

© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.441-07-08:06.061.3(100)

А.Ф.Романчишен, И.В.Карпатский, Д.В.Махароблишвили

ОБЗОР МАТЕРИАЛОВ XIII МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА ТИРЕОИДОЛОГОВ (Буэнос-Айрес, Аргентина, 30 октября—4 ноября 2005 г.)

Кафедра госпитальной хирургии с курсом военно-полевой хирургии, травматологии и онкологии
(зав. — проф. А.Ф.Романчишен) Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии,
Санкт-Петербургский Центр хирургии органов эндокринной системы (руковод. — проф. А.Ф.Романчишен)

Ключевые слова: щитовидная железа, микрокарцинома, тиреоглобулин, обзор материалов XIII Международного конгресса тиреоидологов.

С 30 октября по 4 ноября 2005 г. в г. Буэнос-Айресе (Аргентина) прошел XIII Международный конгресс тиреоидологов. Программа конгресса включала в себя большое число докладов, посвященных различным аспектам патологии щитовидной железы (ЩЖ). Хотя значительная часть из представленных работ была ориентирована главным образом на врачей терапевтического профиля, ряд вопросов, посвященных диагностике, тактике и технике лечения, а также ведению в отдаленном периоде больных раком ЩЖ, вызвал живой интерес у хирургов-эндокринологов. Среди последних наиболее обсуждаемыми и важными оказались современные аспекты тактики хирургического лечения микрокарцином ЩЖ и результаты применения достаточно простой и эффективной методики ведения больных раком ЩЖ в отдаленном периоде — определения содержания тиреоглобулина в сыворотке крови.

К микрокарциномам ЩЖ принято относить злокачественные опухолевые образования диаметром до 1 см. До настоящего времени нет единого мнения относительно гистогенеза, особенностей течения, прогноза, хирургической тактики и отдаленных результатов лечения микрокарцином. Различные авторы часто придерживаются совершенно противоположных точек зрения.

На XIII Международном конгрессе тиреоидологов по микрокарциномам ЩЖ было представлено 10 работ. Среди них были морфологические, иммунологические и обширные клинические исследования. Число анализированных случаев микрокарцином у различных авторов находилось в пределах от 32 до 903, причем в основной массе работ [Agate L. и соавт., Choe J.H. и соавт., Kim K. и соавт., Kim W.B. и соавт., Pitoia F. и соавт., Rod A. и соавт., Ward L.S. и соавт., Yoon T.I. и соавт.] исследовались только опухоли папиллярной структуры. Частота микрокарцином у пациентов, оперированных по поводу узлов в ЩЖ, достигала 17,5% Martirosyan I. и соавт.]. Средний период наблюдения за больными после проведенного лечения составил от 4^{1/2}

[Kim K. и соавт.] до 12 лет [Rod A. и соавт.]. Все авторы отмечают средний возраст пациентов на момент выявления заболевания в пределах 44–46 лет и преобладание (в 5 раз) числа женщин над мужчинами. Большинство указывают также на довольно низкий показатель дооперационной диагностики — от 7% [Prot T. и соавт.] до 58,9% [Agate L. и соавт.], что связано с небольшими размерами опухолей и нередким сочетанием с полинодозными формами зоба, когда бывает затруднительным выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии из всех узлов.

Все многообразие взглядов на происхождение микрокарцином можно разделить на 2 основные группы. Одни авторы [Ward L.S. и соавт.] считают, что эти новообразования являются особыми формами злокачественных опухолей со специфическим гистогенезом, благоприятным течением и прогнозом, низкой частотой регионарного и отдаленного метастазирования. В своей работе они опирались главным образом на данные аутопсий и не сравнивали иммуногистохимические маркеры, что, на наш взгляд, не позволяет полностью охватить проблему и оценить прогностические факторы. Другие [Agate L. и соавт., Choe J.H. и соавт., Kim K. и соавт., Kim W.B. и соавт., Prot T. и соавт., Yoon T.I. и соавт.] придерживаются противоположной точки зрения, считая микрокарциномы ЩЖ обычной раковой опухолью, только выявленной на ранних стадиях роста. K. Kim и соавт. (Корея), изучив 1150 папиллярных карцином и 278 микрокарцином, не нашли существенных различий в их биологическом течении и презентации таких маркеров биологического поведения, как BRAF V600E. Меньшую агрессивность они обосновали более ранним выявлением опухоли. Интересна и показательна также работа T.Prot и соавт. (Франция), которые сравнили клиническое течение и отдаленный прогноз карцином ЩЖ стадии T1 в соответствии с классификациями TNM 1997 и 2001 г. Они отметили одинаковую выживаемость больных с узлами диаметром до 1 см и от 1 до 2 см, хотя в последнем случае чаще отмечались рецидивы, регионарные и отдаленные метастазы.

Как основные показатели агрессивности роста микрокарцином рассматривались инвазия окружающих тканей, наличие регионарных и отдаленных метастазов на момент диагностики. Эти данные несколько различались у разных

авторов. Так, инвазия окружающих тканей варьировала от 11,2 [Agate L. и соавт.] до 52,2% [Kim K. и соавт.], метастазы в регионарные лимфатические узлы — от 7 [Prot T. и соавт.] до 34,9% [Kim K. и соавт.]. Отдаленные метастазы определяли в пределах 1%. Следует, кроме этого, отметить довольно высокую частоту мультицентрического роста папиллярных микрокарцином — от 26 [Prot T. и соавт.] до 31% [Choe J.H. и соавт.], причем в 13% [Prot T. и соавт.] наблюдений узлы опухоли находились в обеих долях ЩЖ сразу, что служило основанием для расширения объема оперативного вмешательства.

Почти все авторы клинических работ [Agate L. и соавт., Choe J.H. и соавт., Prot T. и соавт.] придерживались достаточно агрессивной хирургической тактики. К сожалению, практически ни один из них не представил данных о соотношении тиреоидэктомии и субтотальных резекций ЩЖ, объединив их вместе, а следовательно, было невозможно оценить отдаленные результаты в этих группах больных, что могло бы оказаться интересным. Гемитиреоидэктомии составили от 0 [Prot T. и соавт.] до 24,5% [Pitoia F. и соавт.], хотя в последнем случае авторы не представили отдаленных результатов. Коллектив корейских исследователей во главе с J.H.Choe гемитиреоидэктомию выполнили у 19 (5,7%) из 336 больных с микрокарциномами, получив рецидивы в 21% случаев против 4% у пациентов, подвергнутых тиреоидэктомии и субтотальной резекции. Они рекомендуют объем оперативного вмешательства не менее субтотальной резекции с последующей ТТГ-супрессией у всех больных, дополненной при необходимости центральной и боковой шейной лимфоаденэктомией, радиойодтерапией.

F.Pitoia и соавт. (Аргентина), основываясь на 156 наблюдениях микро- и 175 обычных папиллярных карцином и не выявив разницы по критериям рецидивы/персистенция, отдаленные метастазы, мультицентричность, рекомендуют одинаковую хирургическую тактику вне зависимости от размеров опухоли.

Заслуживает также внимания работа L.Agate и соавт. (Италия), основанная на результатах лечения 793 больных с микрокарциномой ЩЖ. Они исследовали влияние на отдаленный прогноз таких показателей, как наличие инвазии окружающих тканей, регионарных и отдаленных метастазов на момент диагностики. Результаты позволили им заключить, что такие пациенты нуждаются в более радикальном лечении — тиреоидэктомии и радиойодтерапии, в то время как остальных можно лечить менее агрессивно.

Что касается отдаленных результатов лечения микрокарцином, то летальность, по данным всех авторов, находится на уровне 0,3%. Количество рецидивов составило около 5,2%. Наибольшие различия отмечались в таком показателе, как продолженный рост опухоли. Он колебался от 6,1% [Kim K. и соавт.] до 15,4% [Agate L. и соавт.].

Замечательный прогноз папиллярной микрокарциномы, на основании опыта лечения 903 больных, также отмечают A.Rod и соавт. (Франция), особенно если опухоль менее 5 мм в диаметре, не имеет признаков агрессии, мультицентрического роста и метастазов в шейные лимфатические узлы.

Второй наиболее важной, интересной и в то же время остающейся достаточно сложной для эндокринных хирургов проблемой является выявление рецидивов, регионарных и отдаленных метастазов, а также определение дальнейшей тактики ведения больных с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ). Если во время первого оперативного вмешательства по поводу ДРЩЖ в селекции больных для последующей боковой шейной лимфоаденэктомии с успехом применяется биопсия лимфатических узлов из зон регионарного метастазирования, то диагностика рецидивов и метастазов рака в отдаленном периоде гораздо

более сложна. Для этого в настоящее время применяются следующие методики: ультразвуковое исследование (УЗИ) шейных лимфатических узлов и остатка ЩЖ с применением тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАПБ) при необходимости, сканирование всего тела с препаратами ^{131}I , рентгенография при подозрении на метастазы в костях, а также определение содержания тиреоглобулина в сыворотке крови и пунктате. Последняя методика достаточно удобна, проста и эффективна для формирования групп риска в отдаленном периоде, которым необходимо более подробное исследование или радиойодтерапия, хотя имеет определенные ограничения в применении, что заставило некоторых хирургов пересмотреть свои взгляды относительно объема оперативных вмешательств у больных с ДРЩЖ.

Тиреоглобулин является продуктом секреции нормальных тироцитов и клеток ДРЩЖ, а следовательно, присутствие его в сыворотке крови в определяемых концентрациях (более 1 нг/мл, по стандартной методике) свидетельствует о наличии в организме функционирующей тиреоидной ткани. Таким образом, определение содержания тиреоглобулина бессмысленно у больных, которым выполнялись органосохраняющие вмешательства. Кроме этого, для получения достоверных результатов желательна полная отмена заместительной терапии как минимум за 1 нед до исследования [Perez A. и соавт., Аргентина], что может привести к появлению у пациентов симптомов гипотиреоза. Следует также отметить бесполезность применения методики у больных с медуллярным раком ЩЖ.

На XIII Международном конгрессе тиреоидологов в Буэнос-Айресе были представлены и 11 работ, посвященных различным проблемам диагностики метастазов и рецидивов ДРЩЖ после тиреоидэктомии при помощи определения содержания тиреоглобулина в сыворотке крови в отдаленном периоде. Исследования касались совершенствования методики, ее роли в динамическом наблюдении за оперированными пациентами, повышения чувствительности, расширения области её применения и порядка селекции больных для дальнейшей терапии.

Эффективность диагностики рецидивов и метастазов ДРЩЖ с помощью тиреоглобулина в настоящее время повышается с помощью стимуляции их функции рекомбинантным человеческим тиреотропным гормоном (ТТГ), особенно если базальное (на фоне супрессивной терапии) содержание тиреоглобулина в крови ниже чувствительности стандартных методик (менее 1 нг/мл). Использование рекомбинантного человеческого ТТГ также позволяет в некоторых случаях избежать отмены заместительной терапии перед проведением сканирования всего тела с препаратами ^{131}I , что было отмечено в работе F. Carrilho и соавт. (Португалия).

Большой интерес представляет исследование C. Spencer и соавт., которые оценили диагностическую значимость новых методик определения содержания тиреоглобулина с помощью ICMA и ELISA (чувствительность 0,2 и 0,03 нг/мл соответственно). Сравнив улучшенным способом на фоне супрессивной терапии базальные уровни тиреоглобулина с таковыми после стимуляции рекомбинантным человеческим ТТГ, они выявили между ними корреляцию. Только в 1,1% из 263 случаев, когда содержание тиреоглобулина было ниже 0,2 нг/мл, тест со стимуляцией ТТГ оказался положительным (более 1,6 нг/мл). Методики с повышенной чувствительностью, по мнению авторов, могут позволить отказаться в некоторых случаях от применения рекомбинантного ТТГ, который на настоящий момент довольно дорог, и облегчить выявление рецидива рака в остатке ЩЖ по скачку базального содержания тиреоглобулина на фоне супрессивной терапии.

G.Gelberg и соавт. (Канада) сообщили о роли определения содержания тиреоглобулина через 3–6 мес после опе-

ративного вмешательства (перед проведением абляции радиоактивным йодом), как прогностического фактора развития рецидива или продолженного роста опухоли в отдаленном периоде (средний срок наблюдения 4,6 лет). По их данным, если содержание сывороточного тиреоглобулина перед проведением абляции является неопределяемым (менее 1 нг/мл), то прогноз благоприятен в 100% случаев, а если находится в пределах от 2 до 10 нг/л, то только в 89%.

Известно, что, несмотря на отрицательные результаты сканирования всего тела с препаратами ^{131}I , у 10–15% пациентов, оперированных по поводу ДРЩЖ, в отдаленном периоде содержание тиреоглобулина выше 1 нг/мл. Ведение таких больных всегда является сложной задачей для эндокринных хирургов. А.М. Orlandi и соавт. (Аргентина) установили, что назначение терапевтической дозы ^{131}I (100 мКи и выше) выявляет патологический захват препарата в 70,8% случаев.

Диагностическую точность при определении содержания тиреоглобулина в сыворотке крови пациентов с ДРЩЖ может снижать присутствие антититреоглобулиновых антител, которые, по данным G.Paz-Filho и соавт., встречались почти в 31% случаев. При формировании групп больных для оценки каких-либо признаков все авторы обязательно учитывали титры антител к тиреоглобулину, так как они могли повлиять на достоверность результатов. Следует отметить, что итальянские и аргентинские исследователи [Voi F. и соавт., Oneto A. и соавт., Samargo R. и соавт.] обнаружили отсутствие зависимости содержания тиреоглобулина в сыворотке после ТАПБ шейных лимфатических узлов, подозрительных на наличие метастазов, от наличия в организме антител к тиреоглобулину. К пораженным метастазами относились лимфатические узлы, если содержание тиреоглобулина в сыворотке из них превышало 1 нг/мл для больных, подвергнутых тиреоидэктомии, и 36 нг/мл для пациентов с сохраненной тиреоидной тканью. Применение методики ограничено необходимостью ультразвуковой визуализации подозрительных лимфатических узлов, а также тем, что, независимо от титра антититреоглобулиновых антител, снижение дифференцировки метастатических карцином приводит к уменьшению выработки ими тиреоглобулина ниже определяемого уровня.

Хотя определение содержания тиреоглобулина традиционно проводилось в крови больного для диагностики рецидивов и метастазов ДРЩЖ, М.Т. Marrero Rodriguez и соавт. предложили исследовать содержание тиреоглобулина в пунктатах из узловых образований щитовидной железы при обычной ТАПБ. По их данным, среднее содержание тиреоглобулина в пунктате из доброкачественных узлов составил 42 617,39 нг/мл, в то время как при злокачественном процессе он составил только 253,12 нг/мл. Настоящая методика, по мнению авторов, позволит значительно увеличить чувствительность ТАПБ в диагностике рака щитовидной железы.

Выводы. 1. К настоящему моменту сложилась тенденция относить меньшую агрессивность, более низкую летальность и несколько лучший отдаленный прогноз, особенно в неосложненных случаях, у больных с карциномами ЩЖ диаметром менее 1 см за счет более раннего их выявления и лечения на начальных этапах развития опухоли.

2. Для расширения объема хирургического вмешательства предлагаются следующие критерии: размеры карциномы более 0,5 см, мультицентрический рост, инвазия окружающих тканей, наличие регионарных и отдаленных метастазов на этапе диагностики. Эти же параметры в значительной мере определяют и прогноз.

3. Определение содержания тиреоглобулина в сыворотке крови является достаточно простой и эффективной методикой, позволяющей выявлять рецидивы, регионарные и отдаленные метастазы ДРЩЖ, в том числе на доклинической стадии, у больных в отдаленном периоде после тиреоидэктомии.

4. Учитывая преимущества методики определения тиреоглобулина в отдаленном периоде, можно рекомендовать применение органосохраняющих операций только у больных с ДРЩЖ с одиночными опухолями, не выходящими за пределы капсулы ЩЖ, T1–T2 стадии без признаков регионарных и отдаленных метастазов.

5. Использование стимуляции метастазов рекомбинантным человеческим ТТГ, а также современных высокочувствительных методик определения тиреоглобулина позволяет улучшить диагностику метастазов и рецидивов ДРЩЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 13th International Thyroid Congress: Abstracts // Thyroid.— 2005.—Vol. 15 (Suppl. 1).—234 p.

Поступила в редакцию 19.06.2006 г.