

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

А.М. Кваченюк, д. мед. н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; Д.В. Рейзін, Київська міська клінічна лікарня № 8

Сучасний стан діагностики та лікування медулярного раку щитоподібної залози

Останніми роками особливу увагу онкологів привертає така морфологічна форма злоякісних пухлин, як медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ). Цьому, безсумнівно, сприяють досягнення, пов'язані з розшифровкою генетичних основ тиреоїдного канцерогенезу, і перш за все з вивченням походження МРЩЗ, зокрема його форм.

МРЩЗ уперше згадувався в літературі як «злоякісний зоб з амілоїдом» у 1906 р. У 1959 р. захворювання було описане з гістологічної точки зору. У 1968 р. англійський гістолог Е. Пірс запропонував концепцію існування в організмі APUD-системи – особливої високоорганізованої дифузної системи клітин, специфічною функцією якої є продукція біогенних амінів і пептидних гормонів. Будь-який тип клітин, що належить до APUD-системи, може слугувати джерелом розвитку пухлини.

Причини виникнення пухлин, які виходять із клітин APUD-системи та мають гормональну активність, донині не з'ясовані. Встановлено, що в низці випадків ці пухлини мають сімейно-спадковий характер. Серед усіх апудом МРЩЗ вирізняється своєрідною гістологічною будовою і клінічним перебігом. Відомо, що МРЩЗ розвивається з парафолікулярних С-клітин щитовидної залози (ЩЗ), які є частиною APUD-системи, синтезують кальцитонін і походять з неврального гребінця. У деяких випадках пухлина має здатність секретувати й інші пептидні гормони (про-стагландини, гістамін, серотонін, адренкортикотропний гормон тощо).

За даними різних авторів, захворюваність на МРЩЗ становить 3-15% від усіх злоякісних новоутворень ЩЗ. Розрізняють спорадичну і спадкову форми МРЩЗ. Спорадична становить 70-80% випадків МРЩЗ, спадкова – 20-30%. Ці форми мають суттєві відмінності за особливостями походження, клінічними проявами тощо. Співвідношення чоловіків і жінок при спорадичному виникненні пухлини становить 1:1,4; у генетично-зумовлених випадках – 1:1.

Спорадична форма МРЩЗ розвивається у хворих віком 40-60 років і характеризується однофокусним ураженням ЩЗ. У третини пацієнтів відзначається стійка діарея, спричинена підвищеною секрецією і роботою шлунково-кишкового тракту внаслідок дії гормону, який виділяє МРЩЗ.

Спадкова форма (МЕН 2) уражає приблизно 1 із 30 000 осіб до 30 років і представлена трьома клінічними варіантами: сімейною формою МРЩЗ (СМРЩЗ) та МРЩЗ у складі синдромів множинних ендокринних неоплазій – МЕН 2А (синдром Сіпла) і МЕН 2Б. Критичним регіоном генетичної схильності для всіх цих форм вважається 10 хромосома. Причому приблизно у 5% уражених виявляється нова мутація. Для МЕН 2Б ця частка складає майже 50%.

МРЩЗ при синдромах МЕН 2 у носіїв специфічних мутацій гена *RET* розвивається з вірогідністю до 100% і є найчастішою причиною летальності.

СМРЩЗ успадковується за автосомно-домінантним типом і становить 25% від усіх захворювань МРЩЗ. Ця форма найчастіше буває односторонньою і має найсприятливіший перебіг. Нині СМРЩЗ розглядається як варіант синдрому МЕН 2А, за якого у багатьох поколінь єдиним проявом є МРЩЗ, але в подальшому не виключається й розвиток феохромоцитом чи гіперпаратиреозу.

Синдром Сіпла є найпоширенішим серед МЕН 2, характеризується двобічним ураженням ЩЗ або С-клітинною гіперплазією, феохромоцитомою (до 50% хворих) і гіперпаратиреозом (20-30%) і сягає понад 90%. Ця форма МРЩЗ вирізняється агресивністю, пенетрантністю якої становить 100%, і найчастіше розвивається в осіб молодше 30 років.

Найагресивніший перебіг МРЩЗ при синдромі МЕН 2Б спостерігається майже у 5% випадків та зазвичай виникає в пацієнтів віком до 5-10 років. Особливості фенотипу – виникнення в дітей до 1-річного віку. При цьому особи чоловічої і жіночої статі уражаються з однаковою частотою. На момент діагнозу ранні регіонарні метастази виявляють у 80% пацієнтів, а віддалені – у 20%. Характерною ознакою цього синдрому є множинні слизові гангліоневроми й деформація скелета, як і при синдромі Марфана.

Завдяки різноманітності форм та особливостям фенотипу МРЩЗ характеризуються швидкою маніфестацією – ростом первинної пухлини, раннім метастазуванням, швидкою генералізацією захворювання.

Виходячи з аналізу літературних даних, для клініцистів украй важливою є своєчасна диференціація спорадичних та спадково-генетичних форм МРЩЗ для більш ретельного скринінгу родини хворого. Враховуючи високу смертність

від СМРЩЗ, вважаємо, що існує необхідність більш радикального лікування хворого (більший об'єм втручання, ніж рекомендовано у протоколах) та виконання в разі генетичного підтвердження навіть профілактичного хірургічного лікування родини. Лікування спорадичних форм, на нашу думку, може бути менш агресивним та спиратися на клінічну стадію, пухлинні маркери й перебіг хвороби, що і стало метою цієї роботи.

Діагностика МРЩЗ, метастазів та виявлення резидуальної пухлини або рецидиву захворювання

Діагностика МРЩЗ й оцінка поширеності пухлинного процесу здійснюються на доопераційному етапі і доповнюються в процесі хірургічного лікування при експрес-гістологічному дослідженні пухлини і регіонарних лімфатичних колекторів, а також імуногістохімічному дослідженні видаленого препарату в післяопераційному періоді.

Клінічна діагностика (особливо при МЕН 2) базується на даних анамнезу, скаргах, виявленні специфічних симптомів. Низка авторів підкреслюють важливість ретельного обстеження ЩЗ (змін контурів ЩЗ, щільності пухлини, темпів росту), зокрема під час профоглядів та поліклінічних прийомів ендокринологом.

Наразі основними методами діагностики МРЩЗ є ультразвукове дослідження (УЗД), тонкогалькова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ), визначення кальцитоніну в сироватці крові, молекулярно-генетичні дослідження.

Важливим діагностичним етапом є доопераційне виявлення метастазів, оскільки, за даними деяких авторів, метастази в лімфатичних вузлах при МРЩЗ спостерігаються більш ніж у 75% пацієнтів. Крім того, згідно з останніми клінічними рекомендаціями, саме виявлення регіонарного метастазування є показанням для розширення оперативного прийому. Також досі не досліджено вплив профілактичних втручань на регіонарних колекторах лімфовідтоку на частоту рецидивування та виживаність хворих залежно від клінічної стадії захворювання.

Ультразвукова діагностика

При УЗД МРЩЗ виявляються гіпоехогенні ділянки неоднорідної структури з чіткими контурами, у 75-90% – з дрібними крапковими гіперехогенними включеннями. Ці включення корелюють з відкладенням кальцію, який оточений амілоїдом, що є наслідком підвищеної секреторної активності С-клітин. Збільшення інтенсивності ехосигналів, відбитих від ділянки тканини МРЩЗ, пов'язують з реактивним фіброзом, наявністю осередків окостеніння, відкладенням мікро-/макрокальцифікатів тощо. При УЗД осередків медулярного раку в основному візуалізуються ознаки, характерні для інших типів раку ЩЗ: гіпоехогенні зони різного розміру й форм з осередками підвищеної акустичної щільності та нерівними контурами з характерною особливістю – солідна будова.

За даними S. Lee та співавт. (2010), для МРЩЗ характерними є часті кістозні зміни та їх значний розмір. Проте низька специфічність УЗД МРЩЗ унеможливає диференційну діагностику його видів, а також виявлення найменших лімфатичних метастазів.

Деякі дослідники вважають, що на підставі вивчення співвідношень гіпоехогенних зон і ділянок з різко підвищеною інтенсивністю ехосигналів можна визначити стадію розвитку МРЩЗ.

Зростання акустичної щільності ЩЗ, а також поява гіперехогенних локусів без чітких меж у шийних лімфатичних вузлах свідчать про наявність метастазів МРЩЗ. Враховуючи, що ультразвукові критерії ураження лімфатичних вузлів не досить специфічні, лікар-сонографіст повинен мати високу кваліфікацію.

Саме через неспецифічність низки УЗ-критеріїв для визначення стадії процесу існує нагальна потреба в комплексній оцінці поширення пухлини, перш за все за допомогою онкологічних маркерів (кальцитоніну, раково-ембріонального антигена – РЕА).

Тонкогалькова аспіраційна пункційна біопсія

Основним методом, що дозволяє верифікувати діагноз, вважають прицільну ТАПБ вузла ЩЗ або ж змінених лімфатичних вузлів під контролем УЗД з подальшим цитологічним дослідженням. За умов виконання імуногістохімічних досліджень це дозволяє виявити наявність МРЩЗ до операції.

T. Chang та співавт. (2005), порівнюючи результати цитологічного й гістологічного досліджень 34 пацієнтів з доведеним МРЩЗ, відзначили 82,4% чутливість цього дослідження. Аналогічні дані отримані й іншими авторами. Проте деякі дослідники вважають, що МРЩЗ за допомогою ТАПБ з подальшим цитологічним дослідженням можна встановити лише у 32%. Таку різницю в показниках пояснюють тим, що при дослідженні вузлового зоба виникають складнощі у виборі вузлів для ТАПБ; неточності в діагностиці нетипових форм; при новоутвореннях розміром <5 мм не можна адекватно ані візуалізувати, ані точно відібрати біоптат. Підвищує точність діагностики визначення кальцитоніну в матеріалі, взятому з лімфатичного вузла або ж вузла ЩЗ. Таким чином, ТАПБ дозволяє верифікувати діагноз МРЩЗ, але для ретельного дослідження поширеності пухлини та оцінки можливості застосування адекватного лікування потрібно розробити комплексний алгоритм з використанням топічних і лабораторних показників.

Визначення рівня кальцитоніну в сироватці крові

Оскільки патогномонічним симптомом МРЩЗ є різке зростання кальцитоніну в сироватці крові, для достовірності встановлення діагнозу використовують визначення його рівня.

Значну діагностичну і прогностичну цінність має визначення кальцитоніну у хворих, в яких МРЩЗ верифіковано цитологічно.

Низка авторів вважають, що чутливість цього методу для діагностики МРЩЗ становить 98%. Рутинне дослідження кальцитоніну дає змогу значно поліпшити прогноз хворих на медулярний рак, виявлений на ранній стадії.

Доопераційний рівень кальцитоніну <50 пг/мл є предиктором його нормалізації в післяопераційному періоді, а отже – курабельності захворювання (у 98% випадків). При доопераційному вмісті кальцитоніну >50 пг/мл його нормалізація після операції спостерігається тільки в 41,7% випадків.

Референтні значення концентрації кальцитоніну коливаються залежно від статі, маси тіла пацієнта, рівня кальцію в крові, шкідливих звичок (куріння тощо).

Норма кальцитоніну в чоловіків порівняно з жінками вища. Machens та співавт. (2009), враховуючи наявність більшого пулу С-клітин у чоловіків, запропонували різні критерії діагностики МРЩЗ залежно від статі. Виявлено, що в жінок концентрація стимульованого кальцитоніну при пробі з пентагастрином >250 пг/мл, що означає 89% чутливість і 100% специфічність. У чоловіків 100% специфічність спостерігається при рівні стимульованого кальцитоніну 500 пг/мл, при концентрації 100 пг/мл чутливість найвища, а специфічність становить 53%.

Датськими вченими при аналізі даних 959 пацієнтів з реєстру захворювань ЩЗ при МРЩЗ було виявлено 100% чутливість кальцитонінового тесту сироватки крові та 95,3% специфічність, що підтверджує його важливу роль разом з іншими клінічними дослідженнями.

Під час діагностики МРЩЗ потрібно враховувати, що гіперкальцитоніємія може спостерігатися і при інших захворюваннях – нейроендокринних пухлинах легень та підшлункової залози, нирковій недостатності, аутоімунних захворюваннях ЩЗ, гіпергастринемії; в осіб, які застосовують інгібітори протонної помпи, зловживають алкоголем, курять; при септичних станах, а також за наявності антитіл до кальцитоніну.

Виявлено закономірність кореляції між доопераційним рівнем кальцитоніну та розміром пухлини, причому ця залежність більш виражена для сімейної форми медулярного

Продовження на стор. 58.



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)