

Н.І. Афанасьєва

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України
м. Харків

Діагностика та лікування медулярного раку щитоподібної залози

Diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) — рідкісна нейроендокринна пухлина, вперше описана R. Horn у 1951 р. як солідний рак щитоподібної залози (ЩЗ) з амілоїдозом строми.

Цей рак походить з парафолікулярних клітин (С-клітин) залози, які належать до АПУД-системи (Amino Precursor Uptake and Decarboxylation) та іммігрують з неврального гребінця в ЩЗ. Пухлини з С-клітин відрізняються за своєю гістологічною та гістохімічною характеристикою від пухлин, що походять з А- та В-клітин ЩЗ. У 1959 р. J. Hazard зі співавторами детально описав особливості гістологічної будови таких пухлин, строма яких містить амілоїд, і назвав їх медулярними раками щитоподібної залози [1].

Для позначення МРЩЗ нині прийнято термін «апудома», запропонований А. Pearse в 1974 р., який охоплює всі пухлини, гістогенетично пов'язані з АПУД-системою. Але, на думку А.І. Пачес та Р.М. Пропп, для цієї пухлини слід поки залишити її назви «рак із С-клітин», або «солідний рак з амілоїдозом строми», або «медулярний рак» з огляду на притаманні таким пухлинам яскраво виражені особливості, які потребують виділення їх в окрему групу [2].

Відомо, що С-клітини ЩЗ беруть участь у регуляції фосфорно-кальцієвого метаболізму. Клітини медулярного раку, крім амілоїду, секретують кальцитонін (КТ), раково-ембріональний антиген (РЕА), гістаміназу, простагландини, адренкортикотропний гормон (АКТГ), гастринозв'язуючий пептид, серотонін, хромбранін, речовину Р, вазоактивний кишковий пептид (VIP) дофамін і його метаболіти, соматостатин та ін. [3, 4].

Медулярний рак є різновидом апудом і трапляється в 1% ендокринних та в 3–13% тироїдних раків [5]. При морфологічному дослідженні медулярного раку виявляються «темні», «світлі» й перехідні між ними пухлинні клітини, які перебувають на різних стадіях напруженості синтетичних процесів [5, 6].

Медулярний рак ЩЗ може бути двох типів: спорадичний та сімейний.

Спорадичний характер раку відзначається у 80% випадків [3, 7–12]. Частота його розвитку однакова в жінок і чоловіків. Спорадична форма спостерігається в будь-якому віці з піком частоти виникнення в 40–60 р.

Сімейний характер МРЩЗ відносять до генетичних захворювань з автосомно-домінантним типом успадкування [13], і майже в 100% носіїв цього гена існує схильність до розвитку МРЩЗ. Цей тип раку може бути як самостійним захворюванням, так і складовою частиною синдрому MEN (множинної ендокринної неоплазії) і поєднуватися з аденомами паращитоподібних залоз, слизовими невриномами, феохромоцитомами, вівсяноклітинним раком легень, раком грудної залози [7, 13–19].

Сімейна форма МРЩЗ зустрічається в 20–30% випадків серед усіх форм цього раку [3, 7–12], який передається або ізольовано (спадковий МРЩЗ), або як компонента множинної ендокринної неоплазії (MEN 1, 2а чи 2b типу).

При синдромі MEN 1 ураження ЩЗ спостерігається в 10–27% [20] і входить до так званого «синдрому Золінгера — Еллісона» [21, 22].

При формі MEN 2а, що складає понад 90% усіх випадків MEN, пік частоти виникнення маніфестної форми МРЩЗ припадає на 20–30 р.

При формі MEN 2b МРЩЗ виникає в більш ранньому віці, його перебіг є агресивнішим і лише дуже невелика кількість хворих виживає більше 20 років. На противагу цьому, пік частоти виникнення деяких інших форм спадкового МРЩЗ припадає на 40–60 р., такі раки мають більш повільний характер розвитку.

Взагалі МРЩЗ представлений окремими пухлинами, розташованими на рівні верхньої та середньої третин частки ЩЗ.

При сімейних формах такого раку першим проявом захворювання є гіперплазія С-клітин, після чого виникають ділянки мікрокарцином. Сімейна

форма МРЦЗ часто має білатеральний чи мультицентричний характер і пов'язана з гіперплазією С-клітин. Дослідження цієї форми раку проводять за допомогою імуногістохімічного аналізу з антитілами до КТ, що дозволяє оцінити якісні й кількісні характеристики пухлини. Передпухлинну гіперплазію С-клітин визначити за допомогою морфологічних критеріїв важко, оскільки вона може бути пов'язана з іншою патологією ЦЗ. У деяких пацієнтів із сімейною формою МРЦЗ гіперплазія відсутня, але це не є підставою виключати при діагностуванні цю форму.

Змішані форми є досить рідкісними. Вони пов'язані з морфологічними та імуногістохімічними аспектами МРЦЗ й фолікулярним походженням раку. Цей зв'язок було підтверджено виявленням гена рецептора до TSH при деяких формах раку.

Перебіг МРЦЗ характеризується значною агресивністю — раннім метастазуванням у латеротрахеальні та яремно-каротидні лімфатичні вузли. Чим більшою за величиною є пухлина ЦЗ, тим вищою є частота метастазування: за допомогою гістологічного дослідження метастази виявлені приблизно в 10 % хворих, яким виконували хірургічну операцію з приводу сімейної мікрокарциноми, діагностованої за результатами позитивного тесту на патологічний пентагастрин, і в 90 % осіб із клінічно маніфестним МРЦЗ.

Віддалені метастази локалізуються в печінці, легенях, кістках і рідше — в інших ділянках тіла (головний мозок, шкіра). Метастази в печінку часто є ранніми. Віддалені метастази нерідко мають множинний характер й одночасно можуть уражати багато органів.

Діагностика медулярного раку щитоподібної залози

Діагноз медулярного раку встановлюють за допомогою імуногістохімічного аналізу з антитілами до КТ й антитілами до РЕА. Веретеноподібні клітини зі слабкою мітотичною активністю зазвичай містять велику кількість імунореактивного КТ. Пухлини, клітини яких мають підвищену мітотичну активність, іноді виявляють слабку КТ-імунореактивність, але більш високу РЕА-імуноактивність, фактор прогнозу для цих пухлин є несприятливішим.

Кальцитонін

Кальцитонін є одноланцюговим поліпептидом, що складається з 32 амінокислот, і утворюється в результаті посттранскрипційного дозрівання попередника — катакальцину. Ген, що кодує КТ, знаходиться в короткому плечі 11-ї хромосоми. Він містить ділянки, що кодують інший пептид, який складається з 37 амінокислот, зв'язаний із геном

кальцитоніну (ПЗГК). Транскрипція гена, відповідального за синтез мРНК КТ у непухлинних С-клітинах і мРНК ПЗГК в інших тканинах, що походять з неврального гребеня, здійснюється за допомогою альтернативного механізму. При МРЦЗ мРНК є спільною для КТ і ПЗГК.

Збільшення рівня КТ в крові, очевидно, не модифікує метаболізм кальцію, а також не впливає на фізіологію кісткової тканини. Вироблення КТ регулюється, головним чином, позаклітинною концентрацією кальцію.

Гастрин і його аналог пентагастрин, бета-адренергічні агоністи, рилізінг-фактор гормону росту й шлунково-кишкових пептидів можуть стимулювати вироблення КТ С-клітинами.

Циркулюючий КТ існує в багатьох імунореактивних формах. Ця імунологічна гетерогенність і неоднакова чутливість при радіоімунологічному аналізі різних молекулярних форм КТ пояснює розбіжності в результатах при визначенні його рівня [23].

Імунорадіометричне визначення мономерної форми КТ із використанням двох моноклональних антитіл проводять з 1988 р. Йдеться про чутливий і специфічний метод, що дозволяє визначити рівень КТ менше 10 пг/мл. При патологічних змінах у С-клітинах рівень КТ підвищується відповідно до маси пухлини настільки, наскільки значною є маса пухлини, однак для цього твердження є безліч винятків. Дійсно, практично всі пацієнти з клінічно маніфестною формою МРЦЗ мають підвищений рівень КТ [24].

Разом із тим слід враховувати, що рівень КТ може підвищуватися у випадках ниркової недостатності, вагітності, нейроендокринних і трахеобронхіальних пухлин та пухлин підшлункової залози.

Найчастіше застосовують діагностичний тест на стимуляцію пентагастрину. Його проводять натще у положенні хворого лежачи. За допомогою внутрішньої ін'єкції пацієнту повільно (протягом 3 хв) вводять 0,5 мкг/кг маси тіла пентагастрину, розведеного в 5 мл фізіологічного розчину. За 3–5 хв до проведення тесту визначають рівень КТ. Деякі автори віддають перевагу болюсній ін'єкції пентагастрину або одночасній стимуляції кальцієм і пентагастрином. Препарат не можна вводити хворим із підвищеною чутливістю до нього, і пацієнтів слід попереджати про це. Він також протипоказаний вагітним жінкам, пацієнтам, що хворіють на бронхіальну астму, гостру коронарну недостатність, гіпертонію і виразку дванадцятипалої кишки. Нормальною реакцією вважається пік із рівнем нижче 10 пг/мл. Проте в 5–15 % хворих,

що не страждають від МРЩЗ, спостерігається пік КТ вище 10 пг/мл, але нижче рівня 50 пг/мл. Це збільшення рівня КТ може бути обумовлено гіперплазією С-клітин, що часто пов'язано з розвитком тироїдиту чи пухлини ЩЗ фолікулярного походження. Це також може спостерігатися при порушенні функції нирок. У хворих із наявністю мутації гена RET пік КТ понад 30 пг/мл з дуже високою імовірністю може свідчити про патологію С-клітин, хоча описані й хибнонегативні результати.

У випадку нейроендокринних пухлин (але не при МРЩЗ), середній рівень КТ може бути вище рівня, що спостерігається при МРЩЗ, але при стимуляції пентагастрином або зовсім не підвищується, або підвищується незначно.

Цитологічне дослідження матеріалу, отриманого в результаті пунктування підозрілого вузла, в разі необхідності доповнюють імунологічним тестом з антитілами до КТ чи визначенням рівня КТ в рідині після промивання біопсійного матеріалу. Це часто дозволяє точніше встановити діагноз.

Раково-ембріональний антиген

Раково-ембріональний антиген (РЕА) становить глікопротеїн, присутній у злоякісних С-клітинах. Слід підкреслити, що РЕА є неспецифічним маркером медулярного тироїдного раку. Залежність між рівнем КТ у сироватці і рівнем РЕА відсутня. Рівень РЕА не підвищується після введення пентагастрину. При субклінічному МРЩЗ він часто перебуває в межах норми, що зменшує його значення для діагностики. Рівень РЕА належить визначати в пацієнтів у процесі спостереження після проведення лікування з приводу МРЩЗ, оскільки його підвищення, як правило, пов'язано з прогресуванням пухлинного процесу.

Ультразвукова діагностика

При сонологічному дослідженні слід ураховувати, що вузловий новоутвір ЩЗ з локалізацією у верхніх відділах часток може викликати підозру щодо медулярного раку. Треба звертати увагу на новоутвори навіть малого діаметра (менше 10 мм). Вважають доцільним проводити ПАБ із цитологічним дослідженням пунктату, що дає добрі результати у верифікації МРЩЗ [25]. Сонологічно вузол частіше буває гіпоехогенним.

Радіонуклідна діагностика

Для первинної діагностики пухлини, а також для спостереження за перебігом МРЩЗ використовують комбінацію метаболічних ($^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$) і рецепторних ($^{111}\text{In-DTPA-[D-Phe1-I-pentretotide]}$) радіофармпрепаратів (РФП), одержання зображень з яких є більш чутливим для візуалізації пухлин, ніж при вико-

ристанні цих РФП кожного окремо [26]. Проблеми діагностики остаточно не розв'язані, відсоток виявлення МРЩЗ на етапах місцевого поширення пухлини й поширеного метастазування залишається досить високим [27]. Недостатня ефективність діагностичних методів спонукає до пошуку нових шляхів діагностики цього захворювання, зокрема, з використанням нових РФП.

Пошук нових підходів для радіонуклідної діагностики медулярної тироїдної карциноми базується на біологічних властивостях клітин, з яких вона походить. Останнім часом для діагностики та лікування нейроендокринних пухлин почали використовувати аналоги соматостатину. Це пов'язано з тим, що соматостатин — це пептидний гормон, який знайдено в гіпоталамусі, кірковому шарі мозку, мозковому стовбурі, шлунково-кишковому тракті та підшлунковій залозі. Соматостатин є нейротрансмітером, активність якого включає пригнічення вивільнення гормону росту, інсуліну, глюкагону, гастрину, серотоніну та КТ [28]. Одним з ефектів соматостатину є антипроліферативний вплив на пухлину, опосередкований стимуляцією тирозинфосфатази і впливом на тирозинкіназну групу онкогенів [29, 30]. Другим ефектом є пригнічення вивільнення гормонів та факторів росту, таких як бомбезин та інсуліноподібний фактор росту; третім — пригнічення ангиогенезу [31]. Крім цього, соматостатин відіграє роль у модуляції імунологічної активності [32]. Рецептори соматостатину ідентифіковані на багатьох клітинах нейроендокринних органів, серед яких передній гіпофіз, острівцеві клітини підшлункової залози, тироїдні С-клітини та ін. Особливий розвиток в останні роки одержали методи візуалізації пухлини за допомогою ^{201}Tl -хлориду, ^{131}I -MIBG, ^{123}I -MIBG, ^{111}In -октреотиду [12, 18, 26, 33–35].

Уже встановлено, що багато пухлин мають рецептори гормонів, розташовані в цитоплазмі та на клітинній мембрані [36]. Це пояснює, що застосування аналогів соматостатину (octreotide), мічених, наприклад, ^{123}I та ^{111}In , стає в пригоді при діагностиці різноманітних нейроендокринних пухлин, в тому числі й медулярної тироїдної карциноми. З діагностичною метою застосовують і ^{131}I -SMS-analog.

Крім мічених аналогів соматостатину для діагностики медулярного раку використовують ^{131}I -метайодбензилгуанідин (^{131}I -MIBG) — аналог гуанідину, тропний до пухлин за походженням із неврального гребінця, зокрема, й для медулярного раку.

Для пухлин, що виходять з ембріональної нервової тканини, властиве активне захоплення ^{131}I -MIBG на клітинній мембрані і нагромадження в

цитоплазмі гранул, здатних накопичувати та утримувати цей РФП [37–39].

Сцинтиграфія тіла з ^{131}I -MIBG посідає провідне місце в діагностиці пухлин, що походять з АПУД-клітин. Чутливість ^{131}I -MIBG сцинтиграфії у випадках феохромоцитом, нейробластом та парагангліоми становить близько 90 %, карциноїду — 70 %, медулярного раку — 35 % [39–41].

Останніми роками з'явилися повідомлення про застосування з діагностичною метою при PET-сцинтиграфії 6-[(18)fluorodofamine] — субстрату норепінефринового транспортера, характерного хромафінним пухлинам та їх метастазам [42].

З успіхом FDG-PET-сцинтиграфію застосовують у діагностиці медулярного раку та його метастазів. Чутливість цього методу становить 80 % і підвищується при застосуванні разом із КТ [43].

Лікування медулярного раку щитоподібної залози

Хірургічне лікування

Основним і найбільш ефективним методом лікування МРЦЗ є хірургічний. Хірургічна тактика визначається клінічною картиною захворювання (місцеве або регіонарне поширення пухлинного процесу). Мінімальним обсягом хірургічного втручання при МРЦЗ є тироїдектомія [44–46]. У зв'язку з великою ймовірністю раннього метастазування треба, як правило, доповнювати її превентивним фасціально-футлярним видаленням клітковини шиї [47–48].

Тотальна тироїдектомія показана в усіх випадках, оскільки С-клітини мають білатеральний і дифузний розподіл у ЦЗ. Білатеральні осередки раку виявлені в 30 % спорадичних форм, а білатеральна патологія С-клітин (гіперплазія чи мультицентричні осередки раку) — практично в 100 % сімейних форм. Більше того, хворі, у яких МРЦЗ вважається спорадичним, можуть мати сімейну форму захворювання. Вважають, що радикальна хірургічна операція запобігає виникненню рецидивів та метастазів, якщо захворювання вчасно діагностовано [24].

Білатеральна превентивна лімфаденектомія показана всім хворим із клінічно вираженим МРЦЗ. Треба видаляти навіть макроскопічно нормальні ланцюги лімфатичних вузлів. Дійсно, метастатичні аденопатії були виявлені при гістологічному дослідженні приблизно в 90 % хворих із клінічною формою МРЦЗ, у яких лімфовузли пальпувалися, і в 65 % пацієнтів із клінічно невизначеними лімфатичними вузлами.

Поворотні і яремно-каротидні ланцюги лімфатичних вузлів однаково уражаються метастазами. Лімфаденектомія включає:

білатеральну лімфаденектомію двох ланцюгів поворотних лімфатичних вузлів, у випадку метастатичного ураження — повну лімфаденектомію верхніх і передніх медіастинальних лімфатичних вузлів;

лімфаденектомію двох третин нижнього ланцюга яремно-каротидного ланцюга, проведена за допомогою горизонтального надрізу і цервікотомії; у випадку інвазивного росту — повну лімфаденектомію яремно-каротидного ланцюга зі збереженням груднино-ключично-соскоподібного м'яза, яремної вени і спінального нерва.

У процесі проведення хірургічного лікування знаходять і досліджують чотири паращитоподібні залози, для чого їх забарвлюють метиленовим синім. Якщо вони гіперплазовані чи аденоматозно змінені, здійснюється тотальна паратироїдектомія і фрагменти тканини паращитоподібних залоз трансплантуються в м'яз передпліччя; у разі нормального зовнішнього вигляду їх зберігають на своєму місці. У випадку аденоматозної трансформації паращитоподібних залоз доцільно виконати експрес-гістологічне дослідження, щоб виключити наявність пухлинного процесу, притаманного синдрому MEN.

Визначення стану надниркових залоз із метою діагностики феохромоцитом, яка є складовою частиною синдрому MEN 2a та MEN 2b, здійснюється перед проведенням операції. Якщо концентрація катехоламінів та їхніх похідних у сечі в межах норми, ризик передопераційного гіпертонічного кризу вкрай незначний. Якщо виявлена феохромоцитом, її видаляють хірургічно перед або впродовж тироїдектомії. Якщо одна з надниркових залоз нормальна, зазвичай хірурги здійснюють однобічну адреналектомію. На противагу цьому, у випадку білатеральної феохромоцитом чи контралатеральної гіперплазії надниркової залози виконують білатеральну адреналектомію. При цьому належить негайно почати проводити замісну терапію кортикостероїдними гормонами, прийом яких призначається довічно. В момент проведення перетину ніжки пухлини надниркової залози слід урахувувати й очікувати ймовірного значного й стійкого падіння артеріального тиску.

Радіонуклідна терапія медулярного раку

У 80-ті рр. минулого сторіччя був розроблений і вперше застосований РФП ^{131}I -метайодбензилгуанідин (^{131}I -MIBG) — аналог гуанідину, тропний до пухлин, які походять із неврального гребінця [49]. Як уже відзначалося, до цих пухлин належать медулярний рак та феохромоцитом, які трапляються у синдромах MEN 2a та MEN 2b.

Ефективність застосування ^{131}I -MIBG при лікуванні злоякісних феохромоцитом, нейробластом і

парагангліом становить 35–56 %, при лікуванні медулярного раку — 30–38 %, паліативний ефект одержують у 50–60 % випадків. Через низьку чутливість пухлинних клітин із неврального гребінця до хемотерапевтичних препаратів і дистанційної гамма-терапії (ДГТ) даний метод системної радіонуклідної терапії є одним із методів вибору, особливо при лікуванні неоперабельних пухлин, а також як один з етапів комплексного лікування [40, 41]. Крім того, ^{131}I -МІВГ можна застосовувати за наявності метастазів цих пухлин у кістки й печінку [39, 40].

Досвід застосування ^{131}I -МІВГ в лікуванні МРЦЗ в Україні

З 1999 р. вперше в Україні в клініці ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ ми розпочали застосування ^{131}I -МІВГ фірми Amersham-Nucomed (Великобританія) при комплексному лікуванні хворих на МРЦЗ. Для радіонуклідної терапії на кожне введення використовували 3700 МБк ^{131}I -МІВГ. Ми отримали такі результати проведеного лікування.

Протягом 1999–2002 рр. різні активності ^{131}I -МІВГ (від 3700 до 11100 МБк) одержали 12 (14,3 %) хворих із різними стадіями МРЦЗ. В 7 (58,3 %) була діагностована II стадія пухлинного процесу, в 4 (33,3 %) — III, в однієї хворої — IV.

Чотири неоперабельно оперованих хворих із місцевопоширеними формами пухлинного процесу (II стадія) вилікувані (термін спостереження 2 р., сумарна активність ^{131}I -МІВГ — 7400–11100 МБк, вміст КТ не визначається); у чотирьох (III стадія) досягнута позитивна динаміка — зменшення обсягу залишкової пухлини, зникнення метастазів у шийних лімфовузлах (термін спостереження 1,5 року, сумарна активність ^{131}I -МІВГ — 3700–7400 МБк); 3 продовжують лікування (термін спостереження 1,5 року, сумарна активність ^{131}I -МІВГ — 3700–7400 МБк); одна хвора померла через прогресування захворювання (IV стадія, термін спостереження 0,5 року, сумарна активність ^{131}I -МІВГ — 3700 МБк). В жодної з хворих під час лікування ^{131}I -МІВГ і після нього не спостерігалось ознак мієлодепресії.

Таким чином, проведення системної радіонуклідної терапії МРЦЗ ^{131}I -МІВГ, на наш погляд, відкриває нові можливості в підвищенні ефективності лікування таких хворих.

Дистанційна променева терапія

Використання дистанційної гамма-терапії МРЦЗ, як і поліхемотерапії обмежене, хоча й застосовується в разі неможливості проведення адекватного хірургічного лікування за наявності рецидивної пухлини та метастазів у лімфатичні вузли [50].

Дистанційну променеву терапію не призначають у випадку нормалізації рівня КТ після хірургічної операції, оскільки стан таких пацієнтів вважають повною ремісією. Хворим, що мали віддалені метастази на момент первинної діагностики МРЦЗ, ДПТ шийно-медіастинальної зони слід призначати з особливою обережністю, оскільки вони можуть померти внаслідок наявних метастазів, хоча променева терапія може допомогти уповільнити прогресування пухлинного росту на рівні шиї чи середостіння.

Незважаючи на те, що променеву терапію розглядають як неефективний засіб при МРЦЗ, у багатьох дослідженнях продемонстровано її значення. До того ж, у дослідженні, проведеному в Інституті Густава Россі, було показано, що ДПТ мала позитивне значення щонайменше у двох випадках:

у випадку залишкової макроскопічної пухлини після неоперабельної хірургічної операції чи при неможливості здійснення хірургічного втручання; у цих пацієнтів ДПТ дозволила досягти стабілізації процесу протягом певного періоду часу й у деяких хворих спостерігалось зменшення обсягу пухлини та зниження рівня пухлинних маркерів;

у разі підвищеного рівня КТ після радикального хірургічного видалення макроскопічної пухлини і повторного хірургічного втручання, обумовленого результатами визначення рівня КТ й у разі відсутності віддалених метастазів; у цих хворих променева терапія зменшувала ризик розвитку рецидиву в шийно-медіастинальній зоні. В такому випадку операція дозволяє видалити макроскопічну пухлину, а за допомогою променевої терапії знищуються мікроскопічні зони пухлинного росту, про наявність яких свідчить підвищений рівень КТ. Це особливо стосується пацієнтів із клінічно вираженими метастазами в лімфатичних вузлах, наявність яких часто супроводжується розривом капсули з інвазивним ростом у м'язи й інші органи. Взагалі рівні КТ і РЕА не нормалізуються після ДПТ, але часто відзначається їх повільне і прогресивне зниження.

Поліхемотерапія медулярного раку

Проведення поліхемотерапії (ПХТ), як і дистанційної гамма-терапії має особливості, а ефективність такого лікування складає до 30 % [51, 52]. Крім того, слід зважати на токсичний вплив хемотерапевтичних препаратів та оцінювати ефективність такого лікування з визначенням шкоди, яку воно може завдати пацієнту.

Хемотерапія з паліативною метою застосовується в хворих при наявності метастатичного процесу, що може продовжити виживаність [51–54].

Сучасні схеми поліхемотерапії будуть викладені у наступному розділі.

У кожному випадку належить зважувати показання до проведення курсу дистанційної гамма-терапії та ПХТ, враховувати всі аргументи «за» й «проти», зокрема й економічного характеру.

Післяопераційне спостереження

Після тотальної тироїдектомії призначають замісну терапію левотироксином. Метою цього лікування є досягнення стану еутирозу, що контролюється за допомогою визначення рівня TSH принаймні через місяць після початку лікування, а потім щорічно.

Якщо початковий рівень КТ визначають через п'ять діб після хірургічної операції, концентрація КТ може відрізнитися від норми відповідно до величини напіввиведення циркулюючого КТ і в випадку його занадто високого початкового рівня. При цьому в деяких пацієнтів нормалізація рівня КТ відбувається через тривалий час. Слід ураховувати, що період напіввиведення РЕА теж складає кілька тижнів. Рівні КТ і РЕА також визначають через два місяці після хірургічної операції: якщо рівень КТ стає невизначуваним, то проводиться тест із стимуляцією пентагастрином. Якщо рівень КТ залишається невизначуваним після двох послідовних тестів зі стимуляцією, то пацієнта з великим ступенем імовірності можна вважати вилікованим. Проте навіть після хірургічної операції, що вважалася радикальною, рівень КТ залишається підвищеним у 80% пацієнтів, оперованих із приводу клінічно вираженої форми МРЦЗ. У цих випадках проведення тесту стимуляції з пентагастрином недоцільне.

Визначення концентрації КТ є слабким критерієм радикальності хірургічної операції. Внаслідок високої чутливості цього методу, підвищений рівень КТ може свідчити про наявність злоякісної тканини за кілька років до того, коли ділянки неопластичного росту можуть бути виявлені за допомогою інших методів.

Коли рівень КТ є визначуваним, зони неопластичного росту досліджуються за допомогою ехографії ший та черевної порожнини, сканування чи дослідження за допомогою ядерно-магнітнорезонансної томографії ший, грудної клітки і черевної порожнини та сцинтиграфії.

Внаслідок попередніх хірургічних втручань інтерпретація виявлених аномалій у ділянці ший чи середостіння може бути складною. Проведення сцинтиграфії з ^{131}I є марним, але зараз використовується багато інших РФП, які можна застосовувати для сцинтиграфічного дослідження: ^{201}Tl -хлорид, п'ятивалентна димеркаптобурштинова кислота,

мічена технецієм $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{DMSA}$, мічена ренієм $^{186}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$, останній є альтернативою до ^{131}I -MIBG як у діагностиці, так і в лікуванні МРЦЗ [48, 55], ^{131}I -MIBG, моноклональні антитіла до РЕА чи КТ та аналоги соматостатину, мічені індієм 111, — ^{111}In -SMS-analog, мічені ^{131}I — ^{131}I -SMS-analog [47, 55]. Насправді, жодний із цих методів не має достатньої чутливості для виявлення мікрометастазів і мікроосередків медулярного раку. Нещодавно було повідомлення про обнадійливі щодо перспектив результати при використанні біспецифічних моноклональних антитіл до РЕА й ДТРА і димеру ДТРА, міченого ^{111}In .

Вибрана венозна катетеризація з визначенням рівня КТ є чутливим і специфічним методом у разі проведення досвідченим радіологом. Показанням до цього дослідження є помірно підвищений рівень КТ (наприклад, між 50 і 500 пг/мл) та відсутність на знімках метастазів. Ін'єкція пентагастрину під час катетеризації підвищує чутливість методу. Градієнт концентрації в надпечінкових венах свідчить про наявність метастазів у печінці. Виявлення градієнтів на рівні ший чи середостіння і відсутність градієнтів у віддалених ділянках підтверджує необхідність проведення повторного спрямованого хірургічного втручання. Це дозволяє видалити зони неопластичного росту і часто значно знизити рівень КТ, хоча його нормалізація досягається рідко. При тривалому збереженні підвищеного рівня КТ може бути показана ДПТ.

Така стратегія, яка також передбачає радикальне лікування пухлинного процесу в шийно-медіастинальній зоні, не є загальноприйнятою всіма клініцистами, оскільки при більш консервативному підході величина 10-річної виживаності складає 86% і при цьому хворі мають визначуваний післяопераційний рівень КТ без будь-яких інших ознак хвороби.

Довготермінове спостереження

Динамічне спостереження за хворими після завершення комплексного або комбінованого лікування проводять спочатку кожні 3–5 міс. протягом двох років, потім — щорічно протягом усього життя. Моніторинг включає визначення рівня КТ і РЕА. На підставі результатів цих досліджень визначається ймовірність виникнення рецидиву, яка є тим вищою, чим вище рівні КТ і РЕА. У разі зростання рівня пухлинних маркерів здійснюють пошук локально-регіонарного чи віддаленого рецидиву із застосуванням методів сцинтиграфії всього тіла з ^{185}Mk ^{131}I -MIBG чи ядерно-магнітного резонансу ділянки ший, грудної клітки і черевної порожнини, ехографічного дослідження ший та печінки і остеосцинтиграфії. Венозна катетери-

зація з визначенням рівня КТ і сцинтиграфічне дослідження з біспецифічними антитілами можуть бути показані у випадку нормальних результатів даних досліджень. У разі негативних результатів щороку проводять спостереження з клінічним обстеженням, ехографією ший та черевної порожнини і, в разі необхідності, остеосцинтиграфією та сцинтиграфією всього тіла з ^{131}I -МІВГ. У випадку сімейної форми МРЦЗ проводять щорічне обстеження з приводу феохромоцитоми і гіперпаратирозу.

Слід зауважити, що визначуваний рівень КТ може поєднуватися з тривалою виживаністю пацієнтів, якщо концентрація КТ залишається стабільною або підвищується незначно та повільно. Рівень КТ може коливатися в межах 20–30 % протягом короткого періоду часу. Якщо у хворого рівень КТ є визначуваним, а вміст РЕА підвищений та поступово збільшується, це, як правило, свідчить на користь прогресування пухлинного процесу. При швидкому прогресуванні пухлинного процесу деколи може спостерігатися зниження рівня КТ на фоні значно прогресуючого підвищення вмісту РЕА.

Лікування регіонарних метастазів та локальних рецидивів МРЦЗ

Хірургічне лікування є, безумовно, методом вибору при регіонарних метастазах та локальних рецидивах МРЦЗ. Перед хірургічним лікуванням проводять ретельне обстеження з метою визначення точної локалізації місцевого рецидивного або метастатичного пухлинного процесу. Для цього застосовують венозну катетеризацію з визначенням вмісту КТ, а також метод сцинтиграфії всього тіла з ^{131}I -МІВГ і сцинтиграфічне дослідження з біспецифічними антитілами.

Обсяг повторного хірургічного втручання залежить від попереднього хірургічного лікування: якщо первинне хірургічне лікування було радикальним, видаляють рецидивну пухлинну тканину (або її регіонарні метастази) та проводять радіонуклідне лікування ^{131}I -МІВГ до повної радіаційної абляції пухлинної тканини. У випадку не-радикально проведеного первинного лікування якнайрадикальніше видаляють неопластичну тканину та виконують системну радіонуклідну терапію. При неможливості проведення останньої лікування полягає в проведенні курсу ДГТ та кількох курсів ПХТ.

Віддалені метастази

Медулярний рак ЦЗ характеризується агресивністю перебігу і досить частим віддаленим метастазуванням. Метастази, як правило, локалізуються в печінці, легенях, кістках і рідше в інших

ділянках тіла (головний мозок, шкіра). Метастази в печінку часто є ранніми. Віддалені метастази часто мають множинний характер і одночасно можуть уражувати багато органів. Приблизно половина з усіх віддалених метастазів виявляється при первинній діагностиці медулярного раку і є основною причиною смертності пацієнтів.

Легеневі метастази, як правило, дисеміновані та представлені макро- та мікровузловими новоутворами. Кісткові метастази є як остеолітичними, так і остеобластичними і візуалізуються при остеосцинтиграфії. Метастатичне ураження печінки імітує гемангіоми і це є характерним для медулярної карциноми. Метастатичне ураження шкіри, як правило, передує термінальній стадії захворювання та свідчить про наявність віддалених метастазів в інших органах, найчастіше — в легенях та печінці.

Виживаність протягом одного року після виявлення віддалених метастазів становить 51%, п'ятирічна виживаність дорівнює 26 %, а десятирічна — 10 %.

Діагностика віддалених метастазів проводиться з визначенням рівня пухлинних маркерів — КТ та РЕА, а також за допомогою сцинтиграфії всього тіла з ^{131}I -МІВГ, РЕТ-сцинтиграфії та остеосцинтиграфії.

Лікування віддалених метастазів

При лікуванні віддалених метастазів використовують хірургічні методи, системну радіонуклідну терапію з ^{131}I -МІВГ, ДГТ та ПХТ. Варто зазначити, що ефективність цих методів є досить низькою.

Хірургічне лікування можливе у випадку окремого метастатичного осередка, розташованого в легені, печінці або головному мозку. Слід ураховувати, що метастази, як правило, бувають множинними, і навіть у разі виявлення поодиноких новоутворів решта дрібніших лишаються не діагностованими [42].

У випадку неоперабельних метастазів проводять ДГТ, яка дозволяє отримати паліативний анальгетичний ефект, особливо при метастазах у кістки. При наявності кісткової метастатичної хвороби ефективним є лікування натрію ^{32}P -ортофосфатом або хлоридом ^{89}Sr . Доцільною є ДГТ при метастазах у головний мозок.

З арсеналу хемотерапевтичних засобів при МРЦЗ найчастіше використовують доксорубіцин. Утім його використання навіть у дозі 45–75 мг/м² протягом трьох-чотирьох тижнів дозволяє досягти паліативного ефекту лише в 20 % хворих. Тривалість такого ефекту є надто обмеженою в часі й силі. Ефективність застосування цисплатину теж є низькою і становить до 15 % навіть при значних

дозах препарату (75–120 мг/м² протягом трьох-чотирьох тижнів). Поєднане використання доксорубіцину з цисплатиною або іншими хемопрепаратами дозволяє досягти більшого ефекту, але пов'язане зі значним підвищенням токсичності препаратів.

Ефективність таких хемотерапевтичних препаратів, як етопозид, активних щодо нейроендокринних диференційованих пухлин у випадках метастатичного медулярного раку теж виявилася обмеженою.

Призначення блеоміцину, адриаміцину та цисплатину при метастазах медулярного раку дозволило подовжити виживаність хворих [51–54].

Поєднання 5-фторурацилу з дакарбазином, або як альтернатива такої комбінації хемопрепаратів поєднання 5-фторурацилу і стрептозотоцину, виявилася ефективним лише для обмеженої групи пацієнтів. Теж саме спостерігалось й при комбінованому використанні циклофосфану, вінкристину і дакарбазину.

Застосування інтерферону-2 та інтерлейкіну-2 не дає жодного позитивного ефекту.

Системна радіонуклідна терапія міченими аналогами соматостатину, ¹⁸⁶Re (V)-DMSA та ¹³¹I-MIBG дає надто обмежений ефект [36, 55].

Сімейне обстеження

Сімейний МРЦЗ, що передається за допомогою автосомної домінанти, виникає з імовірністю 50 % у першому поколінні носіїв гена схильності. Обстеження сімейних форм проводять, насамперед, за допомогою тесту на пентагастрин у родичів у першому поколінні, потім проводять дослідження в інших родин, де можна одержати додаткову інформацію.

Раннє обстеження схильних до захворювання за допомогою сімейного анкетування та провокаційних тестів дозволяє здійснювати лікування на тій стадії, коли завдяки хірургічній операції можнавилікувати більшість пацієнтів. Лікування ж клінічних форм раку дозволяє досягти нормалізації рівня КТ, який є показником повної ремісії, тільки в 20 % пацієнтів.

Лікування доклінічної форми захворювання

Лікування доклінічної форми медулярного раку включає тотальну тироїдектомію з білатеральною лімфаденектомією ланцюгів лімфатичних вузлів. Пошук феохромоцитом та її лікування належить здійснювати перед проведенням операції на ЦЗ.

Гістологічне дослідження включає серійні зрізи для імуногістохімічного аналізу з антитілами до КТ, пошук гіперплазії С-клітин, ділянок із мікрокарциномами і метастазів у лімфатичних вузлах.

Післяопераційне спостереження передбачає тест на пентагастрин через п'ять діб після проведення операції, а потім через два місяці.

Отже, МРЦЗ є рідкісною тироїдною пухлиною, що характеризується значною агресивністю і швидкою маніфестацією — стрімким зростанням самої первинної пухлини, раннім залученням в онкологічний процес сторожових лімфатичних вузлів, швидкою генералізацією пухлинного процесу. Практично в усіх хворих віддалене метастазування МРЦЗ поєднується з ураженням шийних і/або внутрігрудних лімфовузлів. Лікування включає, насамперед, хірургічну операцію. Результати лікування залежать від термінів його проведення, ступеня радикальності та стадії пухлинного процесу. Комбіноване лікування місцевопоширених форм медулярного раку та його віддалених метастазів дає вельми обмежений ефект з п'ятирічною виживаністю лише 20–26 %.

Агресивний характер перебігу даної форми тироїдного раку свідчить про необхідність застосування максимально радикального підходу при хірургічному лікуванні. Тироїдектомію при пухлинах, обмежених ЦЗ, слід поєднувати з превентивною лімфаденектомією. Ефективність застосування ДГТ і ПХТ дуже обмежена, однак ці методи варто включати в програму лікування, особливо при місцевопоширених формах захворювання. Одним із сучасних методів лікування хворих на МРЦЗ є застосування системної радіонуклідної терапії з використанням мічених аналогів соматостатину та ¹³¹I-MIBG.

Найкращий ефект від хірургічного лікування спостерігається при його проведенні на доклінічній фазі розвитку пухлини в пацієнтів, що мають схильність до цього захворювання.

Література

1. Агеев А.К., Малахова Т.В. // *Архив патолог.* — 1979. — № 9. — С. 44–48.
2. Пачес А.И., Пропп Р.М. *Рак щитовидной железы.* — М.: Медицина. — 1984. — 320 с.
3. Ильин А.А., Румянцев П.О. // *Пробл. эндокринолог.* — 2000. — Вып. 46, № 4. — С. 19–22.
4. Ткаченко Г.И., Лукашова О.П. // *УРЖ.* — 1997. — Т. V, вып. 2. — С. 152–155.
5. Lips C.J., Landsvater R.M., Hoppener J.W. et al. // *New England J. of Med.* — 1994. — Vol. 331, № 13. — P. 828–835.
6. Decker R.A., Peacock M.L., Borst M.J. et al. // *Surg.* — 1995. — Vol. 118, № 2. — P. 257–264.
7. Втюрин Б.М., Ильин А.А., Румянцев П.О. и др. // *Рос. онкол. журн.* — 2000. — № 2. — С. 53–54.
8. *Medullary thyroid carcinoma and the Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. In: Thyroid Diseases: endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy / Donovan D.T., Gagel R.F. 2nd Edition, Falk // Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997. — P. 619–644.*
9. Lallier M., St-Vil D., Giroux M. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, № 6. — P. 846–848.

10. Austin J.R., el-Naggar A.K., Goepfert H. // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* — 1996. — Vol. 29. — P. 611–627.
11. Ольшанский В.О. Воронцовский И.Б., Чуприна В.П. // *Хирург.* — 1987. — № 9. — С. 116–118.
12. Ткаченко Г.И. // *УРЖ.* — 1997. — Т. V, вип. 1. — С. 81–86.
13. Pigny P., Bauters C., Wemeau J.L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 84. — P. 1700–1704.
14. Sipple J.H. // *Am. J. Med.* — 1961. — Vol. 31. — P. 163–166.
15. Williams E.D., Rollock D.J. // *J. Pathol. Bacteriol.* — 1966. — Vol. 91. — P. 71–80.
16. Мельниченко Г.П., Некрасова Л.В., Казеева К.А. и др. // *Пробл. эндокринолог.* — 1975. — № 4. — С. 40–42.
17. Steinfeld A.D. // *Radiol.* — 1977. — Vol. 123, № 3. — P. 745–746.
18. Skinner M.A., Wells S.A. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1997. — № 3. — P. 134–140.
19. Змеул В.К., Кустов В.И., Воросова Е.Ф. // *Хирург.* — 1983. — № 11. — С. 135.
20. Sato K., Goto M., Nishioka K. et al. // *Gerontol.* — 1988. — Vol. 34, № 4. — P. 212–218.
21. Zollinger R., Ellison E. Primary // *Ann. Surg.* — 1955. — Vol. 192, № 4. — P. 709–728.
22. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология (руководство для врачей). — 2-е изд. перераб. и доп. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.
23. Modigliani E. // *Rev. Med. Intern.* — 1999. — Vol. 20, № 6. — P. 490–503.
24. Chi D.D., Moley J.F. // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 7, № 4. — P. 681–706.
25. Krasovec M., Auersperg M., Bergant D. et al. // *Pathol.* — 1998. — Vol. 90, № 1. — P. 5–13.
26. Grawer A., Blid E. // *Recept Results Cancer Res.* — 1992. — Vol. 125. — P. 55–89.
27. Smith S., Al-Nahhas A., Vivian G. // *Word J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 1. — P. 61–67.
28. Brazeau P. // *Am. J. Med.* — 1986. — Vol. 81, Suppl. 6B. — P. 8–13.
29. Buscail L., Delesque N., Esteve J. et al. // *Protoc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1994. — Vol. 91. — P. 2315–2319.
30. Lee M.T., Liebow C., Kamer A.R., Schally A.V. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 88. — P. 1656–1660.
31. Lamberts S.W.J., Krenning E.P., Reubi J.C. // *Endocrinol. Rev.* — 1991. — Vol. 12, № 4. — P. 450–482.
32. Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Pauwels S. et al. // *Nucl. Med. Annual.* — 1995. — Raven Press, Ltd. — 50 p.
33. Khurana K.K., Labrador E., Izquierdo R. et al. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, № 4. — P. 383–386.
34. Adams S., Baum R., Hertel A. et al. // *European. J. of Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 26, № 98. — P. 1277–1283.
35. Cuccurullo V., Cascini G.L., Rambaldi P.F., Mansi L. // *Minevra Endocrinol.* — 2001. — Vol. 26, № 3. — P. 135–143.
36. Hoefnagel C.A. // *Intern. J. of Biol. Markers.* — 1993. — Vol. 8, № 3. — P. 172–179.
37. Troncone L., Rufini V., Montemaggi P. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1990. — Vol. 16. — P. 325–335.
38. Hoefnagel C.A., de Kraker J., Valdes Olmos R.A. et al. // *Nucl. Med. Commun.* — 1994. — Vol. 15. — P. 712–717.
39. Taal B.G., Hoefnagel C.A., Valdes Olmos R.A. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1829–1838.
40. Cornelis A. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1991. — Vol. 18. — P. 408–431.
41. Hoefnagel C.A., Lewington V.J. MIBG therapy // *Murray IPC / Nucl. Med. in Clin. Diagn. and Treatment.* — 1998. — P. 1067–1082.
42. Gourgiotis L., Sarlis N.J., Reynolds J.C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 2. — P. 637–641.
43. Bockisch A., Brandt-Mainz K., Gorges R. et al. // *Acta Med. Austriaca.* — 2003. — Vol. 30, № 1. — P. 22–25.
44. Gagel R.F., Levy M.L., Donovan D.T. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 111. — P. 802–806.
45. Marzano L.A., Porcelli A., Biondi B. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 59. — P. 162–168.
46. Woheek N., Cote G.J., Evans D.B. et al. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer.* — 1996. — Vol. 25, № 1. — P. 1–25.
47. Austin J. R., El-Nagar A.K., Goepfert H. // *Otolaryngol. Clin. N. Amer.* — 1996. — Vol. 29, № 4. — P. 611–627.
48. Dralle H., Scheumann G.F.W., Proye C. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238. — P. 357–361.
49. Troncone L en Galli G. // *J. Nucl. Radiol. Med.* — 1991. — Vol. 35. — P. 2008–2013.
50. Brierley J.D., Tsang R.W. // *Endocrinol. and Metabol. Clinics of N. America.* — 1996. — Vol. 25, № 1. — P. 141–157.
51. Scimaoka K., Schoenfeld D.A., DeWys W.D. et al. // *Cancer.* — 1985. — Vol. 56, № 9. — P. 2155–2160.
52. De Besi P., Busnardo B., Toso S. et al. // *J. of Endocrinol. Investig.* — 1991. — Vol. 14, № 6. — P. 475–480.
53. Wu L.T., Averbuch S.D., Ball D.W. et al. // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73, № 2. — P. 432–436.
54. Orlandi F., Caraci P., Berruti A. et al. // *Annals of Oncol.* — 1994. — Vol. 5, № 8. — P. 763–765.
55. Hoefnagel C.A. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1991. — Vol. 18. — P. 408–431.

Надходження до редакції 25.06.2004.

Прийнято 25.06.2004.

Адреса для листування:
Афанасьєва Наталія Іванівна,
ІМП ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна