

С.М. Черненко, д.м.н., професор, керівник відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

Медулярний рак щитовидної залози: сучасне становище проблеми в світлі найновіших клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації

Одним з основних подій в сучасній тиреоїдології нинішнього року як в Європі, так і в світі стало прийняття, публікація і широке обговорення на міжнародних тиреоїдологічних форумах клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (АТА) по веденню хворих з медулярним раком (МР) щитовидної залози (ЩЗ). Над рекомендаціями працювала міжнародна робоча група з 11 найбільш відомих спеціалістів в даній області, яка об'єднує не тільки клініцистів, але і патофізіологів, і молекулярних біологів.

Кажуться б, незначительна по масштабам поширеності (по порівнянню з диференційованим раком або злоякісним зобом) проблема — МР — привлекла велику увагу вчених і клініцистів усього світу. Спроба регламентувати діагностичкі і лікувальні дії в разі підозри або доведеного діагнозу МР здійснювалася в різних країнах (Німеччина, США, Франція) вже з кінця минулого століття. Однак тільки тепер на основі даних доказової медицини був складений всеосяжний список рекомендацій, який сумує знання в даній області і дає лікарям конкретні, найбільш раціональні варіанти контролю за захворюванням.

Вірогідно, великий інтерес до проблеми МР викликаний раніше всього колосальними досягненнями медичної генетики, які дозволили розшифрувати природу спадкових форм МР і запропонувати дійсно ефективну профілактичну хірургію — тиреоїдектомію в дитячому віці у носіїв специфічних причинних мутацій RET-протоонкогена, що дозволила практично усунути смертність від спадкового МР при своєчасному проведенні операції.

Важливе відміння методів діагностики, терапії і моніторингу МР ЩЗ від інших форм онкозахворань цього органу вимагає уважливого ознайомлення лікарями різних спеціальностей з найновішою інформацією, що, безсумнівно, приведе до успіхів в лікуванні цього небезпечного недуга. Ми спробували сумувати дані літератури, власних досліджень і коментарії експертів до сучасних рекомендацій АТА, які були дані на недавньому відбувся конгресі АТА (США), ЕТА (Лісабон, Португалія) і Всесвітньому конгресі по раку щитовидної залози (Торонто, Канада). Крім того, по запропануванню керівництва АТА Українська асоціація ендокринних хірургів одобріла основні положення клінічних рекомендацій по веденню хворих з МР, приєднавшись до провідних асоціацій ендокринологів, тиреоїдологів і ендокринних хірургів усього світу.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії вже протягом 10 років приділяє велику увагу проблемі МР, має досвід лікування понад 100 пацієнтів з різними формами. Були вивчені найближчі і віддалені результати лікування, опублікований ряд робіт, захищена дисертація, присвячена особливостям діагностики і хірургічного лікування цієї тиреоїдної опухолі. Ці дані в цілому узгоджуються з положеннями і висновками консенсусного керівництва АТА. Головний практичний висновок заключається в неможливості залишити розповсюдження ракових кліток при вихідному широкому регіонарному метастазуванні, інвазивній опухолі і різкому підвищенні рівня кальцитоніну (КТ) крові.

Медулярний рак з парафолликулярних кальцитонін-секретуючих С-кліток ЩЗ відноситься до порівняно рідких

формам тиреоїдних опухолей (4-10% всіх випадків раку цього органу) і відрізняється суттєвими особливостями походження, клінічних проявів, можливостей діагностики і радикального лікування захворювання. 20-30% випадків МР ЩЗ відносяться до сімейної форми, що має аутосомно-домінантний тип успадкування. Найчастіше — в 70% випадків — сімейна форма МР є компонентом класичного синдрому багаточисельної ендокринної неоплазії (МЭН) ІІа типу (в поєднанні з феохромоцитомою надпочечників і гіперпаратиреозом — синдром Сімпла), рідше — близько 10% — синдрому МЭН ІІб типу (в поєднанні з багаточисельними невриномами слизових, гангліоневромами шлунково-кишкового тракту і феохромоцитомою). Приблизно в 20% випадків спадкової форми МР немає характерного для синдрому МЭН супутнього ураження інших ендокринних органів. В цих випадках частіше клініцистами встановлюється діагноз сімейного ізоляційного варіанта МР, однак більшість дослідників схильні відносити їх до синдрому МЭН ІІа типу, що підтверджується наявністю аналогічних мутацій RET-протоонкогена. Три чверті випадків МР не мають строго генетичного походження і вираженого успадкування. Їх відносять до спорадического МР, для якого характерно однокочукове ураження, більш доброкачественне перебіг, повільний ріст і метастазування.

Незважаючи на відносну рідкість МР ЩЗ серед інших типів раку цього органу, увагу дослідників і клініцистів привертає можливість прогнозування розвитку і лікування патології, оскільки за останнє десятиліття були відкриті механізми генетичного детермінування спадкових форм захворювання і їх зв'язок з іншими ендокринними опухолі. Колосальний прогрес в діагностиці і лікуванні МР ЩЗ очевидний: від першого описання МР ЩЗ Хезардом в 1959 г. і розшифровки Поттсом і Неером (1968) будови гормону КТ, продукованого С-клітками, до чіткого розмежування спадкової форми МР і спорадическої форми захворювання і встановлення в 1993 г. специфічних причинних мутацій RET-протоонкогена в 10 хромосомі. Застосування останнього відкриття в практиці охорони здоров'я розвинутих країн в формі сімейного генетичного скринінгу носіїв ураженого RET-протоонкогена шляхом цільового пошуку однієї з причинних мутацій дозволило корисним чином змінити стратегію виявлення і лікування спадкової форми МР. Хоча частота спадкових форм МР, зв'язаних з синдромом МЭН ІІ типу, складає всього 1:30 000 в популяції, це дослідження дозволило застосувати безпрецедентно ефективний метод профілактичної хірургії злоякісної опухолі. З 1996 г. во многих країнах світу всім носіям мутірованого гена, починаючи з раннього дитячого віку, проводять профілактичну тиреоїдектомію, оскільки практично 100% пенетрантності вказаних генетичних порушень і розвитку багаточисельного і рано метастазуючого МР

ЩЗ у цих пацієнтів. Для найбільш тяжких варіантів успадкованого МР ЩЗ, зв'язаного з синдромом МЭН ІІб типу, операція може бути відкладена вже на перші місяці життя. Вже поява регіонарних метастазів, характерна для МР, створює передумови для рецидивів захворювання навіть після дуже агресивних хірургічних операцій. Перші багаточисельні дослідження проведення профілактичних тиреоїдектомій у 75 дітей показали, що вони повністю виправдані, оскільки МР був діагностований у 61%, С-кліточна двостороння гіперплазія (облігатний предрак) — у 39% і метастази МР — у 6,5% дітей.

В якості найбільш ефективного специфічного до- і післяопераційного маркера наявності МР ЩЗ або його метастазів використовується КТ крові, підвищений рівень якого (як базальний, так і після стимуляції пентагастрином) добре корелює з наявністю опухолі, її розмірами, кількістю метастазів. В ряді випадків (особливо при зниженні диференційовки опухолі і зменшенні синтезу КТ) може використовуватися інший онкомаркер — карциноембріональний антиген. Відсутність підвищення нормального базального рівня КТ при стимуляції пентагастрином після операції вважається загальноприйнятим критерієм излечения от МР, хоча рецидивні захворювання зустрічаються навіть після 10 років спостереження радикально излеченных (тотальна тиреоїдектомія з диссекцією лімфатических колекторів шиї) МР початкових стадій.

Хірургічне лікування — єдиний радикальний метод лікування. Решта лише доповнюють ефект операції. Тотальна тиреоїдектомія, супроводжується центральною диссекцією шиї (удалення лімфоузлів VI колектора), вважається необхідним первинним втручанням, однак обсяг диссекції ліатеральних колекторів шиї по-ранішньому дискутується. Нинішнє керівництво рекомендує проведення компартмент-орієнтованої диссекції шиї при доведених метастазах в лімфоузлах бокових відділів шиї (або об'єктованому підозрінні на них) або підвищенні рівня КТ вище 400 пг/мл. В той же час при наявності віддалених метастазів слід обмежитися паліативними операціями.

Терапію тиреоїдними гормонами назначають всім хворим МР ЩЗ на післяопераційному етапі. Її мета — підтримання фізіологічесеских концентрацій тиреоїдних гормонів в крові (це контролюється шляхом періодического — 1 раз в 3-6 місяців — визначення рівня тиротропного гормону (ТТГ) в крові). Цілевий рівень ТТГ для пацієнтів з медулярним раком відрізняється від пацієнтів з диференційованим раком ЩЗ (папілярним і фолликулярним) і становить 1-3 мЕд/л. Це пов'язано з відсутністю рецепторів тиротропіна на С-клітках ЩЗ і незалежністю медулярних карцином від стимулюючого впливу ТТГ. На українському ринку



С.М. Черненко

представлено кілька лікувальних форм левотироксину. Єдиним препаратом, який не містить лактозу (принципальне умово для лікування пацієнтів, не переносящих лактозу), — L-тироксин компанії Berlin-Chemie (Німеччина).

Решеною клініческою проблемою залишаються пацієнти з постійно підвищеним рівнем КТ після операції без клінічесеских ознак рецидива або метастазів опухолі. Для них найбільш прийнятно регулярне щорічне обстеження в спеціалізованих центрах, а найбільш несприятливим прогностическим критерієм вважається рівень КТ крові вище 150 пг/мл і скорочення часу удвоєння концентрації кальцитоніну крові з 2 до 6 міс.

Застосування ізотопів йоду не ефективно для локалізації або лікування МР відрізняється від диференційованого раку ЩЗ, що суттєво ускладнює пошук невеличких осередків резидуальної опухолі тканини або метастазів. Використання для візуалізації шляхом скінтіграфії меченних ¹¹¹In октреотиду або пентетротрида, здатних зв'язуватися з рецепторами соматостатину С-кліток, а також ¹³¹I-метайодобензилгуанідина (¹³¹I-mIBG) вважається інформативним. Використання цих радіопрепаратів також розглядається як метод радіотерапії (ефект незначительний) або інтраопераційного виявлення опухолі з використанням ручного гамма-детектора. Великим інформативним для локалізації метастазів МР вважається новий вид дослідження — протонно-емісійна томографія, яка, на жаль, недоступна для українців.

Морфологіческа діагностика МР вимагає проведення імунохімічесеских реакцій на КТ, хромогранін, виявлення амлоїда, кількості анеуплоїдних кліток ЩЗ, наявності багаточисельної С-кліочної гіперплазії, дослідження регіонарних лімфоузлів як до, так і в час операції, що, в свою чергу, суттєво впливає на обсяг хірургічесеского втручання і режим післяопераційного моніторингу.

Сімейна форма МР ЩЗ, яка в більшості випадків супроводжується іншими проявами синдрому МЭН ІІ типу, во много раз підвищує відповідальність лікаря за своєчасне діагностування (включаючи феохромоцитому, гіперпаратиреоз, парагангліому і др.), проведення сімейного скринінгу і хірургічесеского лікування на ранніх стадіях захворювання. Раціональною послідовністю операцій вважається первинне видалення феохромоцитомы з наступною операцією на шее, з обов'язковим хірургічесеским усунуванням гіперпаратиреоза (при його наявності) шляхом субтотальної або тотальної паратиреоїдектомії з аутоперитрансплантацією частини однієї залози в м'язи передплеччя.

Для успішного рішення проблеми направленного пошуку успадкованих варіантів МР во многих країнах Західної Європи створено національні реєстри МР ЩЗ і синдрому МЭН, розробляються програми генетичесеского сімейного скринінгу, працює близько 40 спеціалізованих генетичесеских лабораторій. На сьогоднішній день встановлено більш 40 мутацій RET-протоонкогена в

10-й хромосоме. Мутации этого гена разделены на 4 группы согласно их агрессивности и прогнозу заболевания: А, В, С, D. Последняя – наиболее опасна и требует профилактической тиреоидэктомии уже в первые месяцы жизни. Обоснованием такого генетически обоснованного подхода является установленный факт практически 100% 10-летней выживаемости среди больных МР ЩЖ, выявленных в ходе скрининга на ранних этапах болезни, по сравнению с 60-75% выживаемостью среди больных с диагнозом, установленным клинически и морфологически. Такая разница в показателях обусловлена определяющим значением для прогноза заболевания распространения опухоли за пределы капсулы и наличия регионарных и отдаленных метастазов. Так, 5-10-летняя выживаемость для больных с отдаленными метастазами не превышает 30%. Среди других неблагоприятных факторов называют пожилую возраст, отсутствие амилоида в строме, анеуплоидность клеток, мужской пол. Особенно неблагоприятны (по данным новейших исследований) мутации RET-протоонкогена (категории С и D).

Наружное рентгеновское облучение не показало преимуществ в количестве рецидивов и смертей от МР в общей популяции пациентов, его назначают рутинно лишь при неоперабельных опухолях или обширном шейном метастазировании после условно-радикальных операций. Малоэффективной также остается традиционная полихимиотерапия МР, хотя активно разрабатываются новые препараты, направленные на блокаду молекулярных путей опухолевой прогрессии и неоангиогенеза. Перспективными считают методы нацеленной иммуно-радиотерапии, основанной на возможности нагрузки антител к карциноэмбриональному антигену отдельными радиоизотопами (в основном используют ¹³¹I).

В то же время практика показывает, что в настоящее время для основной массы пациентов Украины современные лабораторные и генетические методы диагностики МР ЩЖ по-прежнему недоступны, а лечение проводят лишь пациентов с клинически установленными случаями МР ЩЖ или проявлениями синдрома МЭН, как правило, случайно выявленными во время профосмотров (УЗИ, компьютерная томография надпочечников) или после жалоб на опухоль на шее. Низкий процент обнаружения МР ЩЖ среди оперированных по поводу тиреоидного рака (в большинстве клиник – 0-2%) связан со сложностью верификации диагноза стандартными морфологическими методами (например, на основании выявления амилоида стромы – непостоянного критерия с разной степенью выраженности). Цитологическое исследование пунктатов тиреоидных узлов, как правило, не использует иммуноцитохимическую реакцию на КТ в тиреоцитах. За редким исключением определение уровня КТ в сыворотке не входит в число обязательных дооперационных тестов при обследовании пациентов с узлами в ЩЖ, что усложняет трактовку клинико-цитологических данных. Даже концентрация кальция крови исследуется не у всех больных перед операцией, не говоря об уровне катехоламинов крови и мочи при повышенном артериальном давлении, что препятствует своевременному выявлению сопутствующего гиперпаратиреоза и феохромоцитомы.

Поэтому предположение о семейной патологии или наличии МЭН-синдрома возникает только после операции и лишь у части пациентов с клиническими проявлениями наследственной формы болезни. Высокий уровень знаний врачей и осторожности в отношении выявления симптомов синдрома МЭН играет очень важную роль, так как даже в развитых странах, где доступно большинство дорогостоящих методов диагностики и скрининга, диагноз устанавливается, как правило, гораздо позже появления клинических проявлений.

Хирургическое лечение при отсутствии точного диагноза МР ЩЖ с учетом его формы и возможной сопутствующей патологии проводится нерадикально (с оставлением части ЩЖ, без ревизии лимфатических коллекторов и околощитовидных желез), часто на фоне высокого артериального давления при недиагностированной феохромоцитоме. Это приводит к многочисленным тактическим ошибкам в

лечении, высокому проценту рецидивов болезни, трудностям при выполнении повторных операций на шее по поводу новых очагов МР ЩЖ, его метастазов, поиска аденом околощитовидных желез в случае гиперпаратиреоза как компонента синдрома МЭН.

Ниже приводится содержание рекомендаций АТА, ознакомление с которыми, на верняка, заинтересует специалистов в их

детальном изучении (таблица). Подробное изложение рекомендаций с комментариями и оценкой возможности имплементации в Украине мы планируем опубликовать в ближайшие месяцы, также состоится обсуждение рекомендаций на республиканской эндокринологической научно-практической конференции «3-я Национальная эндокринологическая неделя».

Список литературы находится в редакции.

Таблица. Структура и содержание рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по лечению медуллярного рака щитовидной железы *

Предварительный диагноз и терапия заболевания до проявления клинических признаков синдрома МЭН II типа	№ рекомендаций
Клинические проявления и синдромы RET-мутаций в синдроме МЭН IIa типа	B1
Клинические проявления и синдромы RET-мутаций в семейной форме МР ЩЖ	B2
Клинические проявления и синдромы RET-мутаций в синдроме МЭН IIb типа	B3
Роль анализа в определении наследственного RET-онкогена у пациентов с МР ЩЖ	P1-P5
Профилактическая тиреоидэктомия	P6-P8
Анализ RET-онкогена у людей, у которых нет симптомов заболевания	P9-R10
Методология анализа RET-онкогена	P11-R15
Генетические анализы: сообщать ли потенциально пораженным членам семьи	P16
Репродуктивные варианты носителей RET-мутаций	P17
Вероятность наследственного заболевания у пациентов с МР ЩЖ и их семей с недоказанной RET-мутацией	P18
Предоперационная проверка бессимптомных пациентов с доказанной RET-мутацией на МР ЩЖ, первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) и феохромоцитому	P19-26
Источники влияния пробами для определения уровня кальцитонина	P 27
Влияние возраста и пола на нормальный уровень кальцитонина	P 28-31
Операция у самых молодых пациентов с синдромом МЭН IIb типа	P32-P33
Операция у самых молодых пациентов с синдромом МЭН IIa типа и семейной формой МР ЩЖ	P34-P36
Получение результатов визуализирующих методов исследования и биохимический анализ на дооперационном этапе для выявления МР ЩЖ у пожилых пациентов с наличием RET-мутаций	P37
Операция у пожилых пациентов с синдромом МЭН IIb типа без подтверждения метастазов в шейные лимфатические узлы и с нормальным либо минимально увеличенным уровнем КТ	P39-P40
Операция у пожилых пациентов с синдромом МЭН IIa типа или семейной формой МР ЩЖ без доказательства метастазов в шейные лимфатические узлы и с нормальным либо минимально увеличенным уровнем КТ	P 41- 42
Диагностика пациентов с доказанной RET-мутацией, у которых есть подозрения на метастазы на основе результатов визуализирующих методов исследования, или уровнем КТ в сыворотке крови	P 43
Тактика лечения нормальных паращитовидных желез, удаленных или деваскуляризованных во время хирургического вмешательства	P44-R46
Лечение ПГПТ при синдроме МЭН IIa типа	P47-R50
Предварительный диагноз и терапия заболевания с выраженной клинической картиной	P 52
Предоперационное лабораторное обследование с подозрением на МР ЩЖ, когда тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия или уровень КТ показывают подозрение на МР ЩЖ	P 53
Оценка и лечение феохромоцитомы	P54-P57
Предоперационная визуализированная диагностика у пациентов с подозрением на МР ЩЖ по данным тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии или уровню КТ крови	P58-P60
Оперирование пациентов с МР ЩЖ без запущенной локальной инвазии или метастазов в шейные лимфатические узлы либо отдаленных метастазов	P 61
Оперирование пациентов с МР ЩЖ с ограниченным локальным заболеванием и ограниченными регионарными метастазами	P62-P64
Оперирование пациентов с МР ЩЖ с запущенной формой заболевания либо обширными отдаленными метастазами	P65-P66
Супрессивная терапия тироксином при МР ЩЖ	P67
Соматическое тестирование RET-онкогена в спорадическом МР ЩЖ	P68
Предварительная оценка и лечение пациентов после первичной операции	
Послеоперационная система определения стадии	P69
Тотальная тиреоидэктомия и диссекция лимфоузлов после гемитиреоидэктомии	P70-P72
Лабораторные исследования после резекции МР ЩЖ	P73
Проверка и лечение пациентов с недоказанным повышением послеоперационного базального уровня КТ в сыворотке крови	P74
Проверка и лечение пациентов с доказанным, но умеренно увеличенным послеоперационным базальным уровнем КТ в сыворотке	P75-P78
Проверка и лечение пациентов со значительно увеличенным послеоперационным базальным уровнем кальцитонина в сыворотке	P79-P84
Роль послеоперационной абляции радиоактивным йодом	P85
Роль эмпирической биопсии печени или легких, забора проб крови из печеночной вены, систематического забора сосудистых проб либо печеночной ангиографии	P86
Лечение остаточной опухоли либо рецидивного МР ЩЖ	
Цель лечения пациентов с МР ЩЖ с метастазами: выбор, когда метастазы требуют лечения	P87
Лечение пациентов с МР ЩЖ с метастазами: определение запущенности опухоли и степень ее распространения, используя последовательные визуализирующие методы исследования и время двукратного увеличения маркеров опухоли	P88-R89
Лечение пациентов с доказанным увеличенным уровнем КТ, но с не подтвержденными результатами визуализирующих методов исследования диагнозом	P90-P91
Дополнительное внешнее облучение шеи	P92-P95
Метастазы в мозг	P96
Метастазы в кости	P97-P103
Метастазы в легкие и средостение	P104
Метастазы в печень	P105
Паллиативная хирургия	P106
Химиотерапия и клинические исследования	P107-109
Симптомы, оценка и лечение гормонально-активных метастазов	P110-113
Продолжительный мониторинг и лечение	
Цели продолжительного мониторинга и лечения пациентов с рецидивом и без него	P114-P118
Мониторинг пациентов без МР ЩЖ при профилактической тиреоидэктомии	P119
Роль стимулирующего теста на уровень КТ в сыворотке	P120
Лечение пациентов с доказанным РЕА, но недоказанным повышенным содержанием КТ	P121
Красный плоский лишайный амилоидоз	P122
Направления дальнейших исследований	

* Thyroid. volume 19, №6, 2009.