.
- 3) Опухоли из островковых клеток (глюкагонома, инсулинома, гастринома, ВМПома) более чем в 50% случаев.
- 4) Опухоли надпочечников – гиперплазия или аденома надпочечников в 40% случаев.
- 5) Заболевания зитовидной железы, аденомы или злокачественные опухоли (кроме медуллярной карциномы), тиреотоксикоз, коллоидный зрб и хронический лимфоцитарный тиреоидит 20% случаев.
- 6) Редкие сопутствующие нарушения (рак легкого, липомы, полипоз желудка, опухоли яичек, шванномы).

МЭН типа IIa (с-ом Сиппла):

- **Медуллярный рак щитовидной железы** – билатеральные опухоли, высокая частота региональных и отдаленных метастазов, типичные опухолевые маркеры – повышения уровня кальцитонина и гистаминазы. Клинические признаки – у 1/3 больных диарея, возможно развитие карциноидного с-ома и с-ома Иценко-Кушинга.
- **Феохромоцитома** – гормонально-активная опухоль надпочечников. 70%
больных - поражения носят двусторонний, множественный характер.
Диагностическое определение катехоламинов в крови и моче.
- **Гиперплазия или солитарные опухоли паращитовидных желез** – клинические признаки гиперпаратиреоза, первый клинический симптом заболевания.

МЭН типа IIb (с-ом Горлина):

- 1) медуллярная карцинома щитовидной железы 100% случаев
- 2) феохромоцитома 30% случаев
- 3) первичный гиперпаратиреоз менее 5% случаев
- 4) прогерия
- 5) воронкообразная деформация грудной клетки
- 6) утолщение нервов роговицы
- 7) ганглионевромы [желудочно-кишечного тракта](#)
- 8) мегаколон
- 9) нейропатия

*множественные нейрономы слизистых оболочек более чем в 95% случаев.

С-ом Карни – аутосомно-доминант, развитие пятнистой пигментации кожи, эндокринопатии, эндокринных и не эндокринных опухолей.

Гистологическая классификация опухолей ЩЖ.

- Папиллярный рак.

- Фолликулярный рак (более благоприятный; медленно растет; редко метастазы в регионарные лу).
- Медуллярный рак (С-клетки; самый неблагоприятный; очень быстро растет; метастазы в легкие, кости; радиорезистентный; диарея и судороги из-за повышения кальцитонина).
- Недифференцированный рак (анapластический):
 - веретёноклеточный;
 - гигантоклеточный;
 - мелкоклеточный.
- Низкодифференцированный рак

Диагностика.

При сборе анамнеза нужно учитывать, что рак ЩЖ чаще протекает бессимптомно. Пациент может пожаловаться на наличие опухолевого образования на передней поверхности шеи.

Изменение контуров шеи. Плотность узла, ограниченная подвижность. Шейная лимфаденопатия. Также в жалобы могут входить осиплость голоса, дисфагия.

Дополнительные методы исследования включают в себя: оценка уровня тиреотропного гормона и кальцитонина. УЗИ щитовидной железы, л/у. Пункционная биопсия узла щитовидной железы, л/у с цитологическим исследованием. Рентген ОГК. КТ ОГК. УЗИ ОБП. Сцинтиграфия щитовидной железы и всего тела. КТ с контрастированием сосудов.

Ларингоскопия.

При проведении сцинтиграфии щитовидной железы в качестве радиофармацевтического препарата обычно применяют изотопы йода (^{123}I , ^{125}I , ^{131}I), реже $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат. На сцинтиграммах видны «холодные» узлы (не накапливают радиофармакологический препарат); «горячие» (накапливают радиофармакологический препарат активнее, чем окружающая ткань щитовидной железы); «тёплые» (с промежуточным накоплением радиофармакологического препарата). Узлы злокачественной опухоли чаще бывают «холодными», а доброкачественные образования - «тёплыми» и «горячими».

Интраоперационная диагностика включает прицельную пункционную биопсию, изготовление мазков-отпечатков с опухоли и срочное гистологическое исследование удалённой ткани.

Рекомендовано использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009):

- 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 (опухоль);
- V категория – подозрение на злокачественную опухоль;
- VI категория – злокачественная опухоль.

Лечение.

Общие принципы первичного лечения РЩЖ:

- При подтверждении/наличии подозрений по результатам ТАБ папиллярной, фолликулярной, медуллярной или недифференцированной карциномы рекомендуется сразу выполнить хирургическое вмешательство в объеме, адекватном распространенности опухоли.
- При медуллярном РЩЖ при любом размере первичной опухоли показан минимальный объем операции – тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией (VI уровень)
- При папиллярном и фолликулярном РЩЖ при опухоли до 2 см (стадия T1) без данных о наличии регионарных и/или отдаленных метастазов достаточным объемом в большинстве наблюдений является гемитиреоидэктомия. В остальных ситуациях рекомендуется тиреоидэктомия. Центральная лимфодиссекция (VI уровень) может выполняться при наличии клинических данных об измененных лимфоузлах. При доказанных метастазах в лимфоузлах II-VII уровнях показана лечебная центральная лимфодиссекция.

Лечение регионарных метастазов:

- Одно- или двусторонняя шейная лимфодиссекция рекомендуется при поражении ЛУ, определяемом при УЗИ и морфологически (I–VII уровни).
- Профилактическая центральная лимфодиссекция (ЦЛД) (VI уровень, ипси- или билатеральная) рекомендована при распространенной форме первичной опухоли (T3 или T4); дооперационно верифицированных метастазах в ЛУ боковой клетчатки шеи (cN1b).

- Рекомендуется радикальная или модифицированная шейная лимфодиссекция при УЗ-признаках измененных ЛУ и морфологическом подтверждении (+ смыс из пункционной иглы на ТГ) их метастатического поражения.

Лечение медуллярного РЩЖ. При медуллярном раке щитовидной железы при любом размере опухоли рекомендуется тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией (VI уровень). Удаление лимфатических узлов других уровней показано при цитологическом (+ смыс из пункционной иглы на кальцитонин) подтверждении их метастатического поражения. При нерезектабельном местнораспространенном опухолевом процессе или наличии отдаленных метастазов, а также доказанном (RECIST) прогрессировании опухоли рекомендуется проведение терапии вандетанибом. Терапия левотироксином в заместительном режиме (уровень ТТГ в пределах диапазона референсных значений нормы).

Лечение высокодифференцированного рака ЩЖ. Послеоперационная терапия радиоактивным йодом (радиойодаблация) абсолютно показана пациентам с дифференцированным раком ЩЖ высокой и умеренной группы клинического риска. С целью подготовки к РЙТ рекомендуется отменить левотироксин за 4 недели до процедуры (у детей – за 3 недели), а также придерживаться йод-ограниченной диеты в течение как минимум 2 недели, в течение 3 мес. избегать КТ с йод-содержащими контрастами. Минимальный уровень ТТГ для проведения РЙТ – выше 30 мЕд/л.

При выявлении йод-накапливающих очагов опухоли рекомендуются повторные сеансы терапии радиоактивным йодом до полного отсутствия накопления йода в очагах и уровня тиреоглобулина < 2 нг/л. Диапазон рекомендованных активностей при проведении послеоперационной РЙТ (радиойодаблации) колеблется от 30 до 100 мКи в зависимости от включения пациента в группу послеоперационной стратификации риска рецидива.

Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов направлена на компенсацию послеоперационного гипотиреоза, супрессивная – на подавление ТТГ зависимого роста опухолевых клеток. Препаратом выбора является левотироксин. Режимы терапии левотироксином:

- Супрессивная терапия – целевое значение ТТГ $< 0,1$ и $> 0,05$ мЕд/л, св.Т4 не превышает верхнюю границу нормы (послеоперационная высокая группа риска ВДРЩЖ, при динамическом наблюдении - группа структурного рецидива опухоли или отсутствия биохимической ремиссии)
- Умеренная супрессивная терапия – целевое значение ТТГ 0,1–0,5 мЕд/л. (послеоперационная оценка - умеренная группа риска больных ВДРЩЖ)
- Заместительная терапия – ТТГ 0,5– 2 мЕд/л (послеоперационная низкая группа риска больных ВДРЩЖ, больные МРЩЖ, АРЩЖ, при динамическом наблюдении – группа биохимической ремиссии)

Лечение анапластического рака ЩЖ. Эффективных способов лечения анапластической карциномы не существует, и это заболевание практически неизменно приводит к летальному

исходу. После постановки диагноза анапластической карциномы по результатам патоморфологического исследования крайне важно в короткие сроки определить возможность радикального удаления опухоли. В случае если опухоль операбельна, рекомендовано выполнить радикальную тиреоидэктомию с избирательной резекцией всех пораженных локальных или регионарных структур и ЛУ. В течение всего лечения необходимо обращать внимание на проходимость дыхательных путей.

При анапластическом раке щитовидной железы с паллиативной целью рекомендовано применять следующие режимы химиотерапии: Паклитаксел 60-100 мг / м² + карбоплатин АУС 2 в/в еженежельно или Паклитаксел 135-175 мг/м² + карбоплатин АУС 5-6 в/в раз в 3-4 недели или Доцетаксел 20 мг/м² + доксорубицин 20 мг / м² в/в раз в 3 недели.

Таргетная терапия. Нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медуллярный рак щитовидной железы - показано назначение вандетаниба (Капрелса) в дозе 300 мг в сутки до окончания действия клинического эффекта препарата. Селективный ингибитор тирозинкиназы – снижает 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 радиойодрезистентности – показано назначение сорафениба в дозе 800 мг в сутки. Мультикиназный ингибитор, уменьшает пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* путем подавления внутриклеточных киназ (с-RAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT- 3, RET, VEGFR-1, VEGFR- 2, VEGFR-3 и PDGFR- β). Влияет на сигнальные системы опухолевой клетки, процессы ангиогенеза и апоптоза.

Заключение.

Ознакомившись с приведенным выше материалом, можно сделать выводы, что успех лечения рака щитовидной во многом зависит от гистологического типа опухоли, сроке обнаружения заболевания и наличия отдаленных метастатических очагов. Зачастую для лечения рака щитовидной железы используется комбинированный метод, сочетающий хирургическое лечение и лучевую терапию. В большинстве случаев при папиллярном и фолликулярном РЩЖ при опухоли до 2 см., без данных о наличии регионарных и/или отдаленных метастазов достаточным объемом в большинстве наблюдений является гемитиреоидэктомия. В остальных ситуациях рекомендуется тиреоидэктомия. Центральная лимфодиссекция может выполняться при наличии клинических данных об измененных лимфоузлах. При доказанных метастазах в лимфоузлах II-VII уровнях показана лечебная центральная лимфодиссекция. Помимо этого, для лечения

нерезектабельной местнораспространенной или метастатической медуллярной формы рака щитовидной железы используют таргетную терапию препаратом вандетаниб. Радиойодтерапию, в свою очередь, применяют после хирургического лечения с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани, йодпозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином.

Список литературы.

- Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. Том 7, #3, 2017, спецвыпуск 2;
- Онкология: учебник / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 920 с.: ил.
- Интернет-портал российского общества клинической онкологии RosOncoWeb.