

Выбор объема хирургического вмешательства при медуллярном раке щитовидной железы

П.О. Румянцев¹, А.А. Ильин², У.В. Румянцева²

¹ ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

² ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Румянцев П.О. – зам. директора Института детской эндокринологии ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Ильин А.А. – ведущий научный сотрудник ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Румянцева У.В. – старший научный сотрудник ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) обладает высокой степенью клинической агрессивности и характеризуется склонностью к рецидивирующему течению, причем чаще развивается регионарный рецидив опухоли. Единственный радикальный метод лечения МРЩЖ – хирургический, поэтому изначальный выбор адекватного объема операции способен улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости больных. В исследовании анализируется опыт хирургического лечения 125 больных МРЩЖ, который в 25% случаев имел наследственно-генетическую природу (подтвержденную обнаружением герминальной *RET/MTC* мутации) и в 75% – спорадическую. Сопоставление десятилетней безрецидивной выживаемости при различных объемах первичных операций на шее и регионарном лимфатическом коллекторе выявило, что выполнение тиреоидэктомии и центральной лимфодиссекции в качестве минимального объема вмешательства достоверно улучшало показатели выживаемости по сравнению с таковыми при меньших по объему операциях.

Ключевые слова: медуллярный рак щитовидной железы, тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия, *RET*.

Choice of surgery extension in medullary thyroid cancer

P.O. Rumyantsev¹, A.A. Ilyin², U.V. Rumyantseva²

¹ FSBI "Endocrinology Research Center" of Russian Healthcare and Social Development Ministry, Moscow

² FSBI "Medical Radiological Research Center" of Russian Healthcare and Social Development Ministry, Obninsk

Medullary thyroid cancer (MTC) has high level of clinical aggressiveness as well as high recurrence rate particularly metastases in regional lymph nodes. Surgery is single curative treatment method thus only initial appropriate operation volume could improve disease-free and overall survival. In our study the experience of surgical treatment of 125 MTC patients is analyzing. In 25% of cases there were familial MTC (germline *RET/MTC* mutation verified) disease and in 75% – sporadic tumors. Comparison of ten-years disease-free survival in two groups with various initial surgery extensions revealed that thyroidectomy associated with central neck dissection as a minimal operation volume has significantly improved long-term disease-free survival as against to lesser initial surgery extension.

Key words: medullary thyroid cancer, thyroidectomy, central neck dissection, *RET*.



Румянцев Павел Олегович – 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11. E-mail: pavelrum@gmail.com

Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из С-клеток щитовидной железы (ЩЖ) и составляет 5–8% всех случаев рака ЩЖ [6]. Биологической особенностью этого типа карцином является то, что они возникают из нейроэндокринных клеток, которые мигрируют в ЩЖ в процессе эмбриогенеза.

Около 65–75% случаев МРЩЖ представлены спорадическими опухолями, остальные 25–35% являются генетически обусловленными и детерминируются активирующей точечной мутацией в онкогене RET, кодирующей тирозинкиназный рецептор [10]. Тип наследования онкомутации – аутосомно-доминантный. Носительство мутантного гена повышает риск развития МРЩЖ, а также опухолей других органов нейроэндокринной системы: мозгового слоя надпочечников, околощитовидных желез и т.д.

Выделяют три клинических варианта наследственного МРЩЖ [3]:

1) семейный МРЩЖ;

2) синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2а типа (синдром Сиппла), сочетающий МРЩЖ и феохромоцитомы надпочечников и опухоли околощитовидных желез;

3) синдром МЭН 2б типа (синдром Горлина), сочетающий МРЩЖ, феохромоцитомы надпочечников и характерный марфаноподобный фенотип.

В диагностике МРЩЖ ведущая роль отводится тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с цитологическим исследованием и анализу уровня кальцитонина (КЦТ) крови [8]. В оценке распространенности опухолевого процесса применяются методы лучевой диагностики: УЗИ, компьютерная томография, радиоизотопная диагностика [4].

В послеоперационной диагностике рецидива/прогрессирования опухоли центральная роль отводится мониторингу уровня КЦТ крови [7]. Для диагностики других эндокринных неоплазий (опухоли надпочечников, околощитовидных желез) дополнительно используются УЗИ и компьютерная томография надпочечников, сканирование шеи с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, анализ уровня паратгормона, кальция и фосфора в сыворотке крови, а так-

же уровня метилированных производных катехоламинов (метанефрина и норметанефрина) в моче или плазме [14].

МРЩЖ отличается агрессивностью клинического течения и склонностью к рецидивированию [5]. Радиойодтерапия при МРЩЖ не проводится в связи с тем, что С-клетки не способны накапливать йод. Клетки медуллярной карциномы резистентны к химио- и лучевой терапии, поэтому данные методы у больных неоперабельным МРЩЖ неэффективны [13]. В последние годы в клинических исследованиях продемонстрирована лечебная эффективность различных мультикиназных ингибиторов: вандетаниба (зактима), кабозантиниба (XL184), мотезаниба, сунитиниба, сорафениба [4].

Принимая во внимание, что единственным радикальным методом лечения больных МРЩЖ является хирургический, чрезвычайно важно в операбельных случаях изначально планировать адекватный объем операции на ЩЖ и уровнях регионарных лимфатических узлов.

Материал и методы

Клиническую группу составили 127 больных МРЩЖ, из них 38 лиц мужского пола и 89 – женского. Во всех случаях диагноз подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Возраст больных варьировал от 7 до 76 лет, средний возраст составил $42,8 \pm 15,4$ года. Соотношение лиц мужского и женского пола – 1/2,3. Период наблюдения варьировал от полугода до 24 лет и в среднем составил $9,7 \pm 4,6$ года. Клиническое стадирование опухолей производили согласно международной классификации pTNM (UICC/AJCC, 6-я редакция, 2002 г.).

Всем больным при поступлении проводили физикальный осмотр с пальпацией ЩЖ и зон регионарного оттока. Специализированное обследование, помимо общеклинических анализов (крови, мочи, ЭКГ и пр.), включало следующие методы диагностики: УЗИ, ТАБ первичной опухоли ЩЖ, а также увеличенных и/или подозрительных на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов с цитологическим исследованием аспирата; во многих случаях

с целью повышения точности диагностики дополнительно к цитологическому исследованию производили смыв из биопсийной иглы с целью определения уровня КЦТ; определение в сыворотке периферической крови содержания тиреотропина, КЦТ, раково-эмбрионального антигена; рентгенографию или компьютерную томографию легких, радиоизотопные исследования (по показаниям). Для анализа герминальных мутаций в гене *RET* использовался образец цельной венозной крови, забранный в пробирку 2,5 мл с ЭДТА. Молекулярно-биологический анализ выполняли с использованием следующих методов: одноцепочечного конформационного полиморфизма (SSCP), полиморфизма длины фрагментов рестрикции, а также прямого секвенирования продуктов амплификации. Поиск мутаций осуществлялся в 10, 11, 13, 14, 15 и 16-м экзонах протоонкогена *RET*, локализованного в 10-й хромосоме (10q11.2).

Хирургическое вмешательство выполняли под общим эндотрахеальным наркозом. Уровни лимфатических узлов классифицировались согласно анатомо-хирургической классификации 2002 г. При удалении ЩЖ и регионарных лимфатических узлов принимали все необходимые меры к обеспечению сохранности околощитовидных желез и ветвей двигательных нервов.

Результаты и их обсуждение

В 95 случаях (74,8%) МРЩЖ был спорадическим. В 32 наблюдениях (25,2%) установлена наследственная природа на основа-

нии выявленной при молекулярно-биологическом исследовании герминальной мутации в протоонкогене *RET*. В 20 (62,5%) из 32 наблюдений наследственный МРЩЖ сочетался с опухолями других эндокринных желез в составе синдромов МНЭ 2-го типа (синдрома Сиппла и синдрома Горлина). Средний возраст больных наследственным МРЩЖ был существенно ниже, чем больных спонтанным МРЩЖ (30,1 и 46,3 года соответственно; $p < 0,001$).

Всего было прооперировано 125 больных, так как у 2 больных заболевание было выявлено на неоперабельной стадии. Мультифокальный рост опухоли в ЩЖ обнаружен в 56 случаях (44%). При этом наличие дополнительных очагов опухоли в ЩЖ было обнаружено в 28 (88%) из 32 случаев наследственного МРЩЖ и в 24 (26%) из 93 случаев спорадического МРЩЖ ($p < 0,001$). Экстратироидная инвазия опухоли обнаружена в 12 наблюдениях (9,4%). Частота регионарного метастазирования составила 46%.

В 63% выполнена тиреоидэктомия, дополненная лимфодиссекцией различного объема у 58,4% пациентов (табл. 1).

Регионарные метастазы выявлены у 58 пациентов (46%), причем в 57 случаях обнаружены метастазы в центральные лимфоузлы (VI уровень), которые в 47 случаях сочетались с метастатическим поражением латеральных лимфатических узлов. В одном случае при наличии метастазов в латеральных лимфатических узлах метастатического поражения центральных не обнаружено. Меди-

Таблица 1. Объемы операций у больных МРЩЖ (n= 125)

| Объем лимфодиссекции | Объем операции на ЩЖ* | | | |
|------------------------------|-----------------------|-----|------|-----|
| | резекция доли ЩЖ | ГТЭ | СТТЭ | ТТЭ |
| Лимфодиссекцию не выполняли | 6 | 14 | 11 | 21 |
| ЦЛД на стороне опухоли (VIA) | - | 4 | 0 | 9 |
| ЦЛД с обеих сторон (VI) | - | 1 | 0 | 16 |
| ФФИ (IIA – VB) | - | 4 | 3 | 4 |
| ЦЛД + ФФИ (III–IV) | - | - | 1 | 2 |
| ЦЛД + ФФИ (IIA – VB) | - | 1 | 1 | 20 |
| ЦЛД + ФФИ с обеих сторон | - | - | 0 | 7 |
| Итого | 6 | 24 | 16 | 79 |

Примечание. * – двое больных МРЩЖ не оперированы ввиду неоперабельности случаев. ГТЭ – гемитироидэктомия; СТТЭ – субтотальная тиреоидэктомия; ТТЭ – тотальная тиреоидэктомия; ЦЛД – центральная лимфодиссекция; ФФИ – фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи. В скобках указаны уровни лимфатических узлов.

Таблица 2. Сопоставление групп больных МРЩЖ, получивших различное лечение, по стадии опухоли, возрасту и полу

| Группа больных | Стадия опухоли, абс. (%) | | | | Средний возраст ± СО, годы | Соотношение по полу (М/Ж) |
|--|--------------------------|----------|-----------|-----------|----------------------------|---------------------------|
| | I | II | III | IV | | |
| Основная (более радикальная тактика лечения) (n = 64) | 26 (40,6) | 9 (14,1) | 10 (15,6) | 19 (29,7) | 41,9 ± 14,3 | 1:2,1 |
| Контрольная (менее радикальная тактика лечения) (n = 61) | 24 (39,3) | 6 (9,8) | 9 (14,8) | 22 (36,1) | 44,3 ± 16,1 | 1:2,4 |

Таблица 3. Сравнительный анализ безрецидивной (3-, 5- и 10-летней) выживаемости больных МРЩЖ

| Параметры и показатели | Число больных | Всего случаев рецидива | | Безрецидивная выживаемость, % | | |
|--|---------------|------------------------|----|-------------------------------|-------------|--------------|
| | | абс. | % | 3-летняя | 5-летняя | 10-летняя |
| Исследуемая группа (более радикальная тактика лечения) | 64 | 16 | 25 | 86 | 79,7 | 75 |
| Контрольная группа (менее радикальная тактика лечения) | 61 | 36 | 59 | 72,1 | 52,5 | 41,0 |
| Значение p | | | | 0,078 | 0,002 | < 0,0001 |
| Отношение шансов OR (odds ratio) | | | | 0,42 | 0,28 | 0,21 |
| Границы 95% ДИ | | | | 0,172–1,042 | 0,128–0,620 | 0,098–0,46 0 |

астиальные лимфатические узлы (VII уровень) были поражены метастазами в 9 (7%) из 127 случаев, причем во всех случаях при метастатическом поражении центральных лимфатических узлов.

В процессе динамического наблюдения рецидив заболевания выявлен у 67 больных, при этом у 61 (91%) из них обнаружен регионарный рецидив. Местный рецидив в резидуальной тироидной ткани выявлен у 14 (29%) из 48 больных, у которых ЩЖ не была удалена полностью. Отдаленные метастазы обнаружены у 11 пациентов на момент первичной диагностики и еще у 11 – в процессе динамического наблюдения.

С целью оценки эффективности различных объемов хирургического вмешательства больные МРЩЖ были разделены на 2 клинические группы. В основную группу вошли 66 больных МРЩЖ, минимальный объем операции у которых составлял тироидэктомию с удалением центральной клетчатки шеи. Контрольную группу составил 61 больной МРЩЖ, объем первичного хирургического вмешательства у которых был меньше: либо объем операции на ЩЖ был меньше тироидэктомии, либо не выполнялась центральная лимфодиссекция. Фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи

у больных основной и контрольной групп выполняли по клиническим показаниям при наличии подозрений на их метастатическое поражение, что уравнивало влияние данного фактора в обеих группах. В табл. 2 представлены половозрастные характеристики и стадии опухоли в основной и контрольной группах.

Таким образом, основная и контрольная группы больных МРЩЖ были статистически сопоставимы по полу, возрасту и стадии опухоли, что позволило корректно проводить сравнительный анализ показателей безрецидивной выживаемости.

Результаты сравнительного анализа 3-, 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости больных МРЩЖ основной группы, которым проводили более радикальное хирургическое лечение в минимальном объеме тироидэктомии и центральной лимфодиссекции, с аналогичными показателями отдаленных результатов лечения больных контрольной группы представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, безрецидивная выживаемость больных МРЩЖ достоверно различается спустя 5- и 10-летний период наблюдения. Показатель отношения шансов (OR) прогрессивно снижался в процессе

наблюдения и достигал значения 0,21 через 10 лет после операции ($p < 0,0001$). Таким образом, у пациентов, оперированных как минимум в объеме тироедэктомии с центральной лимфодиссекцией, шанс развития рецидива и/или прогрессирования опухоли был в 4,3 раза меньше, чем у оперированных менее радикально.

При наследственном МРЦЖ в качестве минимального объема операции рассматривается тироедэктомия с центральной лимфодиссекцией [15]. Многие исследователи при sporadicческой медуллярной карциноме любого размера также рекомендуют тироедэктомию с центральной лимфодиссекцией в качестве минимального объема операции [3, 11, 12, 19].

В результате анализа 10-летней выживаемости 1252 больных МРЦЖ S. Roman и соавт. пришли к выводу, что возраст больных старше 40 лет, а также стадия опухоли имеют неблагоприятное влияние на выживаемость. При этом наличие регионарных метастазов на момент лечения повышало риск летального исхода в 2,69 раза [17].

Негативное влияние фактора метастатического поражения лимфатических узлов было подтверждено в педиатрической группе (430 больных в возрасте до 21 года), при этом выполнение тироедэктомии и регионарной лимфодиссекции достоверно улучшало показатели общей выживаемости больных [16].

В клинических рекомендациях Американской тиреоидологической ассоциации по МРЦЖ (2009 г.) рекомендуется выполнение тироедэктомии и центральной лимфодиссекции в качестве минимального объема хирургического вмешательства [9].

В.Ж. Бржезовский и В.Л. Любаев считают обоснованным выполнение центральной лимфодиссекции у больных МРЦЖ, при этом показанием к тироедэктомии считают размер опухоли более 4 см, распространение опухоли на перешеек ЩЖ, прорастание капсулы железы, подозрение на мультифокальный рост опухоли, наличие синдрома МЭН [1].

Е.Ю. Демидчик и соавт. на основании результатов лечения 280 больных сделали вывод, что минимальным объемом операции

при МРЦЖ должна быть тироедэктомия в группе низкого риска летальности с обязательным удалением центральных (VI уровень) и медиастинальных лимфатических узлов (VII уровень), а также латеральной группы (II–IV уровни) [2].

Вопрос о целесообразности выполнения превентивного фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи на гомолатеральной стороне или с обеих сторон остается дискуссионным. Ряд авторов указывают на необходимость выполнения как минимум фасциально-футлярного иссечения клетчатки на стороне первичной опухоли, которая, по их мнению, существенно улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [18, 20]. А. Machens и соавт. также считают такой агрессивный хирургический подход целесообразным и рекомендуют дополнять его удалением лимфатических узлов VII уровня ввиду высокой склонности МРЦЖ к обширной регионарной метастатической диссеминации, способной вовлекать не только шейные уровни лимфатических узлов (с I по VI), но и лимфатические узлы передневерхнего средостения (VII уровень) [12]. С другой стороны, такая агрессивная хирургическая тактика, особенно если операция выполняется не в специализированных центрах, приводит к существенному повышению риска осложнений лечения.

Заключение

Выбор адекватного объема хирургического вмешательства при МРЦЖ является чрезвычайно важным ввиду неэффективности иных способов радикального лечения заболевания. Минимально необходимым объемом хирургического вмешательства при МРЦЖ мы считаем тироедэктомию с центральной лимфодиссекцией (уровень VI). Выполнение латеральной лимфодиссекции (уровни II–IV) при sporadicческом МРЦЖ мы считаем оправданным при подозрении на их метастатическое поражение и/или при наличии метастазов в лимфоузлы центральной клетчатки шеи. При наследственном МРЦЖ в аналогичной ситуации, учитывая двустороннее опухолевое поражение ЩЖ, целесообразно выполнение фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи с обеих сторон.

Список литературы

1. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. *Практ. онкол.* 2007; 8: 29–34.
2. Демидчик Ю.Е., Колобухов А.Э., Демидчик З.Э. и др. Результаты лечения больных медуллярным раком щитовидной железы. *Онкол. журн.* 2008; 3: 19–30.
3. Al-Rawi M., Wheeler M.H. Medullary thyroid carcinoma—update and present management controversies. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2006; 88: 433–438.
4. Ball D.W. Management of medullary thyroid cancer. *Minerva Endocrinol.* 2011; 36: 87–98.
5. De Groot J.W., Links T.P., Sluiter W.J. et al. Locoregional control in patients with palpable medullary thyroid cancer: results of standardized compartment-oriented surgery. *Head & Neck* 2007; 29: 857–863.
6. Dionigi G., Bianchi V., Rovera F. et al. Medullary thyroid carcinoma: surgical treatment advances. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2007; 7: 877–885.
7. Fialkowski E., DeBenedetti M., Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 2008; 32: 754–765.
8. Giraudet A.L., Vanel D., Leboulleux S. et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 4185–4190.
9. Kloos R.T., Eng C., Evans D.B. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565–612.
10. Lodish M.B., Stratakis C.A. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2008; 8: 625–632.
11. Lundgren C.I., Delbridg L., Learoyd D. Robinson B. Surgical approach to medullary thyroid cancer. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2007; 51: 818–824.
12. Machens A., Hauptmann S., Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J. Surg.* 2007; 31: 1960–1965.
13. Moley J.F., Fialkowski E.A. Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 2007; 31:946–956.
14. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Mod. Pathol.* 2011; 24: S19–33.
15. Oskam I.M., Hoebbers F., Balm A.J. et al. Neck management in medullary thyroid carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 71–76.
16. Raval M.V., Sturgeon C., Bentrem D.J. et al. Influence of lymph node metastases on survival in pediatric medullary thyroid cancer. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45: 1947–1954.
17. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006; 107: 2134–2142.
18. Scollo C., Baudin E., Travagli J.P. et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2070–2075.
19. Sippel R.S., Kunnimalaiyaan M., Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008; 13: 539–547.
20. Yen T.W., Shapiro S.E., Gagel R.F. et al. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003; 134: 890–901.