

О.С. Ларін, С.М. Черенько, О.П. Нечай, М.С. Черенько

МЕДУЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З МІСЦЕВИМИ ТА ВІДДАЛЕНИМИ МЕТАСТАЗАМИ: ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*

ВСТУП

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ), що походить із С-клітин, належить до відносно рідкісних форм тиреоїдних пухлин (3-10% усіх випадків раку цього органа). С-клітини продукують гормон кальцитонін (Кт), рівень якого на перед- і поопераційному етапах є ефективним специфічним маркером наявності МРЩЗ і його метастазів [1]. Підвищений рівень Кт (як базальний, так і після стимуляції пентагастроном) добре корелює з наявністю пухлини, її розмірами та кількістю метастазів [2]. Розрізняють дві клінічні форми МРЩЗ: спорадичну (70-80%) і спадкову (20-30%), які відрізняються суттєвими особливостями походження, клінічних проявів і діагностики [3]. МРЩЗ характеризується агресивнішим перебігом порівняно з диференційованим тиреоїдним раком: раннім метастазуванням, швидкою генералізацією захворювання. Хірургічне лікування є єдиним ефективним методом лікування цього захворювання. Тотальну тиреоїдектомію, яка доповнюється центральною дисекцією шиї (видалення лімфовузлів VI рівня), визнано необхідним первинним втручанням. Водночас обсяг дисекції бічних колекторів шиї лишається дискусійним питанням [1, 3]. Новітні дослідження доводять необхідність проведення компартмент-орієнтованої дисекції шиї за наявності доведених метастазів у відповідних колекторах або за обґрунтованої підозри про їх наявність, або за підвищення рівня Кт у крові понад 400 пг/мл. Проте за наявності віддалених метастазів доцільним є виконання щадних операцій [1].

Віддалені результати лікування МРЩЗ головним чином залежать від радикальності та вчасності хірургічних втручань. Після проведення тиреоїдектомії з дисекцією лімфовузлів 5-річне виживання складає 90% [4, 5], 10-річне – від 56% до 80% [6]. Після резекційних органозберігаючих операцій ці показники не перевищують 75-80% і 45-60% відповідно, а частота поопераційних місцевих рецидивів і віддаленого метастазування сягає відповідно 66-77% і 40-50% [4-6].

Метою роботи було визначення результатів хірургічного лікування хворих на МРЩЗ залежно від вихідного поширення пухлини.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У хірургічній клініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХТЕОТ) з 1995 по 2009 рік виконано 93 первинні операції хворим на МРЩЗ і простежено віддалені результати їх лікування. Серед цих пацієнтів 26 (27,9%) мали спадкову форму МРЩЗ. Усіх хворих оперували під загальним знеболенням згідно з практичними принципами, розробленими в УНПЦЕХТЕОТ (екстрафасціальна тиреоїдектомія з центральною дисекцією лімфовузлів шиї, що за наявності показань доповнюється одно- або двобічною модифікованою радикальною дисекцією шиї). У поопераційний період пацієнти перебували під спостереженням і проходили періодичне обстеження. Моніторинг оперованих хворих включав клініко-лабораторне, інструментальне обстеження з визначенням вмісту кальцитоніну та (за показаннями) радіоізотопним скануванням із РФП – ^{131}I -MIBG або $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -карбомек. Визначення рівня кальцитоніну у крові проводили імуноферментним методом за допомогою наборів Active calcitonine (Diagnostic Systems Laboratories inc., США) на імуноферментному аналізаторі Stat fax 303 plus (Awareness technology inc., США). У разі виявлення рецидиву захворювання у вигляді ураження регіонарних лімфовузлів хворим виконували відповідну лімфодисекцію. Первинні поширені випадки МРЩЗ і місцеві рецидиви вважали показанням до дистанційного опромінення шиї (30-40 Гр).

67 хворих (72,1%) зі спорадичною формою МРЩЗ за характеристикою пухлинного процесу розподілили на такі групи: I група (28 осіб) – пацієнти, які на момент операції не мали ані регіонарних, ані віддалених метастазів, середній рівень Кт у крові дорівнював 156 пг/мл; II група (23 особи) – хворі, які мали лише регіонарні метастази та категорію пухлини <T3, середній рівень Кт у крові складав 412 пг/мл;

III група (16 осіб) – пацієнти із занедбаною формою захворювання ($\geq T3N1$) і/або з віддаленими метастазами, середній рівень Кт у крові становив 848 пг/мл. Окремо розглядали групу пацієнтів зі спадковою формою МРЩЗ (26 осіб).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Хворі першої групи спостерігаються від 6 місяців до 14 років після операції. Одування або ремісія за клініко-біохімічними параметрами (період до 5 років без ознак рецидиву) зберігаються в 11 пацієнтів (39%). Під таким одужанням розуміють відсутність в організмі осередків пухлинного ураження за даними клініко-інструментального обстеження, нормальний рівень Кт у крові. Ще у 9 хворих (32%) відсутні ознаки рецидиву захворювання, але зберігається підвищений рівень Кт у крові (так звана біохімічна персистенція хвороби), що пов'язано з наявністю мікрометастазів, які неможливо візуалізувати. Отже, кількість клінічно здорових осіб сягає 20 (71%).

Рецидив МРЩЗ у вигляді регіонарних метастазів виник через 18-36 місяців спостереження у 8 (29%) пацієнтів, що стало приводом для повторного втручання. У 2 хворих метастази з'явилися знову, і цих хворих оперували втретє (у подальшому рівень Кт у крові залишався високим). Рецидиву у вигляді віддалених метастазів у хворих I групи не спостерігалось.

Хворі другої групи спостерігаються від 4 місяців до 15 років після операції. Клініко-біохімічне одужання зафіксовано лише у 5 (22%) пацієнтів. Ще у 6 (26%) осіб не було клінічних ознак рецидиву захворювання, але зберігається підвищений рівень кальцитоніну. Кількість осіб без клінічно вагомих ознак рецидиву у цій групі складає 11 (48%).

У цій групі відзначається більша частота рецидивів МРЩЗ у вигляді регіонарних метастазів – 7 (30,5%) – порівняно з першою групою. П'яти хворим виконано повторні втручання (двом – тричі), рівень Кт у крові не нормалізувався. У двох пацієнтів у зв'язку з віком і наявністю супутньої патології повторні операції не проводились. Рецидив у вигляді віддалених метастазів розвинувся у 5 (21,7%) хворих (у легенях – 4, у печінці – 1, у кістках – 2).

Хворі третьої групи спостерігаються від 6 місяців до 15 років після операції. Двоє хворих на момент первинної операції мали віддалені метастази (1 – у легенях, 1 – у нирці). У зв'язку з компресійним синдромом і загрозою інвазії дихальних шляхів їм виконано операції – тиреоїдектомію з лімфаденектомією. Повного клі-

ніко-біохімічного одужання не спостерігалось у жодного хворого III групи. У 3 (19%) пацієнтів зберігався високий рівень Кт у крові без ознак рецидиву захворювання (показник найнижчий порівняно з попередніми групами), у решти 13 пацієнтів спостерігались місцеві рецидиви або прогресування віддалених метастазів.

Рецидив у вигляді регіонарних метастазів розвинувся в 11 хворих у термін від 8 місяців до 12 років. Частині з них (7 осіб) виконано повторні втручання, які не призвели до нормалізації рівня Кт у крові. Появу нових віддалених метастазів зафіксовано у 9 (56%) пацієнтів через 2-8 років після першої операції.

Четверо з 14 хворих усіх груп (21%), які мали рецидив захворювання у вигляді віддалених метастазів, померли від генералізації процесу. Решта пацієнтів із віддаленими метастазами живі і спостерігаються впродовж 2-11 років. У більшості випадків (10 осіб, 71%) віддалені метастази розвинулися протягом перших 5 років після операції. Частіше вони виникали за пухлин категорії $\geq T3$ (7 хворих). Після 5 років частота виникнення віддалених метастазів знизилася майже у 2 рази (4 випадки), виникали вони однаково часто за пухлин різних категорій.

Окремо треба розглянути віддалені результати хірургічного лікування 26 пацієнтів, у яких МРЩЗ мав спадкову форму. Хворі цієї групи перебувають під спостереженням протягом 1-14 років. У віддалений період 10 хворих були оперовані з приводу рецидиву регіонарних метастазів МРЩЗ. В інших восьми осіб виявлено віддалені метастази (у кістках – 6, у легенях – 3, у печінці – 2). Троє хворих (11,5%) померли через генералізацію процесу.

Віддалені результати хірургічного лікування хворих зі спадковою формою МРЩЗ відрізняються від результатів аналогічного лікування пацієнтів зі спорадичною формою хвороби (табл. 1). Одування або ремісію за спадкового МРЩЗ зафіксовано у 31% випадків, тоді як за спорадичного – у 52% ($p < 0,05$), рецидив у вигляді регіонарних метастазів мав місце за спадкового МРЩЗ у 38% випадків, а за спорадичної його форми – у 27% випадків. Віддалені метастази траплялись у 31% і 21% випадків відповідно.

Застосовані нами критерії діагностики МРЩЗ, оцінка діагностичної та прогностичної ролі рівня Кт у крові, підходи до лікування МРЩЗ у цілому відповідають клінічним рекомендаціям АТА [1]. Головний практичний висновок останніх – неможливість хірургічним шляхом зупинити розповсюдження ракових клітин лімфатичними та кровонос-

Таблиця 1

Віддалені результати хірургічного лікування хворих зі спадковим і спорадичним медулярним раком щитоподібної залози

Форма МРЩЗ	Віддалені результати	Одужання або ремісія		Регіонарні метастази		Віддалені метастази	
		n	%	n	%	n	%
Спадкова (n=26)		8	30,8*	10	38,9	8	30,9
Спорадична (n=67)		35	52,8*	18	26,9	14	20,9
Всього (n=93)		43	46,2	28	30,1	22	23,7

Примітки: * – різниця показників вірогідна ($p < 0,05$).

ними шляхами за наявності вихідного широкого регіонарного метастазування, інвазії пухлини та різко збільшеного рівня Кт у крові. Так, серед пацієнтів першої групи, які мали найменше розповсюдження пухлинного процесу та найменший середній рівень Кт у крові, результат віддаленого хірургічного лікування був найліпшим – частота одужання та ремісії захворювання складала близько 71%, рецидив у вигляді регіонарних метастазів розвинувся у 28,6% випадків, рецидиву захворювання у вигляді віддалених метастазів не спостерігалось. Водночас навіть серед цих хворих цілковите вилікування відбулося лише у трохи більше ніж третини пацієнтів, що співпадає зі світовими даними спостережень [2, 4]. Хворі III групи, у яких МРЩЗ був у занедбаній формі та характеризувався найбільшим середнім рівнем Кт у крові, мали найгірші віддалені результати. Так, повного біохімічного одужання не спостерігалось. Рецидив у вигляді регіонарних метастазів розвинувся в 11 хворих, а у більшій частині (56%) випадків спостерігалися віддалені метастази. Проміжне положення займають хворі другої групи.

На жаль, більшість пацієнтів із МРЩЗ, у яких рецидив захворювання розвинувся у вигляді метастазів у регіонарних лімфовузлах, не можуть бути біохімічно вилікуваними, незважаючи на застосування радикальних операцій і повторних дисекцій шиї [1]. Усі 28 пацієнтів із рецидивом МРЩЗ у вигляді регіонарних метастазів по операції мали рівень Кт >400 пг/мл (середній рівень – 687 пг/мл). Після проведення повторних втручань рівень Кт знизився, але не прийшов до норми в усіх, крім одного хворого. Четверо хворих (у яких рівень Кт у крові залишався >400 пг/мл) прооперовано повторно з приводу виникнення нових регіонарних метастазів, але рівень Кт у крові і в подальшому залишався високим. Четверо хворих у зв'язку з віком і наявністю супутньої патології не підлягали повторній операції.

Отже, можна погодитися з фахівцями АТА, що за наявності повторних рецидивів захворювання та віддалених метастазів більш адекватною є менш агресивна (щодо дисекції лімфовузлів) операція на шиї з метою збереження голосу, ковтання та функції прищитоподібних залоз. Первинне радикальне видалення первинної пухлини є більш важливим для запобігання майбутнім місцевим ускладненням. На жаль, в Україні практично відсутні можливості альтернативних методів лікування МРЩЗ (новітні хіміопрепарати, радіоізотопне та імунорадіоізотопне лікування).

Невирішеною клінічною проблемою залишаються випадки з постійно збільшеним рівнем Кт у крові після операції без клінічних проявів рецидиву захворювання. Такі хворі двічі на рік проходять контрольні обстеження. Найбільш несприятливими прогностичними критеріями є рівень Кт у крові >400 пг/мл і скорочення часу подвоєння концентрації Кт у крові з 2 років до 6 місяців. За останнім критерієм виявлено 8 хворих, у яких у подальшому розвинулися рецидиви захворювання у вигляді регіонарних (3) і віддалених (5) метастазів.

Зрозумілою є важливість використання генетичного підтвердження випадків мутації Ret-протоонкогена для родичів хворих із синдромами МЕН 2, для яких можливо застосування профілактичної тиреоїдектомії в дитячому віці для попередження розвитку МРЩЗ. На жаль, наразі в Україні відсутні можливості систематичного генетичного тестування пацієнтів і членів їх родин.

ВИСНОВКИ

1. Медулярний рак щитоподібної залози належить до агресивних форм тиреоїдних пухлин, для якого єдиним ефективним методом лікування є хірургічна операція на ранніх стадіях хвороби.

2. Рання діагностика на підставі скринінгу рівня кальцитоніну у крові та встановлення фор-

ми захворювання (спорадична або спадкова) дають можливість вчасного та адекватного хірургічного лікування.

3. Найбільші шанси на одужання або тривалу ремісію без рецидивів мають пацієнти, у яких на момент первинної операції не було регіонарних метастазів, а пухлина була обмежена щитоподібною залозою. У хворих із регіонарними метастазами та інвазійними формами МРЩЗ у 56,5% і 75% випадків відповідно трапляються рецидиви у вигляді регіонарного та віддаленого метастазування.

4. Несприятливими критеріями поопераційного перебігу МРЩЗ є вихідний рівень Кт у крові >400 пг/мл, його поопераційний рівень >150 пг/мл і скорочення часу подвоєння концентрації Кт у крові з 2 років до 6 місяців.

5. У разі виявлення віддалених метастазів слід ретельно зважувати ризик втручання та віддавати перевагу паліативним операціям.

6. Віддалені результати хірургічного лікування хворих зі спадковою формою МРЩЗ суттєво гірші, ніж для хворих зі спорадичною формою. Впровадження генетичного скринінгу дозволить застосовувати профілактичні тиреоїдектомії носіям мутованого гена за МЕН 2 синдрому, як це рекомендує АТА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. Medullary thyroid cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association // *Thyroid*. – 2009. – Vol.19, № 6. – P. 15-37.
2. Анрі Ж.-Ф., Міраллі Е., Якобон М., Себаг Ф. Результати хірургічного лікування спорадичного медулярного раку щитоподібної залози при рутинному дослідженні рівня кальцитоніну в крові // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2002. – № 1 (1). – С. 16-17.
3. Ильин А.А., Румянцев П.О., Исаев П.А. Спорадический и семейный варианты медулярного рака щитовидной железы // *Пробл. эндокринолог.* – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 45-47.
4. Raffaitin P., Hamy A., Mirallie I. Prognostic factors of survival without clinical recurrences in medullary thyroid carcinoma: apropos of 52 operated cases // *Ann. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 60, № 6. – P. 435-442.
5. Barbet J., Campion L., Kraeber-Bodere F., Chatal J.F. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 6077-6084.
6. Hyer S.L., Vini L., Hern R., Harmer C. Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival // *Eur. J. Surg. Onc.* – 2000. – Vol. 26, № 7. – P. 686-690.

Дата надходження до редакції 15.02.2011 р.

РЕЗЮМЕ

Медулярный рак щитовидной железы у больных с местными и отдаленными метастазами: тактика лечения и наблюдения
А.С. Ларин, С.М. Черенко, А.П. Нечай, М.С. Черенко

В работе проанализированы результаты хирургического лечения 93 первичных больных с медулярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) в период с 1995 по 2009 годы, в том числе 26 (28%) – с наследственной формой болезни (синдром МЭН 2). Наилучшие отдаленные результаты получены в группе больных с неинвазивной опухолью без регионарных метастазов на момент операции (в 39% случаев – излечение, в 32% – ремиссия). Ни один из пациентов с инвазивной опухолью и регионарными либо отдаленными метастазами полностью излечен не был. Наследственные формы МРЩЖ демонстрировали большую, чем спорадические формы, агрессивность (отдаленные метастазы встречались в 31% случаев против 21%) и худшие отдаленные результаты. В сроки 8-15 лет после операции умерли 6% больных со спорадическим МРЩЖ и 12% с синдромом МЭН 2. Излечение наблюдалось только после первично радикальных операций. Повторные вмешательства практически всегда носили паллиативный характер. Внедрение скрининга уровня кальцитонина в крови и генетического тестирования мутаций Ret-протоонкогена – важные задачи для Украины с целью улучшения результатов лечения МРЩЖ.

Ключевые слова: медулярный рак щитовидной железы, лечение, послеоперационное наблюдение.

SUMMARY

Medullary thyroid carcinoma in patients with regional and distant metastases: tactics of treatment and follow-up.

O. Larin, S. Cherenko, O. Nechay, M. Cherenko

Results of surgical treatment and follow up of 93 primary patients with medullary thyroid carcinoma within 1995-2009 years, including 26 (28%) persons with hereditary disease (MEN2 syndrome) were analyzed. The best long term results were observed in group of noninvasive tumor without metastases at the time of operation (39% – clinical and biochemical recovery, 32% – clinical remission). No one patient with extrathyroid tumor invasion or regional/distant metastases has completely recovered. Hereditary forms of disease demonstrated increased aggressiveness in comparison with sporadic carcinomas with higher rate of distant metastases (31% against 21%) and worse survival. Three patients in sporadic group (6%) and four in hereditary group (12%) died from progression of distant metastases within 8-15 years after primary operation. Complete recovery was seen only after radical primary operations. Repeated surgery never led to calcitonine normalization. Implementation of calcitonine screening and genetic testing for Ret protooncogene mutation is an important task for Ukraine medicine to improve results of medullary carcinoma treatment.

Key words: medullary thyroid carcinoma, treatment, follow-up.