

*П.А. Исаев, А.А. Ильин, В.С. Медведев, Д.Ю. Семин, В.В. Польшин,
Д.Н. Дербужов, С.В. Васильков, М.У. Раджапова, И.В. Чеботарева*

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕДУЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Проведен анализ эффективности дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) медуллярной карциномы щитовидной железы (МКЩЖ) у 38 больных. На первом этапе комбинированного лечения лучевая терапия (ЛТ) была проведена в клинике МРНЦ девяти (24%) больным: у пяти из них по окончании лечения была установлена частичная регрессия опухоли, у четырех — стабилизации процесса. У 27 (71 %) больных ДЛТ проводилась на втором этапе лечения. Полная регрессия в этой группе была достигнута у 2 (при использовании метода бустирования), частичная — у 7, стабилизация — у 5. Еще у двух пациентов (5 %) в послеоперационном периоде в связи с наличием костных метастазов и метастазов в легких был проведен курс лучевой терапии с паллиативной целью. Дополнительно оценена динамика уровня тиреоглобулина (ТГТ) у больных до и после лечения. Рецидива заболевания отмечено не было, если уровень ТГТ нормализовался, независимо от того дополнялась ли операция ДЛТ, или нет.

Ключевые слова: медуллярная карцинома щитовидной железы, лучевая терапия

Медуллярная карцинома не захватывает радиоактивный йод, поскольку С-клетки гистогенетически относятся к нейродерме. Поэтому из методов лучевого лечения этой патологии щитовидной железы (ЩЖ) возможно использование только дистанционной лучевой терапии. Однако, по мнению ряда исследователей, ДЛТ практически неэффективна при МКЩЖ [13]. Другие авторы, на основании применения послеоперационного курса ДЛТ больным с МКЩЖ с положительным эффектом, утверждают обратное [14].

Теоретическим обоснованием к применению дополнительных способов лечения при МКЩЖ служит тот факт, что пациенты с местно-распространенными опухолями живут в среднем не

более 3 лет [8]. J. Brierley и E. Sherman считают, что показания к наружному облучению при МРЩЖ такие же, как и при дифференцированных формах рака [3]. Кроме того, при повышении уровня кальцитонина (ТКТ) после хирургического лечения иногда рекомендуется облучение области шеи и зон регионарного метастазирования МКЩЖ. Несмотря на сомнительную эффективность, дистанционное облучение следует использовать при невозможности применения, или при отсутствии эффекта от других методов лечения [9, 14]. Некоторые отечественные авторы считают, что лучевое лечение по поводу МКЩЖ всегда показано до операции. Так, по данным А.И. Пачеса, в группе из 37 больных у 25 (67,5%) к концу предоперационного облучения отмечено уменьшение размеров опухолевых образований, но лишь у шести (16,2%) больных более чем на 50% [1]. Вопрос о применении дистанционной гамма-терапии при МКЩЖ в послеоперационном периоде до настоящего времени остается открытым.

Наружное облучение в послеоперационном периоде считается оправданным при выходе МКЩЖ за пределы ЩЖ и при наличии регионарных метастазов [7, 14]. В частности, J. Brierly использует в этих случаях ДЛТ суммарной очаговой дозой (СОД) 40–50 Гр, фракциями по 2 Гр (Гр) 5 раз в неделю [3]. Другие авторы полагают, что ее проведение вообще нецелесообразно [2]. Многие исследователи применяют дистанционную гамма-терапию даже в начальных стадиях заболевания, мотивируя это сложностью хирургической обработки путей регионарного метастазирования. Между тем, при владении методикой иссечения клетчатки шеи при метастазах в регионарные лимфоузлы МКЩЖ достигается хирургическая абластика. Рутинное использование облучения после операции в некоторых клиниках уже не применяют. А. Mazzaferri считает, что послеоперационная дистанционная гамма-терапия при этом неблагоприятно влияет на прогноз [5]. V. Stanković

* В связи с неоднозначной оценкой в литературе роли дистанционной лучевой терапии медуллярной карциномы щитовидной железы (что отмечают сами авторы) статья печатается в дискуссионном порядке

полагает, что облучение не влияет на течение МКЩЖ [11]. В то же время, при остаточной опухоли МКЩЖ имеет смысл проводить лучевую терапию [4]. В случае отдаленных метастазов облучение дает определенный эффект, особенно в отношении костных метастазов с патологическими переломами, компрессией спинного мозга и выраженным болевым синдромом [6]. Дистанционное облучение отдаленных метастазов еще более обосновано при их быстром росте [12].

Материалы и методы.

Лучевой терапии подвергнуто 38 больных МКЩЖ. Лечение осуществляли на гамма-терапевтических установках «РОКУС» и «АГАТ Р», электронотерапию на аппарате «МИКРОТРОН». Топометрическая подготовка пациента к дистанционному облучению заключалась в определении локализации, размеров опухоли и оценке взаимоотношения с соседними анатомическими структурами (КТ, МРТ). На основании рентгенограмм и томограмм изготавливали индивидуальные топометрические карты поперечного сечения на уровне расположения опухоли. Проекцию опухолевого очага наносили на кожу и формировали поля облучения, отступая от границ опухоли на 2 см. Облучение проводили с противолежащих полей размером от 6×6 см до 10×12 см, с включением в облучаемый объем одновременно опухолевого очага и верхнего барьера регионарного лимфатического оттока. При асимметрично расположенных небольших новообразованиях лучевое лечение проводили с одного поля. Использование линейных ускорителей с энергией фотонного пучка 4–10 МэВ уменьшало геометрическую погрешность, улучшая при этом глубинное распределение дозы.

Показаниями к лучевой терапии являлись большая распространенность опухоли (обширность местного и регионарного процесса), ее нерадикальное удаление (невозможность удаления всей ее ткани), неуверенность в радикальности хирургического лечения, необходимость устранения симптомов (при воздействии на область отдаленных метастазов).

С целью достижения уменьшения объема опухолевых образований и повышения вероятности их резектабельности на дооперационном этапе лучевая терапия была проведена у 9 пациентов (24%). При учете международной классификации рака щитовидной железы pTNM (UICC/AJCC, 6-я редакция 2002 г.) [10] во всех этих случаях имела место III–IV стадия опухолевого процесса; в группе было пять мужчин и четыре женщины в возрасте от 22 до 67 лет ($45,7 \pm 4,3$ лет). У всех при пальпации определялись множественные опухолевые узлы, сливающиеся в конгломерат, отмечалось вовлечение в процесс сосудисто-нервного пучка. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) размеры узлов варьировали от 1 до 7,5 см ($3,4 \pm 1,6$ см); они локализовались преимущественно на боковой поверхности шеи. В силу этих обстоятельств проведение лучевой терапии на первом этапе лечения можно было считать единственным возможным лечебным мероприятием и позволяло надеяться на регрессию или стабилизацию роста опухолевых узлов, улучшение общего состояния, снятие болевого синдрома, а в ряде случаев на переход неоперабельных форм опухоли в операбельные.

У 27 (71 %) больных, 17 женщин и 10 мужчин, в возрасте от 24 до 55 лет ($41,8 \pm 1,9$ лет) ДЛТ проводилась на втором этапе лечения, из них в 22 наблюдениях ЛТ была проведена после хирургического лечения в связи с неуве-

ренностью в его радикальности. Большинство пациентов в этой группе имели распространенные формы заболевания, в 68% (15 больных) III–IV стадии. В зону облучаемых тканей включалась область ложа ЩЖ и бокового лимфоколлектора шеи. СОД колебалась от 44 до 60 Гр. Как дополнительный этап лечения, лучевая терапия в послеоперационном периоде была выполнена в пяти наблюдениях на область остаточной опухолевой ткани. Курс ЛТ проводился по традиционной методике суммарной очаговой дозой 60 Гр с использованием бустирования (концентрации полей) на остаточную опухолевую ткань у двух больных, а в остальных трех наблюдениях — на ложе ЩЖ и зоны регионарного лимфооттока.

В дополнение, в анализируемой нами группе двум больным (мужчине 32 лет и женщине 56 лет), с паллиативной целью в послеоперационном периоде был проведен курс симптоматической лучевой терапии разовой очаговой дозой 5 Гр, через день — до СОД 25 Гр на отдаленные костные метастазы (DIII–DIV и DXII–LIII позвонки).

Длительность наблюдения за пациентами варьировала от одного года до десяти лет ($3,1 \pm 0,4$ лет). У всех больных до и после лечения определялся уровень кальцитонина (ТКТ). Исследование концентрации ТКТ в сыворотке крови выполнялось иммунорадиометрическим методом с использованием наборов ELSA-hCT фирмы CIS-bio International (Франция). Исследование проводилось в дублях, чувствительность метода составляла 0,5 пг/мл, диапазон нормальных значений варьировал от 0 до 10 пг/мл. Статистический анализ данных проводился методом описательной статистики, частотного и корреляционного анализа, анализа выживаемости (метод Каплана-Мейера, метод Кокса). Результаты считались статистически значимыми при уровне значений меньше 0,05 ($p < 0,05$). Использовался статистический пакет SPSS, версия 18.0 (SPSS Inc.).

Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты облучения на дооперационном этапе лечения оценивались только после того, как больные получали очаговую дозу 40 Гр. В шести случаях наблюдалась регрессия опухоли (в пяти случаях на 50% и в одном на 75%). Через четыре недели после окончания лучевой терапии этим больным были выполнены хирургические вмешательства в объеме, запланированном на дооперационном этапе. Необходимо подчеркнуть, что в этих случаях мы не отмечали особых сложностей в выполнении операций.

Еще у трех больных, несмотря на достигнутую стабилизацию опухолевого процесса (опухоль уменьшилась в объеме на треть), сохранялось сращение с соседними органами, и проведение хирургического лечения было невозможно. Этим больным ДЛТ была продолжена до 60 Гр, на фоне чего отмечались лучевые реакции в виде интенсивной эритемы и сухого эпидермита. В ходе последующего наблюдения у всех больных, у которых не было выполнено хирургическое вмешательство, через менее чем три месяца от начала лучевой терапии отмечено прогрессирование заболевания. Больные умерли через два, три и шесть месяцев после

проведенного лечения. Уровень ТКТ в сыворотке крови до проведения ЛТ колебался от 1051 до 2176 пг/мл ($1757,5 \pm 247$ пг/мл). После проведенной ДЛТ уровень ТКТ продолжал оставаться на высоких значениях, от 867 до 2546 пг/мл (в среднем 1580 ± 387 пг/мл), $p > 0,05$.

Из шести пациентов, у которых ДЛТ была дополнена хирургическим вмешательством в сроки от четырех месяцев до одного года ($5,5 \pm 2,3$ месяцев), также во всех случаях отмечен рецидив заболевания. Трое больных умерли от прогрессирования метастатического процесса в течение первого года. Еще трое больных живы и продолжают наблюдаться (длительность наблюдения три, четыре и пять лет).

Как дополнительный этап лечения, лучевая терапия в послеоперационном периоде (о чем говорилось выше) была выполнена в пяти наблюдениях на область остаточной опухолевой ткани. У всех этих больных уровень ТКТ колебался от 200 до 1314 пг/мл (в среднем 857 ± 243 пг/мл). Курс лучевой терапии проводился по традиционной методике с использованием метода бустирования (концентрации полей) на остаточную опухолевую ткань у двух больных, а в остальных трех наблюдениях — на ложе ЩЖ и зоны регионарного лимфооттока. У первых двух пациентов из этой группы отмечена полная регрессия опухоли, а уровень ТКТ крови нормализовался, $p < 0,05$. У трех больных после кратковременной стабилизации был констатирован продолженный рост МКЩЖ. Уровень ТКТ после лучевой терапии достоверно не изменился по отношению к уровню ТКТ до лучевой терапии, составляя в среднем $1093,5 \pm 238,5$ пг/мл, $p > 0,05$.

Таким образом, из 14 больных, кому лучевая терапия проводилась непосредственно на опухолевую ткань в проекции ложа ЩЖ и зон регионарного лимфооттока, на первом и на втором этапах комбинированного лечения полная регрессия была достигнута у 14% (двух) больных, частичная у 50% (семи) больных, стабилизация еще у 36% (пяти) больных. Общий ответ на лечение, то есть сумма полных и частичных регрессий составила, таким образом, 64%.

Несмотря на нормализацию уровня ТКТ крови после операции, ДЛТ была проведена по традиционной методике у 10 из 22 больных. Ни у кого из них после проведенного лечения не было выявлено рецидива МКЩЖ. Уровень ТКТ после проведенного лучевого лечения продолжал оставаться на нормальных значениях, $p > 0,05$. У 12 больных ДЛТ была проведена после операции на фоне высоких значений уровня ТКТ. Концентрация ТКТ у них колебалась от 266 до 2643 пг/мл (в среднем $1289,5 \pm 377$ пг/мл). У этих больных высокие значения ТКТ сохранялись и после курса ДЛТ, $p > 0,05$. Рецидив за-

болевания в этой группе был выявлен в десяти случаях: у восьми больных в регионарных лимфоузлах в сроки от трех месяцев до пяти лет ($2,7 \pm 1,1$ лет) и у двух больных через два и три года после операции в оставшейся ткани ЩЖ. В последующем отдаленные метастазы в этой группе были выявлены у трех больных. Умерли от прогрессирования метастатического процесса в ближайшие полгода двое и один больной — через четыре года.

В группе, где ЛТ проводилась с паллиативной целью на отдаленные костные метастазы, у одного пациента удалось купировать болевой синдром, но у другого боли стали более интенсивными. При анализе данных рентгенологического исследования до и после проведенной лучевой терапии с паллиативной целью существенных изменений размеров метастазов не отмечалось. Высокий уровень ТКТ крови сохранялся как до курса лучевой терапии (9760 и 13151 пг/мл), так и после него (8932 и 12466 пг/мл, $p > 0,05$). Оба пациента погибли от генерализации опухолевого процесса через полтора и шесть месяцев после проведенного лечения.

В заключение можно прийти к выводу о том, что лучевая терапия в лечении МКЩЖ имеет ограниченное значение и может служить лишь дополнением к основному — хирургическому методу лечения. Оправдано проведение неоадьювантной ЛТ на этапе комбинированного лечения при запущенных опухолях. Однако для окончательных выводов о влиянии подобного лечения на выживаемость требуется более длительное наблюдение. Проведение дистанционной гамма-терапии методом бустирования (концентрации полей) на остаточную ткань МКЩЖ на втором этапе комбинированного лечения позволяет достичь регрессии опухоли. Использование ДЛТ в послеоперационном периоде в связи с неполной уверенностью в радикализме хирургического вмешательства и в профилактических целях нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Пропп Р.М. Рак щитовидной железы // Москва, «Медицина». — 1995—372 с.
2. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Газизова Д.О. Факторы клинического прогноза медуллярного рака щитовидной железы // Опухоли головы и шеи. — 2011. — Т. 4. — С. 48–53.
3. Brierley J., Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer // Semin. Radiat. Oncol. — 2012 — Vol. 22. — P. 254–262.
4. Dequanter D., Lothaire P. Medullary thyroid cancer: surgical results and prognostic factors // Rev. Med. Liege. — 2010— Vol. 65. — P. 450–452.
5. Mazzaferri E.L., de los Santos E.T., Rofagha-Keyhani S. Solitary thyroid nodule: diagnosis and management //

- Med. Clin. North. Am. — 1988 — Vol. 72. — P. 1177–1211.
6. Oshiro C., Kamigaki S., Arai T. et al. A case of thyroid medullary carcinoma with multiple painful bone metastases successfully treated with strontium-89 chloride // *Gan To Kagaku Ryoho*. — 2012 — Vol. 39. — P. 951–953.
7. Panigrahi B., Roman S.A., Sosa J.A. Medullary thyroid cancer: are practice patterns in the United States discordant from American Thyroid Association guidelines? // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010 — Vol. 17. — P. 1490–1498.
8. Roman S., Lin R., Sosa J.A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases // *Cancer*. — 2006 — Vol. 107. — P. 2134–2142.
9. Schwartz D.L., Rana V., Shaw S. et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer: local disease control in the modern era // *Head Neck*. — 2008 — Vol. 30. — P. 883–888.
10. Sobin L., Wittekind C. (eds.) *TNM classification of malignant tumors*, 6th edition // New York: Wiley-Liss. — 2002–239 p.
11. Stanković V., Borojević N., Dzodić R., Golubicić I. Medullary carcinoma of the thyroid gland: effect of postoperative transcatheter radiotherapy on local control and results of treatment // *Acta. Chir. Iugosl.* — 2003 — Vol. 50. — P. 125–130.
12. Strasser J.F., Raben A., Koprowski C. The role of radiation therapy in the management of thyroid cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2008 — Vol. 17. — P. 219 — 232.
13. Sugawara M., Ly T., Hershman J.M. Medullary thyroid cancer-current treatment strategy, novel therapies and perspectives for the future // *Horm. Cancer*. — 2012 — Vol. 3. — P. 218–226.
14. Terezakis S.A., Lee N.Y. The role of radiation therapy in the treatment of medullary thyroid cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2010 — Vol. 8. — P. 532–540.
15. Voutilainen P.E., Multanen M., Haapiainen R.K. et al. Long term prognosis of medullary thyroid carcinoma in 39 patients // *Ann. Chir. Gynaecol.* — 2000 — Vol. 89. — P. 292–297.

*P.A. Isaev, A.A. Ilyin, V.S. Medvedev, D.Yu. Semin,
V.V. Polkin, D.N. Derbugov, S.V. Vasilkov,
M.U. Rajapova, I.V. Chebotareva*

RADIATION THERAPY FOR MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Medical Radiological Research Center of Russian
Ministry of Health, Obninsk

The paper analyzes the effectiveness of external beam radiation therapy of medullary thyroid cancer in 38 patients. The radiation therapy of the first phase combined therapy was performed in 9 (24 %) patients: after treatment, 5 patients had a partial response, 4 — stabilization. The radiation therapy of the second phase combined therapy was performed in 27 (71%) patients: after treatment, 2 patients had a complete response (booster method), 5 — partial response, 4 — stabilization. External beam therapy has been performed in 2 (5 %) patients with palliative and symptomatic goals. Additionally has been estimated level of calcitonin in patients after combined treatment. The calcitonin level becomes normal without radiation therapy. Therefore, exposure for medullary thyroid carcinoma is questionable (exception for cases gain exposure to the rest of the tumor).

Поступила в редакцию 21.08.2013