

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДЕТСКОМ И ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Минск БГМУ 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

**РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В ДЕТСКОМ И ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2022

УДК 616.441-006-053.2/.7(075.8)
ББК 54.15я73
P19

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 20.04.2022 г., протокол № 4

Авторы: М. В. Фридман, В. В. Барьяш, А. Э. Колобухов, В. А. Прохоров,
А. В. Прохоров

Рецензенты: канд. мед. наук, доц., зав. каф. онкологии Белорусской ме-
дицинской академии последипломного образования А. Г. Жуковец; д-р мед. наук,
проф., зав. каф. эндокринологии Белорусского государственного медицинского
университета Т. В. Мохорт

Рак щитовидной железы в детском и юношеском возрасте :
P19 учебно-методическое пособие / М. В. Фридман [и др.]. – Минск :
БГМУ, 2022. – 35 с.

ISBN 978-985-21-1116-4.

Изложены основные вопросы эпидемиологии, классификации, клиники, диагно-
стики, лечения высокодифференцированного фолликулярно-клеточного и медулляр-
ного рака щитовидной железы у детей и подростков.

Предназначено для студентов 5-го курса лечебного и педиатрического факульте-
тов по дисциплине «Онкология».

УДК 616.441-006-053.2/.7(075.8)
ББК 54.15я73

ISBN 978-985-21-1116-4

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2022

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 6 ч.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) в детском и юношеском возрасте до недавнего времени считался относительно редкой патологией. Эпидемиология заболевания изменилась после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Частота детского РЩЖ значительно выросла на 4-м году после катастрофы, через несколько лет кривая заболеваемости достигла пика и плавно опустилась, что связано с взрослением популяции, ставшей главной «мишенью» радиоактивного йода. В настоящее время количество заболевших детей и подростков остается довольно высоким. Соответственно, знание белорусскими врачами-онкологами особенностей РЩЖ у детей и подростков напрямую влияет на качество оказания специализированной помощи.

Цель занятия: приобрести современные научные знания об эпидемиологии, этиологии, морфогенезе, клинике, диагностике, лечении, принципах динамического наблюдения РЩЖ в детском и юношеском возрасте.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с эпидемиологией и этиологией РЩЖ в детском и юношеском возрасте.
2. Изучить особенности морфогенеза данного вида опухолей, принципы их классификации и морфологические характеристики.
3. Изучить клинические проявления РЩЖ в детском и юношеском возрасте.
4. Ознакомиться с диагностическим алгоритмом и его особенностями.
5. Получить представление о современных подходах к лечению пациентов с данной патологией.
6. Ознакомиться с принципами и особенностями динамического наблюдения за пациентами с РЩЖ в детском и юношеском возрасте.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы необходимо повторить разделы теоретических дисциплин и знать:

- анатомию и физиологию щитовидной железы (ЩЖ);
- патологическую анатомию ЩЖ;
- опухолевые и неопухолевые заболевания ЩЖ;
- методы обследования при заболеваниях ЩЖ.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомия ЩЖ и ее особенности.
2. Физиология ЩЖ, ее гормоны.
3. Патологическая анатомия опухолевых и неопухолевых заболеваний ЩЖ.
4. Болезни ЩЖ и методы их выявления.
5. Наблюдение за пациентами, оперированными по поводу узлового зоба.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Дефекты развития ЩЖ.
2. Заболеваемость РЩЖ в настоящее время.
3. Смертность пациентов с высокодифференцированными формами РЩЖ.
4. Две формы РЩЖ, которые наблюдаются в Республике Беларусь в настоящее время.
5. Гистологическая форма РЩЖ у детей, которая встречается наиболее часто.
6. Формы РЩЖ, происходящие из фолликулярных (главных) клеток.
7. Гистологическая форма, для которой наиболее характерна наследственная предрасположенность.
8. Множественная эндокринная неоплазия 2А типа.
9. Множественная эндокринная неоплазия 2В типа.
10. Синдром Гарднера.
11. Синдром Коудена.
12. Синдром Пейтца–Егерса.
13. Карни-комплекс.
14. Группы лимфатических узлов, которые считаются регионарными для РЩЖ.
15. Основные клинические симптомы РЩЖ.
16. Методы исследования, применяемые в диагностике РЩЖ.
17. Операции при РЩЖ.
18. Обоснование тиреоидэктомии при лечении РЩЖ у детей.
19. Показания к выполнению гемитиреоидэктомии у детей.
20. Показания к выполнению профилактической тиреоидэктомии у детей.
21. Показания к проведению радиоiodтерапии у детей.
22. Показания к применению супрессивной гормонотерапии у детей.
23. Показания к применению заместительной гормонотерапии у детей.
24. Динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими лечение по поводу РЩЖ.
25. Роль тиреоглобулина и тиреокальцитонина в динамическом наблюдении.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) у детей и подростков (до 18 лет включительно) продолжительное время был редкой и малоизученной патологией. Длительный период публиковались описания единичных случаев заболевания, и лишь в 50-х гг. прошлого века появились работы с детальным анализом десятков наблюдений.

При рассмотрении вопросов этиологии, канцерогенеза, диагностики и лечения РЩЖ у несовершеннолетних пациентов следует отметить:

- высокую актуальность темы, поскольку во многих странах имеет место подъем показателей заболеваемости;
- широкое использование молекулярно-генетических методов исследования для доказательства этиологических и клинко-морфологических различий карцином, а также с целью улучшения дооперационной верификации злокачественной опухоли;
- непрекращающиеся попытки модифицировать лечебную тактику с упором на индивидуальные клинко-морфологические характеристики заболевания.

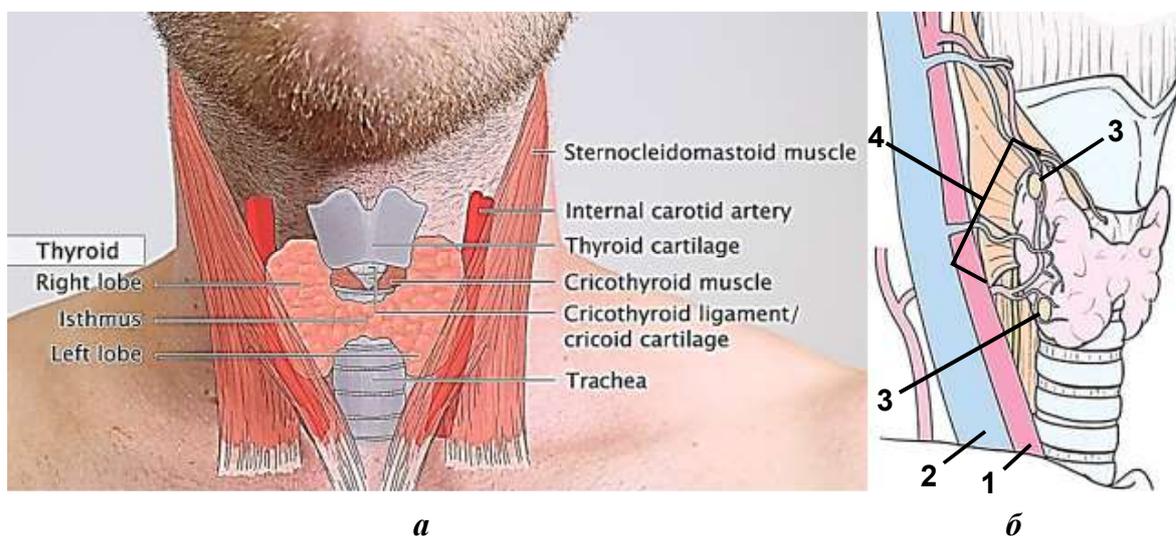
КРАТКИЕ ДАННЫЕ ОБ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Щитовидная железа (ЩЖ) относится к наиболее ранним функциональным органам зародышевого организма. Процесс формирования и дифференциации ЩЖ заканчивается на 12-й нед. внутриутробного развития.

После рождения ЩЖ состоит из двух несимметричных долей (как правило, правая доля большего размера), соединенных перешейком. Приблизительно у 40 % людей наблюдается пирамидная доля. Кровоснабжение осуществляется из верхних и нижних щитовидных артерий, иннервация — от системы блуждающего нерва (верхней сердечной ветвью), от возвратного нерва, а также всеми веточками шейного отдела пограничного симпатического ствола. Верхняя и средняя щитовидные вены впадают во внутреннюю яремную вену, нижняя и непарная вены — в плечеголовную (рис. 1). Лимфатические сосуды собирают лимфу в предгортанные, паратрахеальные, претрахеальные, медиастинальные (верхний отдел) и глубокие шейные (яремные) лимфатические узлы.

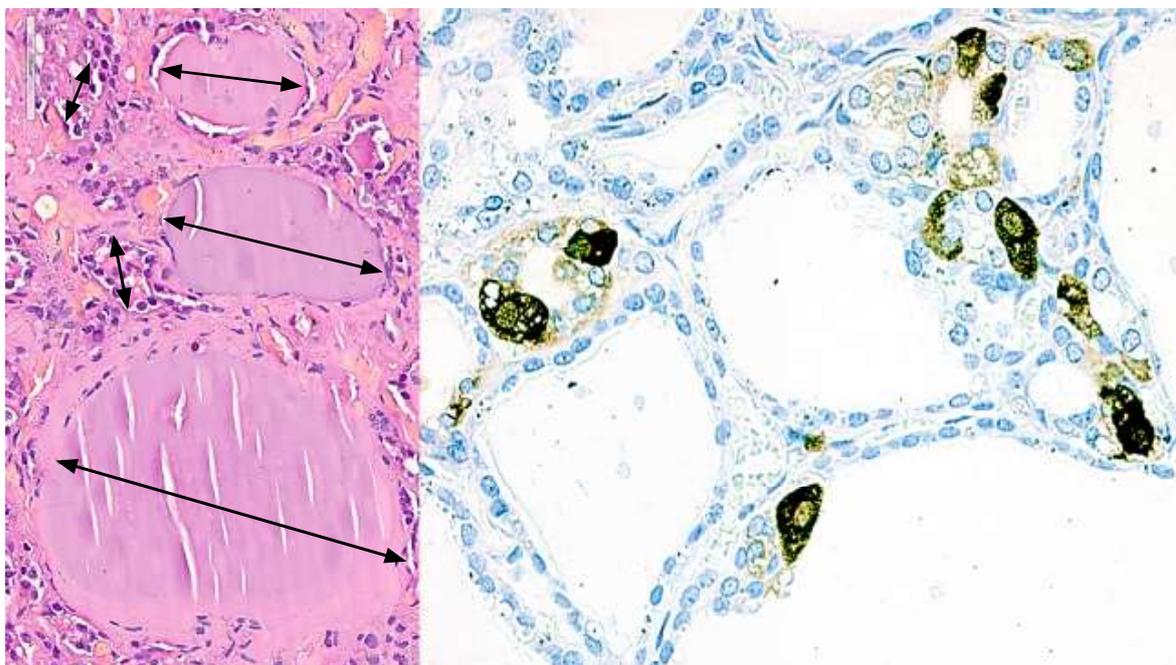
Неизменная ЩЖ красновато-коричневого цвета, мягкая, зернистая на разрезе. Средние размеры доли: длина 5–7 см, ширина 3–4 см, толщина 1,5–2 см. Масса ЩЖ у новорожденных 1,5–2 г, у взрослых 14–20 г. Возрастная инволюция у женщин наступает после 55 лет, у мужчин — после 60 лет.

К особенностям ЩЖ детей, в отличие от взрослых, относятся: гораздо меньший размер фолликулов, состояние коллоида (десквамативный и переходный тип строения с усиленной резорбцией коллоида и голокриновым типом секреции), неразвитость соединительнотканых прослоек (за счет этого паренхима представлена крупными дольками, а строма богато васкуляризирована).



a

б



в

Рис. 1. Щитовидная железа:

a — топографическая анатомия (amboss.com);

б — кровоснабжение и иннервация (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21800365/>): 1 — общая сонная артерия; 2 — внутренняя яремная вена; 3 — паращитовидные железы; 4 — возвратный гортанный нерв (расположен глубже ветвей нижней щитовидной артерии);
в — микроскопическое строение: слева — фолликулы разного размера, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; справа — фолликулы, выстилающие фолликулярные клетки, в цитоплазме парафолликулярных клеток визуализируется кальцитонин (коричневое окрашивание: иммуногистохимическое исследование с антителом calcitonin, clone CL1948), $\times 400$

Дефекты развития ЩЖ, опухоли и опухолевидные образования, возникающие из эмбриональных смещений, следующие:

- отсутствие ЩЖ, аномалии формы и расположения (например, кольцевидная или заградная ЩЖ);
- персистенция и киста щито-язычного протока;
- хористии, гетеротопии и гетероплазии (интратиреоидная паращитовидная железа; элементы тимуса; хрящ с очагами эндохондрального окостенения; кисты, выстланные плоским или реснитчатым эпителием; скелетная мускулатура; ткани слюнной железы);
- тератомы (у новорожденных и детей, как правило, доброкачественные, у взрослых чаще злокачественные);
- параганглиома (источник развития — параганглии вблизи капсулы ЩЖ);
- эктопическая тимома (в том числе и карцинома эктопированного тимуса);
- интратиреоидная аденома паращитовидной железы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

РЩЖ на протяжении длительного времени остается доминирующей формой среди всех злокачественных новообразований эндокринных желез. С 80-х гг. прошлого столетия отмечается значительный рост показателей заболеваемости РЩЖ во многих странах, причем связь с уровнем экономического развития не прослеживается.

Так, в США произошло удвоение частоты вновь выявленных случаев и РЩЖ вышел на 6–7-е место по заболеваемости среди европеоидных женщин. В Республике Беларусь число пациентов, состоящих на учете 5 и более лет, в 2011 г. было равно 11 247, а в 2020 г. — 17 657. Заболеваемость выросла с 12,2 до 12,8 случаев на 100 тысяч населения, при этом смертность осталась на невысоком уровне: 0,5 на 100 тысяч, а у пациентов с высокодифференцированными формами РЩЖ еще ниже — 0,28–0,3 на 100 тысяч населения, причем средний возраст умерших — 68–70 лет. С 2011 г. до настоящего времени показатель смертности при РЩЖ не изменяется. Более 95 % пациентов живут дольше 25 лет вне зависимости от распространенности опухолевого процесса.

В Республике Беларусь преимущественно распространены две этиологические формы РЩЖ: радиогенная (обусловленная, главным образом, последствиями аварии на Чернобыльской АЭС) и спонтанная (спорадическая), не связанная с действием ионизирующего излучения. Как правило, клини-

ческое течение РЩЖ медленное и благоприятное. У 95 % пациентов РЩЖ выявляется при проведении профилактических осмотров.

РЩЖ возникает у лиц, проживающих в местностях как с недостатком, так и с избытком йода. У женщин карцинома встречается гораздо чаще, чем у мужчин (соотношение 4–6 : 1). Возрастная заболеваемость имеет волнообразный характер с подъемом в промежутке от 30 до 60 лет. Средний возраст пациентов с папиллярной карциномой, как в Беларуси, так и в других странах мира, составляет 46–47 лет.

Любое ретроспективное исследование по чернобыльской тематике начинается с вопроса, у каких пациентов РЩЖ считается радиоиндуцированным. Известно, что с 26 апреля по 28 июля 1986 г. продолжалось действие так называемого «йодного удара» — выбросов в окружающую среду изотопов йода. Соответственно, можно выделить три группы детей и подростков в зависимости от даты рождения:

- облученных в детском возрасте (от 0 до 14 лет на момент аварии) за счет попадания внутрь организма радиоактивного йода с продуктами питания (молоко и т. д.);
- облученных внутриутробно (рожденные в период с 29 июля 1986 г. по 31 марта 1987 г.);
- заболевших РЩЖ, развитие которого не связано с внутренним (постчернобыльским) облучением.

Наибольшее число случаев РЩЖ было диагностировано у пациентов из южных областей Республики Беларусь, в максимальной степени подвергшихся радиоактивному поражению.

Дозовая нагрузка на клетки ЩЖ у детей и взрослых, проживающих на одной территории и в одно время подвергшихся «йодному удару» (1986 г.), значительно отличается (табл. 1), что связано с особенностями метаболизма.

Таблица 1

Оценка доз на щитовидную железу от поступления I^{131} для населения Республики Беларусь

Регион (область)	Размер популяции	Доза на щитовидную железу, Грей	
		для детей 1 года	для взрослых
Брестская	1 408 000	0,12	0,026
Витебская	1 410 000	0,007	0,002
Гомельская	1 651 000	0,75	0,15
Гродненская	1 154 000	0,028	0,06
Минская	1 587 000	0,016	0,005
Могилевская	1 280 000	0,13	0,031
г. Минск	1 518 000	0,1	0,018

Есть биологические причины, по которым можно было бы ожидать, что маленькие дети будут иметь большую чувствительность к радиационно-индуцированному канцерогенезу. В процессе развития ЩЖ растет относительно быстро (в возрасте от 1 до 10 лет ее масса увеличивается в 10 раз), к концу подросткового возраста скорость роста очень низкая, и на протяжении большей части взрослой жизни одна из 1000 клеток находится в цикле в любой момент времени, а масса органа остается постоянной. Точечные мутации наиболее вероятны в период S-фазы клеточного цикла, и, следовательно, в более быстро делящихся клетках можно ожидать большую частоту мутаций. ЩЖ взрослого не поддерживается стволовыми клетками, а способность тироцитов к росту ограничена. В связи с этим вероятность мутаций снижается по мере взросления и будет очень низкой во взрослой жизни. Этот механизм объясняет возрастное изменение риска развития РЩЖ после воздействия излучения.

РЩЖ представлен, главным образом, сосочковой морфологической формой — папиллярным раком. Частота этой опухоли в Республике Беларусь составляет 95–97 %. Подъем и снижение заболеваемости в возрастных группах 4–10 лет (препубертатный период), 11–14 лет (возраст полового созревания) и 15–18 лет (подростки) по 5-летним периодам показан на рис. 2 (данные Белорусского канцер-регистра).

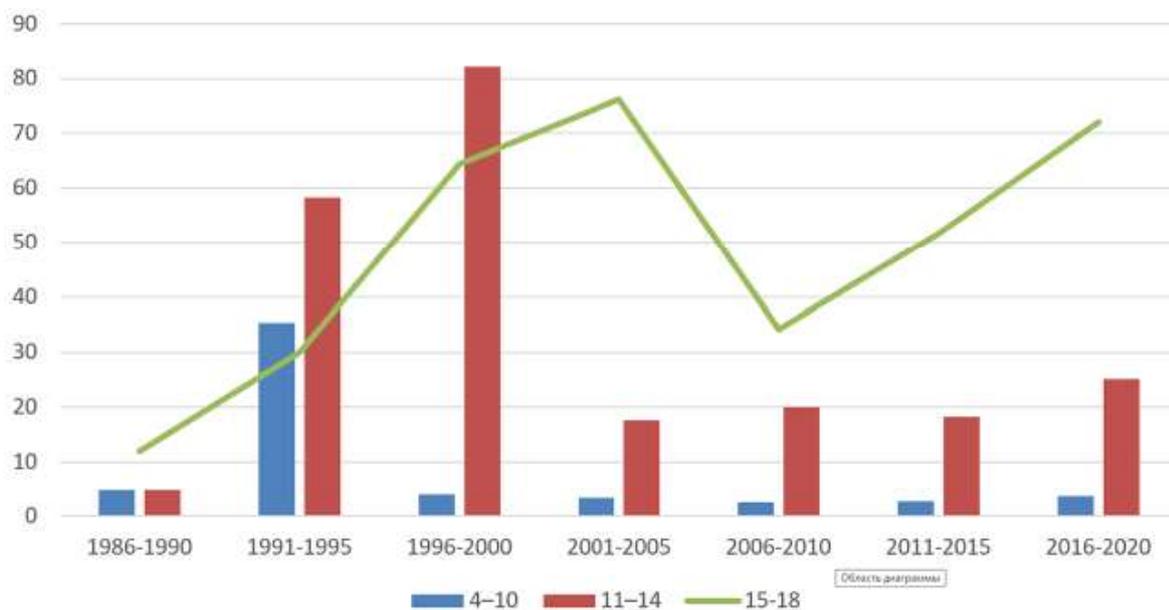


Рис. 2. Грубые интенсивные показатели заболеваемости постчернобыльским (1990–2005 гг.) и спорадическим (2005–2020 гг.) раком щитовидной железы у детей (в группах 4–10 и 11–14 лет) и подростков

Как уже отмечалось, резкий подъем заболеваемости постчернобыльским папиллярным РЩЖ произошел в период с 1990 по 1992 гг., но пик пришелся на 1993–1994 гг. Затем наблюдалось плавное снижение заболеваемости. Пациенты выходили из детского возраста и становились подростками, пик заболеваемости у которых произошел в 2001 г. Затем подростки перешли в разряд молодых взрослых, анализ заболеваемости у которых выходит за рамки проблемы детского РЩЖ.

Заболеваемость спорадическим раком после периода «йодного удара» осталась достаточно высокой, но явно уступает заболеваемости среди детей и подростков, вызванной внутренним облучением I¹³¹.

ЭТИОЛОГИЯ И МОРФОГЕНЕЗ

РЩЖ возникает в результате последовательных генетических изменений в двух типах клеток: фолликулярных и парафолликулярных (С-клетки). Комплексное повреждение генов, играющих роль в процессе развития, дифференцировки и роста клеток ЩЖ, приводит к разнообразным генетическим и эпигенетическим нарушениям, влияющим на развитие опухолей.

Так, протоонкоген *RET*, локализованный в хромосомном районе 10q11.2 и содержащий 21 экзон, исключительно важен для канцерогенеза в ЩЖ. В результате соматических (только в опухолевых клетках) или герминативных (опухолевые и неопухолевые клеточные элементы) мутаций белковый продукт этого гена приобретает аномально высокую постоянную фосфорилирующую активность. Это приводит к активации тирозинкиназного внутриклеточного домена и влияет на пролиферацию, рост, дифференцировку и апоптоз измененной клетки.

Из фолликулярных (главных) клеток происходят основные типы РЩЖ: папиллярный, фолликулярный, плохо дифференцированный и анапластический. Фолликулярный рак встречается редко, а плохо дифференцированный и анапластический у детей и подростков практически не наблюдаются.

Патологических изменений, предшествующих папиллярному РЩЖ, не описано, но эта форма карциномы часто сочетается с гиперпластическими изменениями (протекает на фоне алиментарного зоба и/или аутоиммунного тиреоидита). Мутации возникают *de novo* и носят взаимоисключающий характер.

Высокая частота перестроек *RET/PTC* (40 %) была выявлена в тканях папиллярного рака у детей из Беларуси, подвергшихся воздействию I¹³¹. Кроме вышеописанных молекулярных изменений, в этой же возрастной категории наблюдались перестройки *ETV6/NTRK3* и *AKAP9/BRAF*. Независимо

от возраста пациента перестройки чаще наблюдаются при радиогенном РЩЖ, в то время как при спорадической (криптогенной) папиллярной карциноме доминируют активирующие точечные мутации протоонкогена *BRAF*. Из всех злокачественных опухолей ЩЖ мутация *BRAF^{V600E}* специфична только для папиллярного рака. Генетическое тестирование на предоперационном этапе позволяет определить природу узлового образования в ЩЖ (опухоль — не опухоль), а при наличии мутации *BRAF^{V600E}* однозначно можно диагностировать папиллярный рак.

Фолликулярный рак возникает в результате классического стадийного канцерогенеза и связан с радиогенным фактором в гораздо меньшей степени. В этиологии этой формы карциномы на первое место выходит дефицит йода в окружающей среде. Недостаток алиментарного йода вызывает дисгормональные нарушения с гиперсекрецией тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, что стимулирует пролиферацию фолликулярного эпителия. В клетках доброкачественных (фолликулярная аденома) и злокачественных опухолей (фолликулярный рак) определяются хромосомные перестройки с образованием химерного гена и белка PAX8-PPAR λ и точечные мутации генов семейства *RAS*.

Менее дифференцированные карциномы ЩЖ из фолликулярного эпителия (плохо дифференцированный и анапластический рак) возникают в длительно существующей папиллярной или фолликулярной карциноме (рак из рака) вследствие поэтапной трансформации: мутации генов *TP53* (кодирует опухолевый супрессор p53), *CTNNB1* (бета-катенин), *PTEN* и т. д.

С точки зрения молекулярной генетики, все разнообразие РЩЖ сводится к двум категориям. К первой относятся заболевания, связанные с определенными генетическими дефектами, существующими на уровне герминативной мутации. Во вторую входят спорадические случаи РЩЖ, патогенез которых определяется соматическими мутациями.

Факт семейного накопления (три и более заболевших родственника) и ранний возраст начала заболевания считаются главными признаками всех наследственных форм РЩЖ. Наследственная предрасположенность характерна для медулярного РЩЖ и составляет от 20 до 30 % всех выявленных случаев. Заболевание может проявляться самостоятельной патологией — семейной формой медулярного РЩЖ — либо встречаться в составе наследственных синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН): МЭН2А или МЭН2В (рис. 3). Реже речь может идти о наследственной природе заболевания при папиллярном и фолликулярном РЩЖ (в 3–7 % случаев). Данные формы опухолей также могут быть как изолированной патологией, так и составляющей ряда наследственных синдромов — Гарднера, Коудена, Пейтца–Егерса и др. (табл. 2).

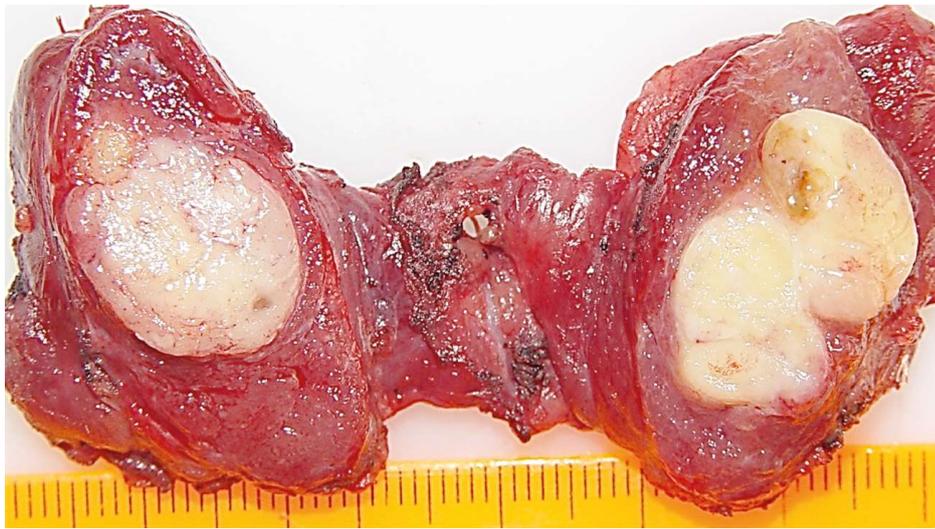


Рис. 3. Медуллярный рак у пациента с множественной неоплазией 2В типа, билатеральное поражение

Таблица 2

Синдромы, ассоциированные с наследственным раком щитовидной железы

Синдром	Ген	Основные клинические проявления
Наследственный медуллярный РЩЖ	<i>RET</i>	Медуллярный РЩЖ
МЭН2А (синдром Сиппла)	<i>RET</i> . Точечные мутации TGC → CYS в экзонах 10,11,13,14,15 (кодоны 609, 611, 618, 620, 634) внеклеточного домена RET	Медуллярный РЩЖ. Феохромоцитома надпочечников. Гиперплазия паращитовидных желез
МЭН2В (синдром Горлина)	<i>RET</i> . Точечная мутация ATG → MET в 16 экзоне (918 кодон) внутриклеточного домена RET	Медуллярный РЩЖ. Феохромоцитома надпочечников. Нейрофиброматоз слизистых оболочек / ЖКТ. Марфаноидные изменения тела. Пороки развития скелета. Поражение глаз
Синдром Гарднера	<i>APC</i>	Диффузный полипоз кишечника с развитием доброкачественных или злокачественных опухолей ЖКТ. РЩЖ, крибриформный вариант. Рак желчного пузыря / протоков. Доброкачественные опухоли кожи / мягких тканей / костей (остеомы, фиброматоз и т. д.)

Синдром	Ген	Основные клинические проявления
Синдром Коудена	<i>PTEN</i>	Множественные гамартомы ЖКТ. РЩЖ. Рак молочной железы. Поражение кожи / слизистых оболочек (подкожные и висцеральные липомы, гемангиомы и генитальный лентигиноз). Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы. Макроцефалия / задержка умственного развития
Синдром Пейтца–Егерса	<i>STK11</i>	Гамартомы ЖКТ. Меланиновая пигментация кожи / слизистых. РЩЖ. Злокачественные опухоли ЖКТ / органов репродуктивной системы / поджелудочной железы
Карни-комплекс	<i>PRKARIA</i>	Пятнистая пигментация кожи / слизистых оболочек с типичной локализацией вокруг губ, на конъюнктиве, слизистой оболочке влагалища или полового члена (лентигиноз). Голубой невус. Миксомы сердца, кожи или слизистых оболочек, миксоматоз либо доброкачественные опухоли молочной железы. Первичная пигментная нодулярная надпочечниковая дисплазия с синдромом Кушинга (симптомами гиперкортицизма), парадоксальный ответ кортизола при пробе Лиддла. Сертолиомы и/или кальцификаты в яичках. Соматотропинома. РЩЖ / множественный узловой зоб. Псаммомные меланотические шванномы. Остеохондромиксома

Молекулярно-генетическое тестирование герминативных мутаций в протоонкогене *RET* рекомендовано всем пациентам с впервые диагностированным медулярным РЩЖ для своевременной диагностики наследственных синдромов МЭН (МЭН2А и МЭН2В). Молекулярно-генетическое тестирование мутаций в протоонкогене *RET* рекомендовано родственникам пациентов с установленным диагнозом МЭН2А, семейный медулярный РЩЖ и МЭН2В.

В случае МЭН2А рекомендуется профилактическая тиреоидэктомия с паратрахеальной лимфодиссекцией всем выявленным носителям мутации по достижении ими возраста 5 лет. При МЭН2В, характеризующейся агрессивным течением, профилактическая тиреоидэктомия проводится в возрасте двух лет. Обоснованных рекомендаций по профилактическому хирургическому лечению РЩЖ, развивающегося в составе других наследуемых заболеваний (папиллярный рак при полипозе толстой кишки, синдромах Гарднера и Турко, фолликулярный рак при синдроме Каудена и комплексе Карни), пока не выработано.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее простая классификация РЩЖ у детей и подростков подразумевает выделение двух форм этого заболевания: немедулярного и медулярного рака. При этом немедулярный рак также делится на дифференцированный и плохо дифференцированный.

Дифференцированный рак — это органоспецифическая опухоль из главных (фолликулярных) клеток ЩЖ, которые позитивно окрашиваются (рис. 4) с антителами к тиреоглобулину (цитоплазматический маркер), ТТФ-1, ТТФ-2 и РАХ8 (ядерные маркеры).

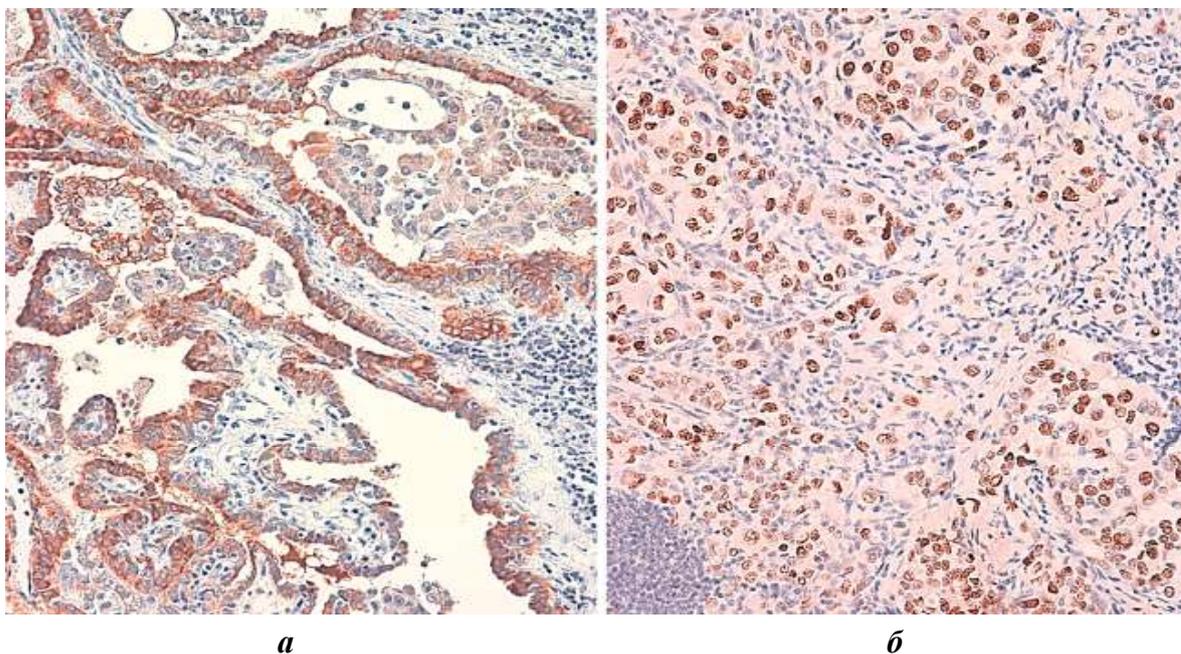


Рис. 4. Метастаз папиллярного рака в лимфатическом узле: а — экспрессия (окрашивание коричневым цветом) тиреоглобулина в цитоплазме; б — ТТФ-1 в ядрах опухолевых клеток, $\times 200$

К дифференцированному РЩЖ относятся папиллярная и фолликулярная карциномы с их многочисленными вариантами.

Плохо дифференцированный рак — это опухоль, занимающая промежуточную позицию между высокодифференцированными формами и анапластическим раком. Часть карцином, связанных с молекулярной прогрессией клеток папиллярного рака и мутацией BRAF^{V600E} (рис. 5), способны метастазировать в лимфатические узлы. В остальных наблюдениях регионарное распространение опухоли отсутствует, но идет органная диссеминация. Также обнаруживаются генетические изменения, указывающие на катаплазию: TERT, E1-F1AX, TP53, ATM-мутации, вовлечение каскада PI3K/AKT/mTOR и т. д.

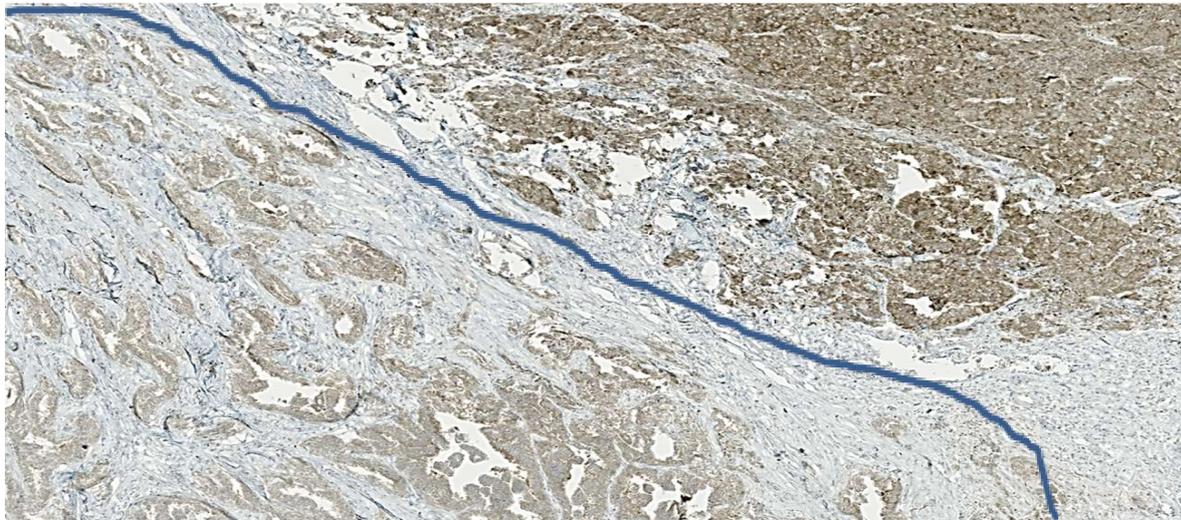


Рис. 5. Экспрессия белка BRAF^{V600E} в цитоплазме опухолевых клеток (остатки папиллярного рака очерчены линией), $\times 80$

Поскольку радиоактивный йод, употребляемый в лечебных и/или диагностических дозах, в отдаленных метастазах плохо дифференцированного рака, как правило, не накапливается, рекомендуется включать позитронно-эмиссионную томографию в комплекс процедур для правильного стадирования опухолевого процесса.

Клиническая классификация TNM (UICC, 8-я редакция). Классификация применима только для рака, диагноз которого должен быть подтвержден результатами морфологического исследования.

Категория T — первичная опухоль:

- Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T0 — первичная опухоль не определяется;
- T1 — опухоль ≤ 20 мм в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;
- T1a — опухоль ≤ 10 мм в наибольшем измерении;
- T1b — опухоль > 10 мм, но < 21 мм в наибольшем измерении;

- T2 — опухоль от 21 до 40 мм в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;
- T3a — опухоль размером > 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ;
- T3b — опухоль любого размера с экстра tireоидным распространением на претиреоидные мышцы: грудино-подъязычную (sternohyoideus), грудино-щитовидную (sternothyroideus), лопаточно-подъязычную (omohyoideus);
- T4a — опухоль с распространением за пределы капсулы ЩЖ и инвазией возвратного нерва, трахеи, глотки, пищевода, подкожно-жировой клетчатки;
- T4b — опухоль, инфильтрирующая предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или окружающая сонную артерию.

Категория рака in situ (pTis) при РЩЖ не выделяется. Все категории pT могут подразделяться на s — солитарный рак и m — многофокусный (больше одного опухолевого узла одинакового или разного гистологического строения в пределах одной нозологической формы рака). При сочетании двух и более органотипических карцином разных нозологических форм употребляется термин «первично-множественный рак».

Категория N — регионарные лимфатические узлы:

- Nx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N1 — поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;
- N1a — вовлечение лимфатических узлов уровня I, VI–VII;
- N1b — метастатическое поражение (одно-, двустороннее или контралатеральное) подчелюстных, латеральных, ретрофарингеальных лимфатических узлов (уровень II–V).

Регионарными считаются семь групп лимфатических узлов (рис. 6), соответствующих семи уровням оттока лимфы (классификация Американского объединенного комитета по изучению злокачественных опухолей и Американской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи, измененная К. Robbins с соавт. в 2000 г. и утвержденная AJCC-ААОННС в 2001 г.):

- I. Подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы.
- II. Верхние яремные лимфатические узлы (по ходу сосудисто-нервного пучка шеи выше бифуркации общей сонной артерии или подъязычной кости).
- III. Средние яремные лимфатические узлы (между краем лестнично-подъязычной мышцы и бифуркацией общей сонной артерии).
- IV. Нижние яремные лимфатические узлы (от края лестнично-подъязычной мышцы до ключицы).
- V. Лимфатические узлы заднего треугольника шеи.

VI. Претрахеальные, паратрахеальные, преларингиальные, претиреоидные и кривошеидные лимфатические узлы.

VII. Верхние (upper/superior) медиастинальные лимфатические узлы.

Лимфатические узлы VI уровня называются центральными, лимфатические узлы II, III, IV, V уровней — латеральными.

Категория M — отдаленные метастазы:

- M0 — метастазы в отдаленных органах не определяются;
- M1 — отдаленные метастазы установлены.

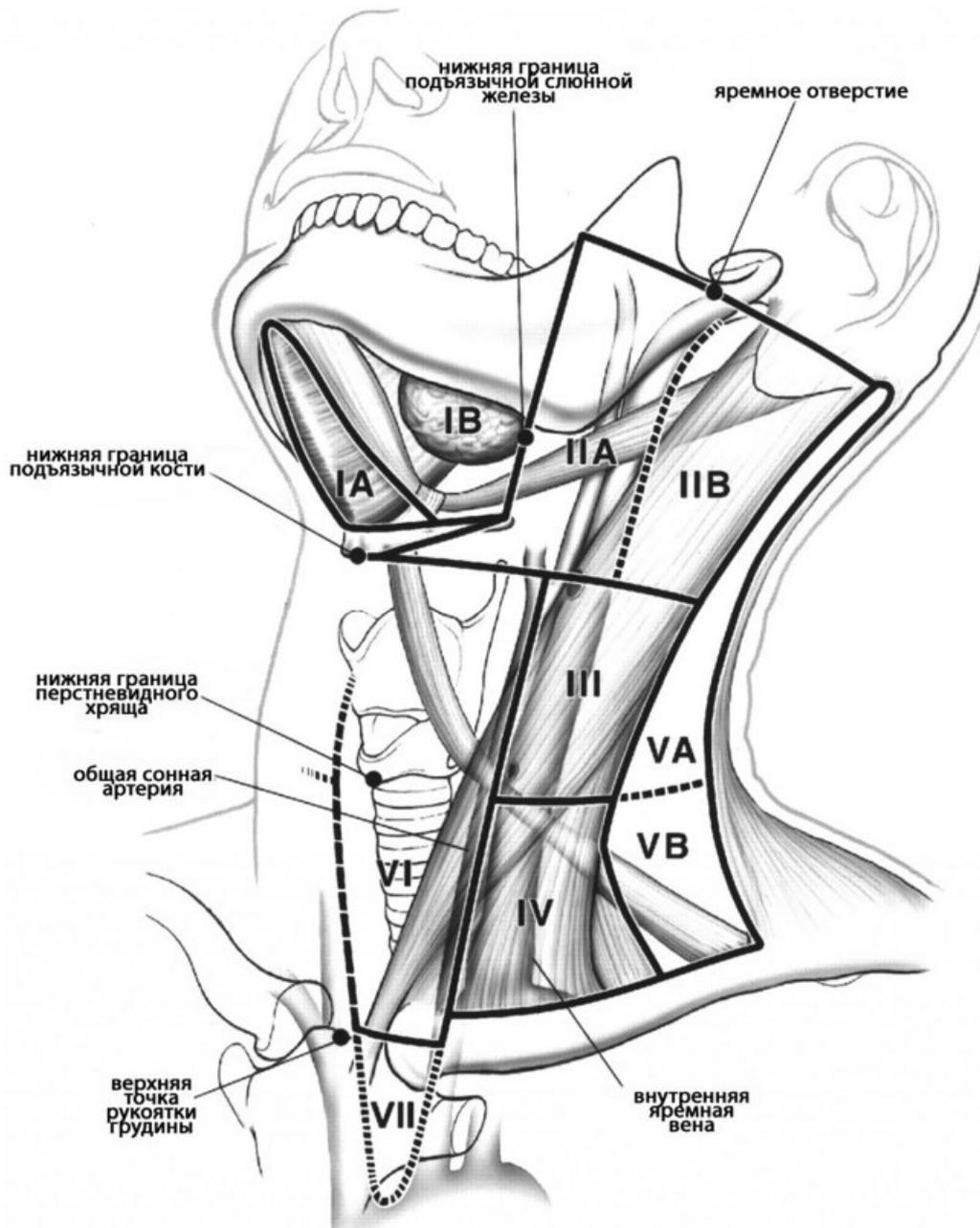


Рис. 6. Лимфатические узлы шеи, регионарные по отношению к злокачественным опухолям щитовидной железы (radiographia.info)

Группировка РЩЖ по стадиям, помимо категорий TNM, учитывает:

- гистологическое строение опухоли: медуллярный и немедуллярный рак из фолликулярного эпителия (папиллярный, фолликулярный, в том числе и онкоцитарный, плохо дифференцированный);
- молекулярные особенности;
- возраст пациентов.

При первично-множественном раке (например, медуллярном и папиллярном) каждая карцинома классифицируется отдельно (табл. 3).

Таблица 3

Группировка рака щитовидной железы по стадиям

Рак из фолликулярного эпителия (дети и подростки)			
Стадия I	Любая T	Любая N	M0
Стадия II	Любая T	Любая N	M1
Медуллярный рак			
Стадия I	T1a, T1b	N0	M0
Стадия II	T2, T3	N0	M0
Стадия III	T1, T2, T3	N1a	M0
Стадия IVa	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0/N1	M0
Стадия IVb	T4b	N0/N1	M0
Стадия IVc	Любая T	N0/N1	M1

Нужно подчеркнуть, что в соответствии с классификацией TNM практически все наблюдения папиллярного РЩЖ у детей и подростков попадают в I стадию. Однако это далеко не однородная группа пациентов, причем распространенность опухоли, риск рецидива или прогрессирования и даже риск развития послеоперационных осложнений сильно зависят от возраста.

Так, у детей 4–10 лет достоверно чаще, чем в старших возрастных группах, будут наблюдаться органые метастазы (как правило, поражение легких). При этом отличительной чертой папиллярного РЩЖ у пациентов в препубертатном периоде можно считать наличие признаков морфологической «агрессивности» (диффузное вовлечение доли или обеих долей органа, доминирование солидной архитектоники, выраженная десмопластическая реакция стромы, инвазия кровеносных и лимфатических сосудов в ЩЖ и окружающей жировой клетчатке, выраженная интратиреоидная диссеминация псаммомными тельцами). На развитие метастазов во внутренних органах в отдаленном послеоперационном периоде влияют возраст на момент опе-

рации: чем младше пациенты, тем в большей степени следует ожидать выраженную распространенность заболевания при наличии морфологических признаков «агрессивности». Также и риск прогрессирования папиллярной карциномы будет значимо выше у детей младшего возраста и при наличии инвазии кровеносных сосудов по результатам морфологического исследования опухоли.

Необходимо отметить, что РЩЖ у детей и взрослых принципиально различается по ряду характеристик: молекулярных, морфологических, клинических. Для папиллярного РЩЖ у детей будут характерны перестройки *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, у взрослых — точечная мутация *BRAF^{V600E}* (в клетках папиллярного РЩЖ и для детей, и для взрослых в азиатской популяции характерно преобладание мутации *BRAF^{V600E}*). Морфологическая палитра папиллярного РЩЖ у детей ограничена всего шестью вариантами (как правило, наблюдаются классический, фолликулярный, солидный, диффузно-склеротический, онкоцитарный и высококлеточный), тогда как у взрослых выделяют 15 разновидностей. Кроме того, у взрослых солидный и диффузно-склеротический варианты практически не встречаются, а если и диагностируются, то их клиническое течение неблагоприятное с переходом в йод-негативный рак. Индивидуальные молекулярные и морфологические характеристики, местное распространение, наличие метастазов в лимфатических узлах и внутренних органах детского папиллярного РЩЖ никак не сказываются на общей выживаемости, однако эти же характеристики у взрослых пациентов ассоциированы с неблагоприятным прогнозом.

Имеются молекулярные отличия и в зависимости от этиологии РЩЖ. В целом, в инициации РЩЖ участвуют несколько ранних (первичных драйверных) мутаций, из которых наиболее распространенными являются *BRAF^{V600E}* и *RAS*. Для радиогенного РЩЖ более характерными будут перестройки в онкогенах *RET*, *NTRK*, *ALK*, *BRAF*, *PPARG*, что приводит к схожему воздействию на фолликулярные клетки. Развитие более агрессивных (с отдаленными метастазами) и менее дифференцированных спорадических карцином связано с дополнительными поздними драйверными мутациями *TERT*, *TP53*, *PIK3CA* и *AKT1*. Вопрос о том, возникают ли в клетках радиогенного рака эти мутации, остается открытым.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

РЩЖ может наблюдаться в любом возрасте, в том числе и у новорожденных, возникать на фоне узлового зоба или аутоиммунного тиреоидита либо развиваться в неизменной ЩЖ. Как правило, заболевание длительное время протекает бессимптомно. При отсутствии увеличения лимфатических

узлов шеи обычное клиническое исследование не обнаруживает изменений в ЩЖ, поскольку размеры узла могут быть очень небольшими. При некоторых формах карциномы целая доля (рис. 7) или даже вся железа диффузно увеличена и уплотнена, что требует дифференциальной диагностики с аутоиммунным тиреоидитом.

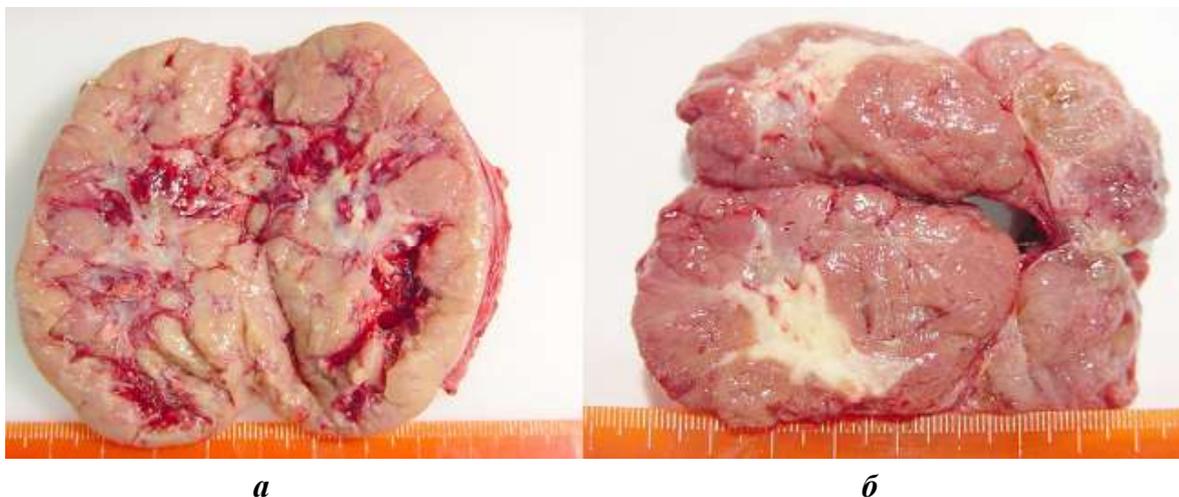


Рис. 7. Типичный вид на разрезе фолликулярного рака: из главных клеток (а), из клеток Гюртле, или онкоцитов (б). В центре опухолевых узлов определяются разрастания соединительной ткани (белесые участки)

При местном и/или регионарном распространении опухоли появляется резкая асимметрия шеи. Плотные лимфатические узлы хорошо пальпируются, имеют крупные размеры, подвижны либо спаяны в конгломераты, безболезненны. При сдавлении трахеи отмечается затрудненное дыхание (кольца трахеи у детей легче поддаются сдавлению). Из-за поражения возвратного нерва может возникнуть охриплость голоса вплоть до афонии, при сдавлении чувствительных нервов появляются болевые ощущения, иррадиирующие в затылок, уши и другие локализации.

Папиллярный и медулярный рак вне зависимости от размера узла или варианта строения метастазируют в лимфатические узлы, а затем во внутренние органы. Фолликулярный рак не метастазирует в лимфатические узлы, но распространяется гематогенно в легкие и/или кости (риск развития метастазов увеличивается при достижении размера опухолевого узла более 35 мм и при множественных, 4 и больше, фокусах инвазии кровеносных сосудов). Метастазы (местные и/или отдаленные) могут быть единственным клиническим проявлением РЩЖ.

Диагноз РЩЖ устанавливается на основании данных анамнеза, клинического осмотра, инвазивного и неинвазивного обследования, УЗИ, результатов цитологического, морфологического, иммуногистохимического исследований, молекулярно-генетического тестирования.

Анамнез заболевания должен включать информацию о контакте пациента с источником облучения (лучевое лечение, проживание на территориях, подвергшихся радионуклидной контаминации), наличии медуллярного или папиллярного рака у близких родственников, быстром росте узла, наличии иных доброкачественных, наследственных и злокачественных заболеваний, дисфагии, нарушении голоса.

Физикальное обследование предусматривает осмотр шеи, надключичной зоны (для выявления асимметрии), пальпацию ЩЖ (оценивается ее смещаемость при глотании, наличие в ней узловых образований, их консистенция), пальпацию лимфатических узлов шеи (определяется их плотность, спаянность с окружающими тканями). Важно провести пальпацию всех периферических лимфатических узлов.

Неинвазивная инструментальная диагностика предусматривает УЗИ ЩЖ и лимфатических узлов, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях с томографией шеи и средостения, а также ларингоскопию.

Дооперационный диагноз устанавливается на основании клинических проявлений заболевания, результатов УЗИ и тонкоигольной биопсии опухоли под контролем УЗИ (рис. 8).

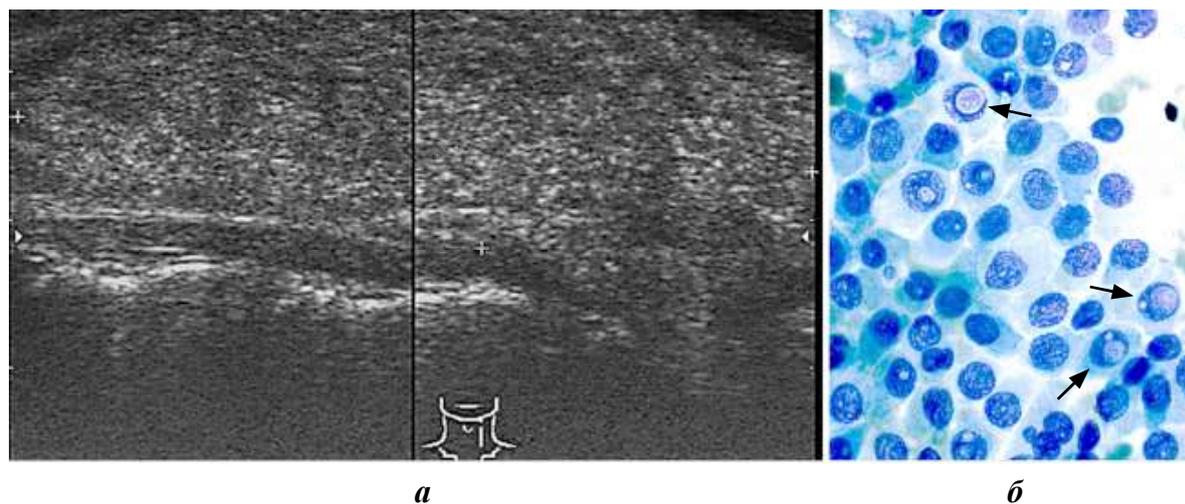


Рис. 8. Папиллярный РЩЖ по результатам:

а — ультразвунографии (множественные кальцификаты как маркер интратиреоидной диссеминации псаммомными тельцами); *б* — цитологического исследования (внутриядерные включения обозначены стрелками, окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$)

Помимо этого, к числу обязательных диагностических методов исследования относят рентгенографию органов грудной клетки. При наличии дисфагии, нарушении голоса показана ФГДС, бронхоскопия, по показаниям — компьютерная (магнитно-резонансная) томография шеи и средостения, рентгенография и сцинтиграфия костей, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сцинтиграфия ЩЖ.

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение уровня ТТГ. При обоснованном подозрении на медуллярную карциному необходима оценка базального уровня кальцитонина крови, что по значимости превосходит результаты тонкоигольной аспирационной биопсии (рис. 9).

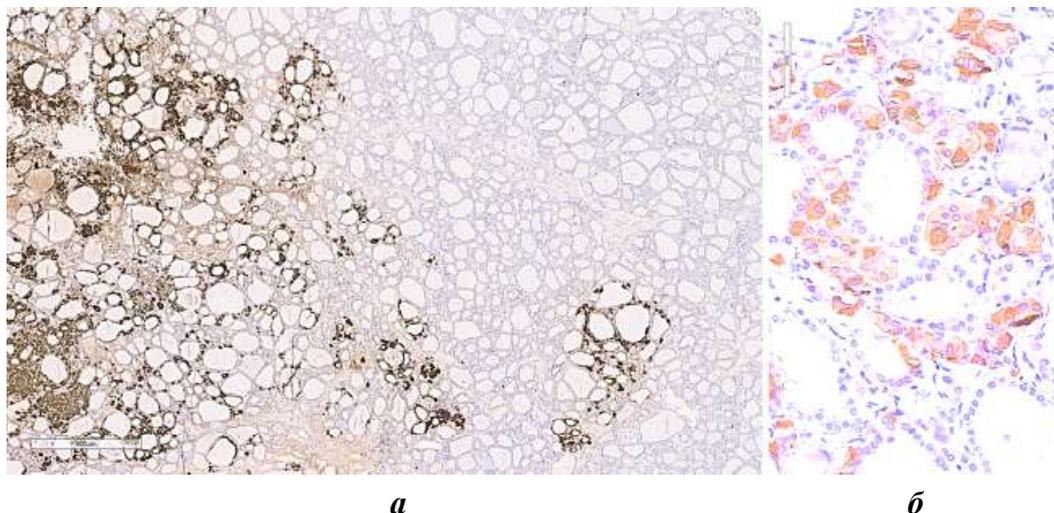


Рис. 9. С-клеточная гиперплазия у пациента с узловым зобом и подозрением на медуллярный рак (стимуляционная проба на кальцитонин: базовый уровень — 41 пг/мл при норме до 32 пг/мл, на второй минуте — 952 пг/мл, на пятой минуте — 709 пг/мл):
a — протяженность фокуса гиперплазии 12 × 6 мм, ×25; *б* — деталь микропрепарата (диффузная гиперплазия С-клеток с пара- и интрафолликулярной локализацией, ×400). Иммуногистохимическое исследование с антителом calcitonin, clone CL1948 (экспрессия белка в цитоплазме парафолликулярных клеток = коричневое окрашивание)

Инвазивные методы диагностики включают пункционную, трепанационную или эксцизионную биопсию образования в ЩЖ, увеличенных лимфатических узлов шеи.

При недостаточном для оценки количестве клеток тонкоигольную аспирационную биопсию повторяют исходя из клинической ситуации. Повторную биопсию в сроки до 3 месяцев необходимо проводить и в случаях диагностики опухоли неопределенного потенциала злокачественности, при подозрении на папиллярный или медуллярный рак, особенно при наличии клинических и ультрасонографических признаков рака. Следует избегать ситуации, при которой РЩЖ диагностируется во время операции.

В качестве дополнительных методов для установления диагноза могут быть использованы технологии, выявляющие драйверные мутации в материале пункционной либо трепанационной биопсии.

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

Окончательный диагноз РЩЖ формулируется по результатам морфологического изучения удаленного препарата и может корректироваться с учетом данных сцинтиграфии тела с I^{131} .

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Начиная с 1998 г. хирурги в Республике Беларусь при выборе объема оперативного вмешательства у пациентов с диагностированной папиллярной карциномой придерживаются агрессивной тактики — тотальной (экстрафасциальной) тиреоидэктомии с одновременным фасциально-фулярным иссечением центральных (уровень VI) и латеральных (уровень II–IV) лимфатических узлов шеи.

Такой подход обусловлен, *во-первых*, микроскопическим распространением опухоли за пределы капсулы ЩЖ, которое встречается у 45 % пациентов независимо от этиологии опухоли, ее размеров, возраста и пола ребенка; *во-вторых*, внутриорганными отсевами рака, которые обнаруживаются более чем у половины (57,3–63,8 %) оперированных детей и подростков; *в-третьих*, частотой регионарных метастазов при РЩЖ (до 85 % у пациентов в возрастной когорте до 18 лет включительно), причем поражение лимфатических узлов шеи центральной группы (уровень VI) наблюдается у каждого третьего ребенка, а вовлечение латеральных лимфатических узлов (уровень II–IV) — даже чаще (у каждого второго). *В-четвертых*, при невыполнении первичного хирургического вмешательства в объеме тотальной тиреоидэктомии с одномоментной фасциально-фулярной шейной лимфодиссекцией (уровни VI, II, III, IV) вероятность обнаружить рецидив опухоли в остатках или в ложе ЩЖ, а также в регионарных лимфатических узлах сохраняется на протяжении всего периода наблюдения (у единичных пациентов наблюдался рецидив заболевания по прошествии более 25 лет после нерадикальной операции). *В-пятых*, весомым аргументом в пользу экстирпации ЩЖ остается возможность использовать показатель содержания тиреоглобулина в крови для ранней диагностики рецидива новообразования.

В целом, к важной характеристике, определяющей риск развития рецидива и/или прогрессирования РЩЖ, в первую очередь нужно отнести возраст пациентов. Так, если пациент оперирован в возрастном промежутке 4–10 лет (до начала полового созревания), то риск рецидива/метастазирования в отдаленном периоде повышается в 2,1–38 раз. Практически во всех наблюдениях рецидивов и/или прогрессирования при исследовании первичной опухоли диагностировано минимальное экстрафасциальное распространение, причем

и у детей, и у подростков выявлены метастазы в латеральных лимфатических узлах шеи, что связано, по-видимому, и с присутствием микроскопической инвазии лимфатических сосудов (рис. 10).

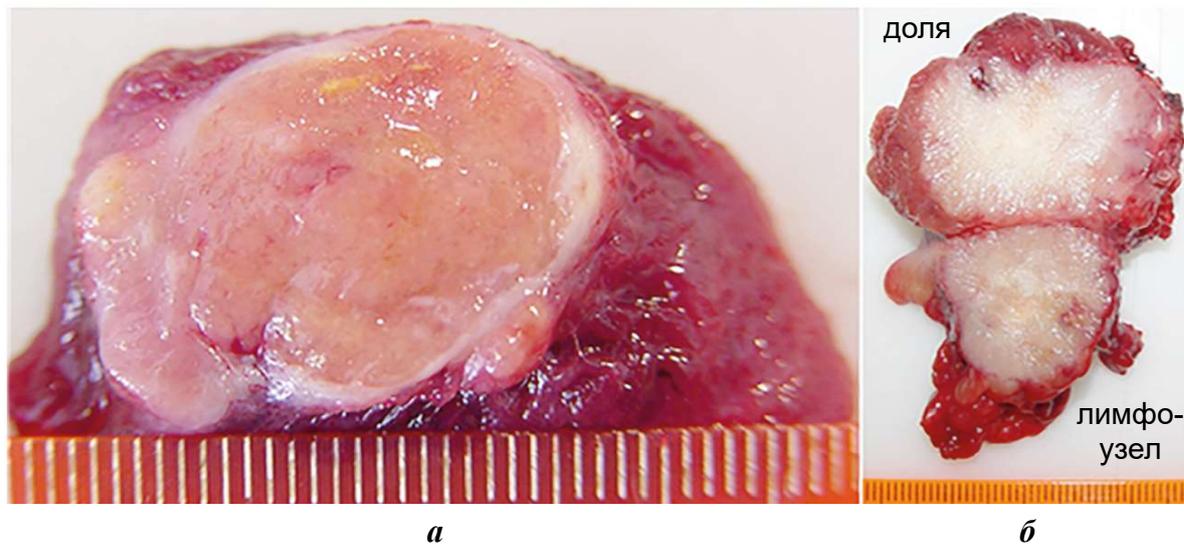


Рис. 10. Папиллярный рак:

а — инкапсулированный вариант; *б* — экстракапсулярное и экстранодальное распространение

Также вероятен значительный риск рецидива/метастазов в отдаленном периоде у детей и подростков при обнаружении микроскопической инвазии кровеносных сосудов (в 1,3–10,6 раз) (рис. 11).

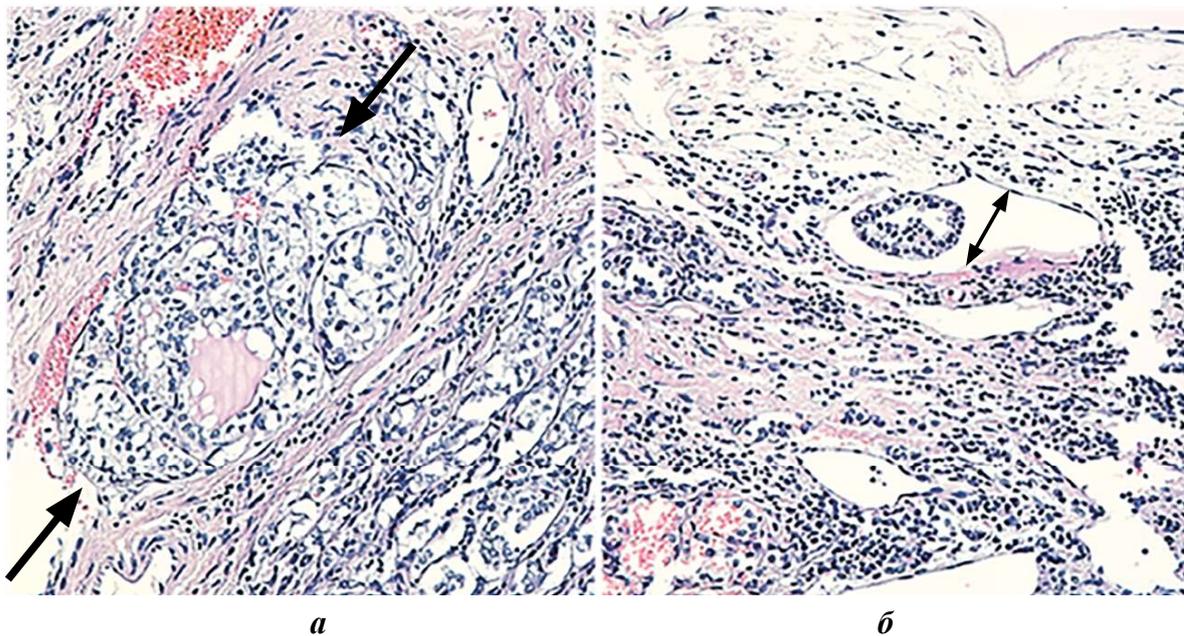


Рис. 11. Инвазия папиллярного рака в просвет:

а — кровеносных сосудов; *б* — лимфатических сосудов (стрелки).

Гематоксилин и эозин, $\times 200$

При исследовании центральной группы лимфатических узлов шеи почти всегда встречались макрометастазы с субтотальным или полным замещением лимфоидной ткани (рис. 12) или макрометастазы с экстранодальным ростом (либо разрастание карциномы на месте лимфатического узла, которое сопровождалось выходом опухолевой ткани в жировую клетчатку, так называемый экстранодальный рост с образованием конгломератов).

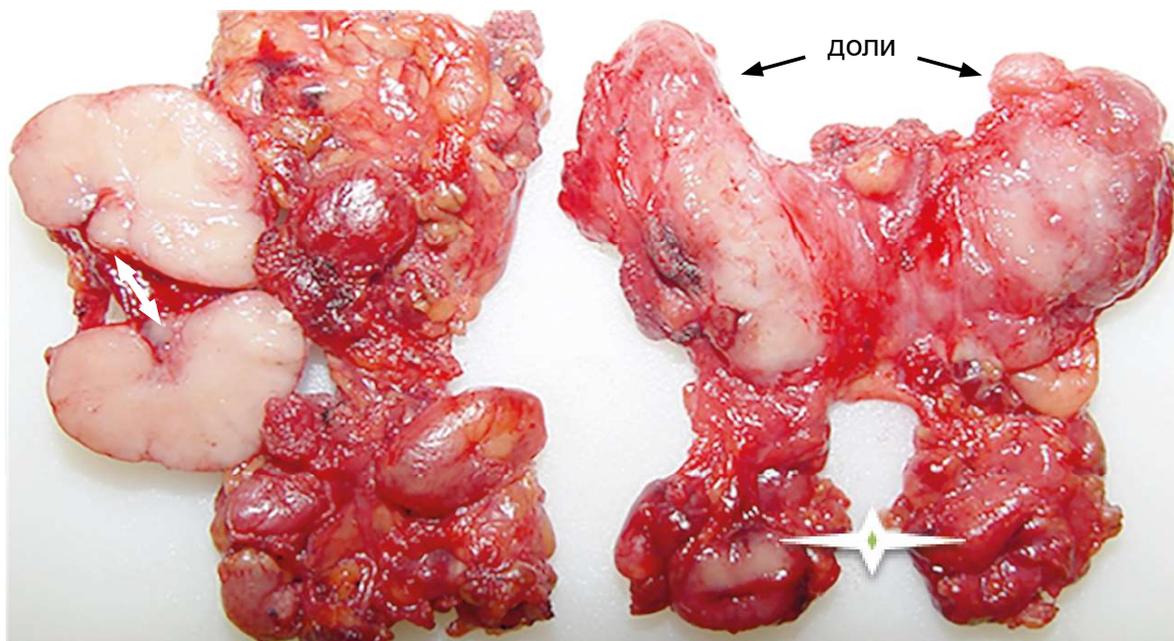


Рис. 12. Диффузно-склеротический вариант папиллярного рака, тотальное поражение обеих долей щитовидной железы. Макрометастазы в центральных (звезда) и латеральных лимфатических узлах (вид на разрезе обозначен двойной стрелкой)

ЛЕЧЕНИЕ

Основной метод лечения пациентов заключается в выполнении оперативных вмешательств в сочетании с курсами радиойодтерапии и супрессивной или заместительной гормонотерапией левотироксином, а также дистанционной гамма-терапии и полихимиотерапии по индивидуальным показаниям. В большинстве наблюдений такой подход приводит к **полному излечению**.

Показание к хирургическому лечению — морфологически верифицированный рак или обоснованное результатами ультрасонографии и тонкоигольной аспирационной биопсии подозрение к этому заболеванию. Все операции по поводу РЩЖ должны выполняться под эндотрахеальным наркозом, экстракапсулярно. Хирургический доступ выбирается с учетом объема вмешательства и его возможных косметических последствий.

Объем операции на ЩЖ. У пациентов с доказанным папиллярным, фолликулярным, медулярным и плохо дифференцированным раком и распространением опухоли T1–4 N0–1 M0–1 производится экстрафасциальная тиреоидэктомия.

При солитарной папиллярной микрокарциноме (рис. 13) размером 5 мм и менее (T1aN0M0) допускается выполнение гемитиреоидэктомии. Возможен вариант видеоассистированной операции.

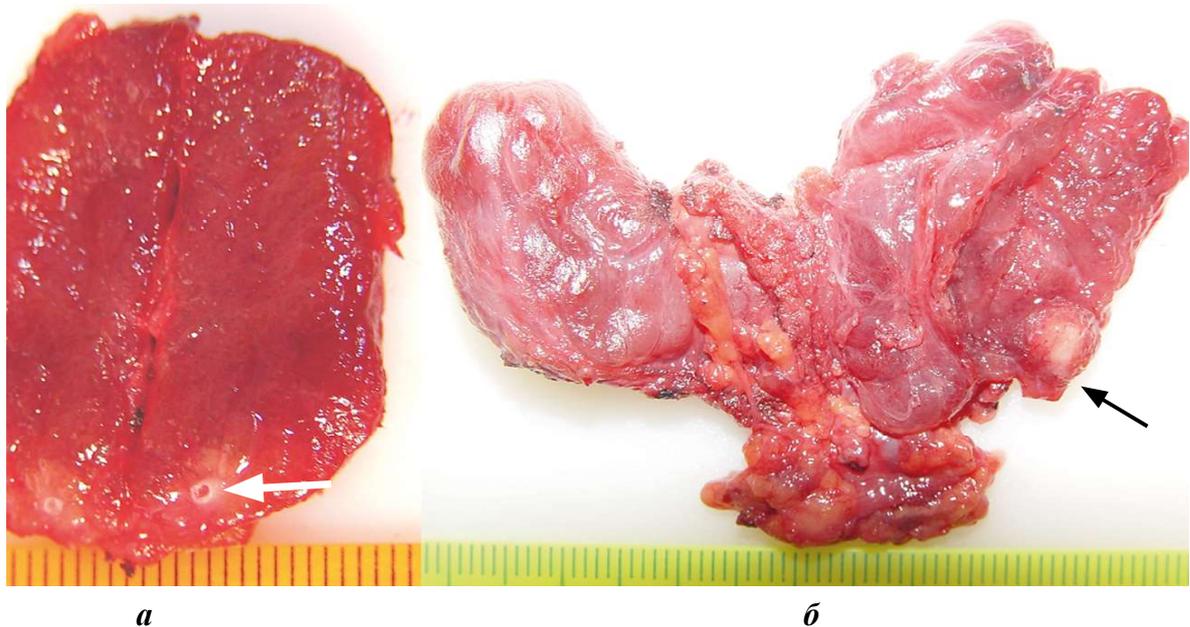


Рис. 13. Клинические варианты микрокарциномы (стрелки):
а — «оккультный» рак («инсидантома»); б — микрокарцинома с микрометастазами в центральных лимфатических узлах

Объем операции на регионарных лимфатических узлах. С учетом клинической и морфологической информации выполняется либо лечебное (при доказанном метастатическом поражении), либо профилактическое фасциально-фулярное удаление регионарных лимфатических узлов.

Профилактическая тиреоидэктомия. Для профилактики наследственного медулярного РЩЖ сегодня в первую очередь используются современные профилактические хирургические подходы. Генетический тест на точечные мутации протоонкогена *RET* следует проводить всем пациентам с впервые диагностированным медулярным РЩЖ, а также их родственникам (детям и взрослым).

Основная цель профилактической тиреоидэктомии — предотвращение развития злокачественной опухоли и ее метастазирования. Кроме того, тиреоидэктомия, выполненная до метастатического поражения лимфатических узлов (рис. 14), позволяет избежать центральной лимфодиссекции, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза и повреждения

возвратных гортанных нервов. Оптимальные сроки выполнения профилактической тиреоидэктомии определяются на основании статуса мутации *RET* (сведения о поврежденном кодоне), возраста пациента.



Рис. 14. Медулярная микрокарцинома у 4-летнего мальчика, обнаруженная по результатам профилактической тиреоидэктомии

Ввиду сложности выполнения экстрафасциальной тиреоидэктомии у детей в раннем возрасте необходимо проводить такое лечение только в специализированном центре.

Обоснованных рекомендаций по профилактическому хирургическому лечению РЩЖ, развивающегося в составе других наследуемых заболеваний (папиллярный рак крибриформного строения при полипозе толстой кишки, синдромах Гарднера и Турко, фолликулярный рак при синдроме Каудена и комплексе Карни), пока не выработано. Тем не менее при обнаружении в ЩЖ папиллярного рака крибриформного (крибриформно-морулярного) строения пациента необходимо обследовать на наличие герминативной мутации гена *APC*. Ткань удаленной опухоли исследуется при помощи моноклональных антител *APC*, β -catenin, p53 (рис. 15, 16). Пациенту рекомендуется выполнить колоноскопию и рентгенографию костей черепа, поскольку именно в этой части скелета чаще всего обнаруживается остеома.

Радиойодтерапия относится к селективной лучевой терапии, обеспечивающей быстрое завершение абляции резидуальной тиреоидной ткани, своевременное диагностирование и эффективное лечение возможного метастатического процесса. Радиойодтерапия применяется после хирургического лечения пациентов с дифференцированным РЩЖ. Обязательным условием для проведения данного вида терапии является способность патологического очага накапливать I^{131} .

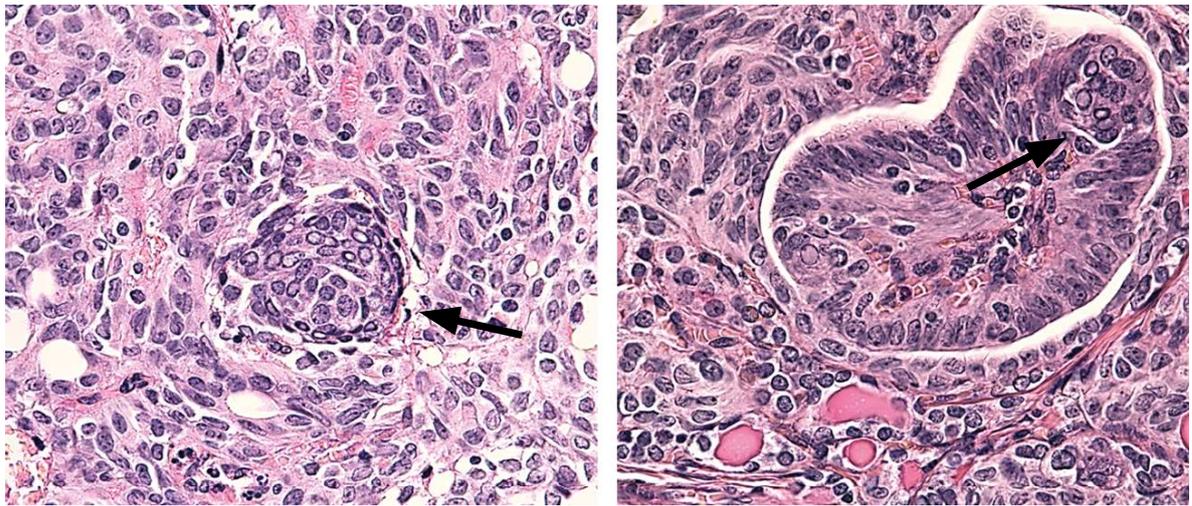


Рис. 15. Папиллярный рак своеобразного папиллярного, фолликулярного и солидного строения с образованием концентрических структур, напоминающих морулы на ранних этапах эмбриогенеза (стрелки). Гематоксилин и эозин, $\times 400$

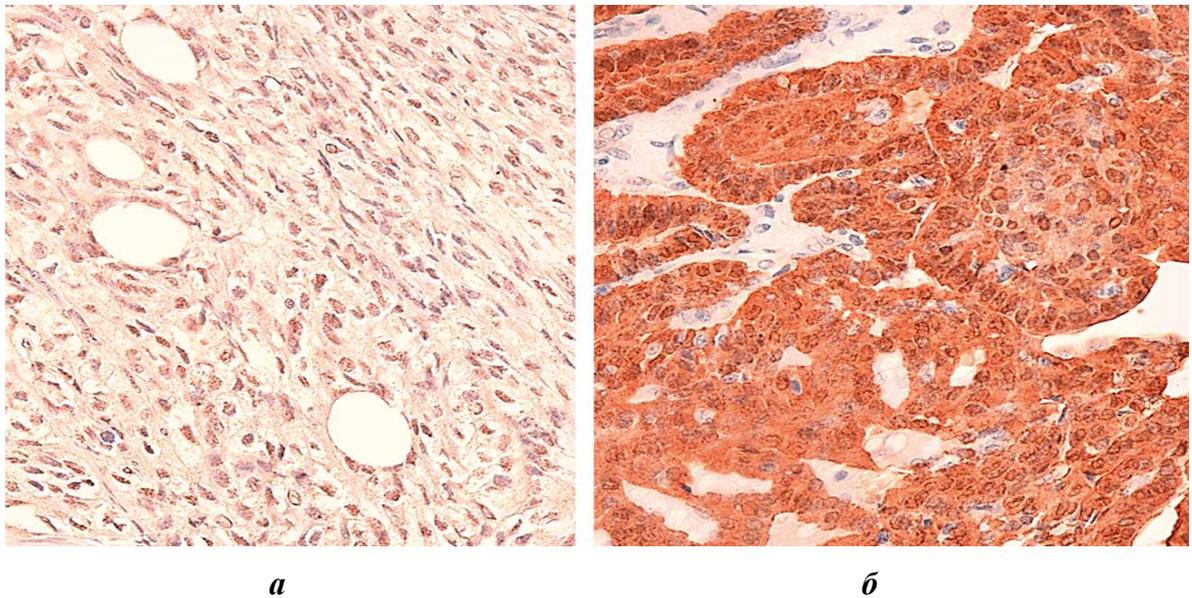


Рис. 16. Диффузная экспрессия (коричневая окраска) антигена APC в опухолевых клетках (а). Бета-катенин экспрессируется и в ядрах, и в цитоплазме (б), $\times 400$

Применение **дистанционной лучевой терапии** оправдано при наличии опухолевых очагов, не накапливающих радиоактивный йод и хирургически нерезектабельных. Дистанционная лучевая терапия может быть применена в качестве паллиативного лечения при болевом синдроме (сдавлении трахеи, спинного мозга), а также как дополнительный метод лечения при неоперабельных случаях плохо дифференцированного и медуллярного рака.

В настоящее время нет доказательств эффективности системной **химиотерапии** при папиллярном, фолликулярном и плохо дифференцированном

РЩЖ. При радиооднегативном дифференцированном РЩЖ (рис. 17) вопрос о применении мультикиназных ингибиторов решается индивидуально консилиумом специалистов на основании клинико-морфологических данных и результатов молекулярно-генетических исследований. В лечении метастатического медулярного РЩЖ используется системная и таргетная химиотерапия.

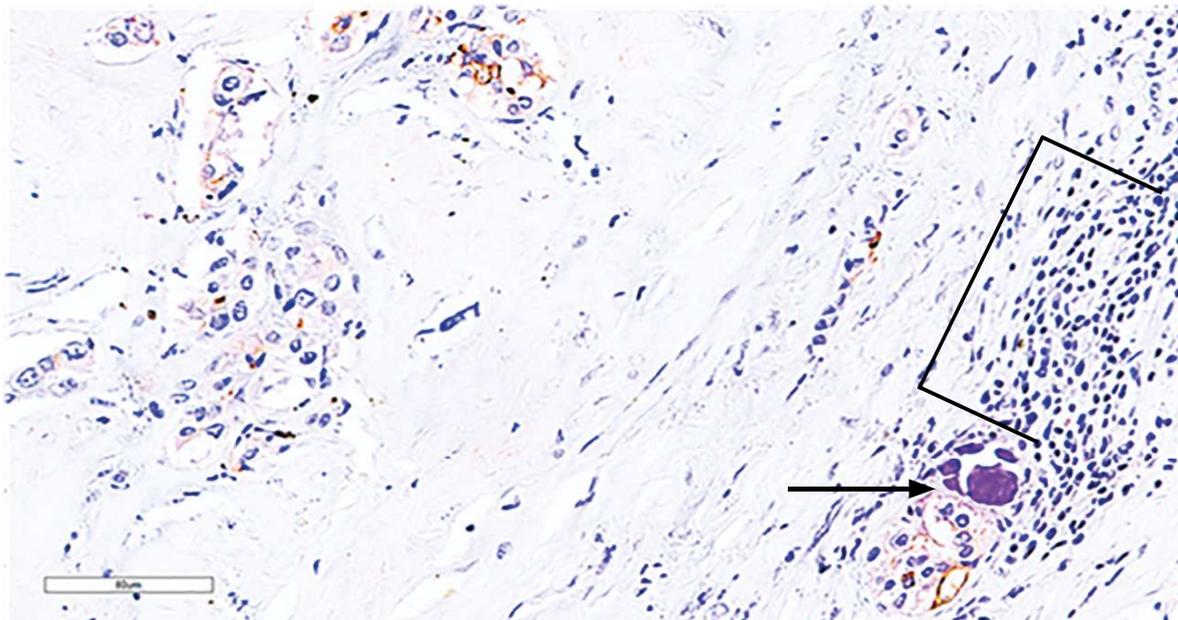


Рис. 17. Незавершенный терапевтический патоморфоз у пациента, получавшего радиоiodтерапию по поводу метастазов папиллярного рака щитовидной железы в легких и лимфатических узлах переднего верхнего средостения. Текущий статус — радиооднегативный рак. Экспрессия тиреоглобулина очаговая (коричневое окрашивание), псаммомное тельце (указано стрелкой) рядом с сохранившимся опухолевым комплексом, лимфоидный инфильтрат по периферии (скобка). Иммуногистохимическое исследование с антителом thyroglobulin, clone 1D4, $\times 270$

Супрессивная терапия левотироксином применяется как компонент комплексного лечения пациентов с дифференцированным РЩЖ после хирургического лечения с целью подавления секреции ТТГ супрафизиологическими дозами экзогенного левотироксина, что уменьшает риск рецидива и снижает вероятность отдаленных метастазов. Супрессивная терапия показана и пациентам с персистенцией папиллярного или фолликулярного РЩЖ, целевое значение ТТГ $\leq 0,1$ мМЕ/л. Для достижения эффекта у детей и подростков левотироксин назначается в дозе 2,0 мкг на 1 кг массы. Контроль ТТГ и коррекция дозы левотироксина осуществляется каждые три месяца в течение первого года после операции, в последующем — не реже двух раз в год.

Продолжительность супрессивной терапии левотироксином устанавливается индивидуально. Перевод пациентов с супрессивной на замести-

тельную терапию левотироксином может быть произведен через 1 год после окончания лечения, если пациент находится в низкой группе риска, и через 5 лет, если пациент имеет промежуточный риск. Пациентам с высоким риском рецидива заболевания при проведении супрессивной терапии показан целевой уровень ТТГ не выше 0,1 мМЕ/л, при промежуточном риске — 0,1–0,5 мМЕ/л, при низком риске допустимы уровни 0,5–2,0 мМЕ/л.

Заместительная гормональная терапия применяется у пациентов с карциномой ЩЖ в послеоперационном периоде независимо от гистологической формы опухоли и объема операции с целью устранения гипотиреоза. Пациентам с медуллярным раком заместительная гормональная терапия назначается сразу после хирургического лечения, пациентам с дифференцированным РЩЖ — после перехода с супрессивной терапии, при низком риске рецидива (уровень тиреоглобулина в плазме крови менее 0,3 нг/мл, отсутствуют сонографические признаки остаточной опухоли). При заместительной гормонотерапии уровень ТТГ в крови должен находиться в пределах 0,3–2,0 мМЕ/л.

НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Начальная стратификация пациентов, страдающих папиллярным раком, проводится на основании дооперационных данных, интраоперационной оценки (распространение опухоли за пределы капсулы ЩЖ, резектабельность) и послеоперационного морфологического диагноза, результатов инструментальных и лабораторных исследований.

Так, если уровень нестимулированного тиреоглобулина через 4–6 нед. после полного удаления ЩЖ не достигает 0,2 нг/мл, а уровень ТТГ-стимулированного тиреоглобулина не превышает 2 нг/мл, нет признаков активности I^{131} в ложе ЩЖ и за его пределами, то такой пациент находится в состоянии ремиссии. При содержании тиреоглобулина в крови выше указанных значений и/или активности I^{131} в ложе ЩЖ и за его пределами пациент не считается излеченным (персистенция заболевания, на фоне которой может произойти прогрессирование — обнаружение очагов опухоли во внутренних органах и костях скелета после завершения абляции остатков ЩЖ).

Рецидивом заболевания (рис. 18) называется вновь обнаруженный (после получения доказательства стабилизации, или ремиссии, процесса, отсутствия опухоли в организме) опухолевый очаг (очаги), о возникновении которого свидетельствуют данные инструментальных и лабораторных исследований (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ, скинтиграфия всего тела с использованием I^{131} , биохимические исследования).

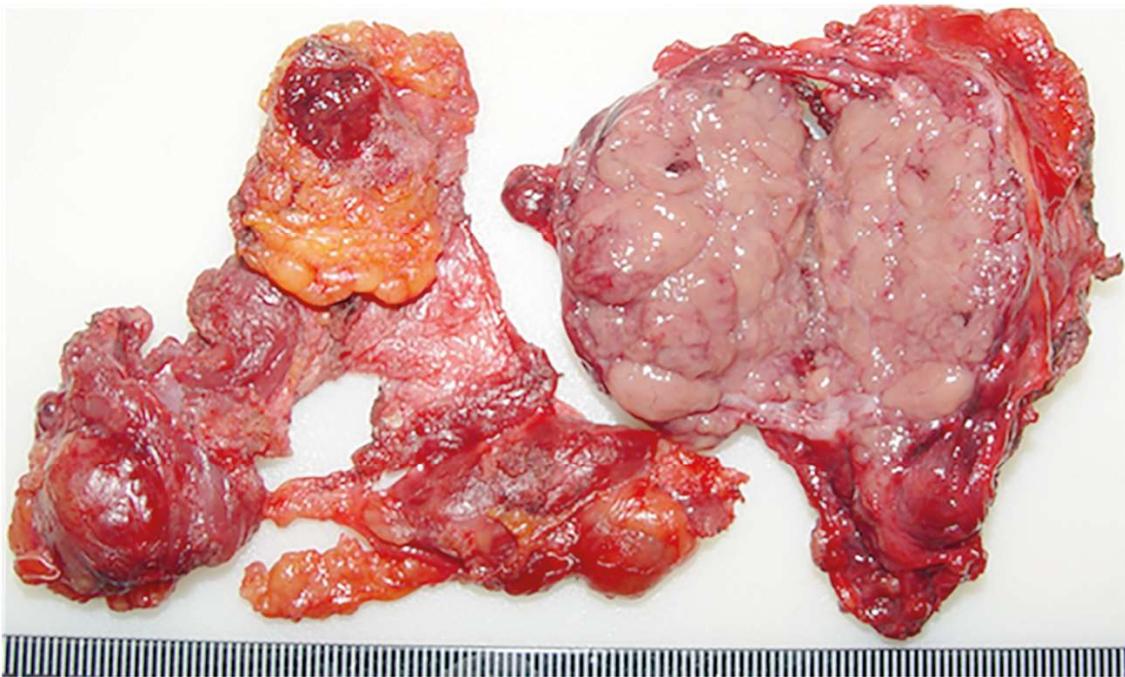


Рис. 18. Удаленный макропрепарат через три года после нерадикальной операции (слева — остатки щитовидной железы, справа — рецидив опухоли)

Наиболее значимым методом динамического наблюдения считается определение тиреоглобулина. Присутствие в крови антител к тиреоглобулину может стать причиной ложноотрицательного результата исследования тиреоглобулина. Выявление выраженных антител к тиреоглобулину после проведенного радикального лечения рассматривается как возможный показатель персистенции опухоли.

Использование рекомбинантного человеческого ТТГ оптимально для стимуляции тиреоглобулина. О достигнутой ремиссии (клиническом излечении) говорят при неопределяемых уровнях тиреоглобулина и антител к нему на фоне стимуляции уровня ТТГ.

Пациентам с дифференцированным РЩЖ после проведенного лечения определение ТТГ, тиреоглобулина, Т4 свободного и антител к тиреоглобулину на фоне супрессивной или заместительной терапии, УЗИ-контроль органов шеи показаны каждые 6 мес. Рентген-контроль органов грудной клетки проводится 1 раз в год. Пациентам со стойкой ремиссией после 5 лет наблюдения выполняется контрольное обследование 1 раз в год.

Пациентам с медуллярной карциномой после тиреоидэктомии уровень опухолевых маркеров — кальцитонина и раково-эмбрионального антигена — необходимо исследовать каждые 3 мес. в первый год после операции и каждые 6 мес. в последующий период наблюдения. Основным критерием биохимической ремиссии считается базальный уровень кальцитонина менее

10 пг/мл, который при стимуляции глюконатом кальция увеличивается не более чем в два раза. Помимо исследования уровня кальцитонина каждые 6 мес. необходимо выполнять УЗИ органов шеи, брюшной полости, рентген-контроль органов грудной клетки, при необходимости КТ-исследование.

Наблюдение следует проводить в течение всей жизни пациента в специализированном медицинском учреждении.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Задача 1. У ребенка 12 лет прогрессивно нарастает асимметрия правой половины шеи за счет клинически определяемой опухоли в правой доле ЩЖ и крупных подвижных парааугулярных лимфатических узлов справа.

1. Определите тактику дальнейшего обследования пациента.
2. Составьте очередность диагностических методов.
3. Какое лечение может быть проведено пациенту?

Задача 2. У ребенка 13 лет появилась одышка при физической нагрузке. Выполнена рентгенография грудной клетки и выявлены множественные мелкие очаговые изменения в легких. При дообследовании в ЩЖ обнаружена опухоль размером 15 мм.

1. Какое заболевание можно предположить?
2. Какова его вероятная морфологическая форма?
3. Какое обследование целесообразно провести?

Задача 3. У ребенка 8 лет выявлена папиллярная карцинома размером 4 мм в правой доле ЩЖ.

1. Составьте план обследования.
2. Какой объем хирургического вмешательства показан пациенту?

Задача 4. У подростка 16 лет в левой доле ЩЖ выявлена плотная опухоль размером 25 мм. По результатам УЗИ определяются увеличенные пара-трахеальные и ниже-яремные лимфатические узлы слева.

1. Определите стадию заболевания.
2. Определите оптимальную тактику лечения.

Задача 5. У женщины 35 лет, матери 3 детей, выполнено радикальное хирургическое вмешательство по поводу распространенного медуллярного РЩЖ.

Какие методы обследования необходимо провести ближайшим родственникам пациентки?

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Онкология* : учеб. пособие : в 2 ч. Ч. 2. Частная онкология / А. В. Прохоров [и др.]. Минск : Новое знание, 2019. 480 с.
2. *Руководство по онкологии* : в 2 т., в 2 кн. / Ю. Е. Демидчик [и др.] ; под общ. ред. О. Г. Суконко ; РНПЦ онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова. Минск : Беларус. энцыкл. імя П. Броўкі, 2016. Т. II, Кн. 2 : С. 240–289.
3. Демидчик, Ю. Е. Ювенильная папиллярная карцинома щитовидной железы / Ю. Е. Демидчик, М. В. Фридман. Минск : Беларуская навука, 2015. 155 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Введение	4
Краткие данные об анатомии и физиологии щитовидной железы, пороки развития	5
Эпидемиология.....	7
Этиология и морфогенез	10
Классификация	14
Клиника и диагностика.....	19
Клинические и морфологические факторы, оказывающие влияние на прогноз рака щитовидной железы у детей и подростков.....	23
Лечение	25
Наблюдение пациентов.....	30
Самоконтроль усвоения темы.....	32
Список используемой литературы	33

Учебное издание

Фридман Михаил Валерьевич
Барьяш Валерий Васильевич
Колобухов Алексей Эдуардович и др.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДЕТСКОМ И ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Прохоров
Редактор О. В. Лавникович

Подписано в печать 08.09.22. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,73. Тираж 40 экз. Заказ 416.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.