

возрастании риска развития РЩЖ с увеличением возраста индивида.

3. На примере популяции Харьковской области показано статистически значимое увеличение доли лиц в возрасте повышенного риска развития РЩЖ за период с 1989 по 2001 г.

4. Увеличение среднего возраста является одним из факторов, способствующих росту распространенности РЩЖ в популяции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Атраментова Л. А., Филипова О. В. // Генетика. — 1998. — Т. 34, № 8. — С. 1120—1126.
2. Боярский А. Я. Население и методы его изучения. — М., 1975.
3. Казубская Т. П., Амосенко Ф. А., Козлова В. М. и др. // Вестн. Моск. онкол. об-ва. — 2005. — № 2. — С. 4—5.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М., 1990. — С. 138—248.
5. Либанова Э., Курило И. // Электронная версия бюллетеня "Население и общество" 11—31 декабря 2006 г. — 2006. —

- № 269—270. — <http://demoscope.ru/weekly/2006/0269/print.php>.
6. Медико-социальные последствия ядерных катастроф / Васильев Н. В., Мальцев В. И., Коваленко В. Н. и др. — Київ, 1999. — С. 120—233.
7. Основные показатели специализированной эндокринологической помощи населению Украинской ССР в 1989—1990 гг. Киевский Научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ. — Киев, 1991. — Табл. 2; 24.
8. Плохинский Н. А. Биометрия. — М., 1970. — С. 319.
9. Тронько М. Д., Чернобровий А. Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2003 рік. — Київ, 2004. — Табл. 2; 30.
10. Тронько М. Д., Чернобровий А. Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік. — Київ, 2005. — Табл. 2; 30.
11. Шах Дж. П. Органозберігаючий хірургічний підхід до лікування раку щитоподібної залози // Клін. ендокринології та ендокрин. хір. — 2003. — № 3 (4). — С. 81—82.
12. Shore R. E. // Radiat. Res. — 1992. — Vol. 131. — P. 98—111.

Поступила 29.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-006-07-08

Н. В. Северская, А. А. Ильин, И. В. Чеботарева, П. А. Исаев, П. О. Румянцев, В. С. Медведев

### ОКСИФИЛЬНО-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Отделение радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами (зав. — доктор мед. наук В. С. Медведев) Медицинского радиологического научного центра (дир. — акад. А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Диагностика и лечение опухолей щитовидной железы (ЩЖ) из оксифильных клеток (ОК) вызывают много споров. Мы представляем 11-летний опыт лечения 159 больных оксифильно-клеточными опухолями (ОКО), из которых было 102 (64%) аденомы, 15 (9%) фолликулярных карцином, 38 (24%) папиллярных карцином и 4 (2,5%) опухоли неопределенного потенциала злокачественности. Среди фолликулярных карцином преобладали минимально инвазивные формы (11 (73%) из 15 случаев). Размер фолликулярных карцином был достоверно больше, чем аденом (36,5 и 17 мм;  $p < 0,001$ ), а широко инвазивных карцином — больше, чем минимально инвазивных (50,5 и 33 мм;  $p < 0,04$ ). При папиллярном раке множественные фокусы выявлены у 38% больных, экстраклеточная инвазия — у 10%, регионарные метастазы — у 36%. Ни у кого из пациентов с папиллярным или фолликулярным раком не обнаружено отдаленных метастазов. ОКО часто развивались на фоне тиреоидита (папиллярный рак в 74%, аденома — в 40%, фолликулярный рак — в 33% случаев). Отмечена частая встречаемость множественных аденом (12%), а также сочетания аденом и папиллярного рака (20%). Хирургическое лечение проведено в объеме тиреоидэктомии (31%), гемитиреоидэктомии (64%), субтотальной тиреоидэктомии (5%), дополненной иссечением клетчатки шеи (44%). Среди 102 больных, находящихся под наблюдением в течение 6—126 мес (медиана 24 мес), рецидив выявлен у 4 (4%): у 3 — первично-множественные аденомы и сопутствующий папиллярный рак после гемитиреоидэктомии (в остаточной ткани — 3 и метастазы в лимфоузлы — 2) и у одной пациентки после тиреоидэктомии (метастазы в лимфоузлы шеи).

Клиническое течение рака из оксифильных клеток не отличается большей агрессивностью от их неоксифильных аналогов. При солитарной ОКО без признаков экстраклеточной инвазии и регионарных или отдаленных метастазов достаточно гемитиреоидэктомии. При множественных опухолях мы рекомендуем проведение тиреоидэктомии, так как в случае меньшего объема операции вероятность рецидива достигает 33%.

**Ключевые слова:** оксифильные клетки, опухоли щитовидной железы, аденома, рак.

The diagnosis and treatment of oxyphilic-cell tumors (OCT) of the thyroid have been the subject of much controversy. The authors describe 11 years' experience in treating 159 patients with OCTs, of them there were 102 (64%) adenomas, 15 (9%) follicular carcinomas, 38 (24%) papillary carcinomas, and 4 (2.5%) tumors of unknown malignancy potential. Among the follicular carcinomas, their miniinvasive forms were prevalent (11/15; 73%). The size of follicular carcinomas was significantly more than that of adenomas (36.5 vs 17 mm;  $p < 0.001$ ) and that of widely invasive carcinomas was more than miniinvasive ones (50.5 vs 33 mm;  $p < 0.04$ ). In papillary thyroid carcinoma, multiple foci were found in 38%, extrathyroid invasion in 10%, and regional metastases in 36%. No distant metastases were detected in any of the patients with papillary or follicular carcinomas. OCT commonly developed in the presence of thyroiditis (papillary carcinoma in 74% of cases, adenoma in 40%, and follicular carcinoma in 33%). Multiple adenomas (12%) and a concomitance of adenomas and papillary carcinoma (20%) were frequently encountered. Surgical treatment was made as thyroidectomy (31%), hemithyroidectomy (64%), subtotal thyroidectomy (5%) supplemented by cervical fat excision (44%). Among 102 patients followed up for 6–126 months (median 24 months), a relapse was detected in 4 (4%) patients, including 3 patients with multifocal adenomas and associated papillary carcinoma after hemithyroidectomy (in the residual tissue ( $n = 3$ ) and lymph node metastases ( $n = 2$ ) and 1 patient after thyroidectomy (cervical lymph nodes).

The clinical behavior of cancer arising from oxyphilic cells is similar to that of non-oxyphilic cancer. Hemithyroidectomy suffices in solitary OCT without signs of extrathyroid invasion and regional or distant metastases. Thyroidectomy is recommended for multiple tumors because of the high relapse rate (33%) in residual tissue.

**Key words:** oxyphilic cells, thyroid tumors, adenoma, carcinoma.

Оксифильно-клеточными опухолями (ОКО) щитовидной железы (ЩЖ) (синонимы: онкоцитомы, опухоли из В-клеток, клеток Асканази, Гюртле\*) традиционно считаются опухоли фолликулярного происхождения, состоящие преимущественно из оксифильных клеток [23]. Оксифильные клетки (ОК) характеризуются наличием обильной эозинофильной зернистости цитоплазмы, в которой содержится большое количество митохондрий [22, 25]. Появление оксифилии рассматривают как феномен метаплазии клеток, возникающий при хроническом воспалении (тиреоидит) или в результате изменений митохондриальной или ядерной ДНК, приводящих к накоплению дефектных митохондрий со сниженной функцией [13, 25]. Оксифильные изменения могут происходить не только в фолликулярных, но и в парафолликулярных С-клетках ЩЖ [10]. Интересно, что Гюртле, чьим именем обычно называют ОК и состоящие из них опухоли, первым описал оксифильные изменения в С-клетках. Фолликулярные В-клетки впервые описаны Асканази, тем не менее в литературе наиболее часто фолликулярные ОКО обозначают как Гюртле-клеточные опухоли.

В 50-х годах прошлого века Американское онкологическое общество рекомендовало классифицировать все ОКО ЩЖ как злокачественные. Однако последующие исследования показали, что ОКО следует подразделять на доброкачественные и злокачественные в зависимости от наличия или отсутствия капсулярной и сосудистой инвазии [7, 14]. В классификации ВОЗ (1987 г.) выделяют Гюртле-клеточные аденомы и Гюртле-клеточный рак, который рассматривают как вариант фолликулярного рака ЩЖ. Однако впоследствии была обнаружена различная онкогенная экспрессия фолликулярных карцином из А- и В-клеток, что не позволяет объединить эти опухоли в один класс [20]. Кроме того, не определено место опухолей с оксифильной цитоплазмой, но с ядерными изменениями, характерными для папиллярной карциномы [8]. Было предложено подразделять ОК-рак ЩЖ на фолликулярный и папиллярный по аналогии с опухолями из А-клеток [21]. Некоторые авторы выделяют также Гюртле-клеточную инселярную (низкодифференцированную) карциному [3] и различные варианты строения папиллярной карциномы, включая Warthin-lake вариант с лимфоидной инфильтрацией стромы (напоминающий по строению папиллярную лимфоматозную цистаденому слюнной железы, Warthin's tumor) и вариант из высоких клеток (tall-cell variant) [2, 5, 19].

Подобно разногласиям, существующим в классификации, нет единой концепции в отношении ведения больных с ОКО, что связано с различными представлениями об агрессивности этого вида опухолей. Одни исследователи выступают за тотальную тиреоидэктомию [1, 28], другие придерживаются дифференцированного подхода, основанного на традиционных принципах ведения больных с

фолликулярными опухолями ЩЖ в зависимости от степени капсулярной и сосудистой инвазии и наличия метастазов [11, 26].

В данной статье мы представляем накопленный за 11 лет опыт по ведению 159 больных с ОКО ЩЖ.

## Материалы и методы

В исследование включены 159 больных с ОКО ЩЖ, оперированных в клинике Медицинского радиологического научного центра РАМН (Обнинск) с 1994 по 2005 г. Возраст больных — от 12 до 70 лет, в среднем  $38,7 \pm 13,9$  года (медиана 40 лет). Среди них 20 мужчин и 139 женщин (соотношение 1:7).

В анализ включены только те опухоли, в которых более 75% фолликулярных клеток обладали онкоцитарными свойствами. Диагноз Гюртле-клеточной карциномы (ОКК) ставили на основании наличия полной инвазии капсулы и/или сосудов. Случаи пенетрации опухоли в стенку сосудов или капсулы были отнесены к разряду опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом. Опухоли с признаками оксифилии цитоплазмы, но с ядерными изменениями, характерными для папиллярного рака, рассматривали как папиллярный рак из оксифильных клеток (ОКПР).

Следуя данным критериям, у 102 (64%) человек диагностирована оксифильно-клеточная аденома (ОКА), у 15 (9,5%) — фолликулярная ОКК (у 11 — с минимальной инвазией, у 4 — с обширной), у 4 (2,5%) — ОКО неопределенного потенциала злокачественности, у 38 (24%) — ОКПР.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-теста, ANOVA, критериев Краскела—Уоллиса, Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Диагностика ОКО

Возраст и пол больных с доброкачественными и злокачественными ОКО достоверно не различались (см. таблицу). Хотя при ОКПР наблюдалось более выраженное преобладание лиц женского пола, различия не достигли статистической значимости ( $p > 0,22$ ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ). Медиана и средний размер ОКК были достоверно выше по сравнению с ОКА ( $p < 0,001$ ) и ОКПР ( $p < 0,001$ ). Медиана и средний размер ОКА и ОКПР достоверно не различались ( $p > 0,05$ ) (см. таблицу).

Эхографическая картина ОКК и ОКА практически не различалась ( $p = 1,0$ ). Большинство опухолей были представлены гипоехогенным узлом (85%) правильной формы (100 и 97% соответственно), с четкими границами (85 и 81%) и ровными контурами (83 и 81%). Кальцинаты встречались соответственно у 7 и 6% больных ( $p = 1,0$ ). Признаки кистозной дегенерации узла отмечены в 21 и 14% случаев ( $p = 0,4$ ).

Эхографическая картина ОКПР отличалась от таковой при ОКК и ОКА. При ОКПР опухоль при УЗИ выглядела как гипоехогенный узел неправильной формы (65%;  $p < 0,02$ ), с нечеткими гра-

\*Клетки Гюртле—Асканази (K. W. Hurtle, 1860—1945, немецкий гистолог; M. Askanazy, 1865—1950, немецкий патолог). — *Прим. ред.*

## Характеристика опухолей из оксифильных клеток

| Показатель                                     | Распределение больных в соответствии с послеоперационным гистологическим заключением |                 |                |                 |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                                                | ОКА (n = 102)                                                                        | ОКК (n = 15)    | ОКПР (n = 38)  | ОНПЗ (n = 4)    |
| Возраст, годы                                  | 12–67                                                                                | 15–66           | 15–77          | 35–56           |
| медиана, годы                                  | 38                                                                                   | 44              | 40,5           | 38,5            |
| Пол (М:Ж)                                      | 1:5,4                                                                                | 1:6,5           | 1:18           | 0:4             |
| Размер опухоли, мм                             | 5–49                                                                                 | 12–57           | 7–45           | 8–55            |
| среднее $\pm$ SD, мм                           | 19,9 $\pm$ 11,1                                                                      | 35,4 $\pm$ 13,4 | 16,3 $\pm$ 8,3 | 23,5 $\pm$ 21,4 |
| медиана, мм                                    | 17                                                                                   | 36,5            | 15             | 15,5            |
| Результаты цитологического исследования:       |                                                                                      |                 |                |                 |
| фолликулярная опухоль                          | 81                                                                                   | 9               | 7              | 2               |
| рак щитовидной железы                          | 6                                                                                    | 3               | 31             | 1               |
| узловой зоб                                    | 3                                                                                    | 0               | 0              | 0               |
| хронический тиреоидит                          | 2                                                                                    | 0               | 0              | 0               |
| неинформативный                                | 3                                                                                    | 0               | 0              | 0               |
| Всего...                                       | 95                                                                                   | 12              | 35             | 3               |
| Хирургическое лечение:                         |                                                                                      |                 |                |                 |
| ГТЭ                                            | 78                                                                                   | 11              | 11             | 2               |
| СТЭ                                            | 5                                                                                    | —               | 3              | —               |
| ТТЭ                                            | 19                                                                                   | 4               | 24             | 2               |
| + лимфодиссекция                               | 27                                                                                   | 5               | 35             | 3               |
| Гистологические находки в окружающей ткани ЩЖ: |                                                                                      |                 |                |                 |
| аденома                                        | 12                                                                                   | —               | 2              | —               |
| фолликулярный рак                              | 1                                                                                    | —               | 2              | —               |
| папиллярный рак                                | 20                                                                                   | 1               | 15             | 2               |
| медуллярный рак                                | 1                                                                                    | —               | —              | —               |
| липوما                                         | —                                                                                    | 1               | —              | —               |
| хронический тиреоидит                          | 38                                                                                   | 5               | 29             | 3               |
| узловой зоб                                    | 13                                                                                   | 3               | 4              | —               |
| Регионарные метастазы:                         |                                                                                      |                 |                |                 |
| в пре-/паратрахеальные лимфоузлы               | 5*                                                                                   | —               | 12             | —               |
| в паратрахеальные и паравазальные лимфоузлы    | —                                                                                    | —               | 2              | —               |
| Больные под наблюдением, n                     | 56                                                                                   | 12              | 31             | 3               |
| Период наблюдения, мес                         | 6–120                                                                                | 6–126           | 8–60           | 6–35            |
| медиана, мес                                   | 23,5                                                                                 | 21,5            | 24             | 33              |
| Рецидив, n                                     | 3                                                                                    | —               | 1              | —               |
| в ткани ЩЖ                                     | 3                                                                                    | —               | —              | —               |
| метастазирования в регионарные лимфоузлы       | 2*                                                                                   | —               | 1              | —               |

Примечание. ОНПЗ — опухоль неопределенного потенциала злокачественности; ГТЭ — гемитиреоидэктомия; СТЭ — субтотальная тиреоидэктомия; ТТЭ — тотальная тиреоидэктомия; \* — метастазы папиллярного рака, сопутствующего ОКА.

ницами (91%;  $p < 0,001$ ) и неровными контурами (94%;  $p < 0,001$ ). Кальцинаты встречались несколько чаще (28%) по сравнению с ОКК ( $p = 0,21$ ) и ОКА ( $p = 0,009$ ). Признаки кистозной дегенерации узла отмечены у 9% больных ( $p > 0,38$ ).

Цитологическое исследование проводили 145 пациентам (см. таблицу). 85% ОКА и 75% ОКК при цитологическом исследовании имели картину фолликулярной ОКО. При ОКК лишь у 3 (25%) больных был заподозрен рак (при гистологии у 1 — с минимальной инвазией и 2 — с обширной). Информативность цитологического исследования в диагностике ОКПР была значительно выше (чувствительность 89%). Предположение о злокачественной опухоли было также высказано у 1 больной с ОКО неопределенного потенциала злокачественности. Однако судить об истинности данного заключения не представляется возможным. Вероятность злокачественности ОКО при цитологической

картине фолликулярной ОКО в данной группе составила 16,2% (16 из 99 случаев).

## Хирургическое лечение

Большинству больных с ОКО ( $n = 102$ ; 64%) хирургическое лечение проведено в объеме гемитиреоидэктомии. Реже выполняли тиреоидэктомию ( $n = 49$ ; 31%) и субтотальную резекцию ( $n = 8$ ; 5%). 70 (44%) больным хирургическое лечение было дополнено удалением паратрахеальной клетчатки шеи, из них 2 также иссечением паравазальной клетчатки с одной стороны (см. таблицу). 4 пациентам с ОКПР после тиреоидэктомии проведена радиойодтерапия.

## Характеристика ОКО

**Фолликулярный рак.** У 11 (73%) пациентов с ОКК была расценена как минимально инвазивная,

с прорастанием собственной капсулы во всех 11 случаях и сосудов капсулы — в 2 случаях. У 4 (27%) больных выявлена обширная инвазия в капсулу опухоли с прорастанием в окружающую ткань ЩЖ и сосуды. Размер карцином с выраженной инвазией был достоверно выше, чем минимально-инвазивных (соответственно  $49,5 \pm 8,8$  и  $29,1 \pm 9,7$  мм; медиана 50,5 и 33 мм;  $p < 0,04$ ). Кроме того, отмечено, что вероятность сосудистой инвазии повышается с увеличением размера опухоли. Размер опухолей с капсулярной и сосудистой инвазией ( $43,8 \pm 11,5$  мм, медиана 42) был достоверно больше, чем только с инвазией в капсулу ЩЖ ( $28,1 \pm 10,6$  мм; медиана 33;  $t$ -тест;  $p = 0,027$ ).

Все случаи ОКК были представлены солитарными опухолями. У 1 больного с ОКК сопутствовал неинкапсулированный инвазивный папиллярный рак в другой доле, и у 1 пациентки — липома в той же доле. Ни у одного больного с ОКК, в том числе при выраженной инвазии, не выявлено экстраклеточной инвазии, метастазов в шейные лимфоузлы или легкие.

ОКПР у большинства (26 (67%) из 39) больных был неинкапсулированным, реже имел собственную капсулу (у 13 (33%) из 39). У 15 (38%) пациентов опухоль была многофокусной. Кроме того, у 2 больных в противоположной доле выявлен фолликулярный рак и у 2 пациенток — фолликулярные аденомы.

Экстраклеточная инвазия обнаружена у 4 (10%) больных с ОКПР, регионарные метастазы — у 14 (36%) (12 — в лимфоузлы центральной клетчатки шеи; 2 — в паратрахеальные и паравазальные лимфоузлы). Отдаленные метастазы не выявлены ни у одного пациента.

Отмечено частое сочетание ОКПР с хроническим тиреоидитом в окружающей ткани (28 (74%) из 38 случаев). Хронический тиреоидит достоверно чаще сопутствовал ОКПР, чем ОКА (41 (40%) из 102 случаев;  $p = 0,0006$ ) или ОКК (5 (33%) из 15 случаев;  $p = 0,01$ ). Кроме того, у 17 (44%) больных с ОКПР выявлена лимфоидная инфильтрация стромы сосочков опухоли (по типу Warthin-like tumor).

Ни размер первичной опухоли, ни наличие собственной капсулы, ни наличие или отсутствие сопутствующего тиреоидита не оказали существенного влияния на степень интратиреоидной диссеминации (и многофокусных форм) и частоту регионарного метастазирования ( $p > 0,25$ ). Поражение регионарных лимфоузлов наблюдали чаще при многофокусном поражении ЩЖ, чем при солитарной первичной опухоли ( $p = 0,058$ ).

ОКА были солитарными у 62 (61%) больных. У 10 одиночная ОКА выявлена на фоне узлового коллоидного зоба. У 12 (12%) ОКА были множественными. У 11 из них множественные опухоли были выявлены уже при 1-й операции. У 1 пациентки 2-я ОКА в противоположной доле обнаружена через 2,5 года после 1-й операции.

У 20 (20%) больных с ОКА аденоме сопутствовал папиллярный рак, в котором оксифильные изменения клеток чаще отсутствовали или были незначительными (17 (85%) из 20 случаев). Среди больных с множественными ОКА папиллярный рак обнаружен у 4 (33%) из 12. У 1 пациентки на

фоне множественных ОКА и папиллярной карциномы выявлен медуллярный рак ЩЖ. Из 20 больных с сочетанной патологией (ОКА и папиллярный рак) у 7 (35%) имелись множественные фокусы рака, у 4 (20%) — метастазы в регионарные лимфоузлы шеи.

Папиллярный рак был также выявлен у 2 из 4 больных с ОКО неопределенного потенциала злокачественности и у 1 (7%) из 15 пациенток с ОКК.

Множественные опухоли (первично-множественные аденомы и ОКА в сочетании с папиллярным раком) чаще встречались в старшей возрастной группе ( $42,9 \pm 13,8$  года, медиана 45) по сравнению с одиночными ОКА ( $35,5 \pm 14,8$  года, медиана 34,  $t$ -тест,  $p = 0,02$ ).

### Некроз ОКО

У 9 оперированных больных опухоль оказалась полностью некротизирована. Все наблюдаемые случаи были расценены как аденома (не выявлены признаки сосудистой или капсулярной инвазии). У всех больных, за исключением одного, опухоль была солитарной (у одного — множественные ОКА, 1 из которых полностью некротизирована). Кроме того, некроз был выявлен у 1 больной с минимально-инвазивной ОКК, однако некроз в данном случае наблюдался лишь в центре опухоли (вероятно, в месте пункции). Локальный некроз в центре опухоли был также обнаружен у 1 больной неинкапсулированным ОКПР. В последнем случае опухоль проросла за пределы капсулы ЩЖ до окружающей жировой клетчатки, с метастазами в регионарные лимфоузлы. Примечательно также, что во всех случаях (кроме одного), когда мы наблюдали некроз опухоли, в окружающей ткани отсутствовали признаки тиреоидита.

### Динамическое наблюдение

Контрольное обследование проведено 102 больным с ОКО через 6—126 мес после хирургического лечения (в среднем  $30,03 \pm 24,5$  мес, медиана 24 мес), в том числе 30 пациентам после тиреоидэктомии и 72 — после операции в меньшем объеме, чем тиреоидэктомия. Среди больных с ОКПР рецидив метастазирования в паравазальные лимфоузлы шеи выявлен у 1 (3,2%) из 31 через 9 мес после тиреоидэктомии и удаления паратрахеальной и паравазальной клетчатки. Среди пациентов с ОКА рецидив опухоли в оставшейся тиреоидной ткани выявлен у 3 (5,4%) из 56, при объеме операции меньше, чем тиреоидэктомия, — у 3 (6,4%) из 47. Однако при первично-множественных ОКА, в том случае если хирургическое лечение было проведено в объеме меньшем, чем тиреоидэктомия, рецидив опухоли в оставшейся ткани наблюдался гораздо чаще — у 3 (33%) из 9 больных.

Примечательно, что у 2 из 3 пациентов с рецидивами ОКА при 1-й операции в окружающей ткани обнаружен папиллярный рак ЩЖ, а при повторной — метастазы в лимфоузлы шеи. Ни у кого из 12 больных с ОКК и 3 с опухолью неопределенного потенциала злокачественности не выявлено

ни рецидива заболевания в оставшейся ткани, ни регионарных или отдаленных метастазов.

### Обсуждение

Диагностика и лечение ОКО являются спорными вопросами в тиреологии. До сих пор не определено их точное место в классификации опухолей ЩЖ. Не ясно, обладают ли они большим злокачественным потенциалом по сравнению с неоксифильными аналогами, и в силу этого требуется ли более агрессивная тактика их лечения.

В нашем исследовании среди 159 оперированных за 11 лет больных большую часть ОКО составили В-клеточные аденомы. ОКК была выявлена лишь у 15 (9,4%) пациентов, ОКПР — у 38 (24%). Среди всех оперированных больных с цитологической картиной ОКО вероятность рака ЩЖ составила 16,2%, что соответствует данным аналогичных исследований.

Дифференциальная диагностика ОКК трудна, так как 75% больных имеют цитологическую картину ОКО, а эхографическая картина карцином не отличается от таковой при аденоме. Однако, к счастью, лишь меньшая часть (27%) ОКК представлена формами с выраженной инвазией. Попытка найти какие-либо дополнительные клинические признаки, позволяющие предположить природу ОКО, не принесли существенного результата. Ни пол, ни возраст больных с доброкачественными и злокачественными ОКО существенно не различались. Однако обнаружено, что размер ОКК (36,5 мм) был достоверно больше, чем ОКА (17 мм). Кроме того, отмечено, что с увеличением размера ОКК повышалась вероятность сосудистой инвазии. Подобные данные были ранее получены в других работах, что позволило некоторым исследователям предположить существование злокачественной трансформации ОКА в ОКК по мере роста опухоли, а также рассматривать минимально-инвазивные ОКК как предшественники широко-инвазивных форм [6, 16, 27]. Однако в литературе встречаются также сообщения об ОКК с выраженной инвазией с отдаленными метастазами при размере опухоли менее 1 см [27]. В нашей группе минимальный размер ОКК — 14 и 16 мм (оба случая с минимальной инвазией).

Определенную трудность вызывает диагностика фолликулярного варианта ОКПР на стадии, когда опухоль еще не проявила инвазивных свойств и ядерные изменения, характерные для папиллярного рака, минимальны [3]. На этой стадии опухоль часто расценивается морфологами как ОКА, и только возникновение в дальнейшем регионарных метастазов свидетельствует о злокачественном потенциале. Возможно, что именно эти нераспознанные случаи фолликулярного варианта ОКПР создали представление о злокачественности всех ОКО [3]. Для выявления таких трудных для диагностики случаев фолликулярного варианта ОКПР было предложено исследовать экспрессию RET/PTC [3, 8]. Однако в других работах сообщается, что экспрессия RET/PTC не специфична для папиллярного рака и может также выявляться при других заболеваниях, в том числе при ОКО ЩЖ [9]. Веро-

ятно, потребуются дальнейшие исследования для выяснения, какой метод следует считать наиболее информативным для установления природы ОКО. На сегодняшний день этот вопрос остается открытым. Тем не менее, интересен факт столь частого сочетания ОКА с папиллярным раком (20%).

Многие исследователи отмечали, что ОКК обладают большим злокачественным потенциалом по сравнению с их неоксифильными аналогами [4, 7, 24, 29]. Однако другие авторы считают, что сама по себе оксифилия не является неблагоприятным фактором, а в прогностическом плане имеют значение другие признаки (экстратиреоидная инвазия, наличие отдаленных метастазов) [11, 12, 17, 26]. В отношении ОКПР большинство исследователей признает, что оксифилия при папиллярном раке не влияет на прогноз [5]. Исключение составляет лишь tall-cell-вариант, обладающий более агрессивным течением, высокой частотой регионарного и отдаленного метастазирования, низкой чувствительностью к радиотерапии и, как следствие, высокой летальностью [19, 27].

В нашем исследовании мы не получили убедительных доказательств в пользу большей агрессивности рака из оксифильных клеток. Ни у кого из больных не выявлено отдаленных метастазов. Среди 15 фолликулярных ОКК лишь в 4 (27%) случаях установлена выраженная инвазия, однако ни в одном случае не обнаружено экстратиреоидного распространения или метастазов. Среди больных ОКПР экстратиреоидная инвазия наблюдалась лишь у 10%, регионарные метастазы (преимущественно в лимфоузлы паратрахеальной клетчатки) — у 36%, что соответствует данным литературы, а также ранее полученным в нашей клинике сведениям о распространенности папиллярного рака из А-клеток.

Заслуживает внимания частота множественных ОКА (12%), а также сочетание ОКА и папиллярного рака (20%). В ранее проведенных работах сообщалось о множественных ОКО, которые, по данным разных авторов, встретились в 7,1–25% чаще у молодых пациентов [16]. Высказывалось мнение, что определенную роль в возникновении первично-множественных ОКО могут играть генетические факторы или фоновые процессы в ЩЖ, в том числе сопутствующий тиреоидит [16]. Сообщалось также о семейных случаях множественных ОКО, что предполагает наличие герминативной мутации [6]. В нашем исследовании хронический тиреоидит в окружающей ткани был выявлен у 5 (42%) из 12 больных с множественными ОКА и у 10 (67%) из 15 больных с многофокусным папиллярным раком, однако с такой же частотой тиреоидит наблюдался и при солитарных опухолях, что ставит под сомнение его роль в развитии множественных ОКО. Тем не менее интересен факт столь частого сочетания тиреоидита с ОКПР (74%). Обнаружение данной ассоциации и другими исследователями позволило предположить, что оксифилия при папиллярном раке вторична (является следствием тиреоидита) в отличие от остальных опухолей, развивающихся из первично-оксифильных клеток [16].

Интересной особенностью ОКО является нередко наблюдаемый ишемический некроз ОКО,

который развивается в богатых дефектными митохондриями ОКО, вероятно, как реакция на гипоксию вследствие нарушения кровоснабжения (после пункционной биопсии или без видимых причин) [18, 21]. В нашей серии наблюдений у 9 пациентов отмечен тотальный некроз опухоли, что в значительной степени затруднило диагностику опухоли при гистологическом исследовании. Ни в одном случае тотального некроза опухоли признаков капсулярной инвазии не найдено, поэтому все эти наблюдения были расценены как аденомы. Локальный некроз (в месте пункции) был также обнаружен у 1 пациентки с минимально-инвазивной ОКК и инвазивным ОКПР. Из описанных в доступной литературе случаев некроза ОКО почти у половины больных опухоли были злокачественными [16]. Поэтому, несмотря на регрессию размеров опухоли вследствие некроза (по данным УЗИ), всем больным с цитологическим заключением "ОКО" рекомендовалось хирургическое лечение [16]. Тем не менее, в нашей клинике наблюдаются 2 пациента с цитологическим заключением "ОКО", у которых после аспирационной биопсии отмечено уменьшение размеров опухоли более чем на 40% (в 1 случае полная регрессия при УЗИ). Больные не были оперированы, и динамическое наблюдение за ними (в течение 2—3,5 года) не выявило признаков прогрессирования заболевания.

Выбор хирургического лечения пациентов с ОКО также вызывает много вопросов. Так, вплоть до 1983 г. большинство исследователей рассматривали все ОКО как потенциально злокачественные, требующие агрессивной хирургической тактики [15, 28]. Применение критериев капсулярной и сосудистой инвазии позволило дифференцированно подходить к выбору лечения. Большинство исследователей признало, что достаточным объемом операции при ОКА может быть гемитиреоидэктомия. В работах последних лет многие авторы также рекомендуют придерживаться этой тактики при минимально-инвазивных ОКК (не более 1 фокуса полной капсулярной и/или сосудистой инвазии), для которых характерно относительно доброкачественное течение и появление отдаленных метастазов маловероятно [27]. Однако данные рекомендации подходят только для солитарных опухолей. При множественных ОКО показана тиреоидэктомия [16]. В отношении ОКК с выраженной инвазией большинство исследователей выступают за тиреоидэктомию, однако имеются работы, в которых показано, что объем операции существенно не влияет на рецидив заболевания и летальность [26].

В нашей группе большинству (69%) больных с ОКО хирургическое лечение было проведено в меньшем объеме, чем тиреоидэктомия. Из 102 пациентов, наблюдаемых после лечения (30 — после тиреоидэктомии и 72 — после операции меньшего объема), рецидив заболевания развился у 4 (у 3 — множественные ОКА в остаточной ткани после гемитиреоидэктомии и у 1 — метастазы ОКПР в регионарные лимфоузлы после тиреоидэктомии и лимфодиссекции). К сожалению, срок наблюдения (6—126 мес, медиана 24 мес) не позволяет оценить отдаленные результаты лечения. Тем не менее полученные данные свидетельствуют о необходимости

сти предоперационной диагностики возможных первично-множественных ОКО, при которых необходима тиреоидэктомия. В случае проведения операции в меньшем объеме вероятность рецидива в оставшейся ткани достигает 33%. Трудности дифференциальной диагностики фолликулярного варианта ОКПР и ОКА диктуют необходимость длительного наблюдения за больными с ОКА с обязательным исследованием зоны регионарного лимфооттока и периодическим рентгенологическим исследованием легких.

## Выводы

1. В структуре ОКО 33% являются злокачественными (9% ОКК и 24% ОКПР).
2. Среди всех больных с цитологическим заключением "фолликулярная опухоль из оксифильных клеток" злокачественные опухоли выявляются у 16%. Вероятность наличия ОКК и выраженности инвазии повышается с увеличением размера опухоли.
3. Клиническое течение фолликулярной и папиллярной карцином из оксифильных клеток не отличается большей агрессивностью от неоксифильных аналогов.
4. Наличие первично-множественных ОКО и сочетания ОКО с папиллярным раком (20%) являются причинами местного и регионарного рецидива.
5. В случае солитарной ОКО достаточным объемом лечения является гемитиреоидэктомия. При множественных ОКО необходимо проведение тиреоидэктомии, так как при меньшем объеме операции вероятность рецидива достигает 33%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alaeedeen D. I., Khayami A., VcHenry C. R. // *Surgery*. — 2005. — Vol. 138, N 4. — P. 650—656.
2. Apel R. L., Asa S. L., LiVolsi V. A. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1995. — Vol. 19, N 7. — P. 810—814.
3. Asa S. L. // *J. Clin. Pathol.* — 2004. — Vol. 57, N 3. — P. 225—232.
4. Azadian A., Rosen I. B., Walfish P. G. et al. // *Surgery*. — 1995. — Vol. 118, N 4. — P. 711—714.
5. Baloch Z. W., LiVolsi V. A. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2000. — Vol. 124, N 8. — P. 1192—1195.
6. Canzian F., Amati P., Harach H. R. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 63, N 6. — P. 1743—1748.
7. Carcangiu M. L., Bianchi S., Savino D. et al. // *Cancer*. — 1991. — Vol. 68, N 9. — P. 1944—1953.
8. Cheung C. C., Ezzat S., Ramyar L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 878—882.
9. Chiappetta G., Toti P., Cetia F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 1. — P. 364—369.
10. Dominguez-Malagon H., Delgado-Chavez R., Torres-Najera M. et al. // *Cancer*. — 1989. — Vol. 63, N 6. — P. 1183—1188.
11. Erickson L. A., Jin L., Goellner J. R. et al. // *Mod. Pathol.* — 2000. — Vol. 13, N 2. — P. 186—192.
12. Evans H. L., Vassilopoulou-Sellin R. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1998. — Vol. 22, N 12. — P. 1512—1520.
13. Friedman N. B. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1949. — Vol. 9. — P. 874—882.
14. Gosain A. K., Clark O. H. // *Arch. Surg.* — 1984. — Vol. 119, N 5. — P. 515—519.
15. Gundry S. R., Burney R. E., Thompson N. W. et al. // *Arch. Surg.* — 1983. — Vol. 118, N 5. — P. 529—532.
16. Katoh R., Harach H. R., Williams E. D. // *J. Pathol.* — 1998. — Vol. 186, N 3. — P. 292—299.
17. Khafif A., Khafif R. A., Attie J. N. // *Head Neck*. — 1999. — Vol. 21, N 6. — P. 506—511.

18. Kini S. R. // Diagn. Cytopathol. — 1996. — Vol. 15, N 3. — P. 211—220.
19. Mai K. T., Thomas J., Yazdi H. M. et al. // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. — 2004. — Vol. 12, N 4. — P. 329—337.
20. Masood S., Auguste L. J., Westerband A. et al. // Am. J. Surg. — 1993. — Vol. 166, N 4. — P. 366—368.
21. Maximo V., Sobrinho-Simoes M. // Virchows Arch. — 2000. — Vol. 437, N 2. — P. 107—115.
22. Nesland J. M., Sobrinho-Simoes M. A., Holm R. et al. // Ultrastruct. Pathol. — 1985. — Vol. 8, N 4. — P. 269—290.
23. Rosai J., Caracangui M., DeLellis R. Tumors of the Thyroid Gland: Atlas of Tumor Pathology (Ser. 3). Fascicle / Eds J. Rosai, L. Sabin. — Washington, 1992.
24. Shaha A. R., Shah J. P., Loree T. R. // Am. J. Surg. — 1996. — Vol. 172, N 6. — P. 692—694.
25. Sobrinho-Simoes M., Maximo V., Castro I. V. et al. // Int. J. Surg. Pathol. — 2005. — Vol. 13, N 1. — P. 29—35.
26. Stojadinovic A., Ghossein R. A., Hoos A. et al. // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19, N 10. — P. 2616—2625.
27. Stojadinovic A., Hoos A., Ghossein R. A. et al. // Ann. Surg. Oncol. — 2002. — Vol. 9, N 2. — P. 197—203.
28. Thompson N. W., Dunn E. L., Batsakis J. G. et al. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1974. — Vol. 139, N 4. — P. 555—560.
29. Watson R. G., Brennan M. D., Goellner J. R. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1984. — Vol. 59, N 12. — P. 851—855.

Поступила 23.04.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.71-007.152:312.6(470.311) «2005—2007»

А. В. Древаль, Ю. Г. Покрамович, О. А. Нечаева, Т. С. Камынина

**МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ РЕГИСТР БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ**

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

Представлены результаты работы московского областного регистра больных акромегалией за 2005—2007 гг. В регистр включены 70 больных (14 мужчин и 56 женщин), средний возраст  $53,1 \pm 13,08$  года (23—77 лет), среди которых с активной фазой акромегалии 57 (81,4%) больных. Период от момента появления первых признаков заболевания до диагностирования акромегалии составил  $5,85 \pm 5,79$  года. Наблюдались множественные осложнения акромегалии. Тощаковый уровень соматотропного гормона (СТГ) был нормальным более чем у трети пациентов, в то время как нормальный уровень инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) наблюдался лишь у 5 (8,19%) больных акромегалией, что говорит о большей диагностической ценности ИРФ-1 по сравнению с тощаковым СТГ. Исследование подавления СТГ в пероральном тесте толерантности к глюкозе позволяет верифицировать активность заболевания у лиц с нормальными тощаковыми уровнями СТГ и ИРФ-1.

На момент включения в регистр 12,2% больных с активной акромегалией получали современную терапию аналогами соматостатина, в настоящее время лечение получают 85,9%.

Ключевые слова: акромегалия, соматотропный гормон, инсулиноподобный ростовой фактор-1, аналоги соматостатина.

The paper reports the results of the Moscow regional register of patients with acromegaly over 2005–2007. The register covers 70 patients (14 males and 56 females) (mean age  $53.1 \pm 13.08$  years (range 23–77 years), including 57 (81.4%) patients with an active phase of acromegaly. The interval from the onset of the first signs of acromegaly to its diagnosis was  $5.85 \pm 5.79$  years. Multiple complications of acromegaly were observed. The fasting level of growth hormone (GH) was normal in more than a third of the patients while the normal level of insulin-like growth factor I (ILGF-I) was observed only in 5 (8.19%) of the patients with acromegaly, which suggests that ILGF-I is of greater diagnostic value than fasting GH. GH suppression in an oral glucose tolerance test enables the activity of the disease to be verified in individuals with normal fasting GH and ILGF-I levels.

When entered into the register, 12.2% of the patients with active acromegaly received the present-day therapy with somatostatin analogues; 85.9% are currently taking this therapy.

Key words: acromegaly, growth hormone, insulin-like growth factor I, somatostatin analogues.

Акромегалия — редкое заболевание, распространенность которого составляет 50—70 случаев, а заболеваемость — 3—4 случая на 1 млн населения в год [8]. В связи с этим эндокринолог общей практики имеет очень ограниченный опыт лечения акромегалии, тем более что методы консервативной терапии данного заболевания в последние годы существенно изменились. В частности, были предложены аналоги соматостатина, подавляющие секрецию гормона роста опухолью гипофиза. В целях оптимизации лечения пациентов с акромегалией Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) РАМН предложил организовать в регионах России регистры больных акромегалией, данные которых периодически передаются в ЭНЦ РАМН. В рамках работы данного регистра специально обученные эндокринологи могут оказывать высокопрофес-

сиональную консультативную и лечебную помощь больным акромегалией.

С января 2005 г. на базе отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ организован московский областной регистр больных акромегалией, двухлетний опыт работы которого и представлен в этой статье.

**Материалы и методы**

Регистр больных акромегалией представляет собой компьютерную базу данных (Microsoft Access), ее параметры были разработаны сотрудниками ЭНЦ РАМН. Сведения о больном эндокринолог вносит вначале в "Карту регистрации больного акромегалией", а затем в компьютерную базу данных, которая регулярно передается в ЭНЦ РАМН.