

У ФОКУСІ УВАГИ ОНКОЛОГІВ

ЛІКУВАННЯ РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ. ОГЛЯД Скорочений виклад

L. Vini, C. Harmer
Lancet Oncol 2002; 3: 407-14

Рак щитовидної залози — це узагальнена назва різномірної групи злоякісних захворювань — від мікропапілярної карциноми, що має відносно доброякісний перебіг і не впливає на тривалість життя, до анапластичних пухлин, які завжди, навіть при агресивній терапії, закінчуються фатально. Хоча за останні 40 років частота раків зросла на 14,6%, смертність від них знизилась на 21%, очевидно, внаслідок більш ранньої діагностики. Природа раків щитовидної залози більше не є загадкою, і за певними критеріями можна достатньо точно зробити прогноз перебігу захворювання. Успіхи в терапії стали можливими завдяки інформації, отриманій під час масштабних ретроспективних досліджень, однак усе ще є багато нез'ясованих моментів. Не викликає сумніву те, що рак щитовидної залози має лікувати мультидисциплінарна команда фахівців у спеціалізованих центрах з використанням принципів медицини, що ґрунтується на наукових доказах.

Щороку в Європі та США діагностують рак щитовидної залози у 28 000 осіб. На папілярну та фолікулярну карциноми припадає 80–90% всіх раків щитовидної залози. Решта — це анапластичні карциноми, медулярні карциноми, лімфоми та рідкісні пухлини типу сквамозно-клітинної карциноми чи гемангіоендотеліоми. Папілярні карциноми мають папілярну та фолікулярну структуру і характерно змінені ядра. Їх класифікують на мікрокарциноми (пухлини діаметром менше 1 см за класифікацією ВООЗ), інтратироїдальні та екстратироїдальні карциноми. Більш агресивними гістологічними варіантами є високотітинні, прозороклітинні, колончасті та дифузно склерозуючі карциноми. Для фолікулярних карцином характерна фолікулярна диференціація, але без папілярних ознак. За ступенем інвазивності їх класифікують на мінімально або широко інвазивні. Раніше карциноми з клітин Гюртля вважали варіантом фолікулярних карцином (саме так вони подані у класифікації ВООЗ). Однак для них характерна інша онкогенна експресія і нині їх вважають окремою клініко-морфологічною одиницею.

Пухлини щитовидної залози найчастіше виникають у молодих людей, хоча віковий діапазон може бути дуже широким — від дітей до людей похилого віку. У типових випадках хвороба проявляє себе появою безсимптомного вузла в товщі щитовидної залози або збільшенням лімфовузлів шиї. Захриплість голосу, дисфагія, кашель або диспное свідчать про за давненість захворювання. Дуже рідко першими проявами бувають метастази в легені або кістки. Єдиним достатньо інформативним дослідженням є тонкоголкова аспіраційна біопсія щитовидної залози. За умови, що отримано адекватну кількість матеріалу, цитологічне дослідження аспірату дає змогу достатньо надійно діагностувати папілярну карциному. Несправжньо-позитивні та несправжньо-негативні результати трапляються рідко. Однак цитологічно неможливо віддиференціювати фолікулярну карциному від фолікулярної аденоми, оскільки відмінність між ними полягає в наявності інвазивного рос-

ту в капсулу або судинну систему. Тому може виникнути потреба в гістологічній верифікації діагнозу, хоча лише 20% цих вузлів виявляються злоякісними. Цитологічне дослідження має також сумнівне значення при лімфомі щитовидної залози, при якій часто виникає потреба у проведенні додаткової біопсії з метою докладного гістологічного вивчення. У більшості випадків для візуалізації щитовидної залози та лімфовузлів ший достатньо провести ультразвукове дослідження на апараті з високою роздільною здатністю. Якщо є підозра на значну поширеність хвороби і наявність метастазів, може виникнути потреба у проведенні комп'ютерної томографії без контрасту або ядерно-магнітно резонансного обстеження (рис. 1).

Лікування диференційованого раку щитовидної залози

Лікування диференційованого раку щитовидної залози (папілярного чи фолікулярного) залишається суперечливим питанням. Дискусії точаться довкола майже всіх етапів терапії: обсягу первинного хірургічного втручання, потреби у видаленні регіонарних лімфовузлів, радіоактивної абляції, дози радіоактивного йоду, потреби у використанні зовнішнього опромінення. Основна причина суперечливості в цих питаннях полягає в тому, що рак щитовидної залози є рідкісним захворюванням з відносно доброякісним перебігом (хоча є група пухлин, що проявляють себе агресивніше). Брак науково обґрунтованих доказів за результатами проспективних досліджень спричиняє те, що частина хворих залишається недолікованими, тоді як інша частина отримує надмірне лікування.

Кілька великих ретроспективних досліджень мали за мету визначити критерії з боку пацієнта та пухлини, які б давали змогу прогнозувати перебіг хвороби в кожному окремому випадку. Найбільшу прогностичну цінність, як виявилось, мають такі критерії: вік на момент встановлення діагнозу, величина пухлини, гістологічна стадія, поширення за межі щитовидної залози та наявність віддалених метастазів. Є кілька бальних систем оцінки індивідуального ризику появи рецидивів та оптимального вибору терапії. Застосування тієї чи іншої системи визначається головним чином індивідуальним досвідом та звичками лікарів.

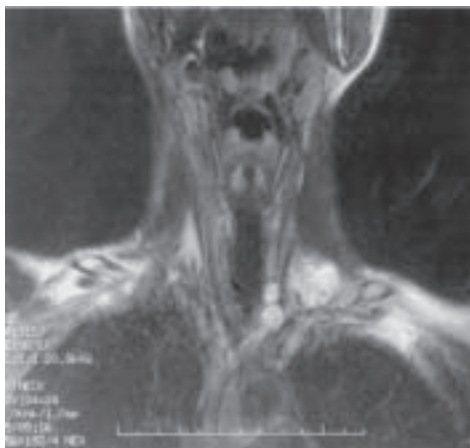


Рис. 1. Магнітно-резонансна томограма лімфовузла розміром 3 см в поперечнику в надключичній ділянці та кількох дрібних вузлів у лівій паратрахеальній ділянці (T2-зважене зображення).

До групи низького ризику належать пацієнти молодого віку з малими, високодиференційованими пухлинами, що не виходять поза межі щитовидної залози, без ознак метастазів у лімфовузлах чи віддалених метастазів. Прогноз у пацієнтів цієї групи дуже добрий: ризик смертності від раку становить 1–2%. Ймовірність рецидивів та індекс виживання є суттєво іншим у пацієнтів з групи високого ризику, до яких належать пацієнти старшого віку з великими за розмірами пухлинами та метастазами на момент діагностики або недиференційованими варіантами пухлин. Аналіз з урахуванням ймовірного ризику дозволяє робити селективний підхід до терапії і може вберегти багатьох пацієнтів

від непотрібного агресивного лікування без одночасного погіршення його ефективності.

Хірургічне лікування

Терапією першого поряку, що потенційно може привести до повного одужання при диференційованому раку щитовидної залози, залишається хірургічне лікування, хоча обсяг втручання залишається предметом дискусій. Мінімальний обсяг — повна лобектомія. Субтотальна лобектомія на нинішній день не може вважатися достатньою, бо частота рецидивів навіть у пухлин, що мають низький ризик, залишається дуже високою. З початком рутинного застосування тонкоглкової аспіраційної біопсії більшість карцином діагностують ще до операції. Інтраопераційне дослідження заморожених зрізів при фолікулярних пухлинах малоінформативне, бо недостатня кількість матеріалу може перешкодити ідентифікації факту проростання пухлини в капсулу та судини. Для високодиференційованих папілярних мікрокарцином множинність вогнищ, ураження лімфатичних вузлів та недостатнє хірургічне висічення є тими факторами, що зумовлюють високий ризик локального рецидиву. Однак обсяг хірургічного втручання суттєво не впливає на показник виживання. Таким чином, при папілярних мікрокарциномах, які локалізуються в одному вогнищі, не виходять поза межі залози і не метастазують у регіонарні лімфовузли, адекватною терапією може бути лобектомія. Дехто вважає, що після лобектомії з приводу фолікулярної пухлини, якщо остаточно діагностовано мінімально інвазивну фолікулярну карциному, додаткової терапії не потрібно, надто ж якщо пухлина була малих розмірів. Однак при фолікулярних пухлинах з вираженою інвазивністю терапією вибору на нинішній день має бути тотальна тироїдектомія.

З огляду на високу частоту мультифокальних вогнищ багато хірургів обстоюють більш радикальний підхід до терапії, зокрема, при папілярній карциномі. Більшість досліджень виявили суттєво меншу частоту локальних рецидивів після виконання тотальної або субтотальної тиректомії порівняно з менш радикальними хірургічними підходами. У пацієнтів з пухлинами високого ризику тотальна тироїдектомія не лише зменшує частоту появи локальних рецидивів, а й поліпшує показники виживання. Однак при фолікулярних формах раку немає ясності щодо впливу обсягу хірургічного втручання на показники ефективності терапії. У випадках карцином з клітин Гюртля тотальна тироїдектомія зменшує ризик локальних рецидивів і є терапією вибору, яку рекомендують більшість спеціалістів, зокрема, з огляду на те, що ця пухлина не здатна поглинати радіоактивний йод. Інші переваги тотальної тироїдектомії — можливість післяопераційного контролю за рівнем тироглобуліну сироватки, діагностичного сканування з застосуванням радіоактивного йоду та, при потребі, застосування терапії йодом-131 (¹³¹I).

Основний аргумент проти радикального хірургічного втручання — можливість ускладнень. Цей аргумент нині втрачає актуальність з огляду на повідомлення досвідчених хірургів про зменшення частоти ускладнень. У більшості спеціалізованих центрів після тотальної або субтотальної тироїдектомії параліч голосових зв'язок розвивається лише в 1–3% пацієнтів, тоді як постійна гіпокальціємія — в 1–6%.

Значення вибіркового очищення трахео-езофагальної борозни від лімфовузлів VI рівня вниз до рівня вилочкової залози потребує уточнення. Прихильники такого підходу стверджують, що це найчастіше місце локальних метастазів і що реоперація в пізніші терміни несе в собі значно вищий ризик ускладнень, а також що зростає ризик того, що хвороба в майбутньому може стати неоперабельною. Якщо клінічно, радіологічно або під час операції виявиться, що уражено лімфовузли глибокого шийного ланцюга, треба провести модифіковану дисекцію шиї зі

збереженням грудинно-ключично-соскоподібного м'яза, спинномозкового додаткового нерва та внутрішньої яремної вени.

При високодиференційованих папілярних карциномах малих розмірів ($\leq 1,5$ см), що не виходять за межі щитовидної залози, та при мінімально інвазивних фолікулярних карциномах розміром до 2,0 см в поперечнику в пацієнтів віком до 40 років ми дотримуємося тактики проведення лобектомії. Але у всіх інших випадках рекомендуємо проведення тотальної тироїдектомії з центральною лімфаденектомією.

Абляція залишків щитовидної залози

Абляція залишків щитовидної залози з допомогою I^{131} має на меті позбутися здорової залишкової тканини залози. Щоб радіоїодтерапія була максимально ефективною, пацієнтам спочатку треба провести тотальну або субтотальну тироїдектомію. Абляція залишків після поведення лобектомії не вважається оптимальним методом терапії, є малоефективною і потребує введення в організм повторних доз радіоактивного йоду. Аргументами на користь абляції залишків щитовидної залози радіоактивним йодом є можливість ідентифікації в майбутньому залишків або метастазів карциноми скануванням усього тіла, а також підвищення чутливості контролю за рівнем тироглобуліну в процесі динамічного спостереження. Найголовніше, однак, те, що, як довели кілька досліджень, застосування цього методу зменшує частоту локальних рецидивів та смертність. Абляція з використанням I^{131} є найбільш ефективною в пацієнтів з високим ризиком рецидивів — тих, що мали великі розміри пухлини, інвазію за межі щитовидної залози, метастази в регіонарні лімфовузли, а також у пацієнтів з неоперабельними залишками. Разом із тим, у пацієнтів з групи низького ризику, зокрема, з мікрокарциномою, прогноз настільки добрий при застосуванні самого лише хірургічного лікування, що додаткова радіоактивна абляція суттєво нічого не змінює.

Застосовують I^{131} в дозах від 0,85 гігабекерель (ГБк) до 9,5 ГБк. Спочатку вважали, що застосування вищих доз дозволить ефективніше досягти повної абляції одноразовим введенням препарату, а також матиме значення в терапії мікрометастазів. Однак виявилось, що дози в межах 3,0–3,7 ГБк не були ефективнішими від дози 1,1 ГБк у сенсі ймовірного рецидивування пухлин у майбутньому. Переваги в застосуванні якнайменших, але ефективних доз I^{131} — зручність для пацієнта і нижча вартість поряд із зменшенням теоретичного ризику терапевтичних ускладнень від опромінення. Ми дотримуємося схеми, що передбачає застосування абляційної дози у 3,0 ГБк після проведення тотальної тироїдектомії всім пацієнтам, за винятком пацієнтів молодого віку з високодиференційованими карциномами величиною до 1,5 см у поперечнику, дітям, яким більше 10 років, з пухлинами без метастазів у лімфовузли та пацієнтам, у яких карцинома є випадковою мікроскопічною знахідкою (рис. 2).

Динамічне спостереження

Основним методом контролю за появою рецидиву диференційованого раку щитовидної залози є дослідження тироглобуліну сироватки крові. Тироглобулін — це глікопротеїн, який продукують нормальні та пухлинно змінені фолікулярні клітини. Сучасні радіометричні лабораторні тест-системи, що працюють з використанням моноклональних антитіл, дають змогу виявляти його з чутливістю в 1 мкг/л або навіть меншою. Після проведення повної абляції щитовидної залози, якщо немає залишкової тканини щитовидної залози і рецидиву пухлини, а рівень ТТГ призначений екзогенним тироксином, концентрація тироглобуліну має бути нижчою за визначальний рівень. Однак у 2–7% пацієнтів навіть за цих умов все ж визначають низький рівень тироглобуліну (< 3 мкг/л або навіть до 10 мкг/л, якщо не було про-

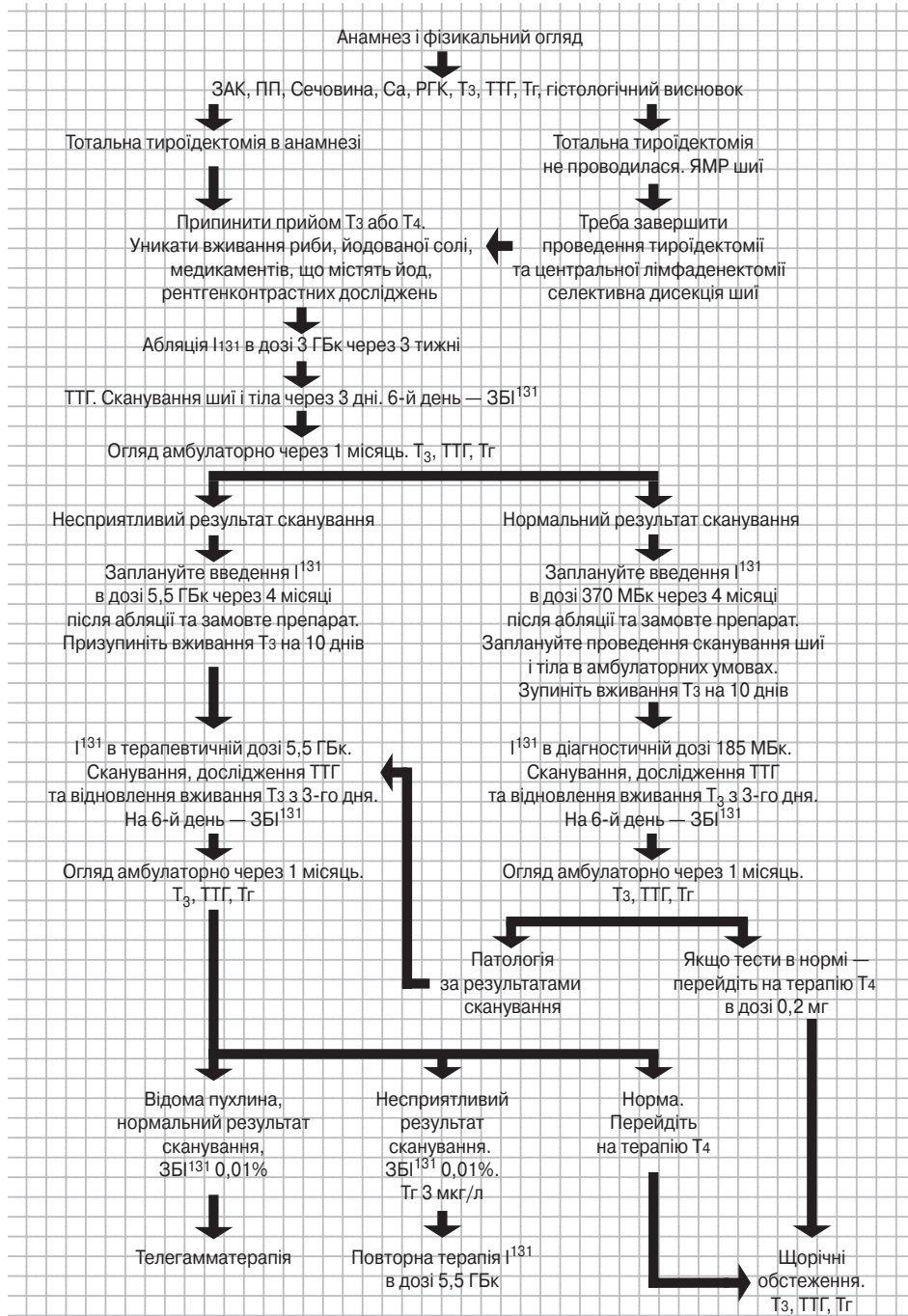


Рис. 2. Підхід клініки Royal Marsden до лікування диференційованого раку щитовидної залози. ЗАК — загальний аналіз крові, ПП — печінкові проби, Са — кальцій сироватки, РГК — рентгенографія грудної клітки, ТТГ — тиротропний гормон гіпофізу, Тг — тироглобулін, ЗБ^{I131} — концентрація зв'язаного з білками радіоактивного йоду.

ведено абляції радіоактивним йодом). Якщо цей рівень залишається низьким і не зростає, ймовірність рецидиву мала. Певним обмеженням методу є можливість спотворення результату впливом антитіл до тироглобуліну. Якщо рівень тироглобуліну не визначається, а рівень антитіл до тироглобуліну підвищений, результат не можна вважати надійним. Оскільки продукція тироглобуліну залежить від стимуляції ТТГ, останній теж потрібно визначати. Динаміка рівнів тироглобуліну є надзвичайно цінним методом індивідуального контролю за перебігом хвороби в пацієнта і значною мірою визначає терапевтичну тактику.

Після початкової терапії пацієнтам призначають супресивну дозу тироксину, яка має забезпечити підтримання концентрації ТТГ сироватки, нижчої за 0,1 МО/л. Оскільки ризик рецидивів є навіть у віддаленому майбутньому, динамічне спостереження треба проводити пожиттєво із щорічним клінічним оглядом, визначенням рівня тироглобуліну, діагностичним скануванням I¹³¹ та УЗД органів шиї, спрямованим на пошук можливих рецидивів. Рекombінантний людський ТТГ — безпечний і ефективний метод стимуляції поглинання радіоактивного йоду і продукції тироглобуліну, використання якого дає змогу пацієнтам не припиняти прийому тироксину, тим самим позбавляючи їх від тимчасових проявів гіпотирозу.

Лікування рецидивуючих та метастатичних захворювань

Рецидив у ділянці ложа щитовидної залози або шийних лімфовузлах виникає у 5–20% хворих. Локальні рецидиви лікують хірургічним шляхом, намагаючись усім пацієнтам провести тотальну резекцію. Навіть якщо пухлину неможливо усунути повністю, хірургічне «чищення» має позитивне значення і прискорює початок застосування радіоїодної терапії. Якщо хірургічна операція несе в собі неприйнятний ризик ускладнень або її неможливо провести в повному обсязі, треба застосувати терапію радіоактивним йодом. Якщо і цей спосіб терапії не буде успішним, наступним кроком може бути застосування телегамматерапії.

Віддалені метастази виявляють у 5–23% пацієнтів з диференційованою карциномою щитовидної залози, найчастіше — у легенях та кістках, рідше — у печінці та головному мозку. Лікування полягає в застосуванні повторних доз радіоактивного йоду (від 3,7 до 10,1 ГБк) з інтервалами у 3–9 місяців. Сканування всього тіла після введення чергової дози радіоактивного йоду дає змогу оцінити ефективність терапії (рис. 3), як і дослідження концентрації тироглобуліну, який при доброму результаті терапії мав би знизитися. Проведення діагностичного сканування з використанням малих доз радіоактивного йоду перед проведенням терапії робити не варто, оскільки це може погіршити поглинання пухлиною терапевтичної дози радіоактивного йоду. Крім того, частина пацієнтів з резидуальною пухлиною (про що свідчить висока концентрація тироглобуліну) мають негативні результати діагностичного сканування, але факт поглинання йоду підтверджують скануванням після проведеної терапії.

У ретроспективних дослідженнях одноваріантний та мультиваріантний аналіз висвітлили негативне прогностичне значення старшого віку на момент виявлення метастазів на показник виживання. Щонайменше одне велике дослідження чітко встановило незалежний позитивний ефект радіоїодної терапії на показник виживання. Пацієнти молодшого віку з невеликим розмірами пухлинних метастазів, обмеженими переважно легенями, які добре «відгукнулись» на терапію радіоактивним йодом, мали найкращий прогноз: показник 15-річного виживання сягнув 89%. Натомість пацієнти старшого віку з більшими розмірами метастазів або із залученням кісток гірше відповідають на терапію йодом і мають гірший прогноз. Хоча віддалені метастази, зокрема легеневі, можуть залишатися стабільними про-

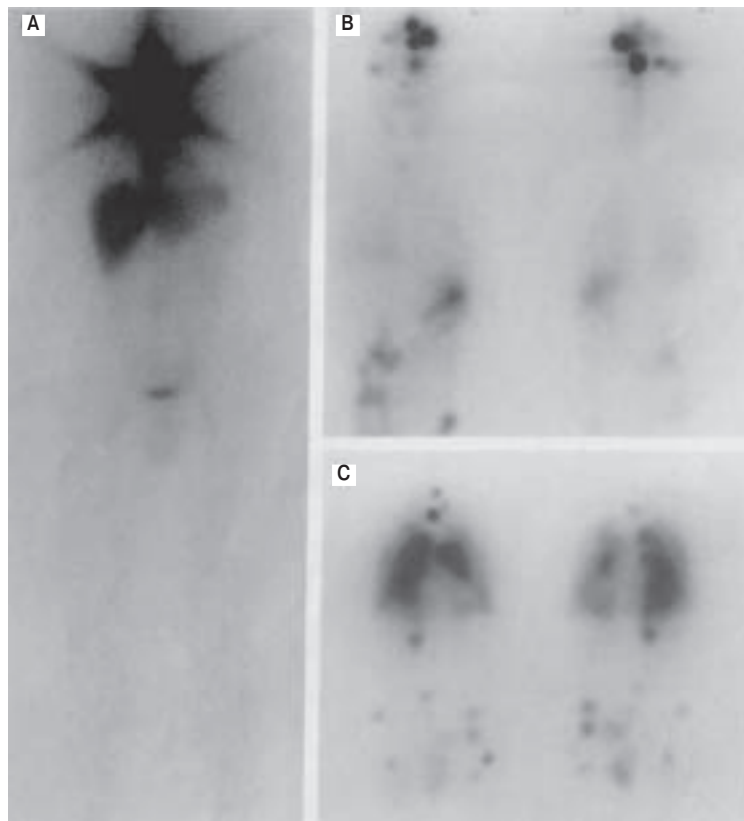


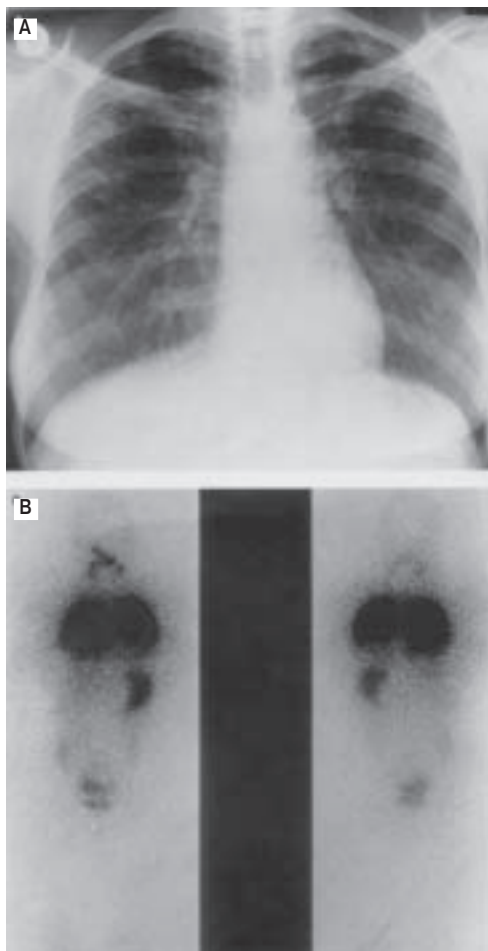
Рис. 3. Дослідження терапевтичної відповіді з допомогою скинтиграфії з I^{131} . (А) Інтенсивне поглинання йоду грудиною після введення I^{131} в дозі 3 ГБк пацієнтові віком 23 роки з фолікулярною карциномою (стадія pT3aN₀). (В) Поглинання йоду кількома ділянками мозку в пацієтки віком 22 роки з папілярним раком щитовидної залози. (С) Множинні вогнища поглинання йоду в ділянці ложа щитовидної залози, легенях та кількох ділянках кісток у пацієтки віком 65 років з метастатичною папілярною карциномою.

тягом багатьох років, є свідчення того, що рання терапія поліпшує прогноз. Мікроскопічні вогнища мають ліпшу радіочутливість, ніж метастази більших розмірів; повне поглинання радіоактивного йоду зафіксоване у 82% пацієнтів з легеневиими метастазами, не видимими на рентгенограмах грудної клітки, і лише в 15% пацієнтів з видимими макровузлами (рис. 4). Кісткові метастази малочутливі до радіоактивного йоду, тому їх лікують хірургічним шляхом або комбінуючи цю терапію з зовнішньою рентгенотерапією.

Радіоактивний йод не має суттєвого значення в терапії карцином з клітин Гюртля. Більшість із цих пухлин є диференційованими і продукують тироглобулін, але дуже мало (якщо взагалі такі є) поглинають йод. Отож, для лікування рецидивуючих чи метастатичних пухлин цього класу застосовують хірургічні методи або телегамматерапію.

Для пухлин, що мають обмежену здатність накопичувати йод або стали недиференційованими, зменшення швидкості їх росту можна досягти призначенням

Рис. 4. 38-річна пацієнтка після тотальної тироїдектомії з приводу вискодиференційованої папілярної карциноми (стадія pT2aN1a). (А) Нормальна рентгенограма грудної клітки. (В) Дифузне білатеральне поглинання легеньми йоду після введення 3 ГБк I^{131} (мікровогнищева форма захворювання).



ретиноєвої кислоти. У культурах тканин ретиноєва кислота спричиняє диференціацію тироцитів з відновленням їх здатності захоплювати йод та пригніченням проліферації. Клінічне значення цього препарату для відновлення диференціації клітин пухлини та їх здатності поглинати йод є обнадійливим, але недоведеним.

Найбільш обнадійливим кроком уперед за останні десять років стала розробка методів дозиметрії абсорбованої радіаційної дози при рецидивуючих та метастатичних пухлинах. Унаслідок цих розробок стало можливим конструювання дозозалежних кривих, що пояснюють різну клінічну відповідь на введення сталих доз радіоактивного йоду. Незважаючи на ряд властивих їм обмежень, дозиметричні дослідження дозволяють точніше визначати оптимальну терапевтичну дозу I^{131} , яка б максимально знищувала пухлину при мінімальному токсичному ефекті для пацієнта, персоналу та мінімальних затратах.

Ускладнення радіойодотерапії

Переносимість терапії радіоактивним йодом добра, і серйозні ускладнення практично не виникають. Часом бувають нудота та сіалоаденіти, але ці побічні явища виражені слабо й у більшості випадків швидко зникають. Якщо залишки щитовидної залози мають великі розміри, може виникнути радіаційний тироїдит. Такі пацієнти можуть потребувати терапії стероїдами.

Після повторної терапії препаратами I^{131} може виникнути помірна панцитопенія, але мієлодисплазія з проявами апластичної анемії трапляється рідко — найчастіше в пацієнтів з поширеними кістковими метастазами, які отримали велику загальну дозу. Є повідомлення про розвиток радіаційного пневмоніту та легеневого фіброзу в пацієнтів з дифузними легневими метастазами, яким повторно з короткими інтервалами вводили радіоактивний йод. Після терапевтичного курсу I^{131} відзначено тимчасове зростання концентрації фолікулостимулюючого гормону в осіб чоловічої та жіночої статі, а також транзиторне зниження сперматогенезу, що може вказувати на тимчасову дисфункцію гонад. Однак при цьому не відзначено

істотної різниці в показниках фертильності, здатності народжувати дітей чи частоті передчасних пологів у жінок, що отримували радіоактивний йод, порівняно з тими, що його не отримували.

Раніше повідомляли про підвищений ризик розвитку лейкемії, зокрема, у пацієнтів, що отримали сукупну дозу понад 40 ГБк. За результатами новіших досліджень ризик лейкемії значно нижчий, особливо при застосуванні дози у 2 Гр і подовженні інтервалів між введеннями до 6–12 місяців. Є також припущення про вищу частоту розвитку раку з локалізацією в органах, що накопичують I^{131} , — слинних залозах, сечовому міхурі, товстій кишці та нирках. Достатнє наводнення, стимуляція діурезу та рутинне застосування послаблюючих препаратів стимулюють екскрецію йоду і зменшують променеве навантаження на організм.

Променева та хіміотерапія

Роль телегамматерапії диференційованих карцином щитовидної залози залишається невідомою. Основна причина цього — складність інтерпретації опублікованих даних. Рентгенотерапія однозначно не показана в пацієнтів з добрими прогностичними критеріями та в молодих пацієнтів з резидуальним захворюванням та доброю здатністю поглинати радіоактивний йод. Разом із тим, післяопераційна рентгенотерапія поліпшувала контроль за локальними проявами в пацієнтів з заавансованими стадіями пухлин (pT4/N1a,b) та при резидуальних проявах мікрокарцином, хоча її вплив на показник виживання невідомий. Ми рекомендуємо застосовувати рентгенотерапію в пацієнтів старшого віку з локально заавансованими пухлинами та резидуальними макроскопічними або мікроскопічними захворюваннями після оперативного лікування, особливо якщо немає доброго поглинання йоду.

Досвід застосування хіміотерапії невеликий тому, що пухлини, які не піддаються хірургічному лікуванню або терапії радіоактивним йодом, трапляються рідко. Оскільки наявні хіміопрепарати малоефективні і їх прийом часто супроводжується серйозними побічними явищами, хіміотерапію застосовують лише у випадках прогресуючих і симптоматичних неоперабельних раків, що не мають здатності поглинати йод. З кількох препаратів, які досліджували, найбільш ефективним був доксорубіцин, при застосуванні якого позитивний ефект спостерігали у 30%. Однак цей ефект був частковим і короткотривалим, без позитивного впливу на показник виживання.

Лікування анапластичної карциноми

Прояви анапластичної карциноми — прогресуючий ріст пухлини зі швидким метастазуванням у регіонарні лімфовузли. Прогноз дуже поганий: середня тривалість життя не перевищує 6 місяців від появи перших симптомів хвороби.

Хірургічне лікування рідко буває успішним. З усіх пухлин щитовидної залози анапластичний рак є найменш чутливим до радіаційного опромінення. При застосуванні сукупних доз у 50–60 Гр позитивний ефект спостерігали в менш як 45% пацієнтів, тоді як близько 75% пацієнтів померли від локального прогресування хвороби. Ця терапія істотно не впливає на виживання, і більшість пацієнтів решту свого життя проводять, лікуючись та відходячи від токсичних ефектів, зумовлених її проведенням.

Щоб поліпшити результат терапії, намагалися застосовувати інші підходи, зокрема, акцелеровану рентгенотерапію та хіміотерапію. У групі з 17 пацієнтів, що отримували терапію двічі на день протягом 20–24 днів у сукупній дозі 60 Гр, розділеній на 32 фракції, суттєву позитивну динаміку відзначено в 10 пацієнтів, але повідомляють також про суттєве зростання неприйнятних токсичних проявів. Мало того, незважаючи на прогрес у досягненні локального контролю, показник вижи-

вання суттєво не поліпшився: більшість пацієнтів померли протягом 6 місяців від початку терапії. Ліпших результатів досягали поєднанням хіміотерапії та рентгенотерапії, особливо якщо останню проводили в режимі гіперфракціонування. Щоправда, при цьому зростав і відсоток ускладнень терапії. Під час дослідження, проведеного у Швеції, 33 пацієнти отримали акцелеровану рентгенотерапію з гіперфракціонуванням у поєднанні з введенням малих доз доксорубіцину та подальшою тироїдектомією і постхірургічною хіміо- та рентгенотерапією. Локального контролю досягли в половини пацієнтів, а троє залишались живими без проявів захворювання більш ніж два роки від початку хвороби.

Лікування медулярного раку щитовидної залози

Найкращим варіантом терапії медулярного раку щитовидної залози є проведення тотальної тироїдектомії з центральною лімфаденектомією і ревізією латеральних яремних лімфовузлів, оскільки в 90% сімейних випадків та у 20% спорадичних випадків хвороба є багатогнищцевою та білатеральною. Якщо під час ревізії виявлено метастатичні вузли, показана модифікована дисекція шиї. В ідеальному варіанті після операції концентрація кальцитоніну мала би знизитися до невизначального рівня. Однак у багатьох пацієнтів після первинно проведеної операції утримується високий рівень кальцитоніну, при тому що локалізацію пухлини може бути важко встановити. Найчастішими місцями локалізації є лімфовузли шиї та середостіння, а дистальні метастази виявляють у печінці, легенях та кістках. Локалізувати пухлину допомагають такі методи, як ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, ядерний магнітний резонанс, радіоактивне сканування (з міченою технецієм^{99m} пентавалентною димеркаптосукциновою кислотою, міченим I¹²³ метайодобензилгуанідном, міченим індієм¹¹¹ октреотидом), а також селективна венозна катетеризація.

Медулярний рак щитовидної залози в багатьох пацієнтів має відносно доброякісний перебіг. У групі пацієнтів клініки Мейо (США) лише у 30% випадків при високому рівні кальцитоніну, але негативних результатах візуалізаційних досліджень розвивалось явне рецидивуюче захворювання, тоді як повторна операція з приводу клінічно підтвердженого локального рецидиву не знижувала концентрацію кальцитоніну. Однак показник 5-річного і 10-річного виживання становить відповідно 90 і 86%. У групі пацієнтів, описаних Tisell та співавторами, ретельна дисекція шиї з усуненням 40–60 шийних лімфовузлів приводила до нормалізації рівня кальцитоніну у 36% випадків. Однак немає доказів того, що це поліпшення біохімічних параметрів поліпшує показники виживання. З огляду на це, а також зважаючи на задовільні показники довготривалого виживання цих пацієнтів без лікування, багато фахівців рекомендують лише ретельне спостереження, а хірургічне лікування — лише при клінічно підтвердженому рецидиві.

Через брак проспективних досліджень роль післяопераційної радіоїодотерапії залишається невідомою. У групі пацієнтів з Франції з метастазами в лімфовузлах показник 5-річного виживання був суттєво ліпшим при застосуванні радіоїодотерапії, ніж без неї (81% на противагу 36%). Ми рекомендуємо застосовувати додаткову радіоїодотерапію в пацієнтів з заавансованими стадіями раку на момент діагностики і, зокрема, з множинними метастазами в лімфовузлах, у яких у післяопераційному періоді постійно виявляють високий рівень кальцитоніну, що вказує на залишкову мікроскопічну пухлину. Про застосування радіоїодотерапії доцільно подумати в пацієнтів з неоперабельними пухлинами великих розмірів.

Багато пацієнтів з метастатичним медулярним раком щитовидної залози живуть роками, маючи незначні прояви захворювання і, крім антидіарейних препаратів, можуть не потребувати іншої терапії. Хіміотерапія може бути показана особам з симптоматичними прогресуючими неоперабельними пухлинами. Здатність 30–

50% медулярних раків до селективного захоплення міченого I^{131} йодобензилгуанідину та міченого In^{111} октреотиду викликало зацікавлення у плані можливого застосування цих препаратів для прицільної радіотерапії, хоча перші спроби не були особливо успішними. Для лікування важкої діареї та інших системних проявів можна застосовувати аналоги соматостатину.

Клінічний перебіг медулярного раку щитовидної залози може суттєво відрізнятися: показники 10-річного виживання в різних центрах коливаються від 65 до 90%. Пухлини в пацієнтів з синдромом множинної ендокринної неоплазії IIВ типу (МЕН IIВ) є найбільш агресивними, у багатьох хворих вони швидко метастазують і призводять до смерті. Юний вік на момент діагностики, чоловіча стать, метастази в лімфовузлах та неповна первинна хірургічна резекція є суттєвими прогностично несприятливими факторами.

Лікування сімейного медулярного раку щитовидної залози

Від 1993 року, коли було ідентифіковано мутації *RET* протоонкогену, зібрано доволі багато наукових даних про клінічне значення генетичної інформації. Мета проведення скринінгу на МЕН II — раннє виявлення носіїв гена, що має на меті поліпшити прогноз захворювання. Дві хвороби, що можуть становити небезпеку для життя, це медулярний рак щитовидної залози та феохромоцитома. Зібрано достатньо науково обґрунтованих даних стосовно цих двох захворювань, які свідчать, що раннє втручання поліпшує прогноз. Проведення генетичного аналізу — найбільш ефективний підхід до виявлення осіб із групи ризику. Значення генетичного скринінгу не викликає сумнівів, однак члени сім'ї мають бути поінформовані про наслідки позитивного генетичного тесту. Потрібен довготерміновий план освіти та підтримки.

Генетичне тестування треба провести невдовзі після народження дитини. Члени сім'ї, у яких не виявлено мутації *RET*, не потребують додаткових генетичних чи біохімічних досліджень, не треба також проводити обстеження їх нащадків. Дорослі носії гена мають високий ризик розвитку медулярного раку щитовидної залози. Після виключення феохромоцитоми їм треба провести тотальну тироїдектомію з центральною дисекцією лімфовузлів. Дітям-носіям *RET* онкогену тотальну тироїдектомію проводять у віці 5–6 років. Хірургічне втручання вони переносять добре, а ризик ушкодження зворотного нерва та розвитку гіпарпаратирозу такий же, як і в дітей старшого віку. Щорічне визначення рівня кальцію сироватки та катехоламінів і метанефринів у добовій сечі забезпечує проведення простого скринінгу на гіперпаратироз та феохромоцитому.

Лікування лімфоми щитовидної залози

Первинна лімфома щитовидної залози найчастіше проявляє себе шийною або середостінною лімфаденопатією (стадія IIЕ). Стандартною терапевтичною практикою для локалізованих проявів хвороби протягом десятиків років була телегамма-терапія, проведення якої забезпечувало показник 5-річного виживання на рівні 35%. Останніми роками стандартною практикою в більшості медичних центрів стала комбінація хіміотерапії та рентгенотерапії. Показник 5-річного виживання завдяки цьому зріс до 65–90%.

Висновки

За останні десятиріччя обсяг знань про рак щитовидної залози суттєво зріс. Незважаючи на брак рандомізованих досліджень, терапія пухлин щитовидної залози

стала значно досконалішою. Інформація, отримана за результатами ретроспективних досліджень, дала змогу створити науково обґрунтовані рекомендації з терапії.

Хірургічне лікування залишається першим і основним методом терапії диференційованих раків щитовидної залози, який у ряді випадків може забезпечити повне одужання. У пацієнтів з поганими прогностичними факторами після проведення тотальної тироїдектомії абляція її залишків радіоактивним йодом зменшує ризик місцевих рецидивів і смертності від раку. Радіойодотерапія є основою лікування дисемінованого раку щитовидної залози, що дає змогу значному відсоткові пацієнтів повністю одужати або поліпшує їх стан на тривалий час. Лікування добре переноситься, не призводючи до важких віддалених ускладнень. Тотальна тироїдектомія з дисекцією лімфовузлів є найліпшим методом терапії медулярної карциноми, а генетичний аналіз — найбільш ефективним способом виявляти сімейні випадки хвороби. Результати терапії анапластичного раку незадовільні, хоча поліпшити клінічні прояви хвороби можна застосуванням радіойодотерапії. Комбінація хіміотерапії та радіойодотерапії на нинішній день є стандартним підходом до терапії лімфом щитовидної залози.

Подальшого поліпшення результатів терапії очікують від концентрації пацієнтів у спеціалізованих центрах та проведення її з участю мультидисциплінарних груп. Важливими є також реєстрація всіх нових випадків, збір і аналіз даних у динаміці та регулярне проведення аудиту.

Підготував *Ігор Грицюк*