

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ж.Бржезовский, В.Л.Любаев

*«Главной ультраструктурной характеристикой опухолевых элементов медуллярного рака щитовидной железы является наличие электронно-плотных эндокринных секреторных гранул разнообразной формы и размера, в которых синтезируется и хранится кальцитонин и другие пептидные гормоны»
Райхлин Н.Т.*

В 1968 г. английским гистологом Э.Пирсом была предложена концепция о существовании в организме APUD-системы – особой высокоорганизованной диффузной системы клеток, специфической функцией которой является выработка биогенных аминов и пептидных гормонов. Аббревиатура APUD составлена из начальных букв самых важных характеристик клеток (от англ. Amin precursor Uptake and Decarboxylation – поглощение предшественника аминов и его декарбоксилирование). Любой тип клеток, входящий в APUD-систему, может служить источником развития опухоли.

Причины возникновения опухолей, исходящих из клеток APUD-системы, обладающих гормональной активностью, до настоящего времени окончательно не выяснены. Установлено, что в ряде случаев эти опухоли имеют семейно-наследственный характер [Ansari A.N., 1985]. В пользу генетически детерминированного характера гормонально-активных опухолей свидетельствует то обстоятельство, что они часто сочетаются с заболеваниями установленного наследственного генеза. Примером такого сочетания может служить множественная эндокринная неоплазия (синдром Сипла), составляющая триаду заболеваний: медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитому и аденому паращитовидной железы [Maker J. et al., 1989]. Среди всех апудом медуллярный рак щитовидной железы характеризуется своеобразным гистологическим строением и клиническим течением. Щитовидную железу следует рассматривать как орган, в котором многогранная функциональная деятельность структурно разделена между самостоятельными клеточными группами, обладающими различными морфологическими, гистохимическими и функциональными особенностями. С-клетки (парафолликулярные) щитовидной железы являются частью APUD-системы, синтезируют главным образом кальцитонин и происходят из невральное гребешка [Pearse A.G., 1977]. В раннем эмбриональном периоде эти клетки мигрируют в ультимобранхиальные тельца, которые в дальнейшем являются одним из источников формирования ткани щитовидной железы. Первое описание солидного рака щитовидной железы с амилоидозом стромы принадлежит R. Horn, который в 1951 г. сделал сообщение о гистологически недифференцированных раках щитовидной железы, имеющих относительно благоприятный прогноз. В 1959 г. J. Nazard и соавт. на основании клинико-морфологического анализа 21 случая МРЩЖ пришли к следующим выводам: несмотря на то, что эти опухоли имеют гистологическое сходство с анапластическим раком щитовидной железы, однако они растут медленно и обладают относительно благоприятным клиническим прогнозом; их клетки располагаются в виде солидных пластов без образования папиллярных и фолликулярных структур, и в строме постоянно обнаруживается амилоид. Авторы назвали эти опухоли медуллярным раком щитовидной железы. При гистологическом исследовании наличие амилоида считалось патогномичным признаком медуллярного рака щитовидной железы. Однако амилоид не всегда присутствует при этой опухоли, что вызывает трудности в верификации диагноза.

При гистологическом исследовании большинство опухолей представлено типичным солидным вариантом, состоящим из сплошных клеточных масс, образованных полигональными, округлыми или веретенообразными опухолевыми клетками с округлыми или вытянутыми соответственно форме клетки ядрами и эозинофильной зернистой цитоплазмой, разделенной прослойками соединительной ткани. Наряду с этим вариантом выделены фолликулярный, папиллярный, мелкоклеточный, светлоклеточный, онкоцитарный и смешанный медуллярно-фолликулярный, смешанный медуллярно-папиллярный варианты медуллярного рака щитовидной железы. В различных опухолях степень развития стромы выражена

по-разному. При исследовании амилоида в наших наблюдениях в 21% случаев он отсутствовал.

Главной ультраструктурной характеристикой опухолевых элементов медуллярного рака щитовидной железы является наличие электронно-плотных эндокринных секреторных гранул разнообразной формы и размера, в которых синтезируется и хранится кальцитонин и другие пептидные гормоны [Райхлин Н.Т., 2000]. При электронно-микроскопическом исследовании 28 случаев МРЩЖ было отмечено, что независимо от гистологического варианта в каждой опухоли было выявлено две группы опухолевых клеток: дифференцированных и недифференцированных. Первую группу составили дифференцированные клетки, в цитоплазме которых были обнаружены эндокринные гранулы. Вторую группу – недифференцированные опухолевые клетки без каких-либо специфических ультраструктурных признаков [Сатылганов И.Ж., 2002].

Иммуноморфологический метод позволяет различать различные типы клеток щитовидной железы и опухолей из них, что основано на способности А-, В- и С-клеток экспрессировать различные маркеры. При иммуногистохимическом исследовании медуллярного рака щитовидной железы обнаружено, что кальцитонин, раково-эмбриональный антиген и хромографин А выявляются во всех исследованных раковых опухолях и в фокусах гиперплазии С-клеток [Mizukami, 1996].

Медуллярный рак щитовидной железы может возникать спорадически или как часть синдромов множественной эндокринной неоплазии типа 2 (MEN 2). MEN 2 – семейный раковый синдром, наследуемый по аутосомно-доминантному типу. Особенности проявления этого синдрома – фенотипический полиморфизм, выраженный тремя типами заболевания: MEN 2A, MEN 2B и семейный медуллярный рак щитовидной железы (СМРЩЖ). Для больных с MEN 2A, помимо медуллярного рака щитовидной железы, характерно наличие феохромоцитомы (обнаружена примерно у 50% пациентов) и гиперплазии паращитовидных желез (обнаружена примерно у 20 – 30% больных). При MEN 2B наблюдаются те же симптомы, что и при MEN 2A, но отсутствует гиперплазия паращитовидных желез. Кроме того, для больных с MEN 2B характерны марфаноподобное телосложение, невромы слизистых оболочек и ганглионарный нейрофиброматоз кишечного тракта. Для больных с СМРЩЖ характерен только медуллярный рак щитовидной железы. Мутации, ассоциированные с MEN 2-синдромами, превращают нормальный протоонкоген RET в доминантный трансформирующий онкоген, продукты которого обладают конститутивной тирозинкиназной активностью и повышенной способностью к фосфорилированию.

Накопленный к настоящему времени материал по MEN 2-ассоциированным RET- мутациям позволяет установить корреляцию между теми или иными мутациями, обнаруживаемыми у больных, и их фенотипом. Особенно строгая корреляция имеет место в случае мутации, вызывающей замену цистеина на аргинин в кодоне 634 (наиболее

частая при MEN 2A мутация) и гиперплазией паращитовидных желез [Takahashi M., 2001].

Всех индивидов из группы риска по MEN 2 необходимо обследовать на наличие мутации в экзонах 10 – 16 протоонкогена RET. Материалом для исследования являются образцы крови. Результаты этого анализа можно использовать для уточнения клинического диагноза, а также для выявления бессимптомных членов MEN 2 семей с этим синдромом уже в раннем возрасте. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии, генетическое тестирование предлагается в качестве стандартной помощи пациентам с MEN 2. Идентифицированных бессимптомных носителей RET-мутаций необходимо проверять на наличие медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и гиперплазию паращитовидных желез, а также предлагать профилактическое удаление щитовидной железы [Wells S. et al., 1994]. Большинство зарубежных специалистов рекомендуют проводить эту операцию для носителей RET – мутаций до 5-летнего возраста в семьях с MEN 2A [Decrer R., 1998, Nakami H., 1998] и еще раньше – в семьях с MEN 2B, поскольку при медуллярном раке у детей в этом возрасте могут возникнуть метастазы. В случае с СМРЩЖ вопрос об операции следует решать индивидуально. Ранняя молекулярная диагностика MEN 2 является высокочувствительной. Она позволяет выявить пациентов из группы риска до появления у них клинических и биохимических признаков развития медуллярного рака щитовидной железы.

Основным методом лечения медуллярного рака щитовидной железы является хирургический. Только хирургическое вмешательство приводит к окончательному выздоровлению пациента [Пачес А.И., Пропп Р.М., 1995]. До настоящего времени не утихают дискуссии в отношении объема оперативного вмешательства при медуллярной раке щитовидной железы. При наличии наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы (MEN 2, СРЩЖ) все авторы предлагают использовать тиреоидэктомию. Это связано с тем, что в этих случаях опухоль является мультицентрической и поражает обе доли щитовидной железы [Jackson C. et al., 1983]. При спорадической же форме рака поражение обеих долей бывает редко, и многие исследователи рекомендуют ограничиться различными по объему резекциями этого органа [Пачес А.И., Пропп Р.М., 1995, Rossi R., 1983]. По мнению Travagli J.-P. соавт. [1984], смешение спорадической и наследственных форм опухолей способствовало расширению показаний к проведению тиреоидэктомии всем больным, которым она необходима лишь при поражении обеих долей щитовидной железы, то есть в основном при семейном раке щитовидной железы и множественной эндокринной неоплазии. Аналогичного мнения придерживаются и Cupisti с соавт. [2000]. В своей работе они сообщают о результатах лечения 9 больных со спорадической формой медуллярного рака. Размеры опухоли в щитовидной железе соответствовали T₁ и T₂. Всем больным были выполнены различные виды резекции щи-

товидной железы. Пациенты прослежены в течение от 2 до 7 лет без признаков рецидива заболевания. Кроме того, в течение этого периода наблюдения уровень кальцитонина как базального, так и пентагастринстимулированного оставался в пределах нормы. По мнению Kebebew et al. [2000], минимальным объемом вмешательства на щитовидной железе является субтотальная ее резекция. Другой подход к объему хирургического вмешательства на щитовидной железе – проведение тиреоидэктомии при любом размере опухоли [Fuchsuber et al., 1998, Veressi N. et al.]. Авторы объясняют это все той же возможностью мультицентричного роста опухоли. При наличии регионарных метастазов наиболее эффективным методом лечения является хирургическое вмешательство. Несмотря на высокий процент регионарного метастазирования в глубокие шейные лимфатические узлы при медулярном раке щитовидной железы, превентивные шейные диссекции, по мнению ряда авторов, не показаны [Пачес А.И., Пропп Р.М., 1995, Peake R., 1993]. Другое дело лимфатические узлы и клетчатка, непосредственно примыкающие к щитовидной железе, – паратрахеальная зона, область верхнего средостения. Большинство авторов настаивают на проведении профилактической срединной шейной лимфодиссекции, мотивируя это тем, что указанные зоны являются первым барьером метастазирования, трудностью контроля над этой областью и высоким процентом появления метастазов в пре- и паратрахеальных лимфатических узлах [Travagli J.-P., 1984, Fuchsuber P. et al., 1998, Veressi N. et al., 1998]. По мнению Kebebew E., Clark O.H. [2000], тактика лечения при наличии медулярного рака щитовидной железы должна быть следующей: тиреоидэктомия с двусторонней срединной шейной диссекцией, профилактической или лечебной модифицированной шейной диссекцией на стороне поражения при размерах первичного очага более 1 см или наличии цитологически подтвержденного метастатического поражения лимфатических узлов. Профилактическая билатеральная шейная диссекция показана при поражении обеих долей железы. Пациентам с нерезектабельной опухолью проводится лучевая терапия. При обнаружении мутации в протоонкогене RET показана профилактическая тиреоидэктомия в возрасте до 6 лет. При рецидивах медулярного рака показана тиреоидэктомия, центральные и модифицированные шейные диссекции, а также удаление клетчатки и лимфатических узлов верхнего средостения.

По вопросу о расширенно-комбинированных операциях при медулярном раке щитовидной железы в литературе нет единого мнения. Имеются немногочисленные

наблюдения расширенных вмешательств с рассечением грудины, резекции трахеи, гортани, пищевода [Давыдов М.И. и др., 1997]. Большинство операций имеют паллиативный характер, однако они не лишают некоторых больных шансов на выздоровление.

Использование лучевой терапии в лечении медулярного рака щитовидной железы до настоящего времени не является общепризнанным. Совпадение мнения различных исследователей имеет место лишь в одном – в самостоятельном варианте лучевая терапия может быть использована только в качестве паллиативного метода лечения. В литературе имеются сообщения об использовании этого метода как до операции, так и в послеоперационном периоде. Ряд авторов указывают на низкую результативность предоперационного облучения этой категории больных [Пачес А.И., Пропп Р.М., 1995, Delisle M. et al., 1984]. Более того, они считают неоправданным назначение последнего при всех формах и стадиях рака щитовидной железы, когда в полном объеме осуществимо широкое адекватное хирургическое вмешательство. При анализе 10-летней выживаемости больных медулярным раком щитовидной железы в двух группах больных с послеоперационной лучевой терапией и без нее оказалось, что нет статистически значимой разницы между этими показателями [Fersht N. et al., 2001].

Медулярный рак щитовидной железы относится к категории новообразований, на которые существующие противоопухолевые препараты не оказывают выраженного терапевтического действия. В последние годы в литературе появились сообщения о применении биотерапии. В частности, используются для этих целей интерлейкин – 2, интерлейкин – 4, а также рекомбинантный интерферон [Lupoli G. et al., 1996, Cressent M. et al., 1995]. Усиливает противоопухолевый химиотерапевтический эффект дакарбазина его сочетание с радиоиммунотерапией и применением моноклональных антител MN-14 к антикарциноэмбриотическому антигену [Stein R. et al., 2002]. Однако указанные работы носят поисковый характер, убедительных данных об улучшении результатов лечения не содержат.

В РОНЦ РАМН проведен анализ результатов лечения 242 больных медулярным раком щитовидной железы. МРЩЖ диагностирован у 149 женщин и у 93 мужчин / соотношение 1,6: 1/. Возраст больных колебался от 14 до 82 лет, пик заболеваемости приходился на 40 – 60 лет. На лечении с впервые установленным диагнозом МРЩЖ находилось 174 пациента, из них 142 прослежены 5 и более лет. Распределение этих больных с учетом вышеприведенного стадирования представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия заболевания	I T ₁ N ₀ M ₀	II T ₂₋₄ N ₀ M ₀	III T ₀₋₄ N _{1a-g} M ₀	Всего
Число больных	7	32	135	174
%	4,0	18,4	77,6	100

Объем вмешательства на щитовидной железе зависел от размеров опухоли. При диаметре новообразования до 2 см выполнялась гемитиреоидэктомия с удалением перешейка.

Если размеры опухоли были от 2 до 4 см и она не распространялась на перешеек щитовидной железы, производилась субтотальная резекция этого органа. Под этим термином мы понимаем удаление пораженной доли, перешейка и резекцию противоположной доли с оставлением 2-3 см³ ткани железы. При размерах опухоли в щитовидной железе более 4 см, подозрении на мультицентрический рост, наличии синдрома множественной эндокринной неоплазии производилась тиреоидэктомия. При наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов шеи в зависимости от количества и в большей степени распространенности на окружающие ткани (грудино-ключично-сосцевидная мышца, внутренняя яремная вена) выполнялись фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи или операция Крайла. В трех случаях при наличии метастазов рака в лимфатических узлах средостения оперативный доступ осуществлялся посредством стернотомии.

Лучевую терапию в лечении этого заболевания использовали в трех режимах: 1) в качестве предоперационной лучевой терапии, 2) в послеоперационном периоде, 3) с паллиативной целью при неоперабельных формах опухоли. Для сравнения результатов хирургического и комбинированного лечения были отобраны больные с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Комбинированный метод лечения включал в себя пред- или послеоперационный курс лучевой терапии в дозе от 40 – 45 Гр. Методика облучения была стандартной: с двух боковых или одного прямого полей с включением области верхнего средостения и экранированием спинного мозга и гортани.

Лекарственное лечение проводили различными комбинациями препаратов с включением адриабластина, 5-фторурацила, циклофосфана, цисплатина.

Для оценки эффективности различных видов лечения анализировались 5-летние результаты как первичных, так и повторных больных, имевших до госпитализации в клинику метастазы рака в лимфатические узлы шеи. Все больные были разбиты на группы в зависимости от проведенного вида лечения. Комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией проведено 26 больным. 5 лет живы без признаков болезни 16 пациентов (61,5%). Проведено сравнение результатов лечения вышеописанной группы больных с пациентами, получавшими только хирургическое лечение. Эта группа состояла из 69 больных. Анализ 5-летних результатов лечения

этой группы больных показал, что указанный срок наблюдения без признаков рецидива заболевания в области шеи пережили 42 пациента (60,9%).

Достаточно многочисленной оказалась группа больных, получавших послеоперационный курс лучевой терапии. Она состояла из 65 пациентов. Необходимо отметить, что при анализе протоколов операций, констатировано, что ряд хирургических вмешательств носил нерадикальный характер (врастание опухоли в трахею, пищевод, адвентицию общей сонной артерии). Это было одним из критериев назначения послеоперационного курса лучевой терапии. Таких больных оказалось 39. Остальным 26 пациентам дистанционное облучение назначалось с профилактической целью. Оценивались результаты 5-летней выживаемости. В группе радикально оперированных больных указанный период наблюдения пережили 15 больных (57,7%), в другой группе живы в течение 5 лет 11 из 39 пациентов (28,2%). Обращает внимание достаточно высокий процент пятилетней выживаемости в группе с сомнительно радикальной операцией. Это свидетельствует в пользу назначения в такой ситуации послеоперационной лучевой терапии. В то же время, результаты лечения у больных, которым лучевая терапия назначена после радикальной операции, сопоставимы с группой хирургического метода и комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией (разница между ними статистически недостоверна $p > 0,05$). Результаты – в табл. 2.

Для оценки эффективности лучевой терапии в самостоятельном варианте была отобрана группа больных, которым в клинике проводилось это лечение с паллиативной целью. Лучевая терапия проведена 36 больным. Доза лучевой терапии составила от 40 до 70 Гр. Стойкого паллиативного эффекта удалось добиться лишь у 4 больных (11,1%). У одной больной рецидив метастазов МРЩЖ после неоднократных оперативных вмешательств практически перестал определяться. Она жива в течение 5 лет без признаков прогрессирования. Еще у 2 пациентов зарегистрировано уменьшение неоперабельной опухоли более чем на 50%. У больного с метастазами рака в лимфатические узлы средостения в течение 3 лет отмечалась стабилизация процесса. В остальных случаях, когда проводилась дистанционная гамма-терапия, мы не получали эффекта от лечения. Опухоли практически не изменяли свой объем. Хотя сами пациенты отмечали субъективные изменения в зоне новообразования в виде меньших болевых ощущений, приостановки на непродолжительное время роста опухоли. Таким образом, лучевая терапия может быть рекомендована в качестве паллиативной.

Таблица 2

5-летние результаты хирургического и комбинированного методов лечения больных с третьей стадией процесса

Вид лечения	Число больных	Из них живы	%
Хирургическое	69	42	60,9
Комбинированное с предоперационной лучевой терапией	26	16	61,5
Комбинированное с послеоперационной лучевой терапией	26	15	57,7
Нерадикальная операция + лучевая терапия	39	11	28,2

тивного курса у неоперабельных больных или при заведомо нерадикальном хирургическом лечении.

Лучевая терапия проводилась также в качестве симптоматического или паллиативного средства при метастазах в кости скелета. Этот вид лечения получили 10 больных: четверо больных с метастазами в позвоночник, трое – в ребра и по одному пациенты с метастазами в теменную кость, левое бедро и кости таза. У всех пациентов отмечалось уменьшение болей в зоне метастазирования. У четырех больных при сканировании костей скелета отмечалось снижение накопления радиофармпрепарата после проведенного курса лучевой терапии. Средняя выживаемость этих больных оказалась короткой (14 месяцев), однако трое прожили 20, 26 и 28 месяцев соответственно.

Химиотерапию по поводу неоперабельной опухоли или отдаленных метастазов получали 18 больных. Используются комбинации следующих препаратов: адриабластин, цисплатин, блеомицин, циклофосфан, 5-фторурацил. Частичная регрессия неоперабельного рецидива рака была достигнута у одного больного, что сопровождалось снижением уровня кальцитонина в крови.

Таким образом, на нашем материале не получено убедительных данных о положительном значении лекарственного лечения МРЩЖ. Необходимо дальнейшее накопление опыта и применение новых схем химиотерапии.

Одним из актуальных вопросов хирургического лечения медуллярного рака щитовидной железы является объем оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге.

Первичным пациентам с размерами опухоли до 2 см ($n=20$) произведена гемитиреоидэктомия. Выхода опухоли за пределы капсулы щитовидной железы у этих больных не было. Рецидивов рака в оставшейся доле железы при дальнейшем наблюдении за больными не отмечено. Причиной смерти в течение последующих 5 лет у 3 больных (15%) явилась генерализация опухолевого процесса (метастазирование рака в легкие и кости).

При размерах опухоли от 2 до 4 см у 46 больных была выполнена субтотальная резекция щитовидной железы. При гистологическом исследовании удаленного препарата в 5-ти случаях выявлено прорастание опухолью капсулы щитовидной железы с выходом процесса за пределы органа (у 2 больных опухоль распространялась в мягкие ткани, у 3 – на ткань трахеи, по поводу чего в одном случае произведена электрокоагуляция подозрительного участка в области трахеи, в двух случаях – резекция последней). При последующем наблюдении за этими больными в сроках до 5 лет рецидивы в оставшейся части щитовидной железы появились у 4 пациентов (8,7%). В дальнейшем двое из них оперированы в объеме удаления оставшейся части щитовидной железы.

В группе пациентов, состоящей из 68 человек, с размерами опухоли более 4 см, распространением процесса на перешеек щитовидной железы, а также больным с синдромом множественной эндокринной неоплазии

была выполнена тиреоидэктомия. Выход опухоли за пределы органа отмечался у 24. Рецидив новообразования в этой зоне отмечен у 9 (13,2%) больных. Таким образом, основная причина рецидивирования рака в области первичного опухолевого очага – распространение процесса за пределы капсулы щитовидной железы.

При гистологическом исследовании 114 препаратов щитовидной железы после субтотальной резекции или тиреоидэктомии мультицентрический рост опухоли (более одного очага рака в железе) обнаружен в 24 случаях (21%). Необходимо отметить, что при наследственных формах рака всегда выполнялась тиреоидэктомия. У всех 16 больных с синдромами множественной эндокринной неоплазии было выявлено опухолевое поражение обеих долей щитовидной железы. Спорадическая форма медуллярного рака диагностирована у 98 больных. Лишь у 8 (8,1%) из них выявлен мультицентрический характер роста новообразования. Таким образом, при планировании операции необходимо учитывать форму медуллярного рака (спорадическая или наследуемая).

Проведение органосохранных операций при спорадической форме рака, ограниченных размерах первичного опухолевого очага (до 4 см) и отсутствия распространения опухоли за пределы капсулы щитовидной железы не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения. Судьба больного в большей степени зависит от наличия, локализации и распространенности метастатического поражения. Это свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к объему хирургического вмешательства. Показанием к тиреоидэктомии мы считаем размер опухоли более 4 см, распространение опухоли на перешеек щитовидной железы, прорастание капсулы железы, подозрение на мультицентрический рост новообразования, а также наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии.

В связи с тем, что медуллярный рак уже на ранних стадиях часто метастазирует в регионарные лимфатические узлы, 43 больным было выполнено превентивное удаление пре- и паратрахеальной клетчатки (срединная шейная лимфодиссекция) при клинически не определяемых метастазах в этой области. Размеры опухоли в щитовидной железе, соответствующие символу T_1 , определялись у 4, T_2 – у 24, T_3 – у 13 и T_4 – у 2 больных. Гемитиреоидэктомия выполнена 4 пациентам, субтотальная резекция – 19, тиреоидэктомия 21. При выполнении тиреоидэктомии производилось удаление пре- и паратрахеальной клетчатки шеи с обеих сторон, в остальных случаях – на стороне поражения.

Из 43 оперированных больных метастазы в лимфатические пре- и паратрахеальной области выявлены у 17 (39%) При размерах новообразования, соответствующих T_1-2 , метастазы обнаружены у 9 (30%), при T_3-4 – у 8 (53%). Высокий процент метастазирования МРЩЖ в пре- и паратрахеальные лимфатические узлы (39%) позволяет рекомендовать проведение такого типа вмешательства каждому больному МРЩЖ одновременно с операцией на первичном опухолевом очаге.

Таким образом, ведущим методом лечения МРЩЖ является хирургический. Объем хирургического вмешательства на первичном опухолевом очаге в первую очередь зависит от формы опухоли (спорадическая или наследственная). Если у больного имеется наследственная форма заболевания при любом размере опухоли в железе показана тиреоидэктомия. При ограниченных размерах спорадической формы опухоли в щитовидной железе (T₁-T₂) возможно применение органосохранных операций. Показанием к тиреоидэктомии являются размеры опухоли более 4 см и более, распространение новообразования на прилежащие анатомические образования, по-

дозрение на мультицентрический характер роста, наличие наследуемых форм МРЩЖ. При любом объеме хирургического вмешательства на щитовидной железе показано удаление пре- и паратрахеальной клетчатки в связи с высоким риском метастазирования в лимфатические узлы этой локализации.

Для назначения лучевой терапии имеются три основных показания: 1) при сомнительной радикальности операции, оцененной как макроскопически, так и микроскопически; 2) при неоперабельных формах рака; 3) при отдаленных метастазах с паллиативной и симптоматической целью.

Литература

1. Давыдов М.И., Матякин Е.Г., Шенталь В.В. и др. Хирургическое лечение опухолей верхней грудной апертуры // Вопросы онкологии. – 1999. – №45. – с.301-305.
2. Пачес А.И., Протт Р.М. Рак щитовидной железы. М. – 1995. – 368 с.
3. Сатылганов И.Ж. Диагностика, прогноз и гистогенез С-клеточных раков щитовидной железы (гистология, ультраструктура, иммуногистохимия: Авторефер. дисс...д-ра. мед. наук. М. – 2001. – 39 с.
4. Райхлин Н.Т., Кветовой И.М., Барышевская Л.А. Еще раз про апудоциты // Архив патологии. – 2000. – №2. – С.57-60.
5. Ansari A.N. Familiar extra-adrenal pheochromocytoma // Arch. Intern. Med. – 1985. – Vol.145. – P.115-128.
6. Beressi N., Campos J.M., Beressi J.P. et al. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases // Thyroid. – 1998. – Vol. 8, №11. – P. 1039-1044.
7. Cupisti K., Simon D., Wolf A., Gerbaz C.D., Goretzki P.E., Dotzenrath, Wittie J., Rober H.D. Surgical treatment of postoperative, incidentally diagnosed small sporadic C-cell carcinomas of the thyroid // Langenbecks Arch Surg. – 2000. – Vol.385, №8. – P.526-530.
8. Cressent M., Pidoux E., Coben R., Modigliani E., Roth C. Interleukin-2 and Interleukin-4 display potent antitumour activity on rat medullary thyroid carcinoma cells // Eur. J. Cancer. – 1995. – Vol.31A. – P.2379-2384.
9. Hazard J.B., Hawk W.A., Crile G. Jr. Medullary (Solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity // J. Clin. Endocrinol Metab. – 1959. – Vol.19. – P.152-161.
10. Horn R.C. Carcinoma of the thyroid. Description of a distinctive morphological variant and report of 7 cases // Cancer. – 1951. – Vol.4. – P.697-707.
11. Fersbt N., Vini L., A'bern R., Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer // Thyroid. – 2001. – Vol.11, №12. – P.1161-1168.
12. Jackson C.E., Talpos G.B., Kambouris A., Yott J.B., Tashjian A.H. Jr., Block M.A. The clinical course after definitive operation for medullary thyroid carcinoma // Surgery. – 1983. – Vol.94. – P.995-1001.
13. Delisle M.J., Gardet P., Laplanche A., Rougier P., Parmentier C. Les signes cliniques des cancers medullaires de la thyroïde // Cancer, (Paris). – 1984. – Vol.71, №3. – P.165-171.
14. Kebebew E., Clark O.H. Medullary thyroid cancer. Curr Treat Options // Oncol. – 2000. – Vol.1, №4. – P.359-367.
15. Lupolio G., Cascone E., Arlotta F., Vitale G., Celentano L., Salvatore M., Lombardi G. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide // Cancer. – 1996. – Vol.78, №5. – P.1114-1118.
16. Maker J., Kopecka J., Musilova J. New aspects and possibilities in the diagnosis of pheochromocytoma // Cas-Lek-Cesk. – 1989. – Vol. 14 – P.907-914.
17. Pearse A.G.E. The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept // Med. Biol. – 1977. – Vol.55, №3. – P.149-156.
18. Rossi R.L., Cady B., Meissner W.A., Wool M.S., Sedgwick C.E., Werber J. Nonfamilial Medullary Thyroid Carcinoma // Am. J. Surg. – 1980. – Vol.139. – P.554-560.
19. Stein R., Chen S., Reed L., Richel H., Goldenberg D.M. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma: effectiveness of decarbazine // Cancer. – 2002. – Vol.94, №1. – P.51-61.
20. Travagli J.P., Gardet P., Blazquez D., Rougier Ph., Schlum-Berger M., Caillou B., Parmentier C. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma // Cancer, (Paris). – 1984. – Vol.71, №3. – P.192-194.
21. Takahashi M., Buma Y., Hiai H. Isolation of ret proto-oncogene cDNA with an aminoterminal signal sequence // Oncogene. – 1989. – Vol.4. – P.805-806.

Поступила в редакцию 10.03.2007 г.