

© А.Ф.Романчишен, О.В.Лисовский, 2006
УДК 616.441-006.6-089.15

А.Ф.Романчишен, О.В.Лисовский

ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СПОРАДИЧЕСКИМ МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Ключевые слова: щитовидная железа, медуллярный рак, лечение.

Введение. Медуллярный рак, развивающийся из парафолликулярных клеток щитовидной железы (ЩЖ), относится к сравнительно редким формам тиреоидных опухолей. На его долю приходится от 3 до 10% от всех злокачественных новообразований ЩЖ [1].

Проблема раннего выявления медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) в значительной степени решена с помощью цитологического исследования и контроля уровня тирокальцитонина крови. Однако клинически заподозрить МРЩЖ трудно, так как опухолевый узел растет медленно, не вызывая болевых и других ощущений [5, 12]. Одним из характерных симптомов С-клеточной опухоли считается диарея, хотя встречается она только у 16–30% больных [3].

МРЩЖ чаще имеет спорадический характер заболевания — до 80% наблюдений. Однако в 15–20% заболевание генетически детерминировано с доминантным типом наследования [17]. Наследственные формы заболевания могут быть представлены тремя вариантами — медуллярная карцинома как часть синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН) типа 2А (синдром Сиппла) или 2Б и собственно семейным медуллярным раком. В диагностике этих форм МРЩЖ ведущая роль отводится молекулярно-генетическому исследованию с выявлением специфических мутаций гена RET в лимфоцитах периферической крови пациентов и их ближайших родственников [14].

Наиболее благоприятный прогноз отмечен при МРЩЖ в составе синдрома Сиппла, наименее худший прогноз — у больных с синдромом МЭН 2Б, промежуточное положение занимает спорадический рак [7, 16].

Основным методом лечения МРЩЖ является хирургический. Однако дискуссионным вопросом в настоящее время остается объем оперативного вмешательства. Причем, мнения многих авторов расходятся как в отношении лечения первичной опухоли, так и ее регионарных метастазов. Большинство авторов считают, что единственно возможным объемом операции на ЩЖ при всех формах медуллярного рака и размерах опухоли является тиреоидэктомия, после которой возможно выявление рецидива опухоли или метастазов при помощи определения тирокальцитонина крови [6, 8, 19]. В то же время, в литературе указывают на возможность выполнения экономных операций на ЩЖ — даже резекцию доли, содержащей опухоль. Такой объем объясняется локализацией парафолликулярных клеток, преимущественно в верхних отделах долей ЩЖ [18]. Также в последнее время стали появляться сообщения о возможности применения функционально-щадящих операций при С-клеточных микрокарциномах ЩЖ. При таких новообразованиях рекомендуется удалять обе доли, сохраняя перешеек, в котором кальцитонин-продуцирующие клетки не встречаются [18, 20].

При семейном МРЩЖ ряд авторов рекомендуют выявлять бессимптомных носителей RET-мутаций среди ближайших родственников

пациентов с синдромами МЭН-2, проверять их на наличие МРЩЖ, феохромоцитомы и гиперплазии околощитовидных желез. И даже при отсутствии опухолей ЩЖ на фоне высокой секреции кальцитонина предлагать профилактическое удаление ЩЖ всем идентифицированным носителям мутантного гена [9, 13]. Также существует мнение о необходимости обязательной двусторонней профилактической лимфаденэктомии даже при отсутствии лимфаденопатии [11, 15]. Однако, по мнению А.И.Пачеса [4], выполнение профилактических диссекций неоправданно, так как лимфатические узлы оказывают барьерную функцию, ограничивая распространение опухолевых клеток.

Некоторые авторы предлагают определять тактику в отношении регионарных лимфатических узлов, основываясь на этиопатогенетической форме медулярного рака. Наибольшая частота лимфогенной диссеминации выявляется при спорадических формах МРЩЖ (44,0–67,7%), реже регионарное метастазирование встречается при наследственных вариантах — 37–50% случаев [2].

Нерешенным остается вопрос о необходимости центральной шейной диссекции, но лимфатические узлы и клетчатка, непосредственно примыкающие к щитовидной железе — паратрахеальная зона, содержат метастазы медулярного рака у 85% больных, клетчатка верхнего средостения — у 36%, а повторное хирургическое вмешательство в этой зоне опасно [10].

Не менее актуальными являются представления о лечении гематогенных метастазов медулярного рака, которые выявляются в 12,0–28,6% [2]. Чаще других органов поражаются печень, кости и легкие. Во всех случаях наличие гематогенных метастазов является неблагоприятным прогностическим фактором.

Таким образом, существующие до настоящего времени разногласия в отношении диагностики и лечения МРЩЖ иллюстрируют актуальность данного исследования.

Материалы и методы. С 1973 по 2004 г. в нашей клинике (Санкт-Петербургском центре хирургии органов эндокринной системы) оперированы 1992 больных раком ЩЖ. Среди этих пациентов у 145 (7,3%) человек диагностирована медулярная карцинома ЩЖ.

У всех больных был тщательно собран семейный анамнез. Выполнялось определение кальция, кальцитонина крови, ультразвуковое исследование ЩЖ и надпочечников как больным с МРЩЖ, так и их ближайшим родственникам. Клинические проявления МРЩЖ на ранних стадиях не являются специфическими. Однако при выполнении тонкоигльной аспирационной пункционной биопсии были выявлены характерные внутриклеточные включения и амилоид, что увеличило точность дооперационной диагностики до 82%. Во всех наблюдениях МРЩЖ диагноз подтвержден

морфологически на основании микроскопического изучения удаленного в ходе операции материала с последующим пересмотром микропрепаратов с использованием иммуногистохимических методов исследования у 22 (15,2%) больных.

У 12 (8,3%) пациентов выполнено молекулярно-генетическое исследование периферической крови и микропрепаратов удаленной опухоли. Все это позволило определить характер заболевания и выделить больных спорадическим и наследственным МРЩЖ. Спорадический характер заболевания подтвержден у 138 (95,2%) больных. В 7 (4,8%) наблюдениях МРЩЖ входил в состав синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН), в 6 из них — в состав синдрома МЭН 2А.

Возраст больных колебался от 11 до 86 лет, в среднем — $(46,6 \pm 2,7)$ года. Большинство пациентов — женщины — 117 (80,7%) из 145 больных. Мужчин было 28 (19,3%). Соотношение мужчин и женщин составило 4,1:1.

Результаты и обсуждение. В основу данного исследования положен анализ 138 наблюдений спорадического МРЩЖ. У 76 (55,1%) больных были выполнены органосберегающие операции. 23 (16,7%) пациента перенесли тиреоидэктомию. У 39 (28,2%) больных хирургические вмешательства носили паллиативный характер при распространенности опухоли за пределы ЩЖ на соседние анатомические образования (гортань, трахея, пищевод, возвратный нерв и др.). У 14 (10,1%) больных операция дополнялась наложением трахеостомы.

У большинства пациентов — 87 (63%) наблюдений медулярный рак ЩЖ был солитарным, т.е. развивался в неизменной тиреоидной ткани. У остальных — отмечалось сочетание карциномы с другими заболеваниями ЩЖ. Основной фоновой патологией был узловой эутиреоидный зоб — у 39 (28,3%) больных. Сочетание с диффузным токсическим зобом диагностировано у 2 (1,4%) больных. Медулярный рак на фоне аутоиммунного тиреоидита выявлен у 9 (6,5%) пациентов. В 1 (0,7%) наблюдении отмечалось сочетание карциномы с острым гнойным стромитом.

Мультицентрический рост медулярного рака ЩЖ имел место у 55 (39,9%) пациентов. Причем, у 4 (7,3%) из них была поражена только одна доля ЩЖ. При интратиреоидных карциномах многофокусный рост опухоли с вовлечением обеих долей ЩЖ наблюдался у 29 (21%) больных.

Первичная опухоль соответствовала Т1 в 16 наблюдениях (11,5%), Т2 — в 44 (31,9%), Т3 — в 39 (28,3%) и Т4 — в 39 (28,3%).

Метастазирование в лимфатические узлы шеи и средостения определялось у 76 (55,1%) больных, по поводу которого выполнялись центральная и боковая шейная лимфодиссекция. Среди этих больных у 39 (51,3%) пациентов метастазы были обнаружены с одной стороны (N1A), у 37 (48,7%) больных — с двух сторон

(N1B). При этом, у 23 (30,2%) больных отмечалось сочетание шейных метастазов с медиастинальными, которые в 12 (15,8%) наблюдениях потребовали выполнения стернотомии. В пре-, паратрахеальных лимфатических узлах (6-я группа) метастазы были выявлены в 66,7%. При мультицентрическом росте опухоли с поражением обеих долей ЩЖ при интратиреоидных карциномах регионарные метастазы в околососудистой клетчатке определялись в 36,4% наблюдений. Причем, выявлена прямая зависимость частоты регионарного метастазирования от размеров карциномы. Так при T1 регионарные метастазы диагностированы у 3 больных (3,9%), при T2 — у 14 (18,4%), при T3 — у 23 (30,3%), при T4 — у 36 (47,4%). Гематогенные метастазы выявлены у 12 (8,7%) больных: в печени и костях — по 4 наблюдения, в головном мозге и легком — по 2 наблюдения.

Отдаленные результаты лечения в срок от 1 до 38 лет прослежены у 128 (92,7%) больных. Вышли из-под наблюдения в сроки от 4 до 21 года после операции 10 (7,3%) пациентов.

После органосберегательных операций летальных исходов в ближайшем послеоперационном периоде не было. Средний срок наблюдения больных составил $(10,7 \pm 3,8)$ лет (от 1 мес до 38 лет). Рецидивов опухоли в оставленной тиреоидной ткани в данной группе пациентов не было. У 7 (9,2%) больных отмечалось повторное регионарное метастазирование в сроки от 4 до 7 лет после первичного хирургического вмешательства, в среднем через $(5,2 \pm 1,2)$ года. Повторные регионарные метастазы были выявлены на той же стороне, где ранее выполнялась лимфаденэктомия. Во всех наблюдениях размер опухоли ЩЖ соответствовал T3.

В различные сроки после органосохраняющих операций умерли 10 (7,3%) пациентов. Половина умерших больных была в возраст 70–89 лет, и причины смерти не были связаны с МРЩЖ. У 5 больных отмечалось прогрессирование опухолевого роста за счет выраженного регионарного метастазирования. Пятилетняя выживаемость в целом составила более 85% (65 больных), а при интратиреоидных карциномах, соответствующих T1–T2, — 97,6%, что соответствует показателям выживаемости больных с дифференцированным раком ЩЖ. Выживаемость больных рассчитывалась при помощи таблиц дожития. Через 10 лет после органосберегательных операций она составила 64,5% — 49 больных.

После 39 паллиативных операций средний срок наблюдения составил $(3,1 \pm 0,8)$ года. В те-

чение первого года после операции умерли 9 (23,1%) больных. 3 пациента (7,7%) умерли в клинике в ближайшем послеоперационном периоде. В 1 наблюдении причиной смерти была тромбоэмболия легочной артерии, в 2 — гнойно-септические осложнения, которые не встречались после 1980 г., благодаря введению в практику модифицированной методики трахеостомии через нижний кожный лоскут и использования широкого арсенала лечебных и профилактических мероприятий. Еще 6 (15,4%) больных умерли в сроки от 2 до 8 мес после операции от прогрессирования опухоли. Пятилетняя выживаемость была прослежена у 8 больных и составила 20,5%.

Выводы. 1. У больных со sporadическим МРЩЖ выполнение органосохраняющих операций в объеме не менее гемитиреоидэктомии оправдано при интратиреоидных карциномах без признаков регионарного или гематогенного метастазирования.

3. При выявлении метастазов в регионарные лимфатические узлы центральная лимфодиссекция должна дополняться боковой шейной лимфаденэктомией.

4. Наличие регионарных метастазов к моменту хирургического лечения являлось признаком агрессивного течения и плохого прогноза. При отсутствии таковых выживаемость больных со sporadическим МРЩЖ не отличалась от выживаемости больных с дифференцированным раком щитовидной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бржезовский В.Ж., Шенталь В.В., Любаев В.Л. и др. Опыт лечения медуллярного рака щитовидной железы // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Тезисы IV Всероссийск. конгресса эндокринологов.—СПб., 2001.—С. 273.
2. Ильин А.А., Румянцев П.О., Исаев П.А. и др. Клиническое течение sporadического и семейного вариантов медуллярного рака щитовидной железы // Там же.—С. 305.
3. Кондратьева Т.Г., Волков Ю.М. Клинико-цитологические аспекты диагностики медуллярного рака щитовидной железы // Вопр. онкол.—1989.—№ 5.—С. 573–579.
4. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы.—М.: Медицина, 1995.—372 с.
5. Привалов В.А., Яйцев С.В., Федченко Л.Г. и др. Особенности клиники и морфологии медуллярного рака щитовидной железы // Хирургия эндокринных желез: Материалы 4-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии.—Уфа, 1995.—С. 120–123.
6. Beressi N., Campos J.M., Beressi J.P. et al. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases // Thyroid.—1998.—Vol. 8, № 11.—P. 1039–1044.
7. Carney J.A. Familial multiple endocrine neoplasia syndromes: Components, classification, and nomenclature // J. Intern. Med.—1998.—Vol. 243, № 6.—P. 425–432.

8. Evans D.B., Fleming J.B., Lee J.E. et al. The surgical treatment of medullary thyroid carcinoma // *Semin. Surg. Oncol.*—1999.—Vol. 16, № 1.—P. 50–63.
9. Frilling A., Weber F., Tecklenborg C. et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia: the impact of molecular mechanisms of RET proto-oncogene // *Langenbecks Arch. Surg.*—2003.—Bd. 388.—S. 17–26.
10. Gimm O., Dralle H. Reoperation in metastasing medullary thyroid carcinoma: is tumor stage-oriented approach justified? // *Surgery.*—1997.—Vol. 122, № 6.—P. 1124–1130.
11. Gimm O., Ukkat J., Dralle H. Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma // *World J. Surg.*—1998.—Vol. 22, № 6.—P. 562–568.
12. Giuffrida D., Ferrau F., Bordonaro R. et al. Medullary carcinoma of the thyroid: diagnosis and therapy // *Clin. Ter. (Italy).*—2000.—Vol. 151, № 1.—P. 29–35.
13. Krueger J.E., Maitra A., Albores-Saavedra J. Inherited medullary microcarcinoma of the thyroid: A study of 11 cases // *Am. J. Surg. Pathol.*—2000.—Vol. 24, № 6.—P. 853–858.
14. Lairmore T.C., Wells S.A. Medullary carcinoma of the thyroid: Current diagnosis and management // *Semin. Surg. Oncol.*—1991.—Vol. 7, № 2.—P. 92–99.
15. Marzano L.A., Porcelli A., Biondi B. et al. Surgical management and follow-up of medullary thyroid carcinoma // *J. Surg. Oncol.*—1995.—Vol. 59, № 3.—P. 162–168.
16. Norton J.A., Froome L.C., Farrell R.E., Wells S.A.Jr. Multiple endocrine neoplasia type IIb: The most aggressive form of medullary thyroid carcinoma // *Surg. Clin. North Am.*—1979.—Vol. 59, № 1.—P. 109–118.
17. Pati M., Sperti P., Magiar A.V. et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a case of multiple endocrine neoplasia type 2A // *Min. Endocrinol (Italy).*—1994.—Vol. 19, № 1.—P. 29–32.
18. Pedall J., Kriener S., Schabram J. et al. The isthmus of the thyroid gland does not contain C-cells: possible implications for surgery // *Materials of conference of the International Association of Endocrine Surgeons.*—Uppsala, Sweden, 2004.—P. 34
19. Roediger W.E. Thyroidectomy for non-familial medullary carcinoma // *Brit. J. Surg.*—1976.—Vol. 63, № 5.—P. 632–642.
20. Wahl R.A., Schabram J., Kriener S. et al. Isthmus-preserving total bilateral lobectomy — an adequate prophylactic operation for familial medullary thyroid carcinoma? // *Materials of conference of the International Association of Endocrine Surgeons.*—Uppsala, Sweden, 2004.—P. 35

Поступила в редакцию 18.01.2006 г.

A.F.Romanchishen, O.V.Lisovsky

DECISION ON THE STRATEGY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MEDULLARY CANCER OF THE THYROID

The work is based on an analysis of immediate and long-term results of treatment of 138 patients. It was shown that organ-sparing operations in combination with central lymphadenectomy were good for patients with intrathyroid carcinomas. Regional metastases observed by the moment of surgical treatment were a bad prognostic sign. The survival of patients without metastases was similar to that of patients with papillary and follicular cancer of the thyroid gland.