

В. Ж. Бржезовский¹, В. Л. Любаев¹, А. И. Пачес¹, С. И. Ткачев¹, С. Сомасундарам²

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

²ММА им. И. М. Сеченова, Москва

В работе представлен многолетний опыт лечения медуллярного рака щитовидной железы. Под наблюдением находилось 242 больных с различными стадиями заболевания. Проанализированы результаты хирургического, лучевого, комбинированного и лекарственного методов лечения медуллярного рака. Ведущий метод лечения этого заболевания — хирургический. Объем оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге зависит от формы (спорадическая или наследственная) и размеров опухоли. При любом объеме операции на щитовидной железе показано удаление пре- и паратрахеальной клетчатки в связи с высоким риском метастазирования в лимфатические узлы. При сомнительной радикальности операции, оцененной как макроскопически, так и микроскопически, неоперабельных формах рака, отдаленных костных метастазах с паллиативной и симптоматической целью показана лучевая терапия. Имеющиеся в арсенале онколога в настоящее время химиопрепараты не оказывают существенного влияния на увеличение продолжительности жизни больного медуллярным раком щитовидной железы.

Ключевые слова: медуллярный рак, щитовидная железа, лечение.

The paper analyzes the many-year experience in the treatment for medullary thyroid carcinoma. Outcomes of surgical treatment, radiation and chemotherapy, multimodality treatment are analyzed in 242 patients with different stages of medullary cancer. Surgery is the principal treatment modality in this tumor type. Surgery extent for primary tumors depends on tumor type (spontaneous or inherited) and size. Removal of pre- and paratracheal cellular tissue is mandatory for any extent of surgery on the thyroid due to high risk of lymph node involvement. Palliative or symptomatic radiotherapy is indicated in cases with macroscopically and microscopically doubtful radicality of surgical treatment, distant bone metastases. Available cancer drugs fail to increase life time in patients with medullary thyroid cancer.

Key words: medullary carcinoma, thyroid, treatment.

Основным методом лечения медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) является хирургический. В настоящее время среди специалистов еще продолжают дискуссии в отношении объема оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге. При наличии наследственных форм МРЩЖ — синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2 (MEN 2), семейного МРЩЖ все авторы предлагают использовать тиреоидэктомию, поскольку в этих случаях рост опухоли является мультицентрическим и поражаются обе доли щитовидной железы [4; 11]. При спорадической форме рака поражение обеих долей бывает редко, и многие исследователи рекомендуют ограничиться различными по объему резекциями этого органа [3; 6; 14]. Рецидивы заболевания в проекции щитовидной железы

бывают редко. Так, после гемитиреоидэктомии или субтотальной резекции железы рецидив рака в оставшейся после операции доле обнаружен всего в 1,0—6,8%, а после тиреоидэктомии в 2—5% случаев [3].

В лечении регионарных метастазов наиболее эффективен хирургический метод. В зависимости от величины, числа и распространенности метастатического поражения выполняют фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи или операцию Крайла (в зарубежной литературе — функциональная или радикальная шейная диссекция). Несмотря на высокий процент регионарного метастазирования в глубокие шейные лимфатические узлы при МРЩЖ, по мнению некоторых авторов, превентивные радикальные шейные диссекции не показаны в связи с доступностью регионарных метастазов для пальпации и ультразвукового исследования [2; 3]. Особого внимания требуют лимфатические узлы и клетчатка паратрахеальной зоны, области передневерхнего средостения. Ряд авторов настаивают на проведении профилактической срединной шейной

лимфаденэктомии, считая эти лимфатические узлы первым барьером метастазирования, а также в связи с трудностью контроля над этой областью и высоким процентом появления метастазов в пре- и паратрахеальных лимфатических узлах [4; 8; 12].

По вопросу о расширенно-комбинированных операциях при МРЩЖ в литературе нет единого мнения. Имеются немногочисленные наблюдения расширенных вмешательств с рассечением грудины, резекцией трахеи, гортани, пищевода [1]. Большинство операций являются паллиативными, однако они не лишают некоторых больных шансов на улучшение качества жизни. Использование лучевой терапии в лечении МРЩЖ до настоящего времени не является общепризнанным. Ряд авторов указывают на низкую результативность предоперационного облучения этой категории больных [3; 5; 9]. Более того, они считают неоправданным назначение последнего при всех формах и стадиях рака щитовидной железы, когда в полном объеме осуществимо широкое адекватное хирургическое вмешательство. Показанием к послеоперационной лучевой терапии чаще служат недостаточный радикализм оперативного вмешательства, нарушение абластики при распространенном и рецидивном раке щитовидной железы [9—12].

МРЩЖ, судя по немногочисленным данным литературы, относится к категории новообразований, на которые существующие противоопухолевые препараты не оказывают выраженного терапевтического действия. Химиотерапия применяется только при неоперабельных формах опухоли и отдаленном метастазировании. При этом заболевании наиболее эффективны доксорубин и цисплатин [7]. Лучшие результаты наблюдались при сочетании лекарственного лечения с радиоиммунотерапией и применением моноклональных антител MN-14 [13].

Материалы и методы

В основу настоящей работы положены наблюдения за 242 больными МРЩЖ. Больные находились на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1968 по 2002 г. Из этого числа больных прослежено в течение 5 лет и более 195 пациентов. МРЩЖ чаще диагностирован у женщин, чем у мужчин (соотношение 1,6:1). Возраст больных колебался от 14 до 82 лет, пик заболеваемости приходился на 40—60 лет. Из 174 первичных больных МРЩЖ 134 (77,0%) пациента прослежены 5 лет и более. Распределение больных с учетом стадий заболевания представлено в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия	Число больных	
	абс.	%
T1N0M0 (I)	7	4
T2—4N0M0 (II)	32	18,4
T0—4N1A—BM0 (III)	135	77,6
Всего	174	100

После проведенного ранее лечения МРЩЖ в других лечебных учреждениях госпитализировано 68 (28,1%) повторных больных, из них в течение 5 лет и более прослежены 60 (88,2%) пациентов. В основном они были нерадикально оперированы по месту жительства (54 пациента), остальные 14 больных обратились после неоднократно проведенных оперативных вмешательств, химио- и лучевой терапии. Объем вмешательства на щитовидной железе зависел от размеров опухоли. При диаметре новообразования до 2 см выполнялась гемитиреоидэктомия с удалением перешейка. Если размеры опухоли были от 2 до 4 см и она не распространялась на перешеек щитовидной железы, производилась субтотальная резекция этого органа. Под этим термином мы понимаем удаление пораженной доли, перешейка и резекцию противоположной доли с сохранением 2—3 см³ ткани железы. При размерах опухоли в щитовидной железе более 4 см, подозрении на мультицентрический рост, наличии синдрома множественной эндокринной неоплазии производилась тиреоидэктомия. При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов шеи в зависимости от количества и в большей степени распространенности на окружающие ткани (грудино-ключично-сосцевидная мышца, внутренняя яремная вена) выполнялись фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи или операция Крайла. В 3 случаях, при наличии метастазов рака в лимфатических узлах средостения, оперативный доступ осуществлялся посредством стернотомии.

Лучевую терапию в лечении этого заболевания использовали в 3 режимах — в предоперационном, послеоперационном периодах и с паллиативной целью при неоперабельных формах опухоли. Для сравнения результатов хирургического и комбинированного лечения были отобраны больные (как первичные, так и повторные — до поступления в РОНЦ лечившиеся в других лечебных учреждениях) с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Комбинированный метод лечения включал в себя пред- или послеоперационный курс лучевой терапии в дозе 40—45 Гр. Методика облучения была стандартной — с двух боковых или одного прямого поля с включением области верхнего средостения и экранированием спинного мозга и гортани. Лекарственное лечение проводили различными комбинациями препаратов с включением доксорубина, фторурацила, циклофосфамида, цисплатина.

Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности различных видов лечения анализировались 5-летние результаты как первичных, так и повторных больных, имевших до госпитализации в клинику метастазы рака в лимфатические узлы шеи. Все больные были разбиты на группы в зависимости от проведенного вида лечения. Комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией проведено 26 больным, из них 7 были первичные больные, остальные 19 — после проведенного ранее лечения в других лечебных учреждениях (в основном были выполнены биопсии регионарных метастазов с диагностической целью). Живы 5 лет без признаков болезни 15 пациентов (62,5%). Проведено сравнение результатов лечения вышеописанной группы больных и пациентов, получавших только хирургическое лечение. Эта группа состояла из 69 больных (57 были первичными пациентами, 12 — повторными). Анализ 5-летних результатов

лечения у этой группы больных показал, что указанный срок наблюдения без признаков рецидива заболевания в области шеи пережили 42 пациента (60,9%).

Достаточно многочисленной оказалась группа больных, получавших послеоперационный курс лучевой терапии. Она состояла из 65 пациентов. В первый раз были оперированы 45 больных, из ни 20 — после одного и более хирургических вмешательств (ранее по месту жительства). Объединение этих больных считаем оправданным, поскольку распространенность опухолевого процесса в области как первичного очага, так и регионарных метастазов в обеих группах была приблизительно одинаковой. Необходимо отметить, что при анализе протоколов операций констатировано, что ряд хирургических вмешательств носил нерадикальный характер (врастание опухоли в трахею, пищевод, адвентицию общей сонной артерии). Это было одним из критериев назначения послеоперационного курса лучевой терапии. Таких больных оказалось 39. Остальным 26 пациентам дистанционное облучение назначалось с профилактической целью. Оценивались результаты 5-летней выживаемости. В группе радикально оперированных больных указанный период наблюдения пережили 15 больных (57,7%), в другой группе живы в течение 5 лет 11 из 39 пациентов (28,2%). В группе с сомнительно радикальной операцией 5-летняя выживаемость достаточно высокая. Это свидетельствует о необходимости назначения в такой ситуации послеоперационной лучевой терапии. В то же время результаты лечения больных, которым лучевая терапия назначена после радикальной операции, сопоставимы с результатами в группах хирургического метода и комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией (разница между ними статистически недостоверна, $p > 0,05$). Результаты приведены в табл. 2.

Для оценки эффективности лучевой терапии в самостоятельном варианте была отобрана группа больных, которым в клинике проводилось это лечение с паллиативной целью. Лучевая терапия проведена 36 больным. Доза лучевой терапии составила от 40 до 70 Гр. Стойкого паллиативного эффекта удалось добиться лишь у 4 больных (11,1%). У 1 больной рецидив метастазов МРЩЖ после неоднократных оперативных

вмешательств практически перестал определяться. Она жива в течение 5 лет без признаков прогрессирования. Еще у 2 пациентов зарегистрировано уменьшение неоперабельной опухоли более чем на 50%. У больного с метастазами рака в лимфатические узлы средостения в течение 3 лет отмечалась стабилизация процесса. В остальных случаях, когда проводилась дистанционная гамма-терапия, мы не получали эффекта от лечения. Опухоли практически не изменяли свой объем, хотя сами пациенты отмечали субъективные изменения в зоне новообразования в виде уменьшения боли и замедления на непродолжительное время роста опухоли. Таким образом, лучевая терапия может быть рекомендована в качестве паллиативного курса неоперабельным больным или при заведомо нерадикальном хирургическом лечении.

Лучевая терапия проводилась также в качестве симптоматического или паллиативного средства при отдаленных метастазах в кости скелета. Этот вид лечения получили 10 больных. У 4 больных были метастазы в позвоночник, у 3 — в ребра, у 1 — в теменную кость, у 1 — в левое бедро и у 1 — в кости таза. У всех пациентов отмечалось уменьшение болей в зоне метастазирования. У 4 больных при сканировании костей скелета отмечалось снижение накопления радиофармпрепарата после проведенного курса лучевой терапии. Средняя выживаемость этих больных оказалась короткой (14 мес), однако 3 больных прожили 20; 26 и 28 мес.

Химиотерапию по поводу неоперабельной опухоли или отдаленных метастазов получали 18 больных. Использованы комбинации следующих препаратов: доксорубин, цисплатин, блеомицин, циклофосфамид, фторурацил. Частичная регрессия неоперабельного рецидива рака была достигнута у 1 больного, что сопровождалось снижением уровня кальцитонина в крови. Таким образом, на нашем материале не получено убедительных данных о положительном значении лекарственного лечения МРЩЖ. Необходимо дальнейшее накопление опыта и применение новых схем химиотерапии.

Одним из актуальных вопросов хирургического лечения МРЩЖ является объем оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге. Первичным пациентам с размерами опухоли до 2 см ($n=20$) произведена гемитиреоидэктомия. Выхода опухоли за пределы капсулы щитовидной железы у этих больных не было. Рецидивов рака в оставшейся доле железы при дальнейшем наблюдении за больными не отмечено. Причиной смерти в течение последующих 5 лет у 3 больных (15%) явилась генерализация опухолевого процесса (метастазирование рака в легкие и кости).

При размерах опухоли от 2 до 4 см у 46 больных была выполнена субтотальная резекция щитовидной железы. При гистологическом исследовании удаленного препарата в 5 случаях выявлено прорастание опухолью капсулы щитовидной железы с выходом процесса за пределы органа (у 2 больных опухоль распространялась в мягкие ткани, у 3 — на ткань трахеи, по поводу чего в одном случае произведена электрокоагуляция подозрительного участка в области трахеи, в двух случаях — резекция последней). При последующем наблюдении за этими больными в сроки до 5 лет рецидивы в оставшейся части щитовидной железы появились у 4 пациентов (8,7%). В дальнейшем 2 из них оперированы в объеме удаления оставшейся части щитовидной железы.

Таблица 2

Пятилетние результаты хирургического и комбинированного методов лечения

Вид лечения	Число больных	Из них живы	%
Хирургическое	69	42	60,9
Комбинированное с предоперационной лучевой терапией	26	16	61,5
Комбинированное с послеоперационной лучевой терапией	26	15	57,7
Нерадикальная операция + лучевая терапия	39	11	28,2

В группе пациентов (68 человек) с размерами опухоли более 4 см, распространением процесса на перешеек щитовидной железы, а также больным с синдромом множественной эндокринной неоплазии была выполнена тиреоидэктомия. Выход опухоли за пределы органа отмечался у 24 больных. Рецидив новообразования в этой зоне отмечен у 9 (13,2%) больных. Таким образом, основная причина рецидивирования рака в области первичного опухолевого очага — распространение процесса за пределы капсулы щитовидной железы.

При гистологическом исследовании 114 препаратов щитовидной железы после субтотальной резекции или тиреоидэктомии мультицентрический рост опухоли (более одного очага рака в железе) обнаружен в 24 случаях (21%). (При наследственных формах рака всегда выполнялась тиреоидэктомия.) У всех 16 больных с синдромами множественной эндокринной неоплазии было выявлено опухолевое поражение обеих долей щитовидной железы. Спорадическая форма МРЩЖ диагностирована у 98 больных. Лишь у 8 (8,1%) из них выявлен мультицентрический характер роста новообразования. Таким образом, при планировании операции необходимо учитывать форму МРЩЖ (спорадическая или наследуемая).

Проведение функционально-щадящих операций при спорадической форме рака, ограниченных размерах первичного опухолевого очага (до 4 см) и в отсутствие распространения опухоли за пределы капсулы щитовидной железы не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения. Судьба больного в большей степени зависит от наличия, локализации и распространенности метастатического поражения. Показаниями к тиреоидэктомии мы считаем размер опухоли более 4 см, распространение опухоли на перешеек щитовидной железы, прорастание капсулы железы, подозрение на мультицентрический рост новообразования, а также наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии.

В связи с тем что МРЩЖ уже на ранних стадиях часто метастазирует в регионарные лимфатические узлы, 43 больным было выполнено превентивное удаление пре- и паратрахеальной клетчатки (срединная шейная лимфодиссекция) при клинически неопределяемых метастазах в этой области. Размеры опухоли в щитовидной железе, соответствующие символу Т1, определялись у 4, Т2 — у 24, Т3 — у 13 и Т4 — у 2 больных. Гемитиреоидэктомия выполнена 4 пациентам, субтотальная резекция — 19, тиреоидэктомия — 21. Во время тиреоидэктомии удалялась пре- и паратрахеальная клетчатка шеи с обеих сторон, в остальных случаях — на стороне поражения.

Из 43 оперированных больных метастазы в лимфатические узлы пре- и паратрахеальной области выявлены у 17 (39%). При новообразованиях Т1—2 метастазы обнаружены у 9 (30%), при Т3—4 — у 8 (53%) больных. Высокая частота метастазирования МРЩЖ в пре- и паратрахеальные лимфатические узлы (39%) позволяет рекомендовать проведение такого типа вмешательства каждому больному МРЩЖ одновременно с операцией на первичном опухолевом очаге.

Заключение

Ведущий метод лечения МРЩЖ — хирургический. Объем хирургического вмешательства на первичном опухолевом очаге в первую очередь зависит от формы опухоли (спорадическая или наследственная). Если у больного имеется наследственная

форма заболевания, при любом размере опухоли в железе показана тиреоидэктомия. При ограниченных размерах (Т1—2) и спорадической форме опухоли возможно применение функционально-щадящих оперативных вмешательств. Показаниями к тиреоидэктомии являются размеры опухоли более 4 см, распространение новообразования на прилежащие анатомические образования, подозрение на мультицентрический характер роста, наличие наследуемых форм МРЩЖ. При любом объеме хирургического вмешательства на щитовидной железе показано удаление пре- и паратрахеальной клетчатки в связи с высоким риском метастазирования в лимфатические узлы этой локализации.

Существуют три основных показания для лучевой терапии: 1) при сомнительной радикальности операции, оцененной как макроскопически, так и микроскопически; 2) при неоперабельных формах рака; 3) при отдаленных метастазах в кости с паллиативной и симптоматической целью. Существующие в настоящее время химиопрепараты существенно не увеличивают продолжительность жизни больных МРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Матякин Е. Г., Шенталь В. В. и др. Хирургическое лечение опухолей верхней грудной апертуры // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45. — С. 301—305.
2. Пачес А. И., Любаев В. Л., Шенталь В. В. и др. Современное состояние проблемы лечения рака щитовидной железы // *Вопр. онкол.* — 1998. — Т. 44, №5. — С. 562—566.
3. Пачес А. И., Пшонн П. М. Рак щитовидной железы. — М., 1995. — 368 с.
4. Alsanea O., Clark O. H. Familial Thyroid Cancer // *Curr. Opin. Oncol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 44—51.
5. Brierley J. D., Tsang R. W. External radiation therapy in the treatment of thyroid malignancy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1996. — Vol. 25, N 1. — P. 141—157.
6. Cupisti K., Simon D., Wolf A. et al. Surgical treatment of postoperative, incidentally diagnosed sporadic C-cell carcinomas of the thyroid // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2000. — Vol. 385, N 8. — P. 526—530.
7. Droz J.-P., Rougier Ph., Goddefroy V. et al. Chimiotherapie des cancers medullaires de la thyroide. Essais phase II avec adriamycine et cisplatinum administres en monochimiotherapie // *Bull. Cancer. (Paris).* — 1984. — Vol. 71, N 3. — P. 195—199.
8. Ellenhorn J., Shah J., Brennan M.F. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of thyroid gland // *Surgery.* — 1993. — Vol. 1146, N 6. — P. 1078—1082.
9. Fersht N., Vin L., A'Hern R., et al. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer // *Thyroid.* — 2001. — Vol. 11, N 12. — P. 1161—1168.
10. Fife K. M., Bowe M., Harmer C. L. Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1996. — Vol. 22, N 6. — P. 588—591.
11. Fuchshuber P. R., Loree T. R., Hicks W. L., Jr., et al. Medullary carcinoma of the thyroid: prognostic factors and treatment recommendations // *Ann. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 5, N 1. — P. 81—86.
12. Kebebew E., Clark O. H. Medullary thyroid cancer // *Curr. Treat. Options Oncol.* — 2000. — Vol. 1, N 4. — P. 359—367.
13. Stein R., Chen S., Reed L. et al. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid C carcinoma: effectiveness of dacarbazine // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94, N 1. — P. 51—61.
14. Travagli J.-P., Gardet P., Blazquez D. et al. Traitement chirurgical du cancer medullaire de la thyroide // *Bull. Cancer (Paris).* — 1984. — Vol. 71, N 3. — P. 192—194.