

7. *Fayadant L., Niccoli-Sire P., Lanet J., Franc J. L.* // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 96.
 8. *Gredilla R., Barja G., Lopez-Torres M.* // Free Rad. Res. — 2001. — Vol. 35, N 4. — P. 417—425.
 9. *Herrero A., Portero-Otin M., Bellmunt M. J.* et al. // Mech. Ageing Dev. — 2001. — Vol. 122, N 4. — P. 427—443.
 10. *Kawasaki Y., Umemura T., Saito M.* et al. // J. Toxicol. Sci. — 1998. — Vol. 23, N 1. — P. 53—68.
 11. *Kocic R., Kocic G., Pavlovic D.* et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 41.
 12. *Lopez-Torres M., Romero M., Barja G.* // Mol. Cell. Endocrinol. — 2000. — Vol. 168, N 1—2. — P. 127—134.
 13. *Mezzetti A., Zuliani G., Romano F.* et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 2001. — Vol. 49, N 5. — P. 533—537.
 14. *Pavlovic D., Kocic R., Kocic G.* et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 41.
 15. *Shinohara R., Mano T., Nagasaka A.* et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 164, N 1. — P. 97—102.
 16. *Sugden M. C., Priestman D. A., Orfali K. A., Holness M. J.* // Horm. Metab. Res. — 1999. — Vol. 31, N 5. — P. 300—306.
 17. *Sundaram V., Hanna A. N., Koneru L.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — Suppl. 10. — P. 3421—3424.
 18. *Tsutsui H.* // Intern. Med. — 2001. — Vol. 40, N 12. — P. 1177—1182.
 19. *Venditti P., De Leo T., Di Meo S.* // Mol. Cell. Endocrinol. — 1998. — Vol. 142, N 1—2. — P. 15—23.
 20. *Wajdowicz A., Dabros W., Laczek M.* // Pol. J. Pathol. — 1996. — Vol. 47, N 3. — P. 127—133.

Поступила 04.01.03

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.6-036.1

А. А. Ильин, П. О. Румянцев, П. А. Исаев, В. С. Медведев, Б. М. Втюрин, Б. Я. Дроздовский, П. И. Гарбузов

СПОРАДИЧЕСКИЙ И СЕМЕЙНЫЙ ВАРИАНТЫ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Медуллярный рак щитовидной железы (МРШЖ) был впервые описан в 1951 г. R. Horn [8]. В 1959 г. J. Nazard и соавт. [6] детализировали гистологическое строение этих опухолей и ввели сам термин "медуллярный рак щитовидной железы". E. Williams [17] определил, что эта форма рака развивается из парафолликулярных клеток (С-клеток).

МРШЖ составляет 5—10% от всех наблюдений рака щитовидной железы (РЩЖ) и может быть спорадическим или семейным (табл. 1) [13]. Соотношение мужчин и женщин при обеих формах МРШЖ близко к 1:1,5. Семейный МРШЖ — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Он может быть либо составной частью синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН-2а или МЭН-2б), либо изолированным заболеванием без сочетания с другими эндокринопатиями. Наследственные формы чаще проявляются до 35-летнего возраста. У этих больных практически всегда имеется двустороннее поражение щитовидной железы (ЩЖ) с множественными опухолевыми фокусами, располагающимися, как правило, в верхней части органа. Кроме того, микроскопически в обеих долях выявляются участки гиперплазии С-клеток.

Спорадический МРШЖ развивается обычно у пациентов в возрасте старше 40—50 лет и характеризуется как однофокусное поражение ЩЖ.

МРШЖ отличается большей агрессивностью и худшим прогнозом по сравнению с другими формами дифференцированного РЩЖ из А- или В-клеток. Выход опухоли за пределы капсулы ЩЖ, наличие отдаленных метастазов и возраст пациентов старше 55—60 лет являются факторами, оказывающими наибольшее неблагоприятное влияние на выживание больных [14]. К показателям, существенно ухудшающим прогноз заболевания, относят наличие экстра tireоидной инвазии, мужской пол пациентов, отсутствие включений амилоида, случаи, когда менее 50% клеток опухоли синтезируют кальцитонин, сохранение повышенного уровня кальцитонина после оперативного лечения [1, 4]. По существу единственным эффективным способом лечения является хирургический, причем многие авторы особо подчеркивают необходимость выполнения тиреоидэктомии как начального лечения МРШЖ [5]. Гормональная терапия (тироксин) после оперативного лечения проводится только в заместительных целях.

В клинике МРНЦ РАМН с 1980 по 1999 г. проведено обследование и лечение 49 пациентов с МРШЖ. Возраст больных колебался от 11 лет до 71 года, составляя в среднем 49 лет 6 мес. Мужчин было 17, женщин — 32 (соотношение 1:1,9). У 12 (24,5%) пациентов диагностирована семейная форма МРШЖ. Период наблюдения за больными колебался от 6 мес до 20 лет и

Таблица 1

Классификация форм МРШЖ

• Спорадические опухоли	≈75%
• Семейные формы	≈25%
Семейный МРШЖ	≈65%
Синдром МЭН-2а	≈30%
— МРШЖ	
— феохромоцитомы	
— аденомы паращитовидных желез	
Синдром МЭН-2б	≈5%
— МРШЖ	
— феохромоцитомы	
— марфановидный фенотип	
— невриномы	

Таблица 2

Распределение больных с МРШЖ в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Распространенность опухолевого процесса	T1	T2	T3	T4	Tx	Всего
N0	3	10	4	—	1	18 (36)
N1a	2	—	3	5	—	10 (20,3)
N1b	—	3	5	11	2	21 (43)
Итого...	5 (10,3)	13 (26,5)	12 (24,5)	16 (32,7)	3 (6)	49

Примечание. В скобках — процент.

Таблица 3

Объем оперативного лечения у больных МРЩЖ

Вмешательство на лимфоколлекторе шеи	Вид оперативного вмешательства на ЩЖ			Всего
	ТЭ	СТЭ	ГТЭ	
Не выполняли	2	2	8	12
Выполняли	26	4	5	35
Итого...	28	6	13	47

Примечание. ТЭ — тиреоидэктомия; СТЭ — субтотальная тиреоидэктомия; ГТЭ — гемитиреоидэктомия.

в среднем составлял 6 лет. Распределение больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 2.

У 30% больных на момент диагностики заболевания имелась выраженная клиническая симптоматика. Наиболее часто отмечалась деформация шеи за счет увеличенных лимфатических узлов. Кроме того, больные предъявляли жалобы на изменение общего самочувствия, нарушение дыхания, охриплость голоса, нарушение акта глотания, болевой синдром, кровохарканье. У 3 пациентов отмечалась диарея. РЩЖ по данным цитологического исследования был заподозрен у 85,7% больных, однако диагноз МРЩЖ на дооперационном этапе был поставлен лишь у 28,6%.

Большая часть больных поступили на лечение на поздних стадиях заболевания, при этом более чем у половины пациентов размер опухоли в ЩЖ превышал 4 см либо отмечался выход опухоли за пределы капсулы ЩЖ.

У 47 больных проведено хирургическое лечение, из них у 28 пациентов выполнена тиреоидэктомия, у 6 — субтотальная тиреоидэктомия и у 13 — гемитиреоидэктомия. У 35 больных хирургическое вмешательство на ЩЖ дополняли одним из вариантов лимфаденэктомии (табл. 3). В 28 наблюдениях хирургическое лечение было дополнено другими видами терапии (табл. 4).

Мультифокальное поражение ЩЖ выявлено у 35,7% больных со спорадической формой заболевания и у 100% — с семейным вариантом. У 69,4% больных имело место поражение регионарных лимфатических узлов, причем у 43% пациентов процесс носил двусторонний характер. У больных со спорадической формой заболевания метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено в 67,6% случаев, при семейной форме — в 75%. Поражение 2 групп лимфатических узлов и более обнаружено более чем у 50% пациентов (табл. 5). У 8 больных было выявлено поражение лимфатических узлов средостения. Метастатически-пораженные лимфатические узлы имели тенденцию к образованию конгломератов, нередко отмечалось прорастание в окружающие ткани, что значительно затрудняло выполнение хирургического вмешательства. Отдаленные метастазы выявлены у 28,6% пациентов. Поражение 2 органов и более имело место у 6 больных. Наиболее часто поражаемыми органами были легкие, кости, печень и почки.

Рецидив или прогрессирование заболевания выявлены в 61% наблюдений. Необходимо отметить, что наибольшее количество рецидивов (77%) имело место в группе больных, которым на первом этапе лечения была выполнена гемитиреоидэктомия. После субтотальной тиреоидэктомии рецидив возник в 66%, а после проведения тиреоидэктомии — в 57% случаев. От прогрессирования заболевания умерли 12 (25%) больных.

Таблица 4

Виды проводимого лечения в группе больных с МРЩЖ

Вид лечения	Число больных
Хирургическое лечение	19
Хирургическое + ДЛТ	14
Хирургическое + радиойодтерапия	7
Хирургическое + ДЛТ + радиойодтерапия	4
ДЛТ	2
Всего...	49

Примечание. ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Таблица 5

Распространенность опухолевого процесса (в %) при спорадической и семейной формах МРЩЖ

Распространенность опухолевого процесса	Спорадическая форма	Семейная форма	Всего
Мультифокальное поражение ЩЖ	35,7	100	53
T4	40,5	8,3	32,7
N1	67,6	75	69,4
M1	32,4	16,7	28,6

Как было отмечено выше, по существу единственным эффективным методом лечения является хирургический метод. Лучевая терапия и химиотерапия используются с паллиативной либо адьювантной целями.

В настоящее время в большинстве клиник мира независимо от размеров первичного очага МРЩЖ адекватным считается выполнение тиреоидэктомии [7, 9, 12]. При размерах опухоли до 2 см и отсутствии клинически определяемых метастазов выполняется удаление центральной клетчатки шеи (пре- и пара-трахеальной). При размерах опухоли более 2 см и отсутствии данных, свидетельствующих о метастатическом поражении лимфатических узлов, дополнительно выполняется футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи на стороне поражения. При наличии клинически определяемых метастазов выполняется футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи с двух сторон. При подозрении на поражение лимфатических узлов средостения выполняется стернотомия и осуществляется удаление медиастинальных лимфатических узлов [3, 11]. Критерием эффективности лечения считают нормализацию уровня кальцитонина в сыворотке периферической крови. Сохранение повышенного уровня кальцитонина имеет прогностически неблагоприятное значение и требует проведения дополнительных диагностических процедур. В нашем исследовании уровень сывороточного кальцитонина определяли как до, так и после хирургического лечения в 20 случаях. Повышенный уровень кальцитонина в сыворотке крови до проведения лечения был выявлен у 16 пациентов. В 4 случаях данный показатель находился в пределах нормы. У 12 из 16 пациентов, у которых до операции определялся повышенный уровень кальцитонина, после хирургического вмешательства он нормализовался. Период наблюдения у пациентов этой группы колебался от 6 мес до 6 лет, в среднем составляя 2,8 года. При динамическом наблюдении ни у кого из этой группы больных не отмечено прогрессирования либо рецидива заболевания.

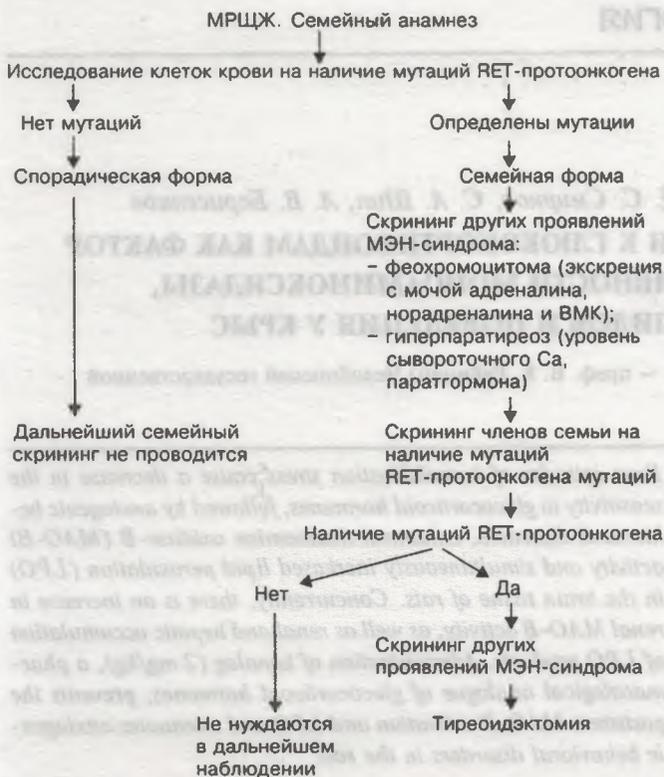
У 4 пациентов после хирургического лечения сохранялся повышенный уровень кальцитонина. Период наблюдения за больными данной группы колебался от 6 мес до 5 лет (в среднем 3,5 года). У 2 больных был выявлен рецидив заболевания. У 1 пациента отмечено появление изменений в костях позвоночника, которые трудно дифференцировать между метастазами и неспецифическим процессом.

Из 4 больных, у которых уровень кальцитонина до лечения не был повышен, у 2 этот показатель после выполнения операции продолжал оставаться нормальным, однако у 1 больного был выявлен регионарный рецидив. У 2 пациентов после хирургического лечения имела место тенденция к повышению уровня кальцитонина в сыворотке крови, причем у 1 из них в дальнейшем были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы.

Необходимо отметить, что нормализация уровня кальцитонина была отмечена лишь у тех пациентов, объем хирургического лечения которых соответствовал изложенной выше схеме.

Радиойодтерапия при МРЩЖ малоэффективна в связи с морфологическими особенностями опухоли, однако в ряде наблюдений она может иметь смешанное строение (когда, помимо кальцитонина, продуцируется и тиреоглобулин) [15]. В этом случае эффективность проведения радиойодтерапии требует дополнительного исследования. В нашей работе достоверный клинический эффект был зафиксирован лишь в 1 из 11 наблюдений, когда проводилась радиойодтерапия. У этого пациента отмечены как рентгенологическая регрессия метастазов в легкие, так и резкое снижение уровня сывороточного кальцитонина.

Дистанционная лучевая терапия при МРЩЖ оказалась также малоэффективна. В наших 20 клинических наблюдениях эффект от ее проведения носил кратковременный характер.



Диагностика MRЩЖ.

Поскольку до 1/3 всех случаев заболевания представлены наследственными формами, значительный резерв в улучшении прогноза скрыт в раннем выявлении семейных форм MRЩЖ. Для исключения семейного варианта болезни мы проводили сбор семейного анамнеза и клиническое обследование ближайших родственников пациентов (клинический осмотр, УЗИ, определение уровня сывороточного кальцитонина).

Семейная форма выявлена у 12 больных, что составило 24,5% от всех наблюдаемых в нашей клинике больных с MRЩЖ. Изолированная форма MRЩЖ имела место у 9 пациентов, синдром МЭН-2а — у 2, МЭН-2б — у 1 больного; 6 больных поступили в клинику MRЩЖ по поводу новообразований ЩЖ, еще у 6 больных заболевание выявлено при проведении целенаправленных семейных расследований. Во всех случаях при УЗИ определялось многофокусное поражение ЩЖ с преимущественной локализацией опухолевых очагов в средней и верхней трети долей. У 3 наблюдавшихся нами больных с МЭН первыми симптомами заболевания были симпатоадреналовые кризы, появившиеся в возрасте 18—20 лет. В результате клинического обследования у них выявлены опухоли надпочечников, причем в 2 случаях процесс носил двусторонний характер. При гистологическом исследовании диагностированы феохромобластомы.

Необходимо отметить, что по данным семейного анамнеза ни у кого из родственников больных ранее не имелось MRЩЖ. Однако у больного с МЭН-2а дядя по отцовской линии был оперирован по поводу опухоли надпочечника, а 3 родственника страдали гипертонической болезнью и умерли в возрасте 36—40 лет от остро возникшей сердечно-сосудистой недостаточности. Дед больного с МЭН-2б умер в возрасте 72 лет от опухоли шеи.

Помимо этого, при обследовании родственников больных с семейной формой MRЩЖ у 4-летнего сына больного с МЭН-2а при отсутствии клинических признаков заболевания был выявлен повышенный уровень кальцитонина (приблизительно в 3 раза превышающий норму), при последующем молекулярно-генетическом исследовании у него выявлена мутация в RET-протоонкогене.

Необходимо отметить, что диагностика MRЩЖ с использованием рутинных методов обследования позволяет выявить уже клинические формы заболевания. Биохимический скрининг (определение уровня кальцитонина) по ряду причин также не всегда результативен в связи с достаточно высокой вероятностью получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. В то же время выполнение генетического исследования практически со 100% достоверностью позволяет диагностировать семейную форму заболевания и формировать группы риска по развитию MRЩЖ из носителей измененного гена [2, 10, 16]. Важность такого обследования подчеркивает тот факт, что, по данным зарубежных авторов, до 10% случаев MRЩЖ, не имеющих в семейном анамнезе указаний на наследственную форму заболевания, являются первым случаем семейной формы MRЩЖ [2].

Заключение

MRЩЖ характеризуется высокой агрессивностью опухолевого процесса с ранним и обширным метастазированием. Единственным эффективным методом лечения данного заболевания на настоящий момент является хирургический. Эффективность лечения зависит от четкого определения распространенности опухолевого процесса на дооперационном этапе и правильного выбора объема хирургического вмешательства с выполнением на первоначальном этапе тиреоидэктомии, дополненной вмешательством на регионарном лимфоколлекторе. Нормализация в послеоперационном периоде уровня кальцитонина является важным показателем эффективности проведенного лечения. Высокая агрессивность заболевания не всегда позволяет с помощью хирургического вмешательства добиться радикального эффекта, в связи с этим разработка эффективной адьювантной терапии является крайне важной проблемой. Наличие семейных форм требует изучения каждого случая MRЩЖ для исключения наследственного характера заболевания. Схемы обследования обязательно должны включать в себя проведение медико-генетического консультирования (см. рисунок).

ЛИТЕРАТУРА

1. Dottorini M. E., Assi A., Sironi M. et al. // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77, N 8. — P. 1556—1565.
2. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al. // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22. — P. 744—751.
3. Fleming J. B., Lee J. E., Bouvet M. et al. // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 230, N 5. — P. 697—707.
4. Franc B., Rosenberg-Bourgin M., Caillou B. et al. // *Hum. Pathol.* — 1998. — Vol. 29, N 10. — P. 1078—1084.
5. Fuchshuber P. R., Loree T. R., Hicks W. L. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 5, N 1. — P. 81—86.
6. Hazard J., Hawk W., Crile G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1959. — Vol. 19. — P. 152—161.
7. Hillyard C. J., Evans I. M., Hill P. A., Taylor S. // *Lancet*. — 1978. — Vol. 1. — P. 1009—1011.
8. Horn R. C. Jr. // *Cancer*. — 1951. — Vol. 4. — P. 697—707.
9. Kallinowsky F., Buhr H. J., Meybier H. et al. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114. — P. 491—496.
10. Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoepfener J. W. M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 828—835.
11. Marmouser T., Melliere D., Proye C., Calmettes C. // *Lyon Chir.* — 1990. — Vol. 86, N 2. — P. 104—107.
12. Marzano L. A., Porcelli A., Biondi B. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 59. — P. 162—168.
13. Modigliani E. // *La Presse Med.* — 1998. — Vol. 27, N 13. — P. 627—632.
14. Scopsi L., Sampietro G., Boracchi P. et al. // *Cancer*. — 1996. — Vol. 78, N 10. — P. 2173—2183.
15. Volante M., Papotti M., Roth J. et al. // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 155, N 5. — P. 1499—1509.
16. Wells S. A., Chi D. D., Toshima K. et al. // *Ann. Surg.* — 1994. — Vol. 225. — P. 237—250.
17. Williams E. D. // *J. Clin. Pathol.* — 1966. — Vol. 19. — P. 114—118.

Поступила 01.10.01