

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

Зав.кафедрой: д.м.н., доцент Зуков Р.А.

Руководитель ординаторы: к.м.н., доцент Гаврилюк Д.В.

РЕФЕРАТ на тему: «Папиллярный ракак щитовидной железы»

Выполнил:
Ординатор 1 года Обучения,
Топалян Х.А.

Оглавление

1. Введение
 2. Эпидемиология рака щитовидной железы
 3. Классификация рака щитовидной железы по стадиям
 4. Клиническая картина
 5. Диагностика рака щитовидной железы
 6. Лечение
 7. Прогноз
- Литература

Введение:

Нашим родителям и учителям посвящается

Рак щитовидной железы (РЩЖ) - наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль органов эндокринной системы. Злокачественные новообразования щитовидной железы (ЩЖ) довольно полиморфны по гистологическим типам и вариантам, клиническому течению и прогнозу. Большинство случаев РЩЖ представлено опухолями с низким потенциалом опухолевой агрессии и благоприятным прогнозом, однако среди карцином ЩЖ есть немало клинически агрессивных опухолей, представляющих угрозу для жизни больного. Вряд ли какая-либо еще злокачественная опухоль у человека представлена таким разнообразием гистологических и клинических форм заболевания, наследственных и спорадических вариантов, радиационно-индуцированных случаев. За последние два десятилетия в связи с широким внедрением УЗИ с прицельной пункционной биопсией узла ЩЖ и цитологической диагностики заболеваемость РЩЖ значительно увеличилась и продолжает расти во всем мире. В России, а также Беларуси и на Украине актуальность проблемы РЩЖ многократно возросла после аварии на Чернобыльской АЭС.

Щитовидная железа является наиболее радиочувствительным органом человеческого тела. Ионизирующее облучение ЩЖ значительно увеличивает риск развития папиллярного РЩЖ. До начала 1990-х гг. считалось, что канцерогенный эффект может быть обусловлен только внешним облучением ЩЖ в детском и подростковом возрасте. Широко применявшаяся в середине XX века дистанционная гамма-терапия пролиферативных и воспалительных заболеваний в области головы и шеи у детей и подростков имела следствием значительный рост заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) спустя 8-10 лет после облучения. Обнаруженный после чернобыльской аварии драматический рост случаев РЩЖ у детей и подростков, проживающих на загрязненных территориях Беларуси, России и Украины, сначала вызвал недоверие, а затем шокировал мировое научное сообщество. Международная коллегия патологов провела верификацию всех зарегистрированных на тот момент злокачественных опухолей ЩЖ и подтвердила диагноз РЩЖ в подавляющем большинстве случаев. Частота РЩЖ оказалась тем выше, чем меньше был возраст ребенка на момент облучения и выше плотность загрязнения населенного пункта, что не оставляло никаких сомнений в причине явления. Наибольшее число случаев РЩЖ у детей и подростков зарегистрировано в Беларуси, территория которой в наибольшей степени подверглась радионуклидному загрязнению. Спустя более 20 лет года после аварии на ЧАЭС заболеваемость РЩЖ среди лиц, облученных в детском и подростковом возрасте, все еще остается аномально высокой. Среди детей, родившихся после чернобыльской аварии, заболеваемость РЩЖ сопоставима с наблюдавшейся в данной возрастной группе до катастрофы. Как показывает анализ заболеваемости РЩЖ у лиц, ЩЖ которых подвергалась ионизирующему облучению (лучевая терапия, выжившие после бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, ядерные испытания на Маршалловых островах), «реализация» радиационно-индуцированных РЩЖ в облученной популяции продолжается около 30-40 лет.

Эпидемиология:

Во-вторых, воздействие неблагоприятных экологических факторов, прежде всего радиации. В результате аварии на Чернобыльской АЭС 26 апреля 1986 года в окружающую среду попало 1,76 ЭБк (экса-

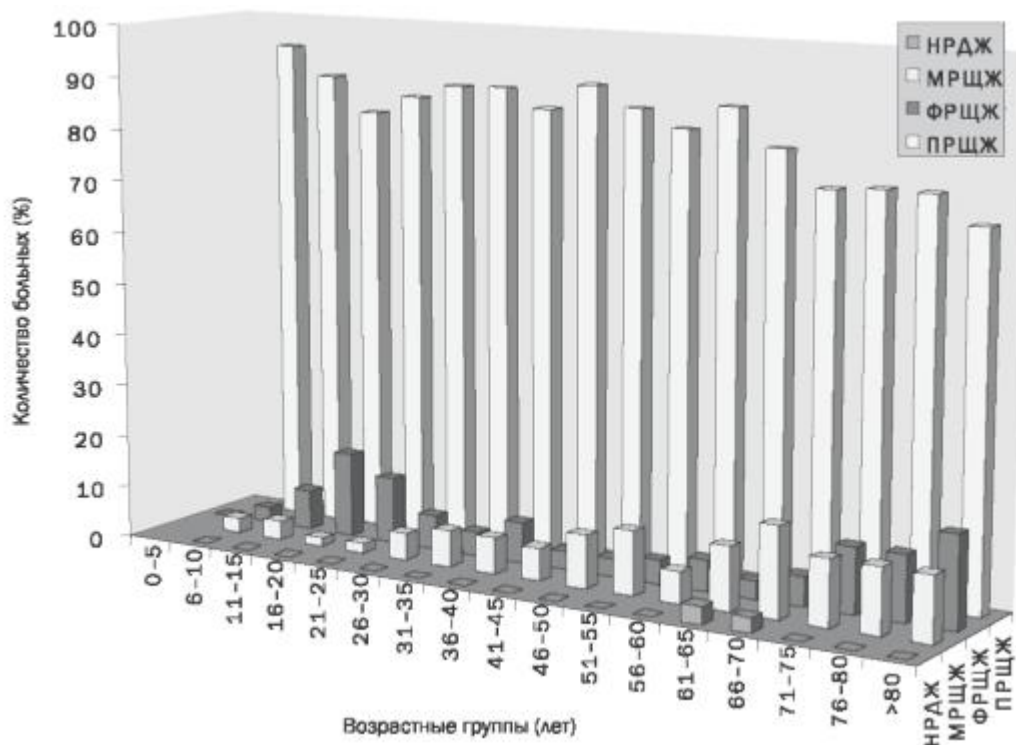


Рис. 2.3. Распределение больных по возрасту и гистологическому типу РЩЖ (собственные данные)

беккерель, экз=10¹⁸), или 47,57 МКи (мегакюри, мега=10⁶), радиоактивного ¹³¹I (общая оценка - 380 МКи различных радионуклидов), которые в виде осадков загрязнили около 150 тыс. км² территории СНГ и до 50 тыс. км² стран Европы. В Беларуси радиоактивному заражению подверглись южные, юго-западные, центральные и восточные регионы, на Украине - в основном северная часть страны, в России - некоторые центральные и юго-западные области (Брянская, Орловская, Тульская и Калужская). «Йодный удар» в большей или меньшей мере подверглось в общей сложности около 6 млн человек, проживавших в загрязненных районах. Из них приблизительно 1,5-2 млн были на момент возможного облучения моложе 18 лет, т.е. в той возрастной группе, для которой риск развития РЩЖ максимален.

Драматический рост заболеваемости ПРЩЖ был отмечен с 1991 г., сначала у детей, а затем у подростков (рис. 2.4).

Наибольшее количество случаев РЩЖ в этих группах было зарегистрировано соответственно в 1996 и 2001 гг., что на пиковых значениях позволило говорить о 10-100-кратном росте заболеваемости. К настоящему времени (2006-2008 гг.) этот показатель

снизился практически до фонового уровня. Всего в Беларуси было зарегистрировано более 1200 заболевших детей и подростков, на Украине - около

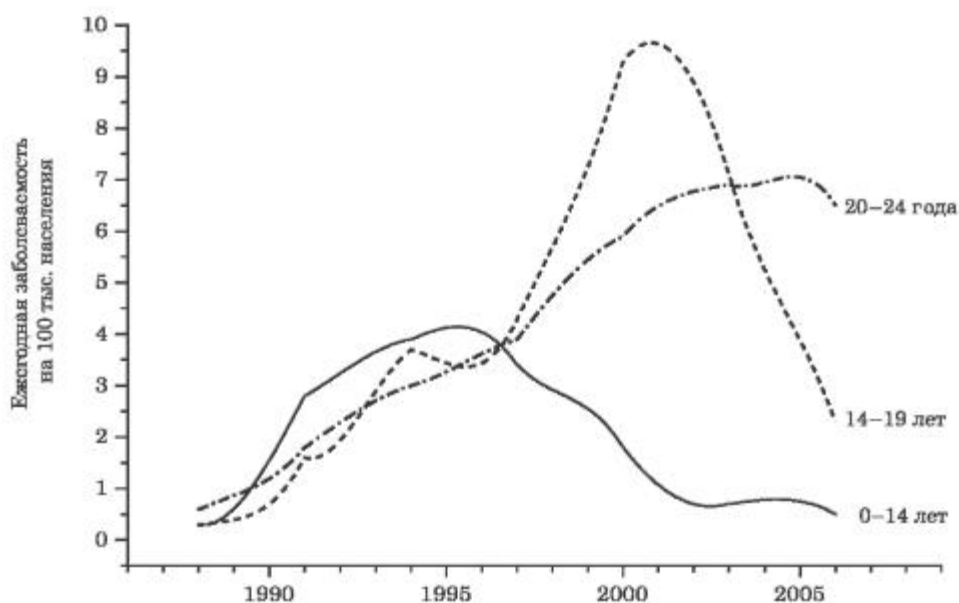


Рис. 2.4. Заболеваемость раком щитовидной железы лиц, подвергшихся радиационному воздействию в возрасте 0-18 лет вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в республике Беларусь. Показатель приведен на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы (адаптировано из: *Demidchik Y.E., Saenko V.A., Yamashita S, 2007*)

700 и еще около 300 случаев - в России. В отличие от этих возрастных групп, заболеваемость среди молодых взрослых пациентов продолжает расти, и будет ли наблюдаться ее снижение в будущем - пока остается неясным. В целом в течение 20 лет после аварии среди населения загрязненных территорий в трех наиболее пострадавших странах диагностировано около 5 тыс. случаев РЩЖ, и по некоторым оценкам общее количество заболевших РЩЖ вследствие чернобыльской катастрофы может составить до 15 тыс. человек. Необходимо помнить, что повышенный риск развития РЩЖ у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в возрасте до 18 лет, остается повышенным на протяжении всей жизни, поэтому мониторинг этой группы населения необходимо продолжать еще как минимум на протяжении

25-50 лет.

Ряд европейских стран, которых в той или иной степени коснулись следы чернобыльских выбросов, в частности Швеция, Финляндия, Австрия, Великобритания и Швейцария, также сообщили о росте заболеваемости РЩЖ среди молодого населения, однако масштаб прироста в них существенно ниже, чем в пострадавших странах СНГ.

Значительный прогресс также достигнут в раннем, в том числе доклиническом, выявлении наследственных случаев медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) благодаря молекулярно-генетической диагностике унаследованной онкомутации в гене *RET* и целенаправленному скринингу носителей данной мутации среди кровных родственников. Скрининг позволяет обеспечить доклиническую диагностику заболевания, гораздо успешнее лечить этих пациентов на самой ранней стадии развития карциномы и даже выполнять превентивное хирургическое вмешательство.

По-видимому, и далее стремительно развивающиеся возможности современной высокотехнологичной диагностики «скрытой» опухолевой патологии различных органов будут все больше снабжать информацией об истинной заболеваемости раком многих локализаций. Важно уметь предвидеть, какие из них потенциально могут создать угрозу для здоровья пациента, а какие нет. От этого будет зависеть и правильность выбранной тактики ведения пациента, и клинический прогноз.

Классификация:

В Международной гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованной Международным агентством по изучению рака (МАИР) в 2004 г., злокачественная опухоль щитовидной железы может быть представлена одним из гистологических типов, приведенных ниже в табл. 3.1.

Внутри гистологических типов папиллярного и фолликулярного рака ЩЖ, кроме классических вариантов строения карцином, в классификации выделено несколько гистопатологических вариантов (табл. 3.2).

Целью любой клинической классификации злокачественных новообразований является попытка ранжировать пациентов на основе учета прогностических факторов, информация о которых известна до начала лечения или становится доступной в его процессе. Общепризнанной во всем мире является классификация Международного противоракового союза (*франц.* Union Internationale Contre le Cancer, UICC) по системе pTNM. Данная система стадирования впервые предложенная в 1943 г. Pierre Denoix из Института Густава Руси (Франция), в 1982 г. предложенная им система стадирования была официально признана и рекомендована международным онкологическим сообществом, а в 2002 г. состоялся ее очередной (шестой) пересмотр. Данная система стадирования учитывает морфологические характеристики первичной опухоли (Tumor), состояния регионарных лимфатических узлов (Lymph Nodes) и наличие отдаленных метастазов (Distant Metastases). Индекс p

Таблица 3.1. Гистологические типы рака щитовидной железы согласно Международной гистологической классификации ВОЗ, 2004 г.

Наименование	Синонимы
Папиллярная карцинома	Ппапиллярно-фолликулярная карцинома
Фолликулярная карцинома	Онкоцитарная карцинома Гюртлеклеточная карцинома Солидная карцинома
Медуллярная карцинома	Солидная карцинома с амилоидозом стромы С-клеточная карцинома Компактно-клеточная карцинома Нейроэндокринная карцинома ЩЖ
Низкодифференцированная карцинома	Низкодифференцированная фолликулярная карцинома Солидный вариант фолликулярной карциномы Низкодифференцированная папиллярная карцинома Трабекулярная карцинома Инсулярная карцинома
Недифференцированная (анapластическая) карцинома	Веретоноклеточная, или гигантоклеточная, карцинома Плеоморфная карцинома Метapластическая карцинома Карциносаркома
<i>Другие, чрезвычайно редко встречающиеся злокачественные опухоли ЩЖ</i>	
	Смешанная фолликулярная С-клеточная карцинома
Смешанная медуллярная и фолликулярно-клеточная карцинома	Смешанная медуллярная и папиллярная карцинома Композитная карцинома
	Смешанная фолликулярно-медуллярная карцинома Карцинома из стволовых клеток

Карцинома с тимусоподобной дифференцировкой	Лимфоэпителиома-подобная карцинома ЩЖ Интра tiroидная эпителиальная тимомы Первичная тимомы ЩЖ
Веретеновидноклеточная	
с тимусоподобной дифференцировкой	Веретеноклеточная опухоль ЩЖ с муцинозными кистами
карцинома	Тироидная тимомы у детей
Плоскоклеточная карцинома	
Мукоэпидермальная карцинома	
Муцинозная карцинома	
Склерозирующая мукоэпидермальная с	
эозинофилией карцинома	
Саркомы ЩЖ: ангиосаркома, фибросаркома, лейомиосаркома и т.п.	
Вторичная (метастатическая) злокачественная опухоль ЩЖ	

Таблица 3.2. Гистопатологические варианты папиллярного и фолликулярного РЩЖ согласно Международной гистологической классификации ВОЗ, 2004 г.

Гистопатологические варианты	
	Классический вариант
	Фолликулярный вариант
	Макрофолликулярный вариант
	Онкоцитарный (гюртлеклеточный) вариант
	Светлоклеточный вариант
Гистологический тип опухоли	Диффузный склерозирующий вариант
	Высококлеточный вариант
Папиллярная карцинома	Столбчатоклеточный вариант
	Солидный вариант
	Криброзный вариант
	Вариант с фисциитоподобной стромой
	Вариант с фокальным инсулярным компонентом
	Вариант с веретеноклеточной и гигантоклеточной карциномой

Вариант с плоскоклеточной или мукоэпидермоидной карциномой

Смешанный папиллярно-медуллярный вариант

Папиллярная микрокарцинома
Классический вариант

Фолликулярная карцинома Гюртлеклеточный (онкоцитарный, оксифильный) вариант
Светлоклеточный вариант

обозначает, что стадирование производится на основе патологоанатомических (pathological) данных. Если гистологическое исследование по каким-либо причинам не выполнялось, то опухоль стадируется по системе TNM, т.е. без индекса «р» впереди. В США действует классификация Американской объединенной комиссии по раку (American Joint Comission on Cancer (AJCC), последняя (6-я) редакция которой аналогична классификации pTNM (UICC). До 2003 г. действовала предыдущая, 5-я редакция pTNM (1997), которая получила широкое распространение в России, и многие онкологи по сей день пользуются старой классификацией.

Клиника:

ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Папиллярная карцинома - дифференцированная злокачественная опухоль из фолликулярного эпителия ЩЖ. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) - наиболее часто встречающийся гистологический тип рака щитовидной железы (РЩЖ). Его доля в общей структуре злокачественных заболеваний ЩЖ составляет 65-80%. Синоним: папиллярная аденокарцинома.

Опухоль может развиваться как в нормально расположенной ЩЖ, так и в эктопированной тироидной ткани. Повышенный риск развития ПРЩЖ имеют больные с семейным полипозом (семейный полипоз кишечника, синдром Гарднера, синдром Туркота). ПРЩЖ диагностируется у 1,2-2% больных с данным видом заболевания. Кроме того, вероятность РЩЖ выше у пациентов при наличии в семейном анамнезе случаев ФРЩЖ или ПРЩЖ. Семейные случаи составляют 3-6,8% случаев этих опухолей. Вероятность развития ПРЩЖ повышается также у пациентов, подвергшихся облучению в детском или подростковом возрасте.

Средний возраст выявления заболевания, по данным разных авторов, колеблется от 34 до 44 лет; причем 60% наблюдений приходится на возрастной период от 30 до 60 лет. Женщины болеют чаще, чем мужчины, соотношение 2:1 или 3:1, а у жителей Японии оно достигает 9:1 и даже

13:1.

Заболевание проявляется у 67% больных наличием узла в ЩЖ, в 13% - узлом в ЩЖ и увеличением лимфатических узлов шеи и в 20% только увеличением лимфатических узлов шеи. Причем у 4% больных, чаще это пациенты молодого возраста, при наличии клинически определяемых метастазов в лимфатические узлы шеи (одиночных или множественных) даже в результате проведения тщательного клинического обследования опухоль в ЩЖ обнаружить не удастся. Размеры опухоли на момент выявления широко варьируют, но в среднем составляют 2-3 см в диаметре. Опухоли чаще не инкапсулированы, солидного характера (рис. 6.1, см. на вклейке), но в 7% могут иметь кистозные изменения (рис. 6.2, см. на вклейке).

Наличие собственной капсулы может отмечаться в 30-40% наблюдений. Полностью инкапсулированные опухоли выявляются в 7-20% случаев (рис. 6.3, см. на вклейке). Множественные опухолевые очаги, по данным большинства авторов, определяются у 20-30% больных (рис. 6.4, см. на вклейке), хотя есть отдельные работы, где сообщается о более высокой частоте мультифокальности опухолевого роста, которая может достигать 55-80%. Выход опухоли за пределы капсулы ЩЖ выявляется у 14-15% больных (рис. 6.5, см. на вклейке).

Опухоль часто прорастает в мышцы, реже в возвратный нерв и трахею. Опухолевый процесс в 20-40% случаев протекает на фоне хронического тиреоидита, в 2-4% - диффузного токсического зоба и в 10-41% - узлового зоба.

Метастазы в лимфатические узлы шеи диагностируются в 40-50% наблюдений. Кистозные изменения в метастатически пораженных лимфатических узлах встречаются чаще в первичной опухоли, в 20% наблюдений. Причем в 6% выявляются полностью замещенные

кистозным содержимым образования, которые в случаях единичного метастаза и отсутствия явного узла в ЩЖ могут ошибочно приниматься за боковую кисту шеи.

Отдаленные метастазы диагностируются менее чем у 10% больных. Наиболее часто ПРЩЖ метастазирует в легкие, реже в кости, еще реже в печень, мозг, слюнные железы, ЦНС и внутрикожно. Durante C. et al. (2006) по результатам анализа 444 больных с отдаленными метастазами отмечают, что поражение легких значительно чаще выявляется у молодых пациентов до 20 лет. В то же время метастазы в кости почти в 1,5 раза чаще выявляются у больных старше 60 лет, чем у пациентов более молодого возраста. У взрослых более трети случаев отдаленных

метастазов удается выявить при рентгенологическом исследовании еще на дооперационном этапе.

Кроме классического ПРЩЖ выделяется еще ряд гистопатологических вариантов, некоторые из них имеют особенности клинического течения и прогноза.

6.1.1. Гистопатологические варианты папиллярного рака щитовидной железы

Фолликулярный вариант. Опухоли имеют преимущественно или исключительно фолликулярное строение в сочетании с наличием ядерных изменений и биологических свойств, характерных для ПРЩЖ. Их доля в структуре ПРЩЖ, по данным разных авторов, колеблется от 9 до 29%. Этот гистологический вариант опухоли был впервые описан Crile и Hazard в 1953 г. как альвеолярный вариант папиллярной карциномы. Термин «фолликулярный вариант ПРЩЖ» был введен Lindsay в 1960 г. В 1977 г. в работе Chen и Rosai был проведен подробный анализ деталей морфологического строения данного вида опухолей. В этой же работе описаны шесть наблюдений инфильтративного фолликулярного варианта ПРЩЖ, характеризующегося агрессивным клиническим течением заболевания. Позже подобные опухоли стали обозначать термином «диффузный фолликулярный вариант ПРЩЖ», однако до настоящего времени эти карциномы не выделены в отдельную нозологическую форму.

Средний возраст больных фолликулярным вариантом ПРЩЖ составляет 40-46 лет. Однако данный вариант карциномы часто находят и у молодых пациентов. Он диагностирован у 21% больных ПРЩЖ детей и подростков Беларуси и у 19% в нашей группе пациентов. Среди больных с данным вариантом карциномы, как и при других вариантах ПРЩЖ, отмечается преобладание женщин, которые составляют 76-80% от всех больных с данным вариантом ПРЩЖ. Клиническое течение данного варианта опухоли отличается разнообразием. В среднем прогноз заболевания сходен или несколько лучше, чем у классического ПРЩЖ. У большинства больных фолликулярным вариантом ПРЩЖ (до 78%) отмечается формирование собственной капсулы у опухоли. Кистозные изменения встречаются в 13% наблюдений, чаще чем при ПРЩЖ сосочкового строения. Кальцинаты выявляются реже, чем при других типах ПРЩЖ. Выход опухоли за пределы

капсулы ЩЖ диагностируют в 6-18% наблюдений. Множественные опухолевые фокусы выявляют у 9-13% больных. Однако Passler C et al. (2003) сообщают о выявлении мультифокальности у 32% больных с фолликулярным вариантом ПРЩЖ, причем в 19% опухолевые очаги были обнаружены в обеих долях ЩЖ. Метастазы в лимфатические узлы шеи диагностируются в 11-24% наблюдений. Причем неинкапсулированные карциномы метастазируют значительно чаще, чем инкапсулированные, - 65% (см. клинический пример 1) против 5% соответственно. В группе инкапсулированных

опухолей вероятность поражения лимфатических узлов шеи значительно выше в случаях наличия >4 фокусов инвазии (в собственную капсулу или сосуды)

- 42%, чем при наличии меньшего количества фокусов инвазии - 0% (см. клинический пример 2). Отдаленные метастазы при фолликулярном гистопатологическом варианте ПРЩЖ диагностируются у 0-2,4% больных. Они могут выявляться как при неинкапсулированных карциномах, так и в отдельных случаях при наличии у опухоли собственной капсулы. Так, Baloch и LiVolsi, 2000 сообщают о выявлении метастазов в кости у пяти пациентов с инкапсулированным фолликулярным вариантом ПРЩЖ. Причем опухоли ЩЖ при первоначальном гистологическом исследовании были ошибочно расценены, как фолликулярные аденомы. Пяти- и десятилетняя выживаемость - 96% и 89%.

Неблагоприятным клиническим течением отличаются редкий диффузный или мультинодулярный фолликулярный вариант ПРЩЖ. Данный тип опухоли впервые описан в 1990 г. Sobrinho-Simões M. et al. Он составляет до 5% от всех случаев фолликулярного варианта ПРЩЖ. Этот вариант карциномы развивается преимущественно у женщин молодого возраста. Соотношение мужчин и женщин, по данным Ivanova R. et al. (2002), составляет 1:9. Средний возраст пациентов - 26 лет. Карциномы могут быть представлены либо в виде множества неинкапсулированных фокусов, у которых отсутствуют четко определяемые границы, либо в виде диффузного поражения ткани ЩЖ. Опухолевый процесс характеризуется обширным поражением одной или обеих долей ЩЖ. Гистологическая картина вариабельна, но с преобладанием микрофолликулярного и трабекулярного строения. Ядерные изменения сходны с таковыми при «классическом» ПРЩЖ. В опухолевой ткани не выявляется очагов некроза, лимфоцитарной инфильтрации, фиброза. Псаммомные тела и фигуры митоза выявляются редко. Характерно наличие инва-

зии в сосуды. Выход опухоли за пределы капсулы ЩЖ диагностируется у 80% больных. Метастазы в регионарные лимфатические узлы выявляются в 65-80% наблюдений. Отдаленные метастазы диагностируются чаще, чем при других вариантах ПРЩЖ (см. клинический пример 3).

Клинический пример 2. Больная 33 лет. Узел в ЩЖ выявлен при профосмотре. Была выполнена ТАБ, по данным ЦИ - картина зоба.

При динамическом наблюдении в течение 4 лет произошел рост узла до 4 см. Была выполнена повторная ТАБ, цитологическое заключение

- фолликулярная опухоль ЩЖ. При поступлении в клинику ГУ МРНЦ РАМН в правой доле определялся эластичный узел до 3,5 см в диаметре. Шейные лимфатические узлы не увеличены. По данным УЗИ - в правой доле есть узловое образование 4x2x3 см, изоэхогенное, с четкими ровными контурами, с кистозной дегенерацией в центральной части. При пересмотре цитологических препаратов

- картина фолликулярной опухоли ЩЖ. Больной было выполнено хирургическое лечение - ГТЭ с иссечением паратрахеальной клетчатки справа. При срочном гистологическом исследовании диагностирована фолликулярная опухоль ЩЖ, признаков инвазивного роста обнаружено не было. По результатам окончательного гистологического

исследования: инкапсулированный ПРЩЖ, фолликулярный вариант, с минимальной инвазией в собственную капсулу и ее сосуд. Микрометастаз в один из лимфатических узлов. При наблюдении в течение 8 лет рецидива заболевания не выявлено.

Клинический пример 3. Больная 16 лет. Мама заметила у девочки деформацию шеи. При УЗИ выявлено диффузное увеличение правой доли ЩЖ и вторичные изменения в лимфатических узлах шеи. Была выполнена ТАБ правой доли ЩЖ и лимфатического узла шеи вдоль яремной вены на стороне опухоли. При ЦИ в мазках обнаружены клетки ПРЩЖ. При поступлении в клинику ГУ МРНЦ РАМН больная жалоб не предъявляла. При осмотре отмечалась деформация шеи за счет увеличения ЩЖ. Правая доля при пальпации имела плотную консистенцию, узлы четко не определялись. На границе средней и верхней трети шеи, справа, рядом с яремной веной обнаружен единичный плотный лимфатический узел. При УЗИ правая доля была резко увеличена в размерах, деформирована, узловое образование в ней четко не определялись. Вся доля структурно неоднородна. Определялись множественные визуально измененные лимфатические узлы в паратрахеальной области и вдоль сосудистого пучка шеи справа. При рентгенологическом исследовании легких патологии выявлено не было. Больной было проведено хирургическое лечение: ТТЭ, иссечение центральной клетчатки шеи, ФФИ клетчатки шеи справа. Макроскопически правая доля увеличена в размерах, на разрезе она практически полностью замещена опухолью. Карцинома представлена множеством фокусов, не имеющих четких границ. По данным гистологического исследования, неинкапсулированный ПР

ЩЖ, имеющий фолликулярное строение, прорастающий капсулу ЩЖ до прилежащих скелетных мышц, диффузно распространяющийся на ткань правой доли и перешейка. В опухолевой ткани отсутствовали лимфоцитарная инфильтрация, фиброзные изменения и псаммомные тела. Были выявлены множественные метастазы в лимфатические узлы центральной и боковой клетчатки шеи. В последующем при проведении радиойодлечения было выявлено накопление радиофармпрепарата (РФП) в легких и диагностировано их метастатическое поражение. В последующем было отмечено появление изменений на рентгенограммах в виде диссеминированных мелких очагов. В результате проведения 7 сеансов радиойодлечения удалось добиться стабилизации процесса. Через 6 лет после хирургического лечения местного или регионарного рецидива не выявлено. Сохраняются мелкие очаговые изменения в легких, прогрессирования заболевания не отмечается.

Диагностика:

С другой стороны, в последнее время резко возросло число случаев РЩЖ выявляемых случайно (при УЗИ), когда опухоль ЩЖ имеют небольшие размеры и не определяются при пальпации.

Наиболее частым поводом обращения к врачу служит выявление самим больным или кем-то из его родственников деформации шеи, обусловленной или узлом в щитовидной железе (рис. 7.3, см. на вклейке), или увеличенным лимфатическим узлом шеи (рис. 7.4, см. на вклейке).

Нередко опухоли обнаруживаются случайно во время профосмотра или при УЗИ. Осиплость голоса, обусловленная прорастанием и разрушением опухолью возвратного нерва, нарушение дыхания, сдавлением трахеи опухолью или метастатическими лимфатическими узлами, кровохарканье, возникающее при прорастании опухолью трахеи, нарушение проглатывания пищи в результате вовлечения в опухолевый процесс пищевода встречаются редко, приблизительно у 3% больных.

Пальпация щитовидной железы (ЩЖ) позволяет оценить консистенцию узлов, их подвижность и смещаемость тканей над ними. Она также может дать представление о наличии или отсутствии увеличенных лимфатических узлов шеи. Опухолевый узел в ЩЖ чаще определяется как безболезненный плотно-эластичный или плотный узел, смещающийся при глотании. Однако клиническая картина может сильно варьировать. При фолликулярном раке щитовидной железы (ФРЩЖ) опухоли чаще определяются как мягко-эластичные или эластичные образования, при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) и медуллярном раке щитовидной железы (МРЩЖ) - как плотно-эластичные или плотные узлы. Инкапсулированные опухоли пальпируются как образования с гладкой, ровной поверхностью, неинкапсулированные - как плотные узлы, иногда с неровной, бугристой поверхностью. При выходе опухоли за пределы капсулы ЩЖ с инфильтрацией и прорастанием окружающих тканей она оценивается как несмещаемый или ограниченно смещаемый плотный или хрящевой плотности узел. Наличие увеличенных регионарных

лимфатических узлов является вторым по частоте встречаемости симптомом РЩЖ. Чаще они определяются по ходу сосудисто-нервного пучка шеи. При этом пальпируются единичные или множественные, в виде цепочки, увеличенные, эластичные или плотные лимфатические узлы, чаще легко, а в некоторых случаях плохо смещаемые; иногда они сливаются в конгломерат.

Конечно, выявление одиночного плотного фиксированного узла в ЩЖ и плотных, асимметрично увеличенных лимфатических узлов шеи (при отсутствии других причин аденопатии воспалительного генеза) является признаком,стораживающим в отношении РЩЖ. Однако они не являются специфичными симптомами злокачественного процесса. Хрящевая плотность узлов определяется у 6% пациентов при РЩЖ и в 1,7% при узловом зобе. Доброкачественная тиреоидная патология по данным гистологического исследования, диагностируется у 50% пациентов с плотными при пальпации узлами (рис. 7.5, см. на вклейке), у 29% пациентов с несмещаемыми, фиксированными узлами и у 17% при наличии паралича голосовых связок.

Кроме того, 20% опухолевых узлов более 1,5 см в максимальном измерении при пальпации вообще не определяются. При этом в 10% наблюдений опухоль прорастала капсулу ЩЖ и в 40% имели место регионарные метастазы. Пальпация позволяет заподозрить опухолевое поражение лимфатических узлов не более чем у 40% больных, имеющих регионарные метастазы, однако и у 29% пациентов с узловым зобом при пальпации также могут выявляться увеличенные лимфатические узлы шеи.

Еще одним настораживающим признаком является наличие у больных диареи. Диарея - наиболее часто выявляемый гормонально-индуцированный клинический симптом при медулярном РЩЖ. Некоторые авторы сообщают о наличии этого признака у 30% больных. Однако по нашему опыту диарея наблюдалась не более чем у 5% пациентов с МРЩЖ, чаще при распространенных случаях заболевания. Гормональные факторы, обуславливающие развитие диареи, не определены, однако наиболее вероятной причиной является гиперпродукция простагландинов, 5-гидрокситриптамина, кининов, кальцитонина и вазоактивного интестинального пептида.

Кроме того, у больных медулярным РЩЖ, хотя и крайне редко, может развиваться синдром Кушинга вследствие гиперпродукции опухолью адренокортикотропного гормона (АКТГ), проопиомеланокортина, кортиколиберина (КРГ) или АКТГ/КРГ-подобных пептидов.

Большинство описанных в литературе случаев синдрома Кушинга у больных МРЩЖ возникали при прогрессировании заболевания, часто при наличии отдаленных метастазов, и развивались спустя многие годы после удаления опухоли ЩЖ. Однако имеются единичные сообщения о развитии синдрома Кушинга у больных МРЩЖ без метастатического поражения, когда удаление первичной опухоли приводило к полному исчезновению симптомов.

Очень специфичную внешность имеют больные с синдромом МЭН 2Б. Для них характерны «марфаноидная» внешность (вытянутое лицо, оттопыренные уши), низкий рост, толстые, бугристые губы, широкие, редко посаженные зубы. Могут выявляться третье веко, прогнатия, «готическое» небо, широкое основание носа. Из скелетных аномалий нередко наблюдаются впалая грудь, кифоз, лордоз, сколиоз, вальгусная деформация коленных суставов.

У некоторых больных с МЭН 2Б может выявляться кожный амилоидоз, чаще в виде уртикарной сыпи на коже спины.

К факторам риска РЩЖ многие авторы относят:

- отягощенный радиационный анамнез;
- быстрое увеличение размеров узла;
- детский возраст;
- мужской пол;
- отягощенный семейный анамнез.

Действительно, повышенный риск РЩЖ имеется у больных, перенесших в детстве или юности *облучение области головы и шеи* (с лечебной целью или вследствие воздействия радиоактивных загрязнений).

Быстрый рост опухоли (чаще всего безболезненный) в определенной степени может свидетельствовать в пользу злокачественности процесса. Однако быстрое увеличение размеров ЩЖ может наблюдаться также и при узловом зобе, особенно в случаях кровоизлияния в узел.

Лечение:

Тактика лечения разных гистологических типов рака щитовидной железы (РЩЖ) имеет существенные различия. Лечение РЩЖ начинается с **хирургического вмешательства**, возможность радикального выполнения которого значительно улучшает прогноз. В лечении медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) на хирургическом лечении делается особенный акцент ввиду того, что это единственный потенциально-радикальный метод лечения. При папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ), фолликулярном раке щитовидной железы (ФРЩЖ) и часто при низкодифференцированном раке щитовидной железы (НРЩЖ) в качестве адъювантной лучевой терапии применяется **радиойодтерапия (РЙТ)**. Всем больным ПРЩЖ, ФРЩЖ и НРЩЖ независимо от объема операции назначается постоянная **супрессивная терапия тироксином (СТТ)**. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и химиотерапия имеют очень ограниченную эффективность и применяются в основном в паллиативных и иногда в адъювантных целях. Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ), а также НРЩЖ редко диагностируются на операбельной стадии, поэтому методами лечения является ДЛТ и/или химиотерапия. При лечении поздних стадий РЩЖ в настоящее время изучается клиническая эффективность различных видов таргетной терапии.

Общие вопросы хирургического лечения

Хирургическое вмешательство, если оно выполнимо, - всегда первый и потому базисный метод лечения мест-

но-распространенного РЩЖ. При различных гистологических типах РЩЖ имеются особенности биологического «поведения» карциномы, что закономерно отражается на особенностях клинического течения и, в свою очередь, на выборе оптимального плана лечения для больного.

Показания к операции с подозрением на РЩЖ:

- в биоптате узла ЩЖ и/или лимфатического узла шеи обнаружены клетки РЩЖ (или подозрительные на таковые);
- цитологическая картина фолликулярной опухоли при ТАБ узла(ов) ЩЖ;
- увеличение узла (узлов) ЩЖ на фоне супрессивного лечения тироксином при наличии клинических и эхографических признаков, подозрительных на РЩЖ;
- обнаружение при рентгенографии легких метастатического поражения при наличии опухоли в ЩЖ и/или метастазов РЩЖ в лимфатические узлы шеи и/или высокого уровня специфического опухолевого маркера РЩЖ (ТГ, КТ) в сыворотке крови.

Объем операции на ЩЖ и регионарном лимфатическом коллекторе зависит от гистологического типа карциномы, ее размера и инвазивных свойств, возраста пациента и степени регионарной и/или отдаленной метастатической диссеминации. Необходимо как можно более точно оценить эти характеристики на предоперационном этапе и дополнить во время операции.

Во время операции для уточнения распространенности опухоли на шее необходимо:

- изучить удаленный макропрепарат с целью оценки прорастания опухолью собственной капсулы, капсулы ЩЖ, окружающих тканей, а также выявления дополнительных очагов опухолевого роста в ткани железы и метастазов в лимфатических узлах шеи;
- произвести маркировку и описание фрагмента(ов) макропрепарата с указанием анатомической топографии, органной или тканевой принадлежности удаленных фрагментов;
- при неопределенном результате предоперационного цитологического исследования ЦИ целесообразно направить опухоль на **срочное гистологическое исследование (СГИ)**, которое при небольших ее размерах (менее 0,5 см) можно заменить срочным цитологическим исследованием мазков-отпечатков опухоли. Ограничение по размеру для СГИ связано с тем, что при малых размерах опухоли слишком мало (или вовсе не остается) патологического матери-

ала для заключения в парафиновый блок. С другой стороны, в подобных ситуациях актуальность СГИ по замороженным срезам невысока ввиду того, что при небольшом размере опухоли достаточной операцией на ЩЖ является ГТЭ. Гораздо больше в такой ситуации беспокоит риск не получить гистологического заключения ввиду недостаточного количества ткани опухоли в парафиновом блоке. Окончательное заключение о местной и регионарной распространенности РЩЖ формируется на основании гистологического исследования по парафиновым блокам. Стадия М, характеризующая наличие отдаленных метастазов, может быть дополнена после выполнения первого послеоперационного курса РИТ (радиойодотерапии). Распространенность опухолевого процесса характеризуется по международной классификации pTNM Международного противоракового союза (UICC, 6-я ред., 2002) с присвоением соответствующей клинической стадии

чтобы обеспечить эутироидный статус больного. Пациенту в течение многих лет будет проводиться гормональная супрессия секреции ТТГ, что еще более снизит функциональный резерв резидуальной тироидной ткани. Нелишним будет обратить внимание на то, что назначаемая больному доза тироидных гормонов для супрессии ТТГ после субтотальной тироидэктомии сопоставима с таковой после тотальной тироидэктомии.

Некоторые отечественные авторы различают субфасциальную и экстрафасциальную технику удаления ЩЖ. На наш взгляд, при подозрении на опухолевую природу заболевания рассматривать саму возможность выполнения субфасциального удаления ткани ЩЖ неуместно. В зарубежной клинической практике при подозрении на опухоль ЩЖ такое деление вообще не используется. Собственная капсула ЩЖ служит ее составной анатомической частью, выполняя роль биологического барьера. С анатомической и онкохирургической точек зрения, при поражении злокачественной опухолью паренхиматозного органа более обоснованным выглядит полное или частичное (анатомической части) его удаление в собственной капсуле. Это же отвечает и принципам абластики. Врачу-патологу также необходимо оценить состояние капсулы ЩЖ при микроскопическом исследовании. Доводы о якобы меньшей частоте хирургических осложнений при субфасциальном удалении ЩЖ вряд ли можно признать состоятельными ввиду того, что параситовидные железы и гортанные нервы расположены за пределами

собственной капсулы ЩЖ, а сохранение их строится на использовании совсем иных подходов.

Тотальная или околототальная тироектомия, по мнению подавляющего большинства зарубежных клиницистов и международных онкологических ассоциаций, - это наиболее предпочтительная операция для больных ДРЩЖ высокого и среднего клинического риска рецидива. Выполнение ТТЭ в данной клинической группе существенно улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости. У больных ДРЩЖ с низким клиническим риском рецидива и/или прогрессирования, которые имеют высокие показатели выживаемости, объем операции на ЩЖ может быть ограничен ГТЭ. В целом у 5-10% пациентов, которым выполняется ГТЭ, возникает местный рецидив опухоли в оставленной противоположной доле ЩЖ. Кроме того, у них гораздо выше по сравнению с теми, кому выполнена ТТЭ и проведена РЙТ, риск развития регионарного рецидива (30-40%) и прогрессирования опухоли с развитием отдаленных метастазов

(10-15%). У больных МРЩЖ во всех случаях показана ТТЭ во всех случаях. При НРЩЖ и АРЩЖ выполнение ТТЭ чаще всего ограничено неоперабельностью, но при операбельных случаях выполнение ТТЭ более чем оправдано.

Хирургическое лечение РЩЖ ставит целью удаление не только всей или части ЩЖ, но и пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов. Поэтому хирургическое вмешательство на ЩЖ часто дополняется иссечением клетчатки с лимфатическими узлами различных уровней регионарного лимфатического оттока. При РЩЖ выделены два последовательно поражаемых барьера (эшелона) регионарного лимфатического оттока. В первую очередь - это центральная клетчатка шеи, или VI уровень (см. табл. 3.4, рис. 3.1). Метастатическое поражение лимфатических узлов этого уровня при РЩЖ происходит в 60-80% случаев. Следующим эшелоном регионарного лимфатического оттока является боковая (латеральная) клетчатка шеи. Топически она разделена на четыре этажа: верхний (I и II уровень), средний (III уровень), нижний (IV уровень), а также заднешейный треугольник шеи (V уровень). При РЩЖ обычно поражаются лимфатические узлы вдоль внутренней яремной вены от двубрюшной мышцы до ключицы (IIA-IV уровни), а также надключичные (уровень VB) лимфатические узлы. Неблагоприятным с точки зрения прогноза считается поражение лимфатической узлов передневерхнего средостения (VII уровень). В клинической классификации центральная клетчатка выделена в качестве первого лимфатического барьера при РЩЖ, на следующем этапе регионарной диссеминации происходит поражение латеральной клетчатки шеи.

Прогноз:

Радикальность лечения - единственный из всех прогностических факторов, который находится в руках лечащего врача, при этом необходимо выбрать радикальную и в то же время адекватную распространенности опухолевого процесса и потенциалу клинической агрессивности опухоли тактику лечения. Избыточный радикализм не улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости, но повышает риск необоснованной инвалидизации больного и сопряжен с ростом числа осложнений в результате лечения.

Первая попытка клинического стадирования больных РЩЖ с учетом прогностических факторов была предпринята Roualle H.L. (Великобритания) в 1950 г. на основе анализа 100 случаев заболевания. Предложенная им классификация выглядела следующим образом.

Стадия Характеристика

I	Злокачественная опухоль, неожиданно обнаруженная при гистологическом исследовании и полностью удаленная
II	Опухоль в пределах капсулы ЩЖ, но имеются клинически подозрительные очаги опухоли на шее
III	Опухоль с признаками инвазии и прорастания в окружающие ткани, но хирургически операбельная
IV	Неоперабельная опухоль с прорастанием в окружающие ткани, наличие отдаленных метастазов или обширный рецидив после удаления опухоли

Дальнейшие патоморфологические и клинические исследования позволили выделить гистологические типы РЩЖ и детально изучить особенности их клинического течения, ретроспективный анализ позволил определить прогностические факторы, достоверно влияющие на безрецидивную и общую выживаемость больных РЩЖ. Учет этих факторов позволяет осознанно выбирать оптимальную тактику лечения и режим динамического наблюдения.

При РЩЖ на прогноз оказывают значительное влияние:

- гистологический тип РЩЖ;
- наличие отдаленных метастазов;
- размер и инвазивные свойства первичной опухоли, в частности прорастание капсулы ЩЖ;
- метастазы в регионарные лимфатические узлы, особенно в боковой лимфатический коллектор (уровень I-V);
- возраст (до или после 45 лет) учитывается в классификации при дифференцированных гистологических типах, но при медулярном раке щитовидной железы (МРЩЖ), низкодифференцированном раке щитовидной железы (НРЩЖ) и анапластическом раке щитовидной железы (АРЩЖ). При последних двух карциномах ЩЖ это объясняется чрезвычайно высокой агрессивностью этих карцином, а также тем, что минимальный возраст больных НРЩЖ чаще всего превышает 50 лет, а АРЩЖ встречается в еще более пожилом возрасте - после 60 лет.

Список литературы:

Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению / П.О. Румянцев, А.А. Ильин, У.В. Румянцева, В.А. Саенко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 448 с.: ил.