

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Учебное пособие

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Барсуков В.Ю, [Чеснокова Н.П.](#) , Зяблов Е.В., Селезнева Т.Д.

Издательство [Академия Естествознания](#), 2012 год

ISBN 978-5-91327-196-9

В учебном пособии представлен анализ данных литературы и результатов собственных исследований авторов относительно этиологии, патогенеза, клиники и лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы. Сделан акцент на роли предшествующих заболеваний щитовидной железы, наследственного фактора, воздействия ионизирующей радиации в механизмах индукции неоплазии. Авторами проведен анализ современных методов диагностики и лечения рака щитовидной железы. Впервые в пособии представлена новая концепция о роли системных паранеопластических расстройств в механизмах развития опухолевой прогрессии при папиллярной и фолликулярной формах рака щитовидной железы. Предназначено для студентов, обучающихся по специальностям «лечебное дело», «педиатрия», «стоматология».

Содержание:

ВВЕДЕНИЕ

Раздел I. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Принципы классификации опухолей щитовидной железы
2. Роль физических, химических и биологических факторов в развитии рака щитовидной железы
3. Роль наследственного фактора в патогенезе рака щитовидной железы
4. Предшествующие фоновые заболевания щитовидной железы как факторы риска развития рака щитовидной железы
5. Значение нарушений гормонального баланса организма в механизмах развития неоплазии щитовидной железы
6. Молекулярно-клеточные механизмы канцерогенеза
7. Клиника, диагностика и лечение рака щитовидной железы
 - 7.1. Локальные клинические проявления рака щитовидной железы
 - 7.2. Инструментальные методы диагностики рака щитовидной железы
 - 7.3. Онкомаркеры в диагностике рака щитовидной железы
 - 7.4. Основные принципы комплексной терапии рака щитовидной железы

Раздел II. ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНЫХ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ПАПИЛЛЯРНОЙ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ФОРМАХ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Алгоритм диагностики и оценки характера паранеопластических расстройств, степени распространения неоплазии при фолликулярной форме рака щитовидной железы

Алгоритм диагностики и оценки характера паранеопластических расстройств, степени распространения неоплазии при папиллярной форме рака щитовидной железы

Алгоритм обследования пациентов с узловым образованием в щитовидной железе

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – наиболее часто встречающаяся онкологическая патология эндокринных органов.

Несмотря на относительно скромное место (1–2 %) в общей структуре злокачественных опухолей, проблемы патогенеза РЩЖ чрезвычайно актуальны в последние десятилетия в связи с тенденцией роста распространенности этого заболевания. Так, за период с 1995 по 2010 год заболеваемость РЩЖ в мире и по России возросла с 2,8 до 6,3 случаев на 100000 населения.

К настоящему моменту достигнуты большие успехи в разработке принципов комплексной терапии РЩЖ, основой которой является оперативное вмешательство в адекватном объеме, включающем гемитиреоидэктомию с истмусэтомией, субтотальную резекцию щитовидной железы, тиреоидэктомию, лимфодиссекцию шейных лимфоузлов с обязательным приложением заместительной или супрессивной гормональной терапии. В ряде случаев используются послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия. При выборе лечения учитываются: размеры очага, морфологическая форма, степень дифференцировки и инвазии опухоли.

Однако следует отметить, что использование указанных традиционных способов терапии не предотвращает процесса метастазирования опухоли и возникновения рецидивов.

В настоящее время очевидно, что последовательное развитие канцерогенеза в щитовидной железе от стадии малигнизации до стадий промоции и опухолевой прогрессии в значительной мере определяется не только иницирующим действием канцерогенов экзогенной или эндогенной природы, но и состоянием механизмов специфической и неспецифической резистентности организма, иммунного и цитокинового статусов, гормонального баланса, определяющих возможность элиминации малигнизированных клеток.

В связи с вышеизложенным очевидна целесообразность совершенствования традиционных методов комплексной терапии РЩЖ, а также диагностики указанной патологии. Последняя, как известно, направлена на выявление первичной опухоли, оценку степени её дифференцировки и распространения. Для решения этих задач используют традиционные диагностические методы – пальпацию, УЗИ-диагностику, тонкоигольную аспирационно-пункционную биопсию, компьютерную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, радиоизотопную сцинтиграфию, энергетическую доплерографию. В последние годы все шире внедряется онкомаркерная диагностика РЩЖ.

Однако, как показывают приведенные данные, в клинической практике почти не используется оценка общесоматического статуса, в частности, системных метаболических сдвигов, иммунного и цитокинового статусов, гормонального баланса в динамике распространения неоплазии при РЩЖ.

Необходимость изучения закономерностей развития системных паранеопластических расстройств в динамике распространения неоплазии при РЩЖ определяется чрезвычайной практической значимостью указанного направления исследования. В настоящее время, очевидно, что на ранних стадиях развития РЩЖ отсутствуют специфические патогномоничные симптомы онкологической патологии.

Как известно, наиболее частыми патогистологическими формами РЩЖ являются папиллярная и фолликулярная аденокарциномы, составляющие соответственно 50–60 и 10–20 % среди всех злокачественных опухолей щитовидной железы.

Для дифференцированных форм РЩЖ характерно длительное бессимптомное течение, исчисляемое годами. При этом у достаточно большого числа больных (до 20 %) первые симптомы заболевания могут быть связаны с появлением метастазов в шейные лимфатические узлы, легкие, костную ткань. В то же время первичная опухоль может и не определяться рутинными методами обследования, так как размеры первичного очага нередко бывают

менее 1 см, а значительное поражение легких или развитие патологических переломов костей в местах метастазирования опухолевых клеток при так называемом «скрытом» раке являются не только неожиданными формами патологии, но и приводят к запоздалому неадекватному лечению.

В связи с этим становится очевидной целесообразность дальнейшего изучения проблем патогенеза РЩЖ, в частности, сравнительной оценки механизмов развития паранеопластических сдвигов при папиллярной и фолликулярной формах неоплазии на различных стадиях распространения опухолевого процесса. Последнее позволит разработать дополнительные патогенетически обоснованные критерии диагностики прогностически неблагоприятных системных метаболических и функциональных сдвигов на начальных и метастатических стадиях распространения опухолевого процесса.

Раздел I. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1. Принципы классификации опухолей щитовидной железы](#)

[2. Роль физических, химических и биологических факторов в развитии рака щитовидной железы](#)

[3. Роль наследственного фактора в патогенезе рака щитовидной железы](#)

[4. Предшествующие фоновые заболевания щитовидной железы как факторы риска развития рака щитовидной железы](#)

[5. Значение нарушений гормонального баланса организма в механизмах развития неоплазии щитовидной железы](#)

[6. Молекулярно-клеточные механизмы канцерогенеза](#)

[7. Клиника, диагностика и лечение рака щитовидной железы](#)

1. Принципы классификации опухолей щитовидной железы

Проблемы этиологии и патогенеза РЩЖ, патогенетического обоснования новых принципов диагностики заболевания, развития процессов метастазирования неоплазии, оценки эффективности комплексной терапии требуют дальнейшего рассмотрения, несмотря на значительное количество работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных указанным проблемам.

Классификация опухолей щитовидной железы, разработанная ВОЗ (1989), основана на развитии неоплазий из двух типов фолликулярных клеток (А и В), парафолликулярных С-клеток и нетиреоидных клеток. А-клетки под влиянием канцерогенных факторов являются источником развития дифференцированных форм РЩЖ, в частности, папиллярной и фолликулярной аденокарциномы, а также недифференцированного рака. В-клетки, отсутствующие в щитовидной железе в условиях нормы, возникают чаще при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, из них в свою очередь могут формироваться фолликулярный

и папиллярный РЩЖ. С-клетки являются источником образования медуллярного рака.

Папиллярный и смешанный папиллярно-фолликулярный раки составляют около 60 % всех злокачественных заболеваний щитовидной железы. Между тем фолликулярный рак встречается реже папиллярного и главным образом у лиц пожилого и старческого возраста.

Папиллярная аденокарцинома является наиболее частым гистопатологическим типом среди всех злокачественных опухолей щитовидной железы, у женщин эта опухоль встречается в три раза чаще, чем у мужчин. Макроскопически папиллярная аденокарцинома представляет собой частично инкапсулированный или не имеющий капсулы узел с кистозными полостями, ворсинчатой внутренней поверхностью, участками фиброза и кальцинатами, которые выявляются у половины больных. Полость узла нередко заполнена жидким содержимым бурого цвета. Опухоль характеризуется низкой функциональной активностью, медленным развитием и долгое время ограничивается локализацией в щитовидной железе. Для папиллярной аденокарциномы типично лимфогенное метастазирование, которое мало зависит от размеров первичной опухоли. К моменту операции метастазы в шейных лимфатических узлах выявляются приблизительно у 35 % больных. Гематогенное метастазирование папиллярной формы РЩЖ происходит сравнительно редко; излюбленной локализацией метастазов являются легкие. 5-летняя выживаемость при папиллярной аденокарциноме достигает 92–96 %.

Фолликулярная аденокарцинома занимает второе место по частоте среди всех карцином щитовидной железы и наблюдается у 10–20 % больных, среди которых женщины составляют подавляющее большинство. Опухоль представляет собой хорошо отграниченный плотный узел розово-красного цвета, часто содержащий кальцинаты. Внутрижелезистая диссеминация наблюдается редко. В ряде случаев фолликулярная карцинома проявляет

функциональную активность. Частота лимфогенного метастазирования составляет 2–10 %, гематогенные метастазы наблюдаются в 20 % случаев; типично поражение костей. Опухоль характеризуется медленным развитием и благоприятным прогнозом. 5-летняя выживаемость составляет 80 %; более 10 лет живут 70–75 % больных.

Ниже представлены общепринятые в России классификации опухолей щитовидной железы.

Согласно Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 1989г.) различают следующие разновидности данной патологии.

I. Эпителиальные опухоли:

A. Доброкачественные:

1. Фолликулярная аденома.
2. Папиллярная аденома и др.

Б. Злокачественные:

1. Папиллярный рак.
2. Фолликулярный рак.
3. С-клеточный (медуллярный) рак.
4. Недифференцированный (анапластический) рак.
5. Прочие.

II. Неэпителиальные опухоли

III. Смешанные опухоли

IV. Прочие опухоли

В настоящее время степень распространения опухолей определяют в рамках TNM-классификации злокачественных опухолей (6-е изд. 2002 г.). Классификация применима только для рака, при этом необходимо морфологическое подтверждение диагноза.

TNM-классификация (UICC):

T – первичная опухоль;

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T2 – опухоль размером от 2 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T3 – опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;

T4a – опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с прорастанием близлежащих тканей;

T4b – опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию либо медиастинальные сосуды;

N – регионарные лимфатические узлы;

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных (лимфатических узлов);

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;

N1a – поражены претрахеальные, паратрахеальные и претиреоидные лимфатические узлы (уровень VI);

N1b – метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралатеральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов (уровни I–V);

M – отдаленные метастазы;

M0 – метастазы в отдаленных органах не определяются;

M1 – отдаленные метастазы установлены.

Группировка по стадиям, помимо категорий TNM, учитывает гистологическое строение опухоли и возраст больных.

Папиллярный и фолликулярный рак:

Возраст больных до 45 лет

Стадия I – любая T, любая N, M0;

Стадия II – любая T, любая N, M1

Возраст больных 45 лет и старше

Стадия I – T1N0M0;

Стадия II – T2N0M0;

Стадия III – T3N0M0, T1–3N1aM0;

Стадия IVa – T4aNO–1aM0, T1–4aN1bM0;

Стадия IVb – T4b, любая N, M0;

Стадия IVc – любая T, любая N, M1.

2. Роль физических, химических и биологических факторов в развитии рака щитовидной железы

Известное выражение: «Здоровье – это возраст плюс образ жизни» – лишь подтверждает имеющиеся представления о том, что наряду с генетическими и онтогенетическими факторами, условия питания и обитания людей, а также особенности их взаимодействия с внешней средой оказывают несомненное влияние на онкологическую заболеваемость, в частности, малигнизацию щитовидной железы. Существует значительное число так называемых экологически опасных факторов.

В настоящее время все канцерогенные воздействия четко расклассифицированы и, соответственно, могут быть экзогенного или эндогенного происхождения, физической, химической и биологической природы.

Физические канцерогены – гетерогенная группа воздействий, включающая ионизирующую радиацию, в частности, α -, β -, γ -лучи, нейтроны и протоны, ультрафиолетовую, солнечную радиацию, электромагнитное воздействие, инфракрасные и рентгеновские лучи, длительное механическое воздействие.

Другие факторы, в частности, температурные и климато-световые воздействия микроволн и электрополей, ассоциируются с этногеографическими особенностями региона и соответственно с развитием «про- или антинеопластических» изменений в состоянии эндокринной системы.

В настоящее время, очевидно, что образование в геноме участка с активными онкогенными свойствами не всегда приводит к малигнизации клетки и тем более к развитию заболевания. Возможность сохранения в геноме онкогенов возникает лишь при ослаблении клеточных репарационных механизмов, а заболевание онкологической природы формируется лишь при нарушении механизмов элиминации малигнизированных клеток.

Воздействие ионизирующей радиации на организм является одним из ведущих этиологических факторов канцерогенеза, в том числе и онкологической патологии щитовидной железы.

Следует отметить, что в качестве дополнительных патогенетических и модифицирующих факторов радиационного канцерогенеза в тиреоидной ткани рассматриваются доза и тип облучения (однократное и многократное воздействия), пол и возраст субъекта, особенности ангиогенеза, аутоиммунной реакции и вариации поступления йода в щитовидную железу.

Как известно, одним из главных факторов, способствующих трансформации нормальных клеток щитовидной железы в опухолевые, является стимулирование пролиферации тиреоцитов под влиянием гормональных воздействий, факторов роста, дефицита йода. В отличие от взрослых в детском организме отмечена значительно большая способность отвечать увеличением тиреоидной ткани на фоне дефицита йода, гормонального дисбаланса, центрогенных нейрогуморальных влияний. Последнее, вероятно, объясняет повышенную чувствительность в детском возрасте как к внешнему, так и внутреннему облучению.

Канцерогенное действие ионизирующей радиации наиболее высокое в возрасте до 15–19 лет, что нередко объясняется значительно большей (в 50–70 раз) интенсивностью пролиферации тиреоцитов в детском возрасте, по сравнению с периодом в 40–60 лет.

Данные онкоэпидемиологии по республике Беларусь свидетельствуют о том, что злокачественные новообразования в щитовидной железе обычно появляются через 3–5 лет после облучения; пик развития неоплазии наблюдается через 15–20 лет. При этом возникают те же опухоли и с той же морфологией, что и у необлученных людей; единственной отличительной их особенностью является мультицентричность.

Отмечено, что небольшие дозы внешнего облучения могут вызывать развитие неоплазии в щитовидной железе даже спустя 10–20 лет

после воздействия канцерогена. При этом, по-видимому, нет пороговой дозы воздействия, доза облучения даже в 7 рад резко увеличивает риск возникновения рака. Зависимость развития РЦЖ линейна при дозах в диапазоне до 1000 рад. Приблизительно 5 случаев рака в год может развиваться у лиц, подвергшихся облучению в 1 рад. При дозах облучения в 200–500 рад у 5 % облученных возможно возникновение РЦЖ примерно через 20 лет после облучения.

Следует отметить, что источником нежелательного облучения щитовидной железы могут являться диагностические и терапевтические мероприятия, проводимые в связи с нетиреодной патологией (опухоли головы, шеи, лимфопролиферативные заболевания). Установлено, что при химиотерапевтическом и лучевом лечении онкологических больных в организме образуются свободные радикалы, возникает недостаточность механизмов антирадикальной защиты клеток, дезорганизации структуры ДНК.

Как известно, воздействие канцерогенов физической природы приводит не только к развитию генных мутаций и хромосомных аббераций, но и к повышению проницаемости лизосомальных мембран, дефициту АТФ, подавлению окислительно-восстановительных реакций, то есть развитию комплекса эпигеномных мутаций.

Наряду с канцерогенным эффектом физических факторов, очевидно, что развитие неоплазий может индуцироваться под влиянием химических канцерогенов – непрямого и прямого действия, экзогенного или эндогенного происхождения.

К экзогенным канцерогенам относятся полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины и аминокислоты, N-нитрозосоединения, металлы, металлоиды, лекарственные препараты, афлотоксины. К группе канцерогенов эндогенного происхождения относят свободно-радикальные продукты липопероксидации, модифицированные формы холестерина, жирных кислот, гормоны.

К настоящему моменту отмечено более 1300 химических соединений, большинство из которых являются проканцерогенами, приобретающими свойства высокоактивных канцерогенов в процессах метаболизма в самом организме.

Трансформация проканцерогенов в канцерогены происходит главным образом под влиянием неспецифических оксидаз в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и других органов. Так, полициклические ароматические углеводороды типа бензпирена или диметилбензантрацена превращаются в эпоксиды. В то же время, некоторые проканцерогены трансформируются в канцерогены в результате спонтанных реакций.

Канцерогены прямого действия, такие как нитрозамины, бета-пропионлактон, диметилкарбамилхлорид, вызывают канцерогенез без предварительной метаболической трансформации. Все химические канцерогены реагируют с клеточной ДНК, присоединяясь к ней ковалентно и вызывая образование многочисленных аддуктов, индуцируя одно- и двунитевые разрывы ДНК.

Процесс возникновения и роста опухолей под влиянием химических канцерогенов носит двухфазный характер, причем первая фаза онкогенной трансформации клеток характеризуется длительным латентным периодом (до 2 лет) без признаков опухолевой прогрессии после воздействия канцерогенов. Однако повторное воздействие на тот же участок неканцерогенного вещества, стимулирующего регенеративную активность клеток, вызывает формирование сигнала доброкачественной опухоли, а затем и неоплазии.

Существенное влияние на молекулярно-клеточные механизмы канцерогенеза оказывают полициклические ароматические углеводороды; последние обладают способностью превращать видимое излучение в ультрафиолетовое, индуцирующее развитие мутаций и онкогенной трансформации клеток.

Относительно роли N-нитрозаминсоединений в патогенезе рака различной локализации было выявлено, что нитроаминовая нагрузка у людей носит не только алиментарный экзогенный характер, но и возникает в процессе усиленного эндогенного синтеза в организме оксида азота (NO) при хронических воспалительных процессах при участии индуцибельной NO-синтетазы. В свою очередь, NO является источником образования канцерогенных нитроаминов, реактивных кислород- и азотсодержащих соединений, повреждающих ДНК.

Как известно, одним из этиологических и патогенетических факторов развития РЩЖ является недостаточное поступление йода в организм.

Установлено, что в случаях выраженной недостаточности поступления йода происходит относительный прирост заболеваемости за счет фолликулярных карцином, а папиллярная карцинома начинает доминировать в случаях избыточного поступления йода при йодной профилактике. В ряде случаев избыток или недостаточность поступления йода в организм сочетаются с канцерогенным действием на щитовидную железу ионизирующей радиации, как это имело место при аварии на Чернобыльской АЭС.

Одним из факторов, который может обусловить увеличение частоты возникновения РЩЖ, является использование в комплексной терапии I131. Однако эта точка зрения поддерживается не всеми: так, известно, что применение I131 для лечения диффузного токсического зоба не сопровождается увеличением частоты развития РЩЖ.

В механизмах обеспечения щитовидной железы, а также лактирующей молочной железы йодом, важная роль отводится активности специфического белка – натрий/йод симпортера. Варибельная экспрессия этого белка характерна для РЩЖ и рака молочной железы. Экспрессия этого белка в щитовидной железе модифицируется под влиянием факторов роста – эпидермального, инсулиноподобного, трансформирующего–белка фактора, а также

эстрогенов. Указанные факторы роста вовлечены в процесс неопластической трансформации щитовидной железы.

Доказано, что у больных с новообразованиями щитовидной железы значительная часть функционирующего тиреоидного эпителия заменяется недействительной в функциональном отношении тканью щитовидной железы с наличием интратиреоидного йодного дефицита. В условиях хронического дефицита йода формируются следующие механизмы канцерогенеза:

- 1) повышение уровня в крови ТТГ-фактора роста;
- 2) повышение чувствительности тиреоцитов к действию тиреотропного гормона (ТТГ) за счет возрастания внутриклеточной концентрации цАМФ и калия;
- 3) усиление ростстимулирующего эффекта эндотелиального фактора роста за счет снижения содержания йодликтона (йодированного деривата арахидоновой кислоты);
- 4) активация ангиогенеза, механизм которой остается невыявленным в условиях дефицита йода.

В литературе постоянно дискутируется вопрос о роли алиментарных факторов как факторов риска малигнизации клеток. Показана патогенетическая взаимосвязь между интенсивным употреблением жиров и возникновением у человека рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы. Доказано, что у человека фактором риска развития ряда опухолей является избыточное потребление насыщенных жиров, в то время как у животных ненасыщенные жиры (оливковое масло, масло соевых бобов, кукурузы) в большей степени стимулируют химический канцерогенез, чем насыщенные. Установлено, что такие продукты окисления ненасыщенных кислот, как эпоксиды, перекиси, гидроперекиси обладают мутагенными и канцерогенными свойствами. В процессе окисления полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире, образуются липоперекиси – источники образования эпоксидов, кетонов, альдегидов.

3. Роль наследственного фактора в патогенезе рака щитовидной железы

Значительное число злокачественных опухолей, в развитие которых так или иначе вовлечены гормональные и метаболические факторы, имеют и генетическое предрасположение. Пути и механизмы участия генетических факторов в процессе опухолевого роста могут быть достаточно многообразными.

Существенная роль в возникновении случайных соматических мутаций в клетках тиреоидного эпителия заключается в их онкогенной трансформации и последующем развитии РЩЖ. В соответствии с этой концепцией большинство случаев РЩЖ, независимо от гистологического варианта, носят спорадический характер. Тем не менее, в отдельных семьях может выявляться от 2 до 8 родственников, страдающих тиреоидной карциномой. О таких наследуемых случаях говорят как о семейных вариантах, которые составляют до 35 % случаев при медуллярном раке и 2,5–6,3 % при папиллярном и фолликулярном РЩЖ, причем, случаи семейного немедуллярного РЩЖ отличаются от спорадических более агрессивным течением, выраженной склонностью к мультифокальному росту и экстратиреоидной инвазией. Так, по данным завершеного в 2000 г. крупнейшего 40-летнего исследования норвежских онкологов, среди 18 пробандов с папиллярным раком из различных семей, только в 11 наблюдениях имел место идентичный тип опухоли, а в остальных 7 случаях (39 %) были иные варианты немедуллярного рака (в 3 – фолликулярный рак, а в 4 – другие, более редкие формы неоплазии).

Семейная папиллярная аденокарцинома щитовидной железы составляет около 5 % всех папиллярных аденокарцином и, в отличие от спорадических аденокарцином, протекает клинически более агрессивно, имеет тенденцию к двустороннему многофокусному поражению, часто с сосудистой инвазией и метастазированием в регионарные лимфатические узлы. При указанной патологии

вероятность рецидива заболевания и отдаленного метастазирования выше, чем при спорадических формах.

Папиллярная аденокарцинома встречается при некоторых семейных синдромах, таких как:

- семейный аденоматозный полипоз кишечника и его подтипы – синдром Гарднера (Gardner) и Туркота (Turcot), сочетающийся с доброкачественными опухолями лицевых костей, доброкачественными опухолями кожи и других мягких тканей;
- комплекс Карни (Carney), включающий пигментные пятна, миксомы, шванномы, узелковую гиперплазию надпочечников, гиперкортизолизм, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли яичек;
- болезнь Коудена (Cowden) – редко встречающееся аутосомно–доминантное заболевание, проявляющееся множественными гамартомами, возникающими в любых органах и высокой частотой доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы.

Как известно, медуллярный РЦЖ – редкое заболевание, составляющее всего 5–7 % от всех случаев РЦЖ, причем спорадическая форма медуллярного РЦЖ наблюдается в 70–80 % случаев, в то время как основная (наследственная) с аутосомно–доминантным типом наследования отмечена в 20–30 % наблюдений.

Клиническая картина наследственной медуллярной формы РЦЖ характеризуется более ранней малигнизацией клеток, мультицентрическим опухолевым ростом и поражением обеих долей щитовидной железы.

Семейная форма медуллярного РЦЖ вызвана мутациями в RET-протоонкогене, располагающимся в центральном участке 10 пары хромосом, кодирующем тирозинкиназу. Мутации в RET-протоонкогене повышают активность тирозинкиназы, индуцируя развитие медуллярной формы РЦЖ, феохромоцитомы или аденомы паращитовидных желез. В настоящее время диагноз семейной медуллярной формы РЦЖ ставится только в случаях

наличия в семье более 10 носителей RET-мутаций (больных и здоровых).

Следует отметить, что РЩЖ носит семейный характер в 6,7 % случаев: медуллярный РЩЖ был наследственным у 26,5 % больных, папиллярный РЩЖ – у 4,3 %. Генетический скрининг среди кровных родственников, больных медуллярным РЩЖ, позволил диагностировать заболевание на доклинической стадии опухоли и провести превентивное хирургическое лечение. Скрининг компонентов синдрома множественных эндокринных неоплазий повысил его выявляемость в 1,8 раза. Герминальные мутации RET-протоонкогена у больных наследственным медуллярным РЩЖ чаще локализовались в 634-м кодоне (в 63,6 % случаев); при данной мутации отмечено наиболее агрессивное течение заболевания.

Установлено, что гиперчувствительность щитовидной железы к канцерогенному эффекту ионизирующей радиации опосредована патологией репарации ДНК, не связанной с апоптозом и протективной активностью p53 – протеина.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о генетической предрасположенности к развитию неоплазии щитовидной железы. Однако активация протоонкогенов возникает лишь на фоне индуцирующего воздействия канцерогенов физической, химической и биологической природы эндогенного и экзогенного происхождения.

4. Предшествующие фоновые заболевания щитовидной железы как факторы риска развития рака щитовидной железы

Вопрос о роли «фоновых» заболеваний в этиологии и патогенезе РЩЖ является чрезвычайно актуальным, поскольку позволяет установить причинно–следственные отношения в механизмах канцерогенеза. Отмечено, что у больных папиллярной и фолликулярной формами РЩЖ предрасполагающие факторы риска в виде предшествующей патологии были выявлены в 84–86 % случаев; при этом сочетание нескольких факторов имело место у большинства больных – в 65,5 %.

Одним из факторов риска развития РЩЖ является ее гиперплазия, обусловленная дефицитом йода в организме. В условиях блока синтеза тиреоидных гормонов компенсаторная гиперплазия в ряде случаев приобретает неопластический необратимый характер. Развитию злокачественных новообразований в щитовидной железе нередко предшествуют узловой зоб, диффузная и узловатая гиперплазия и доброкачественные опухоли (аденома). Наиболее высокий процент выявления раннего рака отмечается на фоне аденом и аденоматоза щитовидной железы. В то же время в 23,6 % случаев фоновыми процессами перед развитием РЩЖ могут быть гиперпластические формы патологии.

Предшественниками РЩЖ часто являются: доброкачественные опухоли – в 65,1 %, хронический тиреоидит – в 10–22,8 %, узловой зоб – в 4,7–30 % случаев. Такая разница в оценках роли доброкачественных узловых образований в канцерогенезе РЩЖ у некоторых клиницистов объясняется отсутствием четких дифференцировочных признаков между фолликулярной аденомой и зобом.

Распространенность РЩЖ на фоне узлового зоба составляет до 6 %. В то же время частота встречаемости узловых поражений щитовидной железы составляет от 3 до 7 %.

Частота «случайного» выявления РЩЖ, по данным гистологических исследований, при лечении эутиреоидного узлового зоба составляет 0,4–12,8 %.

Длительное время было принято считать, что тиреотоксикоз и РЩЖ не совместимы. Высказывалась и подтверждалась клиническими наблюдениями точка зрения о том, что избыточное выделение щитовидной железой тиреоидных гормонов препятствует возникновению злокачественных новообразований как в самой железе, так в других органах. Однако в последние 30 лет установлено, что в ряде случаев имеет место сочетание РЩЖ с диффузно–токсическим зобом. При различных вариантах токсического зоба рак встречается в 2,5–9 % случаев.

В связи с вероятностью развития РЩЖ на фоне диффузно-токсического зоба в 0,5–21,5 % случаев это заболевание также стали рассматривать как один из факторов риска развития злокачественных опухолей. На фоне токсических аденом рак формируется в 8,5 % случаев. В связи с этим существует необходимость тщательного предоперационного обследования щитовидной железы даже при наличии клинических признаков явного тиреотоксикоза. Как известно, рак первично, без предшествующей патологии, возникает только в 11,3–21 % случаев.

5. Значение нарушений гормонального баланса организма в механизмах развития неоплазии щитовидной железы

Установлено, что реализация эффекта канцерогенов зависит от ряда факторов, в частности, состояния нервной и гормональной регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток макроорганизма, активности иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов резистентности, обеспечивающих элиминацию малигнизированных клеток.

До настоящего момента остается актуальным вопрос о роли эндокринной системы в механизмах опухолевого роста, индуцированного химическими канцерогенами различных классов.

Органогамогены, в частности, диоксины, оказывают влияние на гормональный статус, изменяя продукцию тиреоидных гормонов, стероидов, мелатонина, гастрина и инсулина, что является одним из составляющих гормонального канцерогенеза.

Эндокринология РЩЖ отличается определенным своеобразием и может быть подразделена на несколько составляющих.

Как известно, полипептидные гормоны, прежде всего гипофизарные, могут быть вовлечены в процесс, который получил название «усиленная гормональная стимуляция». Избыточная секреция тиреотропного гормона в определенные периоды жизни человека приводит к более интенсивной пролиферации клеток

щитовидной железы на фоне действия канцерогенов или снижения противоопухолевой защиты организма.

Стимуляция пролиферации тиреоидных клеток опосредуется через аденилатциклазу, фосфолипазу С и увеличение внутриклеточной концентрации ионизированного калия. В то же время тиреотропный гормон гипофиза усиливает действие других митогенных факторов: инсулина, инсулиноподобного фактора роста I, эндотелиального фактора роста, вызывает усиление транскрипции ряда онкогенов – c-myc, c-fos. Рецепторы тиреотропного гормона состоят из 7 трансмембранных компонентов, ассоциированных с G-белками обеспечивающих передачу сигнала с рецептора на эффекторный путь.

При анализе структуры малигнизированной ткани щитовидной железы обнаружено уменьшение содержания рецепторов тиреотропного гормона, сопряженное с угнетением захвата йода и усилением метилирования специфических участков ДНК.

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения указывают на то, что повышение тиреотропной функции гипофиза с соответствующим увеличением уровня ТТГ в крови является немаловажным онкогенным фактором для щитовидной железы, особенно в очагах зобной эндемии. Уровень дефицита йода и соответственно содержание вырабатываемого гипофизом тиреотропного гормона определяют характер формирующейся тиреоидной опухоли. Так, в районах с высоким содержанием йода в пище преобладает папиллярный рак, а с более низким – фолликулярный. Показано, что повышение содержания тиреотропного гормона в крови является важным этиологическим и патогенетическим фактором развития опухоли щитовидной железы. Вместе с тем подавление секреции тиреотропного гормона тиреоидными гормонами при дифференцированном РЩЖ оказывает лечебный эффект. На этапе, предшествующем лечению РЩЖ, не обнаружено закономерных изменений уровня тиреоидных гормонов, антитиреоидных антител, тиреотропина в крови.

На протяжении ряда лет один из тиреоидных гормонов – трийодтиронин привлекает внимание своей необычной функцией в процессе бластомогенеза, участвуя в механизмах инициации канцерогенеза. Этот эффект был изучен наиболее подробно на модели онкогенной трансформации фибробластов линии 10T1/2, Cl8/NH/3T3 и NRK и рассматривался как пример сочетания генотоксических и негенотоксических механизмов участия гормонов в канцерогенезе. Соответственно, если подобные свойства трийодтиронина проявляются локально (по ауто- или паракринной сфере) при избыточной стимуляции щитовидной железы тиреотропином, то они должны приниматься во внимание и при объяснении механизма возникновения новообразования этого органа.

Следует отметить, что болезни щитовидной железы, в том числе и РЩЖ, наиболее часто выявляются в женской популяции. Так, женщины заболевают РЩЖ примерно в 2,5–3 раза чаще, чем мужчины. Причины подобного явления нельзя считать окончательно выясненными; тем не менее, установлены определенные перmissive взаимоотношения, существующие между тиреоидной и репродуктивной функциями.

Факторами риска для значительного числа злокачественных новообразований являются инсулинорезистентность, сахарный диабет и ожирение, нередко упоминаемые вместе с метаболическим синдромом и составляющие их основу. Применительно к РЩЖ в этом плане чаще всего упоминается ожирение.

Инсулин и инсулиноподобный фактор являются синергистами тиреотропного гормона в индуцировании клеточного роста, действуют через рецепторы, активирующие тирозинкиназу.

Что касается внетиреоидных гормонально-метаболических особенностей, которые могут быть выявлены у больных РЩЖ, показано, что женщинам, страдающим фолликулярным раком, чаще присущи ранний приход менархе, более позднее наступление менопаузы и более длительный активный (репродуктивный)

период. При папиллярной карциноме наиболее характерной особенностью нарушения метаболизма, косвенно связанной с гиперэстрогемией, является избыточная масса тела. Частота курящих среди женщин, больных РЩЖ, как правило, выше, чем в популяции в целом, что может иметь отношение к модифицирующему эффекту эстрогенов и косвенным образом характеризовать значимость эстрогенного фактора в развитии тиреоидной карциномы.

Как известно, эстрогены являются одним из факторов роста для тиреоцитов.

В нормальной и малигнизированной тканях щитовидной железы выявлены рецепторы эстрогенов и прогестерона, частота обнаружения и концентрация которых коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. В ткани тиреоидной карциномы в 50–60 % случаев обнаруживают ароматазу, эстрогенсинтетазу.

В то же время обнаружено, что антиэстроген – тамокси-фен – ограничивает митогенный эффект эстрогенов на тиреоидную ткань. Дифференцированная тиреоидная карцинома выступает как компонент так называемых первично–множественных опухолей, при которых вторым новообразованием чаще всего является рак молочной железы. Эстрадиол в концентрации 10^{-8} – 10^{-6} М усиливает клеточное размножение в ряде линий РЩЖ, и этот эффект носит дозозависимый характер. В 50–60 % случаев тиреоидных карцином иммуногистохимическим методом удается обнаружить ароматазу (эстрогенсинтетазу), что отражает способность к локальной продукции эстрогенов и может быть одним из факторов самоподдержания опухолевого роста. Использование эстрогенсодержащей заместительной гормонотерапии в менопаузе, а также применение стероидных контрацептивов, как правило, не увеличивает риска развития РЩЖ. В то же время этот риск может возрасти у женщин с искусственной менопаузой, которые в течение того или иного времени пользуются заместительной гормональной терапией. Эти и ряд других наблюдений демонстрируют необходимость продолжения изучения взаимосвязи

эстрогенов с развитием и поддержанием роста опухолей щитовидной железы и, возможно, разработки на этой основе терапевтических и превентивных воздействий.

Важная роль в индукции злокачественного роста различной локализации, в том числе РЩЖ, должна быть отведена стрессорным воздействиям. Как известно действие чрезвычайных раздражителей, угрожающих гомеостазу, способствует развитию оксидативного стресса за счет избыточной продукции гормонов адаптации – катехоламинов и глюкокортикоидов и так называемых антистрессорных факторов, в частности, оксида азота. Последний закономерно вызывает окислительную модификацию ДНК за счет образования экзоциклических этено (Е) – аддуктов. Этено-аддукты образуются из основного продукта перекисного окисления липидов – линолевой и арахидоновой полиненасыщенных жирных кислот.

Резкое увеличение содержания указанных аддуктов при оксидативном и нитрозативном стрессах коррелирует с частотой риска развития онкологических заболеваний. Через образование этено-аддуктов в ДНК реализуются канцерогенные эффекты, избыток в организме таких металлов, как железо и медь.

6. Молекулярно-клеточные механизмы канцерогенеза

К настоящему времени достигнуты большие успехи в изучении молекулярно–клеточных механизмов канцерогенеза, установлении роли онкогенов и антионкогенов в развитии опухолей различной локализации, в том числе и РЩЖ. Подавляющее число доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы развивается из фолликулярного эпителия, которые имеют разную степень дифференцировки, разные морфогенетические и биохимические особенности, клиническое течение и прогноз.

В динамике канцерогенеза различают несколько последовательных этапов развития опухоли, включающих онкогенную трансформацию клеток, стадию размножения или промоции и стадию опухолевой прогрессии. Стадия инициации или онкогенной трансформации клеток является следствием генотоксического или эпигеномного

воздействия канцерогенных факторов физической, химической и биологической природы экзогенного или эндогенного происхождения.

В механизмах развития промоции важная роль отводится нарушениям взаимодействия онкогенов и антионкогенов, увеличению синтеза онкобелков, ограничению синтеза белков-супрессоров, пролиферации, в частности, p53, индукторов апоптоза, ДНК-репарирующих ферментов.

Заключительной фазой канцерогенеза является стадия опухолевой прогрессии. Эта фаза возникает в силу высокой генетической изменчивости и селекции опухолевых клеток под влиянием факторов резистентности организма, отбора все более и более автономных субклонов, ускользающих от гормональных, нервных, гуморальных, в том числе и терапевтических воздействий. В результате опухолевой прогрессии образуются так называемые «стволовые клетки опухолей», способные к постоянному клеточному делению даже вне отсутствия внешних сигналов, индуцирующих пролиферацию, в частности, специфических цитокинов.

Особенностью малигнизированных клеток является спонтанная активация циклинзависимых киназ, ответственных за выход клетки из состояния покоя (G0) и постоянную стимуляцию репликации ДНК и митоза. К таким последствиям приводят структурные изменения рецепторного аппарата клеток, включающего тирозинкиназы, активирующие мутации генов семейства RAS, β -катенины, экспрессия транскрипционных факторов семейства Myc, а также амплификация генов циклинзависимых киназ и других генетических нарушений.

В условиях нормы каждая клетка получает сигналы за счет факторов роста, стимулирующих пролиферацию, а также факторов, ингибирующих рост клетки и клеток окружающих тканей.

Факторы роста позволяют покоящейся клетке (фаза G0) перейти в следующую фазу цикла (G1), когда клетки находятся под

интенсивным воздействием эпидермального фактора роста и фактора роста фибробластов. При этом ряд цитокинов антагонизирует эффекты факторов роста. К ним относятся трансформирующий фактор роста, α - и β -интерфероны, фактор некроза опухоли.

Под влиянием ряда «факторов прогрессии», таких как инсулин и инсулиноподобный фактор роста, обеспечивается возможность перехода клетки в следующую стадию митотического цикла – S-фазу, характеризующуюся репликацией ДНК.

В условиях нормы действие антипролиферативных сигналов основано на активации ингибиторов циклинзависимых киназ семейств InK4, Cip/Kip, приводящей к остановке клеточного цикла в той или иной фазе (G, S, G2 или митозе).

Неопластические клетки, как правило, менее чувствительны к действию ростингибирующих факторов и дисфункции белка p53.

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что повышение активности теломеразы в малигнизированных клетках приводит не только к достраиванию концевых участков хромосом и, таким образом, предотвращению остановки клеточного деления, но и к стимуляции пролиферации стволовых и незрелых эпителиальных клеток. Повышение активности теломеразы опухолевых клеток связано с гиперэкспрессией Muc, инактивацией p53 и другими факторами.

Одной из характерных особенностей опухолевых клеток является способность к инвазивному росту, обусловленному их свойством продуцировать протеазы, разрушающие внеклеточный матрикс, а также изменениями структуры актинового цитоскелета, подавлению взаимодействия клеток друг с другом. Указанные сдвиги связаны с активацией малых ГТФ-аз семейства Rho, играющих центральную роль в полимеризации актина.

Прогрессирующее нарушение дифференцировки клеток – один из признаков опухолевой прогрессии, который может быть связан

с изменением различных компонентов сигнальных дифференцировочных путей.

При достижении опухолью размеров 2–4 мм возникает стимуляция ангиогенеза за счет выделений в микроокружение малигнизированными клетками ангиогенных цитокинов VEGF, ангиопоэтина-2а, FGF, PD–EGF, а также уменьшения содержания ингибиторов ангиогенеза, таких как тромбоспондин-1, ангиостатин, эндостатин.

Наряду с классическими сосудами, в опухолях могут формироваться так называемые «мозаичные сосуды», частично состоящие из нормальных эндотелиальных клеток, а частично – из опухолевых клеток. Последнее связано с активацией экспрессии в опухолевых клетках ряда белков эндотелиальной дифференцировки – VE–кадгерина, VEGFR2, CD34 и другие.

Инвазивный рост опухоли обеспечивается в процессе трансдифференцировки фибробластов в миофибробласты при участии TGF β .

В процессе активации ряда сигнальных путей, регулируемых Ras и NF κ B, малигнизированные клетки продуцируют ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, усиливающих миграцию макрофагов в зону неоплазии. В свою очередь, макрофаги и другие клетки воспаления ускоряют опухолевую прогрессию за счет секреции цитокинов, металлопротеаз, увеличения содержания активных форм кислорода и азота, индуцирующих мутагены.

Характерные биологические особенности малигнизированных клеток представлены ниже:

1. Нестабильность генома, обусловленная аномалиями системы репарации ДНК, инактивацией checkpoints (G1/S или G2/M), подавлением апоптоза. Одним из патогенетических факторов нестабильности генома является увеличение содержания активных форм кислорода в опухолевой клетке.

2. Иммуортализация (бессмертие) малигнизированных клеток, обусловленная системой репликативного старения в связи с повышенной активностью теломеразы, обладающей способностью не только достраивать концевые участки хромосом после митотического цикла, но и стимулировать пролиферацию опухолевых и эпителиальных клеток.

3. Подавление процессов апоптоза в результате нарушения проведения апоптогенного сигнала к митохондриям за счет инактивации Fas-рецепторов «смерти», инактивации p53, PTEN, каспаз, ингибирования проницаемости митохондриальных мембран для цитохрома C и AIF.

4. Нарушение межклеточного взаимодействия, реорганизация цитоскелета за счет активации белков семейства Ras, P13K, малых ГТФ-аз, играющих центральную роль в контроле полимеризации актина, реорганизации цитоскелета и регуляции подвижности клеток.

5. Способность малигнизированных клеток к метастазированию включает следующие этапы: адгезию клеток к базальной мембране, миграцию сквозь соединительную ткань, интравазацию, опухолевую эмболию прекапилляров и капилляров. В процессах метастазирования опухолевых клеток важная роль отводится образованию «ниши» в отдаленных очагах для клеток-пришельцев за счет активации систем протеаз, адгезивных молекул, усилению продукции соответствующих цитокинов.

Приведенные выше общие закономерности формирования биологических особенностей опухолевых клеток позволяют более систематизировано и глубоко представить молекулярно-клеточные механизмы развития РЩЖ.

Роль активации протоонкогенов и подавления активности супрессирующих воздействий на немалигнизированные клетки в развитии рака щитовидной железы

Как известно, формирование новообразований щитовидной железы является многоступенчатым процессом, включающим нарушение механизмов нормальной клеточной пролиферации и дифференцировки. Важнейшими регуляторами ростовой активности тиреоцитов являются тиреотропный гормон, степень экспрессии рецепторов на тиреоцитах к тиреотропному гормону, инсулиноподобные и другие факторы роста, интерлейкины, степень экспрессии онкогенов и генов-супрессии роста и т.д. Стимулирующим эффектом на пролиферацию тиреоцитов обладают фактор роста фибробластов, ИЛ-1, ИЛ-8, эндотелиальный фактор роста.

При иммуногистохимическом исследовании фактор роста фибробластов и его рецептор обнаруживаются в ткани тиреоидных карцином с частотой 79–80 %. Эндотелиальный фактор роста и его рецепторы определяются иммуногистохимическим методом в злокачественных опухолях щитовидной железы и отсутствуют в нормальной тиреоидной ткани и доброкачественных опухолях. В 58 % наблюдений обнаружена экспрессия TGF- β в отличие от аденом и TFR нормального эпителия. В фолликулярных карциномах это связано с мутацией H-ras.

Под влиянием канцерогенов физической, химической, биологической природы возникают активация онкогенов и усиление синтеза так называемых онкопротеинов, кодирующих факторы роста, рецепторные протеинкиназы, переводящие клетку в фазу G1 (c-ras, c-erbB), блокирующие апоптоз (bcl-2) и других. В процессе малигнизации клетка теряет способность реагировать на ингибирующие сигналы, обеспечивающие остановку клеточного цикла деления, переход из G1-фазы в S-фазу, постмитотическую клеточную дифференцировку, развитие апоптоза.

Среди многочисленных клеточных онкогенов наиболее изученными в патогенезе опухолей щитовидной железы являются онкогены семейства Ras. Протоонкогены H-Ras, K-Ras, N-Ras локализируются у человека в разных хромосомах, кодируют синтез белка p21 ras. Последний играет роль в передаче внутриклеточного сигнала от

факторов роста, влияющего на пролиферацию и дифференцировку клеток. Не являясь рецептором факторов роста, p21 имеет структурные и функциональные сходства с G-белками.

Установлено, что в процессе развития доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы имеют место два механизма активации протоонкогенов семейства Ras, связанных с точковыми мутациями в одном из критических кодонов или с амплификацией онкогена H-Ras. В нормальной клетке белок p21 ras после активации передает сигнал эффекторной молекуле и инактивируется. В малигнизированных клетках белок p21 теряет способность к инаktivации после передачи сигнала, что приводит к усилению пролиферации клеток, сдерживанию их дифференцировки.

Активация трех членов семейства онкогенов Ras обнаружена в фолликулярных и папиллярных карциномах щитовидной железы, причем в фолликулярных карциномах частота активации указанных онкогенов составила 80 %, а папиллярных – 20 %.

Как известно, особенностью фолликулярного рака является гематогенное метастазирование, а папиллярного рака – лимфогенное, в то же время обнаружена связь мутаций протоонкогенов Ras при фолликулярном раке с наличием отдаленных метастазов и неблагоприятным прогнозом при низкодифференцированной карциноме. Уровень мутации онкогенов Ras в клетках фолликулярного рака выше в районах с йодной недостаточностью, а при папиллярном раке в тех же районах значительно ниже.

Касаясь имеющихся данных относительно молекулярно-клеточных механизмов развития РЩЖ, следует отметить делецию c-myc – одного из транскрипционных ядерных протеинов. Протоонкогены c-fos и c-jun являются генами быстрого реагирования в регуляции специфических генов–мишеней, выявляющихся в 60 % случаев при РЩЖ. В настоящее время, очевидно, что трансформация Ret–протоонкогена в активный онкоген, кодирующий тирозинкиназу, происходит при парацентрической инверсии на участке длинного

плеча 10-й хромосомы, что приводит к активации тирозинкиназы и усилению передачи митогенных сигналов на тиреоциты. Так, активированная форма Ret-протоонкогена определяется в клетках папиллярного, а также папиллярно-фолликулярного рака с частотой 20–25 %. Установлено, что точечные наследственные мутации онкогена Ret ассоциированы с синдромом МЕН2А, 2В и семейной медуллярной карциномой, причем для папиллярных тиреоидных карцином, экспрессирующих Ret, характерен более благоприятный прогноз, в то время при недифференцированном злокачественном фенотипе тиреоидных карцином имеет место одновременная активация Ret, H-ras, K-ras. Этот факт не случаен: усиление синтеза тирозинкиназы на фоне активации Ret-протоонкогена обеспечивает стимуляцию специфических внутриклеточных взаимодействий ras-протеинов. Последний содержит SH2-домен и обладает ГТФ-фазной активностью и через ряд внутриклеточных посредников обеспечивает активацию ядерных транскрипционных факторов c-fos и c-jun.

Считается, что в клетках щитовидной железы только ras-мутаций недостаточно для онкогенной трансформации клеток. Мутации ras-онкогенов при неоплазии щитовидной железы сочетаются с активацией Met-протоонкогенов и G-протеинов.

Met-протоонкоген активируется в 70–75 % фолликулярного РЩЖ и в 25 % – папиллярного РЩЖ. Клеточный протоонкоген Met кодирует трансмембранную тирозинкиназу – рецептор фактора роста гепатоцитов (HGF-фактор), являющуюся потенциальным митогеном для эпителиальных клеток и обеспечивающую инвазивный рост. Активация клеточного онкогена Met может быть связана с образованием гибридной молекулы и амплификацией. Сверхэкспрессия в малигнизированных клетках щитовидной железы Met является критерием опухолевой прогрессии и неблагоприятного прогноза.

Важная роль в малигнизации клеток щитовидной железы отводится активации онкогена Ret, возникающей в процессе слияния

тирозинкиназного домена протоонкогена Ret с 5-м концом другого гена – H4 (локус D10S170).

Оба гена находятся на длинном плече 10-й пары хромосомы. Активация онкогена Ret специфична для папиллярного РЩЖ у человека.

Онкоген Trk локализуется в коротком плече 10-й хромосомы, кодирует тирозинкиназу – один из рецепторов фактора роста нервов (NGF), активируется в процессе формирования гибридной молекулы за счет слияния тирозинкиназного и трансмембранного доменов протоонкогена Trk с активирующим геном Trp. Активированный Trk обнаруживается только при папиллярном РЩЖ.

G-протеин – это прежде всего подсемейство ГТФ-связанных протеинов, включающих *ras*-подобные белки, обеспечивающие передачу ростового сигнала с рецепторов на внутриклеточные реакции. Мутации G-протеинов имеют место в 25 % случаев при фолликулярном РЩЖ. В механизмах онкогенной трансформации клеток, в том числе и тиреоцитов, необходимо отметить подавление функции генов-супрессоров опухолевой прогрессии – Rb, p53, MDM2.

В отличие от онкогенов, действующих доминантно, антионкогены имеют рецессивный характер проявления, т.е. для опухолевой трансформации клеток необходима инактивация обеих генных аллелей.

Установлено, что Rb является нуклеарным белком, выполняющим роль ростового супрессора за счет снижения активности ряда нуклеарных белков. Отмечено значительное снижение уровня Rb-белка в случаях фолликулярного рака. В 12 % злокачественных опухолей щитовидной железы определяются мутации как Rb, так и p53.

Важнейшим антионкогеном является ген-супрессор p53, который относится к категории доминантных антионкогенов. Последний, как известно, останавливает клетки в фазе G0 клеточного цикла при

различных повреждающих воздействиях на ДНК, предохраняя клетки от накопления генных мутаций. Большинство мутаций гена p53 являются точковыми.

При утрате функции гена p53 возможно развитие злокачественных новообразований. При нормальной структуре и функции p53 работает система запрограммированной смерти клеток, снижающая возможность развития канцерогенеза. Установлено, что развитие анапластического РЩЖ сочетается с мутациями p53 в кодоне 273 (замена глутамина на аргинин).

Мутации гена p53 обнаружены в 9 % фолликулярных и в 83 % недифференцированных РЩЖ.

В то же время выявляется одинаковая частота мутаций гена p53 в дифференцированных и недифференцированных формах РЩЖ. Приведенные данные относительно патогенеза РЩЖ убедительно подтверждают общие закономерности развития неоплазии независимо от локализации, постулированные в современной концепции канцерогенеза – активации онкогенов и инактивации генов – супрессоров, обеспечивающих стадии развития инициации, промоции и опухолевой прогрессии.

Мутации p53 чаще всего обнаруживаются на поздних стадиях РЩЖ, а сочетание их с активацией *ras*- и *Gs?*-протоонкогенов свидетельствует о повышенной агрессивности рака.

Протеин MDM2 инактивирует ген p53 в процессе комплексования с ним. Экспрессия данного протеина обнаруживается в ткани РЩЖ и не выявляется при доброкачественных новообразованиях.

7. Клиника, диагностика и лечение рака щитовидной железы

[7.1. Локальные клинические проявления рака щитовидной железы](#)

[7.2. Инструментальные методы диагностики рака щитовидной железы](#)

[7.3. Онкомаркеры в диагностике рака щитовидной железы](#)

[7.4 Основные принципы комплексной терапии рака щитовидной железы](#)

7.1. Локальные клинические проявления рака щитовидной железы

Своевременное выявление и адекватное лечение обеспечивают 80–90 % пациентам 5–10-летнюю выживаемость, в связи с чем, проблема диагностики РЩЖ не утратила своей актуальности, несмотря на широкое использование все более совершенной аппаратуры.

Основными причинами диагностических ошибок у данной категории пациентов являются, в первую очередь, отсутствие онкологической настороженности врачей и недостаточное их знакомство с начальными признаками РЩЖ. Существенную роль играет также своеобразие этого заболевания, которое не имеет на ранних стадиях патогномичных симптомов, а также нередкое сочетание с сопутствующей патологией щитовидной железы (тиреоидиты, зоб). Чаще всего больные РЩЖ не предъявляют жалоб.

Иногда пациент замечает, что более узким стал воротник рубашки, появились чувство «комка в горле», одышка, которая может усиливаться при повороте головы, некоторое затруднение при проглатывании пищи, чувство давления в области шеи (рис. 1).

При дифференцированных формах РЩЖ указанные симптомы развиваются медленно и могут существовать годами. С течением времени больные отмечают появление болезненной растущей опухоли, дискомфорт в области шеи, нарастают признаки инвазии трахеи, пищевода, сосудов шеи, возвратного нерва (одышка, дисфагия, изменение тембра голоса, осиплость). При

недифференцированом раке вышеуказанные жалобы развиваются быстрее.

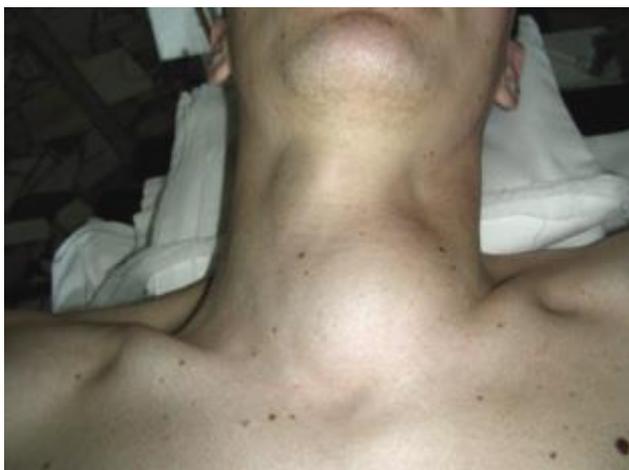


Рис. 1. Деформация передней поверхности шеи при РЩЖ

Дифференцированная аденокарцинома щитовидной железы, как правило, клинически представляет собой обычный узел в щитовидной железе. Оценка злокачественности при физикальном исследовании представляет значительные трудности. Как доброкачественные, так и злокачественные узлы щитовидной железы, в большинстве случаев не имеют никаких клинических проявлений и специфических симптомов, если речь не идет о запущенных стадиях РЩЖ. Длительное развитие и бессимптомное течение аденокарциномы щитовидной железы часто приводят к позднему её выявлению. Это, в свою очередь, существенно ухудшает результаты лечения.

Случайно выявленные узлы диаметром менее 1 см в большинстве случаев не являются опухолями и обычно не требуют биопсии и последующего лечения. Узлы диаметром более 4 см предполагают более высокий риск злокачественности. Существуют несколько клинических признаков, указывающих на злокачественность процесса: плотность узла; быстрый рост; фиксированность с соседними анатомическими структурами; узел щитовидной железы, сочетающийся с увеличением регионарных лимфатических узлов; узел щитовидной железы, сочетающийся с параличом голосовых связок.

Иногда виден четко ограниченный узел в области одной из долей или перешейка. Признаком, свидетельствующим о связи узла с щитовидной железой, является смещение его при глотании вместе с гортанью. Необходимо обратить внимание на состояние кожи над узлом (или увеличенной железой) – наличие гиперемии, синюшности, усиления сосудистого рисунка, расширение вен на шее и на передней поверхности грудной клетки.

Пальпация щитовидной железы проводится в положении больного сидя или лежа на спине. При этом прощупываются все отделы щитовидной железы (обе доли, перешеек) и зоны регионарного метастазирования. Нужно определить размер железы и характер изменений в ней: диффузные, в виде узла, множественные узлы, диффузно-узловые. В то же время оценивают плотность ткани железы (мягкая при тиреотоксикозе или деревянистая при тиреоидите), наличие или отсутствие болезненности. При наличии узла в железе следует четко локализовать его, отметить размеры, плотность, смещаемость узла.

Как известно, пальпации доступны опухоли размерами более 0,8–1 см, располагающиеся в передних или переднебоковых отделах щитовидной железы. При папиллярном раке опухоль может иметь мягко-эластичную консистенцию за счет кистозных полостей. При фолликулярных карциномах опухоль имеет более плотную, иногда неоднородную консистенцию. Округлая сферическая поверхность узла обычно характерна для доброкачественных процессов – зоба и аденомы, а плоская, неровная – для злокачественных новообразований. В начальных стадиях, в особенности при развитии неоплазии из узлового зоба, карцинома может сохранять довольно отчетливые границы, которые размываются по мере прорастания капсулы опухолевого узла. Опухоли, ограниченные щитовидной железой, при глотании смещаются вместе с ней.

По мере врастания в окружающие ткани подвижность при глотании уменьшается. При пальпации у ряда пациентов обнаруживаются увеличенные лимфатические узлы яремной группы (по ходу грудинно-ключично-сосцевидной мышцы), реже – в боковом

и сонном треугольнике шеи. Подчелюстные лимфатические узлы не являются регионарными для щитовидной железы и практически никогда не вовлекаются в опухолевый процесс. Метастазы дифференцированного РЩЖ в лимфатические узлы шеи имеют вид гладких узлов плотной или плотно-эластической консистенции, не сопровождаются болями или неврологическими нарушениями. Медленно растущие конгломераты лимфатических узлов всегда имеют четкую границу, не спаяны между собой, не образуют инфильтратов, не врастают в окружающие ткани и кожу.

Наличие быстро прогрессирующего инфильтрата, сопровождающегося гиперемией кожи, симптомами интоксикации, лихорадкой и лейкоцитозом, может создавать ложное впечатление о воспалительной природе опухолевого процесса.

7.2. Инструментальные методы диагностики рака щитовидной железы

К одному из инструментальных методов исследования щитовидной железы относят ультразвуковое исследование (УЗИ) или сонографию, занимающую в настоящее время ведущее место как самостоятельный метод первичной диагностики заболеваний щитовидной железы. Оптимальными для исследования служат датчики с частотой 7,5 и 10 МГц. Метод не инвазивен, не создает лучевой нагрузки, обладает высокой разрешающей способностью, позволяя визуализировать образования размерами более 5 мм. УЗИ может использоваться как скрининг для диагностики узловых образований, превосходя чувствительность пальпации в 9–10 раз. В целом чувствительность УЗИ в диагностике РЩЖ составляет 80–92 %, специфичность – 50–92 %, точность – 80–90 %. УЗИ дает возможность оценить размеры, форму, структуру и контуры опухолевого узла, определить наличие ободка и дорсального усиления эхосигнала, исследовать кровоток (ультразвуковая доплерография), а так же топографическое отношение щитовидной железы к органам и мышцам шеи. Важными сонографическими признаками РЩЖ являются гипоэхогенные участки без четких границ. Неровность контура узла характерна для 58 % наблюдений

РЩЖ, слабая очерченность контура – для 62 %. Однако в 5–12 % случаев опухоль может оказаться в изоэхогенных и даже гиперэхогенных участках. Смешанная структура узла отмечается в 5–10 % случаев РЩЖ. С помощью УЗИ можно выявить обызвествления тиреоидной паренхимы в виде гиперэхогенных участков, которые встречаются чаще при раке и реже – при доброкачественных заболеваниях. Микрокальцинаты выявляются в 36 % злокачественных опухолей. Достоверным признаком злокачественной опухоли является нарушение целостности капсулы щитовидной железы.

Как метод выявления метастатического поражения лимфатических узлов УЗИ по разрешающей способности, чувствительности и точности существенно превосходит пальпацию, компьютерную и магнитнорезонансную томографии.

Для определения параметров кровотока, включающих измерение максимальной систолической скорости кровотока, индекса периферического сосудистого сопротивления, пульсационного индекса, а также систолодиастолического соотношения скоростей, используется режим спектральной доплерографии. При помощи цветового отображения в лимфатических узлах оценивают наличие сосудов, их количество, сосудистый рисунок и характер кровотока.

Применение доплеровских методик дает дополнительную информацию о состоянии ткани щитовидной железы и лимфатических узлов. Гиперваскуляризация и усиление кровотока при доплерографии выявляются в 80 % карцином.

Выраженность изменения кровотока в сонных и щитовидных артериях зависит не только от степени зоба, но и от наличия интранодулярного кровотока, выявляемого при аденомах и РЩЖ: у этих пациентов показатели линейной и объемной скоростей кровотока, индексы резистентности в бассейне сонных и щитовидных артерий выше в 1,8 раза по сравнению с таковыми у больных с другими типами кровотока, характерными для коллоидных узлов и кист, что определяет значимость этих нарушений в диагностике малигнизации узловых образований.

Ангиоархитектоника узловых образований определяется согласно классификации, используемой отечественными и зарубежными авторами. Выделяют узловые образования с:

1-м типом васкуляризации – аваскулярные узлы с отсутствием кровотока в самом узле и вокруг него;

2-м типом васкуляризации – перинодулярной васкуляризацией узла за счет огибающих сосудов;

3-м типом васкуляризации – смешанной васкуляризацией узла за счет периферических огибающих и внутриузловых сосудов;

4-м типом васкуляризации – интранодулярной васкуляризацией только за счет внутриузловых сосудов.

У пациентов узлы второго типа васкуляризации встречаются в 4 %, третьего типа – в 26,1 % и четвертого – в 33,3 % случаев. При РЩЖ узловые образования с интранодулярным кровотоком определяются у 10,8 %, без интранодулярного кровотока – у 1,7 % пациентов.

Для характеристики кровотока в лимфатических узлах щитовидной железы применяется режим энергетической доплерографии, который позволяет отображать интенсивность кровотока, достигая тем самым возможности выявления сосудов малого диаметра с малыми скоростями кровотока. Выявлено, что для неизмененных лимфатических узлов присуще наличие в структуре единичных сосудов (58 %) а при выявлении в нормальной структуре железы нескольких сосудов отмечалось их равномерное распределение от ворот к периферии, тогда как для метастазов характерны извитые, хаотично расположенные сосуды. В метастазах РЩЖ чаще отмечается диффузное распределение сосудов без наличия периферического кровотока (62,5 %).

Широко известные методы компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике заболеваний щитовидной железы используются не очень часто. Однако КТ может применяться для уточнения распространения

опухоли по органам шеи (при больших ее размерах). Возможности КТ при диагностике мелких образований щитовидной железы ниже УЗИ, но томография может дать больше сведений при оценке состояния глубоких структур шеи и средостения, выявить сдавление пищевода или трахеи щитовидной железой и предоставить для врача ценную информацию о взаимном расположении органов шеи, что облегчает проведение оперативного вмешательства. В то же время КТ и МРТ позволяют выявить метастатические лимфоузлы, располагающиеся ретротрахеально, за грудиной и по ходу сосудисто-нервных пучков. КТ-критериями метастатического поражения лимфатических узлов являются: минимальный аксиальный диаметр, превышающий 9 мм, приближение формы узла к сферической, наличие центрального некроза узла. В настоящее время все большее применение находят обладающие значительно большим разрешением многоспиральные компьютерные томографы, возможности использования которых для диагностики РЩЖ изучаются.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это трехмерный визуализирующий лучевой метод исследования, основанный на способности радиоактивного изотопа накапливаться в тканях, позволяющий получать уникальную информацию о метаболизме и перфузии нормальных и патологически измененных тканей на клеточно-молекулярном уровне.

Как известно, повышенный обмен веществ свойственен злокачественным опухолям, благодаря чему они становятся заметны на ПЭТ–сканах. ПЭТ позволяет поставить диагноз, определить стадию и оценить рецидив при РЩЖ.

При лечении опухолей щитовидной железы ПЭТ-сканирование применяется для контроля излеченности пациентов после оперативного вмешательства, а также при поиске первичных опухолевых очагов. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), применяется для диагностики рецидивов и метастазов РЩЖ у радикально оперированных больных при отсутствии накопления радиоизотопа. ПЭТ/КТ обладает

высокой чувствительностью, составляющей около 85 % и специфичностью – 95 %.

В ряде случаев в целях диагностики используется метод радиоизотопной сцинтиграфии основанный на различиях в поглощении радионуклидов в опухолевой и здоровой тканях щитовидной железы, с помощью которых можно оценить степень распространенности опухолевого процесса. Наиболее широко используются изотопы I123, I131 и 99mTc, селективно поглощаемые функционирующей тканью щитовидной железы. «Холодные» зоны, не накапливающие радионуклид, при РЩЖ наблюдаются в 59 % случаев. Минимальный размер визуализации составляет 1 см, при диаметре 1,5 см опухоль выявляется в 37 % случаев. Несмотря на то что чувствительность и специфичность сцинтиграфии как метода диагностики первичных опухолей щитовидной железы относительно невысоки, это исследование находит широкое применение для выявления оставленной после нерадикальных операций ткани щитовидной железы, а также для обнаружения рецидивов и метастазов, что, в свою очередь, помогает установить дозу радиоактивного йода для лечения (если это необходимо).

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является наиболее простым и удобным методом получения клеточного материала для цитологического и других видов исследования и на сегодняшний день является обязательной диагностической процедурой у больных с узловыми образованиями щитовидной железы, а также при наличии вызывающих подозрение регионарных лимфатических узлов. ТАБ, выполняемая под визуальным ультразвуковым контролем (ТАБ–УЗИ), позволяет получить адекватный цитологический материал из непальпируемых образований в щитовидной железе и зон интереса в пальпируемых узлах (рис. 2, 3).

При наличии множественных узлов благодаря ТАБ-УЗИ удается получить цитологический материал из большинства из них. Чувствительность ТАБ–УЗИ превышает 78–95 %, специфичность – 62 %. Риск развития серьезных осложнений после биопсии,

выполненной под УЗИ–контролем, значительно ниже, чем после обычной игловой биопсии.



Рис. 2. Тонкоигольная аспирационно-пункционная биопсия щитовидной железы под контролем УЗИ



Рис. 3. Пунктат щитовидной железы для цитологического исследования

Возможности цитологического исследования определяются качеством материала, получаемого при ТАБ, правильностью приготовления и окраски препаратов и квалификацией и опытом цитолога. Наибольшие трудности для диагностики представляет фолликулярная карцинома, мало отличимая по цитологической картине от фолликулярной аденомы. Для решения этой задачи используют иммуноцитохимические маркеры, в частности такие, как галектин-3, HBME-1 и FHL1, что позволяет повысить

чувствительность и специфичность метода до 97 и 95 % соответственно.

Завершающим этапом диагностики РЩЖ в определенных клинических ситуациях может являться интраоперационное цитологическое исследование, в некоторых случаях сочетающееся со срочным гистологическим исследованием, которые имеют большое значение при мультифокальных поражениях щитовидной железы, а также для определения адекватности объема оперативного вмешательства и его абластичности (рис. 4).



Рис. 4. Резецированная доля щитовидной железы с опухолью

Информативность интраоперационного исследования выше дооперационного цитологического исследования, так что чувствительность исследования – 83,9 %, специфичность – 93,9 %, точность – 89,6 %. В то же время информативность интраоперационного гистологического исследования при диагностике РЩЖ выше цитологического исследования: чувствительность составила – 85,1 %, специфичность – 95,7 %, точность – 90,5 %.

Таким образом, интраоперационное исследование уточняет морфологический диагноз новообразования, определяет распространенность карциномы и корректирует объем операции.

7.3. Онкомаркеры в диагностике рака щитовидной железы

Малочисленны и противоречивы исследования, касающиеся лабораторных показателей, характерных для доброкачественных и злокачественных заболеваний щитовидной железы.

С целью улучшения диагностики регионарных метастазов РЩЖ дополнительно к цитологическому исследованию выполняется анализ содержания опухолевых маркеров, в частности, тиреоглобулина при дифференцированном РЩЖ в смыве из пункционной иглы после биопсии лимфатического узла. При совместном использовании цитологического исследования биоптата и смыва из пункционной иглы на тиреоглобулин совокупная чувствительность и специфичность диагностики метастазов дифференцированного РЩЖ составили, соответственно 97,7 и 97,1 %.

Изучение биомолекулярных маркеров и генетической нестабильности в РЩЖ имеет важное значение для определения ее злокачественного потенциала и выбора терапии.

На сегодняшний день разработаны методы молекулярной диагностики РЩЖ, обладающие исключительно высокой чувствительностью и специфичностью. К ним относится определение экспрессии гена hTERT в материале тонкоигольной аспирационной биопсии, а также таких генетических маркеров, как ECM1 и TMRSS4.

В настоящее время наиболее активно изучаемым онкомаркером при РЩЖ является галектин-3 – белок из семейства лектинов. Этот белок принимает участие в межклеточных, клеточно-матриксных взаимоотношениях, играет роль в опухолевой прогрессии и апоптозе, стимулирует ангиогенез и метастазирование, оказывает иммуносупрессивное действие. Чувствительность определения

экспрессии галектина-3 методом проточной цитометрии в диагностике РЩЖ составляет 57 %, специфичность – 100 %, диагностическая точность – 90 %. Среди пациентов с подтверждённым диагнозом дифференцированных форм РЩЖ экспрессия галектина-3 наблюдается у 93,1 % больных, тогда как у 89,2 % пациентов экспрессия галектина-3 свидетельствует о наличии доброкачественных узловых образований щитовидной железы.

Установлено, что при папиллярном варианте РЩЖ наиболее активна митогенная цепочка с c-kit, c-Met, c-erb B2, а в оксифильно-клеточном фолликулярном варианте РЩЖ – caveolin-1, c-erb B2 и c-Met; в фолликулярном варианте РЩЖ принимают участие все митогенетические цепочки, но на более низком уровне активности. Наивысшим злокачественным потенциалом, судя по выраженности морфологических проявлений и экспрессии биомолекулярных маркеров, обладает оксифильный вариант папиллярного РЩЖ, наименьшим – фолликулярный вариант папиллярного РЩЖ, папиллярный вариант занимает промежуточное место.

Риск рецидива папиллярного РЩЖ возрастает при уменьшении уровня экспрессии тиреоглобулина, c-erb B2, c-Met и c-kit и увеличении уровня экспрессии EGFR. Количество экспрессируемого p53 в папиллярном РЩЖ не всегда является прогностическим фактором, поскольку в ходе опухолевой прогрессии возможна потеря обеих аллелей гена или развитие глубоких мутаций, приводящих к отсутствию синтеза данного белка, что, в свою очередь, может потенцировать опухолевый рост. Определение уровня экспрессии HBME-1, c-Met, c-erb B2, caveolin-1, CD10, c-kit и Ki-67 отражает злокачественный потенциал папиллярного РЩЖ и может быть рекомендовано в целях прогнозирования. RAS-мутации являются маркером агрессивного поведения папиллярного РЩЖ и неблагоприятного прогноза.

Наличие мутации гена BRAF может быть использовано в качестве потенциального прогностического маркера при папиллярном РЩЖ. Прогноз у больных папиллярным РЩЖ определяется значением

прогностического индекса, который коррелирует с морфологическим баллом злокачественности. С возрастанием группы риска увеличивается процент рецидивов, снижается выживаемость больных, особенно в сроки от 6 до 8 лет после операции. Построенные на его основе группы риска могут применяться для прогнозирования исходов заболевания.

Для определения наследственных генетических форм РЩЖ могут проводиться дополнительные анализы, например анализ крови на протоонкоген RET, а также анализы мочи на метанефрины и норметанефрины.

7.4 Основные принципы комплексной терапии рака щитовидной железы

Несмотря на более чем столетнюю историю разработки лечебной тактики при РЩЖ, единого лечебного алгоритма до настоящего времени не существует.

Основным методом лечения большинства пациентов с заболеваниями щитовидной железы является хирургический способ, который совершенствовался в течение многих лет. Диапазон выполняемых операций чрезвычайно широк – от энуклеации опухоли до экстирпации щитовидной железы и двусторонней профилактической шейной лимфодиссекции.

При определении объема операции при РЩЖ существуют два мнения. Первое заключается в том, что независимо от размеров опухоли, морфологической структуры, возраста больного и других диагностических факторов, необходимо выполнение экстирпации щитовидной железы. Однако тиреоидэктомия приводит к тиреоидной и, довольно часто, к паратиреоидной недостаточности. Вместе с тем, вмешательство на щитовидной железе должно соответствовать не только онкологическому радикализму, но также функциональному эффекту. Сторонники органосохраняющего метода хирургического лечения дифференцированных форм РЩЖ исходят из точки зрения, что при отсутствии выхода опухоли за пределы доли можно ограничиться

гемитиреоидэктомией с истмусэктомией. Этот объем является радикальным с онкологических позиций и функционально-щадящим, так как оставшаяся доля полностью компенсирует удаление ткани щитовидной железы и предотвращает тиреоидную недостаточность.

На сегодняшний день большинство клиницистов согласны лишь в одном – основным способом лечения первичной опухоли и регионарных метастазов является хирургическое вмешательство, позволяющее нередко добиться полного излечения.

Одним из факторов в этиопатогенезе РЩЖ признана длительная стимуляция ткани щитовидной железы высокой концентрацией тиреотропного гормона, в связи с чем всем больным проводится послеоперационная гормональная терапия – прием L-тироксина в супрессивной дозе.

При распространенном опухолевом процессе, после удаления всех видимых очагов, неоплазии выполняется послеоперационная лучевая терапия (с применением I131) (радиойодтерапия). I131 является уникальным туморотропным препаратом, а радиойодтерапия во многих случаях – безальтернативным методом лечения. Однако, при костных поражениях, она менее успешна, чем при метастазировании в легкие. При недостаточной эффективности радиойодтерапии у больных РЩЖ с метастазами в костях могут быть использованы другие методы лечения: дистанционная лучевая терапия, введение бисфосфонатов, химиотерапия, симптоматическое лечение (обезболивающие препараты), радионуклидная терапия остеотропными радиофармпрепаратами. Лучевая терапия – традиционный и один из наиболее эффективных методов лечения РЩЖ, в частности при единичных метастазах, но при диссеминированных поражениях её возможности снижаются пропорционально количеству и распространенности метастатических очагов в основном в связи с увеличением числа побочных эффекторов. Химиотерапия не эффективна при дифференцированных формах РЩЖ, но она может быть применена при низкодифференцированных вариантах

патологии. Однако часто возможности химиотерапии к моменту диссеминации опухолевого процесса бывают уже ограничены и эффективность её при метастазах в костях во многих случаях ниже, чем при первичной опухоли. Гормонотерапия высокоэффективна при дифференцированных формах РЩЖ, где она является необходимым компонентом лечения. Но следует отметить, что при наличии костных метастазов прием гормонов в качестве монотерапии не обеспечивает в достаточной степени подавления ни болевого синдрома, ни дальнейшего прогрессирования поражения костей. Бисфосфонаты во многих случаях способствуют существенному уменьшению болей, а также увеличению прочности костной ткани. Для симптоматического обезболивания применяют анальгетики – от нестероидных противовоспалительных препаратов до наркотиков.

Резюмируя приведенные выше данные, следует заключить, что в отечественной и зарубежной медицине достигнуты значительные успехи в диагностике и комплексной терапии РЩЖ. Обращает на себя внимание тот факт, что основной акцент в изучении проблем патогенеза РЩЖ делается на молекулярно-клеточных механизмах онкогенной трансформации клеток. Однако, как известно, вслед за стадией инициации канцерогенеза возникают стадии промоции и опухолевой прогрессии. Развитие указанных стадий канцерогенеза возможно лишь при недостаточности механизмов неспецифической резистентности иммунных реакций, обеспечивающих элиминацию малигнизированных клеток, а также в условиях нарушения гормонального баланса, цитокинового и метаболического статусов организма. В связи с этим очевидно, что комплексная терапия неоплазии различной локализации, в том числе и РЩЖ, должна быть направлена на коррекцию системных метаболических расстройств, способствующих канцерогенезу.

Однако в изученной нами литературе отсутствовали систематизированные сведения о характере и механизмах развития иммунодефицитных состояний у больных с фолликулярной и папиллярной формами РЩЖ при различных стадиях распространения неоплазии. Оставалась невыясненной роль

нарушения гормонального статуса и цитокинового профиля в механизмах опухолевой прогрессии при неоплазии щитовидной железы. Представляет большую теоретическую и практическую значимость установление роли активации процессов липопероксидации и недостаточности антирадикальной защиты клеток различной морфофункциональной организации в механизмах нарушения контактного взаимодействия и метастазирования при неоплазиях различной локализации, в том числе и при РЩЖ.

Раздел II. ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНЫХ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ПАПИЛЛЯРНОЙ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ФОРМАХ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

До настоящего момента чрезвычайно ограничены сведения относительно характера и механизмов развития паранеопластических расстройств, ограничивающих или, наоборот, способствующих опухолевой прогрессии, в частности, метастазированию трансформированных клеток. Комплексные исследования в этом направлении, начатые в 90-х годах в городе Саратове и продолжающиеся по настоящее время на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов-II» ОАО «РЖД», позволили впервые сформулировать новые закономерности патогенеза рака щитовидной железы.

В настоящее время четко определена точка зрения о том, что в последовательном развитии стадий канцерогенеза – инициации, промоции и опухолевой прогрессии – важная роль должна быть отведена не только молекулярно-клеточным механизмам онкогенной трансформации клеток, но и системным паранеопластическим изменениям, в частности, активации процессов липопероксидации, недостаточности антирадикальной защиты клеток различной морфофункциональной организации, развитию иммунодефицитных состояний, расстройствам гормонального баланса и цитокинового статуса.

Комплексное обследование больных фолликулярной формой РЩЖ позволило впервые выявить закономерности системных паранеопластических расстройств, характерные для начальных стадий заболевания (I–II стадии) и метастатических форм патологии (III–IV стадии), в частности, характера динамических сдвигов клеточного состава периферической крови, метаболического, иммунного, цитокинового статусов, гормонального баланса при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ.

Касаясь изменений клеточного состава и ряда метаболических показателей периферической крови при фолликулярной форме

РЩЖ, следует отметить, что развитие I–II стадий заболевания характеризуется появлением лимфопении, гипогликемии. В то же время не возникает изменений со стороны других форменных элементов белой и красной крови, а также ряда метаболических показателей крови – белкового спектра, уровня мочевины, общего содержания билирубина, электролитов: натрия, калия, кальция.

По мере распространения фолликулярной формы неоплазии щитовидной железы (III–IV стадии) лимфопения прогрессирует. При этом возникает сдвиг лейкоцитарной формулы влево, развиваются моноцитопения, эозинофилия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. Усугубляются и системные метаболические расстройства в виде прогрессирующей гипогликемии, развития гипоальбуминемии, гиперглобулинемии.

При папиллярной форме РЩЖ на I–II стадиях развития неоплазии имеют место выраженные лимфопения и гипогликемия. Другие метаболические показатели и показатели клеточного состава крови не изменяются по отношению к таковым группам контроля.

Таким образом, установленные закономерности формирования системных паранеопластических расстройств в виде лимфопении и гипогликемии имеют место уже на начальных стадиях распространения неоплазии при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ.

Механизмы развития указанных сдвигов очевидны: с одной стороны в связи с биохимическим атипизмом, при этом пролиферирующие малигнизированные клетки являются «ловушкой» для глюкозы, а с другой – выброс гормонов адаптации (адренкортикотропного гормона и глюкокортикоидов) вызывает развитие апоптоза и лизиса лимфоидной ткани.

Аналогичные закономерности изменений клеточного состава периферической крови и ряда интегративных показателей метаболического статуса выявляются и на метастатических стадиях (III–IV стадии) папиллярной формы РЩЖ. Об этом свидетельствуют прогрессирующая лимфопения, сдвиг лейкоцитарной формулы

влево, моноцитопения, незначительная эозинофилия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. Показатели содержания в крови эритроцитов и гемоглобина остаются стабильными в пределах нормы на различных стадиях распространения неоплазии при фолликулярной и папиллярной формах РЦЖ.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что развитие стадии метастазирования при дифференцированных формах РЦЖ закономерно сочетается с системными паранеопластическими расстройствами в виде гипогликемии, гипоальбуминемии, гиперглобулинемии, а также сдвигами со стороны клеточного состава периферической крови в виде лимфопении, моноцитопении, тромбоцитопении, ускорения СОЭ. Комплексное определение указанных показателей может быть использовано в качестве дополнительных объективных критериев диагностики стадии метастазирования неоплазии при папиллярной и фолликулярной формах РЦЖ, когда использование традиционных методов обследования недостаточно для оценки степени распространения неоплазии, особенно при «латентной» форме РЦЖ.

В настоящее время, очевидно, что ведущими патогенетическими факторами развития паранеопластических расстройств при фолликулярной и папиллярной формах РЦЖ являются аутоинтоксикация, системная активация процессов свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток различной морфофункциональной организации, на что указывает прогрессирующее по мере распространения неоплазии увеличение содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации: ДК и МДА, а также МСМ. Дезорганизация липидных компонентов мембран клеток обусловлена недостаточностью ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови, снижением активности супероксиддисмутазы и содержания витамина Е в крови.

Как известно, свободные радикалы являются неизменными спутниками разнообразных внутриклеточных и внеклеточных метаболических процессов в условиях нормы и патологии.

Адекватное образование свободных радикалов в условиях нормы обеспечивает стабильность структуры ядра, биологических мембран клеток, их рецепторного аппарата, сохранность функциональной активности клеток и процессов их контактного взаимодействия.

Источником образования свободных радикалов являются окислительно-восстановительные реакции в митохондриях, монооксигеназные реакции в эндоплазматическом ретикулуме, а также в метаболических системах, содержащих металлы переменной валентности, в процессах фагоцитоза, метаболизма катехоламинов, взаимопревращений простагландинов.

Как известно, к числу первичных свободных радикалов относят супероксид, интроксид, убихинон.

Взаимодействие первичных радикалов и других веществ с металлами переменной валентности (прежде всего с железом) приводит к образованию вторичных радикалов – гидроксила и липидных радикалов, обладающих выраженным деструктивным действием на клетки в ситуациях избыточного накопления их в крови и тканях.

Высокая реактогенность свободных радикалов, способность к дезорганизации структур клеток различной морфофункциональной принадлежности обусловлены их свойством выступать в роли мощных окислителей, захватывающих недостающий на их внешней орбитали электрон от липидных компонентов мембран клеток и субклеточных фракций, SH-групп стромальных и ферментных белков, нуклеиновых кислот и других соединений.

Свободные радикалы – короткоживущие в биологических системах молекулы, поэтому их определение чрезвычайно затруднено. В связи с этим очевиден тот факт, что в большинстве исследований в целях оценки состояния свободнорадикальной дезорганизации

биологических мембран клеток определяют содержание в крови и тканях продуктов липопероксидации – ДК и МДА. В последние годы появился ряд сообщений о роли свободных радикалов в механизмах онкогенной трансформации клеток, развитии опухолевой прогрессии, в частности, в процессах метастазирования при неоплазиях различной локализации.

Установлено, что уже на ранних стадиях фолликулярной формы РЩЖ (I–II стадии заболевания) возникает избыточное накопление в крови ДК и МДА, прогрессирующее на стадиях метастазирования неоплазии (III–IV стадии заболевания) (рис. 5).

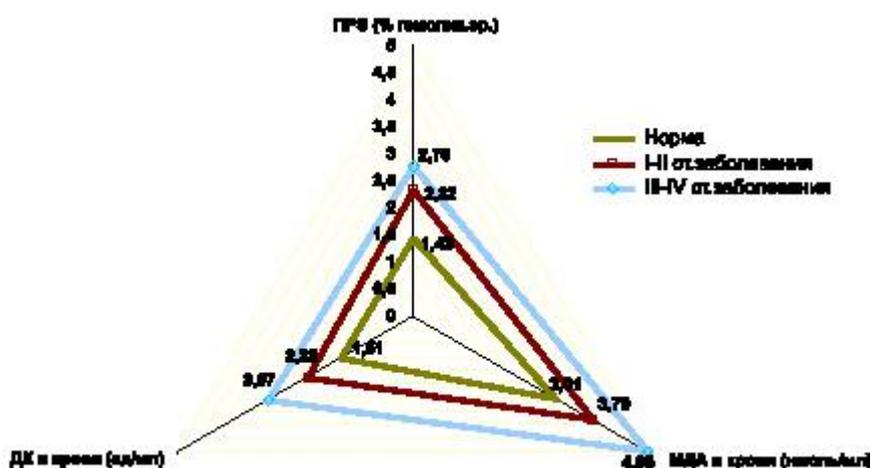


Рис. 5. Показатели содержания промежуточных продуктов липопероксидации и перекисной резистентности эритроцитов в крови при фолликулярной форме РЩЖ на I-II и III-IV стадиях распространения неоплазии

Одновременно обнаружено и возрастающее по мере распространения неоплазии содержание в крови МСМ – интегративного показателя аутоинтоксикации (рис. 6).

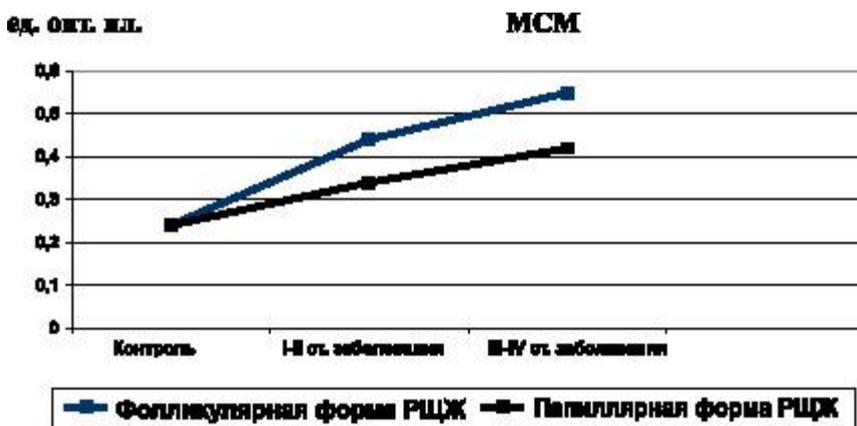


Рис. 6. Показатели уровня МСМ при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ на I-II и III-IV стадиях неоплазии

Установлено, что одним из патогенетических факторов активации процессов липопероксидации при фолликулярной форме РЩЖ явилась недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови, на что указывало снижение активности СОД, уровня витамина Е в крови и ПРЭ (рис. 7).

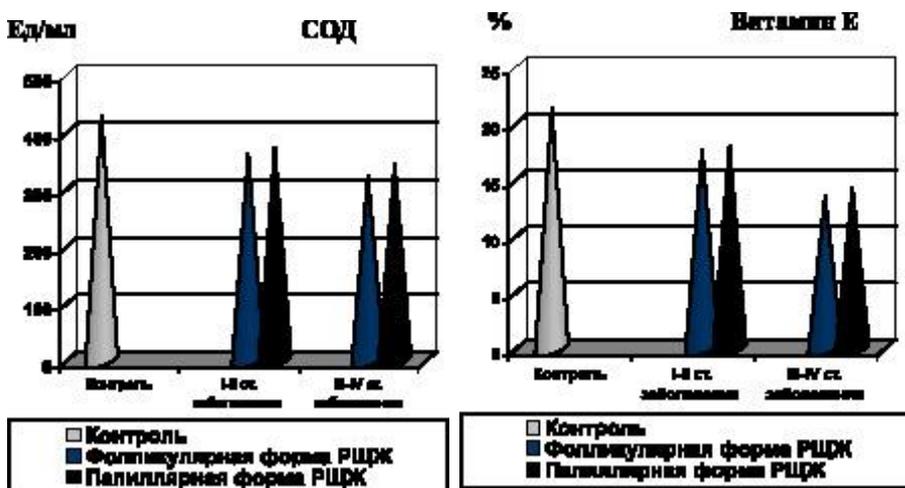


Рис. 7. Показатели содержания в крови СОД и витамина Е при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ на I-II и III-IV стадиях распространения неоплазии

Аналогичная закономерность системной активации процессов липопероксидации на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови выявлена и при папиллярной форме РЩЖ. Уже на ранних стадиях развития неоплазии имеет место возрастание

содержания в крови МДА, ДК, МСМ, снижение содержания витамина Е и ПРЭ, а также падение активности СОД (рис. 6, 7, 8).

По мере распространения папиллярной формы РЦЖ (III–IV стадии заболевания), активность СОД остается стабильно низкой, а содержание витамина Е в крови достигает минимальных значений (рис. 7).

Таким образом, в процессе сравнительной оценки метаболического статуса при фолликулярной и папиллярной формах РЦЖ была обнаружена еще одна закономерность развития паранеопластических метаболических расстройств, неизменно сопутствующих формированию дифференцированных форм неоплазии в щитовидной железе и прогрессирующих по мере развития метастатических стадий патологии – активации процессов липопероксидации на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови.

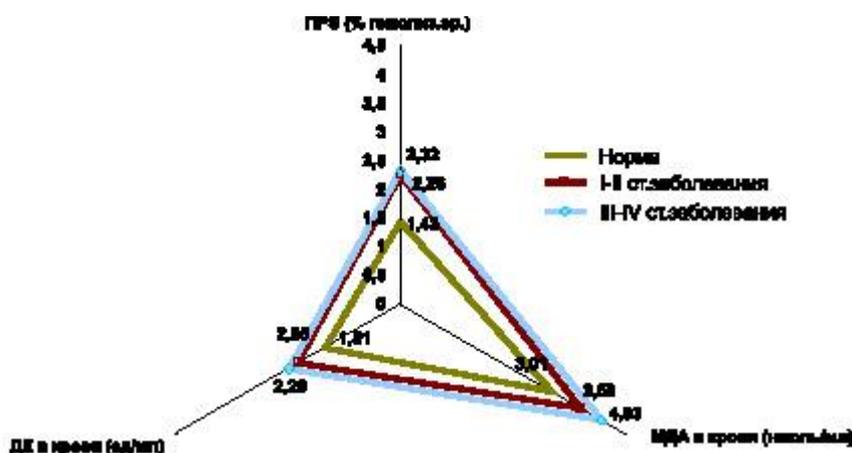


Рис. 8. Показатели содержания промежуточных продуктов липопероксидации и перекисной резистентности эритроцитов в крови при папиллярной форме РЦЖ на I-II и III-IV стадиях распространения неоплазии

Касаясь функциональной значимости обнаруженных нами нарушений метаболического статуса при РЦЖ, следует отметить, что одну из первых линий защиты клеток от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивают ферменты – СОД и каталаза.

Различаясь по структуре активного центра и полипептидной цепи, все СОД (металлоферменты) катализируют одну и ту же реакцию дисмутации: $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. Образующаяся в процессе этой реакции перекись водорода разрушается до H_2O и O_2 при участии каталазы, активность которой высока в эритроцитах, печени, почках.

Как показали проведенные нами исследования, активность каталазы крови остается стабильной в пределах нормы и на ранних, и на поздних стадиях развития РЦЖ, в то время как активность СОД резко снижается, особенно при метастатических формах неоплазии.

Как известно, в условиях нормы СОД ускоряет спонтанную реакцию дисмутации супероксиданион-радикала в 200 раз. Естественно, что подавление активности СОД является ведущим патогенетическим фактором накопления активной формы кислорода- супероксиданион-радикала.

Установлено, что действие ферментных антиоксидантов в целостном организме дополняется естественными антиоксидантами, среди которых витаминами группы Е, А, К, Р, стероидными гормонами и другими соединениями. Витамин Е относится к категории жирорастворимых биоантиоксидантов, защищает от свободнорадикальной дестабилизации биологических мембран, в частности, цитоплазматические, митохондриальные, лизосомальные. Обнаруженный нами дефицит витамина Е-ловушки свободных радикалов, является одним из патогенетических факторов развития цитолиза.

Дефицит антиоксидантов и мембранопротекторов при папиллярной и фолликулярной формах РЦЖ проявляется и снижением ПРЭ, коррелирующим со стадией распространения неоплазии.

Таким образом, недостаточность антиоксидантной системы крови приводит к образованию избыточных концентраций активных форм кислорода, индуцирующих процессы липопероксидации биологических мембран с последующим образованием еще большего количества вторичных свободных радикалов при

окислении полиненасыщенных жирных кислот. Накопление в гидрофобном слое мембран клеток гидрофильных группировок ROOH вызывает нарушение пассивной трансмембранной диффузии различных соединений.

Цитопатогенные эффекты свободных радикалов связаны не только с активацией процессов липопероксидации биомембран клеток, но и с окислительной модификацией структурных и ферментных белков.

Так, при взаимодействии супероксиданион-радикала с белками клетки и внеклеточной среды образуются в значительном количестве низкомолекулярные фрагменты с молекулярной массой около 5000 Д. Подтверждением этого положения является обнаруженная нами закономерность прогрессирующего увеличения содержания МСМ в крови пациентов с фолликулярной и папиллярной формами РЩЖ.

Резюмируя приведенные выше данные в целом, следует заключить, что индукция образования свободных радикалов в клетках может служить промотором модификации структуры ДНК, малигнизации клеток, формирования инициации клеток и опухолевой прогрессии.

Объективными метаболическими критериями опухолевой прогрессии, в частности, метастазирования трансформированных клеток при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ, являются увеличение содержания в крови ПРЭ, МДА, ДК, МСМ, снижение активности СОД и уровня витамина Е в крови.

В соответствии с современными концепциями канцерогенеза о механизмах и стадийности развития неоплазий различной локализации очевидно, что возникновение онкогенной трансформации, индуцируемой различными канцерогенами экзогенной или эндогенной природы, не означает еще формирования онкологического заболевания.

Малигнизированные клетки подвергаются постоянной элиминации за счет специфических и неспецифических антицеллюлярных

механизмов защиты, в частности, аллогенного торможения, кейлонного ингибирования канцеролиза, при участии макрофагов, системы комплемента, активных форм кислорода. Немаловажная роль в подавлении процессов опухолевой прогрессии отводится состоянию иммунологических механизмов защиты, обеспечивающих антителозависимый фагоцитоз, комплемент – зависимый цитолиз опухолевых клеток, антителозависимую токсичность NK-лимфоцитов, а также CD8-лимфоцитов.

В настоящее время очевидно, что в стадии промоции и опухолевой прогрессии при фолликулярной и папиллярной формах РЦЖ важная роль отводится В- и Т-зависимым иммунодефицитным состояниям.

Установлено, что на начальных стадиях развития фолликулярной и папиллярной форм РЦЖ не возникает сколько-нибудь выраженных изменений со стороны гуморального звена иммунитета: остаются в пределах нормы содержание в крови иммуноглобулинов классов G, A, M.

В то же время при развитии I–II стадий фолликулярной формы РЦЖ имеет место снижение уровня CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов (рис. 9). В группе пациентов с папиллярной формой РЦЖ при I–II стадиях распространения неоплазии не обнаружено сколько-нибудь выраженных сдвигов представительства в крови CD3-Т-лимфоцитов, как и при фолликулярной форме патологии. Между тем количество CD16-лимфоцитов заметно снижается. Лишь на метастатических стадиях неоплазии также отмечено снижение содержания в крови CD3- и CD4-Т-лимфоцитов, выраженное, однако, в меньшей степени, чем при фолликулярной форме РЦЖ. Одновременно имеет место снижение уровня CD8-Т-лимфоцитов и CD16-лимфоцитов, выраженное в такой же степени, как и при фолликулярной форме РЦЖ (рис. 10).

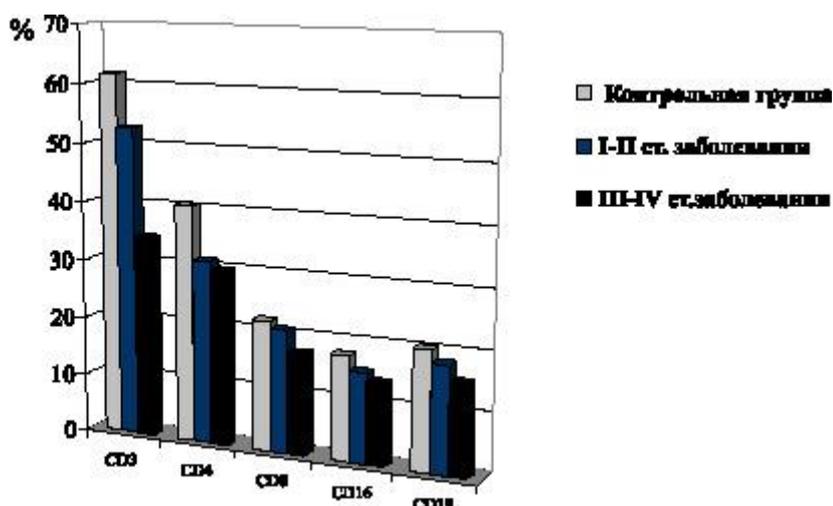


Рис. 9. Показатели содержания в крови отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов и CD19-B-лимфоцитов у больных фолликулярной формой РЩЖ на I–II и III–IV стадиях распространения неоплазии

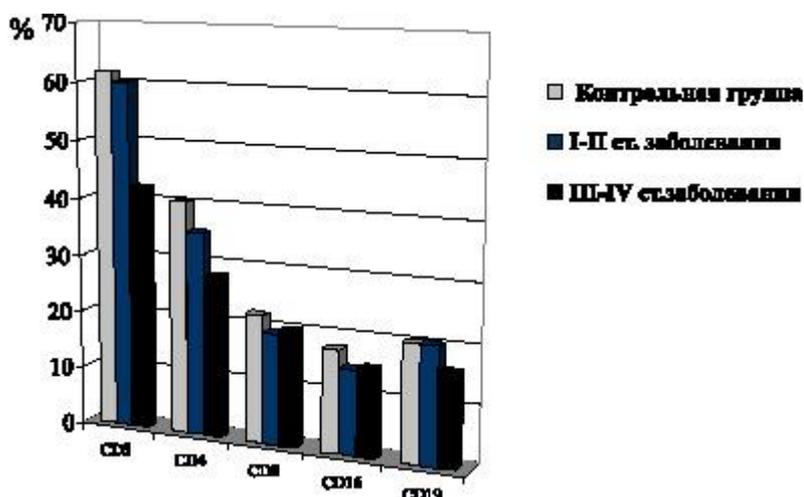


Рис. 10. Показатели содержания в крови отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов и CD19–В–лимфоцитов у больных папиллярной формой РЩЖ на I–II и III–IV стадиях распространения неоплазии

Аналогичные изменения клеточного звена иммунитета на ранних стадиях распространения злокачественного новообразования отмечены и при раке прямой кишки, раке молочной железы, при первично-множественном синхронном раке молочной железы. Однако при указанных выше онкологических заболеваниях недостаточность клеточного звена иммунитета сочетается с выраженным падением содержания иммуноглобулинов классов G, A, M уже на начальных стадиях развития неоплазии.

Таким образом, одной из особенностей иммунодефицитного состояния при дифференцированных формах РЩЖ является недостаточность клеточного звена в виде снижения содержания в крови CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, формирующаяся уже на ранних стадиях опухолевого процесса и опережающая развитие недостаточности гуморального звена иммунных реакций.

Касаясь значимости изменений иммунного статуса следует отметить, что CD16-лимфоциты не несут маркерных молекул Т- и В-систем лимфоцитов, дифференцируются из общей клетки – предшественника Т- и В-лимфоцитов. В их мембранах отсутствует антигенспецифический рецептор. Однако есть рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов. В связи с этим NK-клетки обеспечивают антигензависимую цитотоксичность. Аналогичная цитотоксичность может обеспечиваться нейтрофильными лейкоцитами, моноцитами, эозинофилами. Клеточный состав белой крови на I–II стадиях распространения фолликулярной и папиллярной форм РЩЖ, за исключением содержания лимфоцитов, не изменяется. Остается в пределах нормы и содержание иммуноглобулинов в крови, что свидетельствует в целом о достаточной антителозависимой цитотоксичности, обеспечиваемой фагоцитами.

Проведенная далее оценка иммунного статуса на метастатических стадиях РЩЖ (III–IV стадии) позволила выявить общие закономерности качественных и количественных изменений со стороны иммунной системы при дифференцированных формах РЩЖ. При фолликулярной форме заболевания имеет место выраженное прогрессирующее снижение представительства в крови CD4-Т-лимфоцитов. В то же время резко снижается уровень CD3-Т-лимфоцитов, уменьшается содержание CD8-Т-лимфоцитов, а уровень CD16–лимфоцитов остается стабильно низким.

При папиллярной форме РЩЖ на метастатических стадиях неоплазии также отмечается снижение содержания в крови CD3- и CD4-Т-лимфоцитов, выраженное, однако, в меньшей степени, чем при фолликулярной форме РЩЖ. Одновременно имеет место

снижение уровня CD8-Т-лимфоцитов и CD16-лимфоцитов, выраженное в такой же степени, как и при фолликулярной форме РЩЖ.

Следует отметить, что снижение уровня NK-клеток в крови при развитии РЩЖ сочетается и с ослаблением антителозависимой цитотоксичности этих клеток.

Как известно, характерной особенностью клеток микроокружения опухоли является активация гликолитических реакций, протеолиза и соответственно развитие ацидотических сдвигов. В то же время установлено, что повышенная кислотность снижает рН-зависимую функцию ряда эффекторных клеток, в частности, NK-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток за счет усиления экспрессии HLA-G антигенов опухолевыми клетками.

Установлено, что на поздних стадиях развития неоплазии при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ формируется В-зависимый иммунодефицит, характеризующийся снижением субпопуляционного представительства в крови CD19-В-лимфоцитов, а также уровня иммуноглобулинов классов G, A, M.

Остается спорным вопрос о роли В-системы лимфоцитов в механизмах канцерогенеза. Антитела играют неоднозначную роль в развитии неоплазии. В ряде случаев возможно появление ростстимулирующих антител против онкоантигенов. Ряд антител, не обеспечивая разрушения опухолевых клеток, может экранировать опухолевые антигены и блокировать цитотоксические эффекты макрофагов, NK-клеток, CD8-Т-лимфоцитов.

Тем не менее, очевидно, что снижение уровня IgG – основного класса иммуноглобулинов с высокой аффинностью к антигенам-аллергенам, обеспечивающим развитие противобактериального, антитоксического иммунитета, цитолитических комплементопосредованных реакций, свидетельствует о подавлении не только противоопухолевой, но и противоифекционной защиты организма.

Снижение уровня IgM в крови, обеспечивающих первую линию защиты против клеток, несущих генетически чужеродную информацию, а также падение содержания в крови IgA, формирующих противовирусную и противобактериальную защиту слизистых оболочек, являются факторами риска развития инфекционных заболеваний у онкологических больных.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что к паранеопластическим расстройствам, формирующимся при малигнизации клеток щитовидной железы, в частности, при папиллярной и фолликулярной формах патологии, относятся: снижение содержания в крови CD16-лимфоцитов, CD4-T-лимфоцитов, CD8-T-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8-T-лимфоцитов, уровня CD19-B-лимфоцитов, IgG, IgM, IgA. Мониторинг указанных показателей позволяет выявить латентные формы РЩЖ, проявляющиеся формированием отдаленных метастазов на фоне незначительных изменений структуры щитовидной железы.

Обращает на себя внимание значение нарушений иммунного ответа в механизмах канцерогенеза, следует отметить, что иммунная система в ряде случаев может обеспечивать не отторжение опухоли, а её развитие. В то же время наблюдается выраженная дисфункция клеточного звена иммунитета, связанная в значительной мере с нарушением баланса «регуляторных» цитокинов, оказывающих протоонкогенное или антионкогенное действие.

В последнее время появилось достаточное количество работ в отечественной и зарубежной литературе, касающихся классификации и структуры цитокинов, механизмов их локального и дистантного действия.

Как известно, цитокины представляют собой регуляторные пептиды с полипотентным локальным и системным действием на клетки-мишени за счет специфического связывания высокоаффинными мембранными рецепторами. В настоящее время идентифицировано около 200 полипептидных веществ со свойствами цитокинов – плеiotропностью и взаимозаменяемостью биологического действия, отсутствием антигенной специфичности, проведением

сигнала за счет взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами.

Цитокины оказывают биологические эффекты на различные типы клеток, обеспечивая регуляцию эмбриогенеза, иммунопозеза, репаративной регенерации, формирование защитных реакций на местном и системном уровнях.

На основании ряда исследований четко определены и общие свойства цитокинов, объединяющие их в самостоятельную систему регуляции.

Во-первых, цитокины являются белками или полипептидами с молекулярной массой от 5 до 50 кДа, не имеют антигенной специфичности, в то же время активируют антигениндуцированные реакции Т- и В-лимфоцитов.

Синтез цитокинов – индуцибельный процесс, возникающий в основном на поврежденной ткани инфекционной и неинфекционной природы. Один и тот же цитокин продуцируется различными по гистогенетическому происхождению клетками, действует на различные типы клеток, вызывая различные биологические эффекты через специфические клеточные рецепторные комплексы. Однако ряд цитокинов могут использовать общие субъединицы рецепторов.

В последнее время появляются сведения в литературе относительно роли нарушений баланса цитокинов в патогенезе заболеваний различной этиологии, в частности, инфекционной, иммуноаллергической природы, а также в развитии онкологических заболеваний различной локализации.

Так, в ряде исследований представлены данные о дисбалансе интерлейкинов и изменении профиля цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 (Th1) и Th2 при различных злокачественных новообразованиях.

В настоящее время используется несколько классификаций цитокинов в зависимости от особенностей их биохимических

и биологических свойств, а также типов рецепторов, связывающих те или иные разновидности цитокинов.

Основные группы цитокинов включают:

1) гемопоэтические факторы (СССФ-G, M, GM, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-14, эритропоэтин), стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток;

2) цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, трансформирующие факторы роста (ФНО-?), γ -интерфероны);

3) регуляторы неспецифической защиты организма от бактериальных и вирусных инфекций, многими действиями которых являются макрофаги и гранулоциты, к ним относятся провоспалительные цитокины (IFN- γ , ИЛ-6, ФНО- α , хемокины, ИЛ-8, MCP-1, RANTES и др.);

4) факторы некроза опухоли: цитокины с цитотоксическим и регуляторным действиями (ФНО- α , ФНО- β);

5) факторы роста: регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различной структурной организации (факторы роста фибробластов, эндотелиальных клеток, эпидермиса, трансформирующий фактор роста);

6) цитокины, влияющие на воспаление (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) и апоптоз (ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12, ИФ- γ).

В соответствии с приведенными выше классификациями, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α относятся к категории провоспалительных цитокинов, являются регуляторами иммунных реакций, неспецифической резистентности, а ГКСФ выступает стимулятором роста и дифференцировки гемопоэтических клеток.

Установлено, что развитие I–II стадий неоплазии при фолликулярной форме РЩЖ сочетается с выраженным увеличением содержания в крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- α и ГКСФ,

достигающее максимума на III–IV стадиях развития неоплазии (рис. 11).

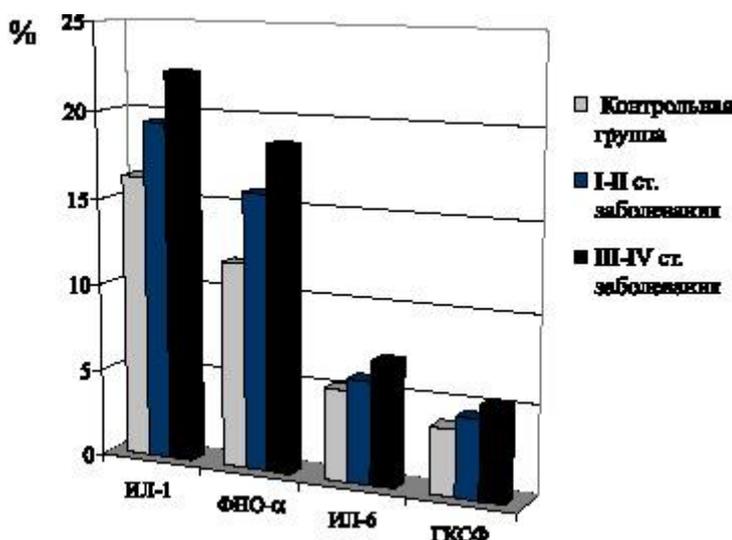


Рис. 11. Показатели содержания в крови цитокинов ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6 и ГКСФ у больных фолликулярной формой РЩЖ на I–II и III–IV стадиях распространения неоплазии

При папиллярной форме РЩЖ содержание в крови указанных цитокинов остается стабильно высоким на всех стадиях опухолевого процесса (рис. 12).

Касаясь биологической значимости возрастания уровня в крови ИЛ-1, необходимо отметить следующие данные литературы, свидетельствующие об адаптивном компенсаторно-приспособительном характере усиления продукции указанного цитокина моноцитарно-макрофагальными клетками, лимфоцитами и другими клеточными элементами. Как известно, ИЛ-1 осуществляет различные функции: индуцирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, хемотаксис макрофагов, пролиферацию эндотелиальных клеток и остеобластов, стимулирует дифференцировку и пролиферацию В-клеток, высвобождение факторов, связанных с ростом и дифференцировкой миелоидной и лимфоидной клеточных линий, играет роль в регуляции и транскрипции гена ИЛ-2 и гена ИЛ-3 в определенных Т-клеточных линиях.

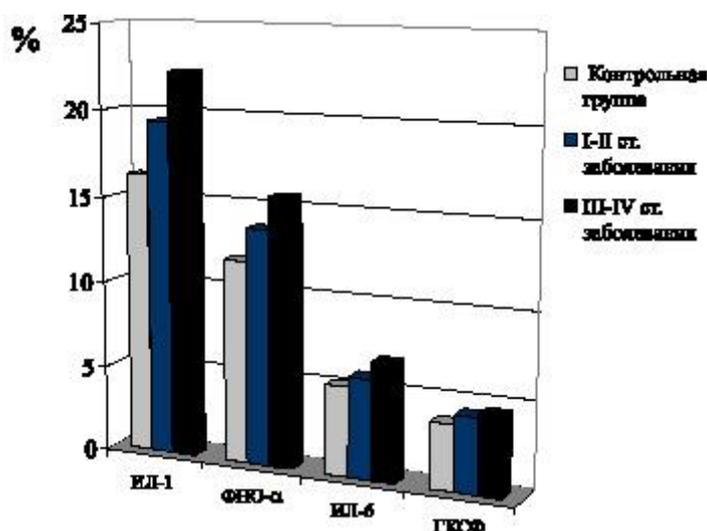


Рис. 12. Показатели содержания в крови цитокинов ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6 и ГКСФ у больных папиллярной формой РЦЖ на I–II и III–IV стадиях распространения неоплазии.

В то же время ИЛ-1 продуцируется макрофагами, эндотелиальными клетками, В- и Т-лимфоцитами, обладает множественными эффектами:

- 1) усиливает пролиферацию CD4-Т-лимфоцитов, рост и дифференцировку В-клеток;
- 2) способствует активации продукции антител и усиливает связывание NK-клеток с опухолевыми клетками;
- 3) действует на мононуклеарные фагоциты и клетки васкулярного эндотелия, стимулируя дальнейшую продукцию ими ИЛ-1 и вызывая синтез других цитокинов: ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10 и ИЛ-12;
- 4) стимулирует процессы гемопоэза, начиная с уровня стволовых кроветворных клеток.

Однако следует отметить, что к числу биологических эффектов ИЛ-1 относится и его протоонкогенное действие. Согласно ряду данных, использование ИЛ-1 в экспериментальной онкологии приводит к улучшению васкуляризации опухоли, а добавление к культуре опухолевых клеток и стимулирует их пролиферацию.

В то же время отмечено, что ИЛ-1 способен активно ингибировать экспрессию на клетках антигенов гистосовместимости II класса, что препятствует реализации противоопухолевого иммунитета.

Содержание ИЛ-6 в крови больных дифференцированными формами РЦЖ на I–II стадиях распространения неоплазии не отличается от показателей контрольной группы, возрастая лишь на III–IV стадиях распространения опухолевого процесса.

Как известно, ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками, а также рядом клеток, не являющихся иммуноцитами. Некоторые эффекты, вызываемые ИЛ-6, аналогичны наблюдаемым при действии ИЛ-1 и ФНО-?. Однако основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины.

Обращает на себя внимание и тот факт, что большинство типов опухолевых клеток экспрессируют рецепторы для цитокинов семейств ИЛ-1 и ИЛ-6. Внутриклеточные сигнальные молекулы представлены транскрипционными факторами NFkB, STAT1, STAT3, запускающими пролиферацию, ингибирующими апоптоз и приводящими к синтезу ростовых факторов. Провоспалительные цитокины могут не только усиливать рост, но и метастазирование опухолевых клеток.

Содержание в крови ФНО-? возрастает при папиллярной и фолликулярной формах РЦЖ на начальных стадиях неоплазии, достигая максимума на поздних метастатических стадиях заболевания.

Что касается увеличения содержания в крови ФНО-? при дифференцированных формах РЦЖ, следует отметить, что он является единственным цитокином, обладающим прямым цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток. Цитотоксический эффект ФНО-?, с одной стороны, может реализоваться мембранным мономером ФНО-? при межклеточных

контактах иммунокомпетентной клетки с клеткой–мишенью, а с другой стороны, тример ФНО- β , связанный с транспортными молекулами, может транспортироваться с кровотоком к эффекторным клеткам. Тример ФНО- β связывается с рецепторами ФНО- β на опухолевых клетках и денатурирует их. Несмотря на то что на всех клетках обнаруживается ФНО-рецептор, только мутантные клетки связываются с ФНО- β и разрушаются. Высокие концентрации ФНО- β определяются у больных при генерализованном злокачественном процессе и являются проявлением защитной реакции иммунной системы. В большинстве случаев, повышение концентрации ФНО- β приводит к его полимеризации и снижению противоопухолевого эффекта. Кроме того, высокие концентрации ФНО- β обладают негативным действием – вызывают развитие выраженных местной и общей воспалительной реакций, кахексии, угнетение активности моноцитов, тканевых макрофагов и других клеток и являются одним из патогенетических факторов развития у онкологических больных паранеопластических синдромов.

Установлено, что содержание в крови больных дифференцированными формами РЩЖ ГКСФ свидетельствует о возрастании его уровня на начальных стадиях заболевания, достигающего максимума в период метастазирования опухолевых клеток, то есть на III–IV стадиях распространения неоплазии.

Остановившись на значении возрастания уровня в крови больных фолликулярной и папиллярной формами РЩЖ ГКСФ, следует остановиться на ряде данных литературы. ГКСФ впервые описан как фактор, стимулирующий терминальную дифференцировку ряда миело-моноцитарных клеточных линий и образование миелоидных колоний клетками костного мозга.

ГКСФ синтезируется в организме человека многими типами клеток – моноцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками.

Кроме клеток – предшественников ГКСФ увеличивает функциональную активность зрелых лейкоцитов – нейтрофилов, усиливает продукцию ими кислородных радикалов

и антителозависимую цитотоксичность, уменьшает LPS-индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1? и ФНО-?), ИФН-?, стимулирует синтез ИЛ-4, ИЛ-10, Th2 и гуморальные реакции.

Таким образом, развитие системных паранеопластических расстройств при дифференцированных формах РЩЖ в значительной мере обусловлено гиперпродукцией лимфоидной тканью, моноцитарно-макрофагальными клетками, фибробластами, провоспалительными цитокинами, обладающих широким спектром биологических эффектов локального и дистантного действий.

Мониторинг показателей содержания в крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-?, ГКСФ может быть использован при оценке системных паранеопластических расстройств в динамике развития фолликулярной и папиллярной форм РЩЖ, особенно при «латентном» его течении.

Возрастание содержания в крови ИЛ-1, ИЛ-1, ФНО-? приводит к развитию стереотипных системных расстройств гормонального баланса в виде усиления продукции адренокортикотропного гормона, гонадотропного гормона, снижающих функциональную активность иммуноцитов, повышающих интенсивность липолиза, снижающих аппетит, и к другим соматическим расстройствам.

До настоящего момента остаются актуальными вопросы, касающиеся роли нарушений гормонального баланса в патогенезе развития неоплазий различной локализации, в том числе и дифференцированных форм РЩЖ. В работах отечественных и зарубежных авторов убедительно показана роль гиперэстрогемии в патогенезе развития дифференцированных форм РЩЖ.

Установлено, что эстрадиол в концентрации 10^{-8} – 10^{-1} усиливает размножение клеток щитовидной железы и этот эффект носит дозозависимый характер. В то же время очевидно наличие в нормальных и малигнизированных клетках щитовидной железы

рецепторов к эстрогену и прогестерону, степень экспрессии которых коррелирует со степенью дифференцировки опухолевых клеток.

Следует отметить наличие в опухолевых клетках при РЦЖ фермента ароматазы-эстрогенсинтетазы, способного обеспечивать локальную гиперпродукцию эстрогенов и самоподдержание опухолевого роста.

Безусловно, важная роль в механизмах индукции канцерогенеза и последующих стадий опухолевой прогрессии при РЦЖ отводится нарушениям взаимодействия гормонов в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе.

До настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о характере динамического взаимодействия тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина в процессе распространения неоплазии при дифференцированных формах РЦЖ.

Одной общей закономерностью нарушения взаимодействия в гипофизарно-тиреоидной системе на ранних стадиях опухолевого процесса (I–II стадии заболевания) при обеих гистологических формах РЦЖ является усиление центрогенной стимуляции щитовидной железы за счет гиперпродукции тиреотропного гормона, уровень которого в крови значительно возрастает (рис. 13).

В то же время содержание тироксина в крови снижается, а уровень трийодтиронина не изменяется. Результаты исследований показали, что одним из патогенетических факторов снижения продукции тироксина является антителозависимое подавление активности тиреопероксидазы (рис. 13).

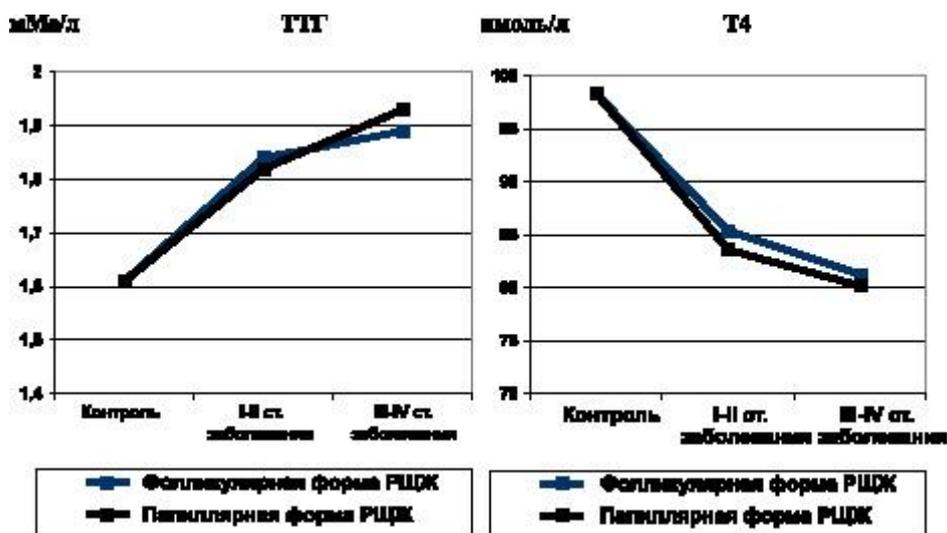


Рис. 13. Показатели уровня ТТГ и Т4 при фолликулярной и папиллярной формах РЦЖ на I-II и III-IV стадиях неоплазии

Развитие метастатических стадий опухолевого процесса при дифференцированных формах РЦЖ не обнаруживает параллелизм со сколько-нибудь выраженными изменениями гормонального статуса по сравнению с таковым на начальных стадиях неоплазии. Остается стабильно высоким уровень тиреотропного гормона, снижается уровень тироксина, уровень трийодтиронина не изменяется. Титр АТ к ТПО значительно превышает показатели группы контроля.

Таким образом, усиление центрогенного гормонального влияния на щитовидную железу за счет тиреотропного гормона не обеспечивает стимуляции продукции тироксина ни на ранних, ни на поздних стадиях развития дифференцированных форм РЦЖ.

В соответствии с полученными нами данными одним из патогенетических факторов нарушения гормонопродуцирующей функции щитовидной железы является подавление начальных этапов синтеза тироксина за счет антителозависимого ингибирования фермента ТПО, обеспечивающего процесс окисления атомарного йода до молекулярного.

Снижение продукции тироксина на фоне значительного увеличения содержания в крови тиреотропного гормона связано с уменьшением содержания рецепторов к ТПО на

малигнизированных тиреоцитах и, соответственно, с нарушением захвата йода.

Информативными критериями развития начальных стадий РЩЖ и метастатических форм заболевания, особенно при латентном течении его, могут быть показатели содержания в крови тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина, уровня АТ к ТПО, используемые в комплексе с традиционными методами обследования щитовидной железы на предмет выявления неоплазии.

Обобщая в целом результаты проведенного нами комплексного обследования больных дифференцированными формами РЩЖ, следует отметить впервые выявленные закономерности системных паранеопластических расстройств относительно клеточного состава периферической крови, метаболического, иммунного, цитокинового статусов, изменений гормонального баланса, формирующихся на ранних стадиях развития РЩЖ и приобретающих определенные особенности в период опухолевой прогрессии.

Результаты комплексного обследования больных фолликулярной и папиллярной формами РЩЖ позволили расширить современные принципы диагностики папиллярной и фолликулярной форм РЩЖ, оценки эффективности комплексной терапии заболевания, сформулировать алгоритм диагностических приемов по оценке характера паранеопластических расстройств при РЩЖ.

[Алгоритм диагностики и оценки характера паранеопластических расстройств, степени распространения неоплазии при фолликулярной форме рака щитовидной железы](#)

[Алгоритм диагностики и оценки характера паранеопластических расстройств, степени распространения неоплазии при папиллярной форме рака щитовидной железы](#)

[Алгоритм обследования пациентов с узловым образованием в щитовидной железе](#)

Алгоритм диагностики и оценки характера паранеопластических расстройств, степени распространения неоплазии при фолликулярной форме рака щитовидной железы

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Фолликулярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
Клеточный состав периферической крови			
Общее число лейкоцитов (?10 ⁹ /л)	6,6 ± 0,34	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Абсолютное число лимфоцитов (?10 ⁹ /л)	2,45 ± 0,082	Отсутствие изменений показателя	Лимфопения
Содержание палочкоядерных лейкоцитов (%)	2,3 ± 0,16	Отсутствие изменений показателя	Сдвиг лейкоцитарной формулы влево
Содержание сегментоядерных лейкоцитов (%)	56,2 ± 2,42	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Соотношение. моноцитов (%)	6,4 ± 0,29	Отсутствие изменений показателя	Моноцитопения
Содержание эозинофилов (%)	2,1 ± 0,09	Отсутствие изменений показателя	Эозинофилия
Содержание лимфоцитов (%)	35,1 ± 2,18	Отсутствие изменений показателя	Лимфопения
Тромбоциты	286,7 ± 15,01	Отсутствие	Тромбоцитопения

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Фолликулярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
(? 10^9 /л)		изменений показателя	
Эритроциты (? 10^{12} /л)	$4,9 \pm 0,21$	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Гемоглобин (г/л)	$148,3 \pm 7,44$	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
СОЭ (мм/ч)	$6,5 \pm 0,29$	Отсутствие изменений показателя	Ускорение СОЭ
Показатели биохимического спектра крови			
Глюкоза крови (ммоль/л)	$4,8 \pm 0,23$	Гипогликемия	Гипогликемия
Мочевина (ммоль/л)	$6,2 \pm 0,31$	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Кальций (Ca ⁺) (ммоль/л)	$2,37 \pm 0,119$	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Натрий (Na ⁺) (ммоль/л)	$144,4 \pm 7,35$	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Калий (K ⁺) (ммоль/л)	$4,4 \pm 0,21$	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Общий билирубин (мкмоль/л)	$11,4 \pm 0,63$	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Фолликулярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
Протеины (г/л)	78,5 ± 4,16	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Альбумины (г/л)	47,5 ± 2,38	Отсутствие изменений показателя	Гипоальбуминемия
Глобулины (г/л)	31,1 ± 1,68	Отсутствие изменений показателя	Гиперглобулинемия
Показатели содержания в крови промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и аутоинтоксикации			
ПРЭ (% гемолиз.эр.)	1,43 ± 0,082	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
МДА в крови (нмоль/мл)	3,01 ± 0,185	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
ДК в крови (ед/мл)	1,51 ± 0,083	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
МСМ (ед.опт.пл.)	0,24 ± 0,014	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
Показатели состояния активности антирадикальной защиты крови			
СОД в цельной крови (Ед/мл)	425,3 ± 19,25	Снижение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
Витамин Е в сыворотке	21,3 ± 1,41	Снижение показателя	Прогрессирующее увеличение

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Фолликулярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
крови (Ед. опт. плотности)			показателя
Каталаза эритроцитов (мк Е/1л эр.)	5,03 ± 0,253	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Показатели содержания в крови отдельных субпопуляций лимфоцитов			
CD3 (%)	61,7 ± 3,68	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
CD4 (%)	40,3 ± 2,85	Снижение показателя	Прогрессирующее снижение показателя
CD8 (%)	22,1 ± 1,93	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
CD4/CD8	1,82 ± 0,061	Снижение показателя	Прогрессирующее снижение показателя
CD16 (%)	17,8 ± 0,66	Снижение показателя	Прогрессирующее снижение показателя
Показатели уровня иммуноглобулинов и CD19-В-лимфоцитов в крови			
IgG (г/л)	15,63 ± 0,412	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
IgA (г/л)	3,24 ± 0,185	Отсутствие изменений	Снижение показателя

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Фолликулярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
		показателя	
IgM (г/л)	1,76 ± 0,074	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
CD19 (%)	20,3 ± 1,53	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
Показатели содержания в крови цитокинов			
ИЛ-1 (пг/мл)	16,3 ± 0,73	Увеличение показателя	Увеличение показателя
ИЛ-1 (пг/мл)	5,2 ± 0,26	Отсутствие изменений показателя	Увеличение показателя
ФНО-? (пг/мл)	11,8 ± 0,59	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
ГКСФ (пг/мл)	3,8 ± 0,19	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
Показатели содержания в крови тиреотропного гормона, тироксина, трийодтиронина, аутоантител к тиреопероксидазе			
ТТГ (мМе/л)	1,61 ± 0,065	Увеличение показателя	Увеличение показателя
Т4 (нмоль/л)	98,3 ± 4,14	Снижение показателя	Прогрессирующее снижение показателя
Т3 (нмоль/л)	1,52 ± 0,081	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Фолликулярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
АТ к ТПО (МЕ/л)	11,2 ± 0,62	Увеличение показателя	Увеличение показателя

Алгоритм диагностики и оценки характера паранеопластических расстройств, степени распространения неоплазии при папиллярной форме рака щитовидной железы

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Папиллярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
Клеточный состав периферической крови			
Общее число лейкоцитов (?10 ⁹ /л)	6,6 ± 0,34	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Абсолютное число лимфоцитов (?10 ⁹ /л)	2,45 ± 0,082	Отсутствие изменений показателя	Лимфопения
Содержание палочкоядерных лейкоцитов (%)	2,3 ± 0,16	Отсутствие изменений показателя	Сдвиг лейкоцитарной формулы влево
Содержание сегментоядерных лейкоцитов (%)	56,2 ± 2,42	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Содержание	6,4 ± 0,29	Отсутствие	Моноцитопения

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Папиллярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
моноцитов (%)		изменений показателя	
Содержание эозинофилов (%)	2,1 ± 0,09	Отсутствие изменений показателя	Эозинофилия
Содержание лимфоцитов (%)	35,1 ± 2,18	Лимфопения	Лимфопения
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	286,7 ± 15,01	Отсутствие изменений показателя	Тромбоцитопения
Эритроциты (×10 ¹² /л)	4,9 ± 0,21	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Гемоглобин (г/л)	148,3 ± 7,44	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
СОЭ (мм/ч)	6,5 ± 0,29	Отсутствие изменений показателя	Ускорение СОЭ
Показатели биохимического спектра крови			
Глюкоза крови (ммоль/л)	4,8 ± 0,23	Гипогликемия	Гипогликемия
Мочевина (ммоль/л)	6,2 ± 0,31	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Кальций (Ca ⁺) (ммоль/л)	2,37 ± 0,119	Отсутствие изменений	Отсутствие изменений

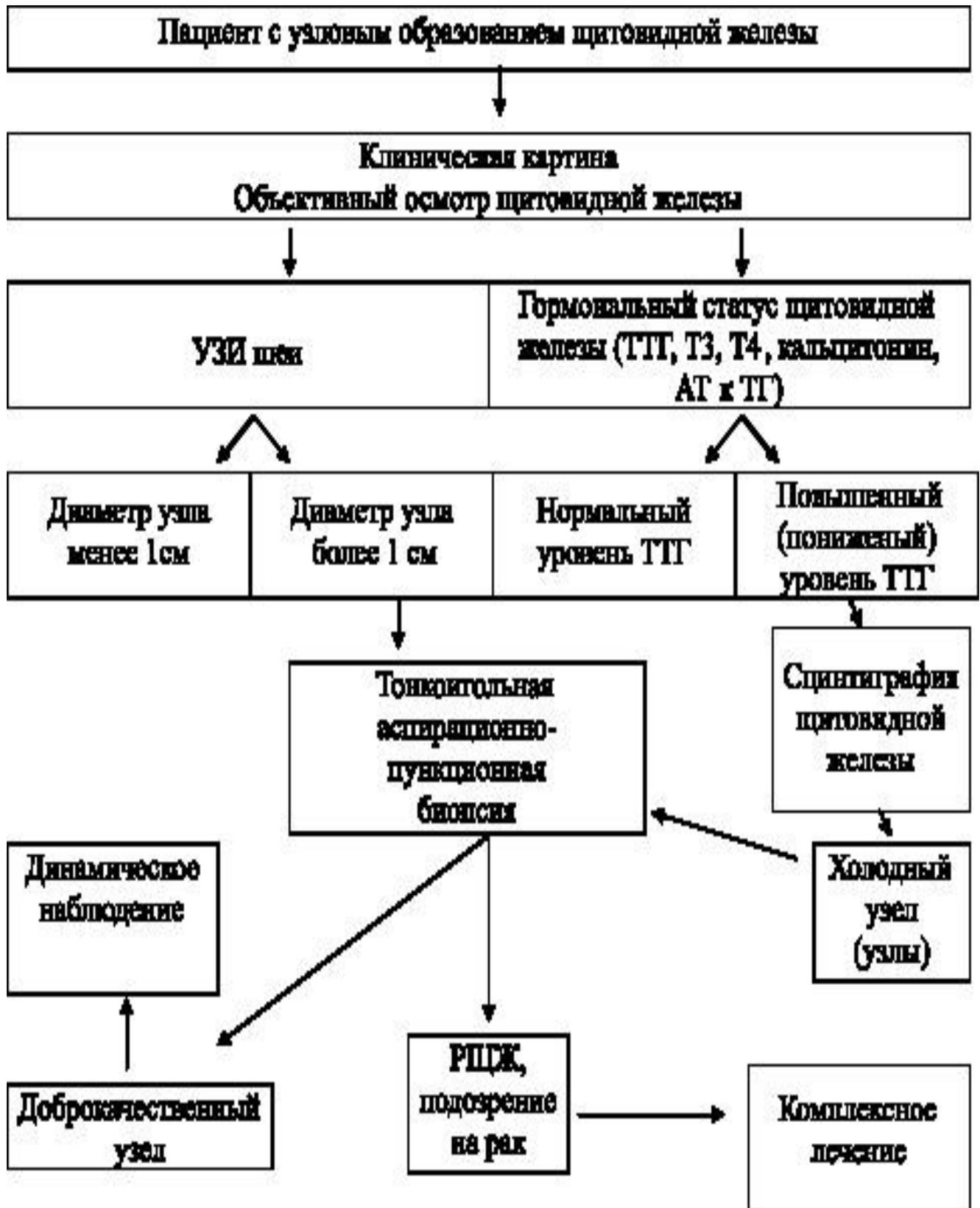
Исследуемые показатели	Показатели нормы	Папиллярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
		показателя	показателя
Натрий (Na ⁺) (ммоль/л)	144,4 ± 7,35	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Калий (K ⁺) (ммоль/л)	4,4 ± 0,21	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Общий билирубин (мкмоль/л)	11,4 ± 0,63	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Протеины (г/л)	78,5 ± 4,16	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Альбумины (г/л)	47,5 ± 2,38	Отсутствие изменений показателя	Гипоальбуминемия
Глобулины (г/л)	31,1 ± 1,68	Отсутствие изменений показателя	Гиперглобулинемия
Показатели содержания в крови промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и аутоинтоксикации			
ПРЭ (% гемолиз.эр.)	1,43 ± 0,082	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
МДА в крови (нмоль/мл)	3,01 ± 0,185	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
ДК в крови (ед/мл)	1,51 ± 0,083	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Папиллярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
			показателя
МСМ (ед.опт.пл.)	0,24 ± 0,014	Увеличение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
Показатели состояния активности антирадикальной защиты крови			
СОД в цельной крови (Ед/мл)	425,3 ± 19,25	Снижение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
Витамин Е в сыворотке крови (Ед. опт. плотности)	21,3 ± 1,41	Снижение показателя	Прогрессирующее увеличение показателя
Каталаза эритроцитов (мк Е /1л эр.)	5,03 ± 0,253	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
Показатели содержания в крови отдельных субпопуляций лимфоцитов			
CD3 (%)	61,7 ± 3,68	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
CD4 (%)	40,3 ± 2,85	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
CD8 (%)	22,1 ± 1,93	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
CD4/CD8	1,82 ± 0,061	Снижение показателя	Прогрессирующее снижение

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Папиллярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
			показателя
CD16 (%)	17,8 ± 0,66	Снижение показателя	Снижение показателя
Показатели уровня иммуноглобулинов и CD19–В–лимфоцитов в крови			
IgG (г/л)	15,63 ± 0,412	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
IgA (г/л)	3,24 ± 0,185	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
IgM (г/л)	1,76 ± 0,074	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
CD19 (%)	20,3 ± 1,53	Отсутствие изменений показателя	Снижение показателя
Показатели содержания в крови интерлейкинов			
ИЛ-1 (пг/мл)	16,3 ± 0,73	Увеличение показателя	Увеличение показателя
ИЛ-1 (пг/мл)	5,2 ± 0,26	Отсутствие изменений показателя	Увеличение показателя
ФНО-? (пг/мл)	11,8 ± 0,59	Увеличение показателя	Увеличение показателя
ГКСФ (пг/мл)	3,8 ± 0,19	Увеличение показателя	Увеличение показателя
Показатели содержания в крови тиреотропного гормона, тироксина,			

Исследуемые показатели	Показатели нормы	Папиллярная форма рака щитовидной железы	
I–II стадии неоплазии	III–IV стадии неоплазии		
трийодтиронина, аутоантител к тиреопероксидазе			
ТТГ (мМЕ/л)	1,61 ± 0,065	Увеличение показателя	Увеличение показателя
Т4 (нмоль/л)	98,3 ± 4,14	Снижение показателя	Прогрессирующее снижение показателя
Т3 (нмоль/л)	1,52 ± 0,081	Отсутствие изменений показателя	Отсутствие изменений показателя
АТ к ТПО (МЕ/л)	11,2 ± 0,62	Увеличение показателя	Увеличение показателя

Алгоритм обследования пациентов с узловым образованием в щитовидной железе



ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный вариант ответа

1. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РЩЖ В ОБЩЕЙ СТРУКТУРЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОСТАВЛЯЕТ В СРЕДНЕМ

- 1) не более 2 %
- 2) 3–4 %
- 3) 5–1 %
- 4) 7–10 %

2. ПИК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РЩЖ ОТМЕЧАЕТСЯ В ВОЗРАСТЕ

- 1) 10–20 лет и 45–15 лет
- 2) до 35 лет
- 3) старше 35 лет
- 4) 20–30 лет и 65–75 лет

3. ПРИМЕРНО 60 % ВСЕХ ВИДОВ РЩЖ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) папиллярный рак
- 2) фолликулярный рак
- 3) недифференцированный рак
- 4) плоскоклеточный рак

4. ПРИМЕРНО 20 % ВСЕХ ВИДОВ РЩЖ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) папиллярный рак
- 2) фолликулярный рак
- 3) недифференцированный рак
- 4) плоскоклеточный рак

5. ПАПИЛЛЯРНЫЙ РЩЖ ЧАЩЕ ВСЕГО ВСТРЕЧАЕТСЯ В ВОЗРАСТЕ

- 1) 7–20 лет
- 2) 20–30 лет
- 3) 30–40 лет
- 4) старше 50 лет

6. ФОЛЛИКУЛЯРНЫЙ РЩЖ ЧАЩЕ ВСЕГО ВСТРЕЧАЕТСЯ В ВОЗРАСТЕ

- 1) 7–20 лет
- 2) 20–30 лет
- 3) 30–40 лет
- 4) 40–50 лет

7. СООТНОШЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ РЩЖ У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН СОСТАВЛЯЕТ ПРИМЕРНО

- 1) 1:1
- 2) 2:1
- 3) 3:1
- 4) 4:1

8. РЩЖ ПРИ ПОЛИНЕОПЛАЗИЯХ ЧАЩЕ ВСЕГО СОЧЕТАЕТСЯ С РАКОМ

- 1) кожи
- 2) печени
- 3) молочной железы
- 4) желудка

9. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ ПРИ ВЕЛИЧИНЕ СОЛИТАРНОЙ ОПУХОЛИ ДО 2 СМ В ПРЕДЕЛАХ ТКАНИ ЖЕЛЕЗЫ, ОТСУТСТВИИ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ И ОТДАЛЕННЫЕ ОРГАНЫ ОТНОСЯТ К СТАДИИ

- 1) T1N0M0
- 2) T1aN1M0

3) T16N1M0

4) T2aN1M0

10. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ ПРИ ВЕЛИЧИНЕ СОЛИТАРНОЙ ОПУХОЛИ ДО 3 СМ В ПРЕДЕЛАХ ТКАНИ ЖЕЛЕЗЫ, ОТСУТСТВИИ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ И ОТДАЛЕННЫЕ ОРГАНЫ ОТНОСЯТ К СТАДИИ

1) T2N0M0

2) T1aN1M0

3) T16N1M0

4) T2aN1M0

11. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ ПРИ ВЕЛИЧИНЕ СОЛИТАРНОЙ ОПУХОЛИ ДО 1 СМ В ПРЕДЕЛАХ ТКАНИ ЖЕЛЕЗЫ И НАЛИЧИИ ЕДИНИЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ОТНОСЯТ К СТАДИИ

1) T0N1M1

2) T1aN1M0

3) T16N1M0

4) T2aN1M0

12. МУЛЬТИЦЕНТРИЧНЫЙ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ С ВЕЛИЧИНОЙ ОПУХОЛИ ОТ 2 ДО 4 СМ В НАИБОЛЬШЕМ ИЗМЕРЕНИИ В ПРЕДЕЛАХ ЖЕЛЕЗЫ И ПРИ НАЛИЧИИ ЕДИНИЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ ОТНОСЯТ К СТАДИИ

1) T26N1M0

2) T3NOMO

3) T3aN1M0

4) T4aN1M0

13. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ С ПРОРАСТАНИЕМ ОПУХОЛИ ЗА ПРЕДЕЛЫ КАПСУЛЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОТСУТСТВИЕМ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ И ОТДАЛЕННЫХ ОРГАНАХ ОТНОСЯТ К СТАДИИ

1) T2aN0M0

2) T26N1M0

3) T36N1M0

4) T4aN0M0

14. ПО СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РЩЖ В РОССИИ ВЫДЕЛЯЮТ

1) 2 стадии

2) 3 стадии

3) 4 стадии

4) 5 стадий

15. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ С T1NOMO ОТНОСЯТ К

1) I стадии

2) II стадии

3) III стадии

4) IV стадии

16. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ С T2N0M0 ОТНОСЯТ К

1) I стадии

2) II стадии

3) III стадии

4) IV стадии

17. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ С T3N1aMO ОТНОСЯТ К
- 1) I стадии
 - 2) II стадии
 - 3) III стадии
 - 4) IV стадии
18. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ С T1N1bMO ОТНОСЯТ К
- 1) I стадии
 - 2) II стадии
 - 3) III стадии
 - 4) IVa стадии
19. К I СТАДИИ РАЗВИТИЯ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ ОТНОСЯТ
- 1) T1NOMO
 - 2) T2NOMO
 - 3) T1NOMO
 - 4) T(любая)N0M1
20. КО II СТАДИИ РАЗВИТИЯ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ ОТНОСЯТ
- 1) T2NOM1
 - 2) T2N0MO
 - 3) T1N1MO
 - 4) T2NIMO
21. К III СТАДИИ РАЗВИТИЯ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ ОТНОСЯТ
- 1) T3N1aMO
 - 2) T1N1M1
 - 3) T2NIMO
 - 4) T3N1bMO
22. К IVa СТАДИИ РАЗВИТИЯ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ ОТНОСЯТ
- 1) T1N1bMO
 - 2) T2NIMO
 - 3) T3N1bMO
 - 4) T2NIM1
23. К IVb СТАДИИ РАЗВИТИЯ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ ОТНОСЯТ
- 1) T1N1bMO
 - 2) T2NIMO
 - 3) T4bN1aMO
 - 4) T2NIM1
24. К IVc СТАДИИ РАЗВИТИЯ РЩЖ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕ 45 ЛЕТ ОТНОСЯТ
- 1) T1N1bMO
 - 2) T2NIMO
 - 3) T4bN1aMO
 - 4) T2NIM1
25. К ФОНОВЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВОЗНИКНОВЕНИЕМ РЩЖ ОТНОСЯТ
- 1) базалиому шеи
 - 2) меланому шеи
 - 3) аденому щитовидной железы
 - 4) тимому
26. МЕТОДАМИ СКРИНИНГА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА РЩЖ ЯВЛЯЮТСЯ
- 1) пальпация в сочетании с УЗИ щитовидной железы
 - 2) сцинтиграфия с радиоактивным I132
 - 3) компьютерная томография

- 4) рентгенография шеи
27. НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ДИАГНОСТИКИ РЩЖ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1) энергетическая доплерография
 - 2) ларингоскопия
 - 3) рентгенография органов грудной клетки
 - 4) тонкоигольная аспирационно-пункционная биопсия узла щитовидной железы
28. НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ РЩЖ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1) пункционно-аспирационная биопсия узла щитовидной железы
 - 2) УЗИ щитовидной железы
 - 3) компьютерная томография щитовидной железы
 - 4) компьютерная томография средостения
29. ДЛЯ ОКОНЧАТЕЛЬНОЙ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА РЩЖ ПРОВОДИТСЯ
- 1) пункционная биопсия щитовидной железы
 - 2) интраоперационное цитологическое исследование щитовидной железы
 - 3) пункционная биопсия регионарных лимфатических узлов
 - 4) плановое гистологическое исследование удаленной ткани щитовидной железы
30. РАННИМ СИМПТОМ РЩЖ МОЖЕТ ЯВЛЯЕТСЯ
- 1) визуально заметное увеличение размера щитовидной железы
 - 2) пальпируемый узел в области щитовидной железы
 - 3) осиплость голоса
 - 4) обнаруженный при УЗИ щитовидной железы гипоехогенный узел с неровными, нечеткими контурами
31. СИМПТОМОМ ЗАПУЩЕННОЙ СТАДИИ РЩЖ МОЖЕТ ЯВЛЯТЬСЯ
- 1) визуально заметное увеличение размера щитовидной железы
 - 2) экзофтальм
 - 3) осиплость голоса
 - 4) экзофтальм
32. К ЭНДОГЕННОМУ ФАКТОРУ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЩЖ ОТНОСЯТ
- 1) генетический ферментативный дефект гормонопоэза
 - 2) стимуляцию тиреотропной функции гипофиза
 - 3) идиопатическую гиперпролактинемию
 - 4) возрастную инволюцию щитовидной железы
33. ИЗ А- И В-КЛЕТОК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МОГУТ ВОЗНИКАТЬ
- 1) папиллярная и фолликулярная аденокарциномы
 - 2) саркома
 - 3) медуллярный рак
 - 4) плоскоклеточный рак
34. ПАПИЛЛЯРНЫЙ РЩЖ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО МЕТАСТАЗИРУЕТ
- 1) лимфогенным путём
 - 2) гематогенным путём
 - 3) по фасциально-футлярным структурам
 - 4) имплантационным путём
35. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО МЕТАСТАЗЫ ПРИ ПАПИЛЛЯРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПОЯВЛЯЮТСЯ В
- 1) печени
 - 2) органах малого таза
 - 3) костях
 - 4) легких
36. ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ЧАЩЕ МЕТАСТАЗИРУЕТ В
- 1) печень
 - 2) кости

- 3) головной мозг
 - 4) органы малого таза
37. Фолликулярный РЩЖ преимущественно метастазирует
- 1) лимфогенным путём
 - 2) гематогенным путём
 - 3) по фасциально-футлярным структурам
 - 4) имплантационным путём
38. Наиболее информативным методом дифференциальной диагностики твердых узелков и кистозных образований щитовидной железы является
- 1) пальпация
 - 2) ультрасонография
 - 3) сканирование с I131
 - 4) морфологическая диагностика
39. К наиболее информативному методу диагностики РЩЖ на догоспитальном этапе относят
- 1) сцинтиграфию с I131
 - 2) тонкоигольную аспирационно-пункционную биопсию под контролем УЗИ
 - 3) компьютерную томографию
 - 4) определение уровня тиреоидных гормонов
40. Минимальный объем оперативного вмешательства при РЩЖ с локализацией опухолевого очага в пределах одной из долей щитовидной железы включает
- 1) гемитиреоидэктомию с истмусэктомией
 - 2) резекцию щитовидной железы
 - 3) энуклеацию узла
 - 4) субтотальную резекцию щитовидной железы
41. Минимальный объем оперативного вмешательства при РЩЖ с локализацией опухолевого очага в пределах перешейки щитовидной железы включает
- 1) гемитиреоидэктомию с истмусэктомией
 - 2) резекцию щитовидной железы
 - 3) тиреоидэктомию
 - 4) субтотальную резекцию щитовидной железы
42. При папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ на IА и IIA стадиях показано комплексное лечение в объеме
- 1) гемитиреоидэктомии с истмусэктомией + химиотерапией
 - 2) гемитиреоидэктомия с истмусэктомией + лучевая терапия
 - 3) субтотальная тиреоидэктомия + лучевая терапия на зоны регионарного метастазирования
 - 4) тиреоидэктомия с фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи и регионарных лимфатических узлов+ лучевая терапия
43. При наличии метастатических очагов в глубоких лимфоузлах шеи при дифференцированных формах РЩЖ выполняется операция по
- 1) Холстеду
 - 2) Крайлю
 - 3) Николаеву
 - 4) Бильрот I

44. ИЗМЕНЕНИЕ СИЛЫ И ТЕМБРА ГОЛОСА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ, ВЕРОЯТНЕЕ ВСЕГО, СВЯЗАНО С ПОВРЕЖДЕНИЕМ

- 1) наружной ветви верхнего гортанного нерва
- 2) внутренней ветви верхнего гортанного нерва
- 3) возвратного гортанного нерва
- 4) подъязычного нерва

45. НАИБОЛЕЕ АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОБЛАДАЕТ ВИД РЦЖ

- 1) папиллярный
- 2) фолликулярный
- 3) анапластический
- 4) солидный

46. НАИМЕНЕЕ АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОБЛАДАЕТ ВИД РЦЖ

- 1) папиллярный
- 2) фолликулярный
- 3) анапластический
- 4) солидный

47. ПРОГНОЗ 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ I СТАДИИ РЦЖ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОСТАВЛЯЕТ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО

- 1) 10 %
- 2) 30 %
- 3) 40 %
- 4) 90 %

48. ПРОГНОЗ 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ II СТАДИИ РЦЖ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОСТАВЛЯЕТ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО

- 1) 30 %
- 2) 40 %
- 3) 60 %
- 4) 90 %

49. ПРОГНОЗ 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ III СТАДИИ РЦЖ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОСТАВЛЯЕТ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО

- 1) 30 %
- 2) 40 %
- 3) 60 %
- 4) 90 %

50. ПРОГНОЗ 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ IV СТАДИИ РЦЖ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СОСТАВЛЯЕТ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО

- 1) 30 %
- 2) 40 %
- 3) 60 %
- 4) 90 %

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Больная М., 46 лет, отмечает ухудшение общего состояния, быструю утомляемость, слабость. В течение 5 лет наблюдается по поводу узлового эутиреоидного зоба, диаметр узла 1,8?2,0 см. За последние 6 месяцев узел увеличился до 3,0?3,5 см в диаметре. При объективном осмотре узел плотной консистенции, мало подвижен, с неровной поверхностью. Лимфатические узлы по наружному краю правой кивательной мышцы увеличены, плотные, практически не смещаемые.

Вопросы:

- 1) Каков Ваш предварительный диагноз?
- 2) Какие методы обследования Вы назначите?
- 3) Определите врачебную тактику.

2. Больной М., 53 года, поступил с жалобами на ухудшение общего самочувствия, недомогание, слабость. Из анамнеза известно, что пациент 12 лет наблюдается у эндокринолога по поводу узлового зоба, диаметр узла 1,5?1,8 см. За последние 7 месяцев узел увеличился до 2,5?3,0 см в диаметре. При объективном осмотре узел плотной консистенции, мало подвижен, с неровной поверхностью. Лимфатические узлы в правой надключичной области увеличены, плотные, ограничено смещаемые. При морфологическом исследовании узла щитовидной железы – папиллярная аденокарцинома.

Вопросы:

- 1) Какую документацию Вы заполните при установлении диагноза?
- 2) Определите врачебную тактику.
- 3) Оцените стадию заболевания.

3. Больная Е., 38 лет, поступила в клинику с жалобами на наличие очагового образования в области шеи, увеличенных, умеренно

болезненных лимфоузлов в левой надключичной области, повышение температуры тела до 37,5 °С. Пациентка наблюдалась 4 года у эндокринолога по поводу узлового зоба. При УЗИ в правой и левой долях щитовидной железы определяются опухолевые узлы повышенной эхогенности, величиной до 1,2 см в диаметре. При рентгенографии органов грудной клетки обнаружены очаговые изменения в легких по типу метастазов.

Вопросы:

- 1) Наиболее вероятный диагноз?
- 2) Какой метод уточняющей диагностики является необходимым?
- 3) Какое лечение Вы назначите?

4. Больная П., 57 лет, обратилась за помощью к терапевту по месту жительства с жалобами на боли в лопатке, покраснение кожи на шее, повышение температуры тела до 37,8 °С, слабость, недомогание. При объективном осмотре на передней поверхности шеи имеется участок гиперемии, пальпаторно умеренно болезненный плотный инфильтрат. При общем анализе крови выявлен лейкоцитоз, на рентгенограмме плечевого пояса выявлены деструктивные изменения левой лопаточной кости.

Вопросы:

- 1) Ваш предварительный диагноз?
- 2) Какие методы дообследования необходимо провести?

5. Больной С., 60 лет. Поступил в клинику с жалобами на осиплость голоса, затруднение при глотании, наличие опухолевидного образования на передней поверхности шеи. При УЗИ щитовидной железы в обеих долях щитовидной железы определяются по два узла, диаметром до 2 см. При общем анализе крови выявлены лимфопения, ускорение СОЭ; проводилась оценка состояния перекисного окисления липидов в биологических мембранах и антиоксидантной системы крови, а также уровня молекул средних

масс, при которой имело место накопление продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида), снижение показателей антиоксидантной защиты крови (супероксиддисмутазы, витамина E).

Вопросы:

- 1) Ваш диагноз?
- 2) Какие методы обследования Вы используете для подтверждения диагноза?
- 3) О чем могут свидетельствовать изменения указанных показателей крови.

6. В поликлинику обратилась женщина 57 лет с жалобами на увеличение щитовидной железы. При объективном осмотре щитовидной железы выявлено очаговое образование в области перешейка размером 2,5?3,0 см. Из анамнеза известно, что пациентка подвергалась облучению после аварии на Чернобыльской АЭС. При УЗИ щитовидной железы – в перешейке образование гипоэхогенной структуры с неровным контуром. По результатам тонкоигольной аспирационно–пункционной биопсии – фолликулярный эпителий с выраженной пролиферацией, подозрение на рак.

Вопросы:

- 1) Каков Ваш предварительный диагноз?
- 2) Укажите фактор риска развития данного заболевания.
- 3) Врачебная тактика.

7. Больная В., 60 лет, обратилась за помощью к онкологу по месту жительства с жалобами на чувство «кома в горле», дискомфорт при глотании, снижение массы тела до 10 кг в течение 6 месяцев, общую слабость, недомогание. При объективном осмотре и УЗИ щитовидная железа диффузно увеличена в объеме, с неровной

поверхностью. При пункционной – биопсии фолликулярный эпителий с выраженной пролиферацией, бесструктурные массы. При рентгенографии в легких – очаговые образования по типу метастазов.

Вопросы:

1) Каков Ваш предварительный диагноз, оцените стадию заболевания?

2) С какими заболеваниями необходимо провести дифференциальную диагностику?

3) Ваш прогноз?

8. В поликлинику обратился пациент 48 лет с жалобами на увеличение шейных лимфатических узлов справа. Считает себя больным в течение 4 месяцев, когда после респираторной инфекции появились увеличенные лимфатические узлы. Самостоятельно принимал антибиотики, делал компрессы на шею, без положительного эффекта. При обследовании по ходу грудинно–ключично–сосцевидной мышцы справа определяется конгломерат плотных лимфатических узлов, размером 7,0×9,0 см. При морфологическом исследовании – комплексы клеток рака.

Вопросы:

1) Какие органы необходимо исследовать при выявлении первичного очага?

2) Определите стадию заболевания.

9. Больной М., 67 лет, обратился в поликлинику к терапевту с жалобами на одышку, дисфагию, осиплость голоса. Визуально щитовидная железа увеличена, при пальпации – плотной неоднородной консистенции, подвижность при глотании ограничена, регионарные лимфатические узлы шеи слева представлены в виде конгломерата узлов плотно-эластической консистенции, диаметром 8,0×9,0 см, безболезненные. При

пункционной биопсии – фолликулярная аденокарцинома. При рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, сцинтиграфии костей данных за диссеминацию процесса не выявлено.

Вопросы:

- 1) Определите стадию заболевания.
- 2) Врачебная тактика.
- 3) Оцените прогноз для данного пациента.

10. К хирургу в поликлинику обратилась пациентка 65 лет с жалобами на периодическое сердцебиение, одышку, дисфагию. При объективном осмотре врач обнаружил два узловых образования в щитовидной железе размером до 1,5 см, плотно-эластической консистенции, с неровной поверхностью, ограниченно смещающихся вместе с железой, безболезненных. При пункционной биопсии одного из узлов – фолликулярный эпителий с пролиферацией. Больной были рекомендованы прием L-тироксина, сердечных, седативных препаратов и контрольное обследование через 1 год.

Вопросы:

- 1) Наиболее вероятный диагноз?
- 2) Как бы Вы поступили на месте лечащего врача?

11. У молодой женщины при профилактическом осмотре в области перешейка был обнаружен эластический узелок, размером примерно 1,5 см, безболезненный, с гладкой поверхностью. При пункции обнаружены клетки типа А. Хирург произвел энуклеацию узла, направил препарат на плановое гистологическое исследование, а больную на 7-е сутки выписал домой. Через неделю пришло заключение: в удаленной ткани – клетки папиллярного рака щитовидной железы.

Вопросы:

- 1) Какова дальнейшая тактика врача?
- 2) Как долго такие пациенты находятся на диспансерном учете.

12. Больная К., 38 лет, поступила в клинику с жалобами на наличие узловых образований на передней поверхности шеи. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов обнаружен узел в правой доле железы до 3,4 см в диаметре; лимфоузлы шеи справа увеличены до 2,0 см. При аспирационно-пункционной биопсии обнаружены клетки папиллярного рака в железе и лимфатических узлах.

Вопросы:

- 1) Ваш диагноз?
- 2) Уточните стадию заболевания по системе TNM?
- 3) Определите объем оперативного вмешательства.

13. Больная Е., 52 года, наблюдается 5 лет у эндокринолога по поводу узлового зоба, диаметр узла 1,5?1,8 см. Получала L-тироксин. В динамике за 1 год при УЗИ щитовидной железы определяется увеличение гипоэхогенного участка до 2,5?2,5 см, без четких границ, с неровным контуром; на иммунограмме отмечается снижение показателей CD3-T-, CD4-T-, CD8-T-лимфоцитов, NK-клеток; при общем анализе крови выявлены лимфопения, ускорение СОЭ, уровень ТТГ повышен в два раза.

Вопросы:

- 1) Оцените динамику течения заболевания.
- 2) Какие методы дообследования Вы назначите?
- 3) Является ли, по-вашему, специфичным снижение указанных показателей иммунограммы для данного заболевания?

14. Больная С., 68 лет, обратилась к онкологу с жалобами на увеличение лимфатических узлов в области шеи слева, боли в спине, не связанные с физической нагрузкой, слабость, снижение массы тела на 7 кг. Ухудшение состояния в течение 7 месяцев. При УЗИ щитовидной железы очаговых образований не выявлено. При рентгенографии органов грудной клетки – пневмосклероз, в поясничном отделе позвоночника – деструктивные изменения 2-го и 3-го поясничных позвонков по типу метастазов. При общем анализе крови – лимфопения, ускорение СОЭ.

Вопросы:

- 1) Для какого заболевания может быть характерна данная клиническая картина?
- 2) Какие уточняющие методы диагностики необходимо провести?
- 3) Оцените стадию развития заболевания по системе TNM.

15. Больная З., 52 года, радиолог, предъявляет жалобы на увеличение темпа роста зуба, появление уплотнения в ткани железы. В анамнезе – узловой зоб, по результатам лабораторного обследования: уровень ТТГ – 5,3 мМе/л, Т4общ. – 154,4 нмоль/л. Из анамнеза известно, что бабушка пациентки умерла от рака щитовидной железы. Объективно: температура тела – 36,8 °С, щитовидная железа увеличена в объеме; в ткани железы пальпируется участок уплотнения без четких границ.

Вопросы:

- 1) Ваш предварительный диагноз?
- 2) С какими заболеваниями нужно проводить дифференциальную диагностику?

16. Больной В., 47 лет, предъявляет жалобы на затруднение акта глотания, снижение звучности голоса, боли в костях и за грудиной. Длительное время лечился тиреостатиками. При объективном

осмотре щитовидная железа увеличена в объеме, ограничено смещается, шейные лимфоузлы с обеих сторон увеличены.

Вопросы:

1) Ваш предварительный диагноз?

2) Какие современные методы диагностики позволяют подтвердить диагноз.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2004. – 343 с.
2. Ганцев, Ш.Х. Онкология: Учебник для студентов медицинских вузов. / Ш.Х. Ганцев. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 488 с.
3. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т.21. – №2. – Прилож.1. – 160 с.
4. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фомиат», 2008. – 552 с.
5. Лушников, Е.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы / Е.Ф. Лушников, Б.М. Втюрин, А.Ф. Цыб. – М.: Медицина, 2003. – 264 с.
6. Толпинский, А.П. Диагностика рака щитовидной железы на догоспитальном этапе / А.П. Толпинский, Т.А. Ангас // Амбулаторная хирургия щитовидной железы: Материалы межрегион. конф. – СПб., 1999. – С. 77–78.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Рак щитовидной железы / В.Э. Ванушко, Н.С. Кузнецов, П.И. Гарбузов, В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51. – №4. – С. 43–52.
2. Михнин, А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование / А.Е. Михнин // Практическая онкология. – 2007. – Т.8. – №1. – С. 17–25.
3. Молекулярно–генетические аспекты новообразований щитовидной железы / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина

и соавт. // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т.46. – №2. – С. 22–30.

4. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи, 3–е изд. / А.И. Пачес. – 1997. – 479с.

5. Пачес, А.И. Рак щитовидной железы (2–е изд.) / А.И. Пачес, Р.М. Пропп. – М., 1995. – 372 с.

6. Подвязников, С.О. Рак щитовидной железы (клиника, диагностика, лечение) / С.О. Подвязников // Современная онкология. – 1999. – Т.1. – №2. – С. 50–54.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. 1
2. 1
3. 1
4. 2
5. 3
6. 4
7. 3
8. 3
9. 1
10. 1
11. 2
12. 4
13. 4
14. 3
15. 1
16. 2
17. 3
18. 4
19. 1
20. 2
21. 1
22. 3
23. 4
24. 3
25. 3
26. 1
27. 4
28. 4
29. 4
30. 4
31. 3
32. 2
33. 1
34. 1
35. 4
36. 2
37. 2
38. 4
39. 2
40. 1
41. 3
42. 4
43. 2
44. 3
45. 4
46. 1
47. 4
48. 3
49. 2
50. 1

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1.

1) РЩЖ с метастазами в лимфатические узлы справа.

2) УЗИ щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов, тонкоигольная аспирационно-пункционная биопсия узла, определение гормонов: ТТГ, Т4, АТ к ТПО.

3) Экстрафасциальная тиреоидэктомия, при наличии метастазов в л/у шеи – фасциально-футлярная лимфодиссекция.

2.

1) При установленном диагнозе РЩЖ заполняется извещение о впервые выявленном онкологическом заболевании. При выявлении 4-й клинической группы заболевания заполняется протокол запущенности заболевания. При выписке из стационара заполняется онковыписка. Все эти документы направляются в онкодиспансер.

2) IV стадия.

3.

1) РЩЖ с метастазами в легкие и регионарные лимфоузлы.

2) Пункционная или эксцизионная биопсия лимфоузлов.

3) Необходимо оперативное лечение с удалением всех видимых очагов с последующим проведением послеоперационной лучевой терапии (с применением I131) (радиойодтерапия).

4.

1) РЩЖ, IV стадия.

2) Сцинтиграфия с I131, тонкоигольная аспирационно-пункционная биопсия, ультразвуковое исследование, определение уровня тиреоидных гормонов, компьютерная томография органов шеи,

оперативное лечение – тиреоидэктомия, при наличии метастазов в л/у шеи – фасциально-футлярная лимфодиссекция, последующая послеоперационная лучевая терапия (с применением I131) (радиойодтерапия), введение бисфосфонатов, химиотерапия, симптоматическое лечение (обезболивающие препараты), радионуклидная терапия остеотропными радиофармпрепаратами.

5.

1) РЩЖ.

2) Сцинтиграфия с I131, тонкоигольная аспирационно-пункционная биопсия, определение уровня тиреоидных гормонов.

3) Изменения указанных показателей перекисного окисления липидов могут свидетельствовать о метастатической стадии заболевания.

6.

1) РЩЖ, II стадия.

2) Облучение в анамнезе, возраст старше 57 лет, женский пол.

3) Оперативное лечение – резекция щитовидной железы со срочным интраоперационным цитологическим исследованием. В случае верификации рака, выполнить тиреоидэктомию.

7.

1) РЩЖ.

2) Рак пищевода, легких, гортани.

3) Неблагоприятный.

8.

1) Пищевод, гортань, щитовидная железа.

2) IV стадия.

9.

1) IV стадия РЩЖ.

2) Оперативное лечение: тиреоидэктомия+лучевая терапия.

3) Неблагоприятный.

10.

1) РЩЖ.

2) Оперативное лечение со срочным интраоперационным цитологическим исследованием, отменить прием сердечных и седативных препаратов

11.

1) Тиреоидэктомия.

2) 5 лет.

12.

1) Папиллярный РЩЖ.

2) T2N1M0.

3) Субтотальная резекция щитовидной железы + фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи.

13.

1) Отрицательная динамика.

2) Тонкоигольная аспирационно-пункционная биопсия.

3) Снижение указанных показателей иммунограммы не является специфичным для РЩЖ, но указывает на прогрессирующее развитие опухолевого процесса.

14.

- 1) Латентная форма РЩЖ с метастазами в кости.
- 2) Тонкоигольная аспирационно-пункционная биопсия лимфатических узлов.
- 3) T4N1M1.

15.

- 1) Дифференцированный рак щитовидной железы.
- 2) Диф. диагноз:
 - а) острые и хронические струмиты;
 - б) тиреоидит де Кервеля, Хашимото, Риделя;
 - в) опухоли паращитовидных желез.

16.

- 1) Рак щитовидной железы. Метастазы в кости, лимфоузлы средостения.
- 2)
 - а) УЗИ щитовидной железы;
 - б) тонкоигольная биопсия с последующим цитологическим исследованием;
 - в) ангиография щитовидной железы;
 - г) КТ грудной клетки;
 - е) сцинтиграфия и рентгенологическое исследование костей скелета;
 - ж) определение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови.