

Григорій Іванович Ткаченко,
Леонід Якович Васильєв,
Наталія Ігорівна Луговицька,
Ганна Василівна Грушка,
Ольга Миколаївна Астап'єва¹

ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків,

¹Харківський національний медичний
університет

Рецидивний диференційований рак щитоподібної залози: прогностичні фактори, діагностика, лікування

Recurrent differentiated thyroid cancer: prognostic factors, diagnosis, treatment

Summary. Seventy one patients were selected of 200 patients with differentiated thyroid cancer (DTC), which were treated in Department of Nuclear Medicine (SI «S.P. Grigoriev IMR»), or are in the process of monitoring. The features of the clinical course of recurrent DTC were investigated. It was found that almost the same number of cases of thyroid cancer recurrence can be both local and distant, their combinations are possible. The dependence between the recurrence of DTC and dissemination of the primary tumor was determined. It was proved that DTC recurrence depended on the morphological characteristics of the primary tumor aggressiveness and was not related to the volume of the previous surgery and total ablative radioiodine activity.

Key words: differentiated thyroid cancer recurrence, diagnosis, thyroglobulin.

Резюме. Из 200 больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ), которые проходят лечение в отделении ядерной медицины (ГУ «ИМР им. С. П. Григорьевца НАМН Украины») или находятся на этапе мониторинга, был отобран 71 пациент. Изучены особенности клинического течения рецидивов ДРЩЖ. Установлено, что почти в одинаковом количестве случаев рецидивы тиреоидного рака могут носить как локальный, так и отдаленный характер, возможны также их сочетания. Установлена зависимость между возникновением рецидивов ДРЩЖ и первичной распространенностью опухолевого процесса. Доказано, что возникновение рецидивов ДРЩЖ зависит от морфологических признаков агрессивности первичной опухоли и не связано с объемом предыдущего хирургического лечения и суммарной аблятивной активностью радиоioda.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивы, диагностика, тиреоглобулин.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози, рецидив, діагностика, тиреоглобулін.

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) є найбільш розповсюдженою формою злоякісних новоутворів ендокринної системи. Загальноприйнята програма лікування тиреоїдного раку включає радикальне хірургічне лікування, терапію радіоiodом до повної тиреоїдної абляції та супресивну гормонотерапію [1]. Дослідження щодо діагностики та програм лікування РЩЗ стосуються в основному первинного РЩЗ, тоді як аналогічні питання для рецидивів диференційованого РЩЗ (ДРЩЗ) ще не розв'язані. Різні науковці наводять частоту виникнення рецидиву захворювання від 1 до 50 % [2, 3]. За даними [4], «ранні» рецидиви (через 1–3 роки після операції, або комбінованого лікування) виникають у 41,5 % випадків, «пізні» (після 3 і більше

років по завершенні протипухлинного лікування) — у 6–58 % випадків, у 14 % випадків — через 10 років і більше [5].

Українською важливо розрізнити локальний розвиток злоякісного процесу із залишків невиданої пухлини, як результат низької якості оперативного втручання та/або післяопераційного нагляду, відістинних рецидивів, які виникають після проведеного адекватного лікування.

На наш погляд, що відповідає даним інших дослідників [6–8], істинним рецидивом диференційованого тиреоїдного раку є рецидив, виявлений у хворого після радикального хірургічного лікування та радіоiodотерапії з досягненням тиреоїдної абляції і з низьким (від 0 до 2 нг/мл) рівнем тиреоглобуліну. Післяопераційний розвиток злоякісного процесу в лимфовузлі (ЛВ), залишкової тканини щитоподібної залози (ЩЗ) або м'яких органів ший (ділянок екстратиреоїдної інвазії) при відсутності відповідного лікування ті ж автори пов'язують з елементами невиданої пухлини і називають метастазами, або «псевдорeciдивами» [7, 8].

Метою дослідження було проаналізувати взаємозв'язок між виникненням рецидивів диференційованого тиреоїдного раку та обсягом проведеного лікування, визначити термін та причини виникнення рецидивів.

Серед 200 хворих на ДРЩЗ, які проходять лікування у відділенні ядерної медицини (ДУ «ИМР ім. С.П. Григор'єва НАМН України») чи перебувають на етапі моніторингу, був відібраний 71 пацієнт: 58 жінок (81,6 %) та 13 чоловіків (18,4 %). В усіх обстежених гістологічно встановлено діагноз ДРЩЗ: папілярний — у 65 хворих (91,6 %), фолікулярний — у 2 (2,8 %), папілярний рак, фолікулярний варіант у 4 (5,6 %) пацієнтів. Перша стадія пухлинного процесу встановлена в 41 випадку (57,8 %), друга — в 5 (7 %), третя — в 14 (19,8 %), четверта — в 11 випадках (15,4 %). Більшість хворих мали І стадію захворювання, однак, за прийнятою міжнародною класифікацією, І стадія ДРЩЗ визначається всім особам віком до 45 років без наявності віддалених метастазів, проте в 14 з 71 хворого було виявлено метастатичне ураження ЛВ.

Хворим проводили УЗД ділянки ший та печінки (на ультразвуковому сканері ACUSON, Японія), рентгенологічне дослідження легень (за показаннями — комп'ютерну томографію) і постлікувальну скінтиграфію всього тіла (активність радіоiodу 2220–4360 МБк).

Вміст тиреоглобуліну (ТГ) визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів «Тиреоид ИФА-ТГ» (Росія, Санкт-Петербург). Дослідження проводили на фоні відміни прийому тиреоїдних гормонів протягом 4–6 тижнів.

Для подальшого аналізу і адекватного статистичного опрацювання наукового матеріалу хворих було розподілено на дві групи: 1-ша група — 30 хворих із встановленими на етапі моніторингу рецидивами та/або метастазами диференційованого РЩЗ (таблиця 1); 2-га група — 41 хворий на ДРЩЗ з досягнутою тиреоїдною абляцією і відсутністю даних щодо рецидиву захворювання (протягом 2–5 років спостереження), що підтверджено негативними постлікувальними сканами та низьким рівнем стимульованого тиреоглобуліну.

Як свідчать дані таблиці 1, рецидив тиреоїдного раку встановлено двома та більше методами дослідження. В 6 випадках ми виявили йодонегативний, але тиреоглобулін-позитивний рецидив захворювання, в 1 випадку рецидив тиреоїдного раку мав йодонегативний і тиреоглобулін-негативний характер, але був верифікований гістологічно. Практично в половині випадків (14 хворих — 46,6%) рецидиви мали локальний характер (ділянка проекції ЩЗ, та/або регіонарні лимфовузли ший). Рецидив ДРЩЗ у вигляді відда-

Таблиця 1
Методи виявлення рецидивів ДРЩЗ
у пацієнтів 1-ї групи

Метод дослідження	Кількість	
	хворих, n = 30	підтверджених рецидивів
ТГ	30	29
УЗД	30	14
Рентгенографічне дослідження ОГК	30	—
ТАГБ	14	14
Гістологічне дослідження	13	13
КТ ОГК	11	7
Постлікувальна сцинтиграфія	30	24

лених метастазів у легені та/або ЛВ середостіння було виявлено у 6 хворих.

Рецидиви тиреоїдного раку виникали в різні терміни після досягнення «радіонуклідної» абляції «залишкової» тканини ЩЗ: до 1 року після завершення протипухлинного лікування в 10 хворих (33,3%); до 3 років — в 11 (36,7%), до 5 років — 5 (16,7%), до 10 років — 3, понад 10 років — в 1 хворого (3,33%). Таким чином, максимальна кількість випадків рецидивування раку — 21 хворий (70,0%) припала на перші 3 роки після досягнення повного лікувального ефекту, що відповідає даним літератури.

Відомо, що хірургічне лікування ДРЩЗ є необхідною складовою в комплексному лікуванні цього захворювання. Тому нами проведено аналіз первинного хірургічного лікування для хворих обох груп (таблиця 2).

Як видно з таблиці 2, радикальне хірургічне лікування було проведено у 26 хворих 1-ї (86,6%) та у 37 (90,2%) — 2-ї групи. Тобто, у більшості хворих обох груп було прове-

дено радикальне хірургічне лікування ДРЩЗ. Однак враховуючи той факт, що на постлікувальних сканах завжди візуалізуються осередки пухлинної тканини, зрозуміло, що назва хірургічного етапу не завжди відповідає реальному об'єму хірургічного лікування і не завжди має радикальний характер.

Нерадикальний характер хірургічного лікування (гемітироїдектомія, субтотальна резекція ЩЗ) отримала однакова кількість хворих 1-ї та 2-ї груп — по 4 особи (13,3 та 9,8% відповідно). Найчастіше нерадикальність хірургічного лікування може бути пов'язана з кількома причинами: по-перше з малими розмірами пухлини, по-друге, з наявністю доброякісної патології, яка маскує рак, по-третє, — відсутністю інтраопераційної гістологічної верифікації діагнозу та, по-четверте, проведенням хірургічного лікування в неспеціалізованих лікувальних закладах. Таким чином, для хворих обох груп об'єм первинного хірургічного лікування був майже однаковим. Даних про залежність виникнення рецидивів тиреоїдного раку від об'єму хірургічного лікування на даному етапі дослідження не отримано.

Радіоїодотерапія також є невід'ємною складовою комплексного лікування ДРЩЗ. Питання про сумарну активність радіоїоду, потрібну для девіталізації залишкової тиреоїдної тканини, завжди є актуальним. В наших попередніх дослідженнях (і ця думка збігається з даними закордонних дослідників) було встановлено, що сумарна аблятивна активність радіоїоду залежить від об'єму хірургічного лікування і може варіювати в межах 2220–25000 МБк. Наявність тиреоїдної абляції визначали за результатами сцинтиграфії усього тіла в передній та задній прямих проєкціях після проведення курсу радіоїодотерапії.

Для порівняльного аналізу сумарних аблятивних доз радіоїоду між двома групами пацієнтів ми виділили 5 підгруп: 1 — хворі, які отримали до 3700 МБк радіоїоду, 2 — від 3701 до 7400 МБк, 3 — від 7401 до 14800 МБк, 4 — від 14801 до 22200 МБк та 5 — хворі, у яких тиреоїдної абляції досягнуто після введення більше 22201 МБк.

Таблиця 2

Розподіл хворих за обсягом попереднього хірургічного лікування

Обсяг хірургічного лікування	Кількість хворих			
	група 1 (n = 30)		група 2 (n = 41)	
	абс.	M ± m, %	абс.	M ± m, %
Тироїдектомія	11	36,7 ± 8,8	33	80,5 ± 6,2
Тироїдектомія з лімфодисекцією шії	9	30,0 ± 8,4	—	—
Нерадикальне хірургічне втручання (гемітироїдектомія, субтотальна резекція ЩЗ)	4	13,3 ± 6,2	4	9,8 ± 4,6
Нерадикальне хірургічне втручання + кінцева тироїдектомія	6	20,0 ± 7,3	4	9,8 ± 4,6
Разом	30	100	41	100

Таблиця 3

Сумарна аблятивна активність радіоїоду для обох груп хворих на ДРЩЗ

Підгрупа	Сумарна аблятивна активність ¹³¹ I	Кількість хворих				p _{тмф}
		група 1, n = 30	(M ± m)%	група 2, n = 41	(M ± m)%	
1	< 3700 МБк	4	13,3 ± 6,2	5	12,2 ± 5,1	1,000
2	3701–7400 МБк	20	66,7 ± 8,6	27	65,8 ± 7,4	1,000
3	7401–14800 МБк	3	10,0 ± 5,5	9	7,3 ± 4,1	0,218
4	14801–22200 МБк	2	—	—	—	—
5	> 22201 МБк	1	—	—	—	—

Примітка. p_{тмф} — вірогідність при порівнянні групи 1 з групою 2, p ≤ 0,05

Розподіл хворих за характером росту пухлини
(за даними морфологічного вивчення післяопераційного матеріалу)

Характер росту пухлини	Кількість хворих			
	група 1 (n = 30)		група 2 (n = 41)	
	абс.	M ± m, %	абс.	M ± m, %
Інкапсульований рак	2	6,7 ± 4,6	—	—
Неінвазивний рак	4	13,3 ± 6,2	21	51,2 ± 7,8
Неінкапсульований рак	6	20,0 ± 7,3	7	17,1 ± 5,9
Інвазивний рак	1	3,3 ± 3,27	5	12,2 ± 5,1
Інвазивний рак з метастазами у лімфовузлі ший	10	33,3 ± 6,6	7	17,1 ± 5,9
Інвазивний рак з метастазами у лімфовузлі ший та клітковину ший	1	3,3 ± 3,27	—	—
Інвазія в прилеглі тканини та капсулу ЩЗ, метастази у лімфовузлі	6	20,0 ± 7,3	1	2,43 ± 2,39
Разом	30	100	41	100

Дані радіоїодотерапії, тобто сумарні активності радіоїоду для досягнення тироїдної абляції у хворих обох груп наведено у таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, для пацієнтів обох груп у більшості випадків переважна аблятивна активність радіоїоду становила 3701–7400 МБк. Для 1-ї групи 66,7 % (20 хворих), для 2-ї — 65,8 % (27 хворих).

Таким чином, між аблятивною активністю радіоїоду і виникненням рецидивів тироїдного раку на даному етапі дослідження взаємозв'язку виявлено не було, але ці дані можуть бути обумовлені невеликою кількістю хворих у досліджуваних групах, і це питання потребує подальшого вивчення на більшій кількості хворих.

Нами проведено аналіз морфологічного характеру росту пухлин за даними патогістологічного дослідження (таблиця 4).

Більш агресивні морфологічні ознаки пухлини мали 24 хворих (80,0 %) 1-ї групи (тобто, переважна кількість обстежених), що є підставою для подальшого рецидивування та метастазування тироїдного раку. Так, у всіх цих хворих були уражені регіонарні лімфовузлі, в 6 (20%) випадках спостерігалась інвазія пухлини в прилеглі м'які тканини ший та капсулу ЩЗ, в 1 (3,3%) випадку — метастазування і в клітковину ший.

Серед хворих 2-ї групи агресивні морфологічні ознаки пухлини мали 20 пацієнтів (48,7 %), що навіть у половину менше порівняно з такими хворими 1-ї групи (24 пацієнти — 80% випадків). У 7 хворих (17,1 %) безрецидивної групи відмічалось метастатичне ураження шийних ЛВ, що наполовину менше, ніж у 1-ї групі хворих. Найагресивніша морфологічна форма захворювання у вигляді інвазії раку в навколишні тканини ший, капсулу ЩЗ, метастази в ЛВ серед хворих 2-ї групи спостерігалась в 1 випадку, що дуже відрізняється від 20 % хворих 1-ї групи, це можна вважати однією з підстав для можливого рецидивування тироїдного раку. Таким чином, наявність екстратироїдного поширення РЩЗ — важлива умова для можливого рецидивування та метастазування тироїдного раку, що, в свою чергу, потребує більш радикального «хірургічного» ставлення до хворого на початку лікування.

Отже, встановлено, що у 23% випадків рецидив ДРЩЗ виник у хворих із первинним метастатичним ураженням шийних лімфовузлів.

Максимальна кількість випадків рецидивування РЩЗ — 21 хворий (70,0 %) припадала на перші 3 роки після досягнення повного лікувального ефекту ДРЩЗ.

При аналізі локалізації рецидивів ДРЩЗ встановлено, що в 46,6 % випадку вони мали локальний характер (ділянка проєкції ЩЗ, та/або регіонарні лімфовузлі ший). Дані про залежність виникнення рецидивів тироїдного раку від об'єму хірургічного лікування та сумарної аблятивної активності радіоїоду на даному етапі дослідження не отримано.

Морфологічна агресивність первинного пухлинного процесу має вагоме значення в виникненні рецидивів ДРЩЗ (24 хворих — 80 % 1-ї групи, на відміну від 20 хворих (48,7 %) 2-ї групи).

Література

- Schvarzi C., Bonnetain F., Gauthier M. et al. // *Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2011. – Vol. 38. – P. 113.
- Johnson N.A., Tublin M.E. // *Radiol.* – 2008. – Vol. 249, № 2. – P. 429–444.
- Stokkel M.P., Duchateau C.S., Dragoiescu C.Q. // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2006. Vol. 50, № 1. – P. 78–87.
- Ito Y., Miyauchi A. // *Endocrine J.* – 2009. – Vol. 56, № 2. – P. 177–192.
- Процик В.С., Тимошенко А.В., Трембач О.І. та ін. // *Онкол.* – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 32–35.
- Эпштейн Е.В., Матящук С.И., Матящук А.С. // *Журн. АМН України.* – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 287–312.
- Pacini F., Castagna M.G., Brilli L. et al. // *Annals of Oncol.* – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 143–146.
- Афанасьєва Н.І., Астан'єва О.І., Ткаченко Г.І., Ряко В.М. // *Сучасні досягнення ядерної медицини: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Київ, 30 вересня – 1 жовтня).* – К., 2008. – С. 31–35.